

虚血性心疾患の臨床

黒部 裕嗣¹ 佐田 政隆²¹徳島大学大学院医歯薬学研究部心臓血管外科学分野²徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野

Ischemic Heart Disease —from Clinical Side—

Hirotsugu Kurobe¹ and Masataka Sata²¹Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan²Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

Abstract

Over 190,000 patients die each year in Japan due to ischemic heart disease. For these patients, percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft (CABG) are done to improve the blood flow of coronary artery with stenosis. It would be better to prevent or mitigate the progress of atherosclerosis in these patients before requiring surgery. Recently, it has been reported that epicardial adipose tissue plays an important role in the progression of atherosclerosis and ischemic heart disease.

This review shows the recent trends about ischemic heart disease from the clinical perspective, including its treatment, pathology and preventive measure.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 210–213)

Key words: epicardial adipose tissue, ischemic heart disease, CABG, biodegradable device

はじめに

日本での年間心疾患死亡者数は196,926人、なかでも虚血性心疾患に起因する病死は年間71,672人と報告されており、今なお多くの方が虚血性心疾患で命を奪われている¹。一方で、近年、血管内カテーテル治療(PCI)が発達し、心筋梗塞などでは、従来の外科手術(CABG)より迅速に冠動脈の再灌流が行えるようになり、術後予後を大きく改善させてきている。

今回、動脈硬化性疾患である狭心症について、その病態と治療に関して知見を紹介する

虚血性心疾患に対する治療

心臓カテーテル検査は現在、狭心症や心筋梗塞が疑われると日常的に行われる検査のひとつであり、何か病変が見つかりと即座にPCIが施行されるようになった。2016年度の国内の治療件数は、待機症例で19万件、緊急症例が7万件と報告されており、計26万件のPCI治療が実施されている²。PCI件数の増加に伴い、その手技やデバイスも進化してきている。近年は、Drug Eluting Stent (DES)の改良が進み、その留置後良好な長期開存性が報告されている。また以前はFull metal Jacketという言葉に代表されるような

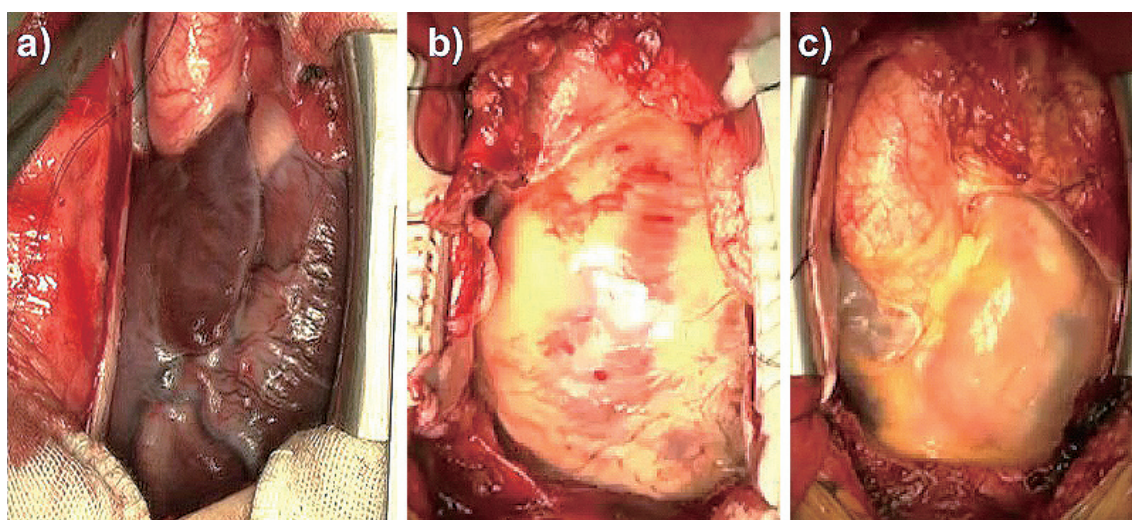


図1 a) 新生児心臓, b) 非冠動脈疾患成人心臓, c) 冠動脈疾患成人心臓

繰り返される冠動脈治療（ステント留置）による問題に対して³⁴，近年，生体分解性ポリマーや生体分解性金属（マグネシウム）で製作されたBiodegradable Stentが研究・開発され，ヨーロッパや米国を中心に実際に体内に埋込，その追跡調査が行われてきている．現時点で，まだ既存のステントに比べて改善すべき点も指摘されているが，今後，改良が進み，第2世代，第3世代のBiodegradable Stentが出現してくると，繰り返し治療せざるをえない冠動脈病変に対して，有用な治療器具になることが期待される⁵．このように冠動脈に対する血管内治療用PCIデバイスの改良は日々進んでいる．

一方，虚血性心疾患に対する冠動脈バイパス手術（CABG）は，14,454例（2014年，弁膜症と合併手術は除く）と2002年のピークを境に減少傾向が続いている⁶．これは，PCI治療の進化と良好な治療経過から外科症例の減少が続いていることを反映しているものと考えられる．一方わが国でのCABG手技の特徴は，欧米のそれに比べて人工心肺を用いないOff pump冠動脈バイパス手術が積極的に行われていることである．2014年のCABG症例の内，実に62%が本手技で実施されている．本手技の特徴は，出血や脳梗塞，肺障害，腎障害など，欧米人に比べて日本人に起こりやすいとされる術後合併症を軽減出来るとされる点で優れる．このように日本ではCABGと言えば，まずOff pump CABGを連想するが，欧米ではいまだOff vs. On pump CABGで議論がなされ，On pump CABGが好まれ実施されているのが現状である⁷．

このような虚血性疾患の治療には，年間7,430億円（平成26年度）が支出されているとされ，うち65歳

以上の患者でその額の3/4を占めるに至っている．今後，如何に虚血性心疾患を予防するかが課題となる．

虚血性心疾患と心臓脂肪

開胸時に心臓を見てみるとまずその違いに気がつくことが可能である．小児の場合，心臓には脂肪の付着がほとんどない．しかし，経年変化により，心臓表面に脂肪が覆うようになる．とりわけ冠動脈患者では，弁膜症患者などの心臓表面に比べて厚い脂肪で覆われていることが多い（図1）．実際に心臓CT検査にて脂肪量を測定すると，男性の冠動脈疾患群においては，非冠動脈疾患群に比べて有意に脂肪量が多いものの，Body Mass Index（BMI）などからその相関を推し量ることは難しい⁸．そこで，徳島大学循環器内科では，超音波検査を用いて前房室間溝心外膜脂肪厚を測定することで，心臓CT検査で得られる心臓周囲脂肪容積と相関があることを示している⁹．これにより，心臓CTを用いずに，より簡便に冠動脈疾患リスク患者の予測が可能になった．

動脈硬化発症機序と心臓脂肪に関する考え方

従来，冠動脈での動脈硬化進行に関しては，内皮・中膜でのプラーク形成とその破裂が血栓を形成し，冠動脈狭窄を来し，心筋梗塞を引き起こすとされてきた．この過程で，酸化LDLやマクロファージが病変に大きく関与すると考えられてきた．

一方で，実際の臨床の現場では，冠動脈に狭窄病変が無いにも関わらず，心筋梗塞を来し，血栓吸引だけ

で冠動脈病変が消失する症例も経験する¹⁰。このことは、内腔狭窄がなくても動脈硬化は進行しており、突然のプラーク破綻により心筋梗塞を生じることを示している¹¹。このような病変に対しては、カテーテル検査などは無効であり、心筋梗塞を予測するのは現実的に非常に難しい。すなわち、このような予測難い冠動脈疾患に対して、いかに予測し予防できるかが今後の課題である。その一助となるのが、心臓脂肪であるかもしれない。前述のように、冠動脈病変を持つ患者さんでは肉眼的にも検査所見的にも心臓周囲脂肪が厚いことが示唆されている。

このような心臓周囲脂肪はどのような性格を持つものなのか検討を試みたところ、冠動脈病変を持つ患者では、心臓脂肪細胞周囲により多くのマクロファージ浸潤を認め、特にM1性格を持つ炎症性マクロファージの比率が、非冠動脈病変患者群に比べて高いことが示唆された¹²。またTNF- α やMCP-1、IL-6といった炎症性サイトカインの発源も発現も高いことが示された。また、血管周囲脂肪が、血管内皮機能を悪化させることもすでに報告されている¹³。

われわれは実際にin vivoの動物実験として、マウス腹部大動脈にそれぞれ内臓脂肪と皮下脂肪を移植して、3カ月後に摘出し腹部大動脈を評価したところ、皮下脂肪移植群で動脈硬化巣が減少している傾向が見られた(データ未公表)。

このことから、内臓脂肪である心臓冠動脈周囲脂肪では慢性炎症が起こっており、これらが引き金となって様々な炎症系細胞が集約しVasa Vasorumが発達しながらプラーク巣を形成するとともに、動脈硬化性病変は血管の外側から内側に向かって浸潤し、ある日突然のプラーク破綻により心筋梗塞など急性症状を来す可能性が示唆された¹⁴。

心臓周囲脂肪はいかに減らせるか

冠動脈病変と密接に関連のある心臓周囲脂肪をどのようにコントロールできるかが、予防管理上重要になる。

まず挙げられるのが運動療法である。有酸素運動が心臓周囲脂肪を減少させると報告されている¹⁵。

次いで挙げられるのが薬物治療である。Ezetimibeの単独内服でも、非内服群に比べて、血管内皮機能が改善することが示されている¹⁶。またstatin剤では、高脂血症状況下で動脈硬化を来している血管周囲におこる新生血管が、Statin内服により消退することを明らかにしている¹⁷。

このように冠動脈病変と心臓周囲脂肪(内臓脂肪)が密接に関わっていることはすでに一連の研究から明らかになってきており、その冠動脈病変予防にはいかに心臓周囲脂肪をコントロールできるかが重要であることが明らかになってきた。その方法として、運動療法や薬剤による介入が有効であり、その効果を評価する方法として心臓エコーはその簡易さから有用である。

今後の展開

虚血心疾患に対する治療は今後、ますますPCIをはじめとした低侵襲治療が進んでいくものと考えられる。またそのデバイスの改良も進み、生体分解性素材を用いたデバイス改良と留置後成績の改善が進めば、若年者の狭心症に対しても積極的にPCI治療が可能になるものと考えられる。

一方で外科領域では、冠動脈バイパス手術はその侵襲性の高さから、手術症例数自体は、今後も減少傾向に向かう可能性が示唆される。しかし、外科手術実施症例での複雑病変化・手技難易度の高度化はこれまで以上に進むと考えられ、それに対応できる心臓血管外科医を育成・保持できるかも、今後の院の僅々の課題となってくるかもしれない。また外科領域でも、生体分解性素材を用いたグラフト・デバイスの実用化が進めば、現在、バイパスグラフトとして使用している内胸動脈や大伏在静脈の代わりに、“on shelf”での手術が可能となり、著しい手術時間短縮と低侵襲化に寄与するかもしれない。

現在、多くの病院で循環器内科と循環器外科(心臓血管外科)に分かれて標榜している。しかし近年、PCIのみならず、大動脈ステント治療や経カテーテル大動脈弁置換術(TAVI)など血管内治療による治療の低侵襲化が進んでいる。これら実施にあたっては、多科連携によるチーム医療の重要性が認識されており、循環器内科・心臓血管(循環器)外科の垣根を越えて、それぞれの専門知識を総合的にトレーニングされた若手医師の育成が、今後さらに急速に進化し導入が進むと思われる血管内循環器デバイス治療に対応し安全な医療を提供するために重要であると思われる。

文 献

1. 厚生労働省, 平成27年(2015)人口動態統計. 2016.
2. 循環器疾患診療実態調査, 一., 循環器疾患診療実態調査報告書(2016年度). 2016.
3. Gaeta R: Surgery after “full-metal jacket”: a dangerous pathway. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 1481.

4. Banerjee S, Brilakis ES: Full Metal Jacket: Is it En Vogue? *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1413-1414.
5. Byrne RA, et al.: Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. *Lancet* 2017; 390: 781-792.
6. Committee for Scientific Affairs, TJAfTS, et al.: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64: 665-697.
7. Fudulu D, et al.: Current outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: evidence from randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2016; 8 (Suppl 10): S758-S771.
8. Dagvasumberel M, et al.: Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: a 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 106.
9. Hirata Y, et al.: Clinical Utility of Measuring Epicardial Adipose Tissue Thickness with Echocardiography Using a High-Frequency Linear Probe in Patients with Coronary Artery Disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1240-1246 e1.
10. Iwata H, Sata M, Nagai R: Complete aspiration of thrombi from an occluded coronary artery. *Heart* 2005; 91: 530.
11. Libby P: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
12. Hirata Y, et al.: Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 248-255.
13. Payne GA, et al.: Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C-beta pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1711-1717.
14. Tanaka K, Sata M: Visualization of the human coronary vasa vasorum in vivo. *Circ J* 2015; 79: 1211-1212.
15. Kim MK, et al.: Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol* (1985) 2009; 106: 5-11.
16. Kurobe H, et al.: Ezetimibe monotherapy ameliorates vascular function in patients with hypercholesterolemia through decreasing oxidative stress. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 1080-1089.
17. Wilson SH, et al.: Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation* 2002; 105: 415-418.

(受付 : 2017 年 9 月 4 日)

(受理 : 2017 年 9 月 11 日)
