

- and Women. Stroke. 2007 Apr 12; [Epub ahead of print]
- 7) 横田千晶, 今村 剛, 清原 裕, 高田達郎, 粕谷潤二, 板橋 亮, 桑城貴弘, 中垣英明, 川瀬佳代子, 峰松一夫: 脳卒中例におけるメタボリックシンドローム合併の実態. 脳卒中 28: 522 - 526, 2006.
- 8) Bang OY, Kim JW, Lee JH, Lee MA, Lee PH, Joo IS and Huh K: Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. Neurology 65: 296 - 298, 2005.

5 メタボリックシンドロームと虚血性心疾患のかかわり

広野 暁・Mahmoud M. Ramadan

伊藤 崇子・相澤 義房

新潟大学大学院医歯学総合研究科

循環器分野, 血液学分野, 内分泌・代謝学分野

Metabolic Syndrome and Ischemic Heart Disease

Satoru HIRONO, Mahmoud M. RAMADAN,

Takako ITO and Yoshifusa AIZAWA

Division of Cardiology, Hematology and Endocrinology/Metabolism

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

複数の冠危険因子の集積は心血管イベントの高リスク状態であり, 従来よりマルチプルリスクファクター症候群と呼ばれ積極的な治療対象とされていた. 個々の危険因子をいわば並列に扱うこの考え方に対し, メタボリックシンドロームは内臓脂肪蓄積・インスリン抵抗性を背景に高血圧, 耐糖能異常, 脂質代謝異常が集積する一連の病態と捉えるものである. 診断基準に関しては今なお議論があるが, メタボリックシンドロームの概念を導入することで境界域にある潜在的高リスク患者に対する治療ターゲットがより明確となり, 最終目標である心血管イベント回避につながることを期待される.

本稿では新潟県におけるメタボリックシンドロームの有病率および危険因子の集積傾向に関するデータを提示し, 本疾患の現状と問題点, さらに今後の展望について述べてみたい.

キーワード: メタボリックシンドローム, 動脈硬化, 血管内皮前駆細胞

Reprint requests to: Satoru HIRONO, MD
Division of Cardiology
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒950 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器学分野
(第一内科) 広野 暁

はじめに

心血管イベントの発症には高血圧、耐糖能異常(糖尿病)、脂質代謝異常といった病態が密接に関連することが知られている。これら動脈硬化の危険因子が一個人において集積した場合、独立した危険因子として働くと同時に互いに相乗的に関わり、その保有数に依存してイベント発症リスクが増加することが多くの臨床研究によって明らかにされてきた。1980年代後半になるとこれらの危険因子の重複した状態はひとつの疾患概念、つまり症候群として捉えられるようになり、内臓脂肪症候群(松澤ら)、シンドロームX(Reavenら)、死の四重奏(Kaplanら)等の名称で提唱され注目を集めた。

それぞれの危険因子が偶然に重なったのではなく、共通の病態を基盤として集積し最終的に心血管イベントを招来するというこの考え方は、後にメタボリックシンドロームの概念へと発展した。現在、複数の危険因子集積をもたらす共通の病態として内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性が想定され、メタボリックシンドロームの病態生理についての理解が深まりつつある。

メタボリックシンドロームの概念と診断基準

従来からあるマルチプルリスクファクター症候群の考え方は、高血圧、糖尿病、脂質異常に加え年齢、性別、喫煙歴などの各種危険因子をいわば並列に置き、独立した危険因子の積み上げによりハイリスク者を抽出し、個々の危険因子の管理に重点を置くものである。それに対してメタボリックシンドロームでは内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性を病態の上流に置き、個々の危険因子の管理を超えて共通の基礎病態を意識した包括的診療を目指している。従来の診断基準ではピックアップされない境界域にある潜在的高リスク者に対して、病態の最上流に位置する生活習慣の是正を根幹とした包括的な早期介入治療が可能となる点で優れているが、それだけに対象者数は膨大となり診断基準値の設定は極めて難しく未だ議論のある

ところである。

新潟県におけるメタボリックシンドロームの有病率

新潟県の一般住民におけるメタボリックシンドロームの有病率および危険因子の集積傾向を明らかにするために、我々は2003年に新潟県成人病予防協会において健康診査を受診した119,412名(男性41,819名、女性77,593名)を対象に調査を行った¹⁾。メタボリックシンドロームの診断には米国コレステロール教育プログラム(NCEP-ATP III)の診断基準²⁾を用い、内臓脂肪蓄積の指標については日本肥満学会の基準³⁾に置き換えた。すなわち本研究では高中性脂肪(TG \geq 150mg/dL)、低HDLコレステロール(HDL-C $<$ 40mg/dL)、高血圧(BP \geq 135/85mmHg)、空腹時高血糖(FBS110 \geq mg/dL)および肥満(BMI \geq 25kg/m²)のいずれか3項目に該当するものをメタボリックシンドロームと定義した。

新潟県におけるメタボリックシンドロームの有病率は14.9%(男性17.9%、女性13.4%)であり、米国のそれと比較して24~25%低かった。次に各危険因子の保有数について調べたところ、上記の3項目、4項目、5項目に該当する受診者の割合はそれぞれ10.99%、3.52%、0.45%であり、これは統計学的理論値の9.26%、1.24%、0.05%に対し有意に大きかった($P < 0.0001$)。さらに該当項目数が3、4、5と増えるにしたがって実測値/理論値比の乖離は1.19、2.84、8.98と広がっていた。メタボリックシンドロームにおいては危険因子が理論値を超えて集積しているのみならず、集積傾向は危険因子保有数が多くなるほど強くなっていることが示され、共通の背景因子の存在が強く示唆される。

危険因子の集積と血管内皮障害

メタボリックシンドロームと虚血性疾患の関連については多くの疫学研究があり、メタボリックシンドローム群では非メタボリックシンドローム

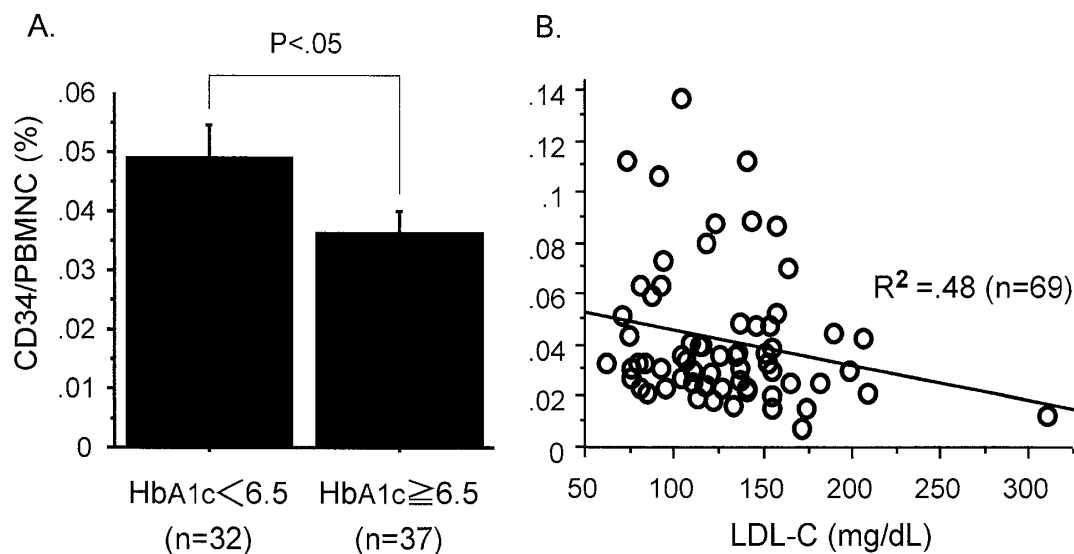


図1 HbA1c値 (A) および LDL コレステロール値 (B) と末梢血中血管内皮前駆細胞数の関係

CD34/PBMNC: CD34 陽性細胞数/末梢血中単核細胞数

群と比較して虚血性心疾患の発症・心血管死の危険が概ね2～3倍になると報告されている。またそれぞれは軽症であっても、危険因子の保有数が増えるにしたがって予後も悪化することが明らかにされている⁴⁾。動脈粥状硬化巢の成立過程は血管内皮障害を契機として進行してゆく⁵⁾。メタボリックシンドロームにおいてはインスリン抵抗性を背景因子として高血圧、高血糖、脂質異常が集積し虚血性心疾患の発症・増悪に関与するが、これらは全て内皮細胞に対する障害因子として働くことが知られている。

骨髄由来血管内皮前駆細胞 (EPC; endothelial progenitor cells) は血管内皮修復過程において中心的役割を演じるとされ、近年注目を集めている。我々は危険因子の集積によって血管内皮障害が生じるだけでなく、EPC 自体にも質的・量的低下が起り、修復過程の阻害によって動脈硬化の過程が加速されると考えている。この仮説を検証するため、当科の入院患者69名を対象に末梢血中CD34 陽性細胞数/単核球数比を EPC 数の指標として用い各種危険因子との関連を調べたところ、末梢血中 CD34 陽性細胞数は血糖コントロール良

好群 (HbA1c < 6.5%, n=37) に比べコントロール不良群 (HbA1c ≥ 6.5%, n=32) で有意に少なく (図 1A), また LDL コレステロール値と逆相関することがわかった (図 1B)。

さらに、血糖コントロール目的で当科に入院した糖尿病患者11名を対象として治療前後 (治療期間 54 ± 34 日間) で EPC 数の変化を調べた。インスリンないし血糖降下薬投与により HbA1c は 10.3% から 7.7% まで改善し、末梢血中 CD34 陽性細胞数/単核球数比は 0.46% から 0.53% まで増加した (P=0.05)。スタチン投与群では非投与群に比べ末梢血中の EPC 数が増加するとの報告もあり⁶⁾、高血糖、脂質異常に伴う EPC 数の減少は個別の介入治療により回復可能と考えられる。

メタボリックシンドローム症例の管理

メタボリックシンドロームに対する治療の原則は生活習慣の改善である。病態の背景にある内臓脂肪蓄積の軽減を目指した食事療法・運動療法の継続が最も効果的と考えられるが、患者への動機付けは一般に困難であることが多い。個々の危険

因子が進行し血管病変が顕在化してからようやく積極的な薬物治療が開始されているのが現状ではないだろうか。

メタボリックシンドロームを診断することの第一の意義は、内臓肥満に加え軽症であっても複数の危険因子を抱える患者に高リスク状態であることを認識させ、生活習慣の改善という極めて安価かつ効果的な方法で最終的な治療目標である心血管イベントの回避を達成することであろう。医療機関においても具体的な数値目標を提示し、その目標を達成するための具体的なサポートを行う姿勢が望まれる。内臓脂肪蓄積の評価方法としてウエストサイズ(臍周囲径)という簡便な方法が採用されたことからマスメディアが取り上げ思わぬ反響を呼んだが、やや歪んだかたちではあるものの国民の関心事となったのは結果として良かったのではないだろうか。

ま と め

メタボリックシンドロームの概念が提唱されて以来、様々な診断基準が乱立する一方で「メタボ(リックシンドローム)」という言葉のみがマスメディアに乗って独り歩きしている感がある。しかしインスリン抵抗性を共通の基盤として危険因子が集積する現象は事実であり、軽微な異常でもその背景によっては高リスクとなりうるという本疾患が発したメッセージは重要である。個々の危険因子単独の治療という枠を越えてメタボリックシ

ンドロームという一つの疾患単位を意識した診療を行うことで治療ターゲットがより明確となり、心血管イベント回避につながることを期待される。

文 献

- 1) Aizawa Y, Watanabe H, Ramadan MM, Usuda Y, Watanabe T and Sasakai S: Clustering trend of components of metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 121: 117 - 118, 2007.
- 2) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106: 3143 - 3421, 2002.
- 3) Examination committee of criteria for 'obesity disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 66: 987 - 992, 2002.
- 4) Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C and Mannarino E: Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 1817 - 1822, 2004.
- 5) Ross R: Atherosclerosis - An inflammatory disease. *New Engl J Med* 340: 115 - 126, 1999.
- 6) Duckers HJ: Circulating EPCs predict angiographic and IVUS outcome following implantation of EPC capturing stent. *Am J Cardiol* 96 (suppl 7A): 7H, 2005.