

冠動脈硬化に関する最近の考え方と薬物療法

木下 誠*

冠動脈疾患(CHD)の最も重要な危険因子が高コレステロール血症であり、これを改善させることでCHDが有意に減少することはすでによく知られている。しかし高コレステロール血症を治療してもCHDの減少率は30~40%程度であること、また日本人ではCHDに対して高中性脂肪血症や低HDL血症の関与が多いことが推測されることなどより、新たな危険因子としてメタボリックシンドロームが注目されている。

メタボリックシンドロームとは、内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性を基盤に、耐糖能異常、高血圧、高脂血症(高中性脂肪血症、低HDL血症)などを呈する病態で、このような異常が重積することにより個々の異常の程度は軽度でもCHDを起こしやすくなっていく病態と考えられている。現在我が国においても、メタボリックシンドロームの診断基準作成が始まっている。表1に米国のWHOとATP IIIが作成したメタボリックシンドロームの診断基準を示す。この診断基準には高コレステロー

ル血症は入っておらず、メタボリックシンドロームは高コレステロール血症とは独立したCHDの危険因子であると考えてよい。

メタボリックシンドロームの根底にインスリン抵抗性があることが考えられていることより、我々は冠動脈造影を行った患者を対象に糖負荷試験を施行し、インスリン抵抗性と冠動脈病変の関係を検討した。対象としたのは、当院にてCAGを施行された連続112例の患者で、すでに高脂血症や糖尿病の治療を受けている者やHbA1c 6.0%以上の患者は除外した。対象となった患者背景を表2に示す。冠動脈狭窄率が50%未満であった狭窄無群(NS群)と、75%以上の有意狭窄が認められた狭窄有群(S群)の2群に分類し検討した結果、S群において年齢と高血圧の頻度が有意に高値であった。患者の血清脂質を表3に示す。高脂血症治療歴のない患者を対象としたためか、血清脂質値には両群間でまったく差は認められなかった。対象患者の糖負荷試験の結果を図1に示す。空腹時血糖が

表1 WHO および NCEP-ATP III による metabolic syndrome の診断基準

	WHO 修正基準	NCEP-ATP III
	2型糖尿病, 耐糖能障害, 空腹時高血糖, インスリン抵抗性のうち何れかと, 下記のうち2つ以上を満たすもの	下記のうち3つ以上の基準を満たすもの
(腹部)肥満	BMI>30kg/m ² またはウェスト/ヒップ比>0.90(男性) >0.85(女性)	腹囲 >40インチ(=102cm)(男性) >35インチ(=89cm)(女性)
トリグリセリド(mg/dl)	≥150(=1.70mmol/l)	≥150(=1.70mmol/l)
HDL-コレステロール(mg/dl)	<35(=0.9mmol/l)(男性) <39(=1.0mmol/l)(女性)	<40(=1.036mmol/l)(男性) <50(=1.295mmol/l)(女性)
血圧(mmHg)	≥140/90	≥130/85
空腹時血糖(mg/dl)		≥110(=6.1mmol/l)
尿中微量アルブミン	>20μg/分または>30μg/gクレアチニン	

*帝京大学内科

表2 患者背景

	S(+)	S(-)	P
男性/女性(人)	21/7	64/20	
平均年齢(歳)	61.1±16.1	67.2±9.1	0.015
BMI(kg/m ²)	23.8±5.0	23.2±3.3	0.621
喫煙率(%)	76.2(16/21)	72.4(55/76)	0.726
高血圧合併率(%)	54.5(12/22)	89.5(68/76)	<0.001
家族歴有率(%)	41.2(7/17)	32.8(21/64)	0.519
HbA1c(%)	5.4±0.4	5.5±0.3	0.960

S(+): stenosis(+), S(-): stenosis(-)

表3 脂質検査結果

	S(-)n=28	S(+)n=84	P
TC(mg/dl)	206.8±41.7	200.1±38.2	0.336
TG(mg/dl)	114.6±54.6	123.1±59.2	0.447
HDL-C(mg/dl)	47.4±11.6	43.3±11.2	0.590
LDL-C(mg/dl)	136.4±36.8	132.3±33.8	0.254
TG/HDL	2.5±1.0	3.2±1.9	0.178
RLP-C(mg/dl)	5.1±2.5	4.6±2.3	0.608
Lp(a)(mg/dl)	22.9±21.1	31.8±21.3	0.336
MDA-LDL(U/l)	111.1±52.2	118.6±36.3	0.543
アディポネクチン(μg/dl)	10.7±6.4	11.8±7.7	0.790

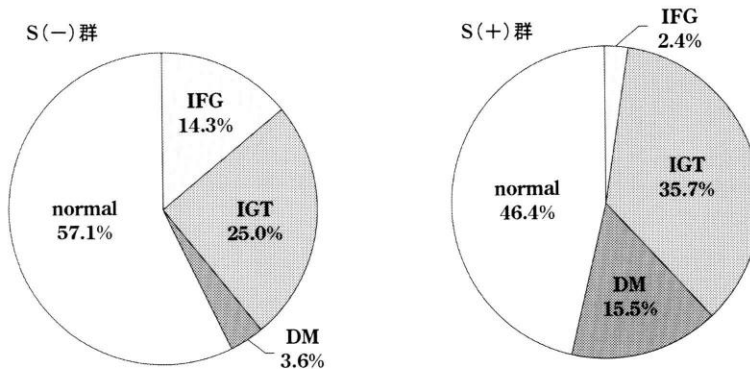


図1 耐糖能異常, 糖尿病型を示す割合

高値を示した患者はNS群において有意に高頻度であったが、負荷後高血糖(IGT)や糖尿病型を呈した頻度はS群において有意に多かった。またHOMA-IRもS群において有意に高値であった。このようなことより、インスリン抵抗性およびそれに引き続く糖負荷後の高血糖がCHDの大きな危険因子になっていることが推察された。メタボリックシンドロームの指標のひとつと考えられているLDL粒子サイズとCHDの有無を検討したところ、図2に示すようにCHDを有する群で有意にLDLが小粒子化していることが確認された。また小粒子LDLの基準とされている直径が25.5nm以下

の頻度もS(+)群にて多い傾向にあった。

上述したようにメタボリックシンドロームはインスリン抵抗性、内臓脂肪蓄積を根底に種々の冠動脈危険因子が蓄積した状態である。インスリン抵抗性を中心に考えたメタボリックシンドロームの病態を図3に示す。最終的に個々の危険因子の程度は軽くとも、それらが重複することにより動脈硬化症発症の危険性が高まると考えられる。

では、メタボリックシンドロームの予防・治療は、どうすればよいのであろうか？まず生活療法として、食事療法と運動療法があげられる。食事療法では糖質やアルコールの制限を中心とした摂

平均 LDL サイズ (nm)	S(-)	S(+)	P < 0.01
	25.8±0.4	25.5±0.5	

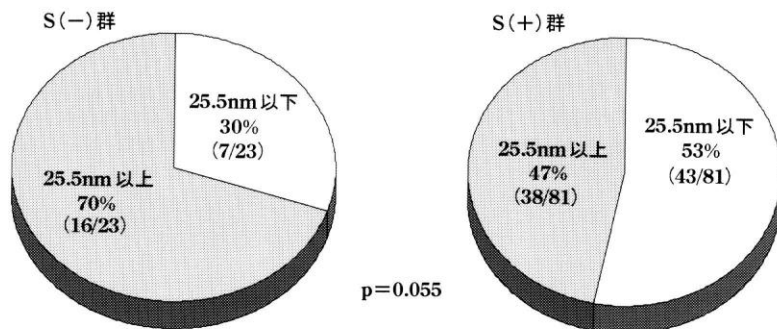


図2 LDL サイズの比較

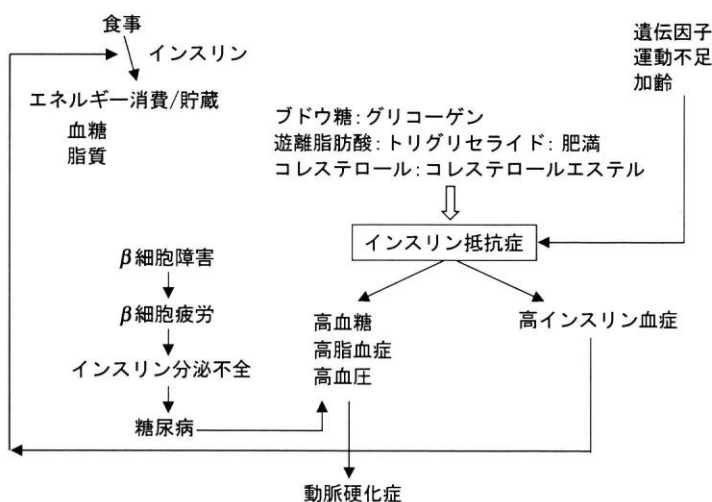


図3 Metabolic syndrome の病態

取カロリー制限が重要である。またインスリン抵抗性を改善させるために歩行、水泳などの運動療法も必要となる。

メタボリックシンドロームが根底にあり異常を来している場合に、使用される可能性が考えられる薬剤を表4に示す。インスリン抵抗性を改善する薬剤としてはチアゾリジン系の薬剤が有用である、またピグアナイド系の薬剤もインスリン抵抗性を改善する効果があると考えられる。高中性脂肪血症や低 HDL 血症が前面に出ている場合には、フィブレート系薬剤やニコチン酸製剤も有用である。これらは著明な中性脂肪改善効果とともに HDL 増加効果を持っている。降圧剤では ACE 阻害剤や ARB がインスリン抵抗性の改善効果があると考えられている。

表4 Metabolic Syndromeを改善させる薬剤

血糖降下薬
・チアゾリジン系薬剤
・ピグアナイド系薬剤
高脂血症治療薬
・フィブレート系薬剤
・ニコチン酸製剤
降圧薬
・ACE 阻害薬
・ARB

このようにメタボリックシンドロームの状態は軽度の異常の蓄積が重大な CHD につながるが多いために、その異常を的確に把握し迅速に改善することが必要と考えられる。