

## 臨床医のために

## 心血管疾患のリスクファクターとその対策

## 特に急性冠症候群について

清野 精彦

日本医科大学内科学第1教室

Risk Factors of Cardiovascular Disease and Those Managements  
Especially for Acute Coronary Syndrome

Yoshihiko Seino

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

表1 冠動脈危険因子

## はじめに

分子生物学的な手法が臨床に活用されることにより、心血管疾患、血栓塞栓性疾患の危険因子および遺伝子多型の関連が明らかにされ、病態生理学的にも興味深い研究成績の報告が相次いでなされている。本稿ではこれらにつき概説し、特に急性冠症候群におけるリスクファクターとその対策につき解説を加える。

## 1. 心血管疾患の危険因子について

冠動脈疾患など心血管疾患の危険因子は、喫煙（非喫煙者の2~2.5倍のリスク）、高脂血症（LDL-C高値、HDL-C低値、レムナント：RLP-C高値、酸化LDL：MDA-LDL高値、small dense LDL高値、Lp(a)高値など）、高血圧、肥満（内臓肥満）、インスリン抵抗性との関連）、糖尿病（同上）、Type A気性、行動パターンなどが広く知られている。

さらに近年では、高ホモシステイン血症、凝固・線溶系（フィブリノーゲン高値、活性化第VII因子高値、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、Factor V Leiden：活性化プロテインC抵抗性、ATIII欠乏症、von Willebrand因子高値、プラスミノゲン低値、PAI-1高値など）、閉経後（55歳以上女性）、遺伝子異常（ACE遺伝子多型と急性心筋梗塞、アンギオテンシンIIタイプ1受容体遺伝子多型と冠動脈疾患、血小板GpIbまたはGpIIa受容体遺伝子多型と血栓塞栓性疾患、PAI-1遺伝子多型と急性心筋梗塞、MTHFR遺伝子

・喫煙
・高脂血症 LDL , HDL , 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VII因子(VIIa) 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 III欠乏症 von Willebrand Factor プラスミノゲン , 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), Ag II type 1受容体遺伝子多型, フィブリノーゲン遺伝子多型, 血小板Gp IIIa遺伝子多型, PAI-1遺伝子多型, eNOS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 Cytomegalo Virus抗体価

異常による高ホモシステイン血症と急性心筋梗塞・血栓性疾患、eNOS遺伝子多型と冠動脈疾患・冠動脈スパズム、リポ蛋白抗酸化作用を有する paraoxigenase 遺伝子多型と動脈硬化性疾患などが危険因子として重要であることが明らかにされた(表1)。

表2 高脂血症治療による心血管イベントの防止(一次,二次予防大規模試験から)

試験名	症例数	対象	薬剤名	追跡期間	治療前 コレステ ロール値 (mg/dL)	コレステ ロール 低下率	心血管 イベント 低下率	総死亡 低下率
WOS	6,595	45 ~ 64 歳男性	pravastatin	4.9 年	272 ± 23	20%	31%	22%
4S	4,444	狭心症, 心筋梗塞患者	simvastatin	5.4 年	261 ± 26	25%	27%	30%
LIPID	9,014	狭心症, 心筋梗塞患者	pravastatin	6.1 年	218	18%	24%	22%
CARE	4,159	心筋梗塞患者	pravastatin	5.0 年	209 ± 17	20%	24%	9%

表3 冠動脈疾患の予防,治療のための管理基準(動脈硬化学会,1997)

カテゴリー		生活指導,食事療法 適用基準	薬物療法適用基準	治療目標値
A	冠動脈疾患 <sup>1)</sup> 他の危険因子 <sup>2)</sup>	( - ) LDL-C 140mg/dl 以上 ( TC 220mg/dl 以上 )	LDL-C 160mg/dl 以上 ( TC 240mg/dl 以上 )	LDL-C 140mg/dl 以上 ( TC 220mg/dl 以上 )
B	冠動脈疾患 <sup>1)</sup> 他の危険因子 <sup>2)</sup>	( - ) LDL-C 120mg/dl 以上 ( TC 200mg/dl 以上 )	LDL-C 140mg/dl 以上 ( TC 220mg/dl 以上 )	LDL-C 120mg/dl 以上 ( TC 200mg/dl 以上 )
C	冠動脈疾患	( + ) LDL-C 100mg/dl 以上 ( TC 180mg/dl 以上 )	LDL-C 120mg/dl 以上 ( TC 200mg/dl 以上 )	LDL-C 100mg/dl 以上 ( TC 180mg/dl 以上 )

1) 冠動脈疾患: ①心筋梗塞, ②狭心症, ③無症候性心筋虚血(虚血性心電図異常など), ④冠動脈造影で有意狭窄を認めるもの. 2) 高コレステロール血症以外の主要な動脈硬化危険因子: ①加齢(男性; 45 歳以上, 女性; 閉経後), ②冠動脈疾患の家族歴, ③喫煙習慣, ④高血圧(140 and/or 90mmHg 以上), ⑤肥満(BMI 26.4 以上), ⑥耐糖能異常(日本糖尿病学会基準: 境界型, 糖尿病型).

2. 危険因子に関する最近の研究から

最近の報告では Calle ら<sup>1)</sup> が, 米国の成人約 100 万人 (Cancer Preventive Study 登録者) を対象に 14 年間の前向き追跡調査を実施し, Body Mass Index (BMI), および他の危険因子と死亡率の関係を分析し, 男性では BMI 23.5 ~ 24.9 が, 女性では BMI 22.0 ~ 23.4 が最も全疾患の死亡のリスクが低く, 特に心血管死亡についてみると, BMI が男 > 30, 女 > 40 を越える群は相対危険率が 2 倍以上も上昇することを明らかにしている.

また, 高血圧では HOT trial の成績<sup>2)</sup> が注目され, 高血圧治療では J-curve は観察されず, 拡張期圧は 82.6 で最も心血管イベントが少なく, 86.5 で最も心血管死亡が少なかったことを明らかにした. 血圧を 80 以下まで下げても安全性には問題はなく, 糖尿病合併症例ではさらに 80 以下まで低下した方が心血管イベントが半減するとしている.

高脂血症に関しては 1993 年以後, Statin 系薬剤による高コレステロール血症治療の冠動脈疾患イベント一次, 二次予防の優れた成績が発表され (PMNS, MAAS, SSSS, WOS, CARE など, 表 2), いわゆる EBM (evidence-based medicine) としてガイドライン (表 3) にも示されている. Statin 系薬剤治療にともなう頸動脈内

膜中膜複合体厚 (IMT) の変化と心血管事故発症の抑制に関する報告も多くなされ (ACAPS, PLAC-II, KAPS など), 脂質代謝改善とともに IMT 肥厚の抑制, すなわち plaque の安定化と心血管事故および死亡率の低下が得られることが示されている.

さらにアルコール消費に関して Thun ら<sup>3)</sup> は, 米国成人 49 万人の 9 年間の追跡調査から, 肝硬変, 悪性腫瘍 (食道, 喉頭, 咽頭, 肝臓, 乳腺) による死亡との正の関連性を示し, これに対して心血管死亡は, 一日一杯の飲酒者のほうが非飲酒者よりも約 30% 低値であることを明らかにし, 壮年群では軽度の飲酒がむしろ心血管死亡を減少している有益性を述べている.

また, Robinson ら<sup>4)</sup> はヨーロッパにおける多施設共同研究で, 高ホモシステイン血症 (> 12.1 micromol/L, methionine 負荷後 > 38 micromol/L), 低葉酸・低ビタミン B6 血症が脳卒中, 末梢血管疾患, 冠動脈疾患の独立した危険因子であることを明らかにした. 高ホモシステイン血症が血管内皮を障害して血栓性イベントを誘導する機序に関しては Welch ら<sup>5)</sup> の優れた総説を参照されたい.

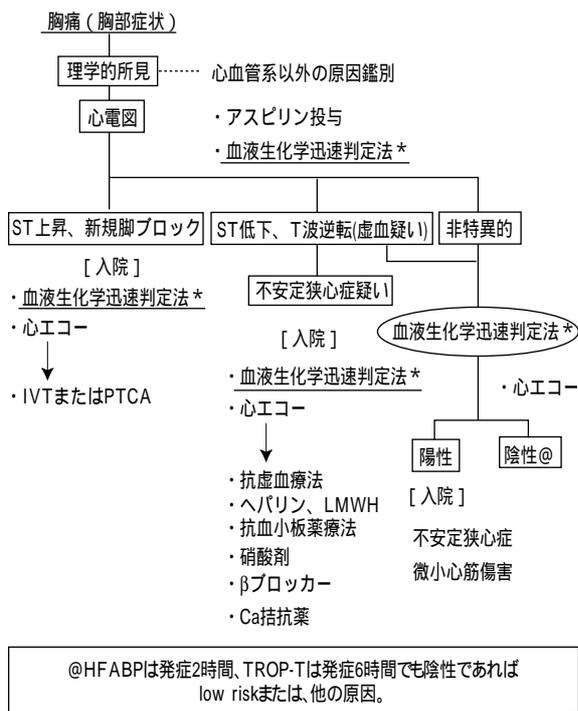


図1 急性冠症候群におけるリスク層別化と初期治療

3. Chlamydia pneumoniae 感染と冠動脈疾患

1988年 Saikku ら<sup>6</sup> が冠動脈疾患と Chlamydia pneumoniae 抗体価上昇の関連性を発表して以来、冠動脈粥腫や大動脈粥腫、頸動脈内膜切除標本などに C. pneumoniae の菌体が証明され、粥状効果と C. pneumoniae の関連性が注目されている。ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, 1996) Study の中では、C. pneumoniae の抗体価と IMT 肥厚の関連性から慢

性炎症の関与の可能性が示されている。Xu ら<sup>7</sup> は、頸動脈の粥状動脈硬化の指標 (IMT) と血清中の Heat Shock Protein 65 (HSP 65) 抗体価に有意の相関を見出し、HSP 65 抗体は C. pneumoniae の慢性炎症過程で生じる HSP 60 や human HSP 60 などと関連して変動することより、HSP 65 抗体価が長期予後予測因子になりうると発表している。さらに注目されるのは、Gurfinkel らが速報した不安定狭心症におけるマクロライド系抗生物質 roxithromycin の心事故予防効果 (ROXIS<sup>8</sup>) と、Gupta ら<sup>9</sup> が報告した azithromycin による急性心筋梗塞後の心事故予防効果である。現在欧米では azithromycin を用いた心筋梗塞後の二次予防に関する大規模試験が進行中であり (ACADEMIC, WIZARD, ACES など)、その成績が注目されている。

4. 急性冠症候群における早期リスク層別化

急性冠症候群の病態は、粥状動脈硬化病変の中でも、ゲル状のコレステロールエステルに富んだ核を有し、薄い繊維性被膜に包まれた不安定なプラークが、血管内皮傷害や血管壁のストレス、炎症機転などにより破裂して (びらん病変の場合もあり)、これが引き金となり周囲に血栓が形成され、急激に血管内腔の閉塞をきたすことにより心筋虚血・壊死 (心筋梗塞、不安定狭心症、突然死) を発症する。注目すべき事象として、これら一連の冠動脈イベントの中で、貫壁性梗塞では赤色血栓 (血小板・フィブリノーゲン・赤血球よりなる) を形成するのに対して、不安定狭心症や非 Q 波梗塞の場合には白色血栓 (主に血小板よりなる) を形

表4 冠動脈疾患の予防 (AHA Statement)

	一次予防	二次予防
喫煙	禁煙	禁煙
血圧	140/90mmHg	140/90mmHg
コレステロール		
一次目標	冠危険因子 1 の場合 LDL < 160mg/dl 冠危険因子 2 の場合 LDL < 130mg/dl	LDL < 100mg/dl
二次目標	HDL > 35mg/dl TG < 200mg/dl	HDL > 35mg/dl TG < 200mg/dl
運動	定期的な運動 > 30 分間, 週 3-4 回	定期的な運動 > 30 分間, 週 3-4 回
体重管理	目標体重達成・維持 BMI: 21-25kg/m <sup>2</sup>	目標体重達成・維持
薬物療法		
抗血小板薬	(アスピリン有用か)	アスピリン 80-325mg/day
ACE 阻害薬		高リスク例, EF < 40%, 心不全例 他, すべての例で考慮
βブロッカー		高リスク例, 他, すべての例で考慮
エストロジェン	冠危険因子多い場合考慮	すべての閉経女性で考慮

成することが観察されている。急性冠症候群における早期リスク層別化としては、大きく2つのアプローチが可能である。すなわち、虚血性傷害により心筋細胞から遊出する心筋生化学マーカー（著者らは心筋 troponin T と心臓型脂肪酸結合蛋白：HFABP の迅速診断法について研究<sup>10,11</sup>）を分析する方法と、不安定なプラークにおける反応（CRP）と血栓形成を検出する方法である。

図1は、ACC/AHA から提示された急性心筋梗塞診療ガイドラインを基に、著者らが開発した生化学迅速診断法を位置付けして作成した初期診断アルゴリズムである<sup>12</sup>。虚血による胸痛が疑われる場合、心電図を記録、Troponin T および HFABP の迅速診断法を行い、アスピリンを投与する。心電図で ST 上昇の場合と、ST 低下・T 波逆転で症状経過から不安定狭心症が疑われる場合には入院とし、迅速診断法で心筋傷害の有無を確認し、可及的速やかに再灌流療法（TPA, PTCA など）、または抗虚血療法（ヘパリン、抗血小板薬など）を心電図が特異的でなく迅速診断法が陰性の場合でも、発症6時間までは迅速判定法が陰性であることを再確認してから帰宅を許可すべきである。さらに心エコーによる評価が重要であることを追記したい。

### 5. 急性心筋梗塞の一次/二次予防

表4はACC/AHAによる急性心筋梗塞一次/二次予防のためのガイドラインである。表に示す各危険因子の管理とともに薬物療法として、ACE阻害薬、βブロッカー、抗血小板薬の重要性が明示されている。特にACE阻害薬とβブロッカーは、心不全治療の場合においても、大規模二重盲検試験により長期予後の改善（心不全死、心不全入院、心臓突然死、心筋梗塞発症などの抑止）が得られることが証明され、心不全診断と管理のガイドラインにもその重要性が明記されている。

臨床の現場では、患者に対して出来るだけ具体的に個々のリスクの重みとその対策の効用を説明すること、治療経過とともにリスク管理がどの程度成就しているのか、いないのかを、解りやすく説明しながら診療していくことが、最も大事であることを結語としたい。

### 文 献

1. Calle EE, Thun JM, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1105.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Zanchetti A: Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1999; 351: 1755-1762.
3. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaca JH, Henley SJ, Keath CW Jr, Doll R: Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly US adults. *N Engl J Med* 1997; 337: 1705-1714.
4. Robinson K, Aristophor K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ucelana P, Rubba P, Palma-Reis R, Meleady R, Daly L, Witteman J, Graham I, for the European COMAC Group: Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: Risk factors for stroke, peripheral vascular disease and coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 437-443.
5. Welch GN, Loscalzo J: Homocystein and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1042-1050.
6. Saikku P, Leinonen M, Mattila KJ, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK, Valtonen V: Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 983-986.
7. Xu Q, Kiechl S, Mayr M, Metzlor B, Egger G, Oberholzer F, Willeit J, Wick G: Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Circulation* 1999; 100: 1169-1174.
8. Gurfinkel E, Bozovich G, Darocal A, Beck E, Mautner B, for the ROXIS study group: Randomized trial of roxothromycin in non-Q wave coronary syndrome. ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350: 404-407.
9. Gupta S, Leathan EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ: Elevated chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404-407.
10. Seino Y, Tomita Y, Takano T: Early identification of cardiac events with serum troponin T in patients with unstable angina. *Lancet* 1993; 342: 1236-1237.
11. 清野精彦, 子島 潤, 高崎 正, 高野照夫, 大林完二: 循環器診療における心筋 troponin T 迅速判定法の有用性に関する検討: 東京地区循環器実地診療における評価 Tokyo Troponin T Trial. *J Cardiol* 1998; 31: 281-287.
12. 清野精彦, 緒方憲一, 岩原信一郎: 急性冠症候群の生化学的診断. *Medicina* 2000; 37: 44-48.

(受付: 2000年3月7日)

(受理: 2000年3月22日)