

食生活の改善として、野菜、海藻、魚介類などを多く摂取し、肉類は脂肪の少ない鶏肉（皮、卵を除く）や子牛などにし、卵やレバーなどコレステロールの多い食品や飽和脂肪酸の多い乳製品、牛肉などはなるべく避けるといった食事療法を行う。また、運動療法を中心にした心臓リハビリテーションにより活動能力の向上、心筋灌流の改善、治療コンプライアンスの向上、QOLの改善、心血管系死亡の減少、虚血症状の軽減、粥状硬化の安定化、その後の冠動脈イベントリスクの低下などの効果が期待できるため、最適な運動療法を行う。さらに禁煙指導も非常に重要である（図8）。

筆者らは日常診療において、まずこのような生活習慣を是正するよう指導している。一部の患者では十分是正されるが、多くの場合不十分であるため、薬物療法を行うことになる。すなわち、スタチンなどを用いた脂質代謝異常の改善、降圧薬を用いた至適血圧の維持、抗糖尿病薬を用いた食前・食後血糖のコントロールを行う（図8,9）。虚血性心不全を含めた慢性心不全の二次予防には、これらの動脈硬化危険因子のコントロールが非常に重要であり、さらに虚血性不全心に対しては、血行再建を行う。虚血性不全心に対し血行再建術が施行できず、薬物療法のみ施行する場合の生命予後は不良で、特に多発性心筋梗塞による虚血性心不全症例、心室性不整脈を合併する症例は予後不良であるが、その一方で冬眠心筋が多い症例で血行再建が行われる症例は予後が良く、心不全症状も改善する。したがって、虚血性不全心に対する治療の鍵となるのは、残存心筋の有無およびその程度を正しく評価し、血行再建ができるかにかかっている。

心筋虚血に対する血行再建術としては、カテーテルを用いた経皮的冠動脈インターベンション percutaneous coronary intervention (PCI)、CABGの二つに大別される（図9）。PCIは低侵襲で血行再建が可能であるが再狭窄の問題があり、薬剤溶出性ステント drug eluting stent (DES) は再狭窄率が低いものの抗血小板薬を中止しにく

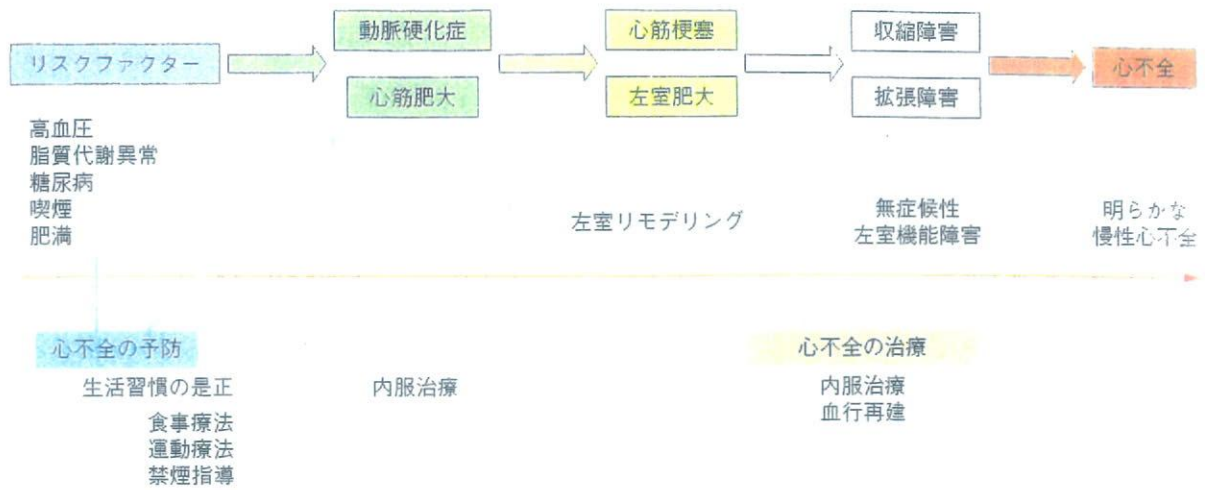
いという問題点がある。CABGの血行再建持続率は高いものの、侵襲的である。しかしながらいずれも血行再建ができる症例では、できない症例に比し、生命予後は良好であるため、積極的に血行再建を行う。なお、血行再建が不可能な症例に対しては、先進医療として、遺伝子治療や細胞療法、衝撃波治療などが有効である可能性があり、今後の新たな治療開発が待たれるところである^{9~13)}。

これらの治療でも心不全がコントロールできないような重症例では、補助循環装置、強心薬持続静注を行い、可能なら心移植、さらにはホスピスを考慮する（図9）。

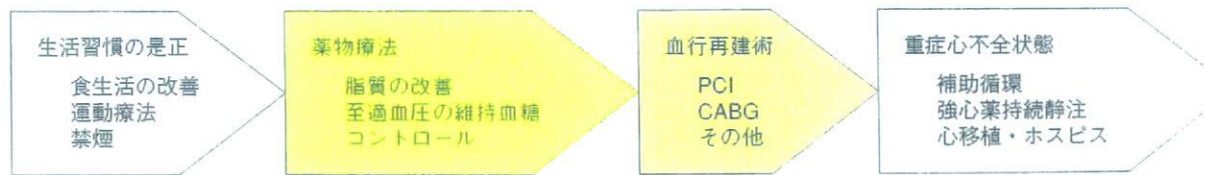
4. 虚血性不全心の疫学

現在、日本における動脈硬化性疾患による死亡率は、虚血性心疾患7.3%、脳卒中13.3%、計20.6%であり、米国の15.5%、7.6%、計23.1%と比較して決して低いレベルではなく、同等レベルまで上昇してきている（図10）。近年、わが国では食の欧米化や肥満の増加、高齢化社会への移行から、虚血性心疾患が増加してきており¹⁴⁾、今後は虚血性心疾患の発症頻度を低下させる必要がある。

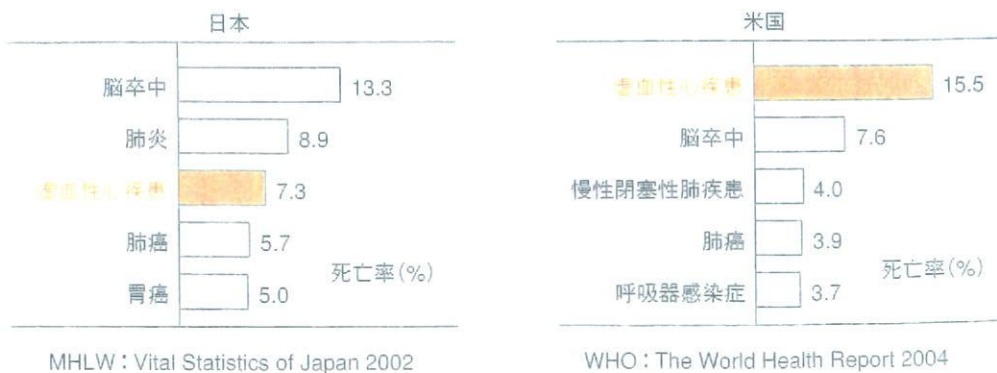
わが国では循環器領域において多施設を対象とした疫学研究データが乏しいため、慢性心不全患者の臨床像、治療内容、予後などの実態がわかっていない。図10に示したように、わが国と米国での死因別死亡率が異なることから、欧米で行われた研究結果をそのまま人種も年齢構成も異なるわが国の患者にあてはめることができないのはいうまでもなく、わが国独自の大規模な登録研究が必要である。現在いくつかの心不全コホート研究が進んでいるが、以前、九州大学の筒井らが、福岡市において慢性心不全の診断にて入院治療を受けた患者、または内科・循環器科外来で治療を受けている患者を200~400人登録し予後調査を行った結果、慢性心不全患者は、従来の大規模臨床試験の対象から除外されてきた70~80歳代が多くを占め、虚血や高血圧を基礎心疾患とし、収



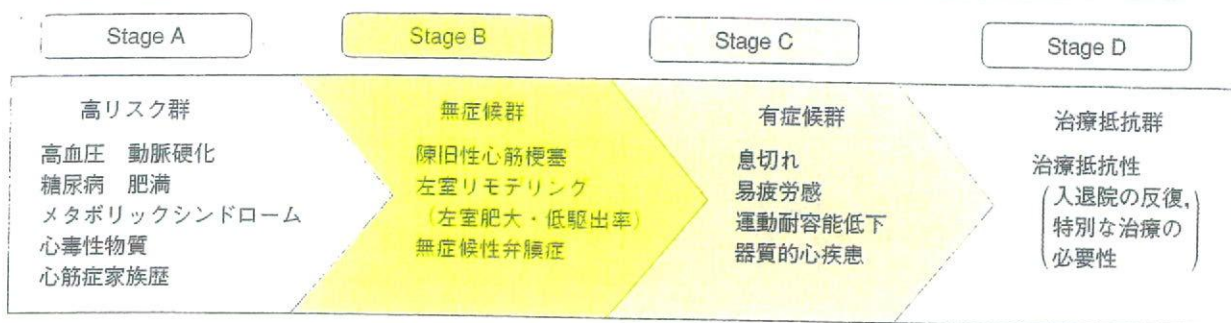
[図8] 心不全初期から末期へかけての経過と治療
リスクファクターから器質的心疾患発症を経て、心不全へ至り、各段階での治療が必要となるが、初期での予防が重要である。



[図9] 心不全病期別の治療法



[図10] 日本と米国における死因
日本における動脈硬化性疾患による死亡率は、虚血性心疾患と脳卒中を合わせ 20.6%であり、米国の 23.1%と比較して決して低いレベルではない。



[図 11] 慢性心不全ステージ分類

縮機能が正常に保たれた患者が 30% を占めること、心不全増悪による入退院を繰り返す患者が多いことを明らかにした。この福岡における研究から、心不全のうち、虚血性心不全は約 1/3 であることが示されたが、一方、米国ではすべての心不全死の 2/3 ~ 3/4 が虚血性心不全といわれており、人種・生活習慣による違いを認めた。

現在、われわれは全国 6 施設で厚生労働省研究班を組織し、慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義を検討している。メタボリックシンドロームは、内臓肥満を基盤とし、軽度の高血圧・脂質代謝異常・糖尿病を合併する病態として心血管病の成因に深く関係した病態であるが、メタボリックシンドロームが、虚血性心疾患または非虚血性心疾患を基礎疾患とする慢性心不全の発症にどのように関与しているか、またその予防や治療標的として有用か否かを全国規模で調査研究を行っている。今回、本研究班のデータベースを用いた中間報告によると、登録された慢性心不全 Stage C ~ D (図 11) の患者 2,692 名における虚血性心不全の頻度は、45% と約半数を占めた。メタボリックシンドロームを有する患者における虚血性心不全の頻度は 58%、メタボリックシンドロームを有しない患者での虚血性心不全の頻度は 39% と、メタボリックシンドロームが虚血性心不全に及ぼすリスクは約 1.5 倍高値であった。なお、慢性心不全 Stage C ~ D の患者におけるメタボリックシンドローム合併患者は全体の 33% (男性患者の 44%、女性患者の 16%) であった。これはわが国の一般住民におけるメタボリッ

[表 1] 一般人口におけるメタボリックシンドロームの割合

端野・壮瞥町	男性	17.6%
	女性	5.5%
大迫町	男性	20.2%
	女性	1.3%
東京 (検診)	男性	14.1%
	女性	1.7%
久山町	男性	21.5%
	女性	8.2%
国民健康・栄養調査 (厚生労働省)	男性	23.0%
	女性	8.9%

クシンドロームの割合が男性 15 ~ 26%、女性 1 ~ 12% と報告されている (表 1) ことから、その約 2 倍の頻度である。また、その病態の内訳は、高血圧の合併が 63%、脂質代謝異常が 70%、糖尿病が 31% と高血圧および脂質代謝異常の合併頻度が高かった。

以上より、わが国の慢性心不全において、虚血性心不全はその 1/3 ~ 半数を占め、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病以外にもメタボリックシンドロームが虚血性心不全の成因に深く関与している可能性が示唆された。今後のわが国における虚血性心不全に対する治療ターゲットに、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病のみならず、メタボリックシンドロームの加療が重要であると考えられる。

おわりに

現在、筆者らは東北地方における心不全コホートを立ち上げており、1 万人規模を登録する Chronic Heart failure Analysis and Registry in

the Tohoku district 2 (CHART-2 study) を開始している。また全国レベルでも、JCARE-CARD 研究, JCARE-GENERAL 研究, J-CHF 研究などの心不全研究が行われており, それらの結果から, 心不全の臨床像と予後との関連, 特に治療内容と予後との関連を解析することが可能になり, わが国の慢性心不全患者における予後の規定因子や治療ターゲットの決定, 各心不全治療の効果などきわめて貴重な情報を得ることができると期待される。

文献

- 1) Follath, F : Ischemic versus non-ischemic heart failure : should the etiology be determined? *Heart Fail Monit* 2001 ; 1 : 122-125
- 2) Burch, GE et al : Ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1970 ; 79 : 291-292
- 3) Lamas, GA et al : Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction : clinical course and beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am Heart J* 1991 ; 121 : 1194-1202
- 4) Flather, MD et al : Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction : a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000 ; 355 : 1575-1581
- 5) Dickstein, K et al : Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction : the OPTIMAAL trial design. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J Cardiol* 1999 ; 83 : 477-481
- 6) McMurray, J et al : The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction : an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 726-733
- 7) β Blocker Heart Attack Trial Research Group : A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982 ; 247 : 1707-1714
- 8) Yusuf, S et al : Beta blockade during and after myocardial infarction : an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985 ; 27 : 335-371
- 9) Isner, JM et al : Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *Lancet* 1996 ; 348 : 370-371
- 10) Tateishi-Yuyama, E et al : Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells : a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 427-435
- 11) Losordo, DW et al : Gene therapy for myocardial angiogenesis : initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998 ; 98 : 2800-2804
- 12) Nishida, T et al : Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004 ; 110 : 3055-3061
- 13) Fukumoto, Y et al : Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2006 ; 17 : 63-70
- 14) Kitamura, A et al : Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and the prevalence of cardiovascular risk factors among Japanese men from 1963 to 1994. *Am J Med* 2002 ; 112 : 104-109

(福本義弘・下川宏明)

Prognostic Effects of Benidipine in Patients With Vasospastic Angina: Comparison With Diltiazem and Amlodipine

Yoshihiro Fukumoto, MD, PhD,*† Satoshi Yasuda, MD, PhD,* Akira Ito, MD, PhD,† and Hiroaki Shimokawa, MD, PhD*†

Abstract: We have previously reported the changing clinical characteristics of patients with vasospastic angina (VSA) before and after the introduction of new calcium channel blockers (benidipine and amlodipine) in 1990. In this subanalysis study, we compared the prognostic effects of 3 calcium channel blockers (benidipine, diltiazem, and amlodipine) on the incidence of cardiovascular events in patients with VSA in our cohort study, where 527 patients (318 men and 209 women) enrolled after 1990 (from January 1990 to December 2002) were followed-up for a mean period of 5.2 years. There was no significant difference in the clinical characteristics among the 3 calcium channel blocker groups. Multivariate analysis demonstrated that 4 factors, including smoking, hypertension, diabetes mellitus and reduced left ventricular ejection fraction, were significant risk factors for cardiovascular events. Among the 3 calcium channel blockers examined, benidipine (n = 148) tended to be associated with a lower incidence of total events, cardiovascular events, and cerebral infarction, compared with diltiazem (n = 313) and amlodipine (n = 111). Furthermore, benidipine significantly reduced the incidence of vascular infarction events, a possible indicator of atherosclerosis, as compared with diltiazem. These results suggest that benidipine may be more useful for the treatment of VSA as compared with diltiazem and amlodipine.

Key Words: coronary artery spasm, prognosis, calcium channel blockers, benidipine

(*J Cardiovasc Pharmacol*TM 2008;51:253–257)

Coronary artery spasm plays an important role in a variety of ischemic heart diseases, not only in variant angina but also in unstable angina, myocardial infarction (MI), and

sudden death.¹ Japanese patients with angina pectoris are known to have a high prevalence of coronary spasm compared with those in Western countries, suggesting that the treatment of the spasm with calcium channel blockers would improve their prognosis. Indeed, most patients with vasospastic angina (VSA) can be controlled with calcium channel blockers with a relatively good quality of life and prognosis.^{1,2}

We have previously reported the initial results of our cohort study that enrolled 726 patients with VSA, in which we examined their changing clinical characteristics and long-term prognosis before and after the introduction of new calcium channel blockers (benidipine and amlodipine) in 1990.³ Almost all the patients (96%) were treated with calcium channel blockers and the overall survival without cardiovascular events at 5 years was good (96%). The presence of significant coronary stenosis had a negative prognostic impact both before and after 1990, whereas diabetes mellitus, smoking, and a history of MI became more influential after 1990. We thus considered that the overall prognosis of patients with VSA would continue to be good in the era of new calcium channel blockers.³ However, it remains to be examined whether there is any difference in the prognostic effects among the calcium channel blockers (benidipine, diltiazem, and amlodipine) that we used in the new era of calcium channel blockers after 1990. Indeed, it has been demonstrated that calcium channel blockers are not identical on the basis of quantitative studies on their pharmacological properties.⁴ In the present subanalysis study, we thus addressed this important clinical issue in our cohort of patients with VSA.

METHODS

Patients

From January 1990 to December 2002, a total of 573 patients with VSA were admitted to our hospital and registered in our cohort.³ They were followed-up at our hospital or related hospitals and 527 patients (318 men and 209 women) were successfully followed-up with a mean period of 5.2 (range 0.3–12.9) years (follow-up rate, 92%). The mean age of the patients was 62 years (range 31–92).

The diagnosis of VSA was made when at least one of the following criteria was met: 1) recurrent resting angina associated with ST-segment elevation of at least 2 mm in at least 2 electrocardiogram leads; and 2) epicardial coronary spasm demonstrated by coronary angiography during spontaneous

Received for publication August 26, 2007; accepted November 13, 2007.

From the *Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan; and †Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka, Japan.

Supported by the grants from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Tokyo, Japan (13307024, 15256003, and the grant from the 21st Century COE Program).

The authors report no conflicts of interest.

Reprints: Hiroaki Shimokawa, MD, PhD, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan (e-mail: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp).

Copyright © 2008 by Lippincott Williams & Wilkins

angina or angina provoked by intracoronary administration of ergonovine maleate or acetylcholine, hyperventilation, or cold pressor test.^{2,3} Coronary angiographic examination was performed in 476 patients (90%). Ninety-nine of the 476 patients (21%) had significant ($\geq 75\%$) coronary artery stenosis after intracoronary, intravenous, or sublingual nitroglycerin or isosorbide dinitrate.

Treatment

Most of the VSA patients ($n = 494$, 94%) were treated with calcium channel blockers, including benidipine ($n = 148$; Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd, Tokyo, Japan),⁵ diltiazem ($n = 313$; Tanabe Seiyaku Co, Ltd, Osaka, Japan),⁶ and amlodipine ($n = 111$; Pfizer Japan Inc, Tokyo, Japan).⁷ In the present analysis, the patients treated with nifedipine ($n = 68$) were excluded due to the relatively small number that was not enough for the present analysis. Other antianginal drugs used included nitrates (61%), β -blockers (17%), and nicorandil (15%). The compliance rate of each calcium channel blockers was good ($>90\%$) and that the doses of each drug were within equivalent therapeutic ranges.^{3,4}

Follow-up

Total events were defined as combined events of cardiac death, deaths from stroke and MI, and incidences of MI, heart failure, cerebral infarction, cerebral hemorrhage, and aortic aneurysm. Cardiovascular death included cardiac death and death from MI. Cardiovascular events included cardiovascular death and nonfatal MI. Moreover, vascular infarction events were defined as cardiovascular death, nonfatal MI, and cerebral infarction.

Statistical Analysis

The results are expressed as means \pm SD. The adjusted χ^2 test or t -test was used to compare the clinical characteristics, the use of antianginal drugs, the frequency of anginal attacks, and the use of sublingual nitroglycerin. Wald test was used to analyze the incidence of total events, cardiovascular events, cerebral infarction, vascular infarction events, and the difference among the groups treated with each calcium channel blocker. The survival curves were plotted according to Kaplan-Meier estimator. The influence of the possible prognostic factors and the effect of treatment on the prognosis were first analyzed by univariate analysis followed by multivariate analysis. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

Clinical Characteristics

Clinical characteristics of the patients with VSA treated with different calcium channel blockers are shown in Table 1. There was no significant difference in the clinical characteristics among the 3 calcium channel blocker groups.

Prognostic Effects of Clinical Characteristics

Univariate analysis showed that among the clinical characteristics of the patients with VSA, left ventricular ejection fraction (LVEF), smoking, hypertension, diabetes mellitus, previous MI, and family history of ischemic heart

TABLE 1. Characteristics of Patients With Vasospastic Angina

	Benidipine (n = 148)	Diltiazem (n = 313)	Amlodipine (n = 111)
Age (years)	65.0 \pm 9.5	61.1 \pm 10.2	63.3 \pm 9.1
Male/female	79/69	194/119	65/46
Angina attacks (attacks/month)	8.0 \pm 17.2	10.9 \pm 26.0	10.3 \pm 22.0
Use of sublingual nitroglycerin (tablets/month)	3.5 \pm 12.8	5.2 \pm 15.4	4.8 \pm 15.4
Number of diseased vessels	0.3 \pm 0.6	0.2 \pm 0.5	0.3 \pm 0.6
Coronary artery disease	33 (22.3%)	55 (17.6%)	19 (17.1%)
LVEF (%)	70.4 \pm 10.4	70.0 \pm 9.7	68.1 \pm 12.4
Smoking	46 (31.1%)	125 (41.2%)	36 (32.4%)
Hypertension	80 (54.1%)	129 (41.2%)	55 (49.5%)
Hyperlipidemia	65 (43.9%)	117 (37.4%)	50 (45.0%)
Diabetes mellitus	29 (19.6%)	51 (16.3%)	24 (21.6%)
Previous myocardial infarction	16 (10.8%)	58 (18.5%)	20 (18.0%)
Family history of ischemic heart disease	28 (18.9%)	55 (17.6%)	18 (16.2%)

Data are means \pm SD or n (%).

disease were important risk factors. Furthermore, multivariate analysis demonstrated that LVEF, smoking, hypertension, and diabetes mellitus were the significant prognostic factors (Fig. 1).

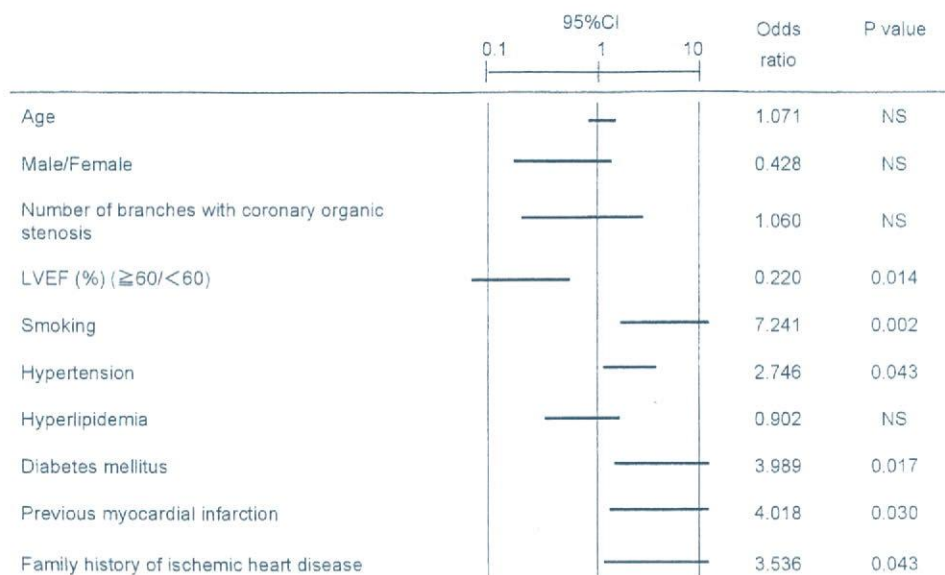
Prognostic Effects of Medical Treatment

The impact of the treatment with calcium channel blockers on the incidence of cardiovascular events in patients with VSA is shown in Table 2. Among the events examined, the incidence of MI and heart failure was relatively higher, and the incidence of cerebral infarction was higher than that of cerebral hemorrhage. The incidence of cardiac death tended to be lower in the benidipine and amlodipine groups as compared with the diltiazem group, although there was no death due to heart failure or aortic aneurysm in the present study.

We examined the prognosis of each group by multivariate analysis, using the risk factors (smoking, hypertension, diabetes mellitus, and LVEF) that were related to the occurrence of cardiovascular events as independent variables. The odds ratio for the prognostic impact of each drug is shown in Figure 2. Benidipine tended to be associated with a better prognosis in general and significantly reduced the incidence of vascular infarction events. By contrast, diltiazem was associated with a worse prognosis in general, and significantly increased the incidence of total events, cerebral infarction and vascular infarction events. Amlodipine had no significant impact on the prognosis. Thus, new calcium channel blockers launched after 1990 (benidipine and amlodipine), especially benidipine, were associated with better prognosis.

Figure 3 shows the survival rate without cardiovascular events in patients with VSA treated with each calcium channel blocker. Benidipine tended to be associated with a better prognosis than amlodipine or diltiazem. Figure 4 shows the survival rate without cerebral infarction. The prognosis was better in patients treated with benidipine or amlodipine than in those treated with diltiazem. Figure 5 shows the survival rate without vascular infarction events. Among the 3 groups, the

FIGURE 1. Prognostic effects of clinical characteristics in patients with vasospastic angina. Multivariate analysis demonstrated that left ventricular ejection fraction (LVEF), smoking, hypertension, and diabetes mellitus were the significant prognostic factors.



prognosis was better in patients treated with benidipine than in those with amlodipine or diltiazem. The follow-up period was longer in the diltiazem group as compared with the benidipine/amlodipine groups because diltiazem was launched before 1990 in Japan and some new VSA patients were already treated with diltiazem at the entry in 1990.

DISCUSSION

Calcium channel blockers are effective in patients with VSA and many drugs of this category have been launched and used in daily practice. Since some of the calcium channel blockers exert pleiotropic pharmacological effects other than simple vasodilation by inhibition of L-type calcium channels, it is highly possible that the cardiovascular effects of calcium channel blockers may substantially differ among them.⁴ However, few reports are available on what calcium channel blockers are more effective for the treatment of VSA. Thus, in the present study, we aimed to analyze the prognostic impact of the 3 calcium channel blockers (benidipine, diltiazem, and amlodipine) to clarify the difference in their prognostic effects

in our cohort study. We found that the prognostic effects of calcium channel blockers indeed varied and that benidipine was associated with a better prognosis as compared with other 2 drugs.

Difference Prognostic Effects of Calcium Channel Blockers

The present study demonstrated that benidipine improved the prognosis of VSA patients more effectively than diltiazem or amlodipine. Sakata et al⁸ reported that benidipine significantly prevented cardiovascular events compared with diltiazem in a small patient population. Ito et al⁹ also reported that the outcome of medical therapy in VSA patients was better in patients treated with benidipine than in those with other calcium channel blockers. Taken together, benidipine may be associated with a better prognosis of VSA patients as compared with diltiazem and amlodipine.

Benidipine may improve the prognosis of VSA patients through multiple mechanisms of action. First, benidipine exerts anti-atherosclerotic effects. Indeed, benidipine is more effective than other calcium channel blockers in terms of antioxidant

TABLE 2. Influence of Medical Treatment on the Incidence of Cardiovascular Events in Patients With Vasospastic Angina

Event	Benidipine (n = 148)		Diltiazem (n = 313)		Amlodipine (n = 111)		P Value
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Cardiac deaths	0	(0)	9	(2.9)	1	(0.9)	0.067
Deaths from MI	1	(0.7)	2	(0.6)	1	(0.9)	>0.2
Deaths from stroke	1	(0.7)	4	(1.3)	1	(0.9)	>0.2
MI	3	(2.0)	11	(3.5)	4	(3.6)	>0.2
Heart failure	7	(4.7)	24	(7.7)	7	(6.3)	>0.2
Cerebral infarction	2	(1.4)	14	(4.5)	2	(1.8)	>0.133
Cerebral hemorrhage	2	(1.4)	3	(1.0)	1	(0.9)	>0.2
Aortic aneurysm	2	(1.4)	4	(1.3)	2	(1.8)	>0.2

Drug	Events	95%CI			Odds ratio	P value
		0.1	1	10		
Benidipine	total events	[0.1, 1, 10]			0.656	NS
	cardiovascular events	[0.1, 1, 10]			0.323	NS
	cerebral infarction	[0.1, 1, 10]			0.287	NS
	vascular infarction events	[0.1, 1, 10]			0.303	0.015
Diltiazem	total events	[0.1, 1, 10]			1.879	0.039
	cardiovascular events	[0.1, 1, 10]			1.651	NS
	cerebral infarction	[0.1, 1, 10]			5.777	0.022
	vascular infarction events	[0.1, 1, 10]			2.358	0.017
Amlodipine	total events	[0.1, 1, 10]			0.837	NS
	cardiovascular events	[0.1, 1, 10]			0.646	NS
	cerebral infarction	[0.1, 1, 10]			0.649	NS
	vascular infarction events	[0.1, 1, 10]			0.670	NS

Cardiovascular events: cardiovascular death and non-fatal myocardial infarction
Vascular infarction events: cardiovascular events and incidence of cerebral infarction.

FIGURE 2. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina. Benidipine showed beneficial prognostic effects in general, whereas diltiazem showed worse prognostic effects. The effects of amlodipine were neutral.

effects¹⁰ and anti-inflammatory effects.¹¹ The antiarteriosclerotic effect of benidipine has also been reported in a clinical study with hypertensive patients.¹² Second, benidipine is known to ameliorate endothelial function.¹³ Endothelial dysfunction with reduced nitric oxide (NO) production causes reduced endothelial vasodilator function and enhanced vascular smooth muscle contraction.^{1,14,15} Benidipine enhances NO production in animal models of vascular remodeling^{16,17} as well as in patients with VSA.¹⁸ Third, benidipine may have greater coronary vasodilator effects than other calcium channel blockers. Indeed, it has been shown that benidipine acts more selectively on the coronary artery than other calcium channel blockers,^{19,20} has a potent antispastic effects,²¹ and is useful to treat patients with VSA resistant to diltiazem.¹⁸ These multiple effects may be involved in the beneficial prognostic effects of benidipine observed in the present study.

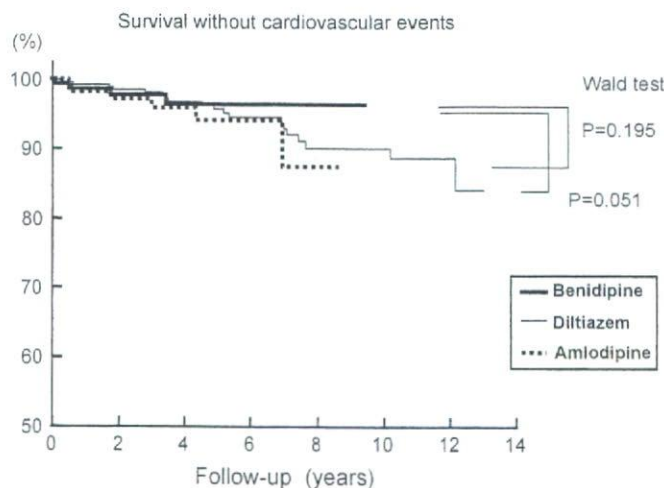


FIGURE 3. Effects of calcium channel blockers on survival without cardiovascular events in patients with vasospastic angina. Among the 3 calcium channel blockers, benidipine tended to be associated with a better prognosis of survival without cardiovascular events than diltiazem or amlodipine.

By contrast, the present study unexpectedly showed the unfavorable prognostic effects of diltiazem, particularly in terms of cerebrovascular events. Although the exact mechanism(s) for this observation is unclear, it is probably due, at least in part, to the facts that diltiazem causes less NO-mediated coronary dilation compared with dihydropyridine calcium channel blockers²² and that diltiazem does not exert any antioxidant effects.¹⁰

Incidence of Vascular Infarction Events

In the present study, vascular infarction events, defined as the combined risk of cardiovascular death, myocardial infarction, and cerebral infarction, was added to the endpoint. Cerebral infarction and myocardial infarction are caused by atherothrombotic occlusion of the cerebral and coronary artery, respectively. Thus, this combined endpoint can be regarded as

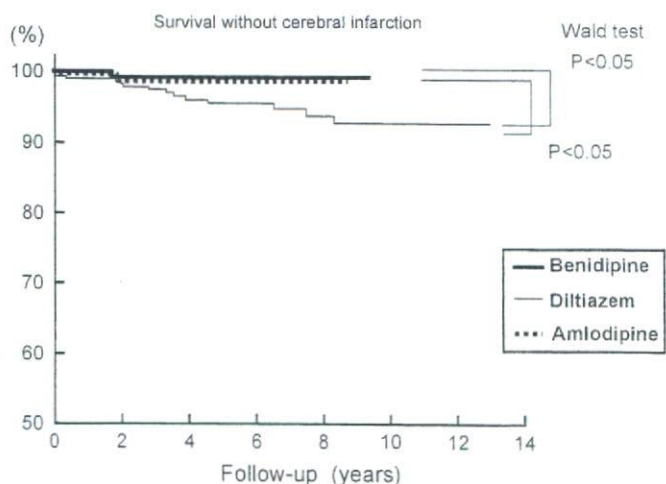


FIGURE 4. Effects of calcium channel blockers on survival without cerebral infarction in patients with vasospastic angina. Among the 3 calcium channel blockers, benidipine and amlodipine were associated with a significantly better prognosis of survival without cerebral infarction than diltiazem.

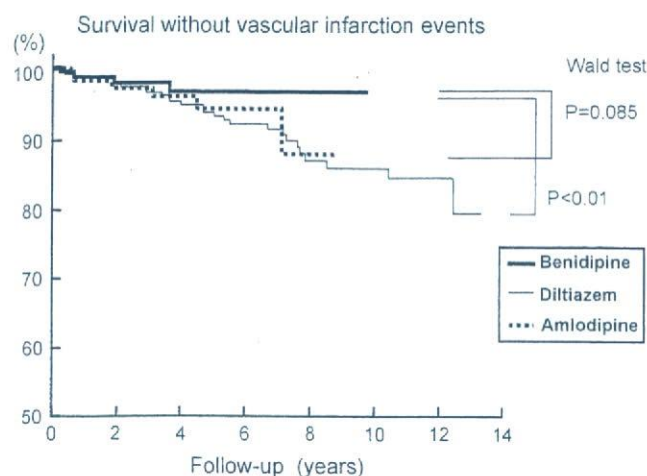


FIGURE 5. Effects of calcium channel blockers on survival without vascular infarction events in patients with vasospastic angina. Among the 3 calcium channel blockers, benidipine was associated with a significantly better prognosis of vascular infarction events than diltiazem or amlodipine.

an indicator of atherosclerosis and indeed it has been used in the large-scale clinical studies.^{23,24} In Japan, the incidence of atherosclerotic vascular disease, such as myocardial infarction and cerebral infarction, is now increasing due to the westernization of lifestyle (eg, diet) and the aging of the population, accounting for one-third of all-cause death in Japan.²⁵ Thus, it is important to note that in the present study, benidipine significantly reduced the incidence of vascular infarction events as compared with other calcium channel blockers.

Limitations of the Study

Several limitations should be mentioned for the present study. First, the present study was a retrospective and observational study. Thus, a prospective and randomized study is needed to confirm the present results, although placebo-controlled study is not feasible in VSA patients from ethical point of view. In addition, since the present study was based on the data obtained from more than 500 VSA patients, we believe that the present results should provide important information for the treatment of VSA. Second, in the present study, we only examined the prognostic effects of 3 calcium channel blockers and the effects of other calcium channel blockers remain to be examined. Third, the present study reports a single center experience. Thus, multi-center study is needed to confirm the present results. We have recently established the Coronary Spasm Association in Japan, in which 56 cardiovascular institutes have participated nationwide. It is expected that the present results will be reevaluated in a large number of VSA patients registered through those participating institutes in the future.

In conclusion, the present study suggests that benidipine has beneficial prognostic effects in patients with VSA as compared with diltiazem and amlodipine.

REFERENCES

- Mohri M, Shimokawa H, Takeshita A. Coronary artery spasm: Clinical aspects. In: Lanzer P, Topol EJ, Eds. *Panvascular Medicine, Integrated Clinical Management*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2002:921-930.
- Shimokawa H, Nagasawa K, Irie T, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. A comparative study between western and Japanese populations. *Int J Cardiol*. 1988;18:331-349.
- Ito A, Fukumoto Y, Shimokawa H. Changing characteristics of patients with vasospastic angina in the era of new calcium channel blockers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:480-485.
- Godfraind T. Calcium-channel modulators for cardiovascular disease. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2006;11:49-73.
- Maier-Lenz H, Rode H, Lenau H, et al. Benidipine hydrochloride a new calcium channel blocker of the dihydropyridine type. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerance and dose finding in mild to moderate hypertension. *Arzneimittel-Forschung*. 1988;38:1757-1763.
- Chaffman M, Brogden RN. Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1985;29:387-454.
- Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Efficacy and safety of amlodipine in vasospastic angina: an interim report of a multicenter, placebo-controlled trial. The Investigators of Study 160. *Am Heart J*. 1989;118:1128-1130.
- Sakata K, Kudo M. Efficacy of benidipine hydrochloride on cardiac event in patients with vasospastic angina without significant coronary artery narrowing: Comparison with diltiazem by case control study. *Ther Res*. 2003;24:2093-2100.
- Io K, Minatoguchi S, Nishigaki K, et al. Effects of benidipine and some other calcium channel blockers on the prognosis of patients with vasospastic angina. *Arzneimittel-Forschung*. 2007;57:573-581.
- Yao K, Ina Y, Nagashima K, et al. Antioxidant effects of calcium antagonists in rat brain homogenates. *Biol Pharm Bull*. 2000;23:766-769.
- Matsubara M, Hasegawa K. Effects of benidipine, a dihydropyridine-Ca²⁺ channel blocker, on expression of cytokine-induced adhesion molecules and chemoattractants in human aortic endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2004;498:303-314.
- Kita T, Suzuki Y, Eto T, et al. Long-term anti-hypertensive therapy with benidipine improves arterial stiffness over blood pressure lowering. *Hypertens Res*. 2005;28:959-964.
- Yamashita T, Kawashima S, Ozaki M, et al. A calcium channel blocker, benidipine, inhibits intimal thickening in the carotid artery of mice by increasing nitric oxide production. *J Hypertens*. 2001;19:451-458.
- Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm. Lessons from animal models. *Jpn Circ J*. 2000;64:1-12.
- Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation*. 1996;94:266-271.
- Kitakaze M, Node K, Minamino T, et al. A Ca channel blocker, benidipine, increases coronary blood flow and attenuates the severity of myocardial ischemia via NO-dependent mechanisms in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:242-249.
- Kobayashi N, Kobayashi K, Hara K, et al. Benidipine stimulates nitric oxide synthase and improves coronary circulation in hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 1999;12:483-491.
- Suzuki H, Yokoyama K, Akimoto Y, et al. Clinical efficacy of benidipine for vasospastic angina pectoris. *Arzneimittel-Forschung*. 2007;57:20-25.
- Karasawa A, Kubo K. Calcium antagonistic effects and the in vitro duration of actions of KW-3049, a new 1,4-dihydropyridine derivative, in isolated canine coronary arteries. *Jpn J Pharmacol*. 1988;47:35-44.
- Moriyama T, Karasawa A. Cardiovascular effects of benidipine and amlodipine in isolated tissues and anesthetized dogs. *Biol Pharm Bull*. 1994;17:1468-1471.
- Karasawa A, Kubo K, Shuto K, et al. Antianginal effects of the new calcium antagonist benidipine hydrochloride in anesthetized rats and spontaneously hypertensive rats. Electrocardiographic study. *Arzneimittel-Forschung*. 1988;38:702-707.
- Zhang X, Hintze TH. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels. *Circulation*. 1998;97:576-580.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med*. 2005;352:1293-1304.
- Herlitz J, Holm J, Peterson M, et al. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction; the LoWASA Study. *Eur Heart J*. 2004;25:232-239.
- Statistics Division, Statistics and Information Department, Ministry of Health, Labour and Welfare: Abridged life tables for Japan 2003. Tokyo: Health and Welfare Statistics Association; 2005.

49 日本人におけるメタボリックシンドローム診断の至適ウエスト周囲径とは？ —CHART-2研究からの中間報告—

東北大学大学院 循環器病態学

○多田 智洋

柴 信行

松木 美香

高橋 潤

下川 宏明

【背景】メタボリックシンドローム (Mets)は心血管疾患のリスクとされているが、日本人の至適ウエスト周囲径は議論の余地がある。【方法】現在進行中の心不全登録観察研究(CHART-2、10000人登録予定)から3529人について、Mets診断基準である高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常の数を検討した。【結果】平均数は男性2.01個、女性1.97個で、2個以上を有する割合は男性73.0%、女性73.2%だった。特に冠動脈疾患、高血圧性心疾患をもつ患者の82.2%が2個以上を有した。ROC curveによると2個以上のリスクを持つ患者ウエスト周囲径のカットオフ点は男性85.6cm、女性79.1cmであった。【結論】日本人におけるMets診断の至適ウエスト周囲径は男性85cm、女性80cmと思われた。

40 当科症例におけるメタボリック症候群の頻度と特徴

東北大学大学院循環器病態学

○柴 信行、雪下 桐子、松木 美香、大崎 静香
城戸口裕子、下川 宏明

【目的】当科に於る肥満・メタボリック症候群 (MetS) の頻度と特徴を検討。

【対象】平成18年10月から5ヶ月間に当科通院中の642名。

【結果】対象の平均年齢は64.5歳、MetSは全体の33.1%に合併。男性の合併頻度が有意に高く、虚血性心疾患・高血圧性心疾患に多く弁膜症では有意に低い頻度。次に、内臓肥満の指標とされる腹囲とBody Mass Index (BMI) の関連について検討。男性・女性ともに、腹囲とBMIは有意な良好な正の相関。女性では腹囲90cmに相当するBMIは26.93であったが、男性では、腹囲85cmに相当するBMIは22.53と正常に近い値を示した。

【結語】当科では約三分の一の症例がMetSを合併し、男性と虚血性心疾患において合併率は高かった。男性では中程度のBMI値でも内臓肥満を合併する傾向にあり積極的に腹囲を測定すべきと考えられた。

FRS-087

What is the Optimal Waist Circumference Cut-point to Diagnose Metabolic Syndrome in Japanese Population? -Interim Analysis from the CHART-2 Study-

Tomohiro Tada

Nobuyuki Shiba, Mika Matsuki, Jun Takahashi, Hiroaki Shimokawa

Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai

Background: Metabolic syndrome (MetS) has been recognized as the predictor of cardiovascular (CV) disease in general population. Central obesity has been proposed as an essential factor of the syndrome; however, the optimal cut-point of waist circumference (WC) to properly indicate Japanese patients at high risk for CV disease is still controversial. **Methods:** The study population was 3,529 Japanese patients (2,484 males and 1,045 female) with any structural heart disease, who were enrolled in our on-going cohort study named the CHART-2 Registry (N=10,000, expected). We examined the relationship between WC and the number of risk factors, which are included in the definition of MetS, such as hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance. **Results:** The average number of risk factors was 2.01 in male and 1.97 in female patients, and 73.0% and 73.2% of male and female patients had more than 2 risk factors, respectively. Importantly, patients with more than 2 risk factors accounted for 82.2 % of patients with coronary heart disease or hypertensive heart disease (N=2,167). The optimal WC cut-point to identify patients with more than 2 risk factors, obtained from the receiver-operating characteristic curve, was 85.6cm and 79.1cm for male and female, respectively. **Conclusions:** These results suggest that the appropriate cut-off point of WC is 85cm and 80cm for male and female to diagnose MetS in Japanese population.

2 心不全

メタボリックシンドロームの真の病態は、①インスリン抵抗性、②動脈硬化を惹起する脂質異常、③易血栓形成状態、④炎症状態の存在であると考えられる。特にインスリン抵抗性は本症候群の最も重要な構成要素であり、最もよく認められる客観的所見は内臓肥満である。メタ解析によると本症候群の心血管疾患発生に関するリスクは約2倍であるとされる¹⁾。慢性心不全は心血管疾患の最終像であり、アメリカ心臓病学会（AHA）の慢性心不全診断治療ガイドラインによると各ステージで適正な治療を施行しなければ増悪する進行性の疾患と考えられている。本稿では、まず心不全発症のリスクとしてのメタボリックシンドロームについて解説し、次に慢性心不全患者の予後とメタボリックシンドロームの関連について概説する。

心不全発症のリスクとしてのメタボリックシンドローム

AHA 慢性心不全診断治療ガイドラインでは、器質的心疾患も心不全症状もないが心不全のハイリスクと考えられる段階のステージ A、器質的な心疾患を有するが心不全の所見や症状のないステージ B、心不全症状が出現したステージ C、難治性で特殊な治療を必要とするステージ D の4つの段階を設けており、メタボリックシンドロームはステージ

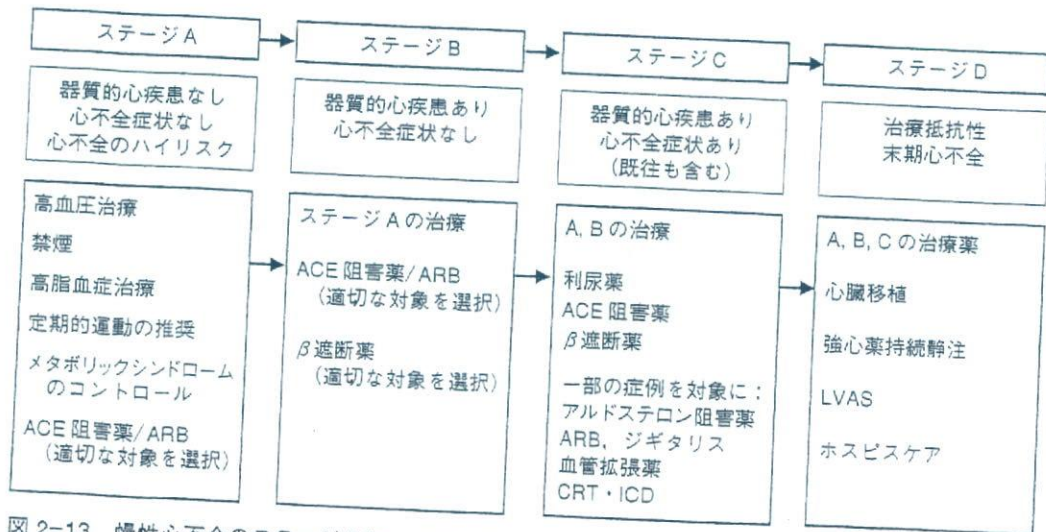


図 2-13 慢性心不全のステージ分類と治療 (文献1より改変)

Aの状態の1つとして記載されている(図2-13)²⁾。本症候群は一般住民において2型糖尿病や心血管疾患のリスクであるとされるが、心不全発症との関連ははまだ不明である。糖代謝異常、高血圧、脂質代謝異常といった本症候群の構成要素は心不全発症の確定された危険因子と認識されているから、ここではメタボリックシンドロームと、その真の病態と考えられる肥満やインスリン抵抗性と心不全発症の関連について記述する。

1 疫学研究からみたメタボリックシンドロームと心不全の関連

メタボリックシンドロームが心不全発症と有意に関連するとの報告が散見されるようになった。Third National Health and Nutrition Examination Surveyに登録された40歳以上の一般住民5,549人の解析では、メタボリックシンドロームとうっ血性心不全の発症とは有意な関連があり、その発症リスクは約2倍であった。この関連はインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRで補正すると失われ、著者らほうっ血性心不全発症にはインスリン抵抗性がより強く関与していると報告している³⁾。スウェーデンのアプサーラ地方における50歳男性2,314名を20年間追跡した研究では、登録時の高血圧、糖尿病、左室肥大、喫煙、BMIによって補正してもメタボリックシンドロームの合併は心不全を発症する有意な予測因子であった(ハザード比1.66)⁴⁾。一方、関連がないとの報告も認められる。発症後3か月以内の心筋梗塞を対象にしたGISSI-Prevenzione Trialに登録された11,323名を3.5年追跡した報告では、メタボリックシンドロームを有する症例では心血管発症リスクが有意に高かったが、うっ血性心不全発症による入院とは関連が認められなかった⁵⁾。

2 肥満と心不全の関連

肥満は糖尿病・高血圧・冠動脈疾患の発生と強い関連があるが、肥満そのものが心臓に悪影響を及ぼすことが知られている。Framingham研究によれば、肥満は心不全発症の独立した危険因子であり、BMIが $1\text{kg}/\text{m}^2$ 増加する度に男性で5%、女性で7%のリスク増加があるという。また、心不全のうち11~14%は肥満そのものに起因するという⁶⁾。肥満が心機能低下をもたらす機序として、①睡眠時無呼吸による低酸素血症の発生と、引き続き肺高血圧により右心不全になる場合、②全身の循環血液量増加と心拍出量増加を介して左心室拡大、壁応力増加そして左心不全にいたる場合、が考えられる。一方、肥満により心筋の収縮、拡張能の障害が惹起されることが若年健康女性を対象に組織ドプラーを用いた検討により報告されている。また、心筋エネルギー代謝と心筋機能には関連がある。通常の状態下では、心筋エネルギー産生は遊離脂肪酸(FFA)の循環血液からの取り込みと、そのベータ酸化の良好なバランス下で行われている。動物実験のデータからは、血清中のFFAやトリアシルグリセロールの増加はベータ酸化増加をもたらし、活性酸素種増加やCaハンドリング障害を介して心機能に悪影響をもたらすとされ、この状態は糖尿病や収縮能低下に先立って始まる。血清FFAがさらに過剰となり心筋への取り込みがベータ酸化を上回れば心筋脂肪症が発生し、アポトーシスが進行し心機能低下につながる。ヒト心不全患者の心筋では脂肪蓄積が有意に高いことが報告されており、肥満や糖尿病を合併した症例ではさらに著明である。MRスペクトロスコピーによる検討では心筋トリグリセリド量と収縮時の心筋の肥厚量は反比例していることが報告され、組織ドプラーを用

いた検討では血漿 FFA 濃度が高いほど拡張能の指標は低下すると報告されている。

3 メタボリックシンドロームから心不全に至る病態生理学⁷⁾

メタボリックシンドロームの中心的な病態はインスリン抵抗性の亢進であると考えられる。図 2-14 に概要を示したが、インスリン抵抗性亢進に中心的な役割を果たすのは、内臓肥満により増加した脂肪組織からの過剰な FFA の放出である。増加した FFA は肝臓でのグルコース・中性脂肪・VLDL の産生を亢進させ、LDL コレステロールの増加や HDL コレステロールの低下を伴う。また、FFA 増加は、骨格筋でのインスリン依存性のグルコース取り込みを抑制してインスリン抵抗性を惹起する。グルコースや FFA の増加は膵臓におけるインスリン分泌を促進し高インスリン血症をもたらす。Na の再吸収や交感神経系の亢進を起こす。一方、増加した FFA は前項で述べたように直接に心筋障害をもたらす。脂肪組織は様々なサイトカイン（アディポカイン）を分泌する内分泌臓器であり、肥大した脂肪細胞からは interleukin-6 や tumor necrosis factor alpha (TNF- α) が分泌されインスリン抵抗性を亢進させるとともに、脂肪組織の脂肪分解を進めて血中の FFA 濃度を増加させ、肝臓からのグルコースや VLDL の産生を亢進させる。また、産生の増加した plasminogen activator inhibitor-1 は凝固能亢進状態を招来する。インスリン抵抗性亢進がもたらす異常のうち血管内皮機能障害は重要である。異常な糖・脂質代謝により増加した活性酸素や活性窒素分子によって内皮由来一酸化窒素の減少が起こり、これによって生じた内皮機能障害は微小循環を障害してインスリン分布異常を惹起してインス

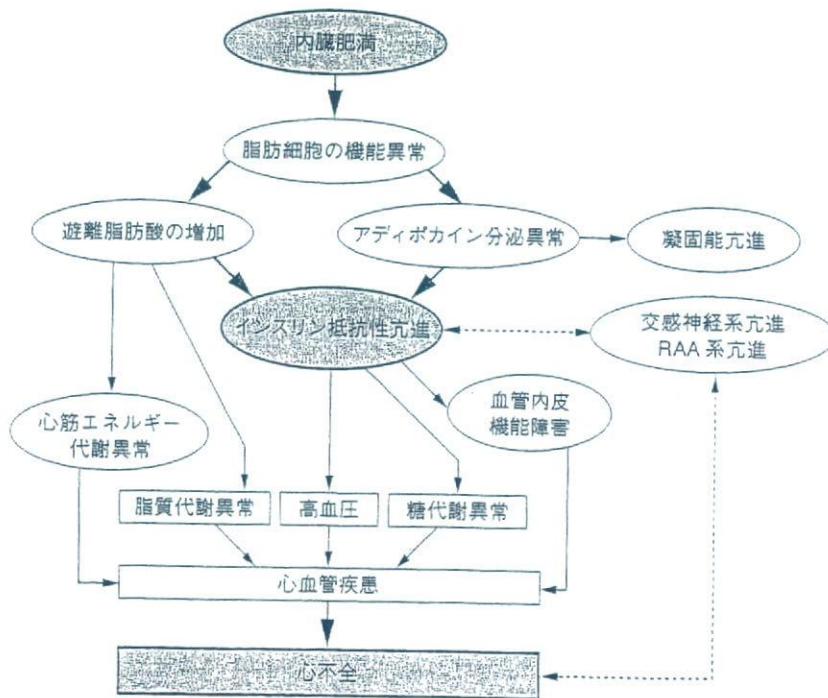


図 2-14 メタボリックシンドロームから心不全に至る病態生理
推察される主な病態生理上の関係について記した。現実にはこれらの異常がネットワークを構成して複雑な因果関係を形成するものと思われる。

リン抵抗性をさらに悪化させる。このような代謝異常や内皮機能障害はそれぞれ心血管疾患の重要なリスクと考えられているが、内臓肥満を背景にして肥大した脂肪細胞から潤沢に供給され続ける FFA と異常なアディポカイン分泌が、リスクを絶え間なく更新し続けることになる。そして心血管疾患の最終像である心不全は長期にわたるリスクに対する暴露や繰り返す心血管イベントの結果として発症してくることになると考えられる。

慢性心不全患者におけるメタボリックシンドロームの意義

メタボリックシンドロームは心不全をすでに発症した症例においてはどのような意義を有するのであろうか。慢性心不全は臨床症候群であるため、その病態は極めて不均一である。このため、本症候群の影響は背景疾患や病期などによって大きく異なることが予想される。この項では本症候群の中心的概念である肥満やインスリン抵抗性と慢性心不全患者の予後の関連について概説し、最後に、当科の慢性心不全データベースを使用した知見の一部を紹介する。

1 慢性心不全と肥満のパラドックス

慢性心不全患者における肥満と予後の関係は、一般住民のそれと同一ではない。慢性心不全患者では、むしろ病期が進行するにつれて体重減少が見られることが多い。Ankerらが平均 60 歳の慢性心不全患者 171 名の予後を検討したところ、6 カ月間で 7.5 % 以上の体重減少がみられた症例では死亡率が有意に高かった。この心臓悪液質状態は年齢、心不全症状、左室駆出率、最大酸素摂取量で補正しても有意に全死亡率と関連していた⁸⁾。これまでに報告された大規模臨床試験の結果をみると、体重の増加や高い BMI は慢性心不全患者の予後に有利な因子であることがわかる。ELITE II 研究では、最も死亡率が低かったのは BMI が 28 ~ 29 前後の症例であり、BMI 値と死亡率はいわゆる U 字型の関係を示したが、BMI が減少するにつれての死亡率増加の方がより急峻であった。また、ACE 阻害薬や β 遮断薬による治療は慢性心不全患者の体重を増加させたと報告されている。体重減少と慢性心不全の予後増悪の関連は、慢性心不全が慢性炎症性・消耗性疾患としての側面を持つことから起こっている。病態生理学的には、神経体液性因子異常や免疫学的異常が関与し、悪液質に至った症例では交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、視床下部-下垂体-副腎皮質系の有意な亢進が認められる。TNF- α などの炎症性サイトカインは有意な増加が報告されており、障害された心筋自体から産生、放出され心筋障害を増悪させると考えられるが、慢性炎症状態下における脂肪細胞の内分泌機能不全は、慢性心不全患者の破綻した内分泌環境をさらに増悪させると思われる。

2 インスリン抵抗性の亢進と慢性心不全

インスリン抵抗性の亢進は心血管疾患のリスクであるから慢性心不全患者の予後に対しても重要な意義を持つ。慢性心不全患者におけるインスリン抵抗性亢進合併の頻度は高く、その程度は心不全の重症度と相関する。また、インスリン代謝異常は心不全の血行動態異常や全身の神経体液性因子の異常とも関連している。Doehner らは、平均年齢 62 歳、平均左室駆出率 28 % の 105 名の男性心不全患者を対象にしてインスリン抵抗性の亢進の

有無と予後の関連を検討した。インスリン抵抗性がより亢進した群では左室駆出率は低く、また、インスリン抵抗性は多変量解析で有意に死亡率と関連していた⁹⁾。糖尿病は慢性心不全の予後予測因子であるが、インスリン抵抗性亢進が将来の2型糖尿病発症を促進して、より上流に存在する慢性心不全進行の重要な危険因子となっていることは容易に推察される。慢性心不全患者においては、インスリン抵抗性亢進が体重、BMI、脂肪蓄積とは独立して予後と関連することもこの推察を支持している。

3 拡張不全とメタボリックシンドローム

図2-15にVasanらによって報告された心不全発症にいたるプロセスを示したが、メタボリックシンドロームの中心構成因子である肥満は拡張機能障害発生と強く関連すると予想される。当科で2000年2月より施行している慢性心不全症例の登録事業（CHART研究：総登録数1278名）のうちVasanらによる拡張不全の定義を満たす312例を対象にしてメタボリックシンドロームと拡張不全症例の予後の関連について検討した。肥満の定義はBMI ≥ 25 とし、それ以外は日本のメタボリックシンドローム診断基準検討委員会の基準を採用した。全体の21.8%に本症候群の合併があり、構成因子のうち最も合併率が高かったのは高血圧の65.4%であった。本症候群の構成因子とその組み合わせが全死亡とどのように関連するかを検討すると本症候群を合併する症例は有意に予後不良であり、特に、肥満に加えて高血圧と糖尿病の因子を有する症例のハザードが最大であった（図2-16）¹⁰⁾。本症候群のある群とない群で背景因子を比較検討すると、合併群では有意に低年齢（63.8歳 vs 69.8歳）であったことから、拡張不全を有するメタボリックシンドロームとは、比較的若年でありながら肥満を中心に複数の心血管危険因子を有するハイリスクグループなのであると推察される。

むすび

メタボリックシンドロームと心不全の関連や推察される病態生理について概説した。本症候群の治療については別項で解説されるが、構成要素である肥満、高血圧、糖代謝異常、

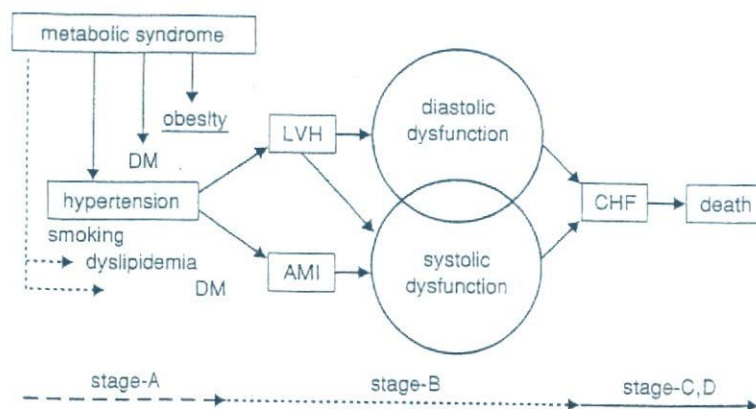


図2-15 メタボリックシンドロームと心機能障害
 (Vasan RS, et al. Arch Intern Med. 1996; 156: 1789-96 より改変)
 AMI: 急性心筋梗塞, CHF: 慢性心不全, DM: 糖尿病, LVH: 左室肥大

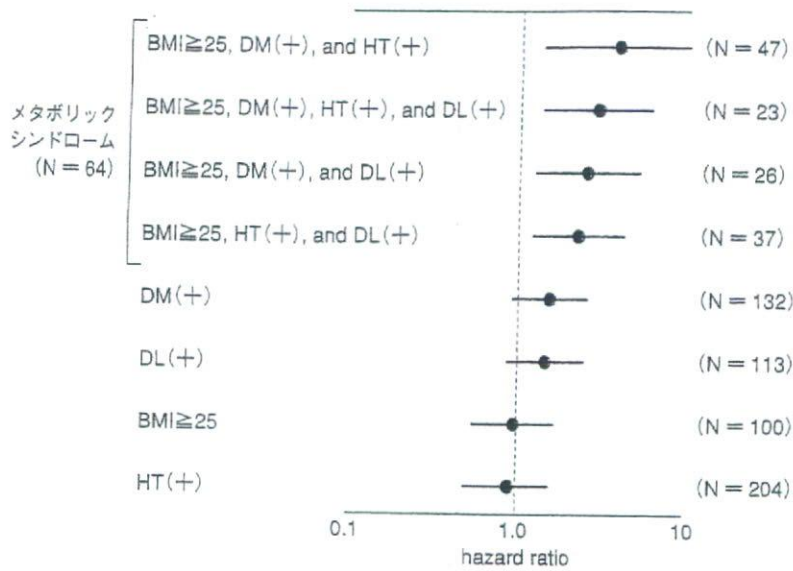


図 2-16 拡張不全の予後とメタボリックシンドロームやその構成因子の関連
 BMI: body mass index, DM: 糖尿病, DL: 脂質代謝異常, HT: 高血圧

脂質代謝異常それぞれを適正に治療することによって心不全発症は抑制されることが知られている。現在、メタボリックシンドロームのリスクの詳細な評価や、各構成要素の治療を超えた本症候群の本質に対する介入の方法や有効性について多くの検討が行われている。日本人は肥満に敏感な人種であるが、昨今若年肥満の増加が指摘されており、日本人における肥満の病的意義や介入の有効性についてのエビデンスが早急に必要である。

●文献●

- 1) Despres J, et al. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006; 444: 881-7.
- 2) Hunt SA, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: e1-82.
- 3) Li C, et al. Association of metabolic syndrome and insulin resistance with congestive heart failure: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Epidemiol Community Health*. 2007; 61: 67-73.
- 4) Ingelsson E, et al. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart*. 2006; 92: 1409-13.
- 5) Levantese G, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 277-83.
- 6) Kenchaiah S, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 305-13.
- 7) Eckel RH, et al. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-28.
- 8) Anker SD, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997; 349: 1050-3.
- 9) Doehner A, et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1019-26.
- 10) Shiba N, et al. Metabolic syndrome is a prognostic risk in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2006; 114S: II-853.

(柴 信行, 下川宏明)

日本臨牀 65 卷 増刊号 8 (2007 年 10 月 28 日発行) 別刷

医薬品副作用学

—薬剤の安全使用アップデート—

II. 副作用概論

薬効群別副作用

高脂血症治療薬

福本義弘 下川宏明

II. 副作用概論

薬効群別副作用

高脂血症治療薬

Lipid-lowering medications

福本義弘 下川宏明

Key words: スタチン, 腎機能低下, 併用注意, 筋肉痛, 横紋筋融解症

はじめに

近年我が国では、食生活の欧米化とともに高脂血症や肥満が多く認められるようになった。それに加え、高血圧、糖尿病、喫煙、ストレスなどの多くの因子が関与し、冠動脈粥状硬化が進展、その粥状硬化プラークが破綻することにより冠動脈内が血栓により閉塞して、急性心筋梗塞を発症する症例が増えている。現在、虚血性心疾患による死亡率は増加傾向にあり、日本での死亡率は第2位である。したがって急性心筋梗塞の予防には、生活習慣を是正し、これら多数のリスクファクターを修正する必要がある。そのためにはまず食生活を改善し、適度な運動を継続する習慣をつけ、禁煙、塩分制限、飲酒制限に努め、ストレスに関するカウンセリングなどを行い、更に必要に応じ薬物療法を行うことになる。

本稿では、その一環としての高脂血症の治療方法およびその意義、高脂血症治療薬の副作用について概説する。

1. 生活習慣の是正

a. 食事療法

我が国では食生活の欧米化とともにコレステロール値の増加が認められているが、その一方、

オリーブ油摂取習慣のある地中海沿岸諸国では、総コレステロール値が低く虚血性心疾患の発症頻度が低い。このことからオレイン酸のLDL低下作用が注目されている。また、青魚を多く食するエスキモーに虚血性心疾患の発症率が低いことから、青魚に多く含まれるEPA(eicosapentaenoic acid)やDHA(docosahexaenoic acid)などの ω -3系多価不飽和脂肪酸も注目を浴びている。これら不飽和脂肪酸摂取は、リポ蛋白に対する直接効果以外に血栓症の抑制や免疫反応の低下などのメカニズムによって動脈硬化形成を抑制する可能性がある。ただし動脈硬化の進展予防のために魚、野菜を多く食事に取り入れることは好ましいが、特に補助食品を使用する必要はない。

すなわち野菜、海藻、魚介類などを多く摂取し、肉類は脂肪の少ない鶏肉(皮、卵を除く)や子牛などにし、卵やレバーなどコレステロールの多い食品や飽和脂肪酸の多い乳製品、牛肉などはなるべく避ける。シヨ糖を多く含む菓子類や果糖の多い果物、アルコールの過剰摂取はトリグリセリド値を上昇させるので、これらを制限する。食物繊維は胆汁酸中のコレステロール再吸収を阻害する作用があり1日25-30g摂取するようにする。抗酸化作用のあるビタミンA、C、E摂取量の増加により心血管系のリスクが

Yoshihiro Fukumoto, Hiroaki Shimokawa: Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine 東北大学大学院医学系研究科 循環器病態学