

・EBM：「疫学研究」、「介入研究」

EBM（イービーエム） Evidence-Based Medicine エビデンスに基づいた治療

さて、その科学的根拠というのは2つからなっています。ひとつは、ある地域の住民や同じような環境、職業にいる人たちにいろいろな検査をして、その後数年あるいは数十年追跡。その間に発生した特定の疾病に関しての要因がなんであったのかを、最初の時点の検査結果にさかのぼって解析する方法です。もうひとつは、高血圧や糖尿病などの疾病を持っている人たちを、ある薬で治療した群と治療しない群に無作為に割り当て、脳卒中や心筋梗塞などの病気の発症率を比較して、薬の有効性を確認する方法です。前者は「**疫学研究**」、後者は「**介入研究**」と呼ばれていますが、この2つの方法が科学的根拠に基づいた医療の両輪とされています。

・動脈硬化の因子

ではその動脈硬化を進める因子とは何か。

たとえば高血圧です。高血圧とは、血管の壁にかかる圧力が高くなった状態で、圧力が高い状態が続くと**血液中のコレステロールが血管壁にしみこみやすくなり**、動脈硬化が進んでしまいます。すると、血管病のなかでも脳卒中、特に脳出血を起こす危険性が高まります。

糖尿病もそうです。糖尿病になると、血液中のブドウ糖濃度（血糖値）が高くなった状態が続きます。これが血管の壁を傷つけ、動脈硬化が進みやすくなってしまいます。

・脂質プラーク

私たちの動脈は年齢を重ねるにつれ、つまり加齢によって厚みを増し、硬くなっていきますが、これは生理的な変化で、だれにでも起こることです。ところが加齢と関係なく、血中脂質に異常が起きると、血管の中で炎症が起きて**脂質プラーク**という塊ができます。これは**アテローム性動脈硬化**といういわば病的な動脈硬化です（以降、単に「動脈硬化」と記すときは、このアテローム性動脈硬化を指します）。そして、動脈硬化が起きると、動脈硬化性疾患、つまり血管病につながり、心筋梗塞や脳卒中などを引き起こすことがあるのです。

・脂質異常症：高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高トリグリセライド血症

血液中の脂質は食事から取り入れられたり、体内で合成されたりします。それが血液に混ざって体中に運ばれて使われますが、血液に混じるとき、コレステロールや中性脂肪は“油”なので、そのままのかたちでは血液中の水に溶けません。そのため水と親和性のあるたんぱく質と結合して水に溶けやすい「**リポたんぱく**」という輸送力プセルになり、血液中を流れます。

輸送力プセルには比重の異なるいくつかのタイプがあって、主にコレステロールを遊ぶカプセルはLDLとHDLです。LDLコレステロールとはLDL（低比重リポたんぱく）に積まれたコレステロール、HDLコレステロールとはHDL（高比重リポたんぱく）に積まれたコレステロールのこと。さらに、主に中件脂肪を輸送するのは、また別のカプセルになります。

輸送力プセルのひとつ、**LDLはコレステロールをたくさん積んで血液に混じって流れ、体中に積荷のコレステロールを配っていく、配達専門の輸送力プセル**です。これは体にとって欠かせない重要な働きですが、LDLが必要以上に増えてしまうと、コレステロールが配りきれずに残ってしまいます。その結果、いつもコレステロールを積んだLDLが血液中に大量に流れていることになります。

ここで問題が起こります。余ったLDLが血管にしみこんでいくと、動脈硬化のひきかねになってしまうのです。そのためLDLコレステロールは「悪玉」と呼ばれますが、この悪玉が増えたときが**高LDLコレステロール血症**というタイプの脂質異常症です。

一方HDLは、血液に混じって流れながら、体のいろいろなところで使われずに余っているコレステロールを回収していく**回収専門の輸送力プセル**です。しかもただ回収するだけでなく、**血管にLDLがしみこんでいると、そのLDLコレステロールを引き抜いて、**

運び去る働きもします。

HDL がたくさんあって活発に働いていれば、動脈硬化の進行が止まるというので、「善玉」と呼ばれます。ところがこの善玉が減りすぎると動脈硬化が進んでしまいます。これが**低 HDL コレステロール血症**というタイプの脂質異常症です。

また別の輸送カプセル (**VLDL やカイロミクロン**) に多く積み込まれているのが中性脂肪です。これも血液に混じって流れ、体中の中性脂肪を必要としているところでカプセルから降ろされますが、中性脂肪が多すぎるとやはり問題が起こります。

何が問題かという点、**血液中に中性脂肪が余っていると、その影響で LDL が小型化して小型高密度 LDL という輸送カプセルができてしまう**からです。小型高密度 LDL はサイズが小さいのでふつうの LDL よりももっと血管にしみこみやすく、しかも酸化しやすいため、性質が悪くなって動脈硬化を進行させてしまいます。ですから**小型高密度 LDL は「超悪玉コレステロール」**と呼ばれるのです。

それだけでなく、血液中に中性脂肪が増えると善玉の HDL が減ってしまいます。動脈硬化に歯止めをかける働きがある HDL が減れば、さらに動脈硬化は進行するというわけで、これもとても問題です。

このように中性脂肪が増えすぎて、いろいろな問題を起こすおそれがあるときに**高トリグリセライド血症**という脂質異常症です。

#### ・脂質プラーク：安定プラーク、不安定プラーク

心臓に酸素と栄養を供給しているのは、心臓のまわりを取り巻くように走っている冠動脈という動脈を流れている血液です。脂質異常症は、この重要な動脈に動脈硬化を起こすことがあります。

冠動脈で動脈硬化が起きると、血液の通り道である血管の内腔に**脂質プラーク**という塊ができますが、脂質プラークには**安定プラーク**と**不安定プラーク**という 2 つのタイプがあります。安定プラークとは、いわば血管の血液の通り道 (内腔) にできた瘤で、内腔に瘤があればその分だけ血液の通り道は狭くなります。

瘤が人きくなって血液の通りが悪くなると、瘤から先には十分な酸素が供給されなくなったり、あるいはその酸素不足によって冠動脈の痙攣が起きたりすることがあって、これが**狭心症**と呼ばれる症状です。ふだんより強く体を動かしたとき、たとえば階段や坂道を登るときに胸が締めつけられるように感じたり、痛くなったり、あるいは安静時でも、明け方に胸が痛くなるといった症状が現れたりすることがあります。天皇陛下もこういった狭心症の症状があり、東大病院で冠動脈バイパス手術をうけられたというニュースが流れましたね。

一方、**不安定プラーク**とは、血管の内腔にできた瘤の中の炎症が大きかったり、炎症を取り囲む被膜のような部分が薄かったりする瘤のことです。不安定プラークは瘤の大きさはあまり問題になりません。それよりも、瘤がやわらかく、文字どおり不安定な状態なので、心拍数や血圧が上がったり血流の変化が起きたりといったことをきっかけに、**瘤に亀裂が入って破れてしまう**ことがあり、これが大きな問題を起こします。

瘤が破れると、そこを修復しようと破れ目に血の塊 (血栓) ができます。ところが、その血栓によって血液の流れが妨げられると、不安定狭心症といって**重症の狭心症**になってしまいます。

さらに血栓によって**冠動脈が完全に詰まってしまう**こともあって、これは**急性心筋梗塞**です。急性心筋梗塞になると、突然、激しい胸の痛み、吐き気や嘔吐といった症状が起こります。そのとき、冠動脈が詰まったその先には血液が流れていませんから、心筋は壊死してしまいます。壊死の範囲が広がれば心臓全体が酸素不足、栄養不足に陥って機能しなくなり、そのまま**命を落とす**こともあるのです。

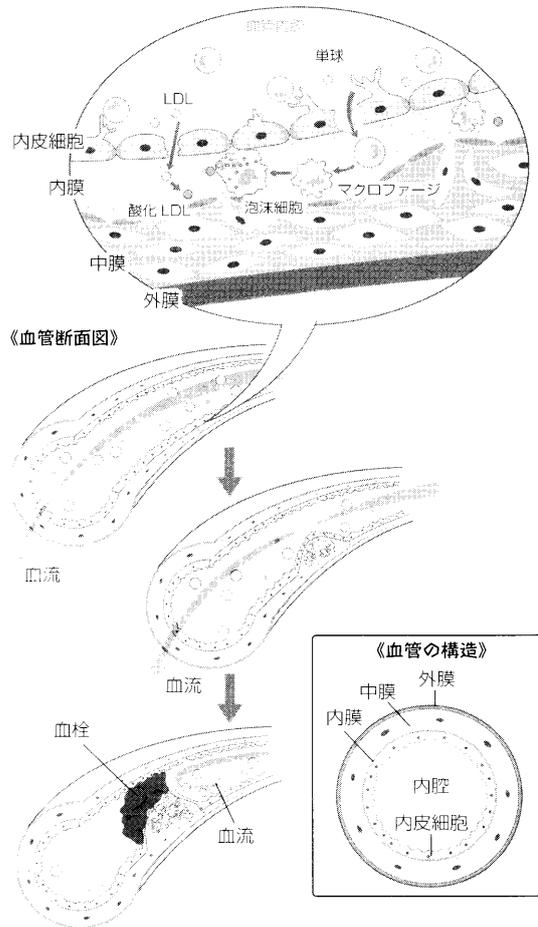
#### ・閉塞性動脈硬化症

また足の動脈で動脈硬化が進むと、血管の内腔が狭くなったりふさがったりする閉塞性動脈硬化症が起きることがあります。この病気になると足の**血流が悪くなるので、足がしばれたり痛んだり**、また間欠跛行(かんけつはこう)といって、少し歩くと足が痛くて歩行が止まってしまうという典型的な症状も起きます。重症になると壊死が起き、かつては足の切断が行われることもまれではありましたが、現在では重症の場合には血管の狭くなった部分を広げるカテーテル治療や、血液の通り道を新しくつくるバイパス手術などのほかに血管再生

治療なども行われるようになり、足を失うことはなくなってきました。

### ・アテローム性動脈硬化ができるメカニズム

【イラスト1】アテローム性動脈硬化のでき方



#### 過剰な炎症によって、動脈硬化が起きる

ここからは 67 ページのイラスト 1 を参照しながら、読み進めてください。

内皮下に入った単球は成熟してマクロファージになり、酸化 LDL を目指して集まってきます。サビて、腐った LDL を食べて掃除しようというのです。マクロファージが近づく、酸化 LDL は引き寄せられ、くっついて食べられてしまいます。免疫の仕組みでいう、炎症が起き始めたのです。

マクロファージは酸化 LDL を食べて解体していき、積荷のコレステロールは自分の中にため込みます。そして、とにかくそこにある酸化 LDL をすべて処押ししようと、どんどん食べていきますが、マクロファージは血管内膜の中を移動することができません。そのため、マクロファージはその場で数を増やし、ぐんぐんと膨れ上がっていきます。膨れ上がったマクロファージは、中にコレステロールをたくさん抱え込んでいて、顕微鏡で見ると、まるで泡だらけの細胞——泡沫化しているのです。

こうして泡沫化したマクロファージはさらに酸化 LDL を食べ続けながら、まわりのさまざまな細胞を集める物質や血液中の単球を呼び寄せる物質を放出します。いわば援軍を頼んで、酸化 LDL を処理しようというわけです。こうして、血管内膜にはさらに単球が入り込み、マクロファージは増えていき、次第に炎症は大きくなっていきます。

一方で、マクロファージの作用によって、血管中膜の平滑筋細胞が内膜にまでみ出してきて、マクロファージのまわりに広がります。そして「糊」のような物質を分泌し、その糊が平滑筋の線維細胞で覆われたぶよぶよと膨れ上がったマクロファージを固めようとします。マクロファージは激しく炎症を起こしているのです、はみ出した平滑筋細胞が被膜となってマクロファージをカバーするわけです。

平滑筋の線維細胞で覆われたマクロファージは、それでもどんどん酸化 LDL を食べていきます。さらに膨れ上がったマクロファージは、やがてはコレステロールをため込みきれなくなって、ついには自壊、一塊の瘤になります。

これが**脂質プラーク**です。中はぶくぶくの、お粥のような塊だということで、アテローム粥状(じゅくじょう)プラークとも呼ばれます。こうしてプラークができることが、アテローム性動脈硬化なのです。

血液中の LDL が増えてしまったことに端を発して、本来は体を守る免疫細胞であるマクロファージが働き、血管内に炎症が起きて、ついには脂質プラークができる——**免疫システムの過剰反応**ともいべき事態が起こって、**動脈硬化は起きる**のです。

#### ・コレステロールの働き

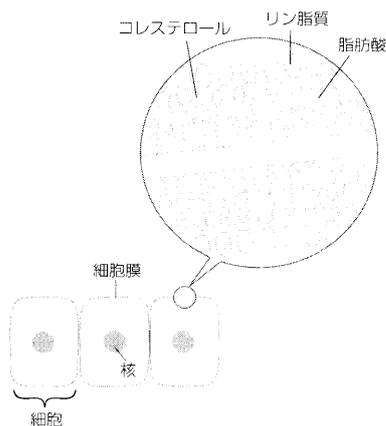
体全部では約 60 兆個の細胞があるといわれていますが、その一つひとつの細胞の細胞膜をつくっているのが、**コレステロールとリン脂質**です (イラスト 2 参照)。

細胞膜で守られた細胞の中は細胞内液で満たされていて、そこに遺伝情報を組み込んだ染色体を持つ核や、たんぱく質をつくる**装置が浮かんでいます**。しかも細胞膜は、ただ細胞を守るだけでなく、細胞の中と外をつなぐ「**通路**」としての役割も持っています。

この「**通路**」があるために**細胞の中と外で水が行き来**でき、栄養を細胞の外から運び入れたり、老廃物を細胞の外に出したりすることができます。そしてまた、細胞膜は細胞の外の状況がどうなっているのかを細胞の中に伝える**センサー**の役割もしています。

こうした大切な細胞膜の構造を支えている中心的な材料がリン脂質とコレステロールです。いわば、さまざまな機能を持ったインテリジェントビルの基礎ともいえる重要な働きをしているのがコレステロールだといえます。

【イラスト2】細胞膜の模式図



#### ・リポたんぱく

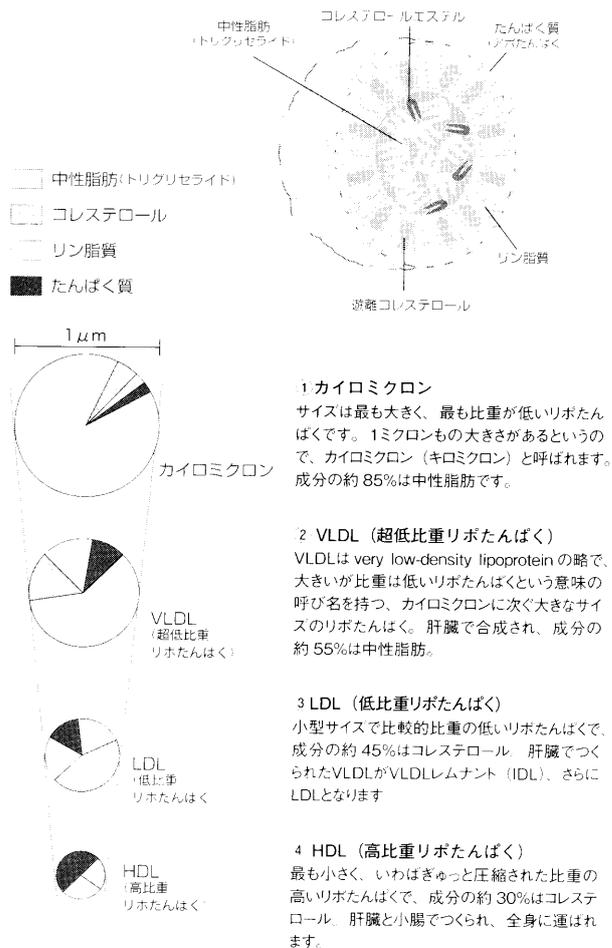
血液中のコレステロールと中性脂肪も界面活性作用を使うという工夫によって、粒子になります。

コレステロール、中性脂肪とリン脂質、たんぱく質とが、一緒になって粒子になるのですが、このとき界面活性剤の役割をするのはリン脂質です。リン脂質には水になじみやすい面と水になじまない (=油になじむ) 面があるので、界面油性剤として働き、粒子をつくることができます。

この粒子を「**リポたんぱく**」といいます。コレステロールや中性脂肪は「リポたんぱく」という輸送カプセルに入ることによって、安定して血液に混じり、うまく遊ばれることができるのです。

## ・リポたんぱくの構造

【イラスト4】リポたんぱく質の組織図と各リポたんぱく質の成分比



リポたんぱくの断面を模式的に描くとイラスト4のようになります。卵でいえば黄身にあたる、つまり粒子の芯(コア)には、まったくの脂分で水分とはなじまないコレステロールエステルと中性脂肪(トリグリセライド)が封じ込められています。そのまわりの自身にあたる部分にリン脂質と遊離コレステロールという水になじむ性質を持つ物質があり、そこに埋まるようにたんぱく質(アポたんぱく)が外側を囲むという構造をしています。

遊離コレステロールとコレステロールエステルというコレステロールの2つの名前が出てきましたが、これは別々のものではありません。コレステロールが時と場所によって姿を変え、そのときどきで変わる呼び名です。

## ・LDLを減らすスタチン

スタチンの作用は体に負担をかけない、とても合理的なものです。

第四章で紹介したように、体内でつくられるコレステロールのほとんどは肝臓で合成されます。スタチンには、そのコレステロール合成過程で働くHMG-CoA還元酵素という酵素の働きを妨げる作用があります。その結果、コレステロールの合成が抑えられ、LDLもあまりできなくなるのです。

スタチンのこうした作用が血液中のLDLを減らすことにつながります。肝臓でLDLが減ると、肝臓の細胞は、自分が必要なコレステロールを確保するためにLDLレセプター(受容体)をたくさん作り出し、血液中を流れているLDLを取り込むようになるのです。

肝臓でのコレステロールの合成にストップをかけ、さらに血液中のLDLが使われることで、体内のコレステロールの20~40%も減らすことができる——これがスタチンの効果

スタチンで、コレステロール値がはっきり下がると、「それでは体中の細胞で、コレステロールが足りなくなりはいませんか」と思う方がいるかもしれませんが、その心配はありません。むしろ細胞は、積極的にコレステロールを取り込むようになりますから、血液中のLDLはますます減り、血管壁の中からもLDLが減って動脈硬化は予防されながら、細胞は必要なコレステロールで満たされているという状態になります。

- 日本脂質栄養学会「コレステロールは高いほうがいい」

このデータを「コレステロールは高いほうがいい」という主張に結びつけることについて、疫学の専門家は「因果の逆転」を間違って解釈しているとして批判しています。

死亡率が高まるほど健康が悪化している人たちが検査集団に入っているから、平均のコレステロール値が低いのであって、それを、コレステロールが低い人は死亡率が高いのだと主張するのは、原因と結果を読み違えているというわけです

ちなみに、「策定委員会」が「コレステロールは高いほうがいい」と結論づけた根拠として挙げたデータは、この「因果の逆転」を指摘している疫学の専門家が行った研究のデータです。疫学調査の専門家からすれば、データのこんな「読み違い」は迷惑千万でしょう。