

### 1. 虚血性心疾患管理におけるインターベンションと積極的薬物療法

山岸 正和

**Key words** : 冠動脈インターベンション, リスクファクター, 高コレステロール血症, 高血圧, 肥満

はじめに

狭心症・心筋梗塞などの虚血性心疾患の管理にあたっては、急性期の管理に終始するのみならず、再発（2次予防）、更には本疾患群の発症そのものを予防する（1次予防）ことが肝要である。虚血性心疾患の急性期には、心筋虚血や続発する心不全のため、社会生活の制限を余儀なくされることから、冠動脈インターベンションの適応が大きく拡大された。心筋虚血が証明される虚血性心疾患群では、冠動脈インターベンションの効果が示されてはいるが、重症症例では必ずしも一定の成績が示されてはおらず、議論が盛んなところである<sup>1)</sup>。実際、多枝冠動脈病変症例、左冠動脈主幹部症例などにおいては、大動脈-冠動脈バイパス術の適応症例が多いことも事実である。

冠動脈インターベンション、外科的バイパス術のいずれにおいても、2次予防に向けての厳密な対策が必要である。我が国においても、漸く集中的脂質低下療法により、冠動脈粥腫が退縮することが証明され、また、臨床的にも予後改

善がえられたとの追試も報告されつつある。血圧の管理を徹底することによる再発予防報告も相次いでいる。また、重要なことは、糖尿病が合併すると、これらの管理をより厳密にせねばならないということである。

これらの環境因子のひとつとして、肥満対策も重要である。最近、女性における肥満基準の見直しが叫ばれているが、これは、従来の基準では、危険因子を多く保有する群を見逃してしまう恐れがあるからである。本稿では、目まぐるしく変化する生活環境の中での循環器疾患、特に虚血性心疾患の病態、治療、予防について概説する。尚、最近改訂された各項目における設定目標値など記したガイドライン等については各々の解説を参照されたい。

#### 1. 虚血性心疾患における脂質異常対策

動脈に高度な狭窄や閉塞を来した症例には、血行再建術（冠動脈インターベンション、冠動脈・末梢動脈バイパス術、人工血管置換術）が施行される。薬剤溶出性ステントの使用により、中期的な再狭窄率は激減したが、長期的な予後

についてはいまだ一定の結論が出ていないのが現状と言える<sup>1)</sup>。

HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）は、多くの大規模臨床試験により心血管イベント抑制効果を証明された薬剤である。また、スタチンにはコレステロール低下とは独立した、さまざまな多面的薬理作用が存在するとされている。1990年代より、スタチンを用いた大規模脂質介入試験が行われ、LDLコレステロール基礎値の多寡に関わらず、LDLコレステロールを低下させればさせるだけ心血管イベントが低下することが示されてきた。近年の血管内超音波法を用いた脂質介入研究では、動脈硬化プラークの退縮も証明されるようになった<sup>2,3)</sup>。興味あることに、糖尿病合併例ではかかるスタチンのプラーク退縮効果が減弱することである<sup>4)</sup>。スタチンによる強力な脂質低下療法においても合わせて糖尿病にも積極的に介入する必要があるだろう。

HDLはコレステロール逆転送に関係したリポ蛋白であり、コレステロール逆転送系に着目した治療法の開発が期待されているところである。コレステリルエステル転送蛋白（CETP：cholesteryl-ester transfer protein）はHDL中のコレステリルエステルをアポB含有リポ蛋白へ転送する蛋白であり、その欠損症は著しい高HDL血症を呈することが知られている<sup>5)</sup>。この事実から、CETP阻害剤（Torcetrapib）が開発されたが、有意にHDLコレステロール値を上昇させる半面、血圧上昇作用から、心血管イベントが増加し開発が中断された<sup>6)</sup>。現在、他のAnacetrapibなどのCETP阻害剤の開発が積極的におこなわれている<sup>7)</sup>。ただし、低HDLコレステロール値は虚血性心疾患発症のリスク因子とはなるが、薬物的に上昇したHDLコレステロールの役割については疑問視する報告もあり、今後の動向が注目されているところである<sup>8)</sup>。

## 2. 虚血性心疾患における血圧対策

レニン・アンジオテンシン系（RAS：renin-angiotensin system）はアンジオテンシノーゲンを基質に、アンジオテンシン変換酵素（ACE：angiotensin converting enzyme）などのアンジオテンシンの産生酵素群およびその受容体よりなるホルモンシステムである。ACEはブラジキニンの分解酵素でもあり、ACE阻害剤はNOやプロスタグランジンの合成を促進し、抗動脈硬化的に働く可能性がある。また、アンジオテンシンIIは血圧に依存しない動脈硬化促進効果を有するとされ、ACE阻害剤やアンジオテンシン受容体拮抗剤などRAS系阻害剤が降圧とは独立した抗動脈硬化作用を有する可能性があると想定される。

1980年代後半よりRASが循環ホルモンとは別に、心血管調節にかかわる組織に存在し、「組織RAS」と呼称されるようになった<sup>9)</sup>。アンジオテンシン標的臓器を制御し、血圧上昇、食塩貯留の方向に作用し、インスリン抵抗性に伴いメタボリックシンドローム発症とも関係していると想定される。RAS系阻害剤が新規糖尿病発症を抑制するとの報告もあり<sup>10)</sup>、血圧のみならず糖尿病などの危険因子の制御にも有効である可能性があるだろう。

冠動脈攣縮現象が虚血性心疾患病態に強く関わっているという我が国の現状を考慮すると、虚血性心疾患に対する降圧剤として、Ca拮抗薬が重要な役割を果たすと考えられる<sup>11)</sup>。最近興味ある報告がなされた。それによると、慢性腎臓病を合併するような虚血性心疾患では、アムロジピン、ベニジピンなどによる積極的な降圧介入が予後改善効果をもたらす可能性があるというものである<sup>12)</sup>。

必要がある。

### 3. 虚血性心疾患における肥満対策

肥満が心血管疾患の危険因子であることは、Framingham研究でも明らかとされている<sup>13)</sup>。内臓脂肪蓄積が上流に存在し、内臓脂肪が分泌する様々なアディポサイトカインの分泌減少・分泌過剰が脂質異常症や高血圧、耐糖能異常発症に関与し、これらが複合し動脈硬化性疾患を発症させるとの仮説が提唱されている。しかし、国際諸学会が共同でHarmonizing the Metabolic Syndromeという勧告を発表し<sup>14)</sup>、内臓脂肪蓄積を必須項目とせず糖代謝や脂質代謝、血圧など他の基準と同等に扱うことに言及したことは興味深い。非肥満者で危険因子の集積した人がかなり多く、この集団の心血管疾患発症率が高いことが理由の一つであろう。さらに腹囲の診断基準値として、本邦の基準のみ男性より女性の基準が大きいという事実は国際的にみれば少し奇異な点を含む。実際、私たちは、内臓脂肪蓄積以外のメタボリックシンドローム診断基準要素を二つ以上有する腹囲カットオフ値として男性 89.8 cm、女性 82.3 cmを提唱し<sup>15)</sup>、同勧告にも引用された。いずれにせよ、メタボリックシンドロームの疾患概念は、過栄養と運動不足がもたらす複数の代謝異常が相互に作用し、動脈硬化を進行させることに注意を喚起し、動脈硬化の予防の観点から重要であろう。

#### おわりに

狭心症・心筋梗塞などの虚血性心疾患の管理にあたっては、冠動脈インターベンションの適応が大きく拡大された。しかし、かかる状況においても、2次予防に向けての厳密な対策が必要である。動脈硬化発症・進展に関する分子メカニズムに立脚したいくつかの新しい薬剤が開発中である。今後、薬剤の複合的使用の知見が集積されるとともに、生活習慣の改善にも努める

著者のCOI(conflicts of interest)開示：山岸正和；講演料（アステラス製薬、MSD、第一三共、日本ベーリンガーインゲルハイム、ファイザー）、研究費・助成金（MSD）、寄付金（アステラス製薬、エーザイ、MSD、大塚製薬、塩野義製薬、第一三共、武田薬品工業、田辺三菱製薬、テルモ、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティスファーマ、ファイザー）

#### 文 献

- 1) Uchiyama K, et al: Impact of Severe Coronary Disease Associated With or Without Diabetes Mellitus on Interventional Treatment Using Stents: Results from HERZ (Heart Research Group of Kanazawa) Analyses. *J Int Med Res* 39 (2): 549-557, 2011.
- 2) Hiro T, et al: Effect of Intensive Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 54: 293-302, 2009.
- 3) Takayama T, et al: Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 73: 2110-2117, 2009.
- 4) Hiro T, et al: Diabetes Mellitus Is a Major Negative Determinant of Coronary Plaque Regression During Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 74: 1165-1174, 2010.
- 5) Inazu A, et al: Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 323: 1234-1238, 1990.
- 6) Barter PJ, et al: Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 357: 2109-2122, 2007.
- 7) Cannon CP, et al: Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 363 (25): 2406-2415, 2010.
- 8) Voight BF, et al: Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 380(841): 572-580, 2012. Erratum in: *Lancet* 380(9841): 564, 2012.
- 9) Zhu A, et al: Effect of mineralocorticoid receptor blockade on the renal renin-angiotensin system in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *J Hypertension* 27: 800-805, 2009.
- 10) McMurray JJ, et al: Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 362: 1477-1490, 2010.
- 11) Yamagishi M, et al: Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic

- angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J* 67 (12) : 1029–1035, 2003.
- 12) Nitta Y, et al : Impact of Long-acting Calcium Channel Blockers on the Prognosis of Patients with Coronary Artery Disease With and Without Chronic Kidney Disease. *J Int Med Res* 38 : 253–265, 2010.
- 13) Kannel WB, et al : A general cardiovascular risk profile : the Framingham Study. *Am J Cardiol* 38 : 46–51, 1976.
- 14) Alberti KG, et al : Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 120 : 1640–1645, 2009.
- 15) Oka R, et al : Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 79 : 474–481, 2008.
-