

平成25年2月2日
第59回北陸循環器核医学研究会

『虚血性心疾患における
冠リスクファクターを再考する』

東京医科大学茨城医療センター
循環器内科 大久保信司

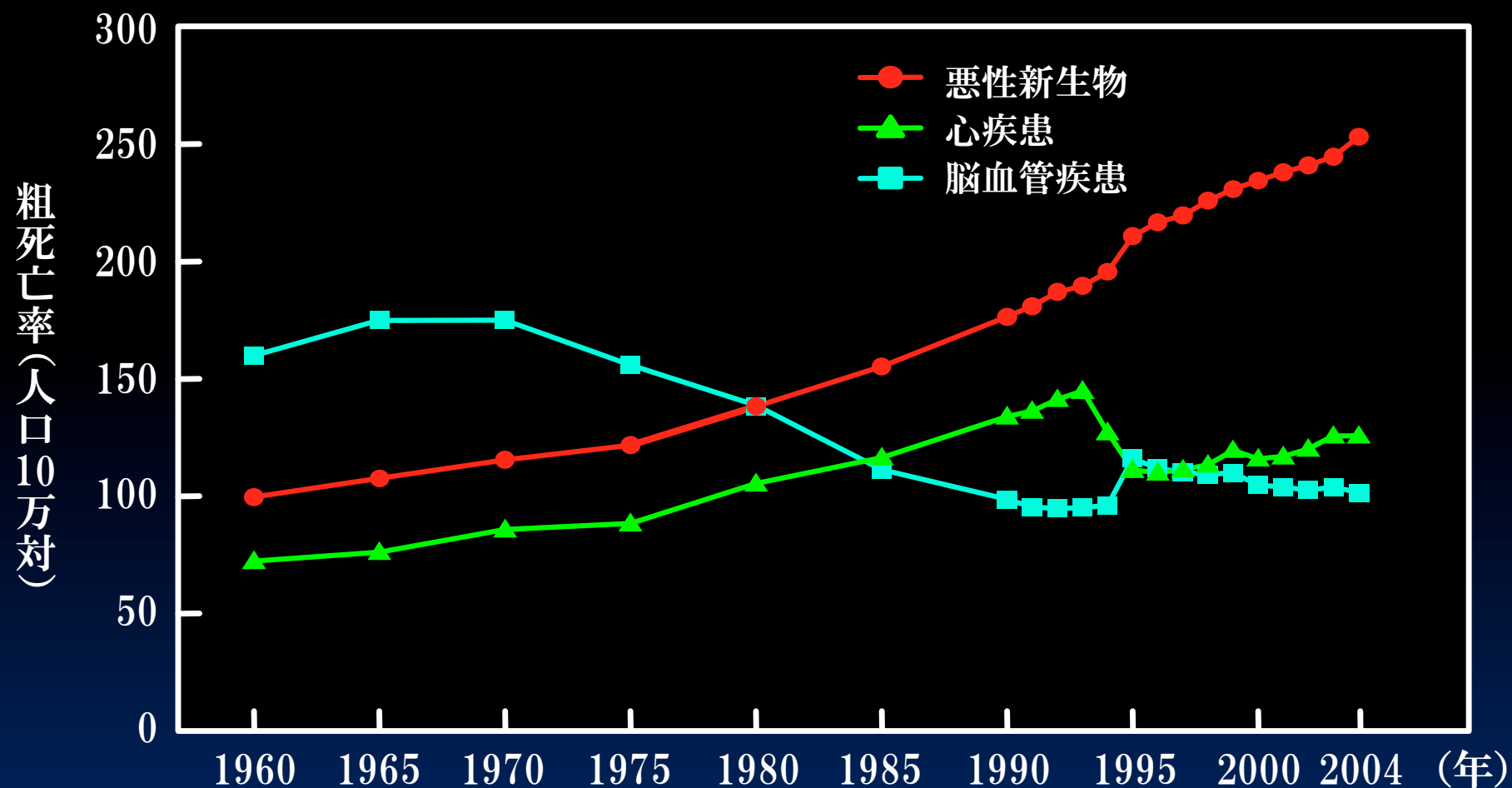
歌川広重『名所江戸百景』より

ホメオスティシス：生体恒常性

生体の内部や外部の環境が変化しても、その生体の状態が一定に保たれるという生物の性質や状態

日本人の主な死因年次推移

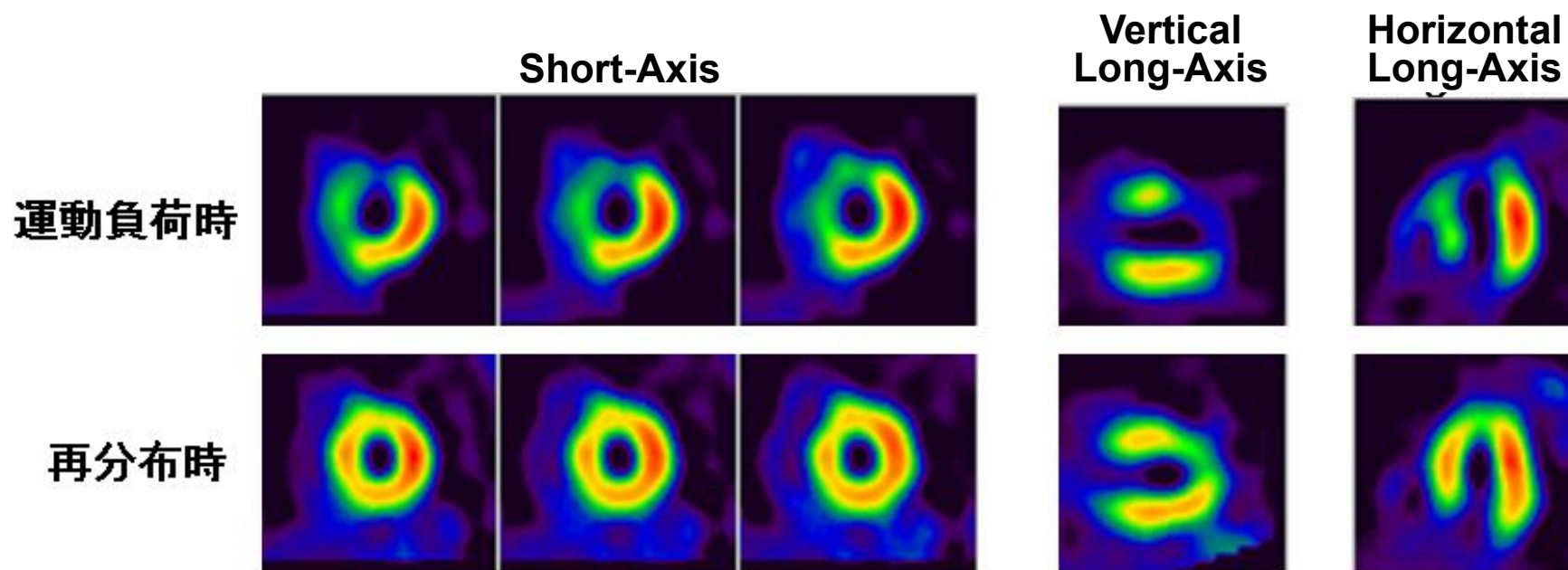
(粗死亡率)



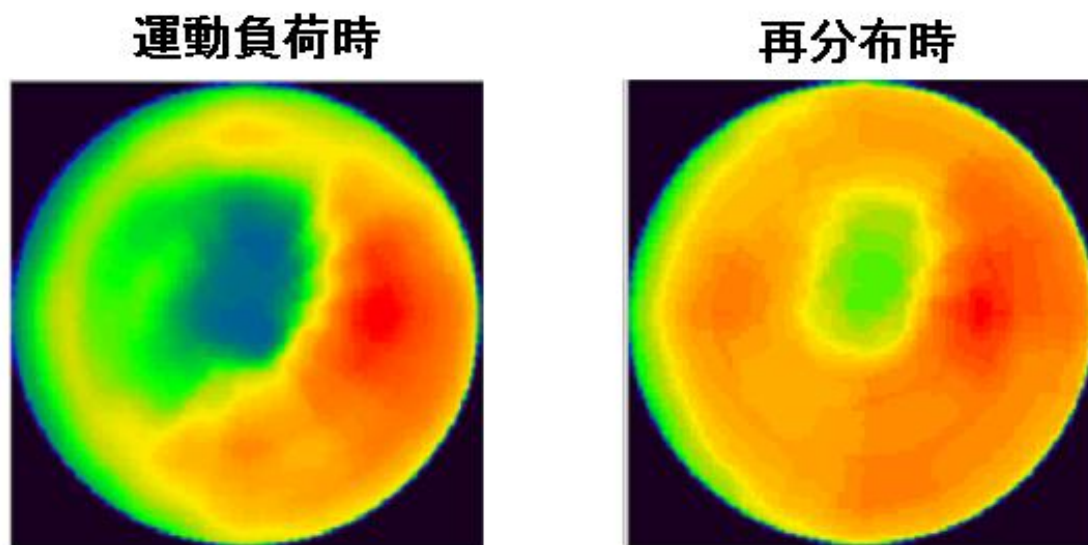
厚生労働省, 心疾患-脳血管疾患死亡統計の概況 人口動態統計特殊報告

Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

運動負荷心筋血流イメージング：労作性狭心症の一例

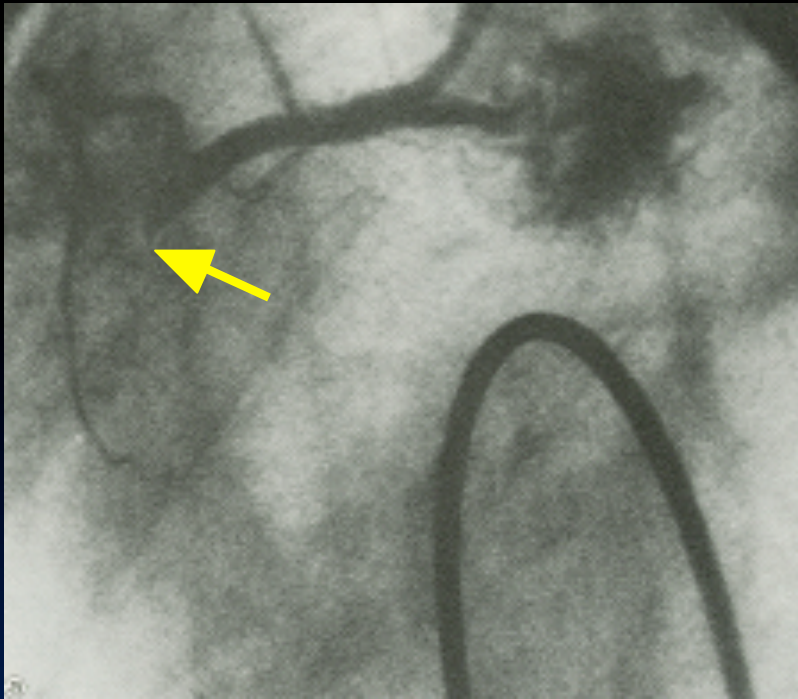


64才男性
労作性狭心症
(LAD#6 90%)
PCI前

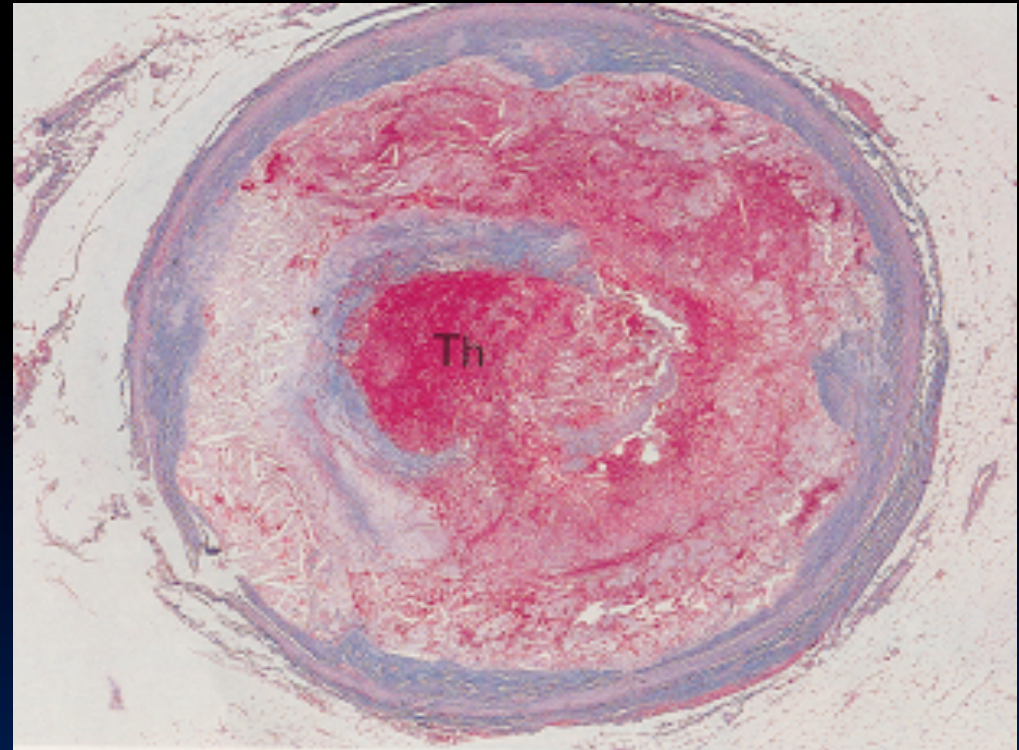


使用医薬品
201Tl
(タリウム)

急性心筋梗塞の冠動脈造影所見 と組織像の対比



冠動脈造影



組織像

冠動脈危険因子

- 喫煙
- 高脂血症
 - LDL ↑, HD ↓, レムナント(RLP-C) ↑,
 - 酸化LDL(MDA-LDL) ↑, Lp(a) ↑
- 高血圧
- 肥満
 - 内臓肥満
 - インスリン抵抗性
- 糖尿病
- 凝固・線溶系
 - フィブリノーゲン ↑, 活性化第因子(a) ↑
 - プロテインC 欠乏症, プロテインS 欠乏症,
 - 活性化プロテインC 抵抗性
 - (Factor V Leiden)
 - AT欠乏症
 - Von Willebrand Factor ↑
 - プラスミノーゲン ↓, PAI-1 ↑

- 閉経後(55 歳以上女性)
- 高ホモシステイン血症(MTHFR 遺伝子変異, B6, B12, 葉酸欠乏)
- 遺伝子異常
 - ACE 遺伝子多型(D/D type), Agtype 1 受容体遺伝子多型, βフィブリノーゲン遺伝子多型, 血小板Gpa 遺伝子多型, PAI-1遺伝子多型, EcNOS 遺伝子多型
- 感染症(慢性炎症)
 - Chlamydia pneumoniae 抗体価 ↑
 - Helicobacter pylori 抗体価 ↑
 - Herpes Simplex Virus 抗体価 ↑
 - Cytomegaro Virus 抗体価 ↑

代表的な冠動脈危険因子に的をしぼる

(1) 高血圧

(2) 糖尿病 + (高血圧)

(3) 慢性腎臓病 (微量アルブミン尿と高血圧)

代表的な冠動脈危険因子に的をしぼる

(1) 高血圧

(2) 糖尿病 + (高血圧)

(3) 慢性腎臓病 (微量アルブミン尿と高血圧)

日本人の1/3が

日本人の3人に1人が高血圧



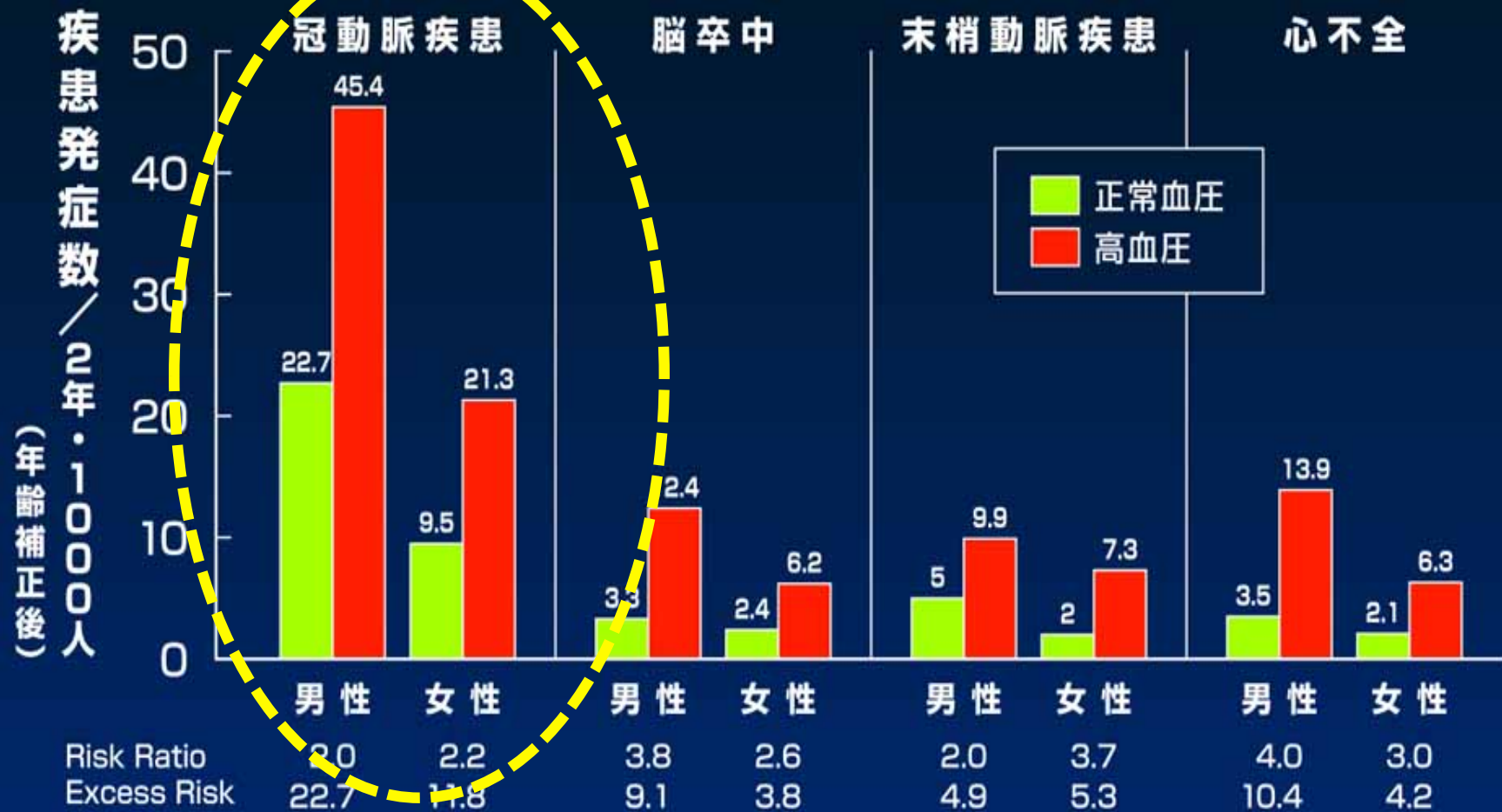
収縮期血圧2mmHg低下から推計される

脳卒中死亡・罹患および日常生活動作(ADL)低下者数,
虚血性心疾患死亡・罹患者数, 循環器疾患死亡者数の低下

血圧2mmHgの低下	脳卒中	虚血性 心疾患	循環器 疾患
死亡者の減少(人)	9127	3944	21055
罹患者の減少(人)	19757	5367	—
ADL低下者の減少(人)	3488	—	—

高血圧患者における心血管系疾患の発症

フラミンガム研究 — 高血圧患者における心血管系疾患発症リスク
対象年齢 35-64歳、観察期間 36年



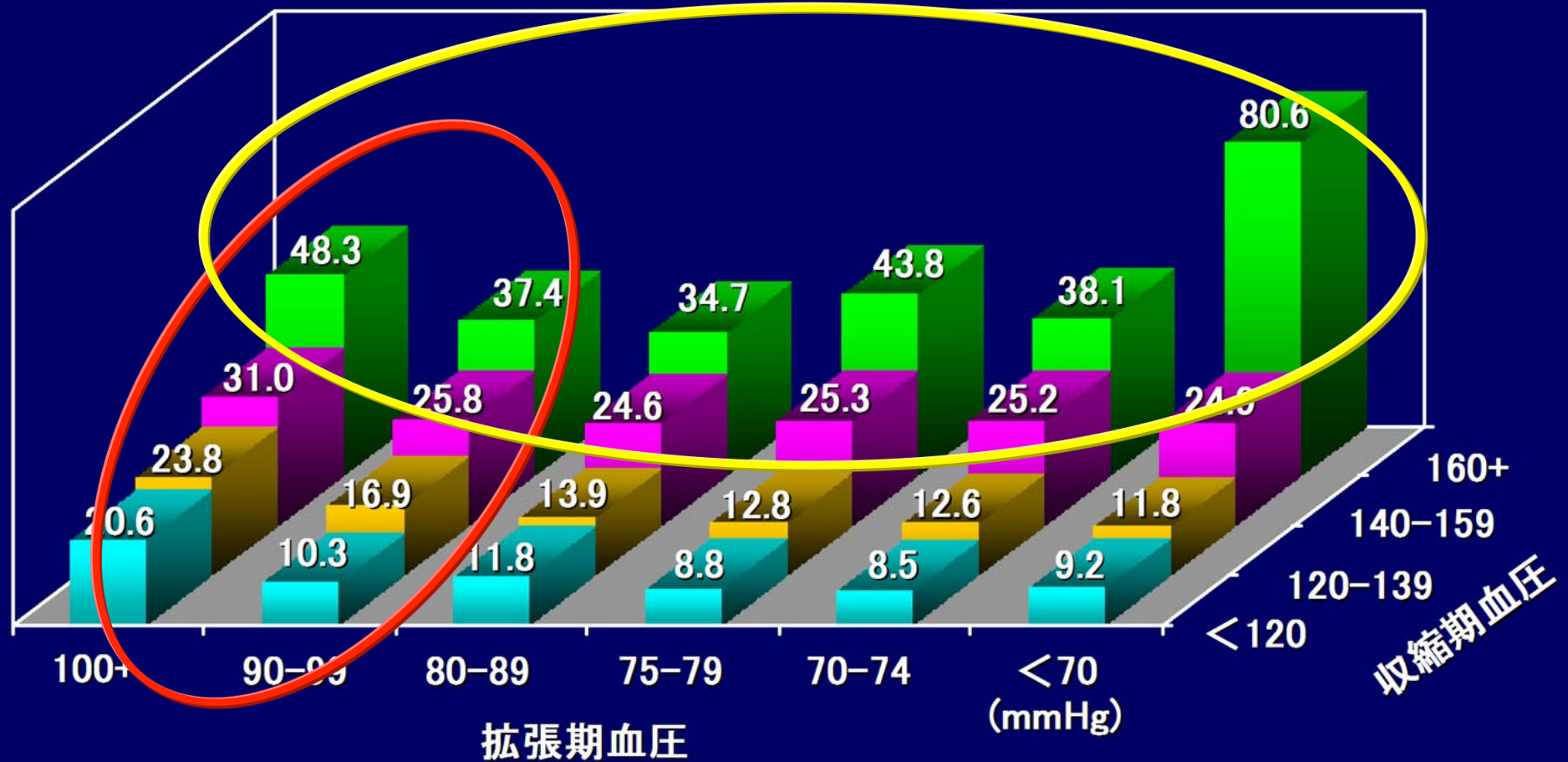
Kannel WB: JAMA 275 (24):1571-1576, 1996

Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

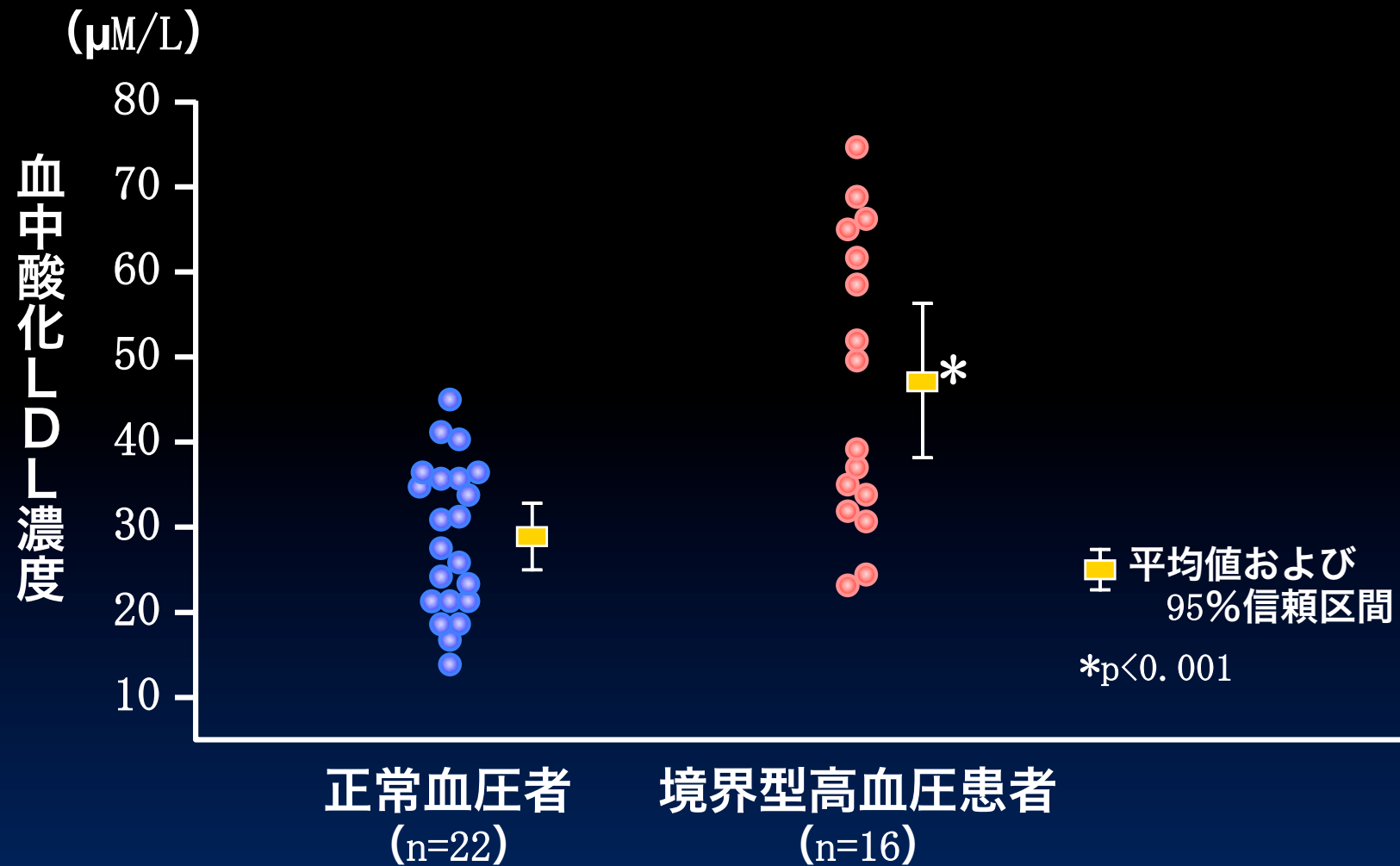
冠動脈疾患による死亡率と血圧の関係 (MRFIT)

10,000人・年あたりの冠動脈疾患死亡率*

※年齢補正



高血圧患者における血中酸化LDL濃度



高血圧

アンギオテンシンIIによる
AT1受容体を介した
血管壁への有害作用

(マクロファージ)
ACEの活性

アンギオテンシンII

NF- κ B

活性酸素
(リポキシ
ゲナーゼ)

MCP-1 x

(内皮細胞)
ACE活性

アンギオテンシンII

LOX-1
傷害

LDL

酸化LDL

(血管平滑筋)
ACEの活性

アンギオテンシンII

活性酸素
NAD(P)H
オキシダーゼ

NF- κ B

MCP-1

TGF- β
IL-6

動脈硬化

降圧目標

	診察室血圧	家庭血圧
若年者・中年者	130/85mmHg未満	125/80mmHg未満
高齢者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満
糖尿病患者 腎臓病患者 心筋梗塞後患者	130/80mmHg未満	125/75mmHg未満
脳血管障害患者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満

注：診察室血圧と家庭血圧の目標値の差は、診察室血圧140/90mmHg、家庭血圧135/85mmHgが、高血圧の診断基準であることから、この二者の差を単純にあてはめたものである。

JSH 2009

診察室血圧 130/80mmHg

家庭血圧 125/75mmHg

を目指す3疾患の治療計画

心筋梗塞後

糖尿病

CKD

第一選択薬：ARB or ACEI

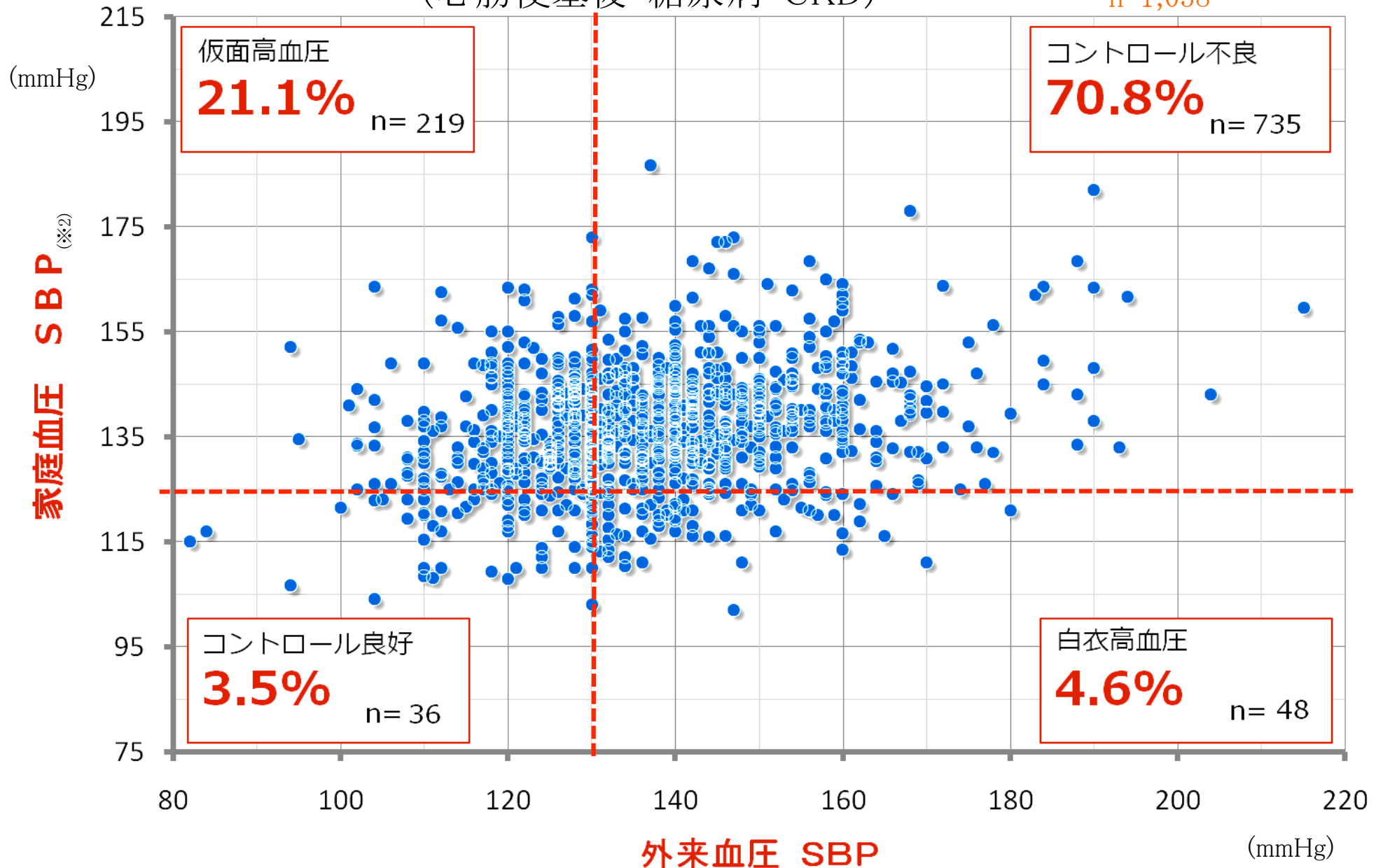
効果不十分

CCBを併用

利尿薬を併用

血圧コントロール状況 (心筋梗塞後・糖尿病・CKD)

目標値:[外来]130/80mmHg
[家庭]125/75mmHgの群
n=1,038



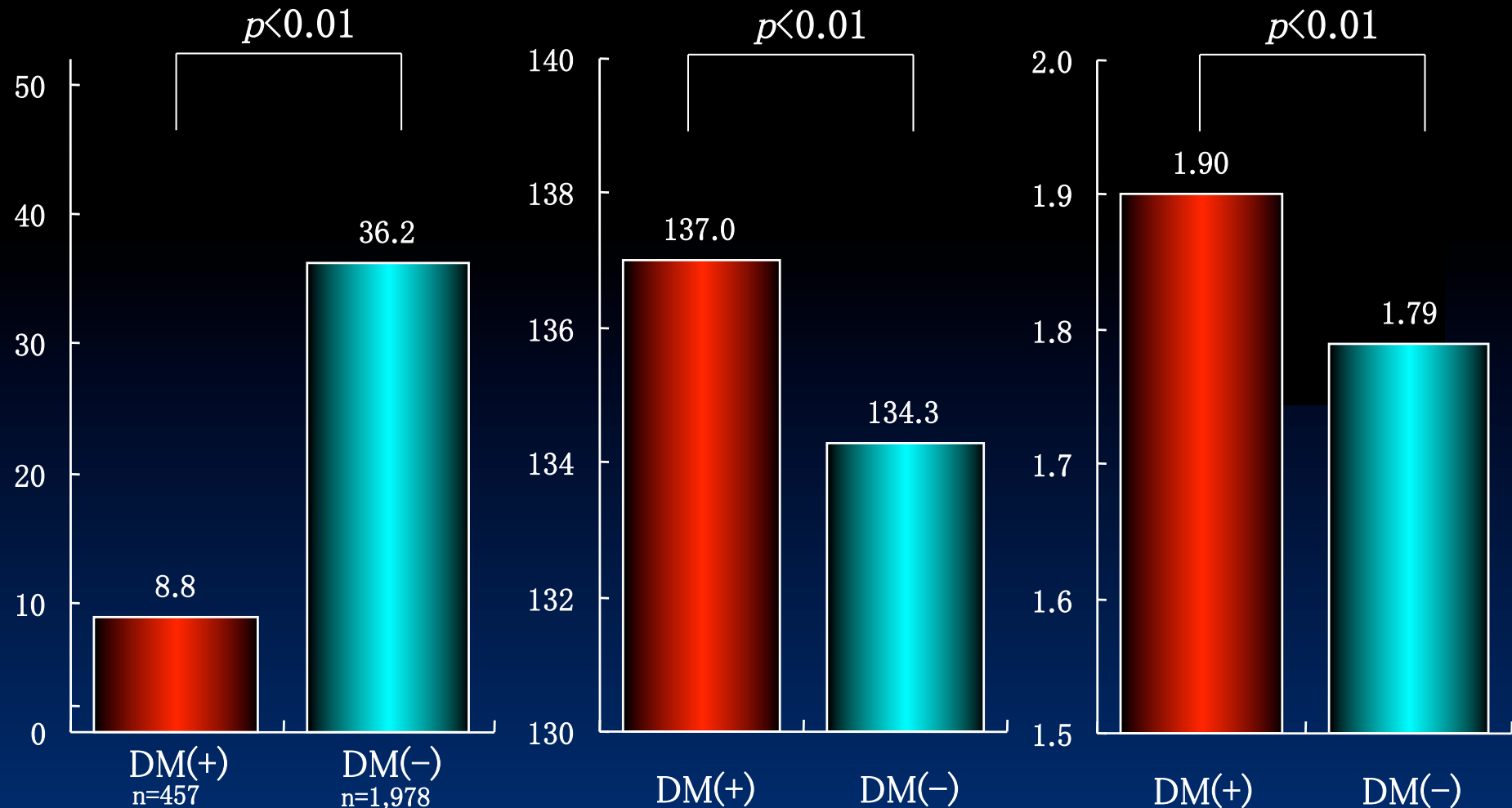
(※2)家庭血圧は起床時にて集計

糖尿病合併例の血圧コントロール状況

目標値達成率(%)

平均血圧値(mmHg)

併用薬剤数

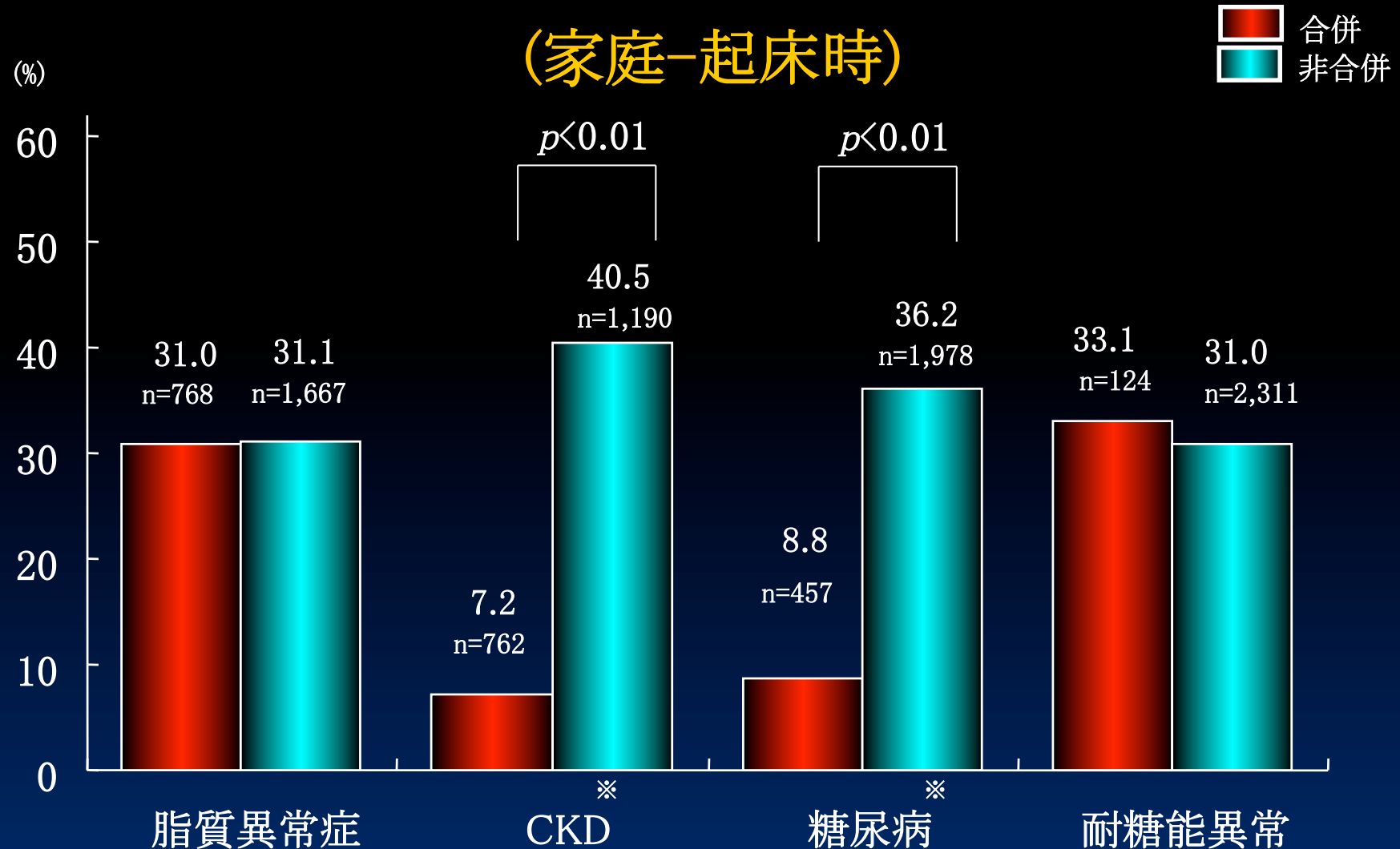
家庭(起床時)
目標値:125/75mmHg

合併症別目標達成率

※ 糖尿病,CKD,心筋梗塞後患者

目標値:125/75mmHg(家庭血圧)

目標値:135/85mmHg(家庭血圧)



代表的な冠動脈危険因子に的をしぼる

(1) 高血圧

(2) 糖尿病 + (高血圧)

(3) 慢性腎臓病 (微量アルブミン尿と高血圧)

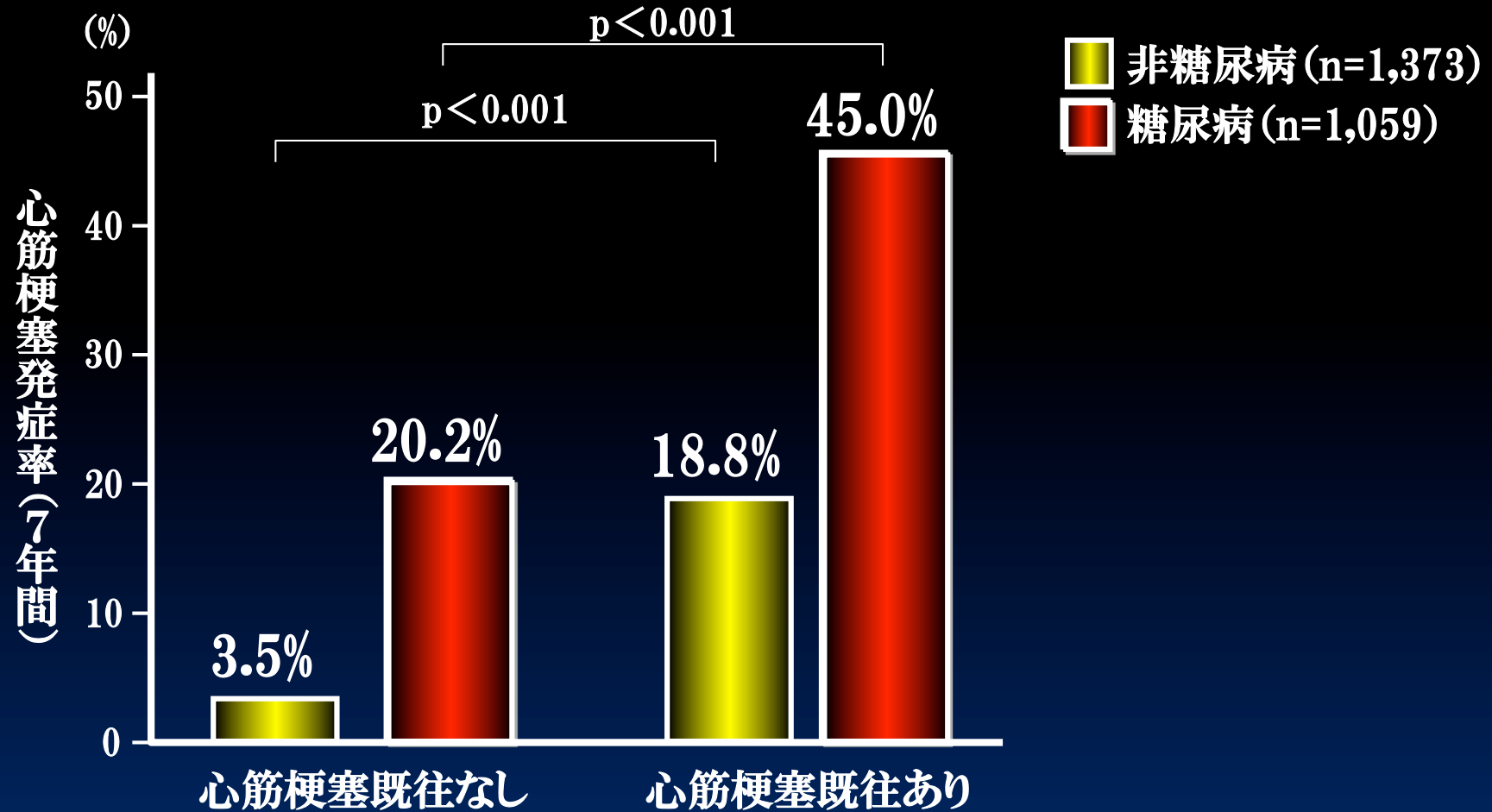
高血圧患者における糖尿病の合併

- 高血圧患者における糖尿病の頻度は血圧正常者に比して2～3倍高い (Hypertens Res 1996;19:S1-S8)
- 高血圧と糖尿病が合併すると脳血管障害や虚血性心疾患の発症頻度が大きく増加する (Diabetes Care 1989; 12:573-579)
- 端野・壮瞥町研究(The Tanno and Sobetsu study)でも、境界型糖尿病・糖尿病では収縮期血圧130mmHg以上、拡張期血圧80mmHg以上で120/80mmHg未満の至適血圧群に比べて心血管疾患による死亡率が有意に増加している。 (Therapeutic Res 2007; 28:513-525)

高血圧と糖尿病



糖尿病は心筋梗塞の強いリスク因子である (Finnish Study 7年間のフォローアップ成績)

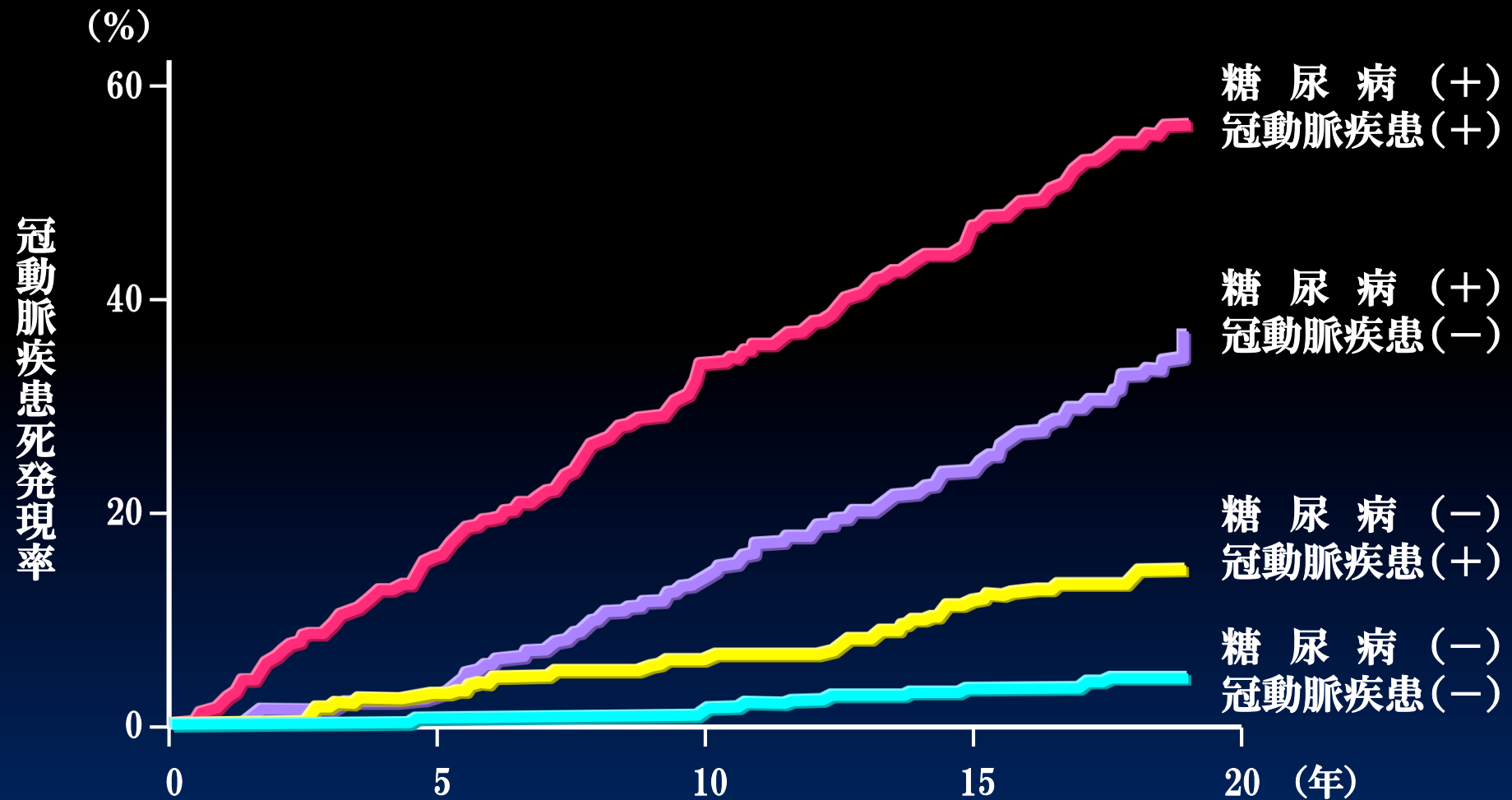


糖尿病患者 (n=1,059) と非糖尿病患者 (n=1,373) について、心筋梗塞の既往の有無別に7年間追跡した。

Haffner S.M. et al.: *N.Engl.J.Med.*, 339, 229, 1998.

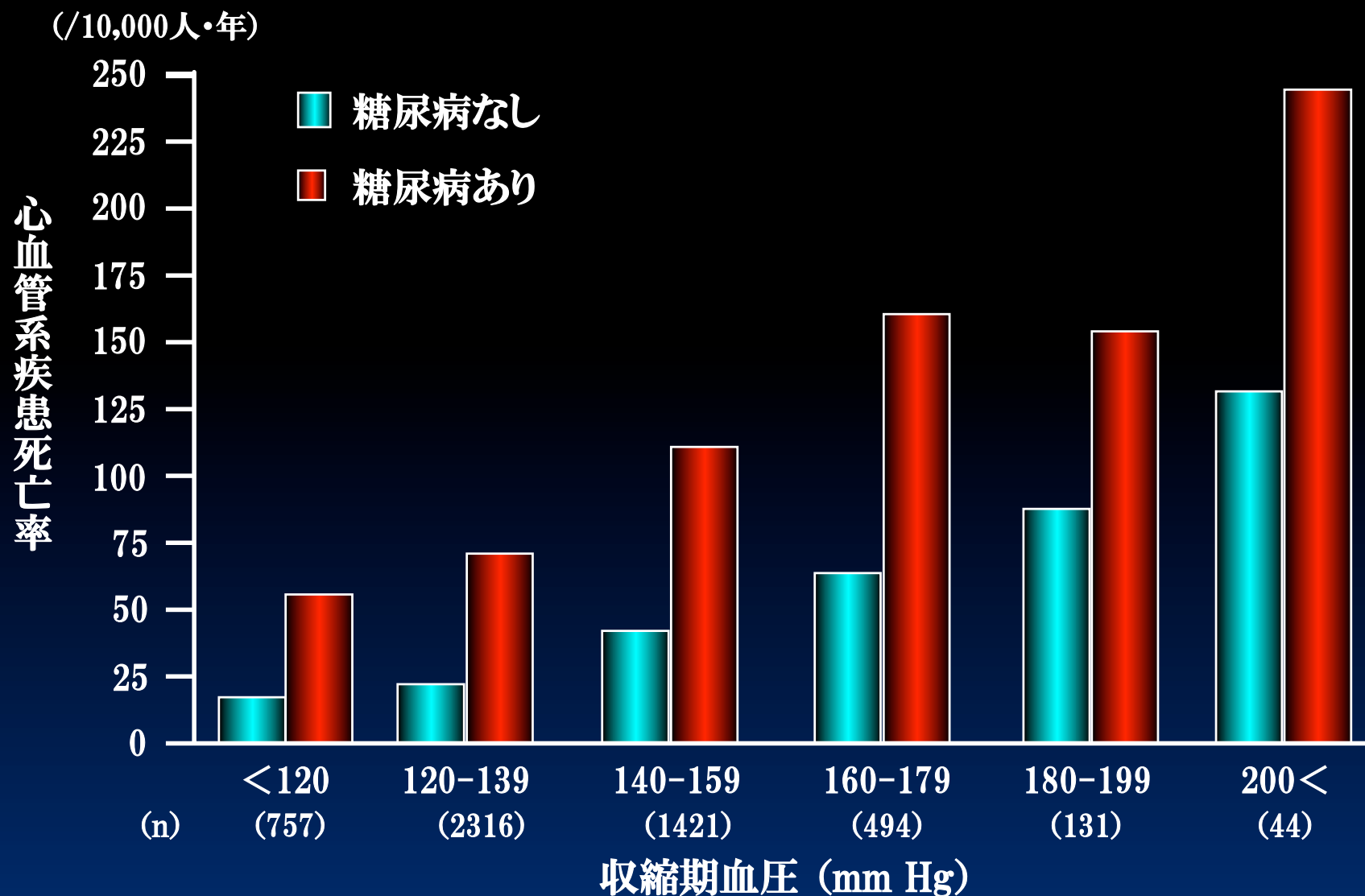
Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

糖尿病は冠動脈疾患死の強いリスク因子 (Finnish Study 18年間のフォローアップ成績)



糖尿病患者 (n=1,059) と非糖尿病患者 (n=1,373) について、冠動脈疾患 (心筋梗塞、狭心症、ECG判定による心筋虚血) の既往の有無別に18年間追跡した。

糖尿病患者における心血管系疾患死リスク ～MRFIT試験～

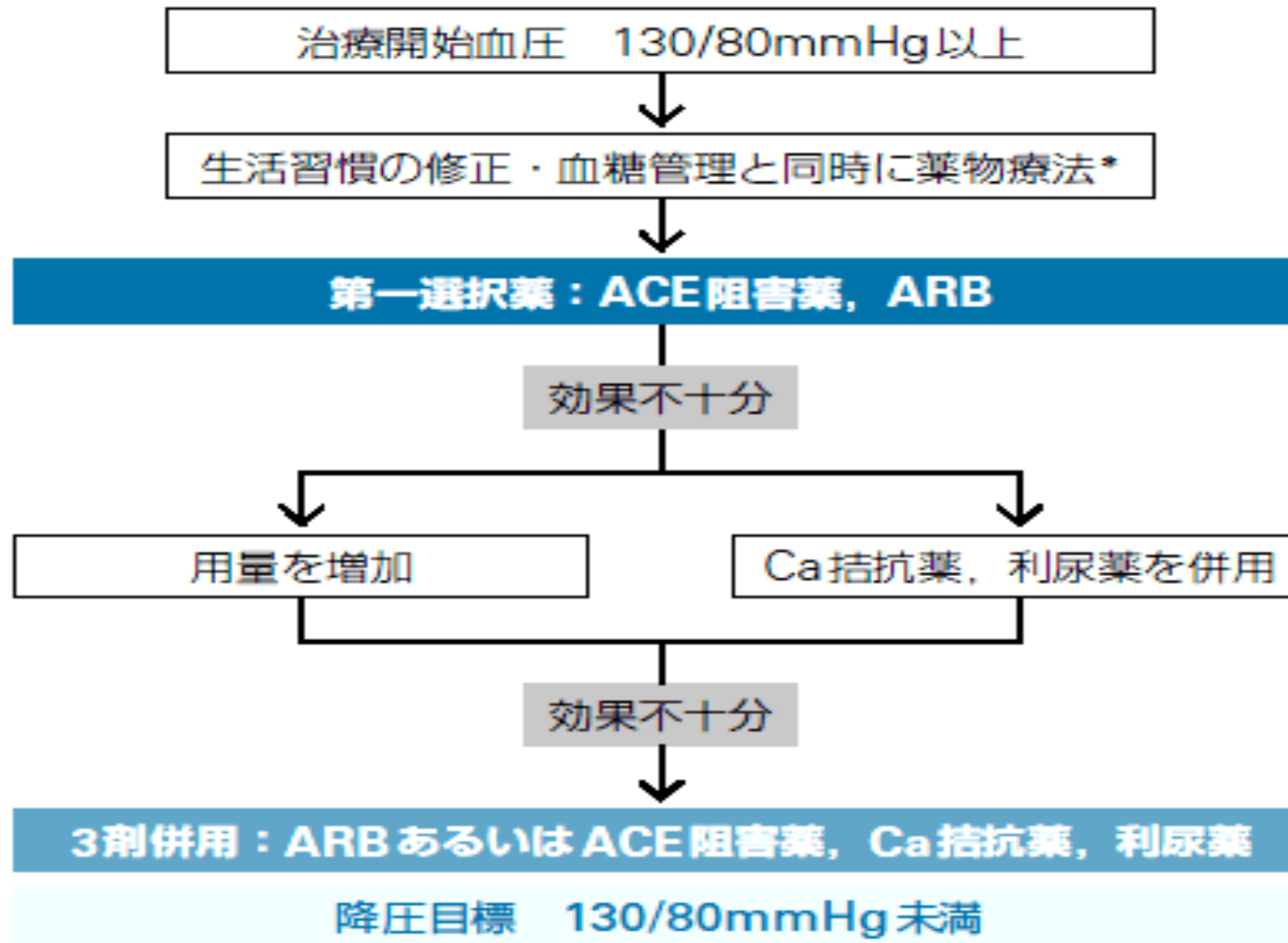


大血管合併症イベントの発症率 (JDCS 7年次中間報告)

	虚血性心疾患	脳卒中
非糖尿病患者(久山町研究)	1.6	1.9 ~ 2.3
糖尿病患者(久山町研究)	5.0	6.5
Japan Diabetes Complication Study(JDCS)	8.0	7.4
UKPDS(対照群/強化治療群)	17.4/14.7	5.6/5.0

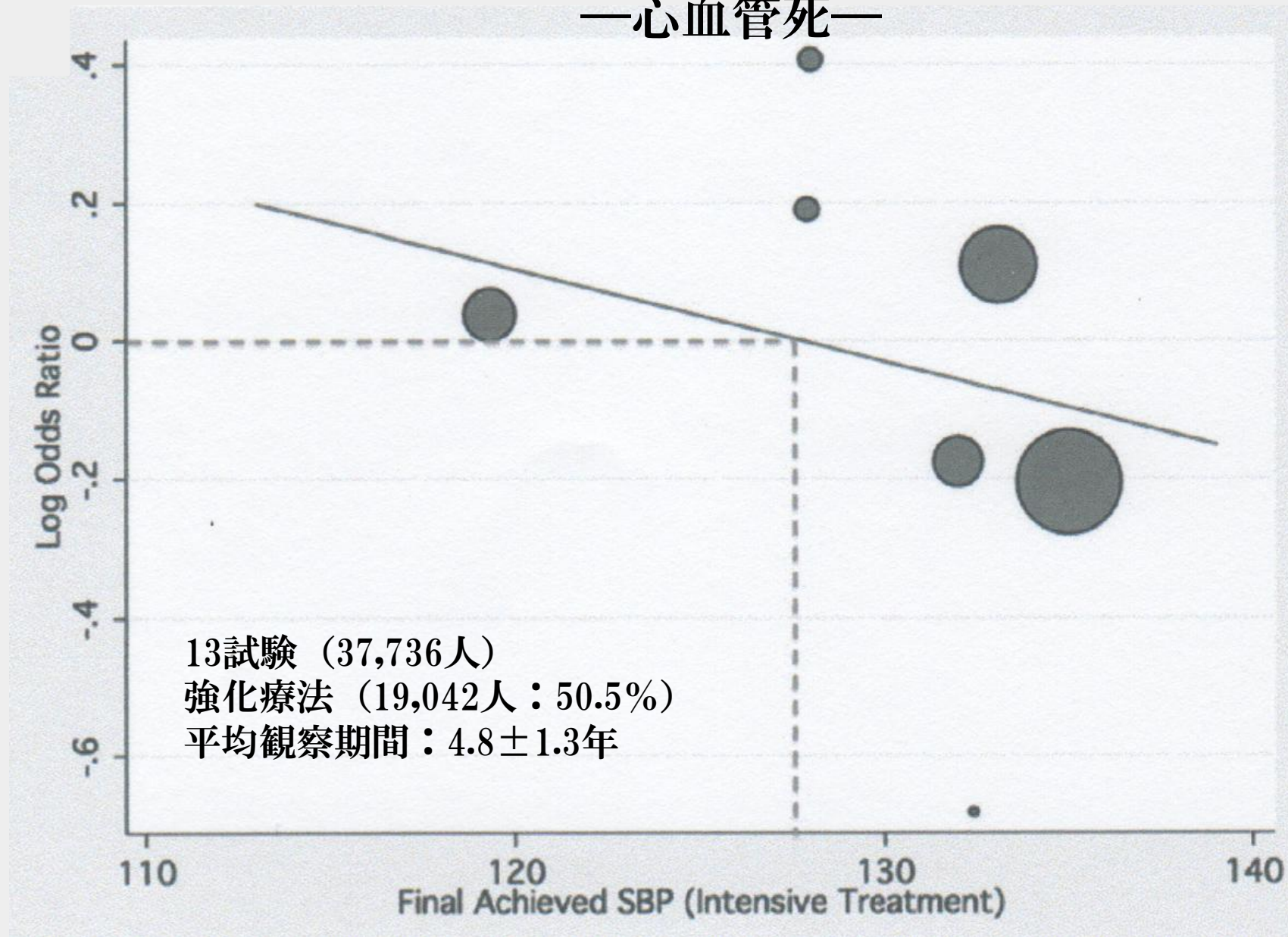
(1000人年あたりのイベント数)

糖尿病を合併する高血圧の治療計画



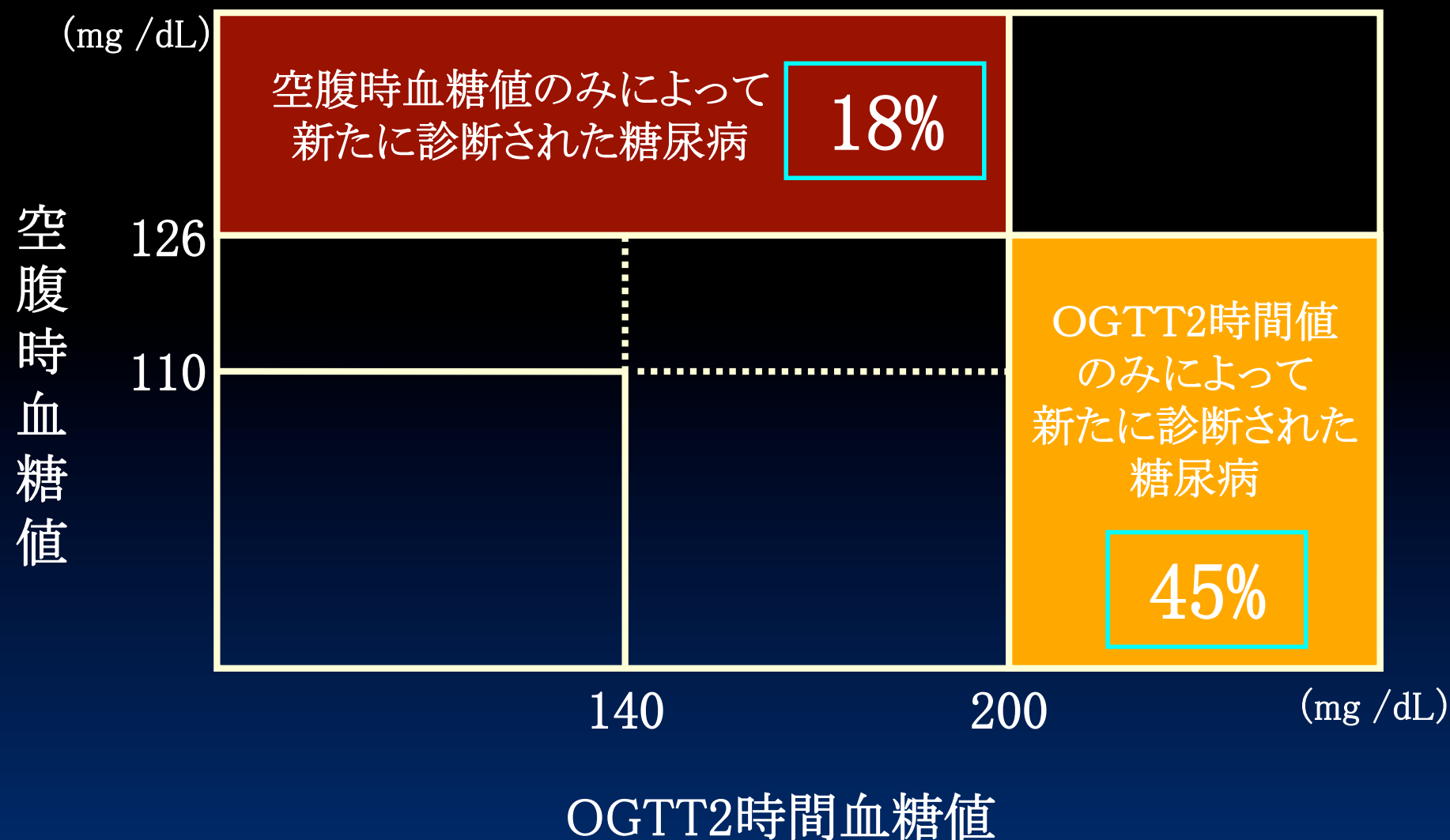
メタリグレーション解析

—心血管死—



食後高血糖と心血管疾患リスク

空腹時血糖を測定すればよいのか？



食後高血糖は有害か？

主要なエビデンスに基づくステートメント

Major evidence statement

- 食後及び糖負荷後の高血糖は心血管系疾患の独立した危険因子である 1++

その他のエビデンスに基づくステートメント

Other evidence statement

食後高血糖は

- 網膜症発症リスクの上昇と関連する 2++
- IMTの進行と関連する 2+
- 酸化ストレス、炎症、内皮機能不全の原因となる 2+
- 心筋血液量及び心筋血流の減少と関連する 2+
- 癌発症リスクの上昇と増加に関連する 2+
- 高齢2型糖尿病患者の認知機能障害と関連する 2+

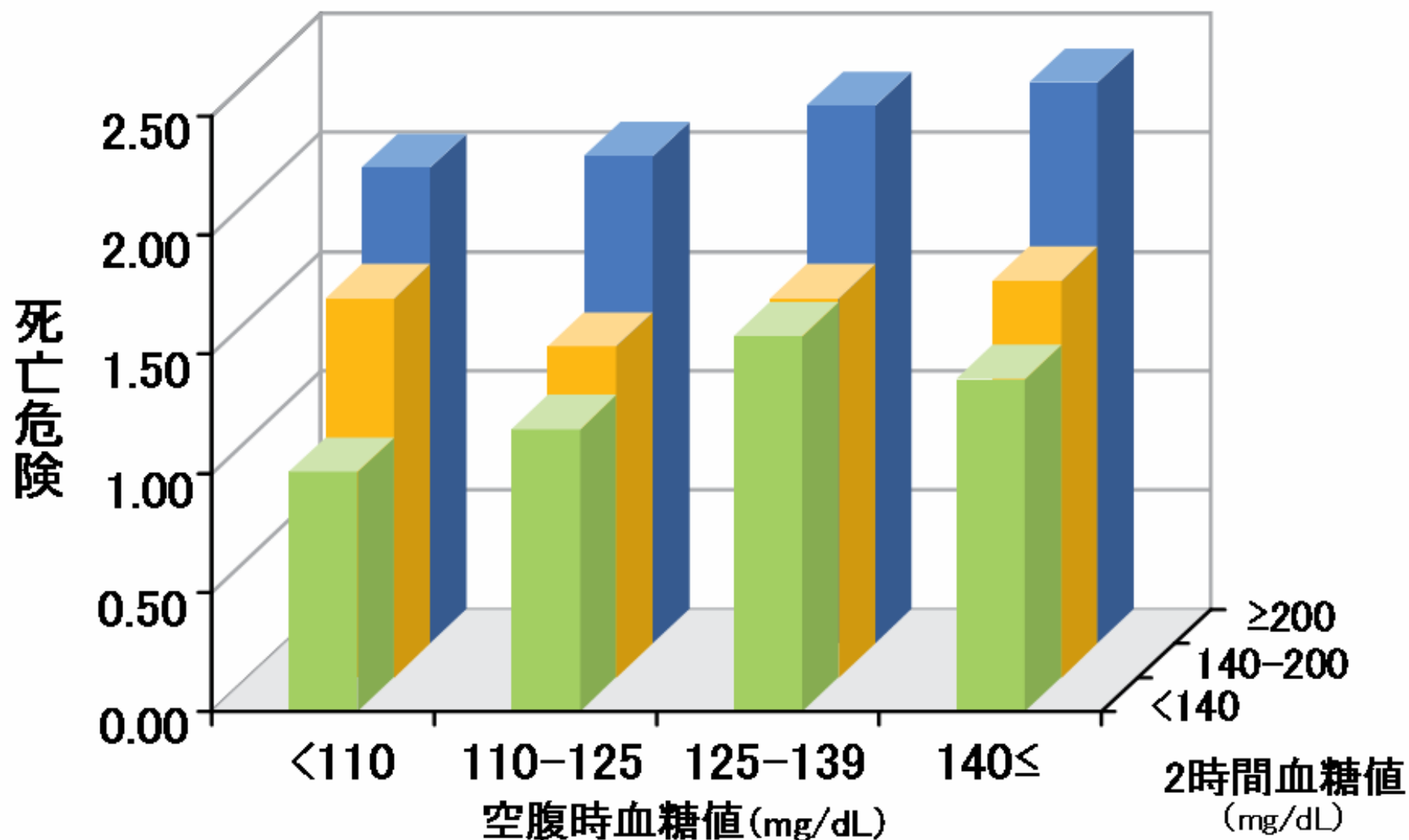
推奨

食後高血糖は有害であり
対策を講じる必要がある

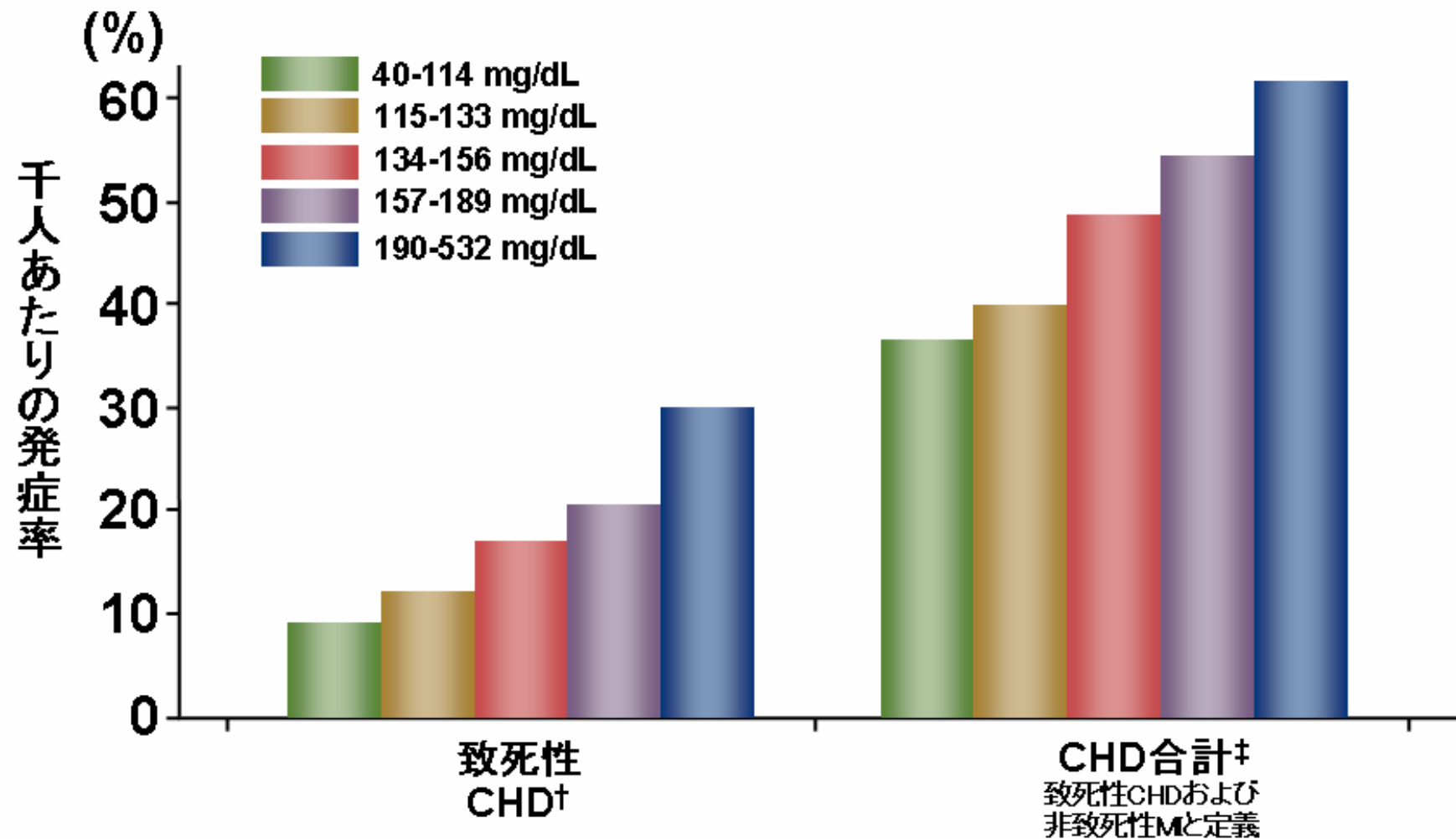
IDF 食後血糖値の管理に関するガイドライン



DECODE study: 空腹時および 2時間血糖値別の死亡の危険率



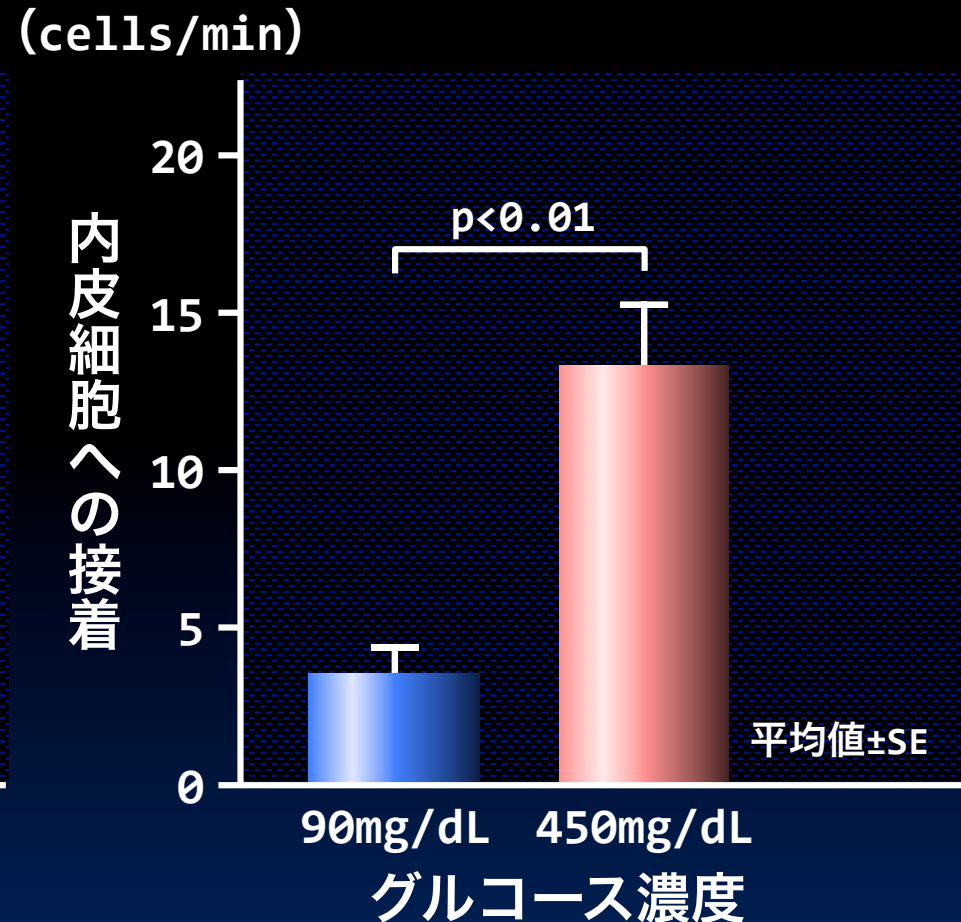
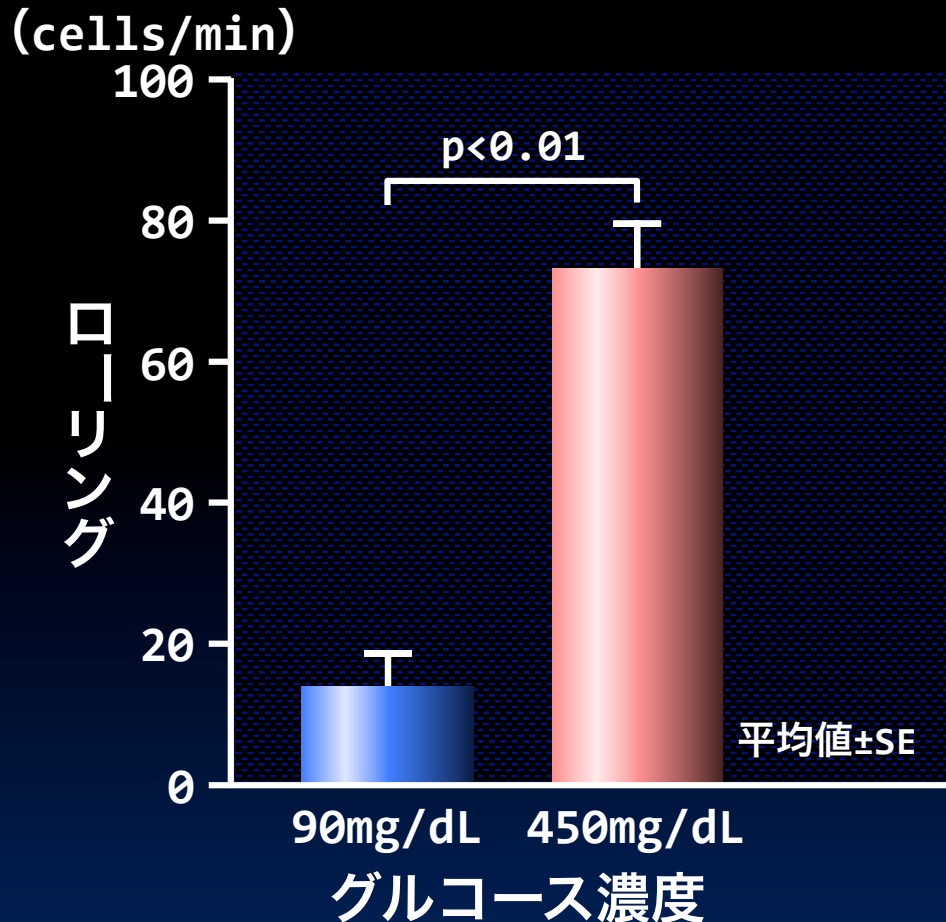
Honolulu Heart Study : 負荷後血糖値および冠動脈疾患



* 負荷(50gブドウ糖負荷)後1時間血清グルコース値別の12年間の年齢補正CHD発症率, Honolulu Heart Study (n=6,394)

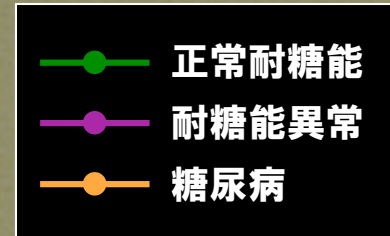
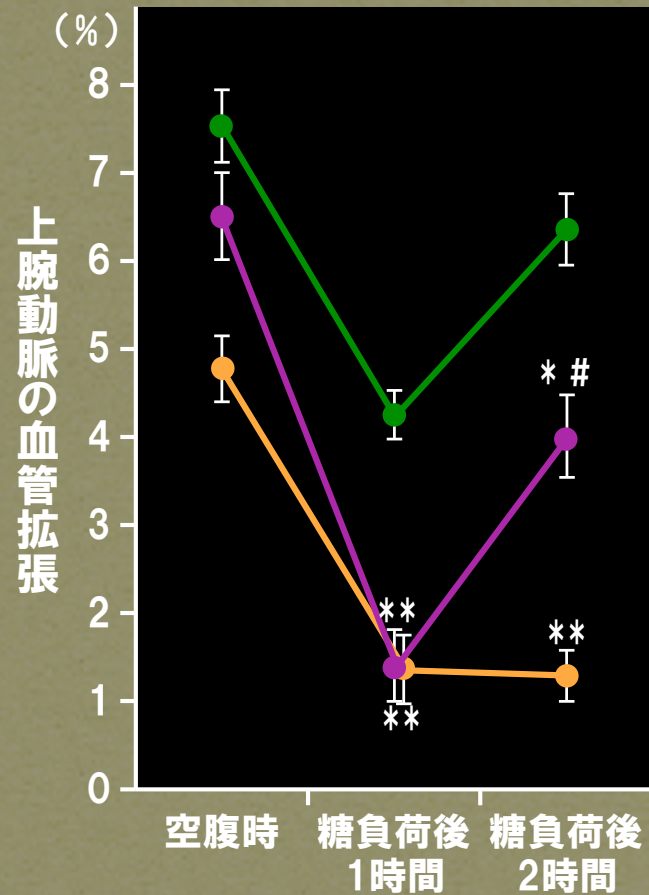
† 5段階分類の1番目と5番目の比較で、 $P < 0.001$ 、‡ 5段階分類の1番目と5番目の比較で、 $P < 0.01$

高血糖時における白血球のローリング および内皮細胞への接着



ラットの腹腔内に90または450mg/dLグルコース溶液を注入し、12時間後の腸間膜微小血管系における白血球のローリングと内皮細胞への接着を測定した。

食後血糖値と血流依存性血管拡張反応



Mean ± SD
two-way ANOVA with repeated measures
followed by post hoc testing with the
Scheffe's test

*P < 0.01 (vs 空腹時) **P < 0.005

対象および方法

対象は、糖尿病の既往がなく空腹時血糖が110mg/dl以上で、75g経口ブドウ糖負荷試験にて2時間値が200mg/dl以上を呈した未治療の軽症2型糖尿病患者10名（平均年齢73.4±5.6歳、M:F=5:5）である。

0日

90日

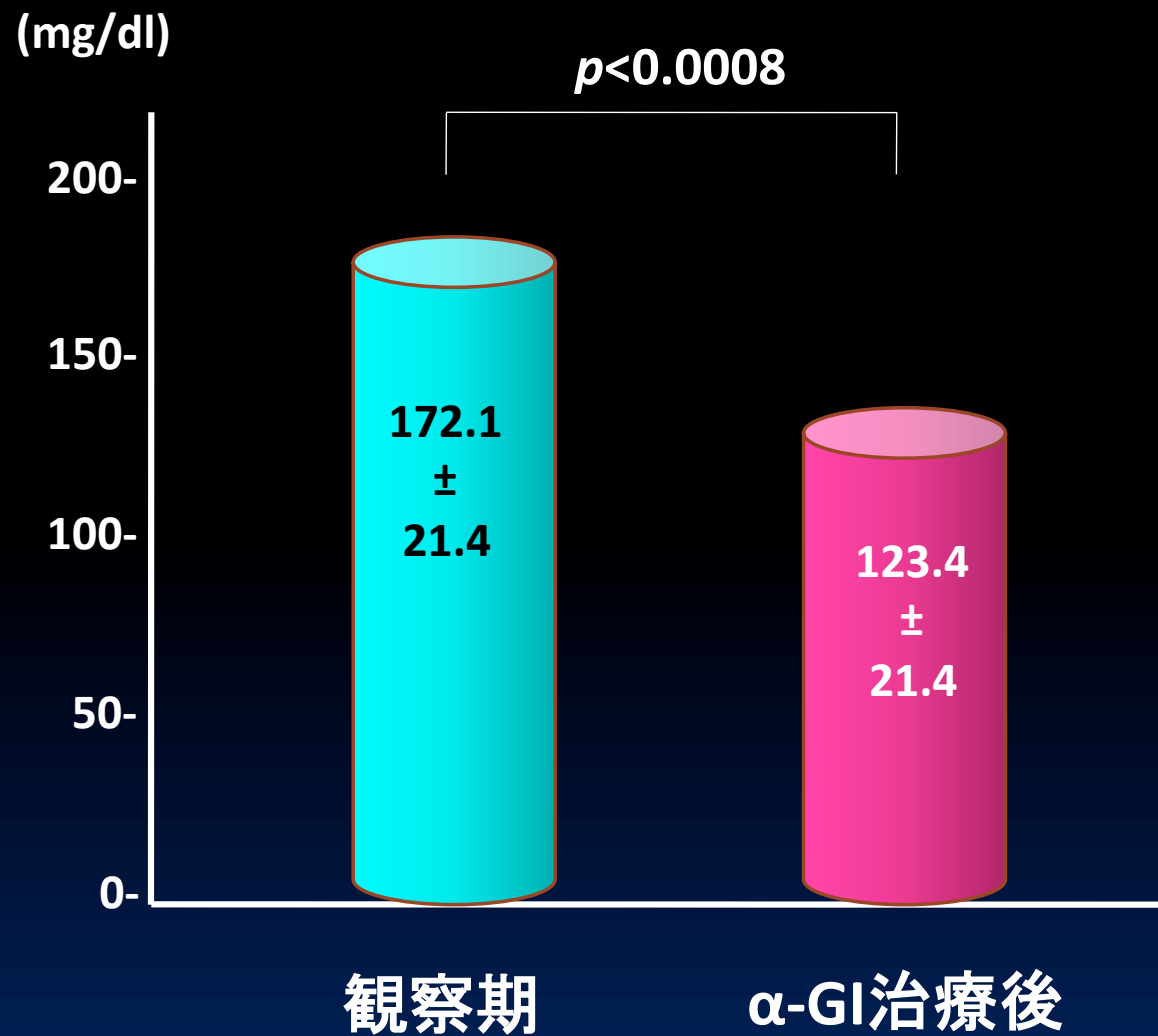
既存療法（観察期）

既存療法+ α -グルコシダーゼ阻害薬
(ミグリトール150mg/日)

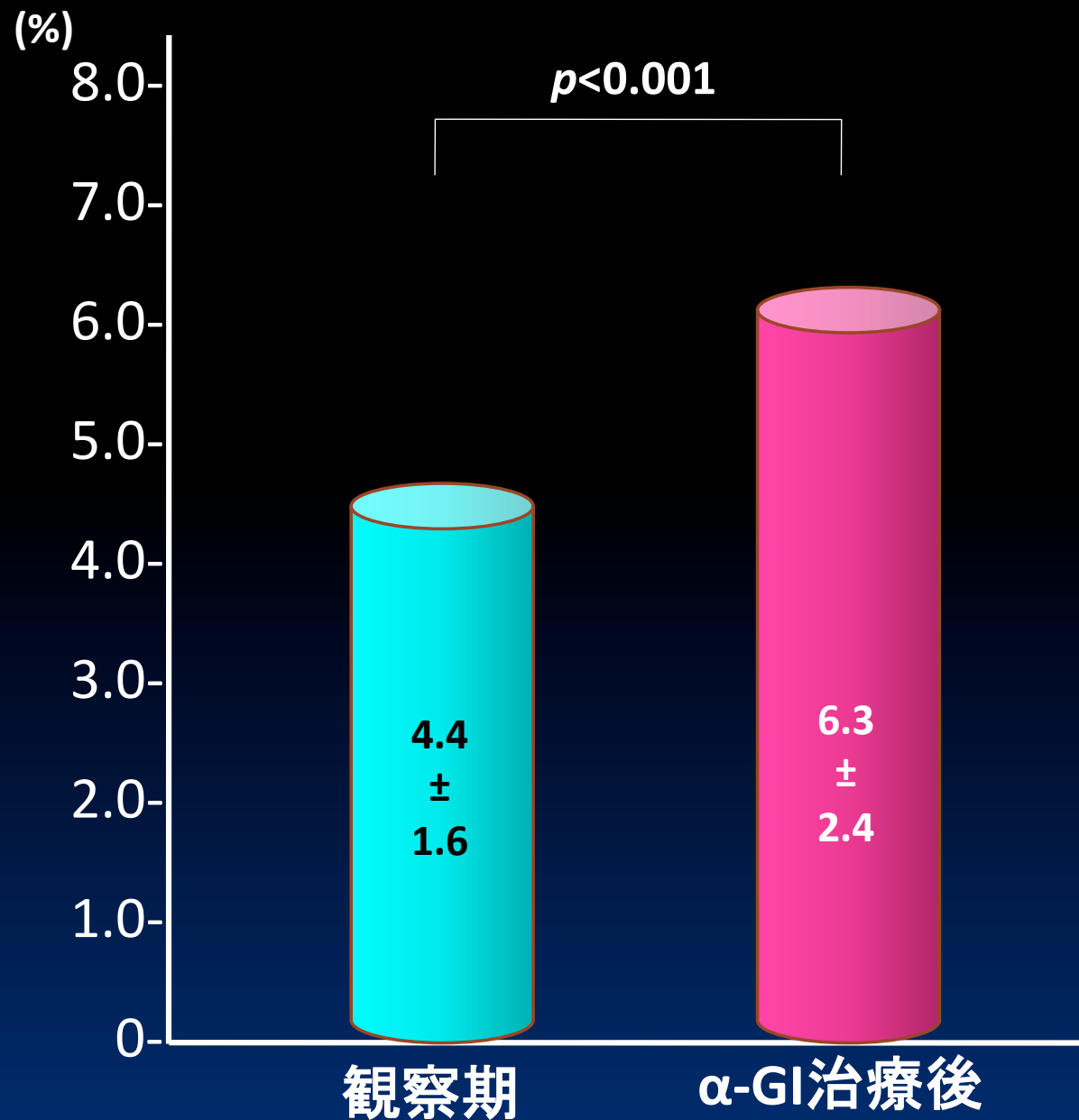
経口耐糖能試験(75gOGTT)

FMD(Flow Mediated Dilatation)、食後2時間血糖、心エコー、eGFR

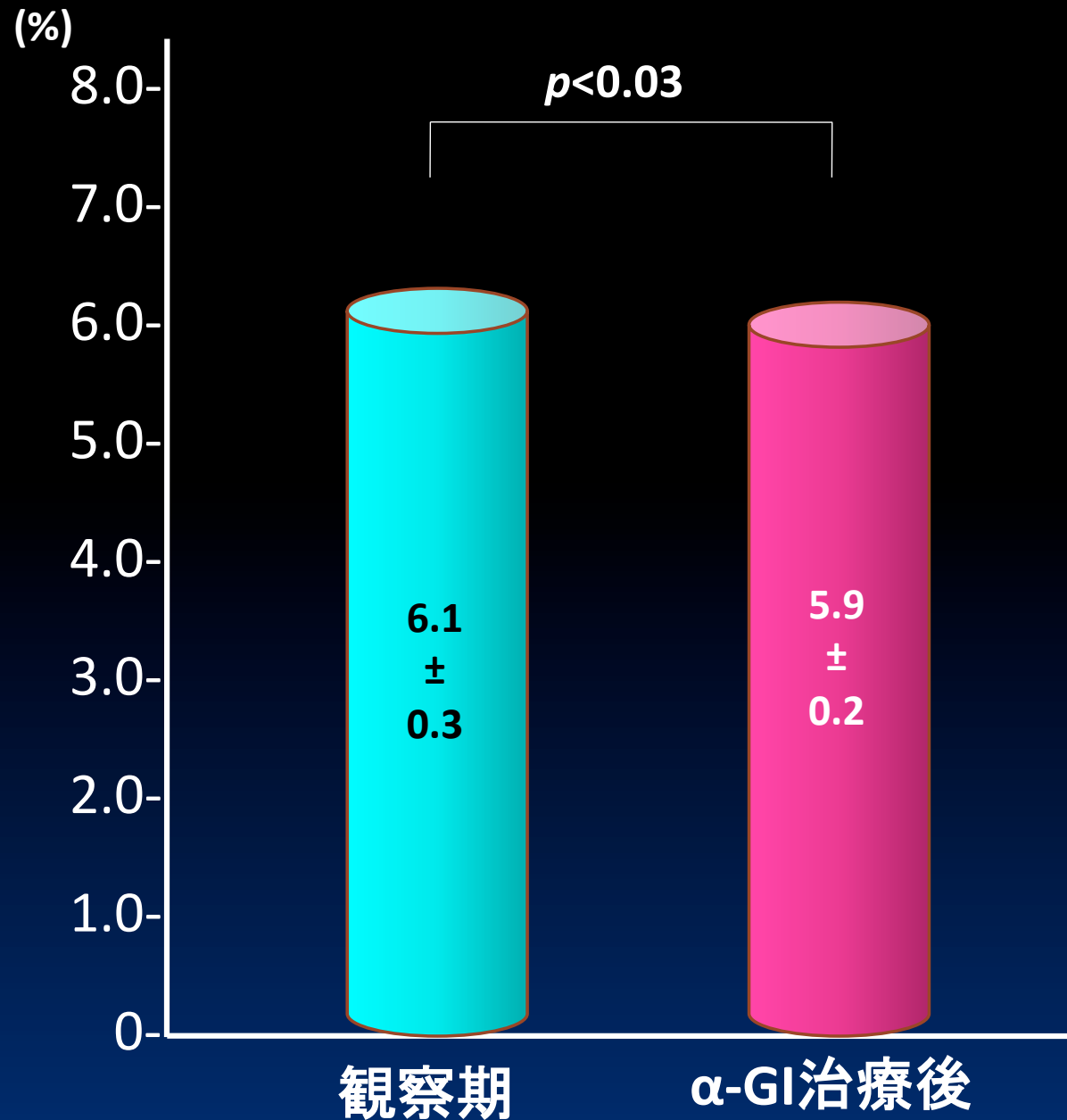
食後2時間血糖



FMD(Flow Mediated Dilatation)



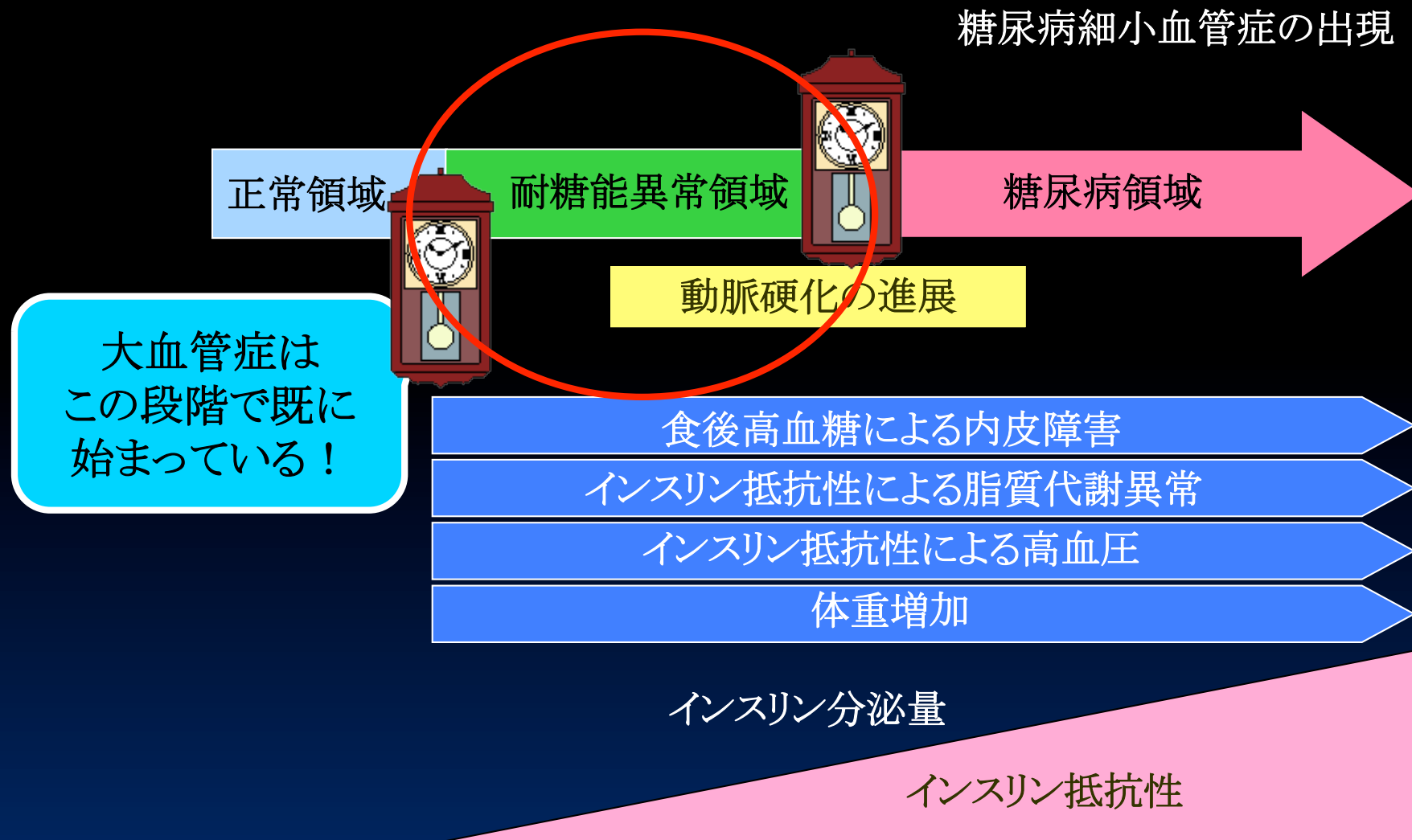
HbA_{1c}



結 語

α -グルコシダーゼ阻害薬投与による食後2時間の血糖コントロールがFMDを改善させた。
また、内皮依存性血管拡張反応は、耐糖能異常や糖尿病発症初期より低下しており、食後高血糖による血管内皮機能障害の予防は、冠動脈疾患やその他の心血管病の発症を抑制できるという諸家の報告を加味すると、耐糖能異常や軽症糖尿病の段階で積極的な薬物療法の介入が望まれると考えられる。

耐糖能異常(IGT)-境界型と動脈硬化



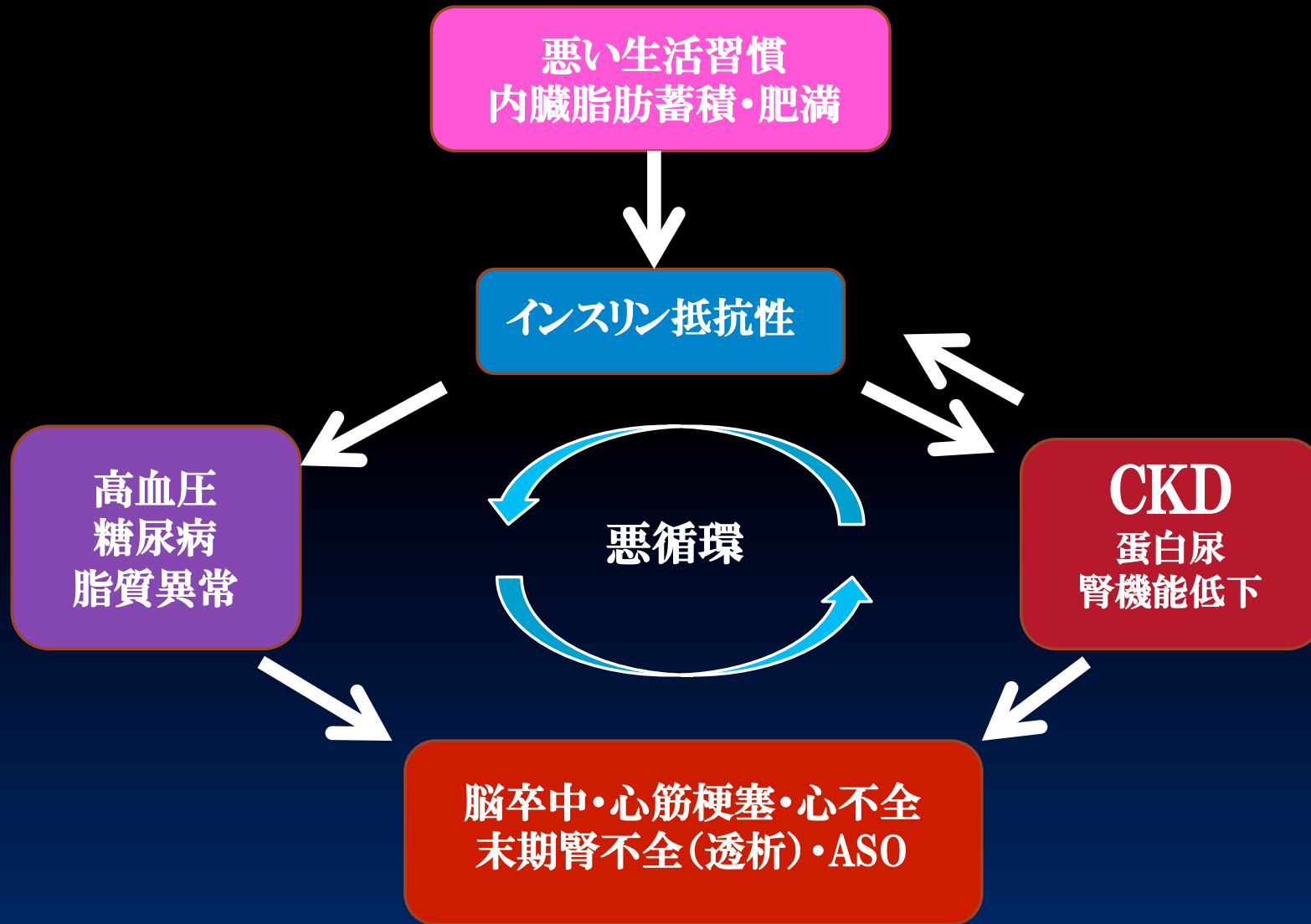
代表的な冠動脈危険因子に的をしぼる

(1) 高血圧

(2) 糖尿病 + (高血圧)

(3) 慢性腎臓病 (微量アルブミン尿と高血圧)

生活習慣と心腎連関の概念



CKDの定義

- ①尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか—特に蛋白尿の存在が重要
- ② $GFR < 60 \text{ mL /min /1.73m}^2$
- ①, ② のいずれか, または両方が3ヵ月以上持続する

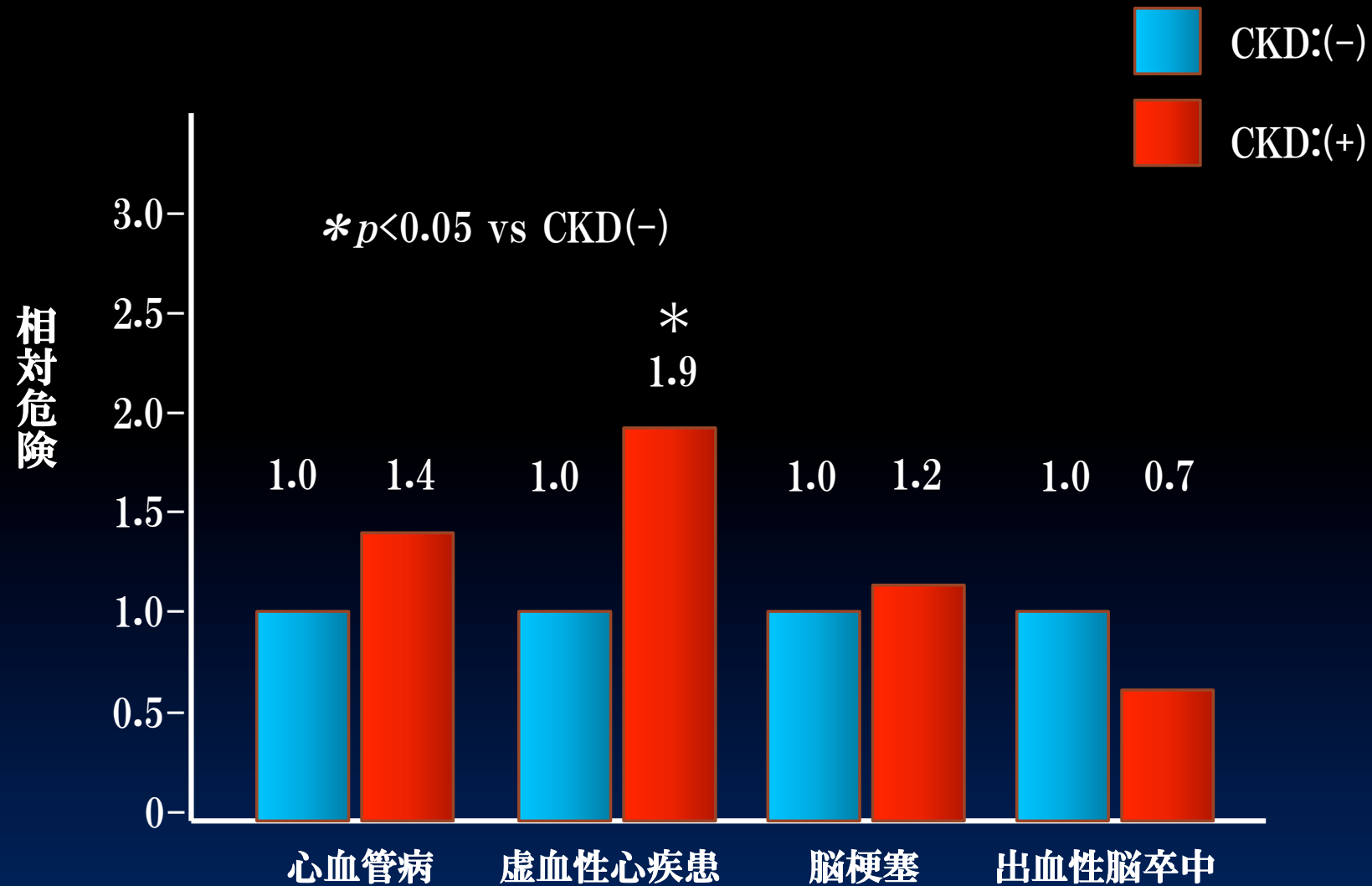
- CKDとは, GFRで表される腎機能の低下があるか, もしくは腎臓の障害を示唆する所見が慢性的に持続するものすべてを包含している。

腎臓の障害例:

微量アルブミン尿を含む蛋白尿などの尿異常
片腎や多発性嚢胞腎などの画像異常
腎機能障害などの血液異常
病理所見

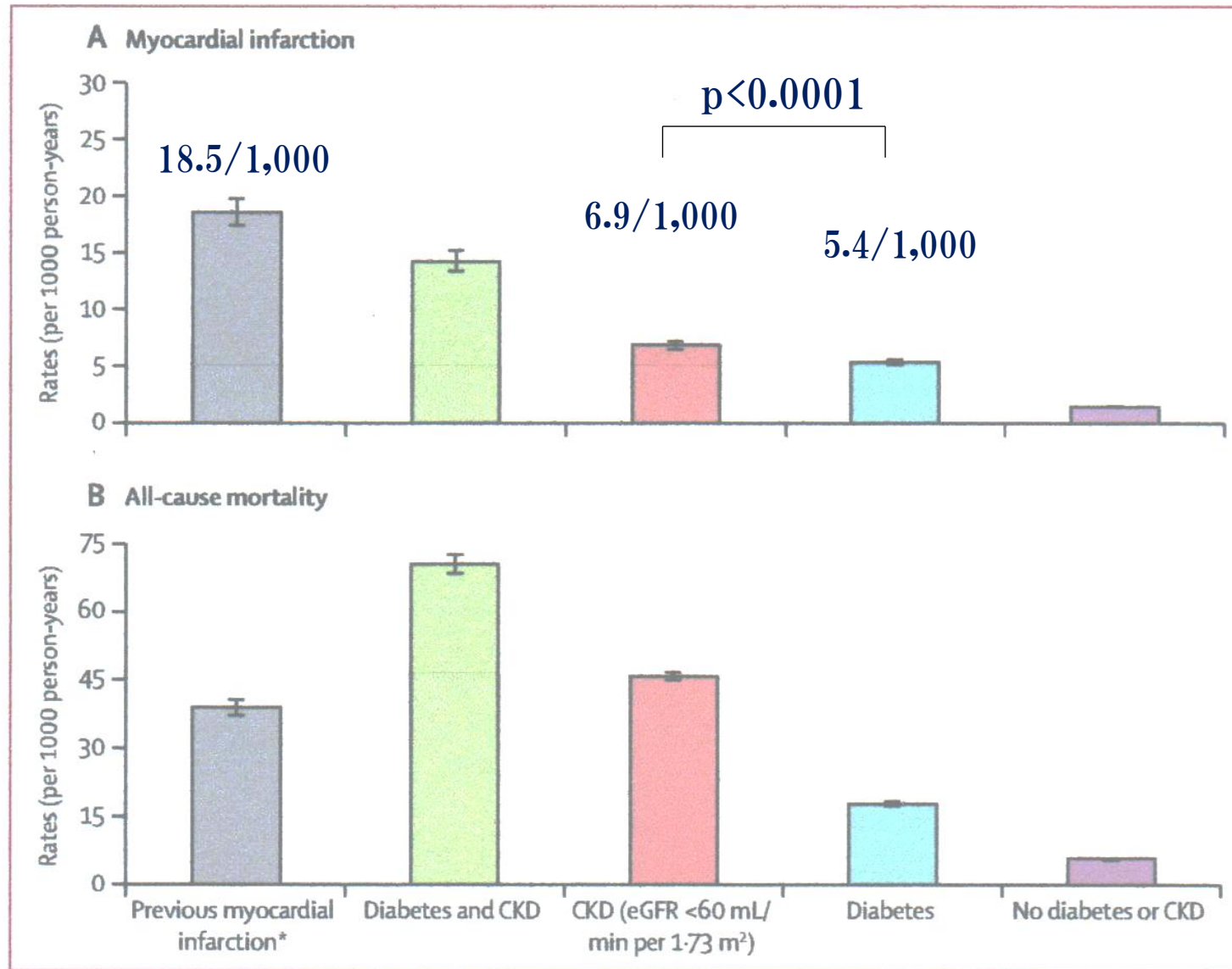
- 日常臨床では, CKDは蛋白尿と $GFR < 60 \text{ mL /min /1.73m}^2$ で診断する。

CKDの有無別にみた、心血管疾患発症の相対危険

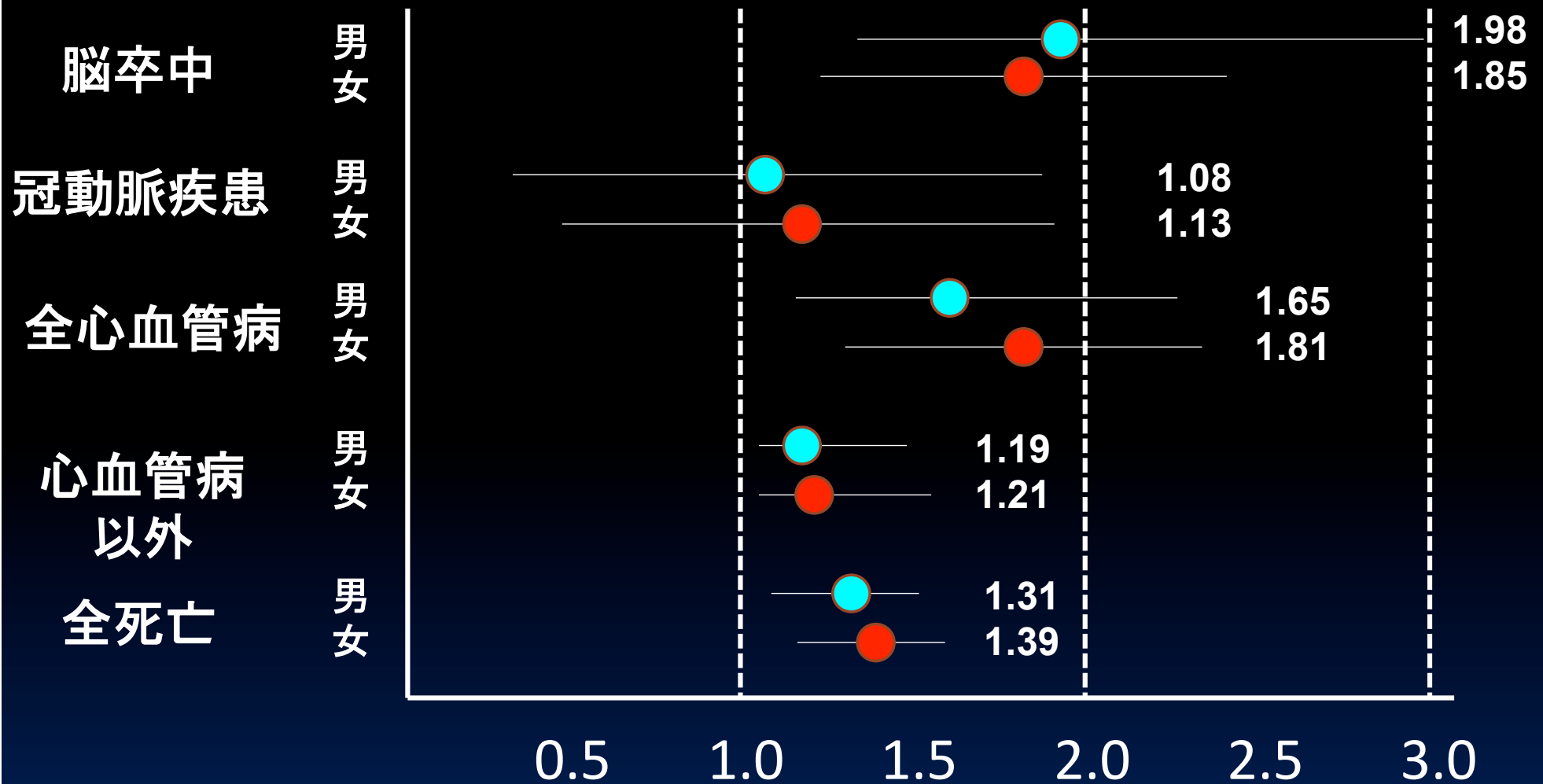


男女2643人(1988-2000年):多変量調整

Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study



CKD患者での心血管病発症リスク(日本人の一般住民健診データから)



対象 40-79歳, 男性30,764例, 女性60,668例

デザイン10年間の前向きコホート研究

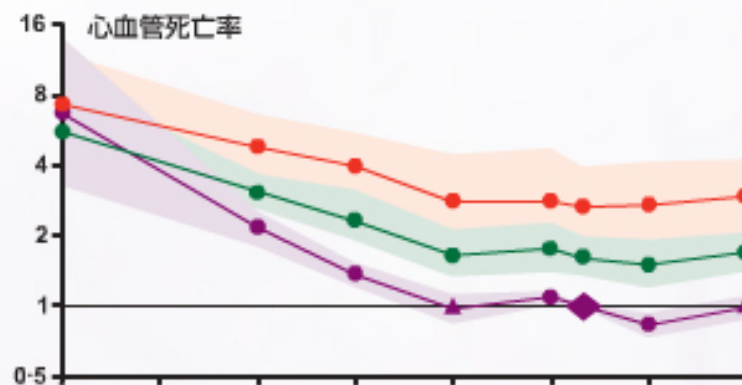
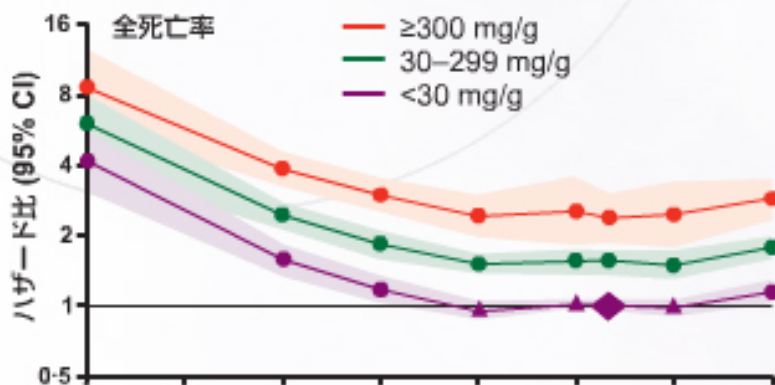
方法 GFR \geq 100mL/min/1.73m²の対照と比較した場合のCKD患者 (GFR<60mL/min/1.73m²) の心血管病発症リスクを解析。

(Kidney Int 2006 ; 69 : 1264 - 71より作成)

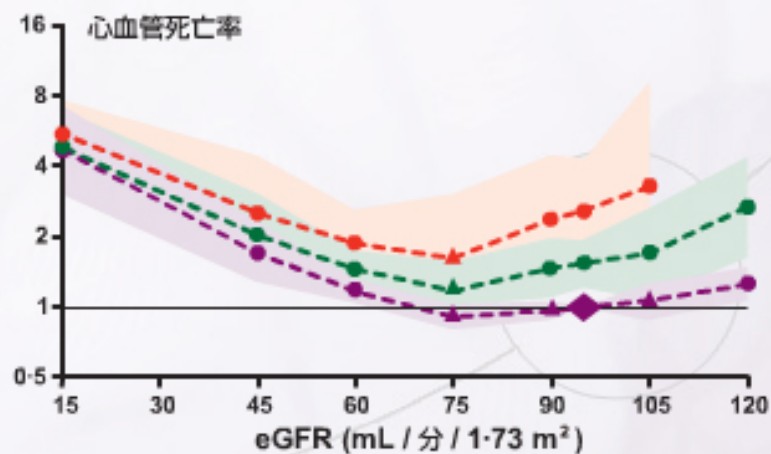
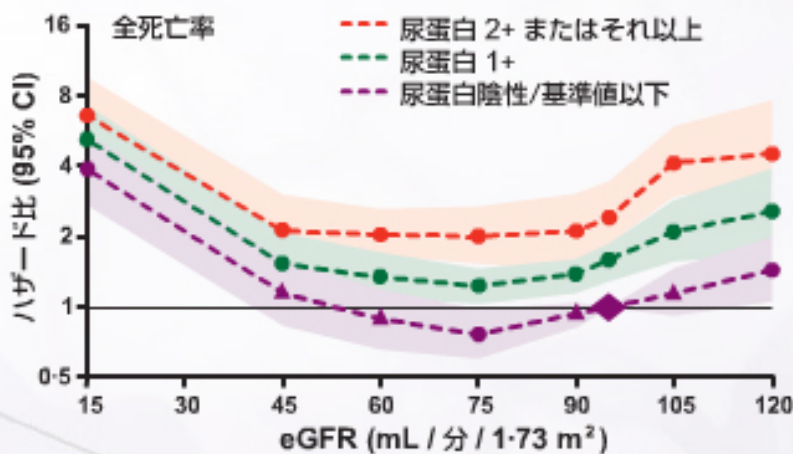
尿中アルブミン排泄量, eGFRと全死亡, 心血管死との関係

- ◆ : 基準値 (eGFR 95mL/分/1.73m²+尿中アルブミン/クレアチニン比<30mg/gまたは尿蛋白陰性/基準値以下)
- : 有意差あり
- ▲ : 有意差なし

尿中アルブミン/クレアチニン比の試験のメタ解析



尿蛋白の試験のメタ解析



eGFR 120mL/分/1.73m²で尿蛋白2+またはそれ以上の患者は、心血管死亡率の推定ハザード比と95%信頼区間から除外した。

RAS ↑ インスリン抵抗性 交感神経 ↑

血糖 ↑ 肥満 MS

自動調節能破綻

高血圧
130/80mmHg ≤

糸球体高血圧
= 過剰濾過内皮障害

糸球体毛細
血管系
内皮障害

アルブミン尿の
出現する機序

アルブミン尿



●アルブミン尿・蛋白尿

1 検体の採取と評価法 **グレードA** **コンセンサス**

随時尿を用いた試験紙による定性試験，あるいは随時尿や蓄尿(1日あるいは時間)を用いた定量試験を行う。随時尿における定量試験では，同時に尿中Crを測定してアルブミン・蛋白/Cr比を求めて評価する(1gのCr当たりの量)。アルブミン/Cr比 30～299 mg/aCrであれば微量アルブミン尿と診断する。起立性蛋白尿を除外するために随時尿では一度は早朝第一尿を用いて検査をする。

●血尿

1 検体の採取と評価法

①血尿の検出は，随時尿あるいは早朝尿の中間尿を採取し試験紙法にて行う。

グレードA **コンセンサス**

②尿潜血反応陽性の場合には尿沈渣にて赤血球の存在を確認し，赤血球形態や円柱により，血尿が糸球体由来かどうか鑑別する。 **グレードA** **コンセンサス**

尿中アルブミンと心血管死・非心血管死

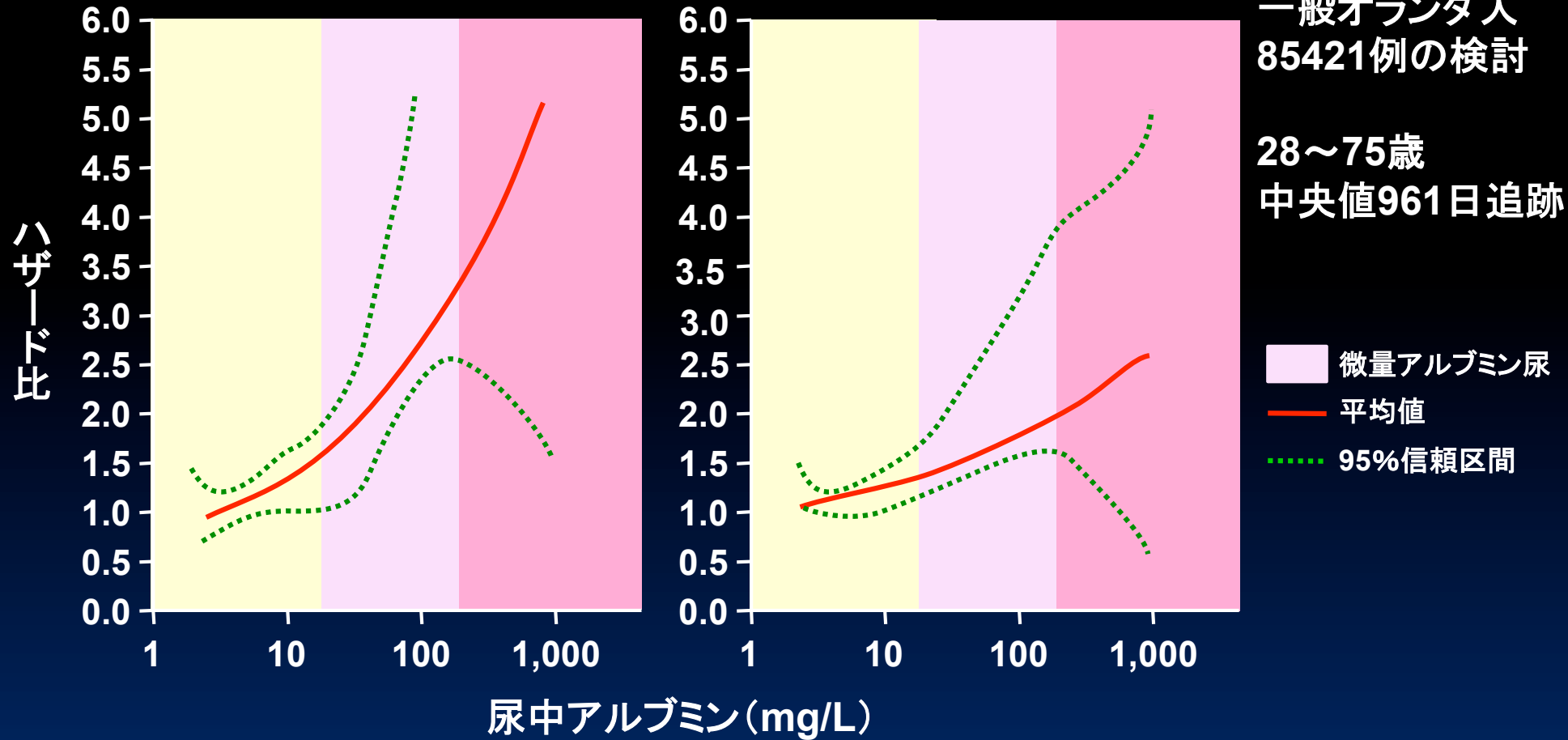
心血管死

非心血管死

(PREVEND Study)

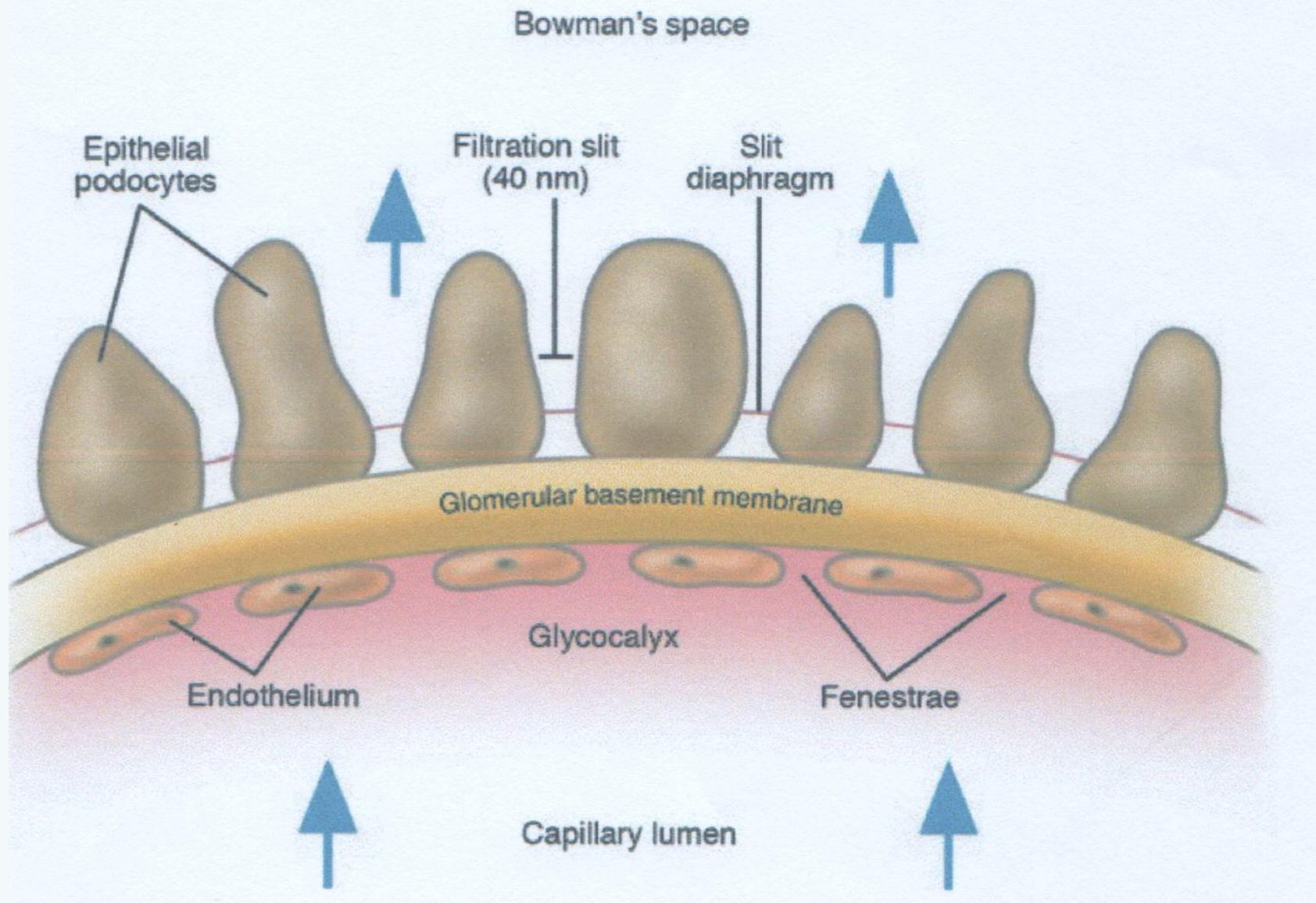
一般オランダ人
85421例の検討

28~75歳
中央値961日追跡

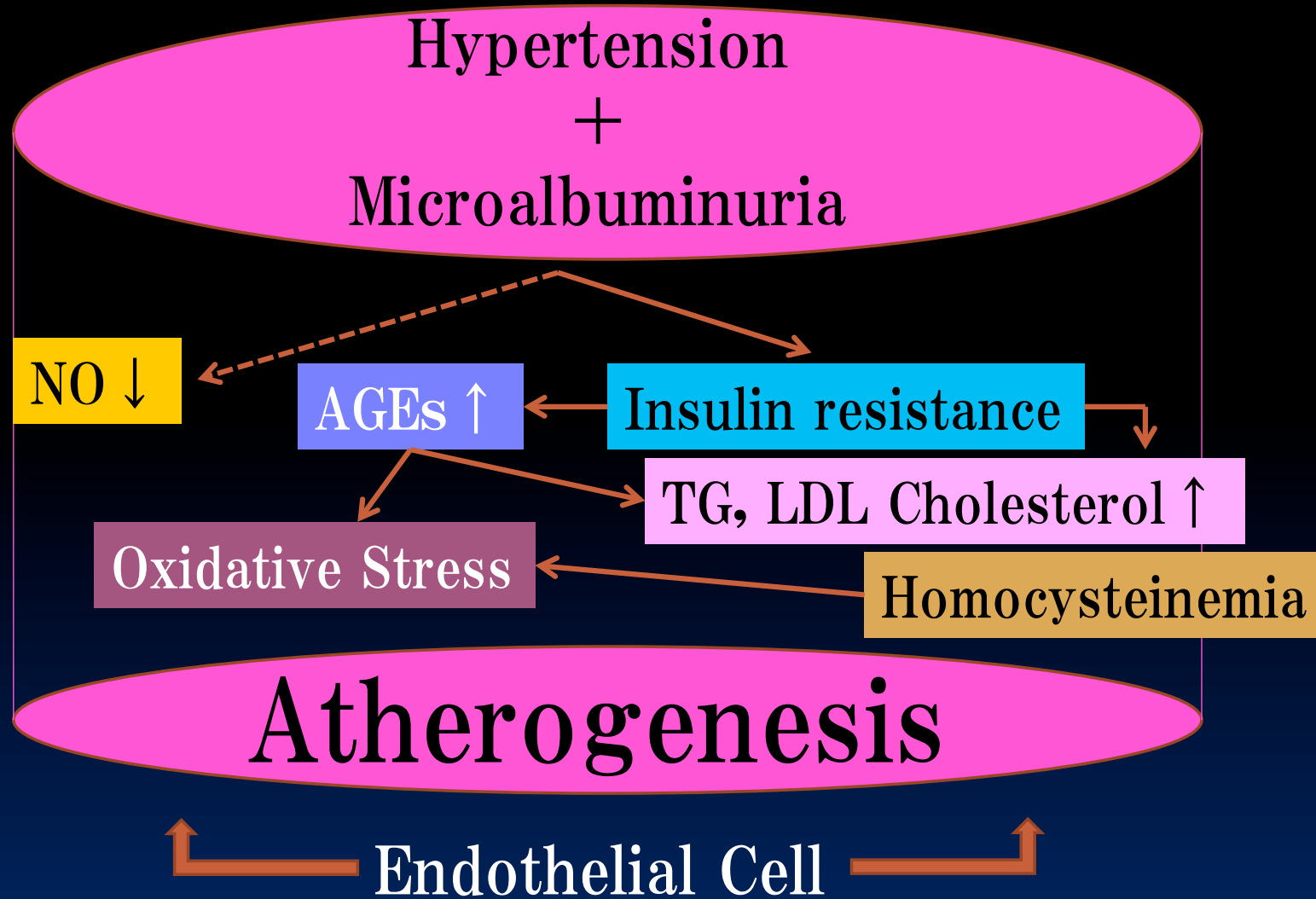


微量アルブミン尿 (20-200mg/L)

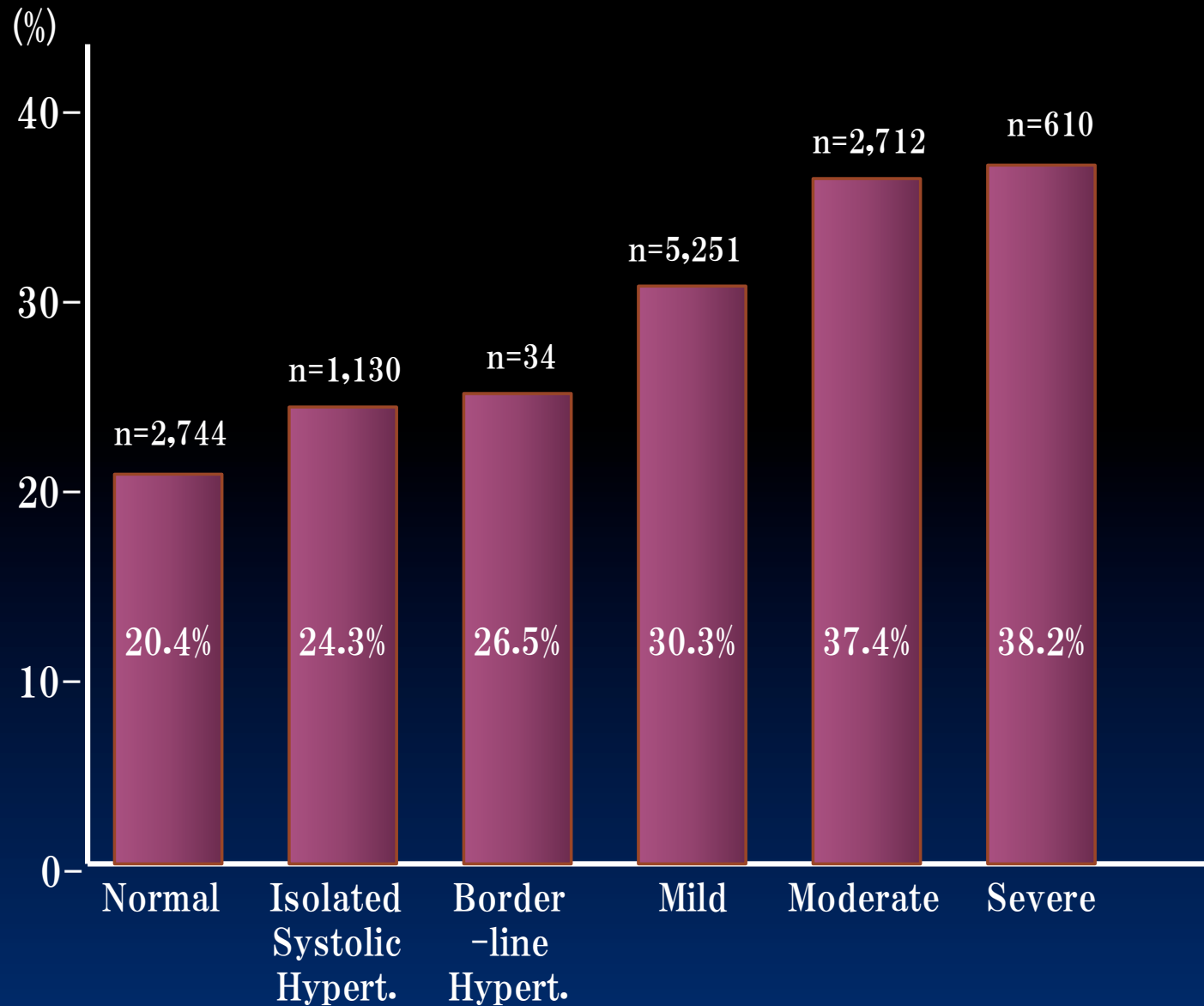
糸球体毛細血管系蹄



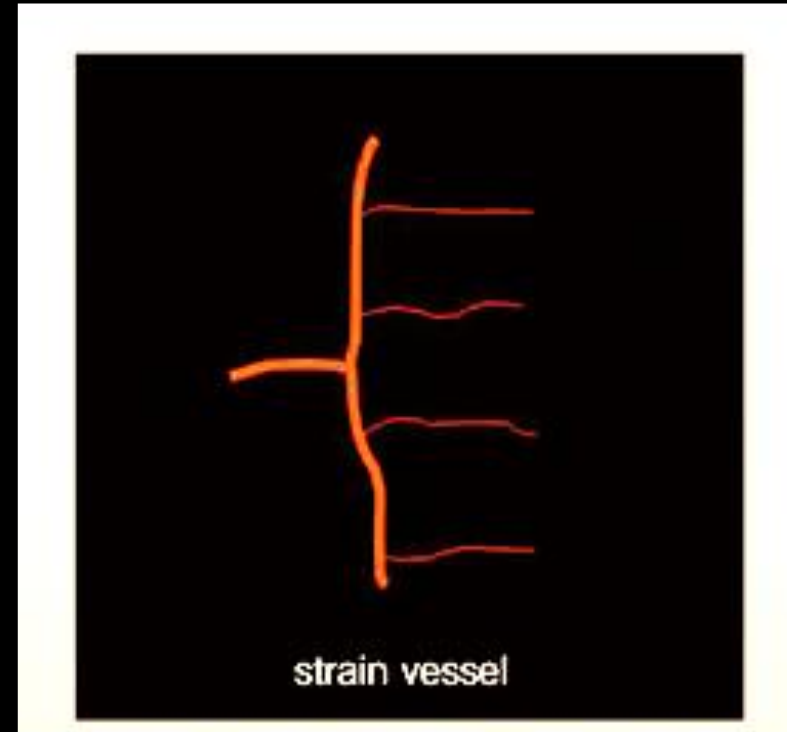
Endothelial Dysfunction and Microalbuminuria



高血圧の程度と尿中微量アルブミン

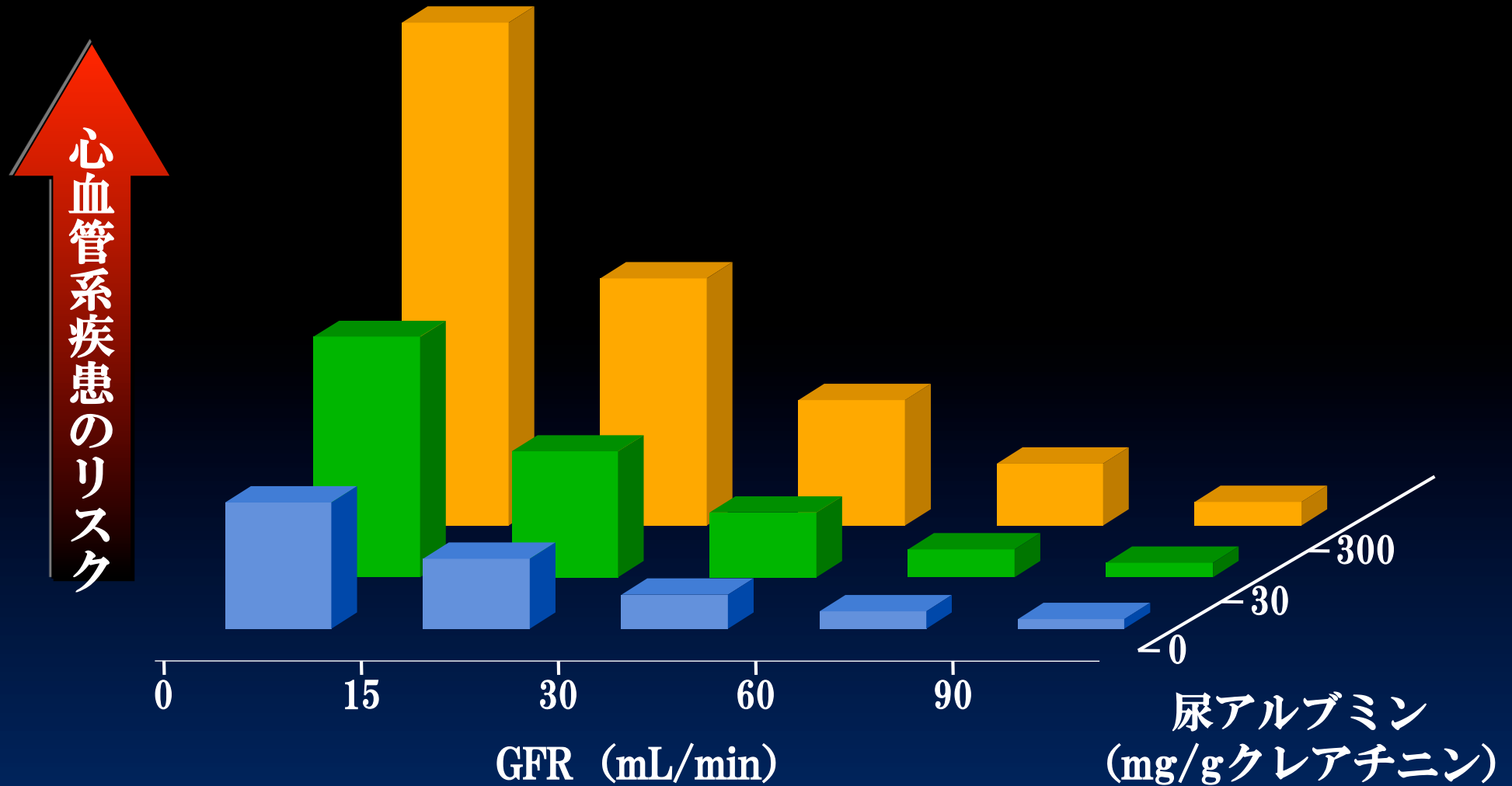


Strain Vesselの傷害説



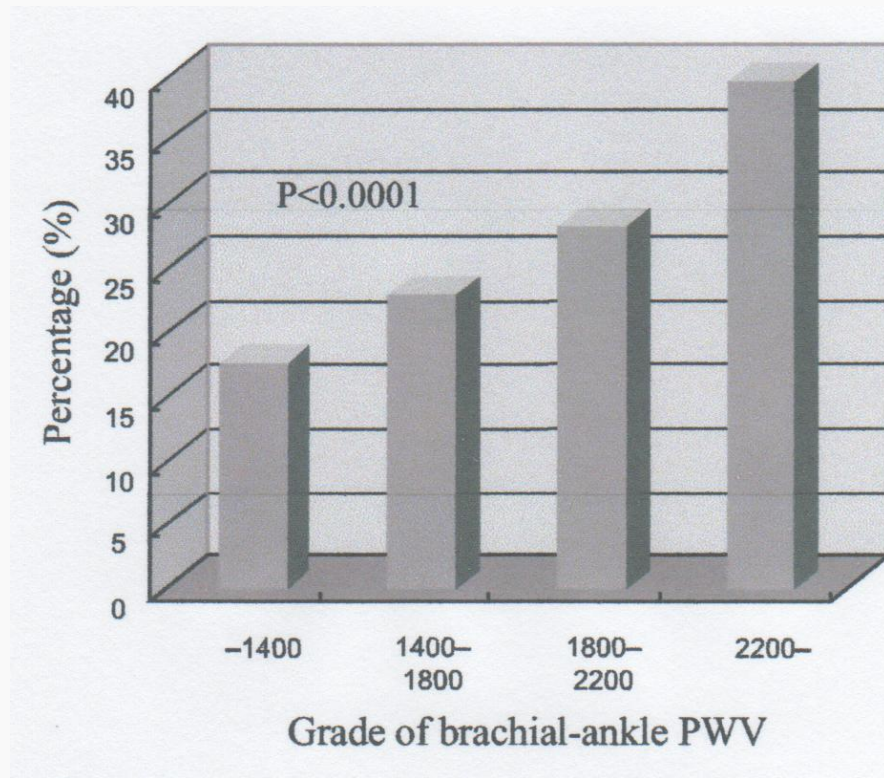
体液調節障害と血管内皮障害が動脈硬化を促進し、腎臓と心血管系（冠動脈、脳血管穿通枝）の障害の進行に共通した病態と考えられる。

GFR、微量アルブミン尿別の心血管疾患危険度の予想 (米国の成績)

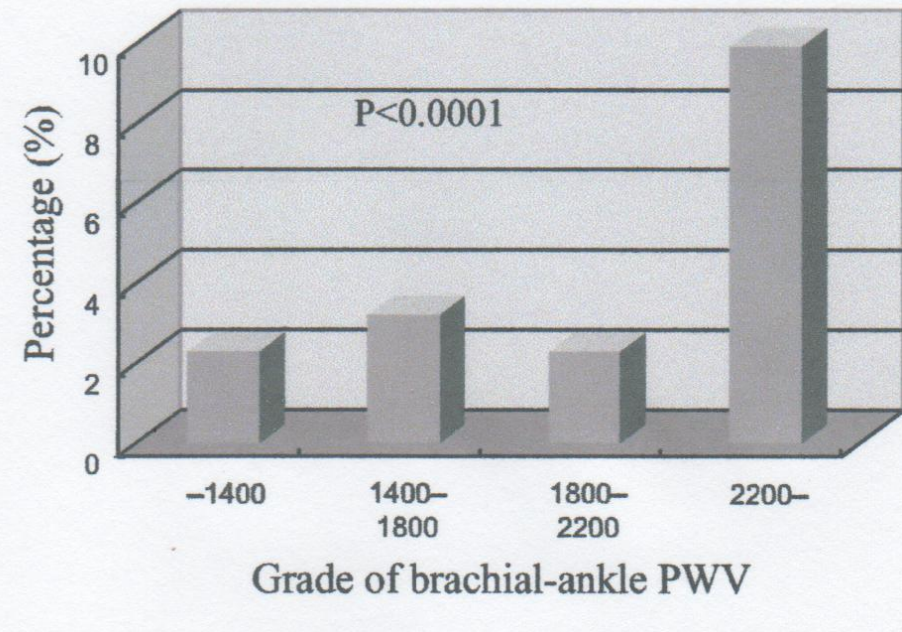


Percentage of Microalbuminuric and Macroalbuminuric Patients in each Grade of Brachial-Ankle PWV

(微量アルブミン尿と動脈硬化)



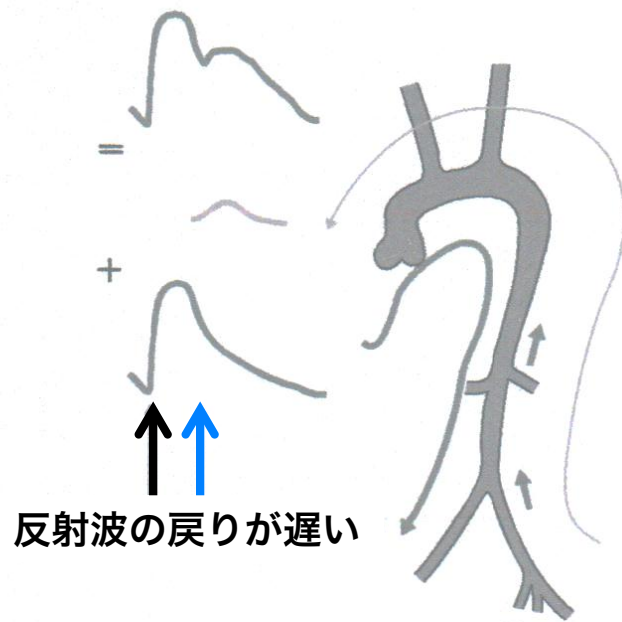
Microalbuminuric Patients



Macroalbuminuric Patients

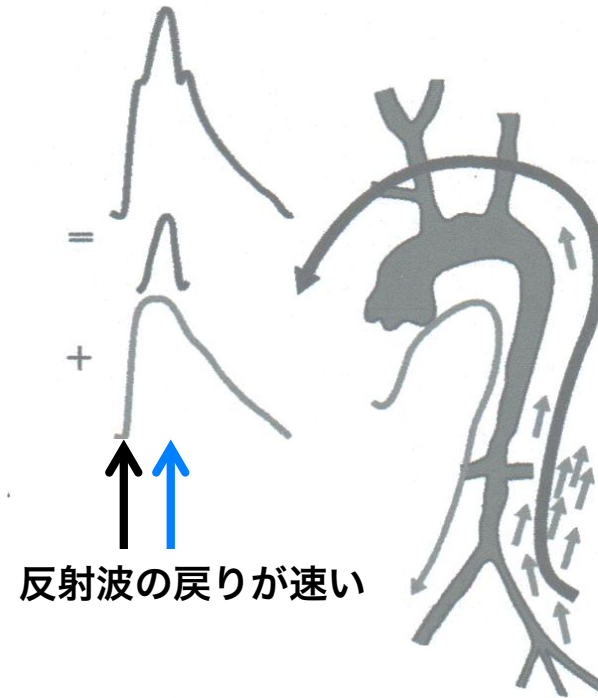
健康な若年者と動脈硬化が進行した高齢者の中心血圧波形

A: 健康な若年者



PWVが遅い

B: 動脈硬化が進行した高齢者



PWVが速い

Independent Predictors of Log-Transformed Urinary Albumin/Creatinine Ratio

Model	Regression Coefficient \pm SE ($\times 10^{-1}$)	Indicates Standardized Regression Coefficient	<i>p</i>
Segmental Artery RI	0.41 ± 0.07	0.44	<0.001
Main Renal Artery RI	0.28 ± 0.07	0.30	<0.001
Aortic Pulse Pressure	0.17 ± 0.06	0.27	0.003
Aortic Augmented Pressure	0.20 ± 0.10	0.19	0.03
Carotid-femoral PWV	0.21 ± 0.05	0.35	<0.001

N=133

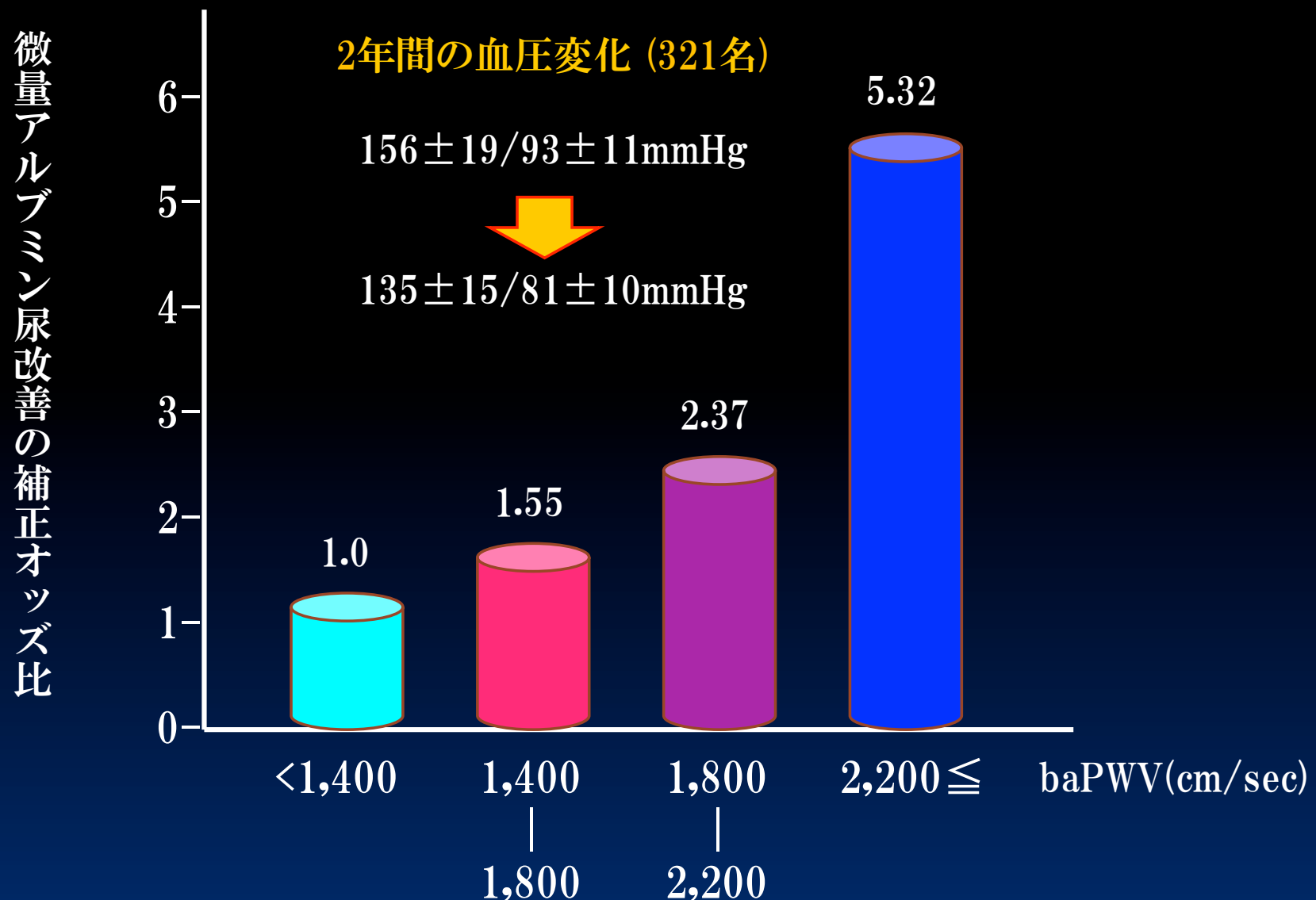
RI:Resistive Index

Central Pulse
Pressure Increase

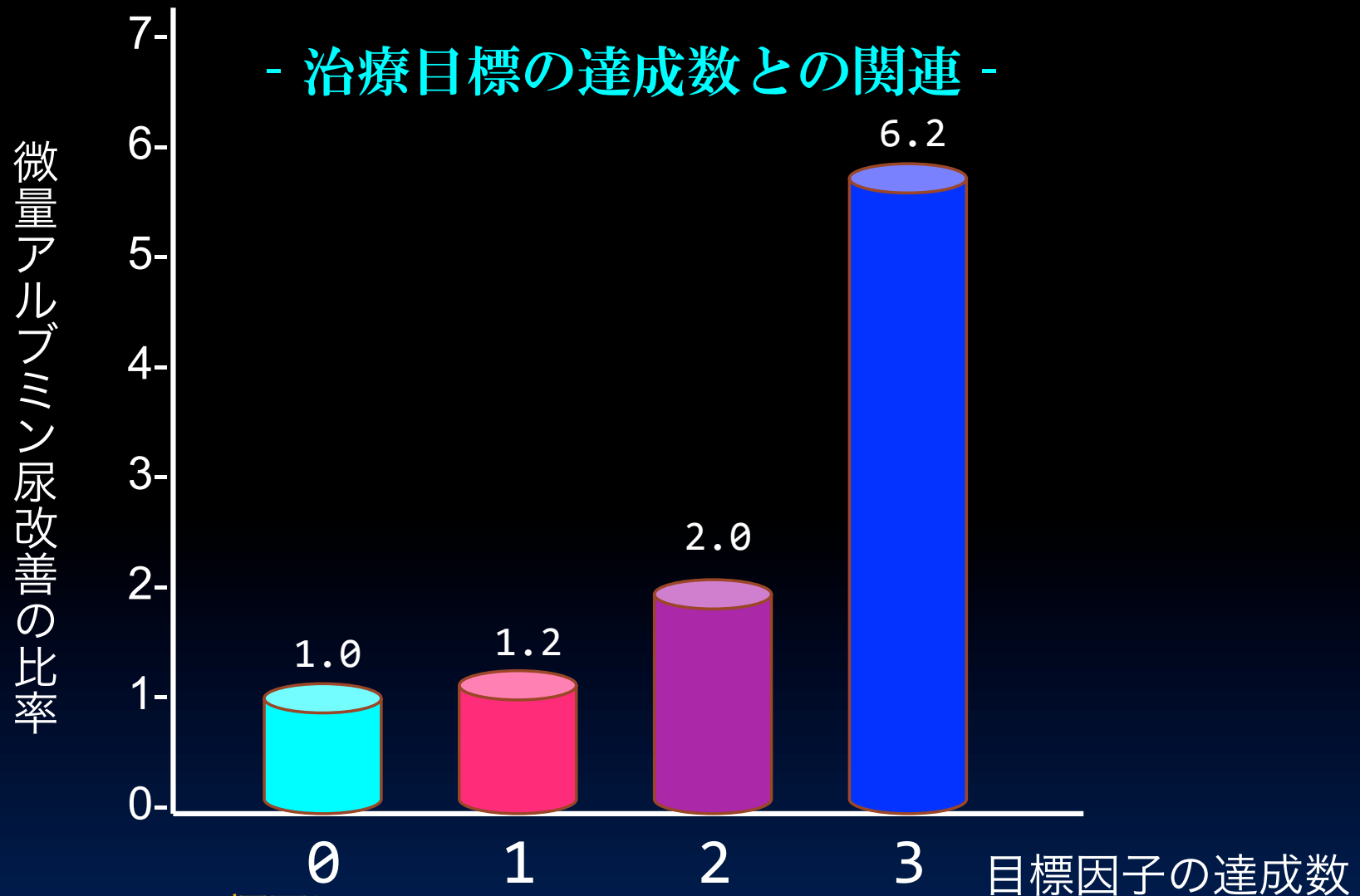


Renal
Microvascular Damage

本態性高血圧症患者のbaPWVレベルから観察した 2年後微量アルブミン尿の補正オッズ比



微量アルブミン尿改善率（ハザード比）

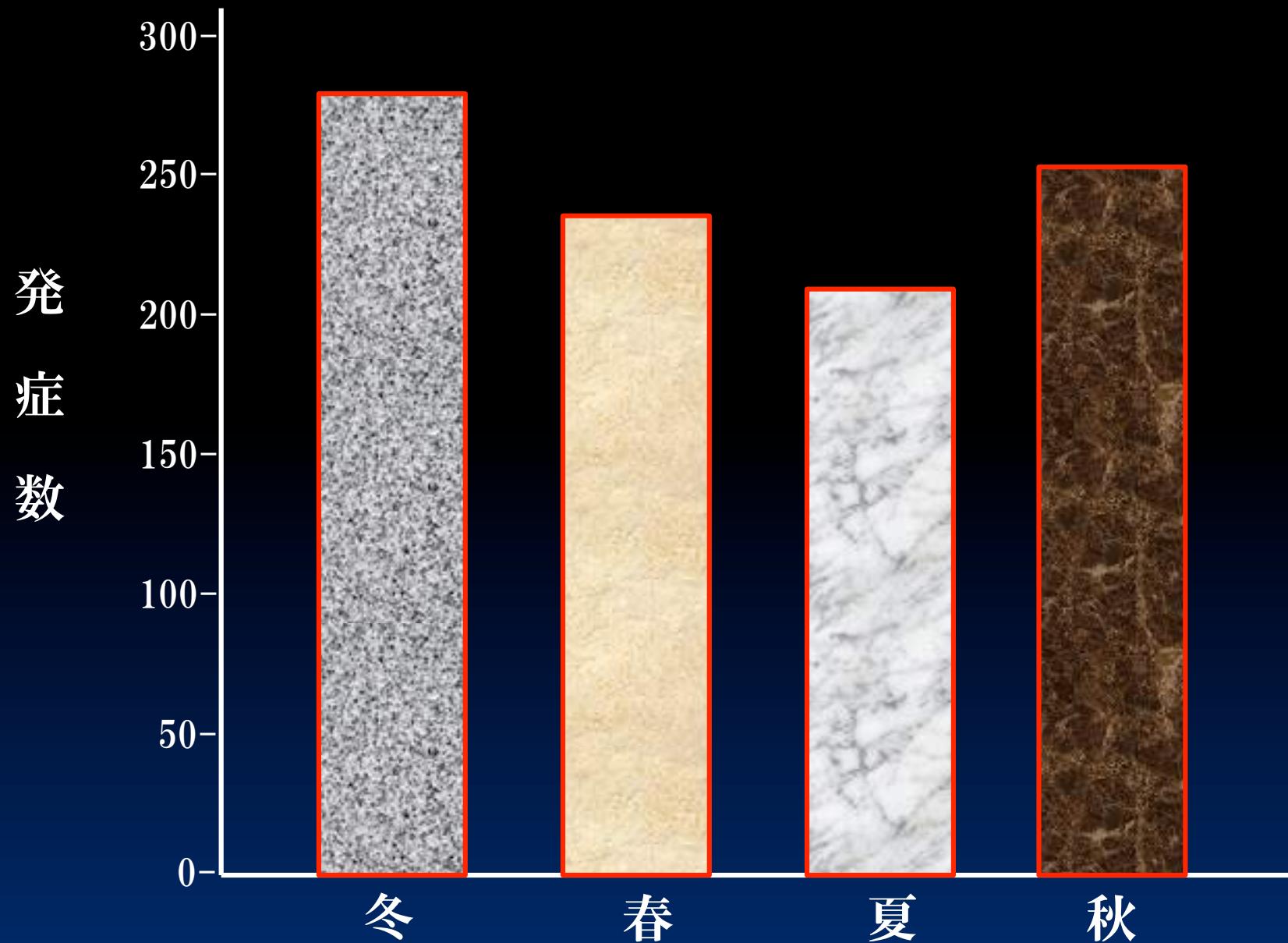


目標因子：

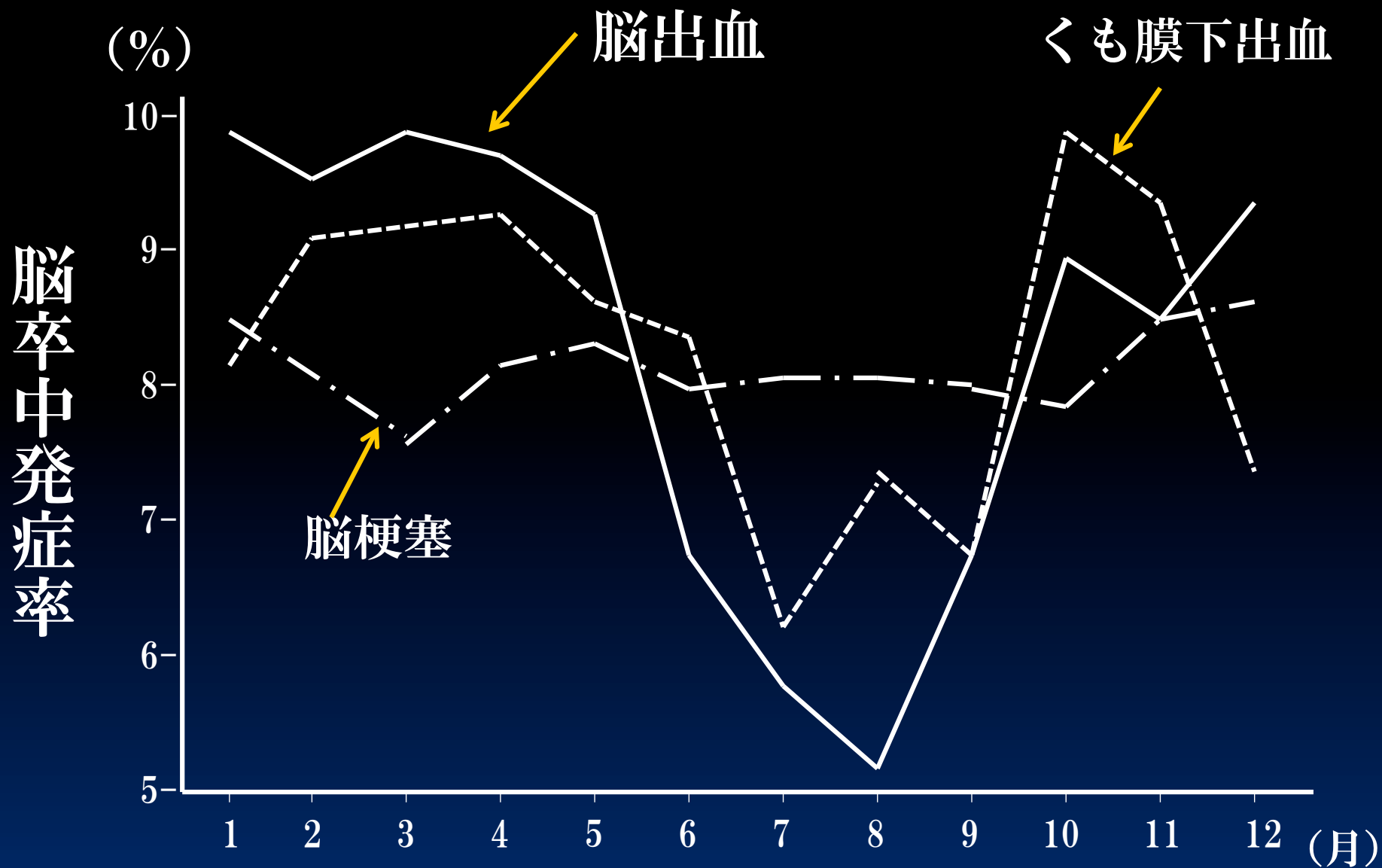
- ・ 血糖 HbA_{1c} <6.5%
- ・ 血圧 SBP/DBP <130/80mmHg
- ・ 脂質 TC <200mg/dl , TG <150mg/dl , HDL ≥40mg/dl

本態性高血圧患者における家庭血圧、中心血圧 と尿中微量アルブミンの季節変動

季節ごとの急性心筋梗塞発症数



脳卒中発症の季節変動



齋藤重幸、島本和明．臨床と薬物治療、1995、14:146より改変

Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

対 象

外来通院中のコントロール良好な本態性高血圧症例
27名（平均年齢69.5歳）
男性：13名、女性：14名

方 法

Winter(W):12月-1月



Summer(S):7月-8月

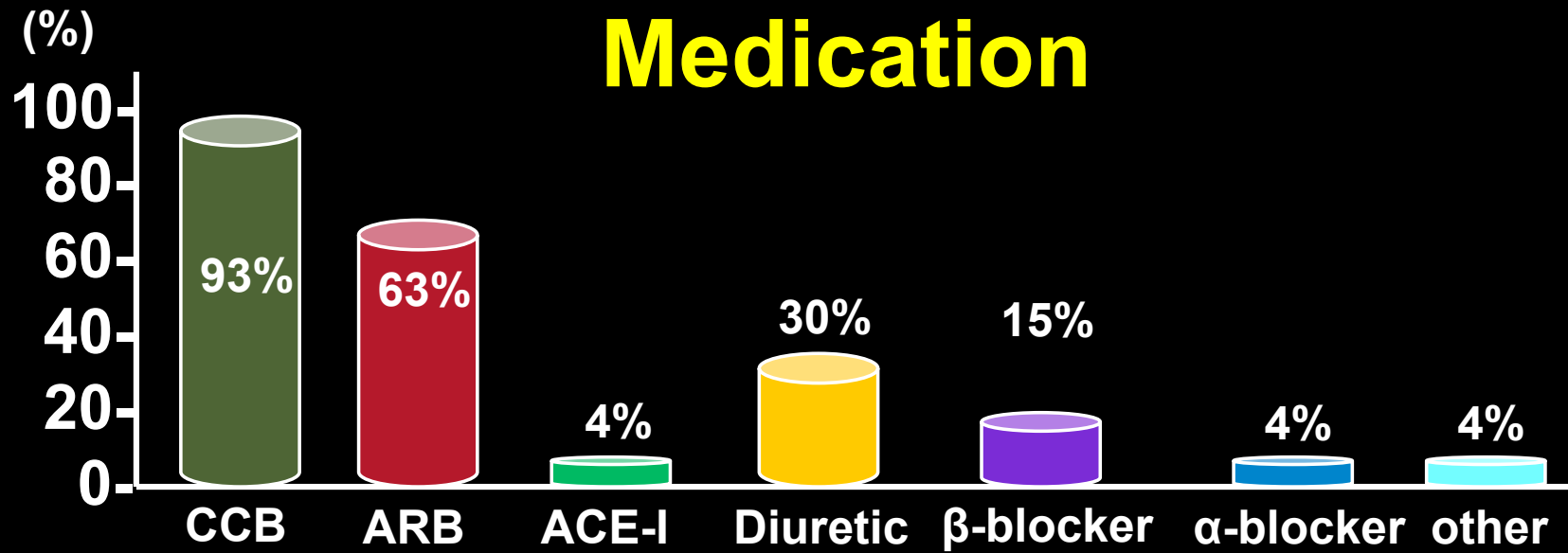


検討項目

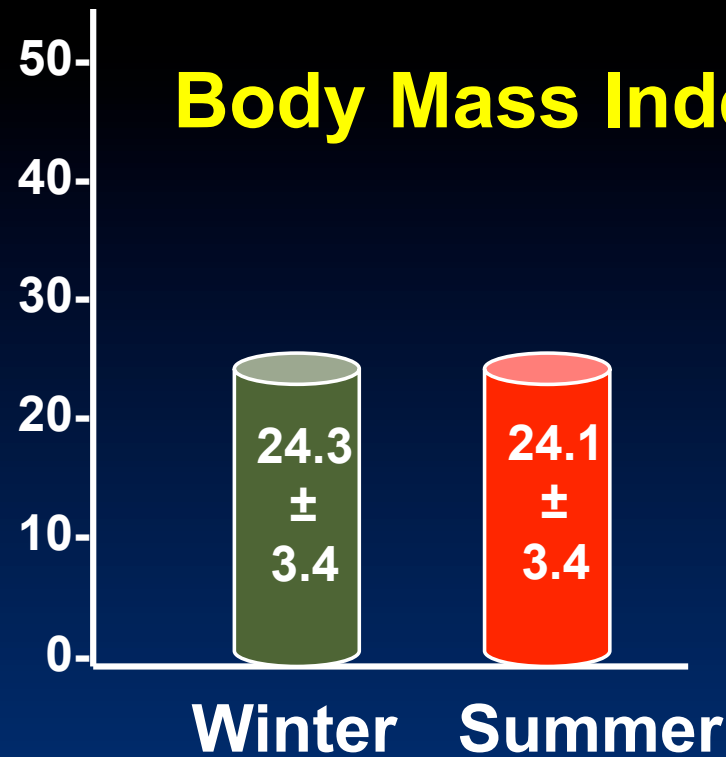
- 外来時血圧
- 家庭血圧
- 中心血圧
- AI(Augment Index)
- 心エコー（左房径、E/A）

- 尿中アルブミン-クレアチン比 (Spot Collection)
- eGFR
- BNP
- HOMA-R
- Pulse Wave Velocity(PWV)

Medication

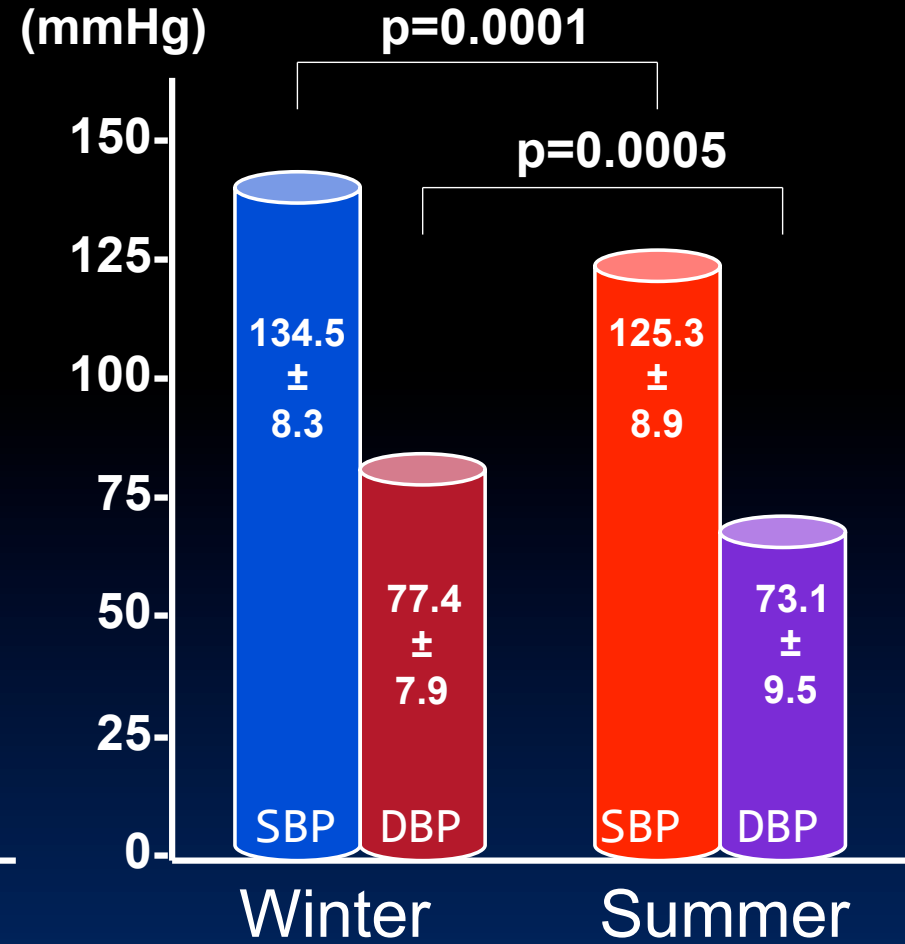
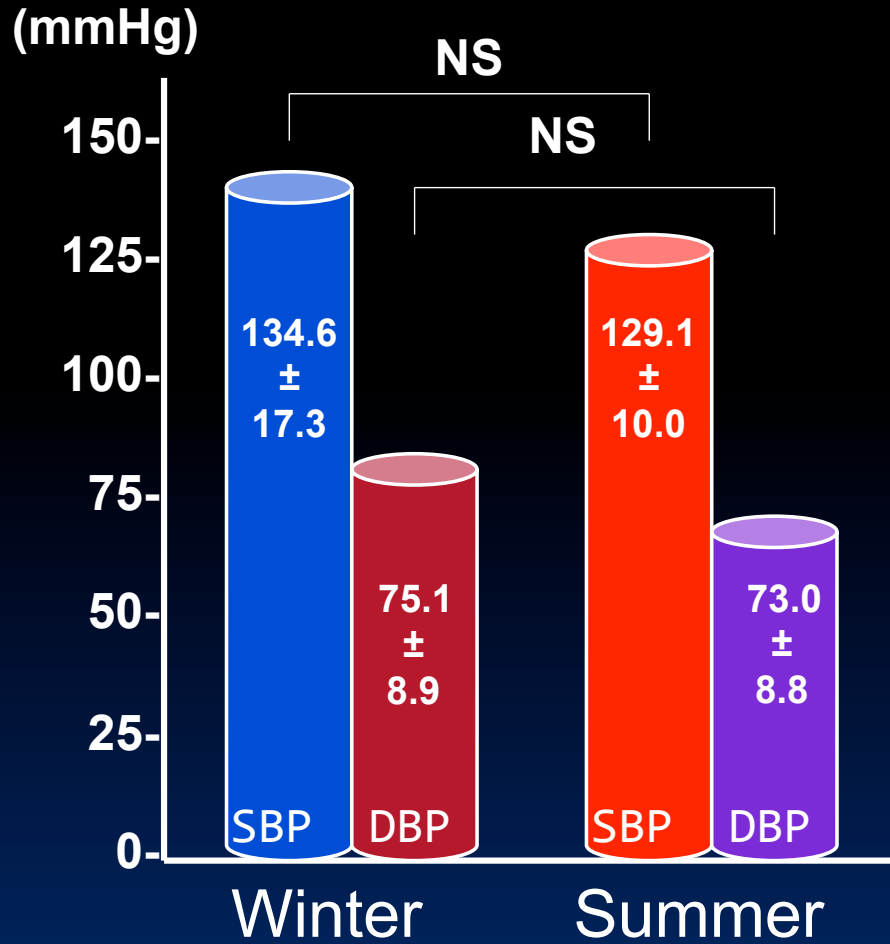


Body Mass Index



外来時血圧

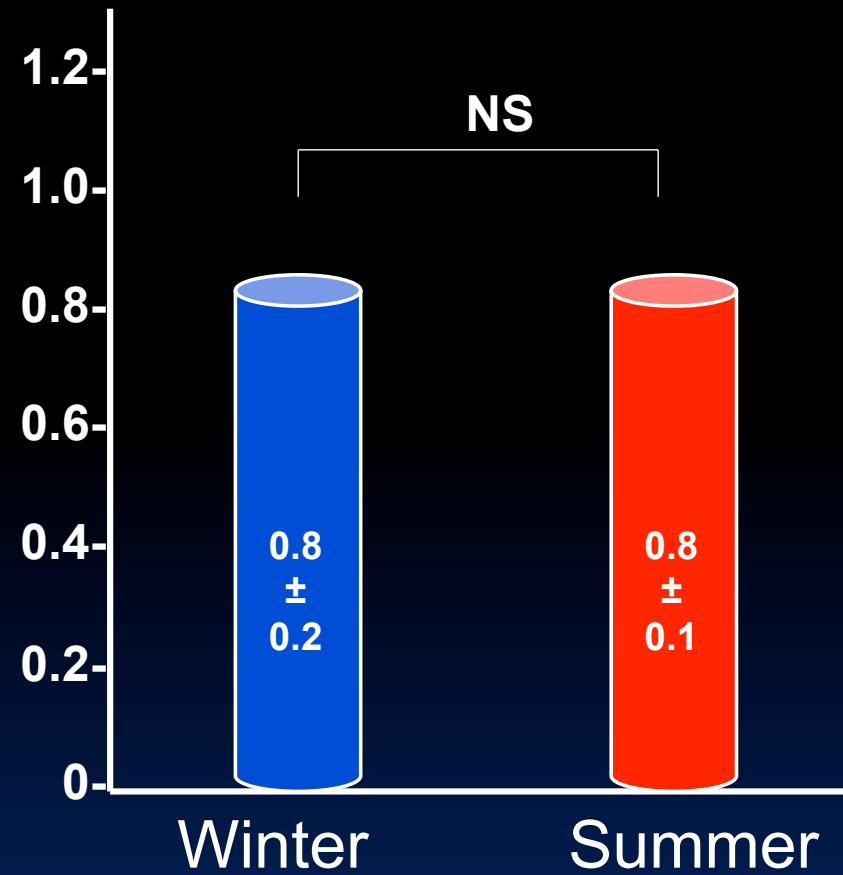
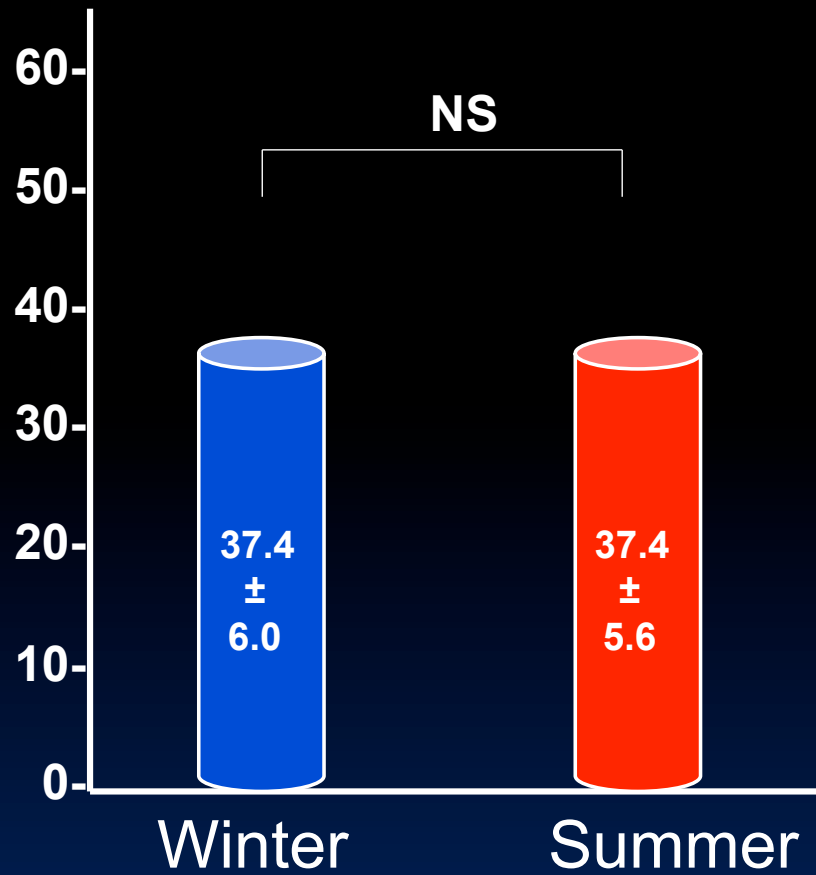
家庭血圧



左房内径

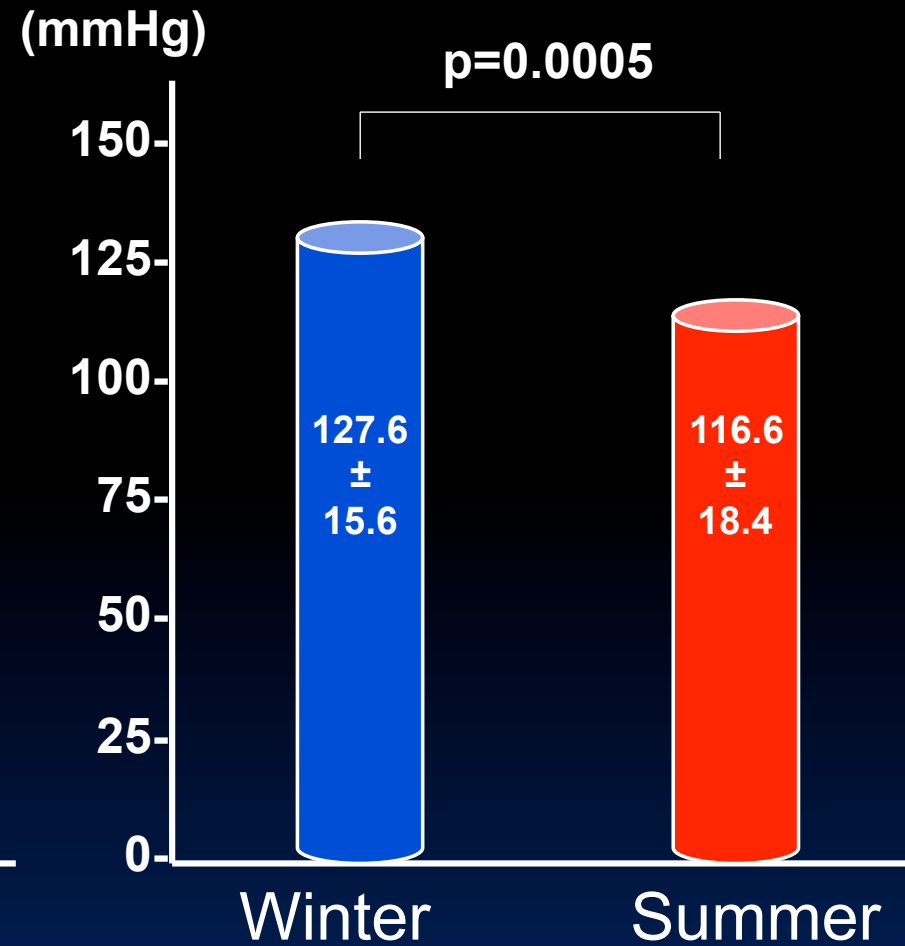
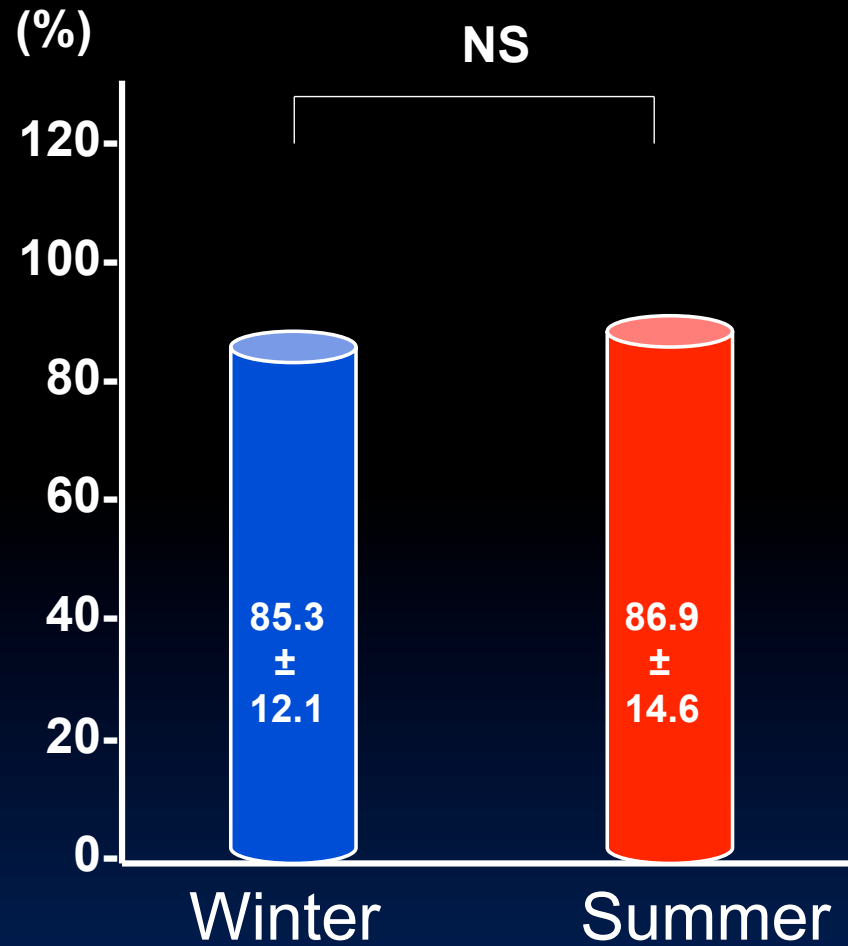
E/A

(mm)



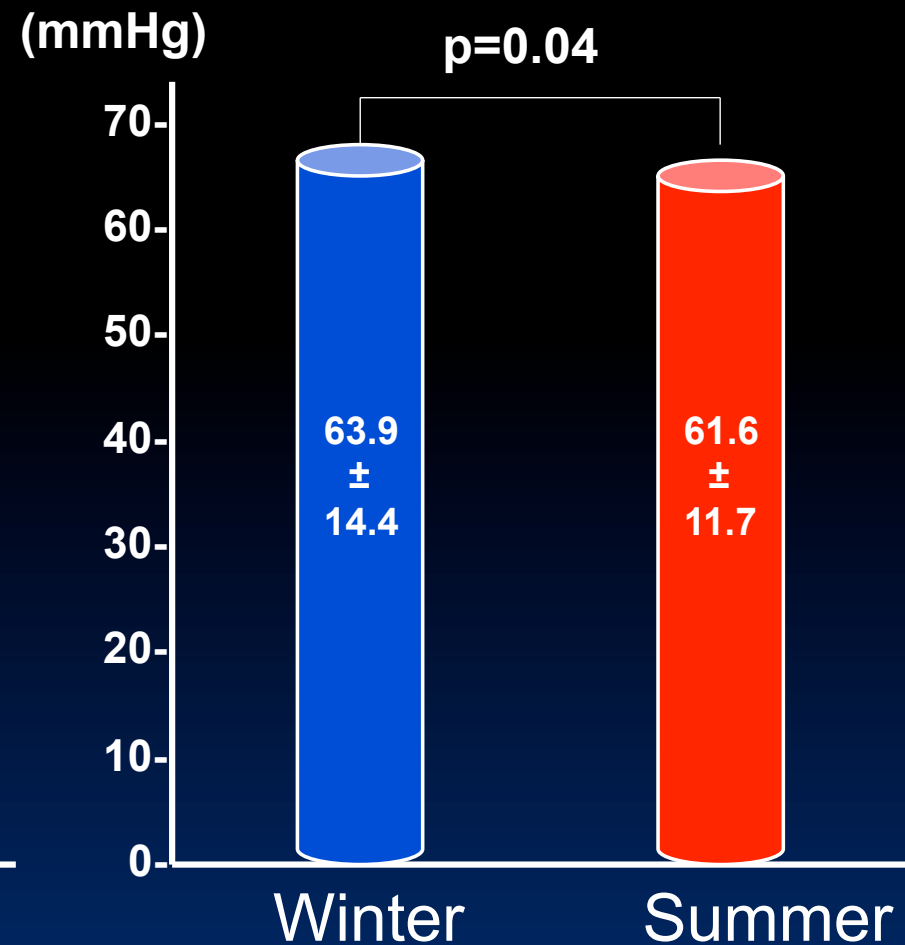
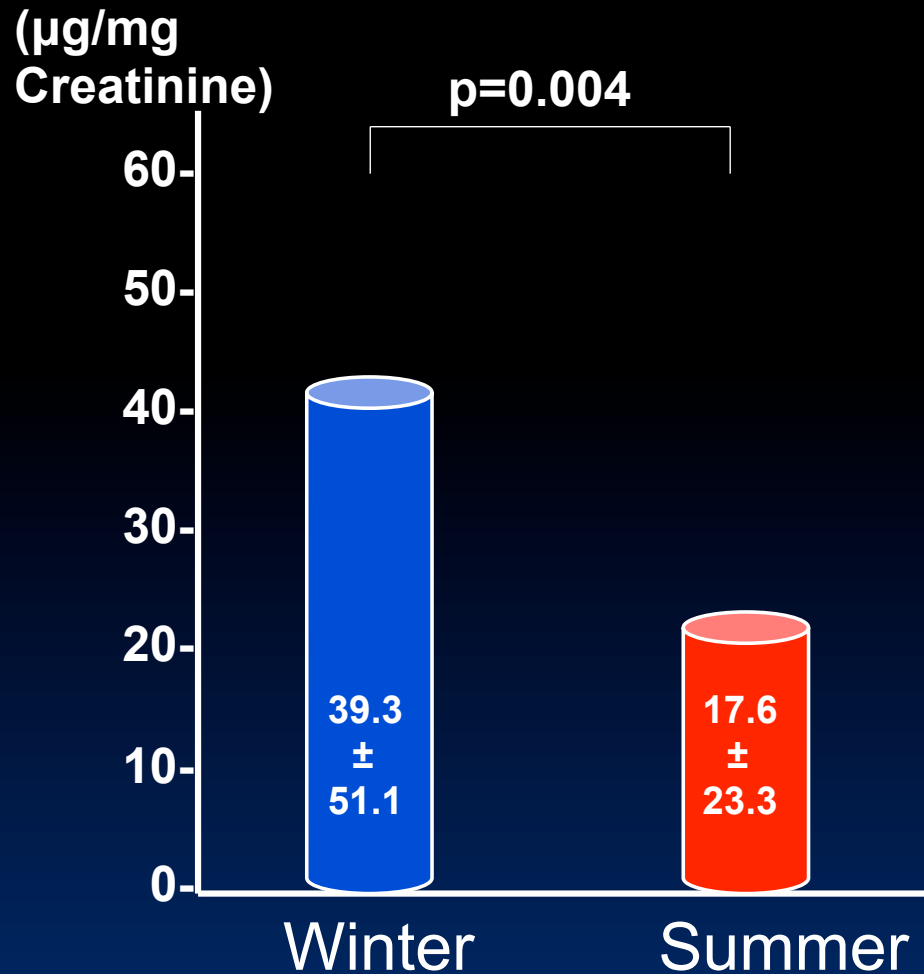
AI(Augment Index)

中心血圧



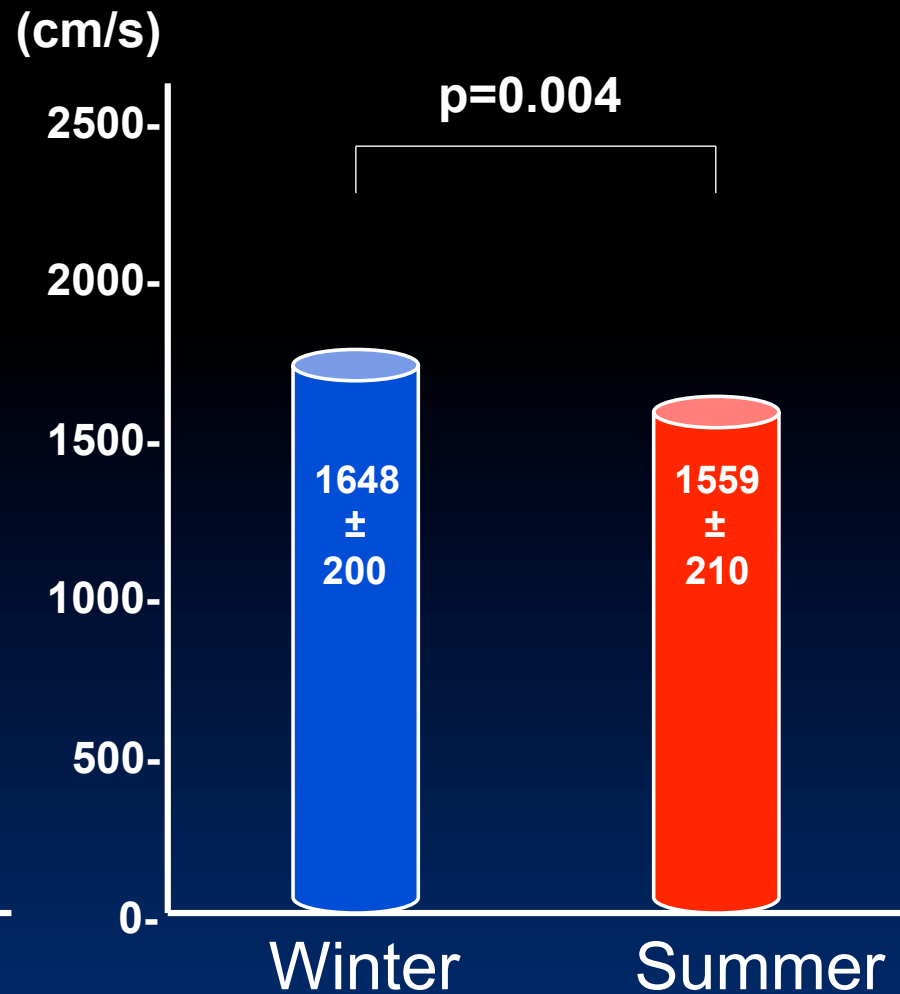
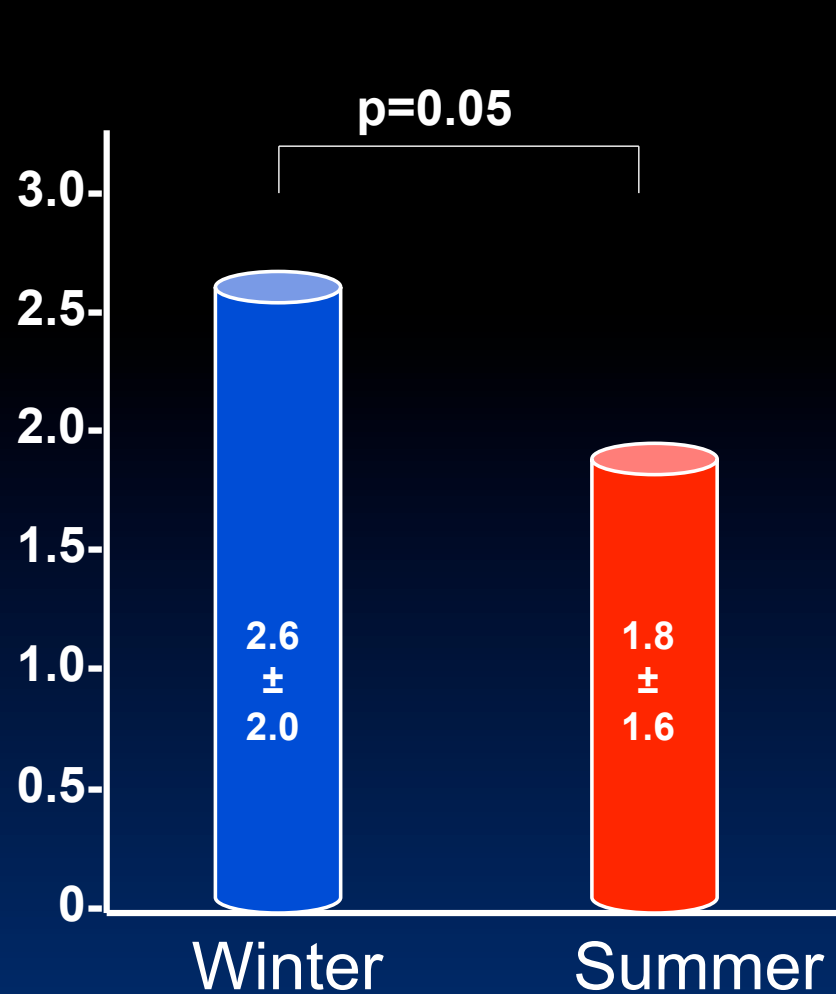
Urinary Albumin -Creatinine Ratio (Spot Collection)

eGFR



HOMA-R

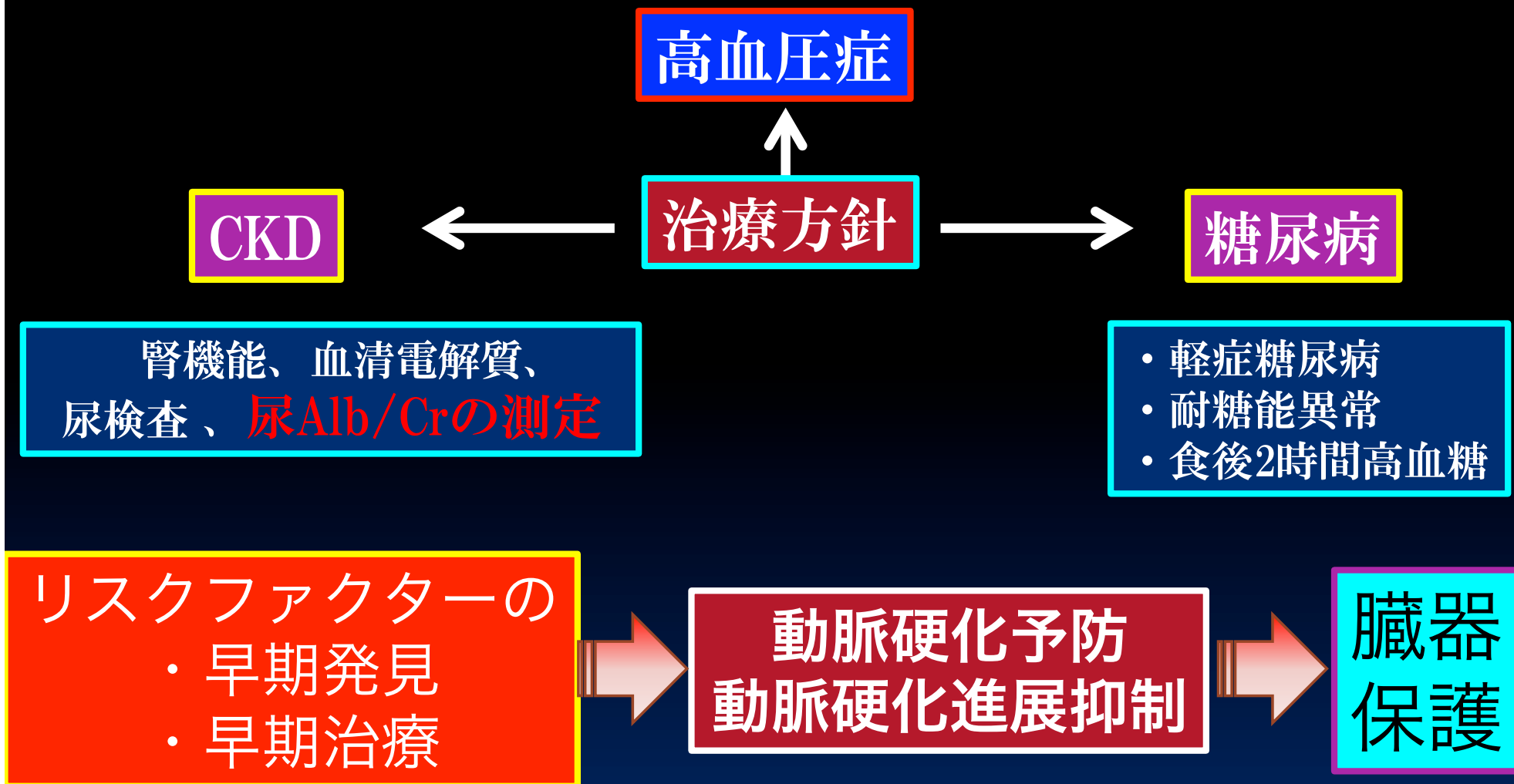
Pulse Wave Velocity (PWV)



結 論

コントロール良好な本態性高血圧症例で冬季と夏季における血圧、生化学的検査、心機能および腎機能を比較した。その結果、家庭血圧、中心血圧、尿中微量アルブミン、インスリン抵抗性およびPWVが夏季において改善した。このことは、心血管イベント発生の季節変動関係あるものと考えられる。

本日のまとめ



ご清聴ありがとうございました