

**特集：生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために****生活習慣病から起こる心臓病について**

山口 浩 司, 佐 田 政 隆

徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野

(令和3年9月28日受付) (令和3年10月11日受理)

病気の発症には遺伝要因, 外部環境要因, 生活習慣要因などの原因があり, 生活習慣要因が原因となる疾病を生活習慣病と呼ぶ。日本人において悪性疾患に次いで死因第2位は心臓の病気で, その約半数を狭心症や心筋梗塞など虚血性心疾患が占めると言われている。破綻しやすい不安定な冠動脈プラーク形成には高脂血症, 高血圧, 糖尿病など生活習慣病的な危険因子によるプラーク形成と, 炎症の関与が示唆されている。冠状動脈硬化病変の治療としてはスタチンを中心とした薬物加療とカテーテル治療がある。カテーテル治療については2004年から使用可能になった薬剤溶出性ステントは従来の金属性ステントで問題とされていた再狭窄問題を克服し日常診療では頻用されている。また2013年からはバルーンに再狭窄抑制物質を塗布した薬剤塗布バルーンも使用可能となり, ステント留置不適症例に使用し, 良好な臨床成績も確認されている。本稿では生活習慣病から虚血性心疾患が起こるメカニズムと最新のカテーテル治療およびカテーテル治療後の注意点について概説する。

**1. 生活習慣病とは?**

生活習慣病とは, 「不健康な生活習慣」が関係してしている病気のことである。病気の発症原因として考えられるのは, ①細菌やウイルスなどの「病原体」や「有害物質」などの外部環境要因によるもの②病気になるやすい体質が先祖から引き継がれる遺伝要因によるもの③食習慣, 運動習慣, 休養のとり方, 嗜好(飲酒や喫煙)などの生活習慣要因によるものがある。そして生活習慣病とは, これら三つの要素のうち, 三番目の生活習慣にかかわる要素が強い病気を言い表した総称である。

**2. 虚血性心疾患について**

日本人において悪性疾患に次いで死因第2位は心臓の病気で, その約半数を狭心症や心筋梗塞など虚血性心疾患が占めると言われている。虚血性心疾患とは心臓を鼓動させている筋肉に栄養や酸素を送る冠動脈に動脈硬化などの血管障害が生じ血液が十分行かなくなる状態で, 発症の仕方により急性心筋梗塞などの急性冠症候群と安定労作性狭心症に分けられる。心血管事故を起こす代表的な疾患に急性冠症候群(Acute coronary syndrome: ACS)が知られており, 粥状動脈硬化性プラークが亀裂や破綻を生じ, 冠動脈内のプラーク破綻部位に壁在性血栓が生じて起こる心筋の急性虚血イベントと考えられている。インスリン抵抗性を基盤とした糖代謝異常はプラークの不安定化, プラーク破裂によるACSの発症にも深く関与している。動脈硬化性プラークの中でもACSを起こしやすい不安定プラークはマクロファージなどの炎症細胞に富み, 薄い線維性被膜(fibrous cap)によって覆われていることが病理学的な検討から明らかになっている。そのような不安定プラーク形成には耐糖能異常や高脂血症などの生活習慣病的な危険因子によるプラーク形成と, 詳細な機序は不明であるが, 炎症の関与が示唆されており, その後交感神経系の活性化などをきっかけとしてプラーク破綻が生じると考えられている<sup>1)</sup>(図1)。

**3. 動脈硬化について**

動脈硬化病変の形成に重要な変性LDLはスカベンジャー受容体ファミリーとよばれるLDL受容体とは異なる受容体により細胞内に取り込まれる。この受容体は細胞内コレステロール量によるnegative feedbackを受けず, マクロファージはこの受容体を介して過剰の変性

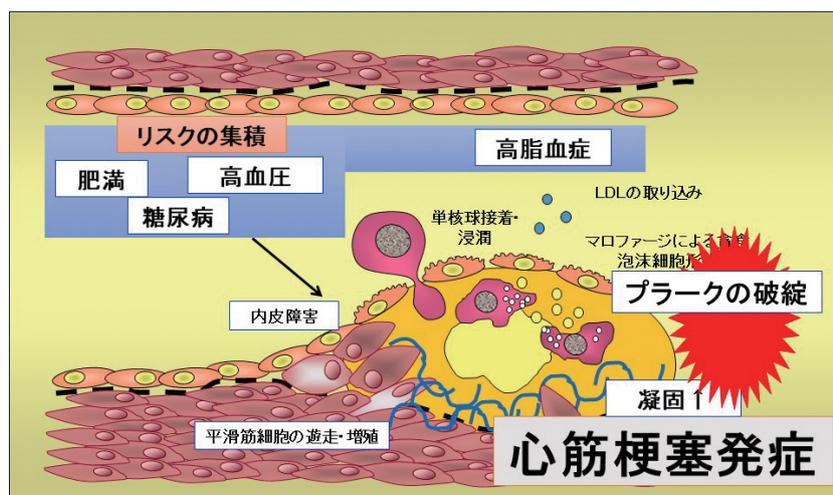


図1 生活習慣病がもたらす動脈硬化進展の機序  
生活習慣病が血管内皮障害を起こし、血管内にプラークが蓄積され、交感神経刺激をきっかけにプラークが破綻する。

LDL を取り込んで泡沫細胞となる。これが粥状動脈硬化初期の主病変である。動脈硬化集塊の主要脂質成分はコレステロールエステルであり、その大部分は血流中のLDL コレステロールに起因する。したがって血清コレステロールを正常域に維持すれば動脈硬化の発症と進展を抑制できると考えられる<sup>2)</sup>。

#### 4. 冠状動脈硬化病変への治療の考え方

最近のわが国では高齢化社会、欧米化食事、ライフスタイルの変化などにより、動脈硬化疾患数が著増している。特に2-4mmの冠動脈に動脈硬化が起こると虚血が生じやすく、日常診療で遭遇する機会も増えている。ACSに対する経皮的冠動脈インターベンション (PCI) の予後改善効果は明らかになっているが、安定狭心症に対する治療方法の選択については、個人の判断に委ねられているところも多い。狭心症の治療方法といえば、①PCI ②冠動脈バイパス手術 (CABG) ③薬物療法が考えられる。治療方法の選択、予後などについてガイドライン<sup>3)</sup>があり、狭ければ抜けてしまうという短絡的な狭心症の治療は医療事故 (⇒医療裁判) の増加、医療費の高騰につながることを危惧している。日本における特徴として、CABG との比較においてPCIの施行される割合が欧米に比して異常に高いことが挙げられる (PCI/CABG=日本6.4~7.5/1, 欧米1/1) が、その背景としてはPCIの利点 (低侵襲性、再PCIが比較的容易、短時

間で可) と CABG の欠点 (高侵襲性、死亡率が高い、再CABGは容易ではない) が関係していると考えられる。各治療方法の予後については、薬物療法のみを群、PCI群、CABG群について比較すると、一般的には、いずれの治療法も選択しうる1枝疾患では、6ヵ月~3年後の死亡、心筋梗塞の発生率は3群間に有意な差はない<sup>4-6)</sup>。しかし、生活の質 (QOL)、運動能の改善、発作の出現頻度についてはPCI、CABGの方が薬物療法のみと比べて有意の改善が認められる<sup>4-8)</sup>。また、いずれの治療法も選択しうる2枝疾患でも、2~3年後の死亡、心筋梗塞の発生率は薬物療法のみとPCIの間に有意な差はないが、QOL、運動能の改善、発作の出現頻度についてはPCIの方が薬物療法のみと比べて有意の改善が認められる<sup>9)</sup>。すなわち、症状の改善のためには薬物療法より手術治療のほうが勝っているということが理解できる。狭心症状のある患者にはPCIを勧めるべきで、裏を返すと、症状のない偶然に見つかった冠動脈狭窄患者のPCIの適応について慎重に検討すべきであると思われる。一方、近年、積極的に脂質低下療法を施行することにより、安定狭心症患者の1.5年後の虚血イベントをPCI施行例以上に低下させようとの報告も認められており<sup>10)</sup>、スタチンを中心とした脂質低下療法による冠動脈プラーク安定化の重要性も注目すべき点である。

## 5. 薬剤溶出性ステントと薬剤塗布バルーン

2004年から本邦で薬剤溶出性ステント（DES）が虚血性冠動脈疾患に多用され、その強力な新生内膜抑制効果は再血行再建術を劇的に減らしている。一方でDES留置後の再狭窄（ISR）に対しての治療は解決されていない問題のままである。過去の報告によるとDES留置後のISR症例に対する成績は、従来のベアメタルステント（BMS）留置後のISR症例に比べて造影結果および臨床成績が不良であることが明らかになっている。そういった症例に対してDESを再留置することも効果的であると想像されるが、薬剤塗布バルーン（DCB）もBMSあるいはDESのISR症例に対して良好な晩期造影結果と臨床成績を示している。

## 6. カテーテル治療の疑問点について

カテーテル治療の内容については患者さんからは理解しづらい点もある。著者が過去に質問を受けた内容について概説する。まずは冠動脈高度狭窄病変に対する薬物治療の効果である。過去の大規模研究からもLDL値を高度に下げてもプラーク体積率の減少は数パーセントであることが知られている<sup>11)</sup>(図2)。すなわち症状を起こ

すほどの冠動脈高度狭窄病変に対してスタチンを中心とした薬物治療のみでは狭窄の著明な改善は得られない。ただし、スタチンを使用することにより冠動脈プラークの質の改善が得られることは過去にわれわれの施設からも報告しており<sup>12)</sup>(図3)、カテーテル治療を受けた患者の予後改善につながることを期待される。重度狭窄病変については薬物治療とカテーテル治療のハイブリッド治療が必要であると考えられる。つぎに急性心筋梗塞に対してカテーテル治療を行った後の血管イベントの予後についてである。急性心筋梗塞治療後の主要血管イベントを経年的に調べた研究<sup>13)</sup>によると、治療部位以外の病変が出現する可能性が治療部位と同等にある(図4)。すなわち、カテーテルで責任病変を治療できても生活習慣病の治療を怠ると今後別の病変による虚血性心疾患を発症する可能性があるために、引き続きの生活習慣の節制が必要であると思われる。最後にステント治療後の抗血小板剤継続投与の必要性についてである。ステント治療後にはステント表面には新生内膜の増殖が起こり、ステント表面は血管内腔からは覆われることになりステント血栓症の危険性が減る。さまざまな報告があるが、ステント表面の大部分が覆われるのには1-3ヵ月かかると考えられる。またガイドライン<sup>14)</sup>では多くの非心臓手術において、抗血小板剤（アスピリン）の一剤の継続は周

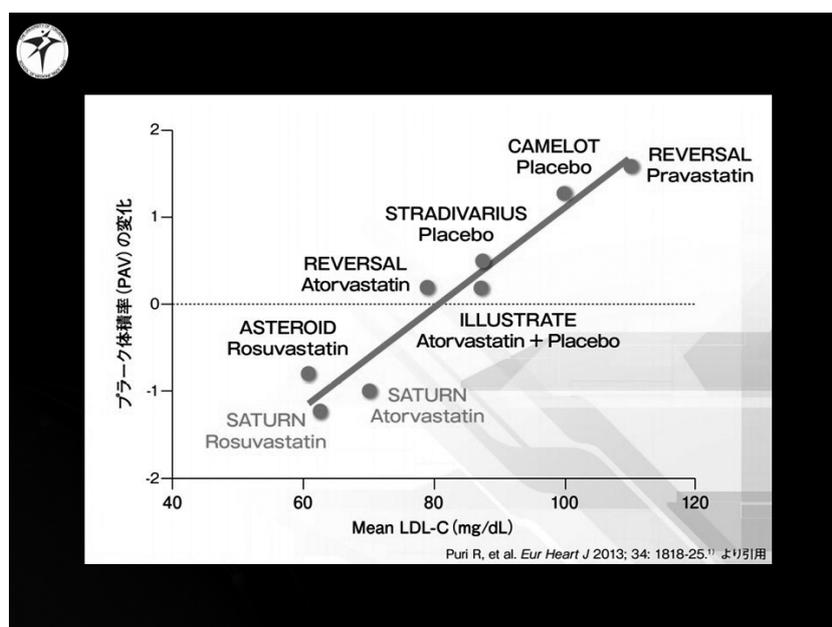


図2 LDL コレステロール値と冠動脈プラーク体積率変化の関係  
過去の大規模研究ではLDLコレステロール値を高度に下げても冠動脈プラーク体積の減少率はわずかである。

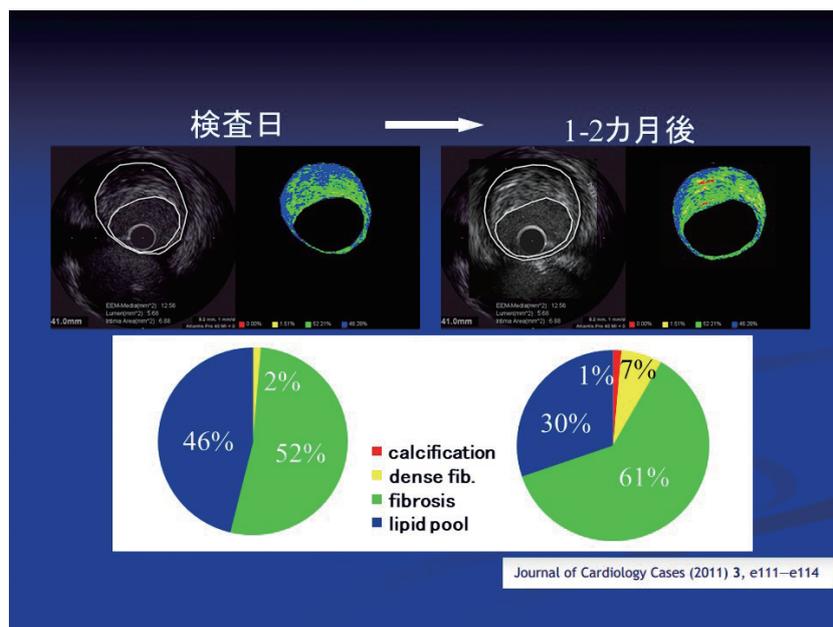


図3 コレステロール低下薬による冠動脈粥腫の変化  
 コレステロール低下薬（スタチン）を用いることにより，冠動脈粥腫の脂質成分が減少し，粥腫の質の改善を認めた。

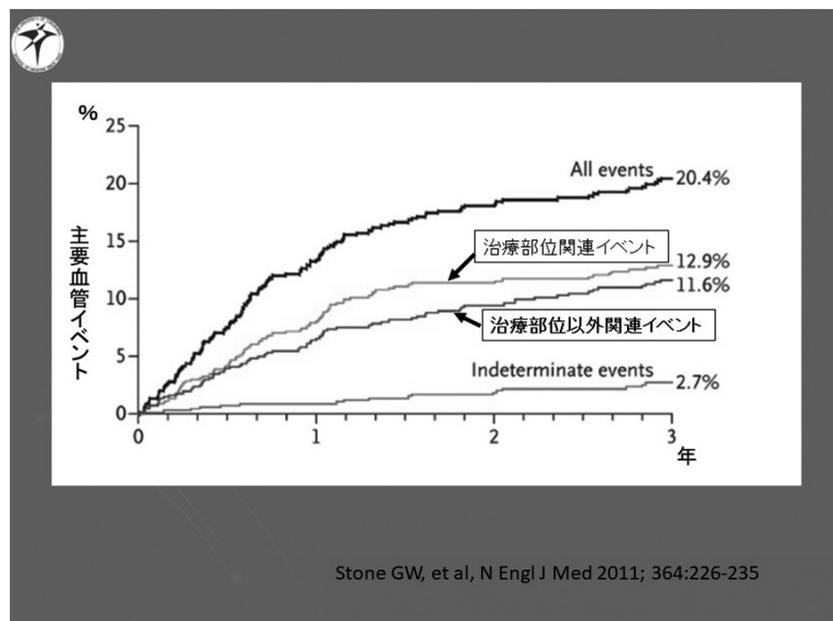


図4 急性心筋梗塞治療後の主要血管イベント  
 治療部位以外の病変が出現する可能性は治療部位と同等に高い。

術期の出血リスクを上回る利益をもたらすため，周術期にも中止せずに継続することが原則であると記載されている。すなわち，患者さんの自己判断で勝手に抗血小板剤を完全に中止すると血栓症発症（心筋梗塞）の可能性

があり危険と考えられるのでかかりつけ医に相談すべきである。

## 7. まとめ

- ①生活習慣を改善することにより動脈硬化を抑制し心臓病（虚血性心疾患）の発症率を低下させることができる。
- ②虚血性心疾患の治療法は進化しており，再狭窄を予防するためのさまざまな治療器具が使えるようになっている。
- ③虚血性心疾患の治療はカテーテル治療後の管理も大切であり，患者側と医療側が One team となって連携していくことが将来の健康に繋がると考えられる。

## 文 献

- 1) 岩井直温：ACS の疫学と発症因子. 日本臨床, **68** : 597-601, 2010
- 2) 村山敏典：スタチンによる LDL 低下の機序. Heart View, **11** : 36-39, 2007
- 3) 日本循環器学会：冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン
- 4) Parisi, A. P., Folland, E. D., Hartigan, P. : on behalf of the Veterans Affairs ACME Investigators. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. N Eng J Med., **326** : 10-6, 1992
- 5) Hueb, W. A., Bellotti, G., Oliveira, S. A., Arie, S., *et al.* : The medicine, angioplasty or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. J Am Coll Cardiol., **26** : 1600-5, 1995
- 6) Coronary angioplasty versus medical therapy for angina : the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. Lancet., **350** : 461-8, 1997
- 7) Strauss, W. E., Fortin, T., Hartigan, P., Folland, E. D., *et al.* : A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy. Outcomes of a randomized clinical trial. Circulation., **92** : 1710-9, 1995
- 8) Hartigan, P. M., Giacomini, J. C., Folland, E. D., Parisi, A. F. : Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. Angioplasty Compared to Medicine. Am J Cardiol., **82** : 1445-50, 1998
- 9) Folland, E. D., Hartigan, P. M., Parisi, A. F. : for the Veterans Affairs ACME Investigators. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris. Outcomes for patients with double-vessel versus single vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs cooperative randomized trial. J Am Coll Cardiol., **29** : 1505-11, 1997
- 10) Pitt, B., Waters, D., Brown, W. V., Boven, A. J., *et al.* : Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med., **321** : 1825-8, 1989
- 11) Puri, R., Nissen, S. E., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., *et al.* : Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. Eur Heart J., **34** : 1818-25, 2013
- 12) Yamaguchi, K., Wakatsuki, T., Niki, T., Taketani, Y., *et al.* : Observation of short-term atorvastatin-induced changes in coronary arterial plaque properties using integrated backscatter intravascular ultrasound in a patient. JC Cases., **3** : e111-e114, 2011
- 13) Stone, G. W., Maehara, A., Lansky, A. J., Bruyne, B., *et al.* : A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med., **364** : 226-235, 2011
- 14) 日本循環器学会：フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法

## *Heart disease resulting from “Lifestyle Disease”*

*Koji Yamaguchi and Masataka Sata*

*Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Formerly, we used to call the disease caused by hypertension, diabetes, hyperlipidemia, or history of smoking etc “Adult Disease”. Recently, that is called “Lifestyle Disease”. Lifestyle disease is associated with ischemic heart disease.

Percutaneous coronary intervention using durable polymer (DP) drug-eluting stents (DESs) has been the most common strategy to treat patients with symptomatic coronary artery disease. Use of first-generation DESs reduced in-stent restenosis rates compared with bare metal stents (BMSs) ; however, their use was associated with late stent thrombosis due to delayed arterial healing. Therefore, the patients with DESs need to continue antiplatelet therapy for more than one month.

On the other hand, in several situations where foreign body reaction may occur, stent materials should not be left in the patient. Recently, several clinical trials have supported the efficacy of drug-coated balloons (DCBs) in the treatment of stent restenosis and small vessel de novo lesions.

Finally, we propose the following, ① It is possible to prevent the arteriosclerosis and reduce the onset probability of heart disease (ischemic heart disease) by improving lifestyle habit. ② The therapy of ischemic heart disease progresses recently, and we get several new devices for restenosis lesions and severe calcified lesions. ③ It is important for the patients who undergo the catheter therapy to control the status of lifestyle disease. The good relationship between the patient and the doctor is sure to lead the patient to longevity in the future.

Key words : lifestyle disease, atherosclerotic disease, ischemic heart disease