

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

最新医学 (2005.11) 60巻11号:2389～2394.

【最新の高脂血症治療とエビデンス】
高脂血症治療と大動脈・末梢動脈硬化

竹原有史, 長谷部直幸, 菊池健次郎

高脂血症治療と大動脈・末梢動脈硬化

竹 原 有 史*

長 谷 部 直 幸**

菊 池 健 次 郎***

要 旨

高脂血症と末梢動脈硬化には密接な関連があり、特に頸動脈硬化、閉塞性動脈硬化症、大動脈硬化は脳血管障害、下肢血流障害、大動脈瘤や末梢動脈塞栓といった関連臓器の障害のみならず、心・脳血管障害の発症予測因子としても重要な位置を占めている。その中で、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症ならびに Lp(a) の高値を中心としたメタボリックシンドロームの病態がその発症と進展に重要な危険因子であり、さらには心事故発症の予防にはガイドラインに従った総コレステロール、LDL コレステロールをターゲットとした厳格な脂質低下療法が望まれる。

はじめに

動脈硬化の最も主要な病型は粥状硬化で、それは内膜肥厚、プラーク、アテローム形成、局所血栓形成と内弾性板の断裂・プラーク破綻、石灰化などにより構成される。このような慢性動脈硬化病変は、大動脈のみならず脳動脈、頸動脈、冠動脈、腎動脈、腸骨動脈や下肢動脈などに生じ、それぞれ大動脈瘤、脳梗塞、冠動脈疾患、腎動脈狭窄、下肢閉塞性動脈硬化症の発症に寄与し、生命予後や QOL に重大な影響を及ぼす。この動脈硬化症の発生は同時多発的というよりむしろ、個々の患者が有する高脂血症、高血圧、糖尿病、肥満（内臓）、喫煙、運動不足などの動

脈硬化危険因子の種類と数の重積度により多彩な病態をとりうる。近年、我が国における動脈硬化性疾患の発症は、生活習慣の欧米化の進展に伴う内臓肥満を基本病態とし、これに高血圧、高中性脂肪血症と低 HDL コレステロール血症、高血糖のうち2項目が加わったメタボリックシンドローム¹⁾を基盤としていることが多い。本稿では、動脈硬化性疾患のうち脳および冠動脈疾患を除く、大動脈および末梢動脈硬化性疾患と脂質代謝異常および高脂血症治療との関連について述べる。

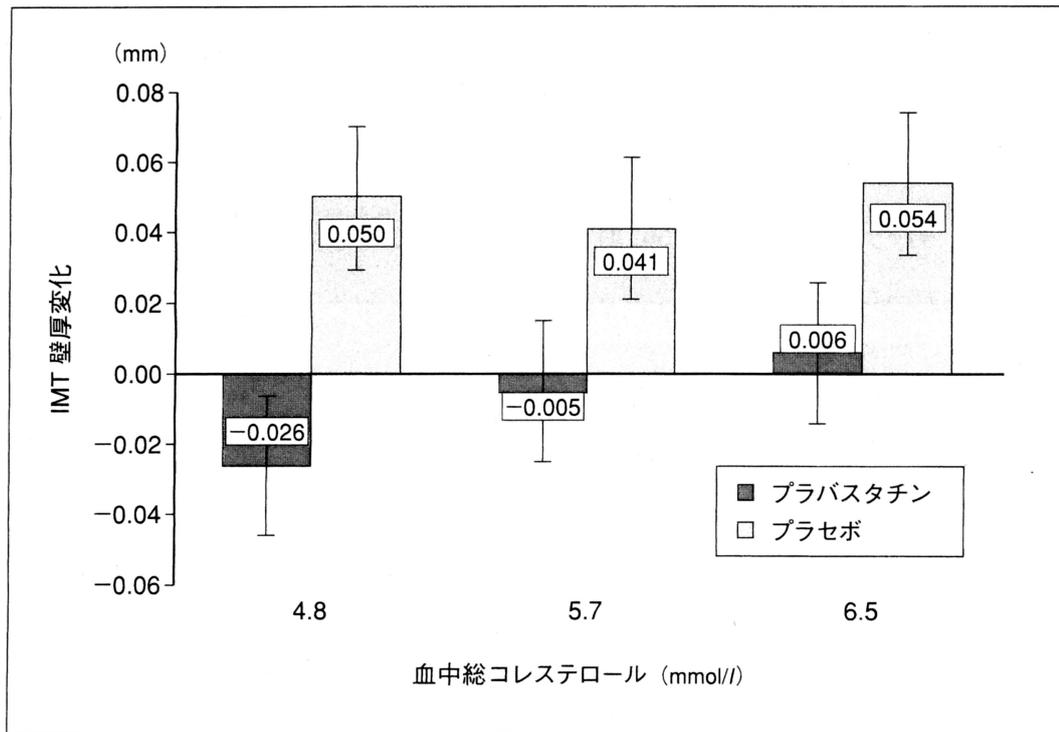
高脂血症と頸動脈硬化

頸動脈は頭蓋外の脳灌流血管であり、その動脈硬化の有無、程度の評価は虚血性脳卒中の予知に有用であることが示されている。また、頸動脈超音波法により評価される頸動脈の内膜中膜複合体厚 (IMT) は、脳動脈硬化のみならず冠動脈硬化、大動脈硬化、末梢動脈硬化の程度と相関することが知られてい

* 旭川医科大学 第一内科 ** 同 助教授

*** 同 教授

キーワード：粥状動脈硬化、内膜中膜複合体厚、IMT、可動性プラーク、末梢動脈塞栓、脈波伝播速度

図1 プラバスタチン投与4年間におけるIMTの退縮効果(文献⁶⁾より引用改変)

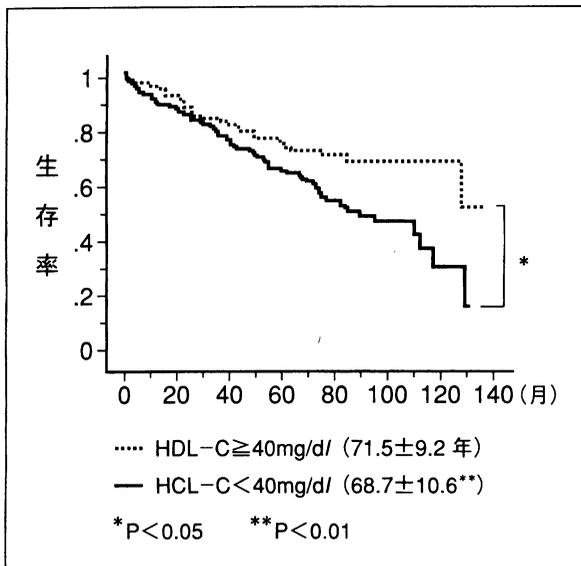
略語：巻末の「今月の略語」参照

る²⁾。また頸動脈のIMT増加は、さまざまな大規模臨床試験により心血管疾患の独立した発症危険因子であることが確認されている^{3~5)}。特に、7,983人を2.7年追跡したRotterdam Study⁵⁾によると、心筋梗塞と脳血管障害はIMTが1SD増加するごとにそれぞれ心筋梗塞で25%、脳血管障害は34%増加した。このように、頸動脈硬化はその直接の灌流臓器の障害のみならず、他臓器の重篤な動脈硬化性疾患の発症予測因子になりうる面でも重要である。

頸動脈硬化はIMTの肥厚に始まり、粥腫によるプラークの形成、石灰化の進展から高度狭窄に至る。この発症基盤として重要な病態はやはり粥状動脈硬化であり、高脂血症との関連が深い。スタチン系薬剤を用いたIMTの進展抑制に対する介入試験⁶⁾⁷⁾では、総コレステロールを20%、LDLコレステロールを27%下げることにより有意にIMTの進展を抑制できたと報告されている(図

1)。つまり積極的な脂質低下療法が、頸動脈硬化の進展抑制とともに冠動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患の発症の抑制に有用であることが強く示唆される。一方、1mmを超える頸動脈プラークと心血管イベントの発症予測との関連性についてもさまざまな報告がなされており、そのプラーク性状(低輝度プラークの存在)、潰瘍性病変の有無などがイベント発症に重要とされている⁸⁾。北川らは、頸動脈プラークをプラークスコア(PS)を用いて評価し、PSの進展と高感度CRPとの間に有意な関連性を指摘している⁹⁾。高感度CRPは動脈硬化進展の新しい炎症マーカーであるが、スタチン系薬剤はこの血中の高感度CRPを低下させ、動脈硬化病変の進展や心血管事故の予防に有効とされている。また、潰瘍性病変の存在は局所の粥腫プラークの破綻が主因であり、プラークの安定化には脂質低下のみではなく、スタチン系薬剤の持つ抗酸化・抗炎症作用を含めたpleiotropic

図2 閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者における血漿 HDL コレステロール (HDL-C) 値と生存率の関係 (文献¹²⁾ より引用改変)



effect の関与が指摘されている。

高脂血症と下肢動脈硬化

末梢動脈硬化の代表的疾患は下肢動脈系の閉塞性動脈硬化症 (ASO) であり、その生命予後は不良である¹⁰⁾¹¹⁾。好発部位は骨盤型 (腎動脈より下部の腹部大動脈～腸骨動脈)、大腿型 (浅大腿動脈)、下腿型 (下腿3主要動脈) の3領域である。骨盤型と大腿型は高脂血症との関連が深く、下腿型は糖尿病との関連が深いとされている。主症状としての間欠性跛行の有無、程度、潰瘍ないしは壊死性病変形成による重症度分類として Fontaine の分類が、治療方針の決定を含めて広く用いられている。ASO の診断には、従来から ankle brachial pressure index (ABPI) が用いられてきたが、近年動脈硬化の非侵襲的評価法として ABPI と同時に脈波伝播速度 (PWV) の測定が定着し、全身の動脈硬化のみならず ASO の早期診断での有用性が示されている。熊倉らによれば¹²⁾、ASO の発症年齢は総コレステロール高値のみではなく、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血

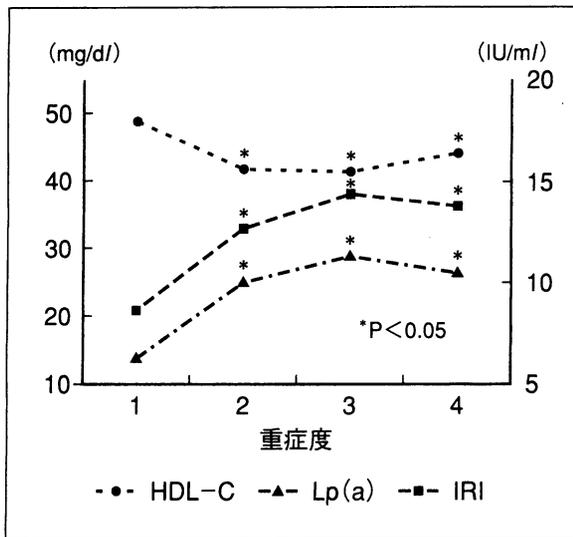
症、レムナント様リポタンパク質コレステロールの高値といった、いわゆるメタボリックシンドロームに見られる脂質代謝異常者で、有意に若年であることが報告されている。また ASO の生命予後は ABPI と密接に関連し、ABPI が 0.3 以下の患者の総死亡率は健康人の約 1.8 倍であるとの報告¹³⁾ もある。そして、脂質代謝異常の中でも特に HDL コレステロールが 40mg/dl 未満の症例の累積生存率が有意に低率で¹²⁾、ASO の発症、生命予後と低 HDL コレステロール血症の密接な関連が示唆される (図2)。

高脂血症と大動脈硬化

大動脈は大動脈弁基部の上行大動脈から大動脈弓部、胸部下行大動脈、腹部大動脈に分類され、血管径は 3 cm と生体内で最大径の動脈である。大動脈硬化による疾患としては大動脈瘤 (解離性を含む) が最も重篤かつ重要な疾患である。しかし解離性大動脈瘤を除くと、虚血性心疾患、脳血管障害、腎血管障害など血流の豊富な主要臓器の中小動脈硬化性疾患に比べて動脈硬化が高度になるまで症状に乏しく、その早期診断と程度の評価は日常診療上必ずしも容易ではなかった。

近年、早期大動脈硬化の非侵襲的評価法として、簡便な PWV の測定が期待されている。PWV 測定の原法は、頸動脈-下肢動脈の PWV (cfPWV) を用いたものである。現在、簡便さから最も普及しているのは上腕-足首の PWV を用いた brachial-ankle 法 (baPWV) である。ただしこの baPWV 法は仮定に基づく検査法であり、上腕動脈-上行胸部大動脈、下行胸部大動脈起始部間と頸動脈-下行胸部大動脈起始部間の単位距離当たりの脈波伝播が同じであることを前提としている。これは実証されておらず、baPWV の問題点と言える。また、PWV は大動脈-末梢動脈の動脈硬化の程度を反映し得るとさ

図3 大動脈硬化の重症度と HDL-C, Lp(a), 血中インスリン濃度 (IRI) の関係

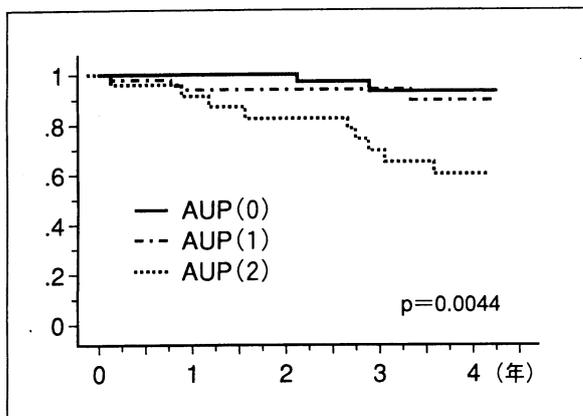


重症度 1: IMT 肥厚なし (<3mm),
 2: IMT 肥厚あり (>3mm),
 3: 潰瘍性プラーク (AUP), 4: 複合性病変
 略語: 巻末の「今月の略語」参照

れ, 血管弾性の低下, 内腔狭窄により高値となり, 糖尿病, 高脂血症などの動脈硬化性疾患で増大するが, 加齢や収縮期血圧値に強く依存していることを認識すべきである。PWV は特に腹部大動脈の石灰化病変とその程度が有意に相関することから, 大動脈硬化の早期診断に有効とされる¹⁴⁾。しかし, PWV 測定では動脈硬化の局在診断や重症度評価, つまり定量的評価は困難で, あくまで早期診断と治療効果判定の非侵襲的評価法として用いるべきであろう。PWV 以外の大動脈硬化の評価法にはさまざまな方法がある。CT や MRI, 特に最近のマルチスライス CT による動脈壁の性状, 石灰化の程度, 内腔狭窄の評価の高い有用性が指摘され, その成績が集積されつつある。しかし大動脈硬化の定量的評価の研究は数少なく, その程度と, 高脂血症を含めた動脈硬化危険因子との関連についての報告も多くはない。北川ら⁸⁾ は, 経食道心エコー図を用いて大動脈弓前壁の IMT および可動性プラークを評価し, 頸動脈プラーク

クおよび動脈硬化危険因子との密接な関連性を報告している。しかしながら, 経食道心エコー図は観察範囲が大動脈弓部から下行胸部大動脈に限られており, 大動脈全体の評価を十分に行うことが困難である。筆者らは, 心疾患を疑い心臓カテーテル検査を施行された 113 症例に対し, 血管内超音波検査 (IVUS) を用いて上行大動脈から腹部大動脈-総腸骨動脈を観察し, 大動脈硬化の局在, 重症度を定量的に評価した。そして大動脈硬化と各動脈硬化危険因子に加え, 心血管事故発生との関連性を検討した。大動脈硬化病変は IMT 肥厚, 潰瘍を伴う粥腫プラーク (AUP), 可動性プラークなどの複合病変を観察した。AUP および可動性プラークは腹部大動脈に最も多く認められ (44%), 次いで骨盤内 (38%) であり, 胸部大動脈には 17% と少なかった。大動脈の可動性プラークは末梢動脈塞栓の重要な危険因子と考えられている。本検討でも 113 例中 9 例に急性動脈塞栓症を認め, その 44% に大動脈の可動性プラークの存在が確認された。そして, この可動性プラークの存在と血清中性脂肪とアポ B 高値との関連性が認められ, 大動脈の可動性プラークと脂質代謝異常の関連が強く示唆された。また, 大動脈硬化を IMT 肥厚から複合粥腫病変までをスコア化し, 重症度分類評価を行って各動脈硬化危険因子との関連を検討した。その結果, 重症度と低 HDL コレステロール血症, 高インスリン血症, 高リポタンパク質 (a) [Lp(a)] 血症との間に正の相関を認め, 大動脈硬化の進展には高脂血症が深く関連しているものと考えられる (図 3)。また, 本検討での症例にはすでにスタチン系薬剤投与例が含まれており, 総コレステロール, LDL コレステロールと大動脈硬化の重症度との間に相関性は認められなかった。しかし, AUP や複合粥腫病変を持つ群の総コレステロール値は 181.4mg/dl, LDL コレス

図4 潰瘍性プラークの有無と心事故発生率



AUP 0：なし，1：1個，2：2個以上

テロール値で 108.8mg/dl と、動脈硬化学会ガイドライン¹⁵⁾による治療目標値を上回っていた。さらに、複数の AUP を有する群の虚血性心疾患を含む心血管事故の新規発症率は 5 年間で 43.2% と、AUP を有しない群の 11.8% に比して有意に高率であり、前述のガイドラインに基づいた厳格な脂質低下療法の重要性が示された (図 4)。大動脈硬化は大動脈瘤の発症を除き、多くは無症候である。大動脈硬化の進展は虚血性腎症・腸炎、ASO、末梢動脈塞栓症、心事故発生の重要な予測因子であり、それらの危険因子であるメタボリックシンドロームや高脂血症との関連も深く、その比較的簡便かつ有用性の高い評価法の確立は不可欠と言える。今後、大動脈・頸動脈・大腿動脈エコー法やマルチスライス CT などによる有用性の高い定量的早期診断法の確立が大いに期待される。

文 献

- 1) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
- 2) Shimizu Y, et al: Carotid atherosclerosis as a risk factor for complex aortic lesions in patients

with ischemic cerebrovascular disease. *Circ J* 67: 597-600, 2003.

- 3) Chambless LE, et al: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 146: 483-494, 1997.
- 4) O'Leary D, et al: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340: 14-22, 1999.
- 5) Bots ML, et al: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 96: 1432-1437, 1997.
- 6) Crouse JR 3rd, et al: Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 75 (7): 455-459, 1995.
- 7) MacMahon S, et al: Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 97 (18): 1784-1790, 1998.
- 8) Honda O, et al: Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 43: 1177-1184, 2004.
- 9) 北川一夫: 動脈硬化性頸動脈病変の内科的治療戦略. *脈管* 42 (10): 797-802, 2002.
- 10) Criqui MH, et al: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 326 (6): 381-386, 1992.
- 11) Myers WO, et al: CASS Registry long term surgical survival. *Coronary Artery Surgery Study. J Am Coll Cardiol* 33 (2): 488-498, 1999.
- 12) 熊倉久夫: 閉塞性動脈硬化症の生命予後 - 危険因子, 合併症, 治療方法との関係 -. *脈管* 42 (11): 889-895, 2002.
- 13) McDermott MM, et al: The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* 9: 445-449, 1994.
- 14) van Popele NM, et al: Association between ar-

terial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. Stroke 32: 454-460, 2001.

15) 日本動脈硬化学会 編: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン. エムディエス株式会社, 東京, 2002.

**Aortic and Peripheral Atherosclerosis Associated with Hyperlipidemia
- Therapeutic Strategy of Hyperlipidemia**

Naofumi Takehara, Naoyuki Hasebe, Kenjiro Kikuchi
First Department of Medicine, Asahikawa Medical College