

第48期生化学コース講義

令和5年12月14日(木曜日)

## 動脈硬化症と検査

あずま通りクリニック  
内科・小児科・皮膚科  
院長 久保信彦

e-mail: [azumadoriclinic@cocoa.plala.or.jp](mailto:azumadoriclinic@cocoa.plala.or.jp)

## はじめに

—ひととは血管とともに老いる—  
(ウィリアム オスラー、米国内科医の言葉)

血管の老化は動脈からおこる

血管が老いること、これが即ち動脈硬化

血管の老化は、血管内皮からおこる

# 動脈硬化症とは

- ・ 動脈硬化＝動脈の内腔が肥厚して硬化した状態  
内皮細胞の機能障害、血管炎症が特徴的  
脂質、コレステロール、カルシウム、細胞残骸が血管内膜に沈着

動脈硬化がおこす疾患を動脈硬化症と言う

フリー百科事典「Wikipedia」より

# 動脈は 全身を巡る。

- ・ 動脈硬化の示す症状は  
全身に起こりうる。

片側の手足のしびれ、脱力、ろれつが回らない、言葉がでない、→脳梗塞、脳出血

左胸の圧迫感、胸からあごにかけての胸痛→狭心症、心筋梗塞

蛋白尿、高血圧→腎硬化症

突然の胸痛と血圧低下→解離性大動脈瘤

齋藤 康著  
「 専門医がやさしく教える 高脂血症・動脈  
硬化」 PHP出版より

- ・ 広義の動脈硬化は、血管が肥厚して硬化した状態を指している。

= Arteriosclerosis (artery=動脈、sclerosis=硬化)

- ・ 狭義の動脈硬化 (Atherosclerosis) とは、粥状硬化、アテローム硬化とほぼ同義で使われている。

# 動脈硬化の病理学的な種類

## ・大別して三つある

アテローム粥状硬化(狭義の動脈硬化)

中膜硬化

細動脈硬化

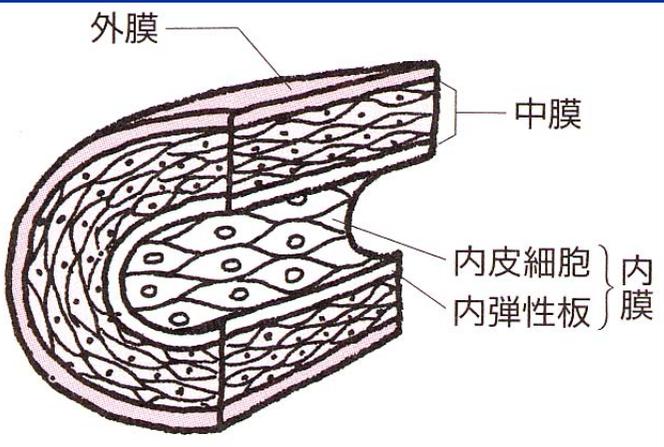
## ・危険因子が異なる

アテローム粥状硬化→脂質異常症、糖尿病、ほか

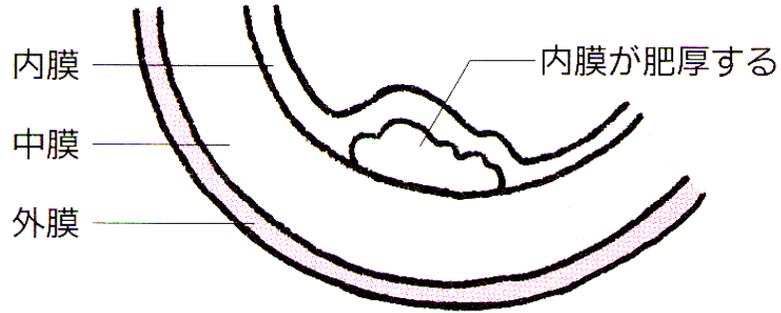
中膜硬化 →加齢、血管の石灰化

細動脈硬化 →高血圧

# 動脈硬化の種類: 病理学的な 三つのタイプ

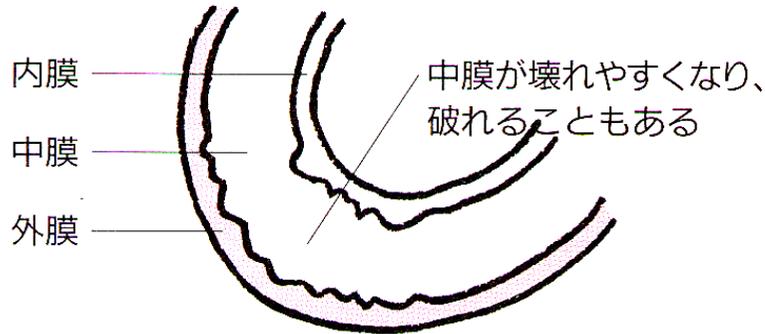


## ●アテローム (粥状) 硬化



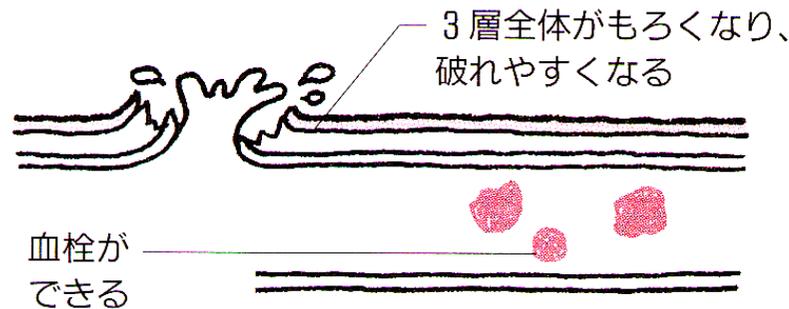
脂質沈着を  
ともなう→  
高脂血症と関連

## ●メンケベルグ型動脈硬化 (中膜硬化)



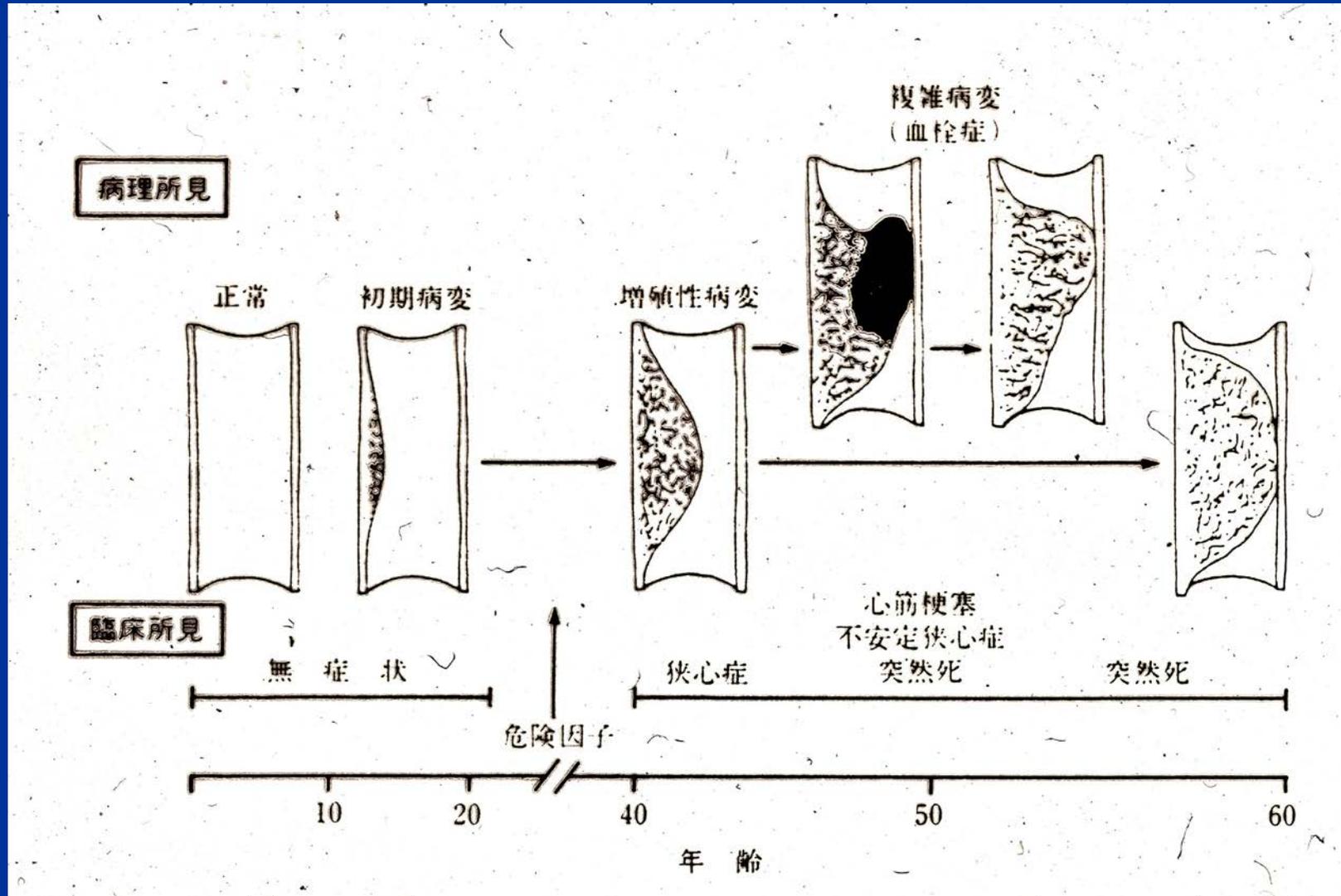
筋性動脈の  
中膜に石灰化を  
ともなっておこる  
→加齢と関連

## ●細動脈硬化

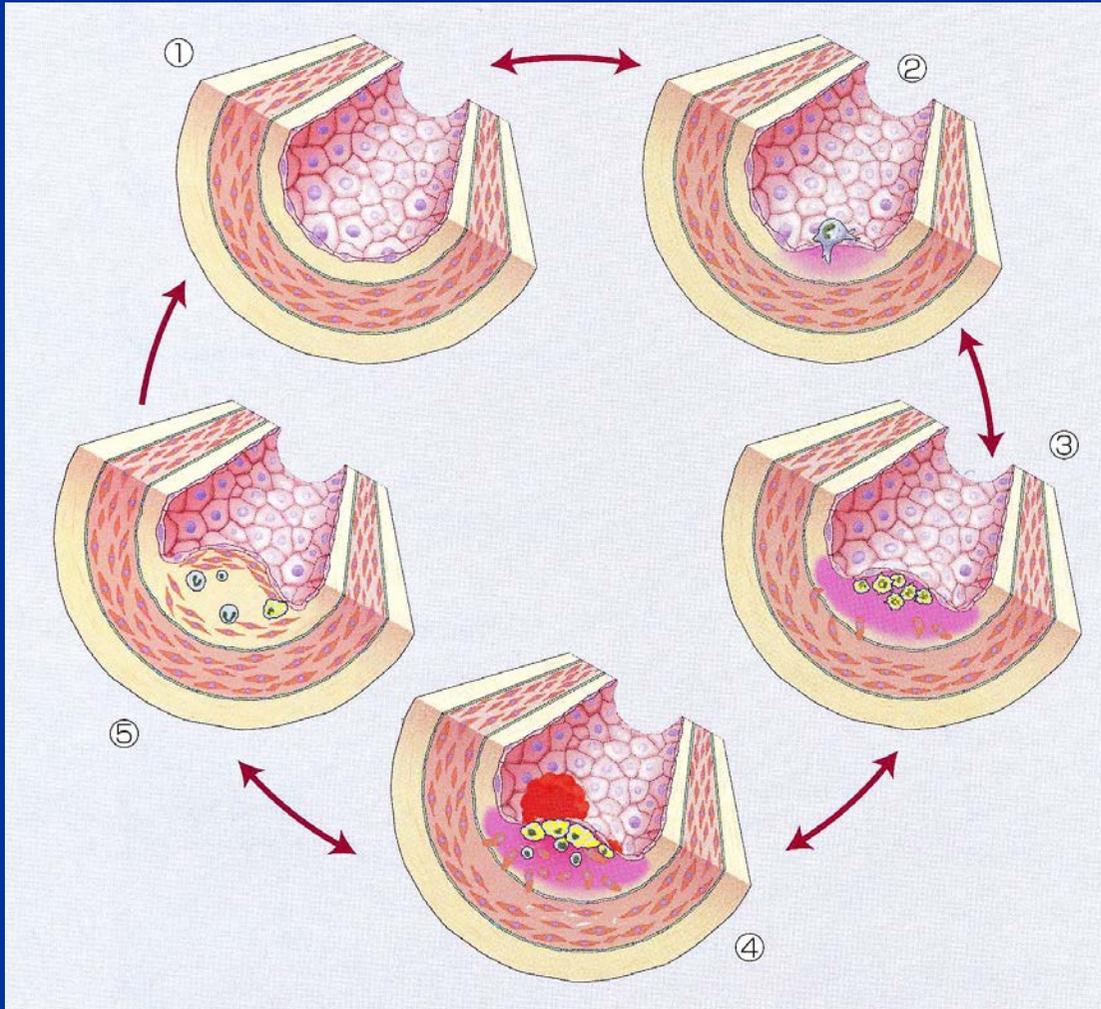


細小動脈の硝子様肥厚  
→高血圧と関連

# 動脈硬化(粥状硬化)の進展



# ・粥状硬化の進展機序 (Ross, 1993)



血管内皮の刺激 ①

↓  
単球の接着 ②

↓  
単球の侵入と  
マクロファージ化 ③

↓  
泡沫化と増殖  
粥腫形成 ④

↓  
血管平滑筋の遊走 ④

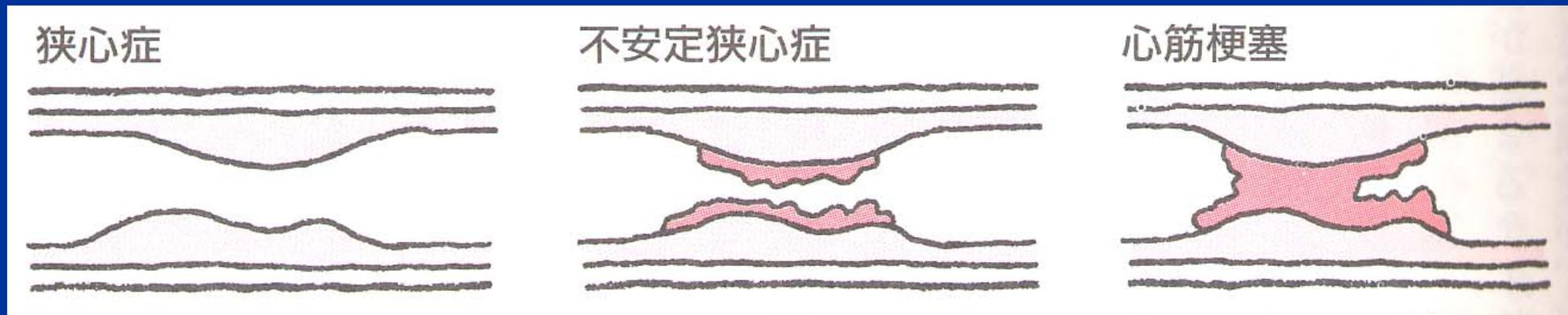
↓  
血管平滑筋による線維成分  
の分泌、粥腫の被覆化 ⑤

「障害因子」 =  
酸化LDL、  
機械的なストレス、  
ホモシステイン、  
免疫複合体、  
ウイルス、など。

初期は可逆的だが、  
持続すると病変が  
形成される

病変が進行すると、  
内膜は剥離して、  
血栓が形成される

# 虚血性心疾患の種類



齋藤 康著

「専門医がやさしく教える 高脂血症・動脈硬化」 PHP出版より

急性心筋梗塞の約60%の患者は、  
狭窄が50%あるいはそれ以下であることが明らかになった



粥腫の破たん、**血栓**の関与

不安定狭心症＋急性心筋梗塞 を急性冠症候群(ACS)と呼ぶ

# 狭心症、心筋梗塞の症状



The illustration shows a man in a suit leaning over a table, clutching his chest in pain, and a woman kneeling on the floor, also clutching her chest. The man's symptoms are listed on the left, and the woman's symptoms are listed on the right.

**狭心症の発作が起こると**

- 胸の圧迫感
- 胸の中央からみぞおちあたりの痛み
- 胸からあごにかけての締めつけられるような痛み
- 息苦しさ
- 肩や背中のこり、張り、痛み

**心筋梗塞の発作が起こると**

- 激しい胸痛（胸をえぐられるような痛み、刺すような痛みなどといわれる）
- 胸痛が15分以上続く
- みぞおちから左肩、左腕にかけての痛み
- 呼吸困難、脈の乱れ

齋藤 康著  
「 専門医がやさしく教える 高脂血症・動脈硬化」 PHP出版より

冠動脈の  
粥状硬化による狭窄

## 外科治療

- バイパス手術

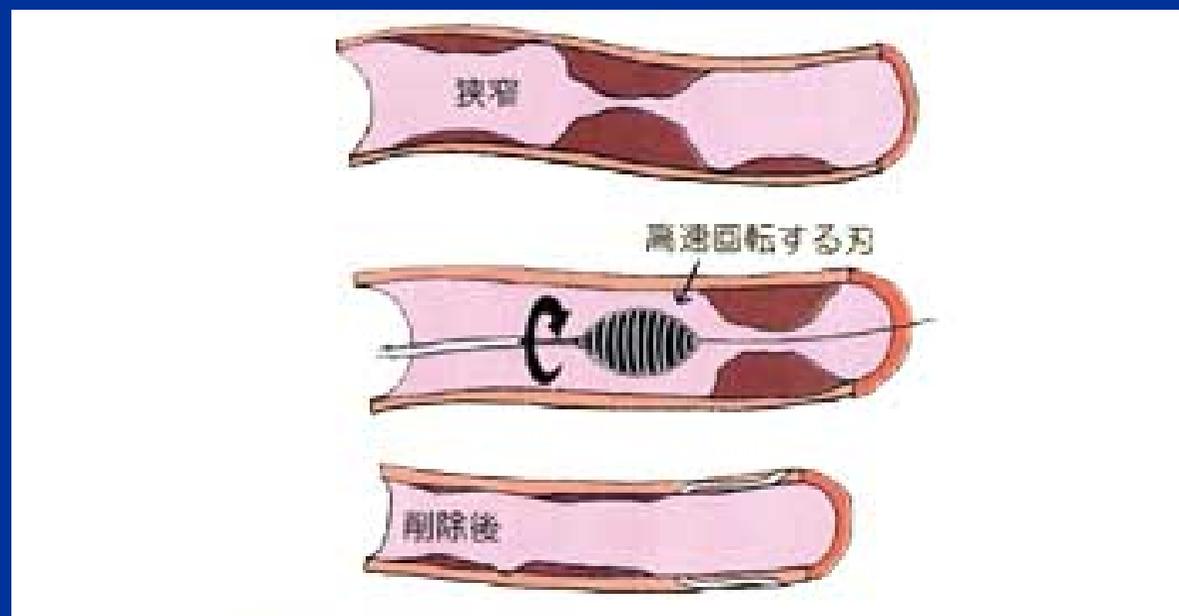
## 血管内治療

- PTCA
- ステンント留置



## 血管内治療

- DCA
- (Directional Coronary Atherectomy)(上)
- ロタブレータ(下)



ACS(急性冠症候群) につながる血栓：  
2/3 はプラーク破綻(rupture)  
1/3はプラークerosionである。  
プラークerosionは、画像上識別できない。

(2011 尾崎らによる)

プラークerosionは、  
OCT (光干渉断層法)  
IVSの10倍の感度  
でも把握できない。

F1= ボリューム  
レンダリング法による  
冠動脈CT所見

# 急性冠症候群のバイオマーカー

急性冠症候群 (ACS, Acute Coronary Syndrome) = 冠動脈の進行した粥状硬化が破たんした結果、血栓形成をきたし、急速に血管内腔が狭まった状態を総称する。

- ・ CK-MB, hs-CRP(高感度CRP)
- ・ トロポニンT (心筋の障害)
- ・ H-FABP (心臓性脂肪酸結合蛋白)
- ・ IL-6 (インターロイキン6)
- ・ MPO (ミエロペルオキシダーゼ)
- ・ sCD40L, PTX3, sLOX-1,
- ・ ADMA (Asymmetric Dimethylarginine).
- ・ 内因性NO合成阻害因子、etc

複数組み合わせた方が正確になる、ともいわれている。

# 大動脈は誰にできるか？ → 誰にでもできます。

- ・ 大動脈瘤とは、  
大動脈の一部の壁が、全周性または局所性に拡大、または突出した状態を言う。  
正常、直径は胸部は25～30mm、腹部は20～25mmである。
- ・ 正常の1.5倍の太さになったものを瘤と呼ぶ。
- ・ (胸部では直径45mm以上、腹部では30mm以上)
- ・ (胸部では60mm、腹部では50mm以上が手術適応)
- ・ 50mmを超える動脈瘤は10%/年に破裂する。
- ・ 年齢とともに拡大するため、大動脈瘤は誰にでもできうる。
- ・ 特に、喫煙、高血圧の管理が破裂防止に重要

# 眼底動脈の動脈硬化

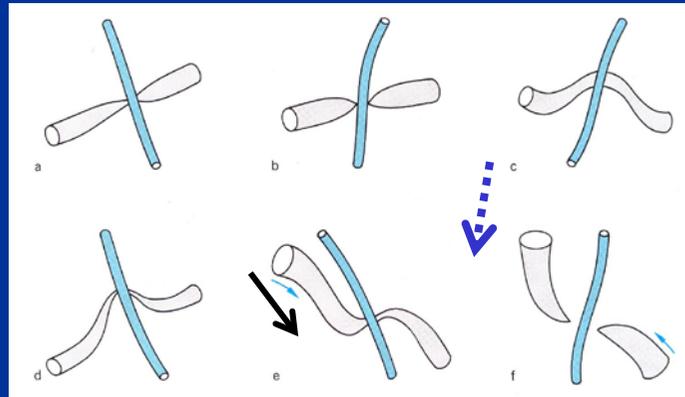


表 4 高血圧・動脈硬化の眼底診断表

細動脈のびまん性狭細	-	+	++	+++	
細動脈の口径不同	-	±	+		
網膜出血	-			++	
網膜白斑	-			++	
網膜浮腫	-			++	
乳頭浮腫	-				++
Scheie 分類： 高血圧性変化 (H)	0	1	2	3	4
細動脈反射亢進	-	+	++	銅線	銀線
動静脈交叉現象	-	+	++	卅	
Scheie 分類： 動脈硬化性変化 (S)	0	1	2	3	4
Keith-Wagener 分類	0	I	a IIb	a IIIb	IV

脈波伝播速度 (PWV)  
Pulse wave velocity  
: 速いほど動脈が硬い

動脈波形解析  
(AI)=収縮後期血圧  
増大分の脈圧  
は、加齢、左室肥大、  
頸動脈肥厚と相関  
(Nurnbergerら)

他に, stiffness index B

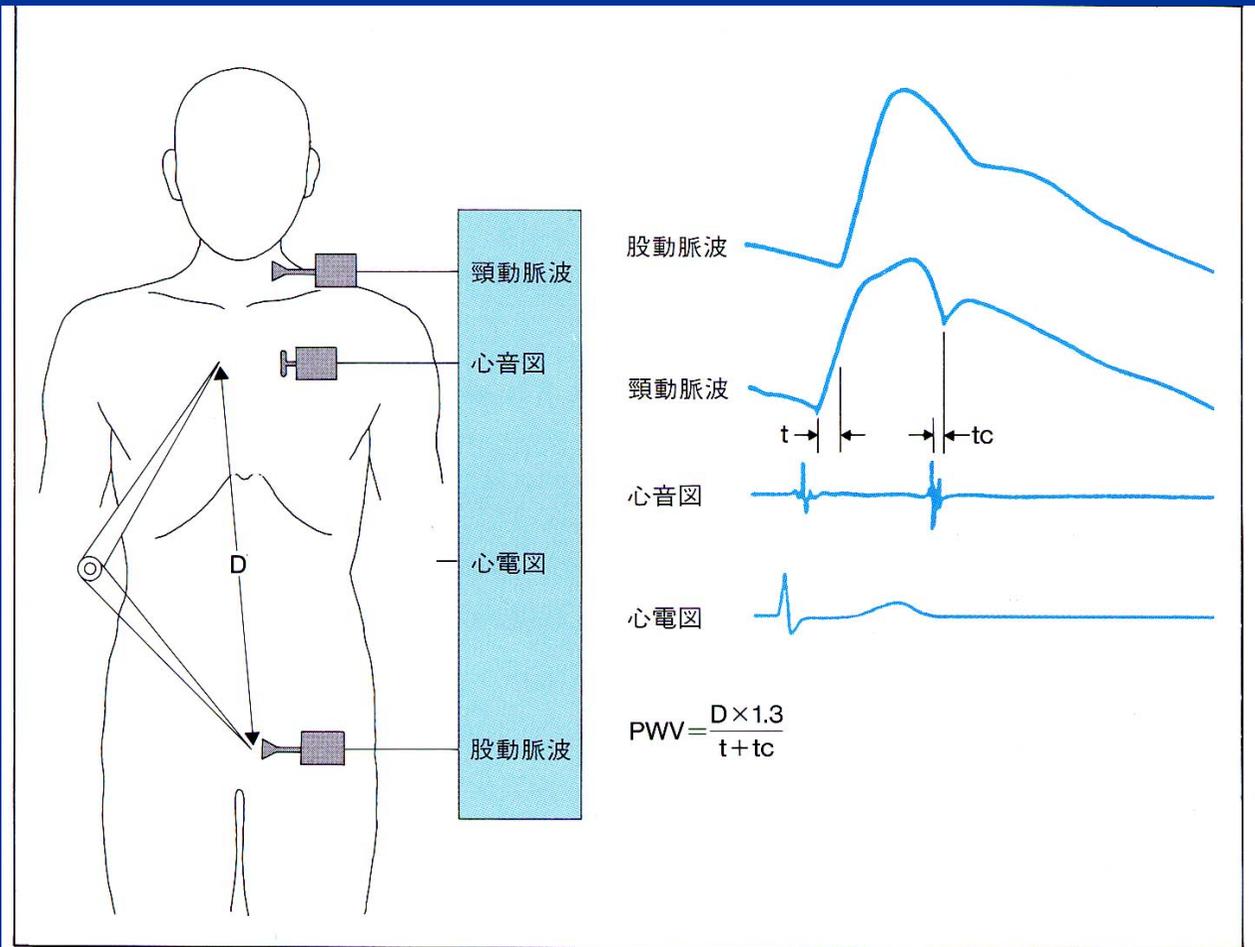


図1 大動脈脈波速度 (PWV) の計測法。

大動脈硬化度	PWV m/sec	冠動脈硬化	脳動脈硬化
正常～軽度	7>	0%	0%
中等度	8	3.7	17.7
高度	9	24.2	39.3
著明高度	10<	41.7	64.3

表1 大動脈硬化度別冠・脳動脈硬化合併頻度。

# 高血圧診療における非侵襲的動脈硬化測定法の比較 (2003年、Oliverによる)

	PWV	AIx	頸動脈エコー	MRI
簡便性	++	+++	+	+
信頼性	++	++	++	+++
経済性	+++	+++	++	+
再現性	++	++	+	+++
予後	+++	++	++	+
血管内皮 機能の評価	+	+++	+++	+

PWV=脈波伝播速度、AIx= augmentation index (トノメトリー法)

## 頸動脈エコーで何がみえるか？

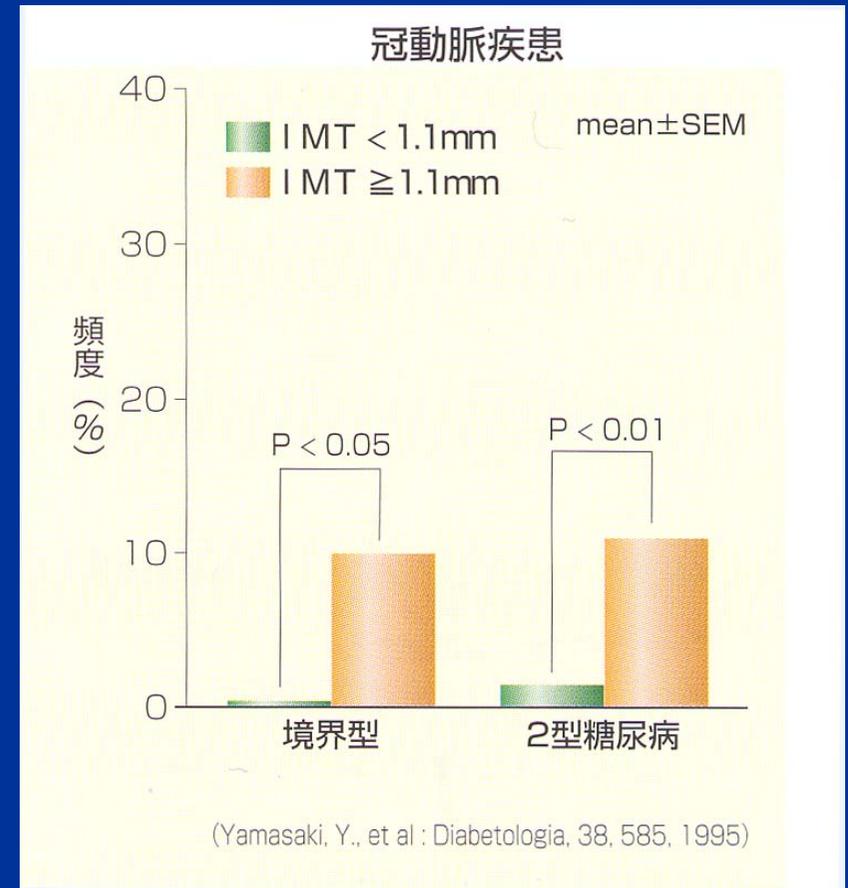
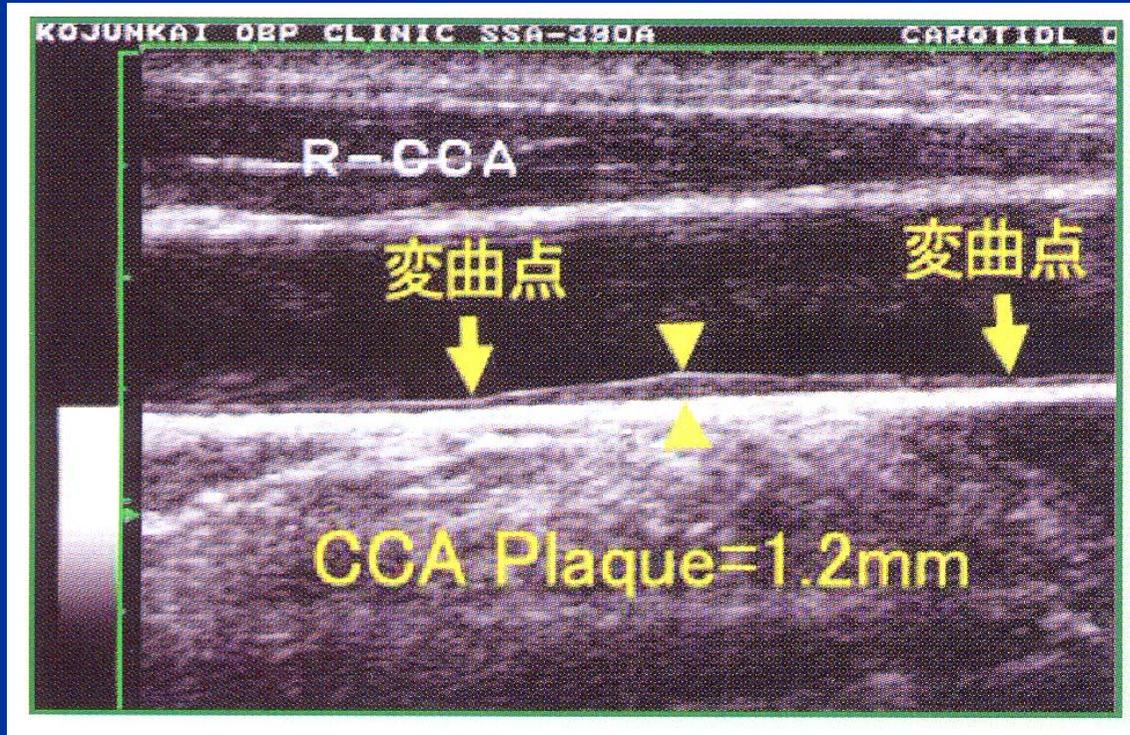
頸動脈の動脈硬化は、全身の動脈硬化の進展と相関がある(全身の動脈硬化の進展をみていることになる)。

内膜の肥厚とプラークの有無は、心臓血管イベントの予測因子として重要である。

ただし、脳梗塞が発症するかどうかの予測にはならない。

# 超音波検査による

## •IMT（頸動脈中内膜肥厚）測定



## 頸動脈エコー検査の有用性(大阪大学、山崎による)

- 頸動脈のIMTは動脈硬化（粥状硬化）とよく相関する。
- 非侵襲、安全、簡便、低コスト、反復可能
- 病理所見と一致する
- 定量的、再現性良好
- 患者に理解しやすい

### 用途:

- ・ハイリスク患者のスクリーニング
- ・危険因子の同定
- ・治療効果の評価

# 頸動脈硬化の進展度を評価する検査選択の原則 (動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版より)

- 症状のない患者の検査、一次予防を目的とした検査

(非侵襲的検査、診断法が中心)

形態学的検査 (MDCT, MRI, MRA)

血管機能検査 (ABI, PWV, FMD), 頸動脈超音波検査  
によるプラーク検査

- 症状を伴う患者の検査、二次予防を目的とした検査

血管造影、血管内超音波法、血管内視鏡検査、など

# 動脈硬化の画像、機能検査の種類

- ・ 冠動脈血管造影(CAG)
  - ・ CT、MRI
- ・ 脈波伝播速度(PWV), 心臓足首血管指数(CAVI)
  - ・ IMT(頸動脈中内膜肥厚)測定
  - ・ 深部静脈血栓症(DVT)検査
    - ・ 血管内視鏡
    - ・ 血管内超音波(IVUS)
  - ・ SPECT(single photon emission CT)による負荷<sup>201</sup>Tl心筋シンチグラフィ
  - ・ Flow-Mediated Vasodilatation(FMD)  
阻血によりおこす反応性充血前後の動脈径を評価: 内皮機能が反映される

粥状硬化症の危険因子としての検査

血清脂質検査を中心に…

# 動脈硬化性疾患予防 ガイドライン

2022  
年版

Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines  
for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2022

2022年版、動脈硬化性疾患予防ガイドラインが改訂された。

2012年版からの主な改訂点は、

- 1) 随時TGの基準値設定
- 2) 久山町研究のスコアを採用など、エビデンスに基づいた改訂。

診療から予防へ  
健康寿命の延伸に向けての期待が  
込められている。

# 動脈硬化性疾患予防 ガイドライン

2017  
年版

Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines  
for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017

日本動脈硬化学会  
Japan Atherosclerosis Society

2017年版、動脈硬化性疾患予防ガイドラインが改訂された。

2012年版からの主な改訂点は、

- 1) NIPPON DATA80から吹田スコアによる絶対リスク採用へ
- 2) Non-HDLコレステロールによる脂質異常症診断基準を追加
- 3) 二次予防でのLDLコレステロール管理を高リスクで厳格化
- 4) 家族性高コレステロール血症 (FH)に加えて小児FHを追加
- 5) 新たな治療薬を追加、など

# 脂質異常症診断基準（空腹時採血） （動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017より）

LDL コレステロール	140mg/dL 以上	高LDL コレステロール血症
	120 ~ 139 mg/dL	境界域高LDL コレステロール血症**
HDL コレステロール	40mg/dL 未満	低HDL コレステロール血症
トリグリセライド	150mg/dL 以上	高トリグリセライド血症
Non-HDL コレステロール	170mg/dL 以上	高non-HDL コレステロール血症
	150 ~ 169 mg/dL	境界域高non-HDL コレステロール血症**

\*10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし、その直前などのコーヒーなどの水分摂取は可とする。

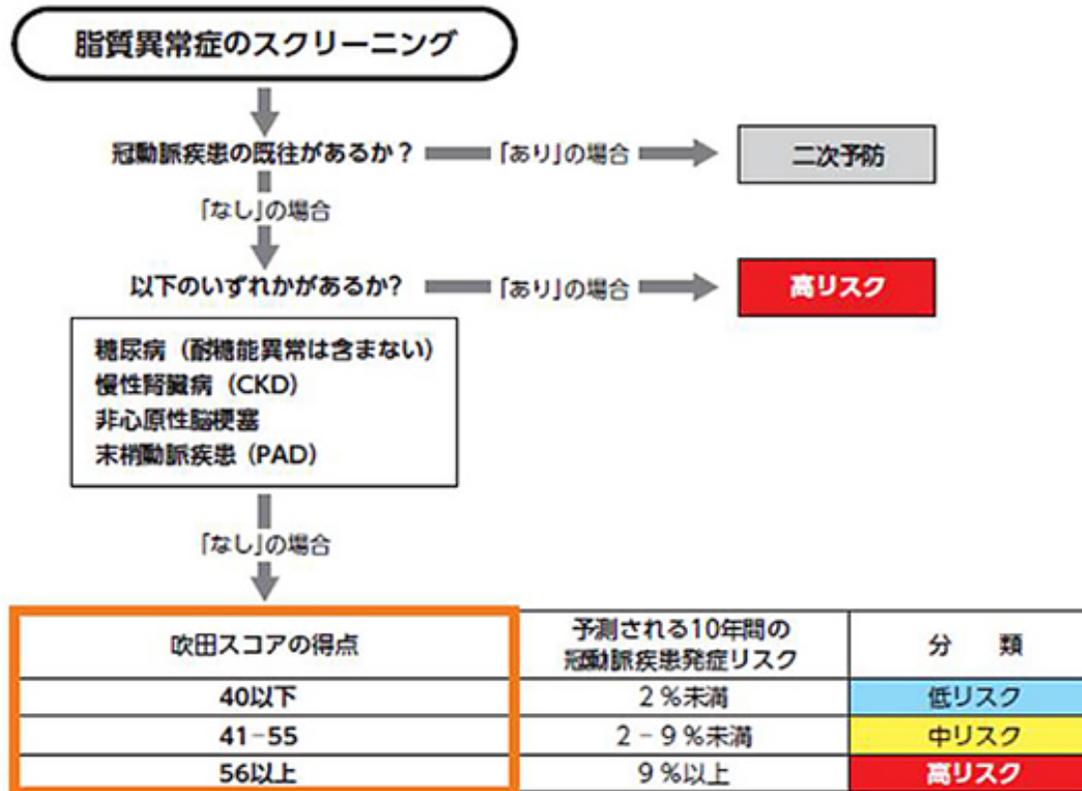
\*\*スタンディングで境界域高LDL-C血症、境界域高non-HDL-C血症を示した場合、高リスク状態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

■LDL-CはFriedewald式(TC-HDL-C-TG/5)または直接法で求める。

■TGが400mg/dL以上や貧血状態の場合はnon-HDL-C(TC-HDL-C)やLDL-C測定法を使用する。ただしスタンディング時に高TG血症を伴わない場合LDL-Cとの差が+30mg/dL以下かつなる可能性を念頭に置いてリスクを評価する。

# 管理目標設定のためのフローチャート

## 吹田スコアを用いたカテゴリー分類案



吹田スコアの糖尿病とCKDは計算には用いない。耐糖能異常と家族歴はそれぞれ5点で計算する。

第17回動脈硬化教育フォーラム（2017年1月、宮崎）から

予測アプリ [URL:http://www.j-athero.org/publications/gl2017\\_app.html](http://www.j-athero.org/publications/gl2017_app.html)  
（動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017より）

# リスク区分別脂質管理目標値

## リスク区分別脂質管理目標値

(リスク区分は「危険因子の種類と数をもとに分類した簡易チャートとリスク区分」を参照)

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL(悪玉) コレステロール	non-HDL コレステロール <sup>※2</sup>	TG (中性脂肪)	HDL(善玉) コレステロール
一次予防 まず生活習慣の改善を 行った後、薬物療法の 適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正とともに 薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の 既往	<100 (<70) <sup>※1</sup>	<130 (<100) <sup>※1</sup>		

「動脈硬化性疾患診療ガイドライン2017年版より」

# 脂質代謝異常診療に必要な検査

## •一般検査

総コレステロール (TC)

中性脂肪 (TG)

HDL-C (HDL-コレステロール)

LDL-C (LDL-コレステロール)

## •特殊検査

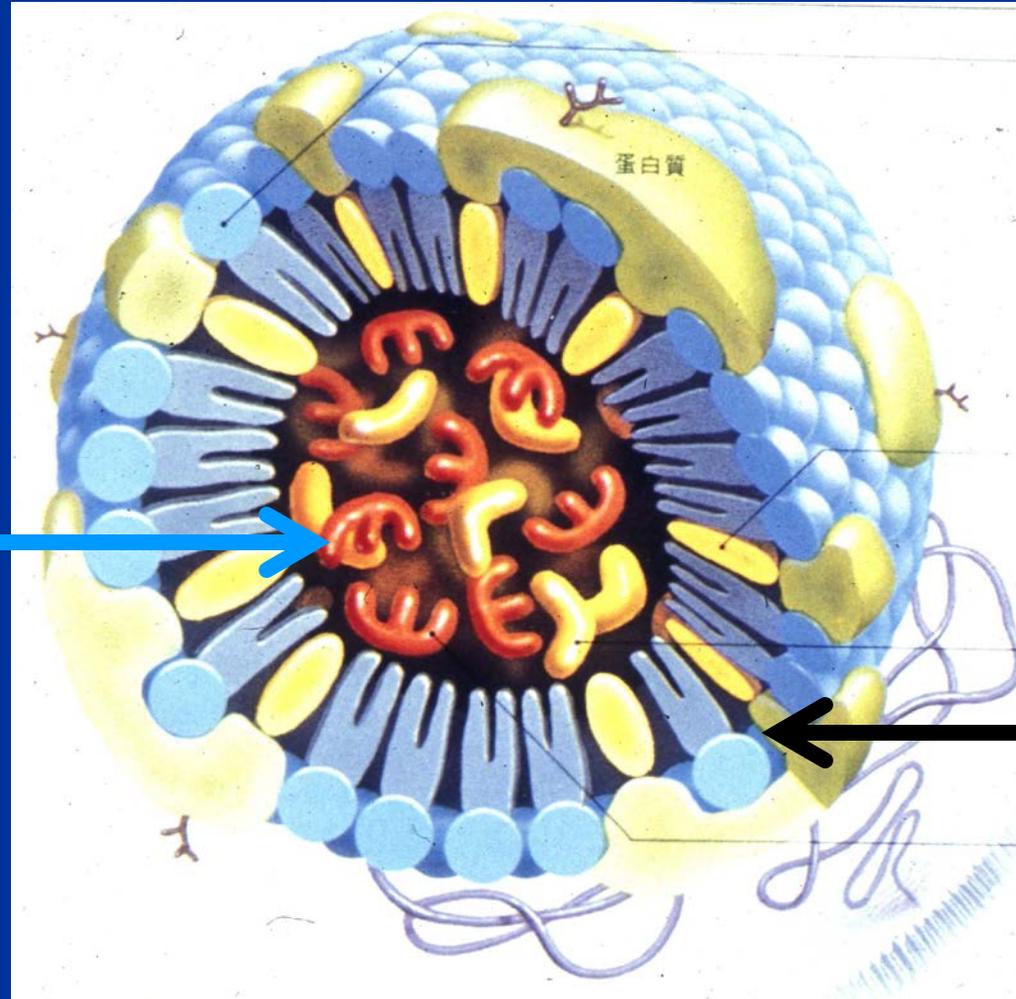
リポ蛋白分析

アガロース電気泳動、HPLC、超遠心、など

そのほか

RLP、Lp(a)、アポ蛋白、  
脂質代謝関連酵素 (LPL、CETP、LCATほか)

# リポ蛋白粒子の模式



TG/CE

コレステロール  
=CE+FC

FC/  
PL

TG: 中性脂肪  
CE: コレステロールエステル

FC: 遊離コレステロール  
PL: リン脂質

## •LDL

### 低比重リポ蛋白 (Low density lipoprotein)

1.血液中に分布する不均一なりポ蛋白粒子である。

比重 $d=1.019-1.063$ 、

直径約200オングストローム

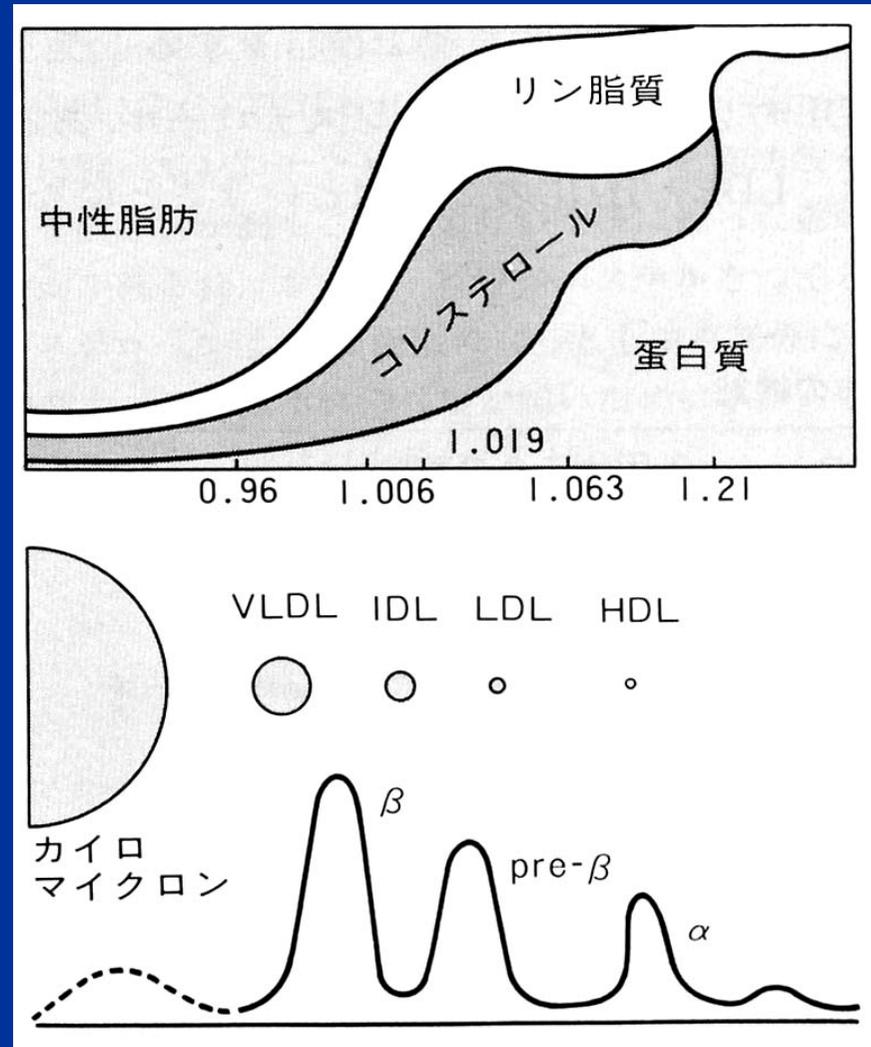
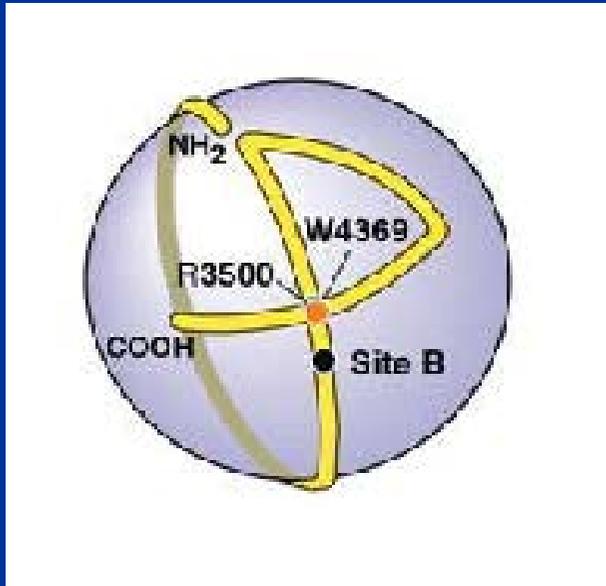
電気泳動上、 $\beta$ 位に移動する ( $\beta$ 分画)

2.肝臓でVLDLとして産生されて、代謝されてLDLとなる。

3. LDLに含まれるコレステロール=

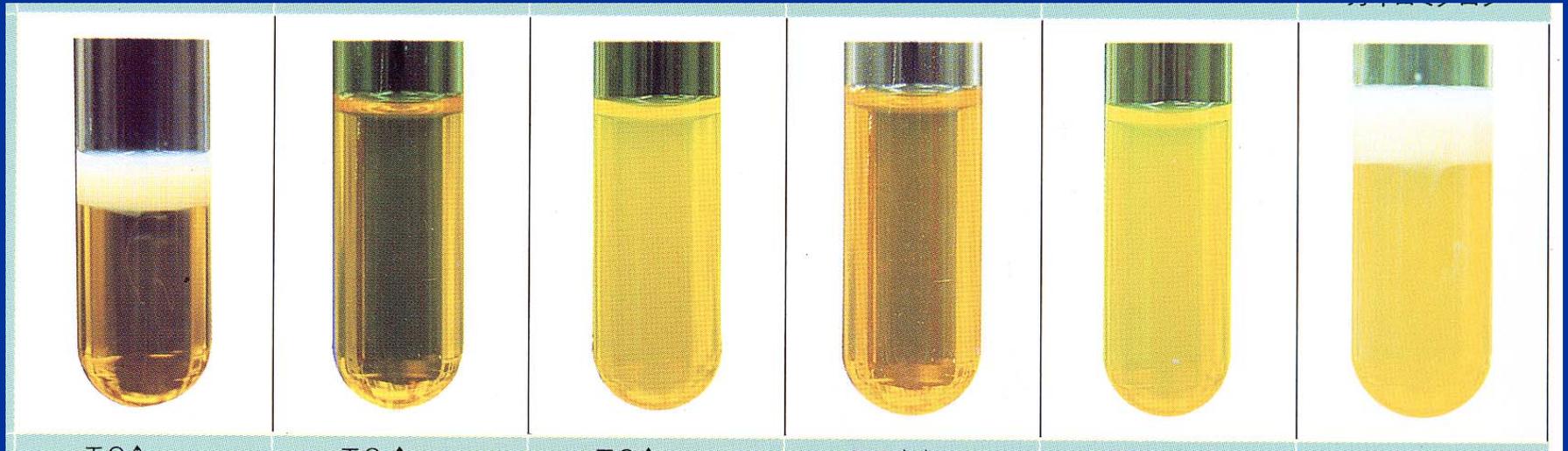
**LDL-コレステロール**

# LDLの構造 (アポBと脂質粒子)



# リポ蛋白の成分と構成

# 一晩、冷蔵したのちの血清の性状



WHO分類

I

IIa

IIb

III

IV

V

CM - TG ↑、クリーム層形成

VLDL - TG ↑、TC ↑、白濁

LDL-コレステロール ↑、透明

高脂血症=血清中の総コレステロールまたは中性脂肪が高値

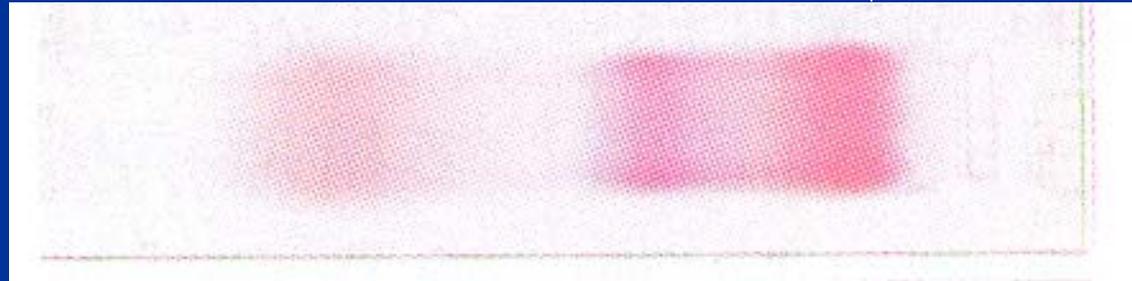
ガイドライン(2007年以降)では、高脂血症→脂質異常症(dyslipidemia)としている。

# アガロース電気泳動

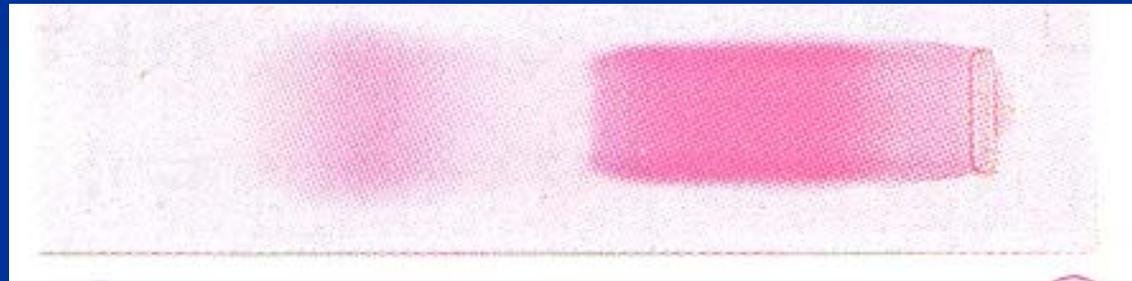
LDL



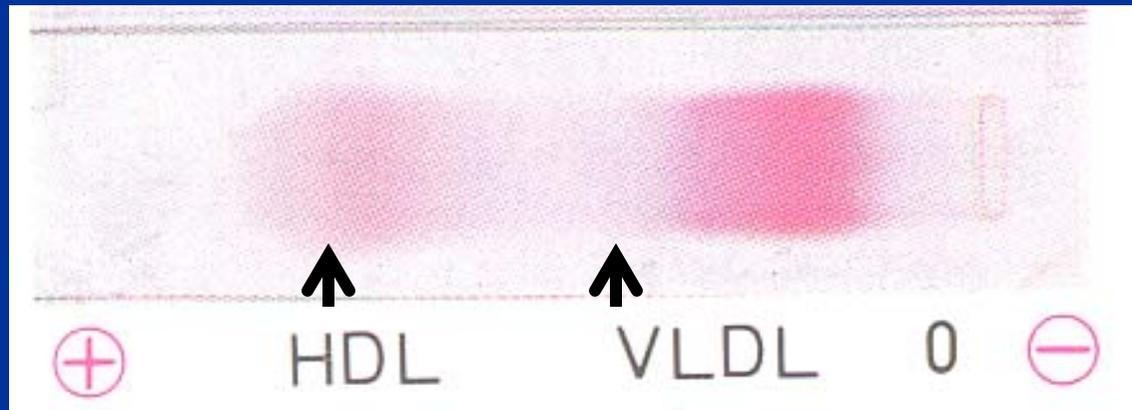
IIb



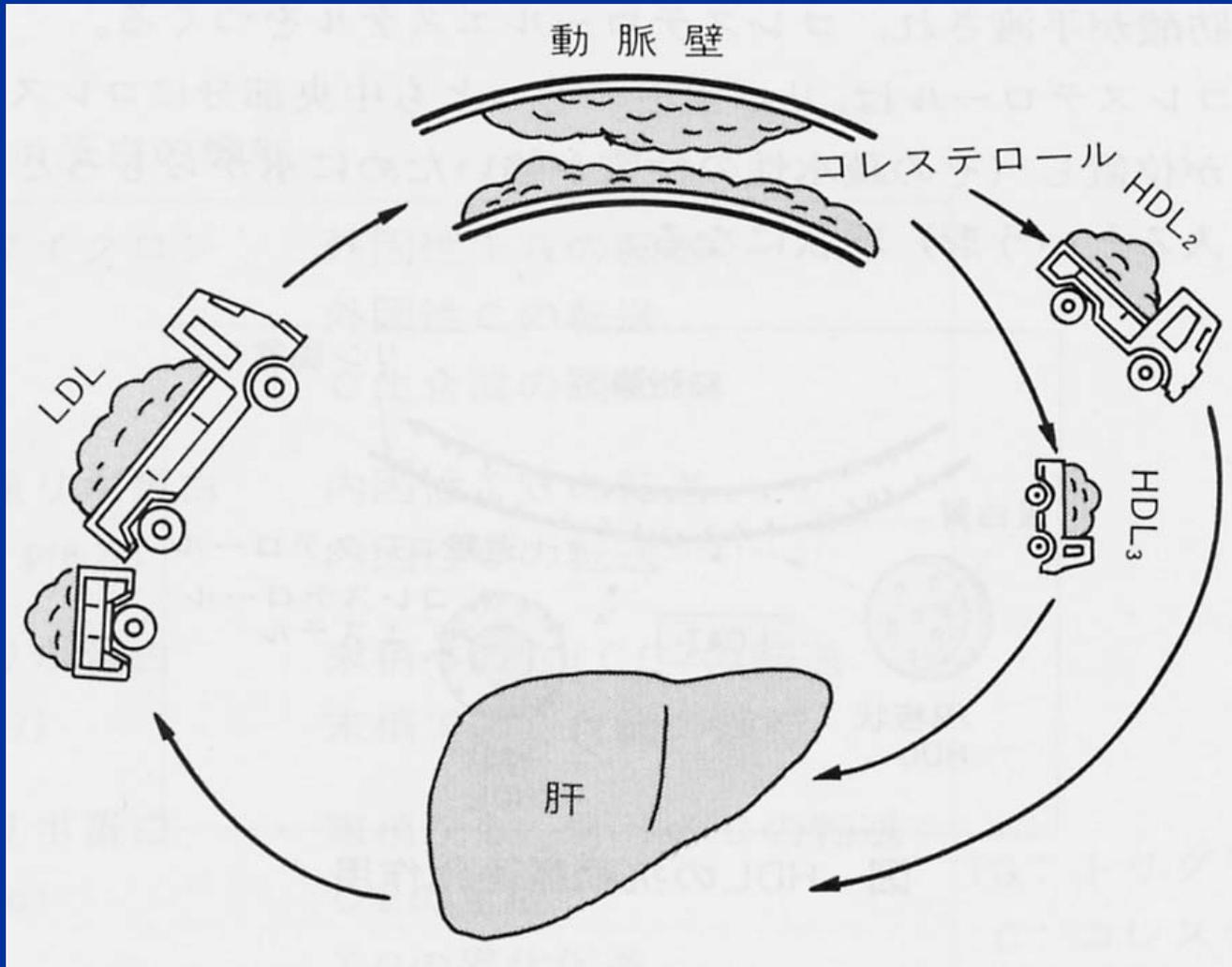
III



正常



**LDL**  
**(悪玉)**



**HDL**  
**(善玉)**

**コレステロールの転送**

# LDL-コレステロールが異常値を呈する疾患

## 高値：

家族性高コレステロール血症、III型高脂血症（broad  $\beta$ 病）、各種の動脈硬化症、ネフローゼ症候群、糖尿病、甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、閉塞性黄疸など

## 低値：

Tangier病、無 $\beta$ -リポ蛋白血症、甲状腺機能亢進症、Addison病、末期がん、重症の肝疾患、など

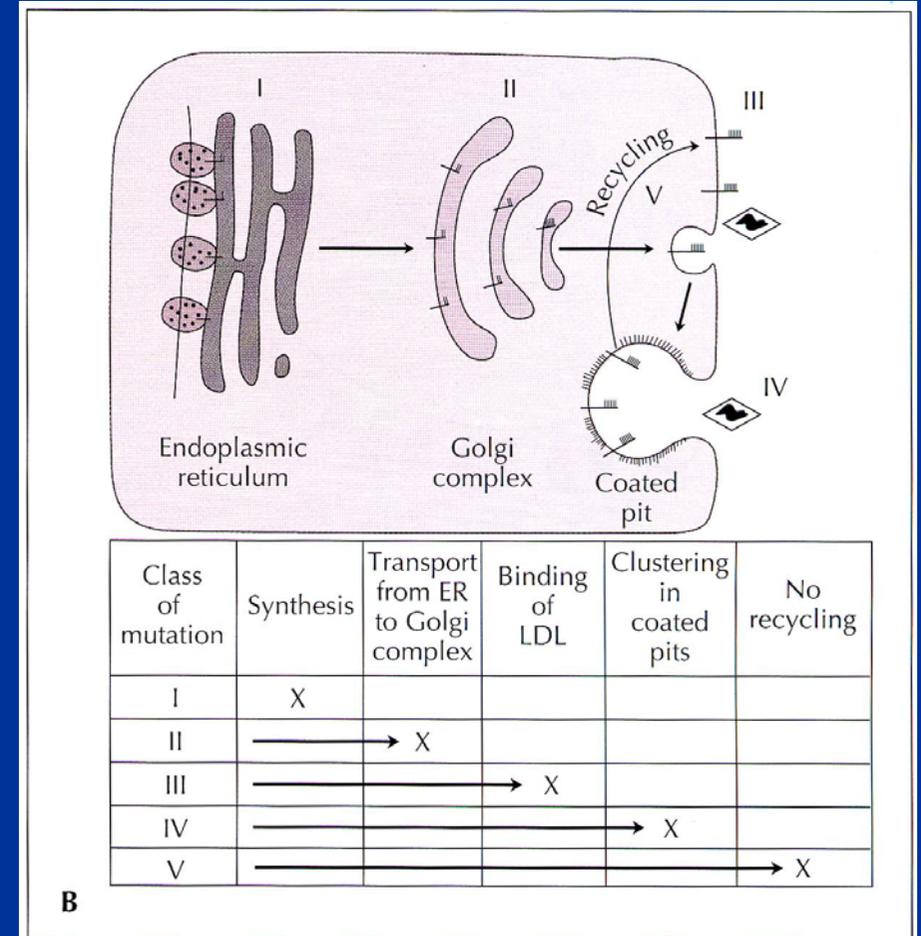
# 家族性高コレステロール血症

- 常染色体優性遺伝
- TC300-600mg/dl(ヘテロ)
- TC~1200mg/dl

•原因：  
LDLレセプターの分子異常

•肝臓でのLDLとりこみ不良

•LDLが血中に停滞する



## LDL-コレステロール測定の臨床的意義

### A. 診療上

- ・ 虚血性心疾患の危険因子の把握、特に家族性高コレステロール血症など(若年齢から冠動脈狭窄をきたす)の早期発見。
- ・ 動脈硬化性疾患の(食事、運動、薬物療法による)経過観察。

### B. 集団検診上

- ・ 脂質異常症(家族性高コレステロール血症など)の早期発見
- ・ 集団の生活習慣病(脂質異常血症)の早期発見と、啓蒙

総コレステロールではなくLDLコレステロールで評価する。  
なぜ(総コレステロールではなく)、LDLコレステロールか？

- 1) LDLコレステロールは粥状硬化の進展に直接関与する。  
(総コレステロール=善玉+悪玉コレステロール+ $\alpha$ )
- 2) HDLコレステロールが高く総コレステロール上昇を誤って判断する場合がある。
- 3) 直接(自動)測定が可能になった。

さらに、食後やTG高値の際の評価を可能とした、non-HDLCが  
使用されるようになった  
(non-HDLC = TC-HDL-C)。

# LDL-コレステロールの測定法

## ・超遠心法

reference法 ( $\beta$ -quantification法)が含まれる。他に分析超遠心法など。ただし、簡便ではない。

## ・換算法

$LDL-C = TC - (HDL-C) - TG / 5$ で換算。現場ではこれまで最も普及していた(Friedewald法)。

## ・電気泳動法

他のリポ蛋白の評価が可能。

## ・直接法

我が国で開発されて、最近、利用が拡大した。自動分析機器による測定が可能。

## LDL-コレステロール測定法の比較

	超遠心法	換算法	電気泳動法	直接法
簡便性	×	○	△	○
保険適用	×	○	○*	○
自動機器対応	×	○	○**	○
分析精度	○	○	△~○	○

\*リポ蛋白分画として。\*\*海外報告例あり。

## 直接法の種類

---

### 選択的阻害法

LDLのみに選択的に可溶化する高分子界面活性剤(POE-POP)を使用して、LDLのコレステロールのみを反応する測定系を利用する。

### 多種類の界面活性剤を用いる方法(消去法)

第一反応でLDL以外のリポ蛋白のコレステロールを反応しきったあとに、第二反応でLDLコレステロールのみ反応する測定系を利用する。

---

## 直接法と換算法の結果が解離した例

---

症例50歳、男性：人間ドック結果(5/24/2002)

TC	202	mg/dl
LDL-C	161	mg/dl H
HDL-C	43	mg/dl
TG	83	mg/dl

他に異常なし、冠疾患なし、家族歴なし。

コメント：LDLコレステロール高値要精査。

---

Friedewald法によるLDL-C =  $202 - 43 - (83/5) = 142.4$

検査センターへ問い合わせた結果：

直接法(K社)による測定で、IDLの影響の可能性か？、とのこと

# LDLコレステロール測定の問題点

---

- ・高脂(異常)検体への対応について
  - 食事の影響(CM上昇)、個人のリポ蛋白の多様性
  - IDL、apoE rich HDL、の測り込み
  - 高 $\gamma$ グロブリン血症での方法間の測定値の解離
- ・過去に蓄積された疫学的データとの整合性
  - 多くはF法(換算式)のデータ
  - 今後、直接法が普及→互換性は？
- ・標準化(測定法間の測定値の解離)
  - 標準物質と標準測定法

## LDL-C測定をめぐる混乱：評価できない？

- 日本動脈硬化学会(2010年4月26日記者会見)
- メーカー間の相違あり
- 国内12試薬の精度にばらつき(三井田、日本動脈硬化学会)
- ガイドライン2017では、精度は向上している、との記述
- …、それより、その測定、適切な測定なの?????
- きっちり空腹時なの？季節変動あるよ、知ってる？
- 体位でけっこう変わるよ???
- 駆血時間が長いと高くなるよ???.、しばらく寝かして採血すると下がるよ。。などなど、..
- そもそも、1回きりの測定で評価すること自体、おかしんじゃないか？

## コレステロール(TC)の生理的変動について

- ・およそ6～7%の生理的変動がある。
  - 季節変動(夏低く, 冬高い: 3～5%)
  - 日内変動(朝低く, 日中高い。)
- ・測定時の注意
  - 食事の影響は少ない(ただしTGに影響)。
  - 立位で高く, 臥位で低い。
  - 採血時の駆血時間で影響を受ける。
- ・その他
  - 測定精度は3%以内である。

## LDLコレステロール測定のコスト（保険診療上）

	保険点数（2002年）（2006年）		（2010年）
・総コレステロール	25点	17点	17点
・HDLコレステロール	25点	17点	17点
・LDLコレステロール	25点	19点	18点

3項目同時測定した場合、主たる2項目のみ算定

・中性脂肪	15点	11点	11点
・Lp(a)	210点	140点	110点
・LRP（remnant様リポ蛋白コレステロール） （3ヶ月に一回）	320点	200点	200点
・アポ蛋白（3項目まで）	150点	110点	95点

包括医療で、病院での検査収支はますます苦しく…

# ・動脈硬化(粥状硬化)の危険因子

(高脂血症と粥状硬化の関係、など)

## 動脈硬化の危険因子 (Kannel WB: 1961, 1971)

### 冠動脈疾患

- 1 年齢
- 2 血清コレステロール
- 3 喫煙
- 4 収縮期血圧
- 5 心電図異常
- 6 肥満
- 7 ヘモグロビン
- 8 糖尿病

### 脳血管疾患

- 1 一過性脳虚血発作
- 2 高血圧
- 3 心電図異常
- 4 狭心症、間歇性跛行、  
動脈雑音、など
- 5 糖尿病
- 6 高脂血症
- 7 喫煙
- 8 ヘマトクリット上昇
- 9 高尿酸血症

危険因子は長期にわたる疫学的検討から明らかになる。

## ・わが国における動脈硬化の疫学研究

<http://www.epi-c.jp/>

(日本人のライフスタイル、高脂血症、肥満と動脈硬化の関係が、疫学研究により明らかになっている)

- ・舟形スタディ
- ・久山町研究
  - ・JACC
  - ・JPHC
- ・NIPPON DATA80
  - ・J-LIT
- ・大迫研究
- ・大崎研究
- ・大阪ヘルスサーベイ
  - ・新発田研究
- ・端野・壮瞥町研究
- ・富山スタディ
- ・ホノルル心臓調査
- ・日系ブラジル人糖尿病研究
  - ・吹田スコア、などなど

# 高LDLが粥状硬化に悪い理由

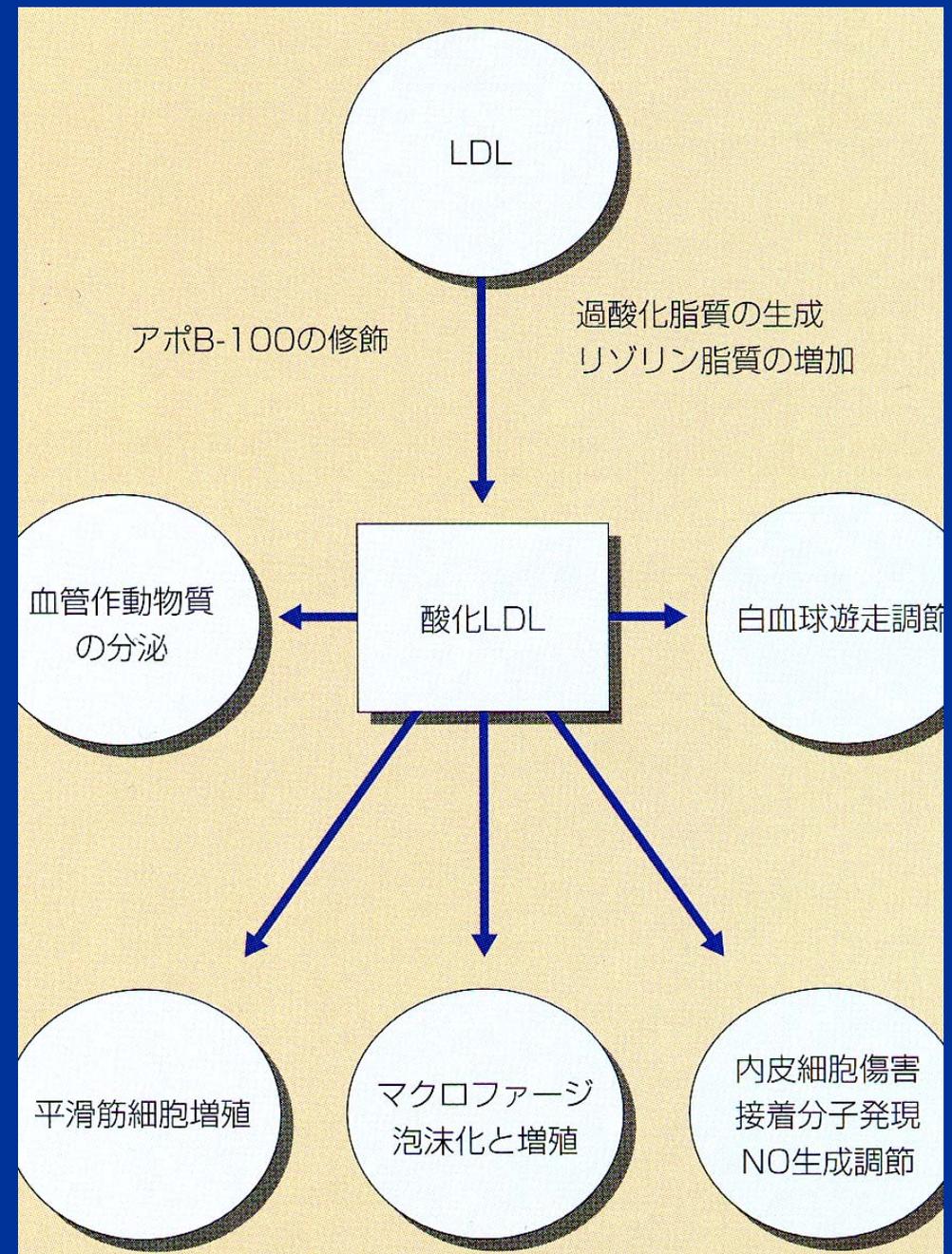
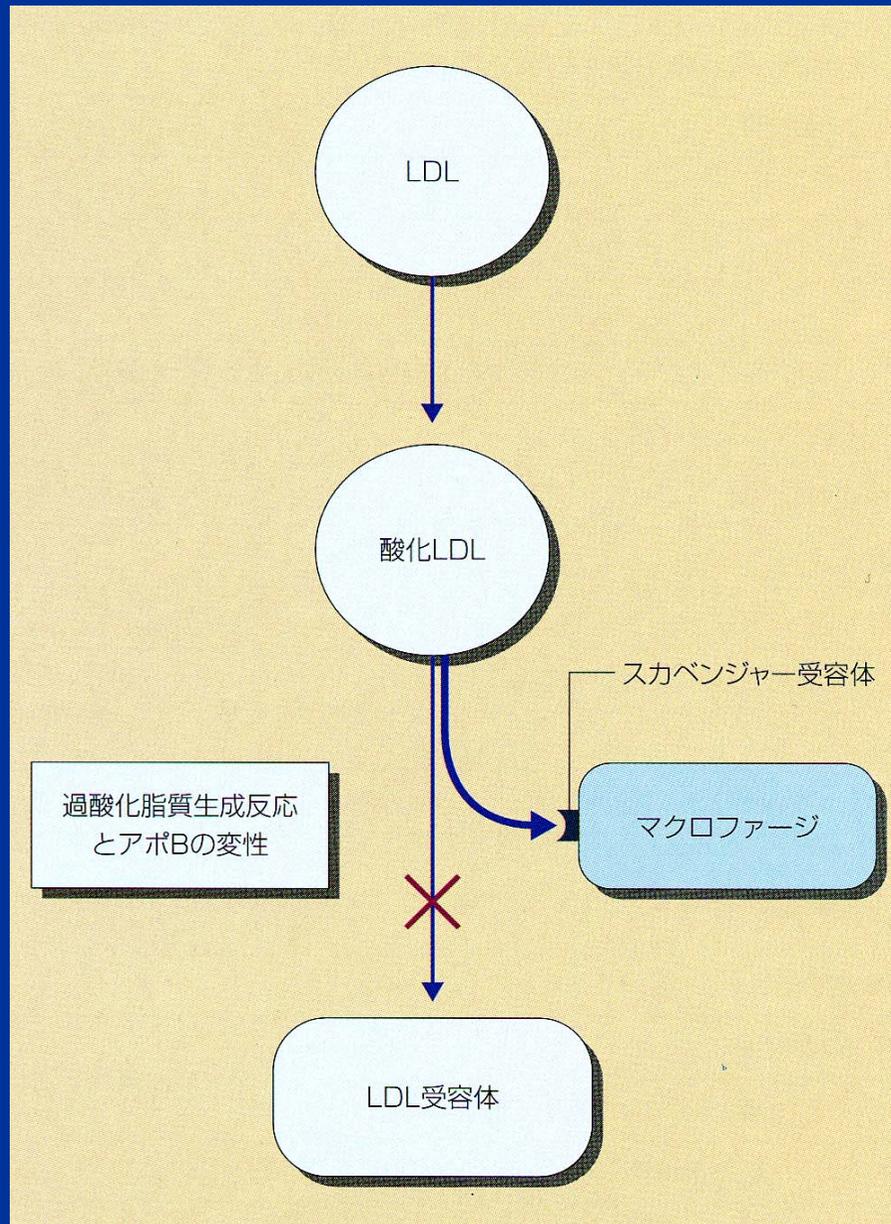
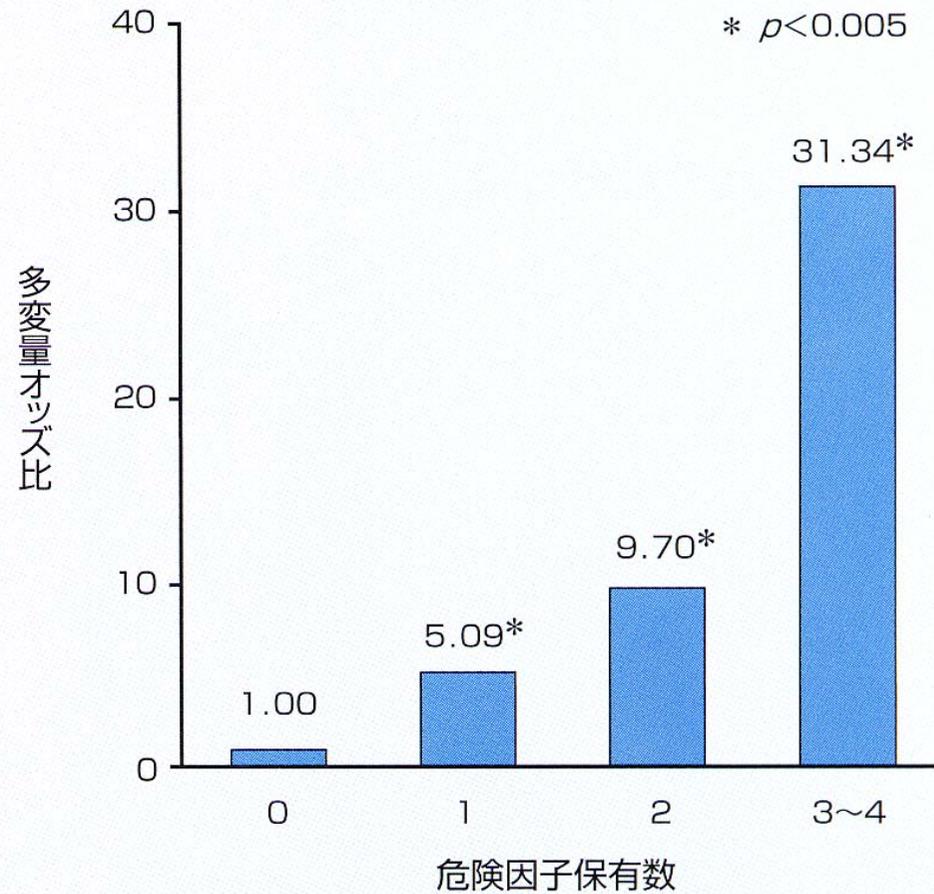


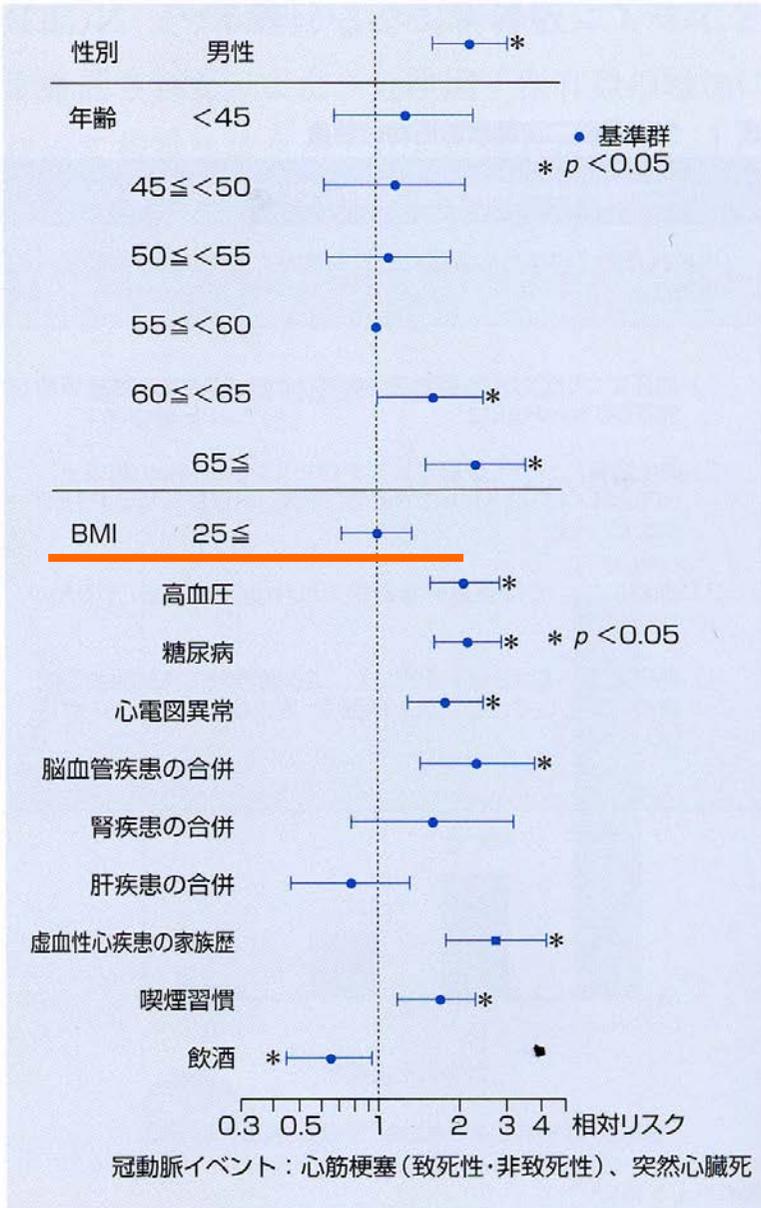
図 1 危険因子保有数と冠動脈疾患発症リスク  
(多変量オッズ比)



危険因子：肥満、高血圧、高血糖、高コレステロール血症

(文献 6 より作図)

図 1 1次予防例における登録時の背景因子と冠動脈イベントの関係 (J-LIT)<sup>1)</sup>



なぜ、肥満は有意差が乏しい? →

BMIでわからない危険な肥満がある...

# 肥満の指標

$$\text{BMI} = \text{体重 (Kg)} \times [\text{身長 (m)}]^2$$

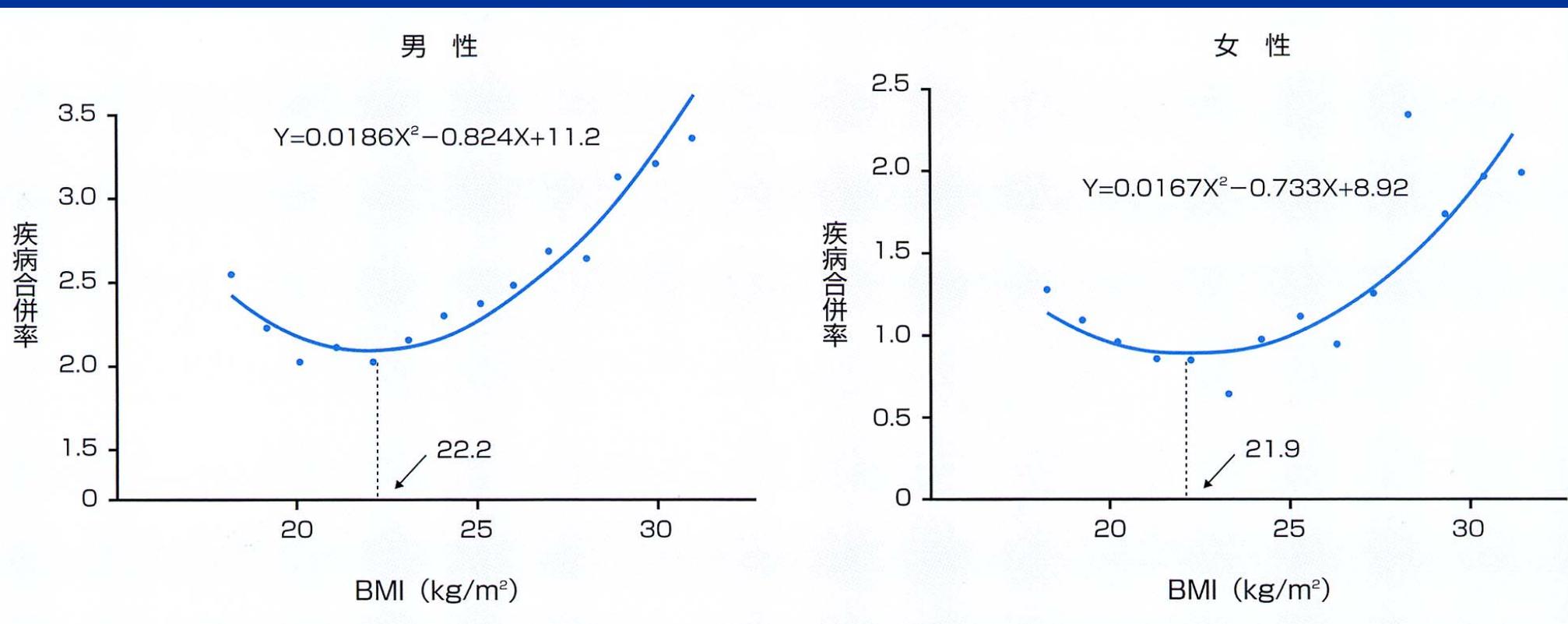
表 1 肥満の判定基準<sup>2)</sup>

BMI	日本肥満学会判定	WHO基準
<18.5	低体重	under weight
18.5 ≤ ~ <25	普通体重	normal range
25 ≤ ~ <30	肥満(1度)	preobese
30 ≤ ~ <35	肥満(2度)	obese class I
35 ≤ ~ <40	肥満(3度)	obese class II
40 ≤	肥満(4度)	obese class III

BMI (body mass index) : 体重 (kg) ÷ [身長 (m)<sup>2</sup>]

\* ただし、肥満 (BMI ≥ 25) は、医学的に減量を要する状態とは限らない。なお、標準体重 (理想体重) は最も疾病の少ない BMI 22 を基準として、標準体重 (kg) = [身長 (m)<sup>2</sup>] × 22 で計算された値とする。

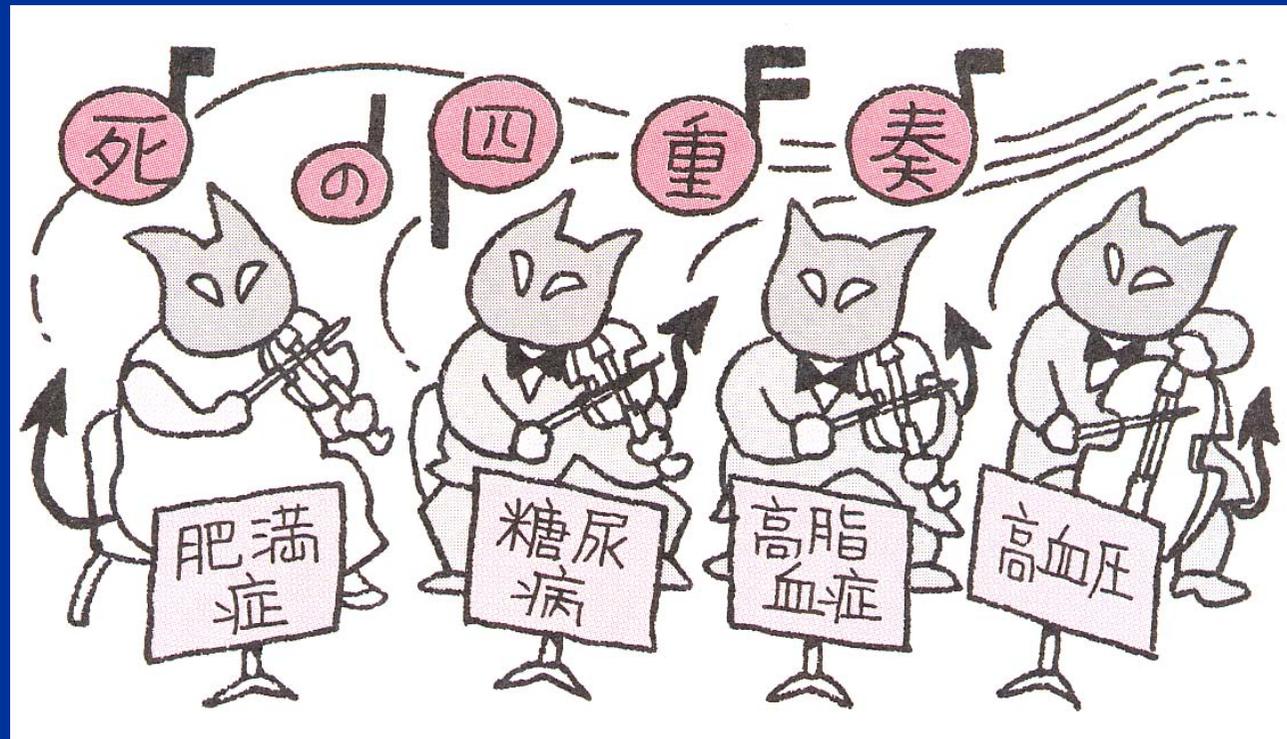
# 肥満と疾患合併率



たしかに適正なBMIはありそう

# マルチプルリスクファクター症候群と肥満症

多くの危険因子をあわせもつ人がいる  
(上半身肥満、高血圧、耐糖能異常、脂質代謝異常は、  
死のカルテットといわれる)



・ウエスト・ヒップ比(W/H比)

1.0(男性)、0.9(女性)以上は、上半身肥満

腹囲 男性 85cm, 女性 90cm

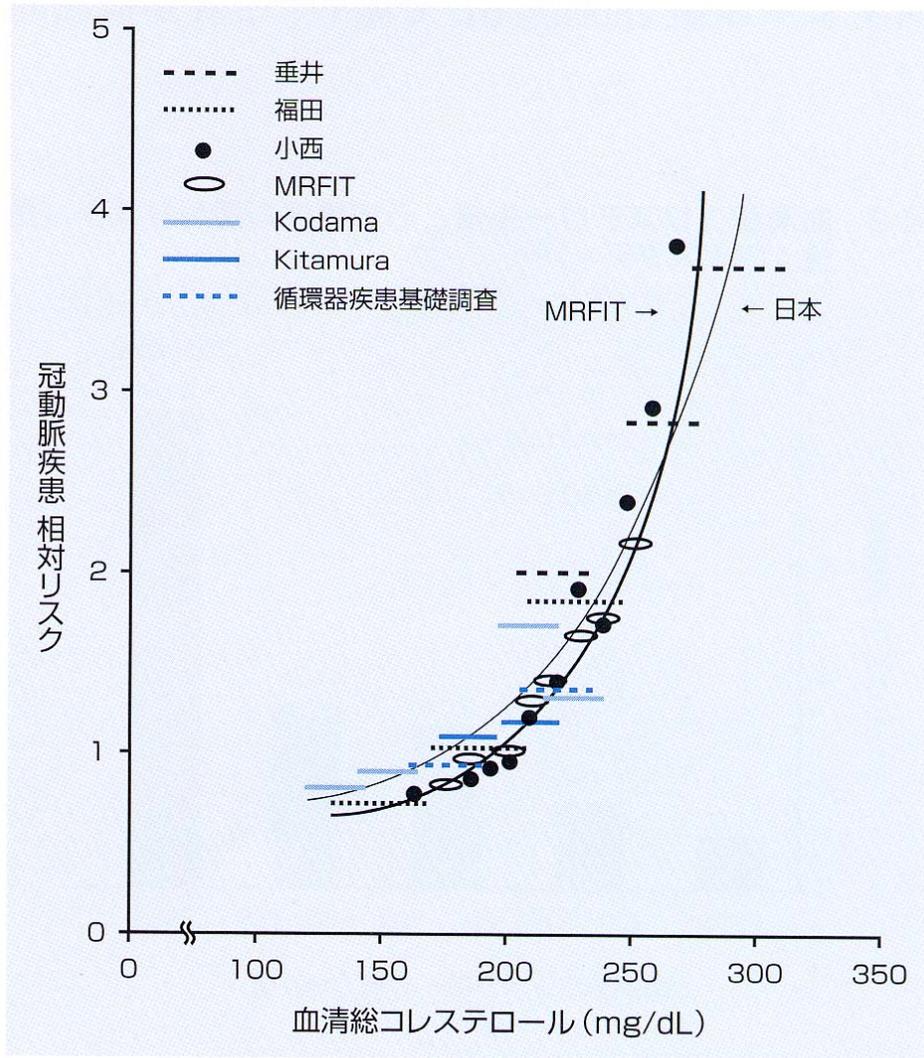
・インシュリン抵抗性の指標

The homeostasis model insulin resistance index  
(HOMA-R):

空腹時血糖(mg/dl) x 空腹時インスリン(mU/ml) ÷ 405,  
基準値は3未満

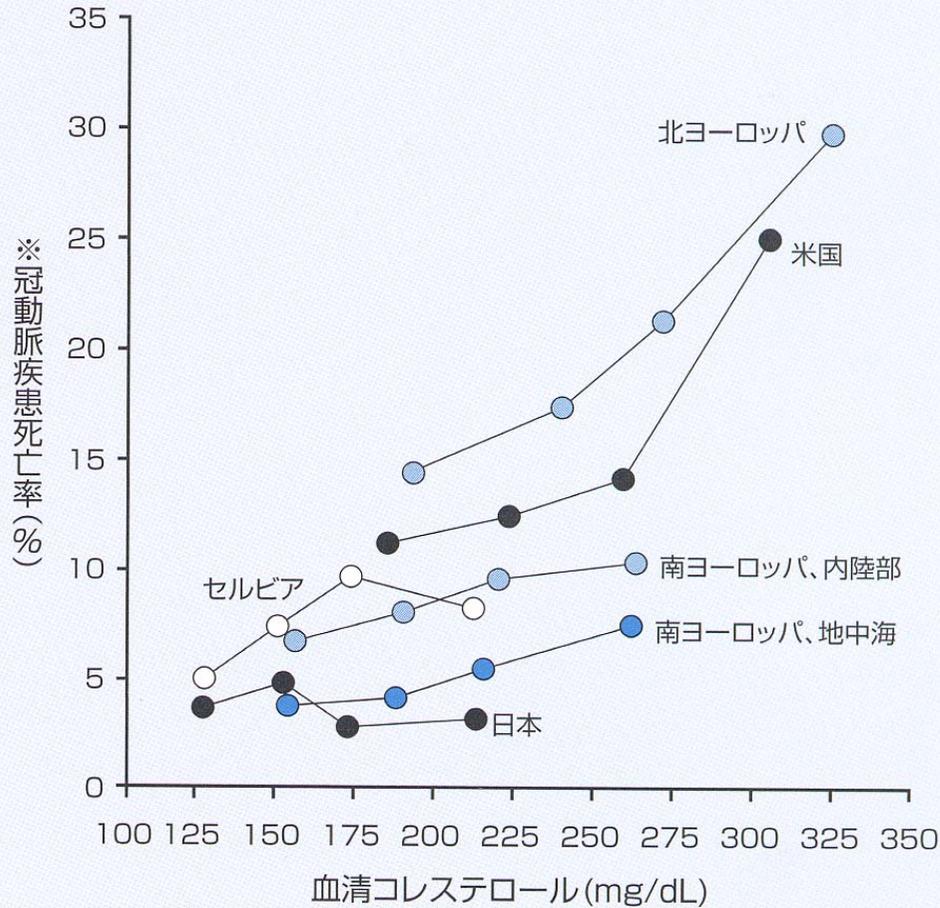
# •日本の疫学的研究結果が明らかになってきた

図1 血清総コレステロール値と冠動脈疾患相対リスクとの関連：日本および米国の成績の対比<sup>1)</sup>



# ・日本と欧米の違いが明らかになっている。

図 2 日本と欧米の血清コレステロール値と冠動脈疾患死亡率 2)



※25年間の死亡率(年齢、喫煙、収縮期血圧調整後)

トレンドは、

相対リスクから、  
絶対リスクによる評価



複合疾患の包括的な  
管理

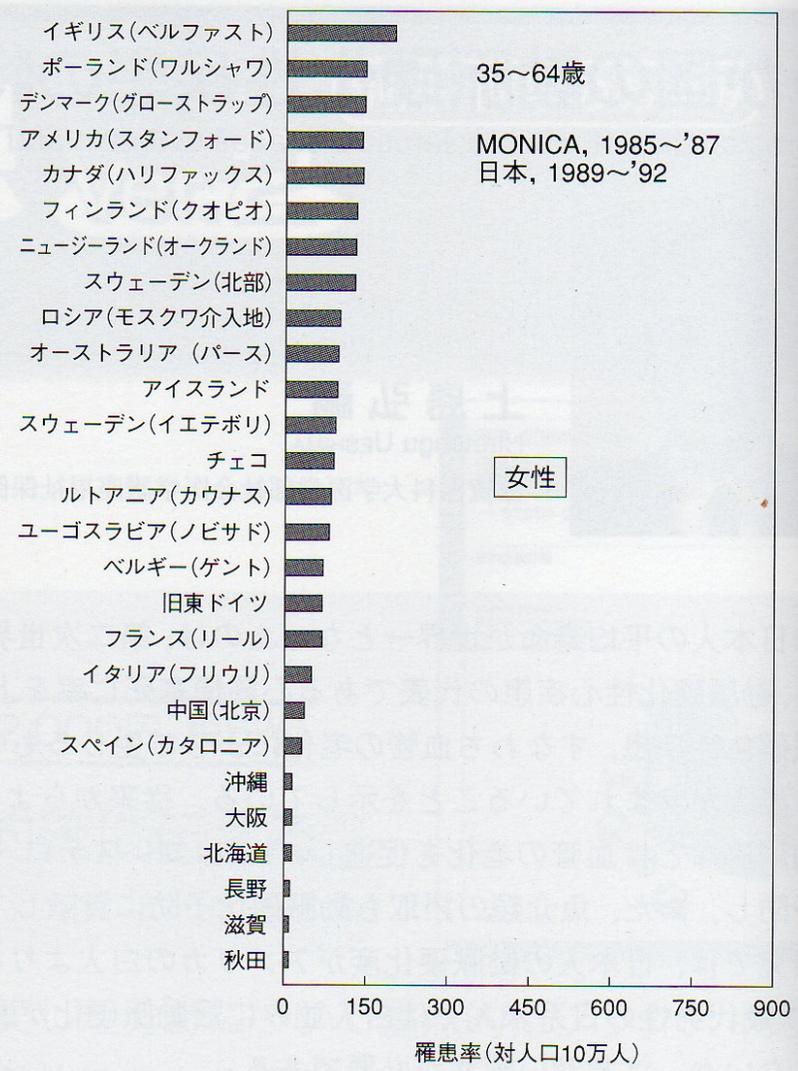
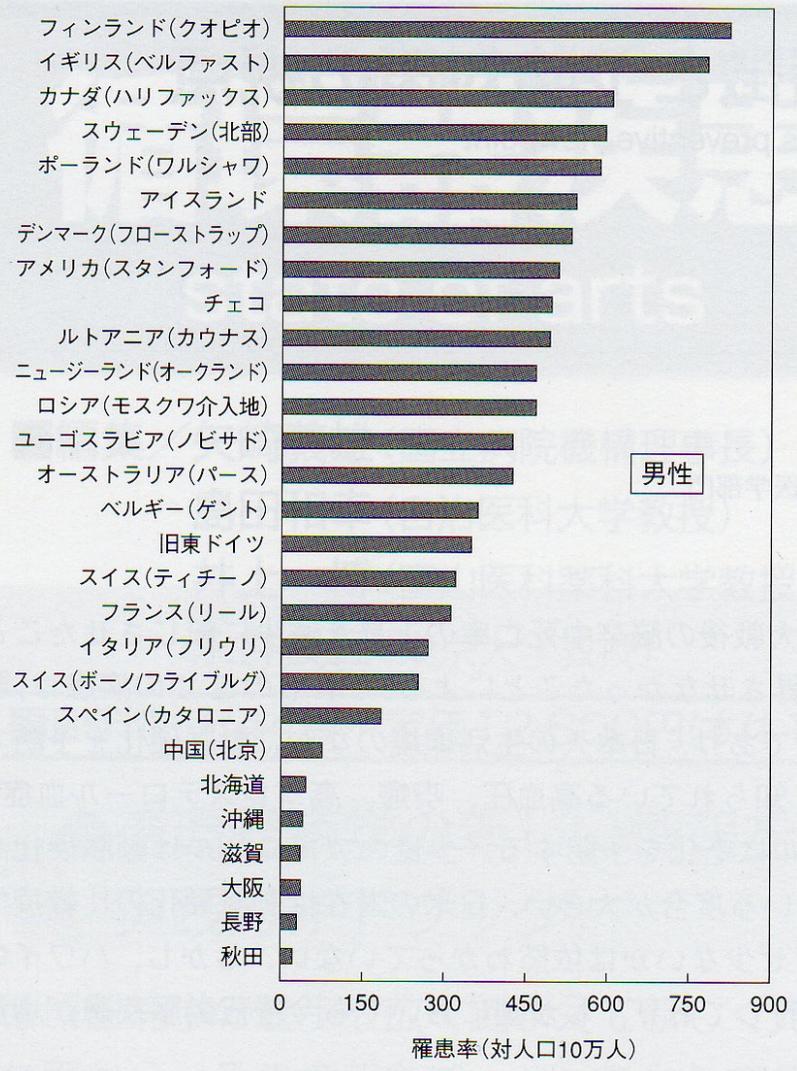


図 1 心筋梗塞罹患率の国際比較 (MONICA と磯村班) 11,12)

・冠動脈疾患の絶対頻度は欧米と比較して低い  
 ・(ただし、生活様式の欧米化で欧米並みとなると予想されている。)

# 冠動脈性疾患の主要な危険因子

(動脈硬化性疾患診療ガイドラインより, 2007)

- 1 高LDLコレステロール血症
  - 2 低HDLコレステロール血症
  - 3 加齢 (男性 $\geq 45$ , 女性 $\geq 55$ )
  - 4 糖尿病
  - 5 高血圧
  - 6 喫煙
  - 7 冠動脈疾患の家族歴
  - 8 その他の考慮すべ危険因子
- 高トリグリセライド血症  
も考慮する

## その他の危険因子

- Lp(a)
- レムナントリポ蛋白
- ホモシステイン
- small dense LDL
- 急性期反応蛋白 (CRP、SAA)
- 催凝固因子 (Fb、t-PAなど)

# 二次予防においてより厳格な管理が必要な患者病態（動脈硬化性疾患診療ガイドラインより, 2017）

**a**家族性高コレステロール血症  
急性冠症候群  
糖尿病

**b**非心原性脳梗塞  
末梢動脈疾患(PAD)  
慢性腎臓病(CKD)  
メタボリックシンドローム  
主要危険因子の重複  
喫煙

## その他の危険因子

- Lp(a)
- レムナントリポ蛋白
- ホモシステイン
- small dense LDL
- 急性期反応蛋白（CRP、SAA）
- 催凝固因子（Fb、t-PAなど）

血栓形成には、

1) 止血、2) 凝固、3) 線溶、が機能する。

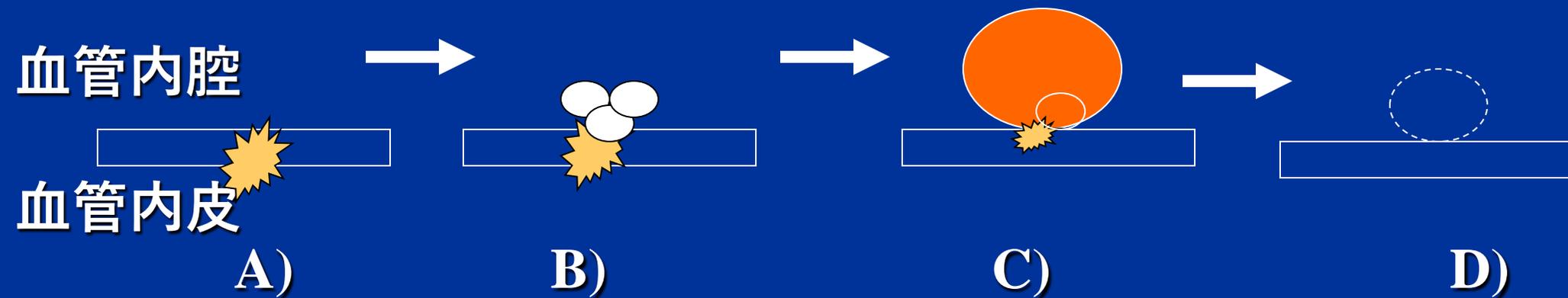
不安定なプラーク→血管の損傷（皮下組織が露出） A)

→血管が収縮

→血小板の粘着、凝集→血小板（白色）血栓 B)

→凝固因子の活性化→線維素（Fibrin）形成→凝固（赤色）血栓 C)

→血管修復、Fibrin 溶解（線溶） D)

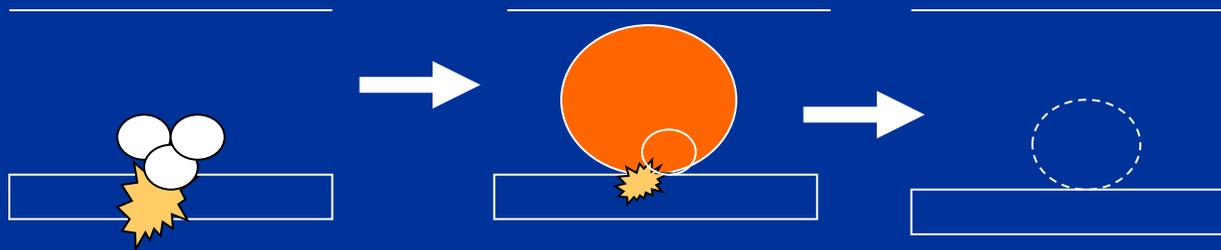


# 凝固系

# 線溶系

(トロンビンが主役)  
フィブリン産生

(プラスミンが主役)  
フィブリン分解



- つまり凝固、線溶因子が粥状硬化（血栓形成）に関与
- 血行動態、血小板機能、などに影響を受ける
- 血管内皮細胞の機能が重要

# 血管内皮細胞の機能と動脈硬化の病態（丸山）

## （循環の制御） 高血圧、血管れん縮、ショック

- 血管弛緩：PGI<sub>2</sub>, NO, CNP, AM, EDHF
- 血管収縮：エンドセリン, ACE, PDGF, AT1R

## （凝固線溶系） 血栓、出血

- 抗血栓性：TFPI, TM, t-PA, PGI<sub>2</sub>, PAR-1,
- 催血栓性：TF, PAI-1, Xa, IXa結合

## （炎症、免疫） 血管炎、閉塞、細胞浸潤

- 促進：IL-1, IL-6, IL-8, CD14, TLR-2, TLR-4, MMPs
- 抑制：NO, PGI<sub>2</sub>

## （血管新生） 網膜症、リモデリング、閉塞性動脈硬化症

- 促進：VEGF, PDGF, VEGFR, RAGE
- 抑制：CNP

# 冠動脈性疾患の脂質異常症以外の危険因子 (動脈硬化性疾患診療ガイドライン2012より)

- 高血圧
- 糖尿病
- 喫煙
- 加齢・性別
- 家族歴
- その他の考慮すべき危険因子、マーカー

# 考慮すべき危険因子

(動脈硬化性疾患診療ガイドライン2012)

- |                   |                                      |
|-------------------|--------------------------------------|
| 1 Lp (a)          | 1 CRP                                |
| 2 レムナントリポ蛋白       | 2 炎症関連マーカー                           |
| 3 small dense LDL | 3 ホモシステイン                            |
| 4 酸化LDL, MDA-LDL  | 4 血液凝固・線溶因子<br>(フィブリノゲン、<br>PAI-Iなど) |
| 5 アポB             |                                      |
| 6 脂質やアポ蛋白比        |                                      |

## 冠危険因子の数はどういう意味があるのか？

冠危険因子の数が多いとそれだけ虚血性心疾患のリスクが増大する。

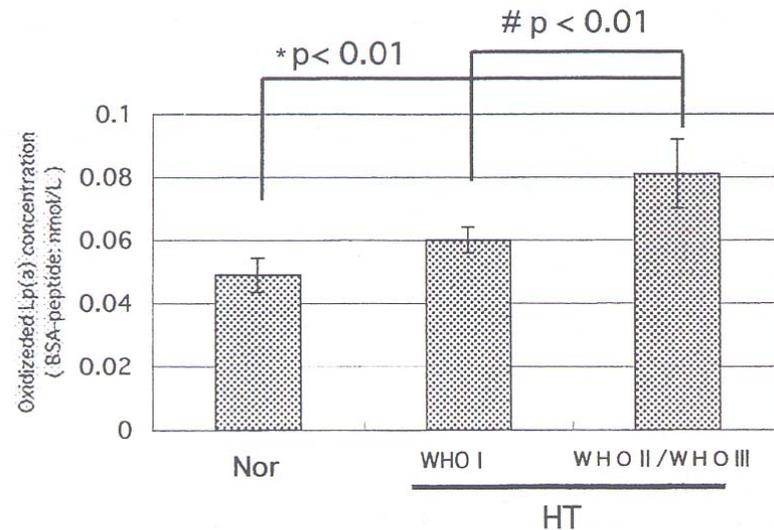
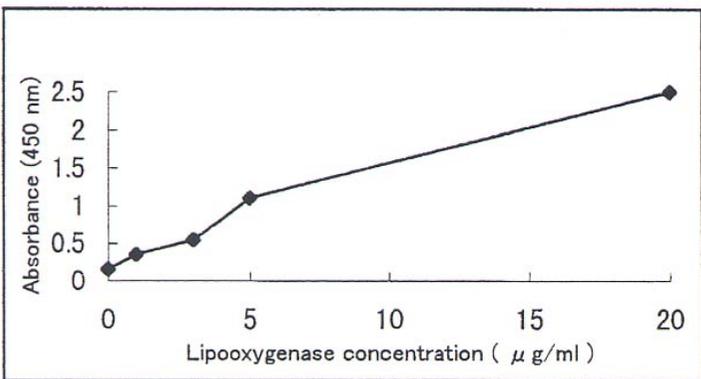
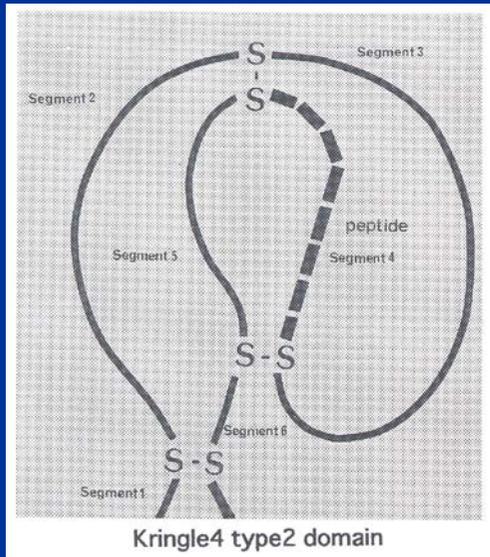
冠危険因子が改善すると虚血性心疾患発症リスクが低減する。

脂質異常症の中でも、LDLコレステロール血症は重要で、スタチンを用いた積極的治療が期待されている。

# Lp(a)

- ・LDLのバリエーション  
(sinking pre b, mid band)
- ・プラスミノゲン類似蛋白
- ・動脈硬化の独立した危険因子

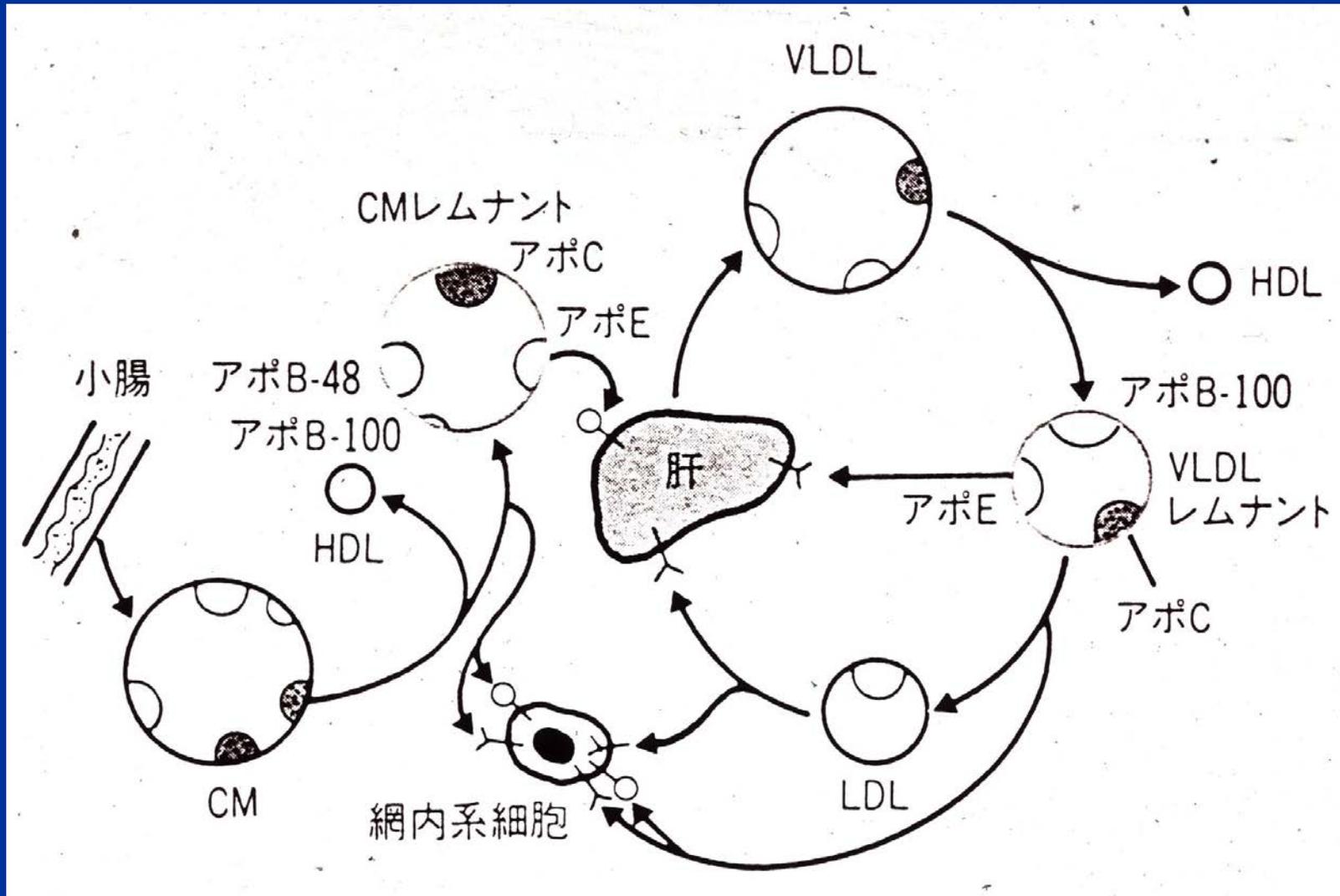
# 酸化Lp(a)は高血圧患者で高い (Yamada S :2000 )



**Figure 8.** Serum concentration of oxidized Lp(a) according to WHO stage in normotensive and hypertensive subjects. Nor indicates normotensive subjects (n=113); HT, hypertensive subjects; WHO I, hypertensive subjects with WHO stage I (n=223); WHO II/WHO III, hypertensive subjects with WHO stage II/III (n=63). \*P<0.01 vs normotensive. #P<0.01 vs WHO I.

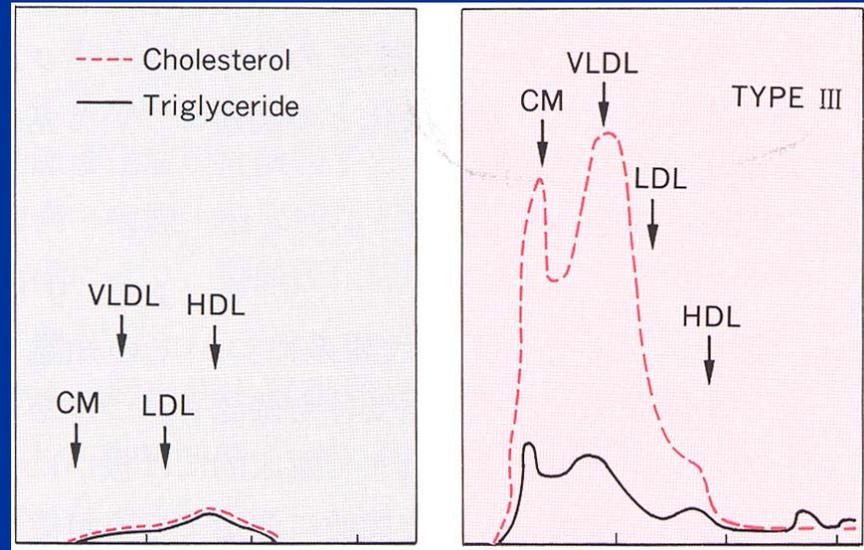
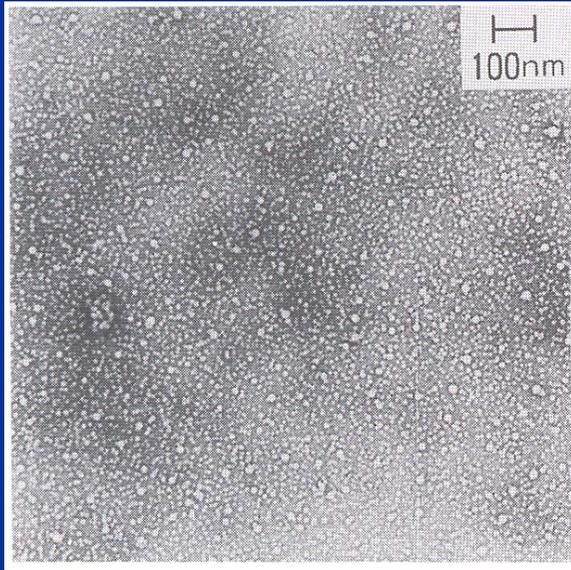
**Circulation**

# レムナントリポ蛋白 (RLP) の代謝

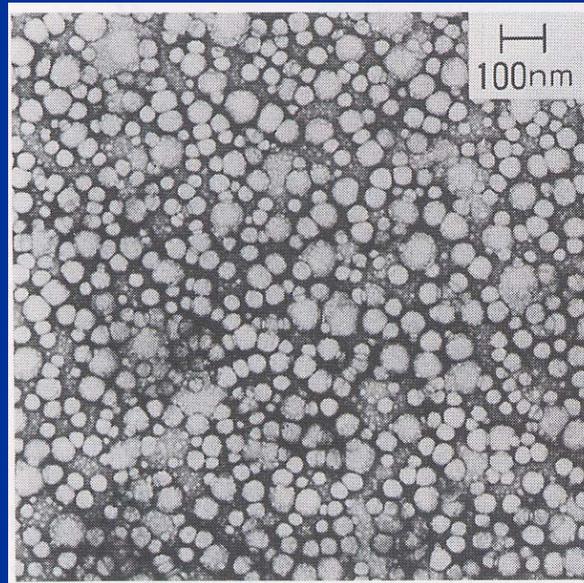
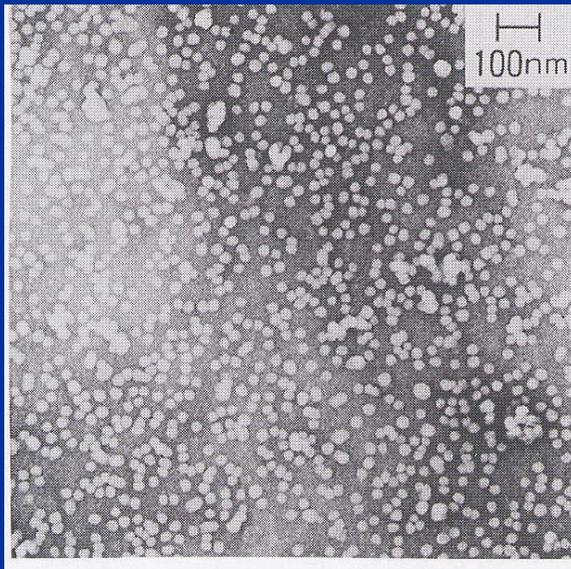


# レムナントリポ蛋白 (RLP)

HDL



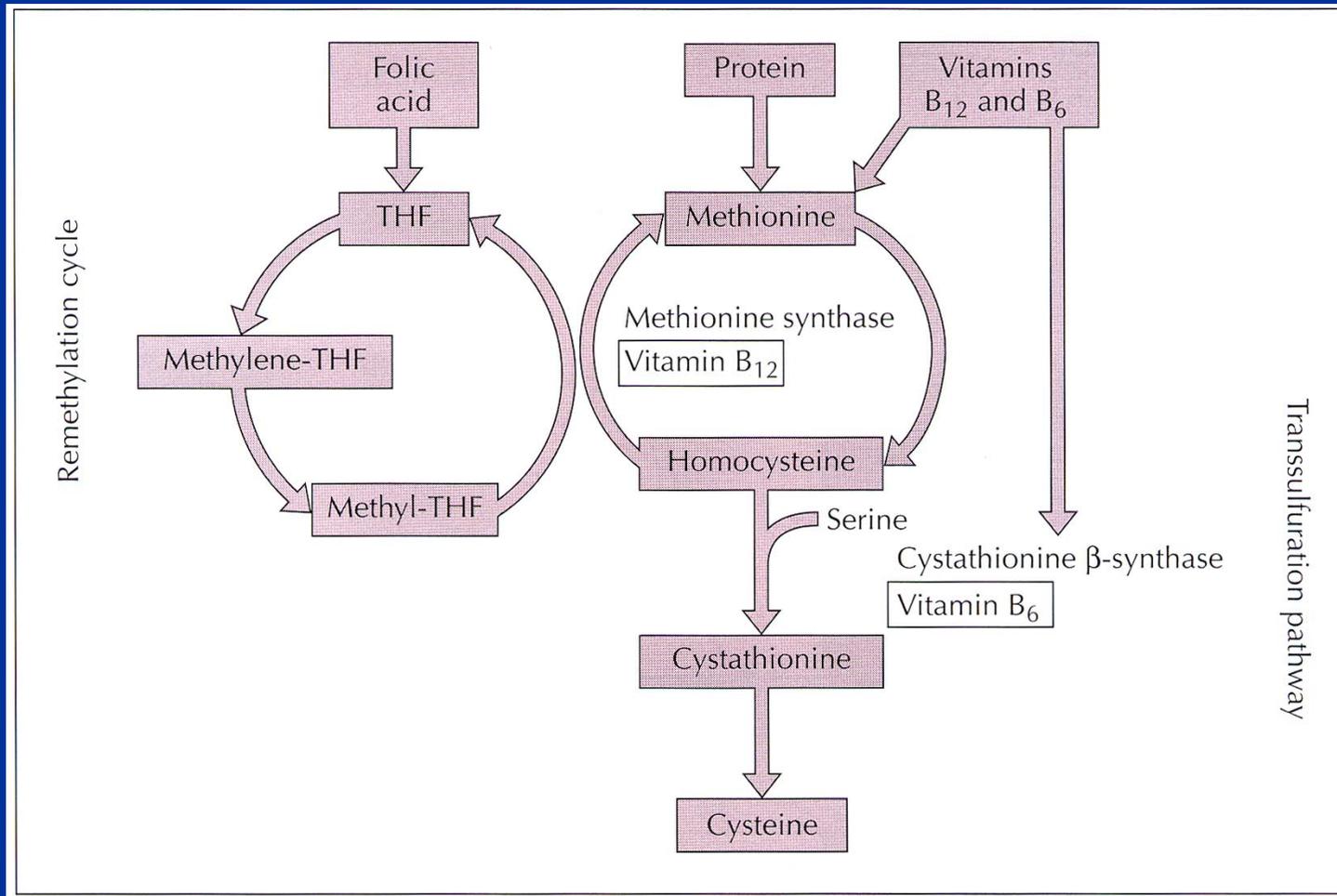
LDL



↑糖尿病

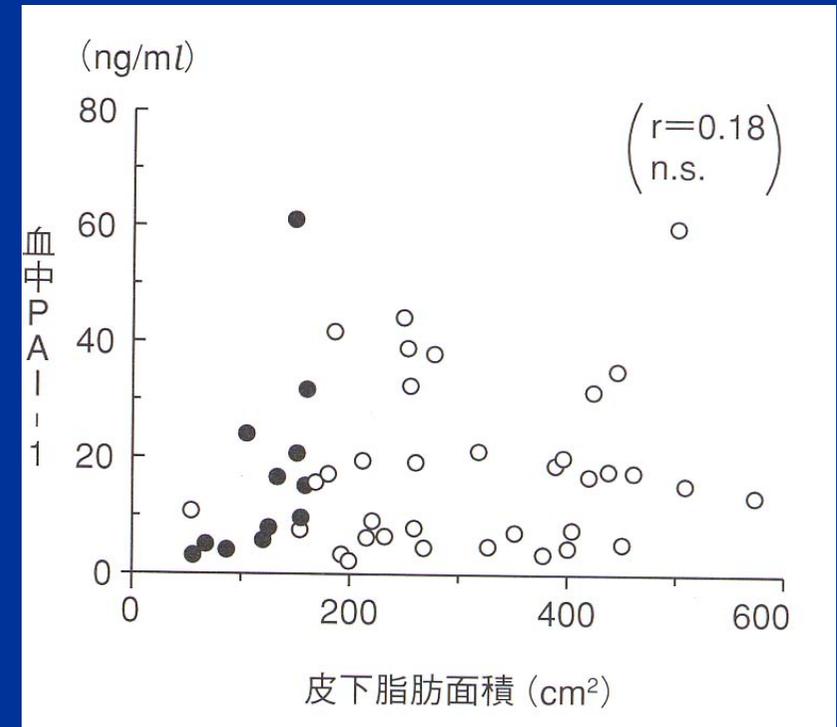
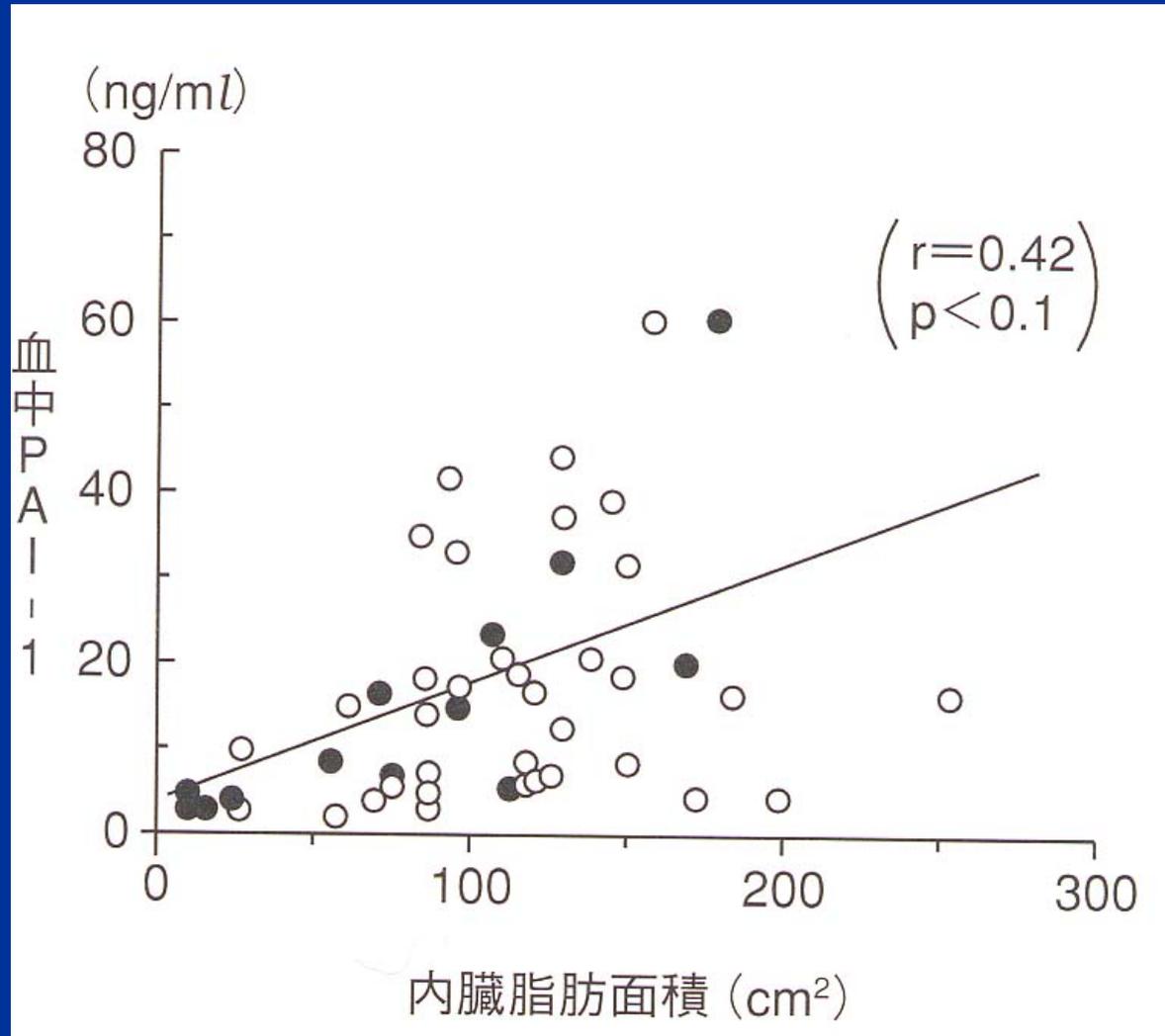
RLP

# ホモシスチン



TM発現, Protein C活性化を抑制→凝固↑

# PAI-I (線溶抑制に働き、血栓を悪化)



●非肥満

○肥満

内臓肥満と相関する

# CRPの動脈硬化への直接作用

## 1. CRPは動脈硬化の新生内膜に局在

*J Immunol 1969: 102, 1404-10.*

## 2. CRP依存性に単球は血管内に侵入

*ATVB 2000: 2094-9.*

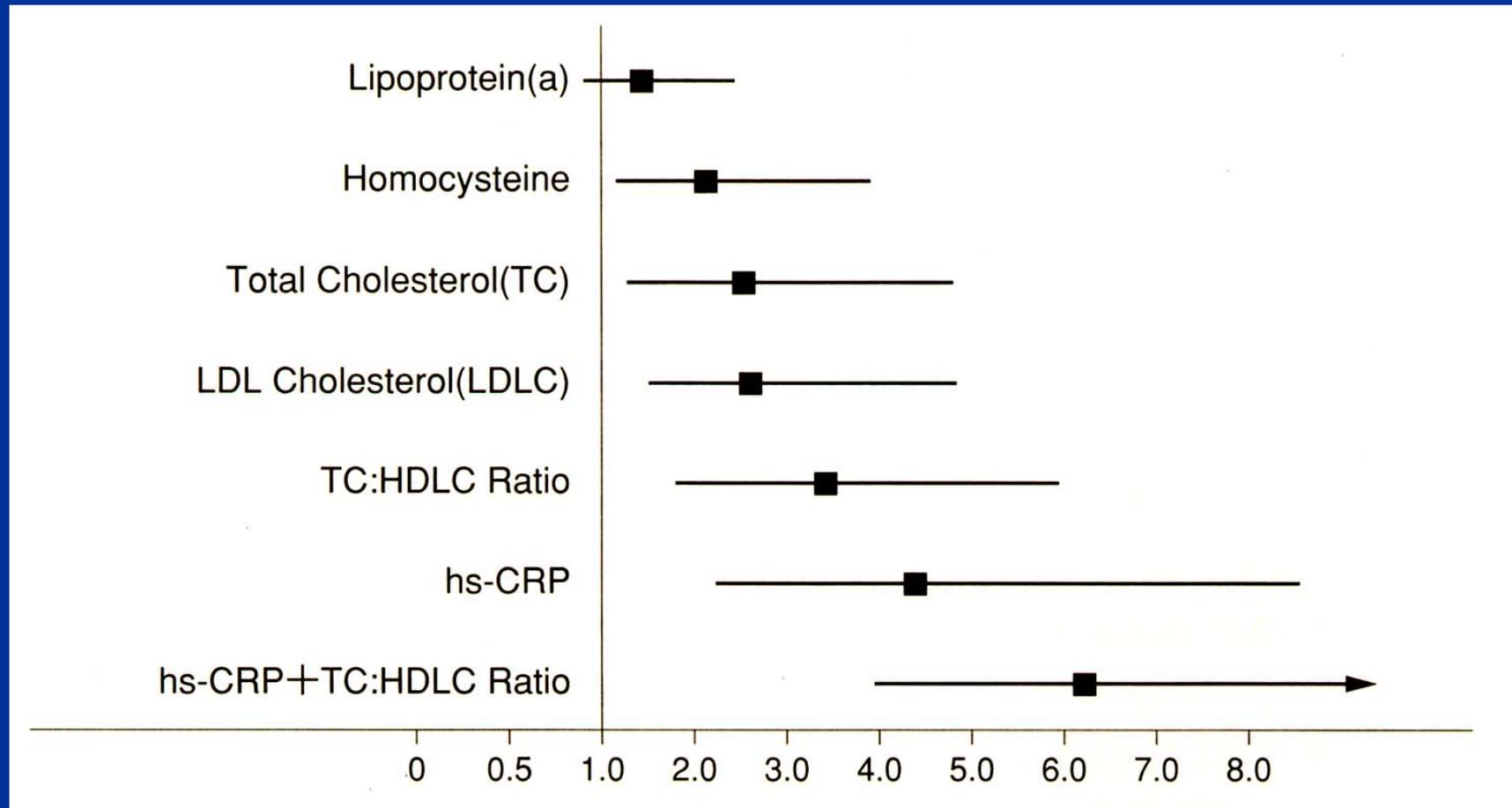
## 3. CRPはNOとeNOSの産生を低下させる

*Circulation 2002: 106: 913-9.*

## 4. CRP依存性のmacrophageのLDLとりこみ

*Circulation 2002, 103: 11194-7.*

# 心血管系疾患イベントの相対リスク



*The Women's Health Study*  
*N Engl J Med 2000, 342: 836-43.*

## おわりに

動脈硬化に関係した臨床検査について解説した。

これまで低く推移してきた冠動脈疾患(粥状硬化)は、人口の急激な高齢化と、肥満、耐糖能異常、脂質異常症の増加に伴い、今後増加することが懸念されている。

臨床検査は、各種のメタボ検診や、動脈硬化性疾患ガイドラインの中で予防の指標として活用されて、生活習慣の改善に利用されている。

今後、医学の進歩とともに高い医療レベルに適応した方向へ発展してゆくものと思われる。