

メタボリックシンドロームと循環器疾患

山田 信博*

はじめに

現代の疾病構造をみると、社会環境の変化と共にその構造は大きく変化している。心筋梗塞や脳卒中などの動脈硬化性疾患と糖尿病の重要性が急速に増加し、国民の健康を障害する大きな要因となっている。メタボリックシンドロームでは個々の危険因子は重症ではない場合においても、危険因子を重積することにより、動脈硬化を形成し易いことが特徴である。その診療上のターゲットは虚血性心疾患や脳血管障害のみならず糖尿病の発症予防である。動脈硬化性疾患や糖尿病は加齢と共に発症するが、その基礎には遺伝的素因および環境要因が重要であることはいままでのない。この遺伝的素因と環境要因により、糖尿病、高脂血症、高血圧、肥満症から心血管事故を発症する。危険因子の重複はフラミンガム研究より、心血管事故に最も密接に関連する病態として注目され、マルチプルリスクファクター(危険因子重複)症候群あるいはメタボリックシンドロームの概念へと発展してきた。各々の危険因子単独の診療という枠を超えて、マルチプルリスクファクター症候群あるいは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により、診療ターゲットは明確となり、より質の高い診療が展望される。マルチプルリスクファクター症候群では喫煙も含めて危険因子の重複の意義を重視しているが、メタボリックシンドロームは共通の病態基盤を有する危険因子を重複する疾患として考えられており、偶発的な危険因子の重複とは一線を画している。

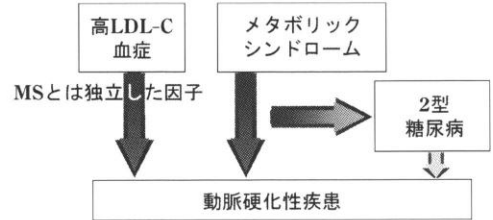


図1 メタボリックシンドロームは動脈硬化と糖尿病の原因となる

メタボリックシンドロームとは

生活習慣の変化を上流として高脂血症、高血糖、高血圧を重複するメタボリックシンドロームは、共通してインスリン抵抗性や内臓肥満を基礎病態として、高率に動脈硬化性疾患および糖尿病を発症するハイリスク病態である。これらの危険因子はその程度が軽い境界域でも、重複した場合には虚血性心疾患や脳卒中中のリスクは飛躍的に増大することが、多くの疫学調査により示されている。その後、これらの危険因子の重複は偶発的な重複ではなく共通した病態を有し、過食や運動不足を原因として発症し、動脈硬化の発症、心血管イベントおよび糖尿病の発症に関与することが提唱されて、メタボリックシンドロームの概念へと発展している(図1)。種々の診断基準が提案されたが、国際的に概念の統合が試みられており、現在のメタボリックシンドロームに至っている。

診療ターゲットとしての心血管イベントと糖尿病

メタボリックシンドロームでは危険因子を重積することにより、従来と比較してコレステロールに富む、柔らかい動脈硬化プラークが形成され易いことが特徴であり、その診療ターゲットは粥状

*筑波大学大学院内分泌代謝・糖尿病内科

表1 メタボリックシンドロームの意義(WOSCOPS)

危険因子数	ハザード比	
	心血管事故	糖尿病発症
0 (10.8%)	1	1
1 (32.2%)	1.79 (1.11-2.89)	2.36 (0.71-7.93)
2 (30.8%)	2.25 (1.40-3.60)	4.50 (1.39-14.6)
3 (20.8%)	3.19 (1.98-5.12)	7.26 (2.25-23.4)
4/5 (5.4%)	3.65 (2.11-6.33)	24.40 (7.53-79.6)

Circulation 2003; 108: 414.

動脈硬化症に基づく虚血性心疾患や脳血管障害である。最近ではさらにメタボリックシンドロームは糖尿病発症の重大なリスクとされ、糖尿病発症予防も重要なターゲットとなっている。多くの報告によれば、心血管イベントのリスクは約3倍増加し、糖尿病発症は5~10倍増加する(表1)。欧米では虚血性心疾患は糖尿病における最大の死因であることから、糖尿病の治療戦略は大血管症の予防に主眼が移りつつあるといっても過言ではなく、境界型の時点から糖尿病発症予防を意識した診療による糖尿病対策が迫られている。メタボリックシンドロームの管理は動脈硬化性疾患および糖尿病発症予防の両面から期待されている。

メタボリックシンドロームのように各々の危険因子が軽症でも多数の場合には、動脈硬化の進展は速く、心血管事故の可能性も高くなることから早急に予防・治療して対処すべきである。動脈硬化性疾患の診療では、可能な限り効率良く、特異的に心血管イベント発症可能性のあるハイリスクな患者を早期に選択して、診療することが望ましいことから、特異性と感受性の高い病期診断法、診断マーカーの確立が期待されている。多くの疫学研究がなされるなかで、メタボリックシンドロームの考え方がハイリスク病態を早期にスクリーニングする上で有用であることから、浸透し始めた。

Beyond LDL の考え方と心血管イベント因子

従来より多くの危険因子が提唱され、その有効性が大規模臨床研究により検証されてきた。高LDL血症については既にEBMが確立し、ガイドラインが示されていることから、高LDL血症の次に来るハイリスクグループとしてメタボリックシンドロームが提案されている。メタボリックシンドロームと共通の病態背景を有するその他の危険因子として、ホモシステイン、炎症に関与する高感

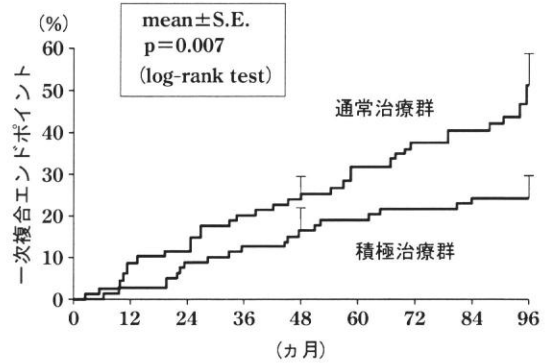


図2 Steno-2 Study

度CRP, 血栓形成に関与するフィブリノーゲン, PAI-1など、いずれも動脈硬化の発症機序と密接に関連するとされる因子があげられている。高LDL血症や高血圧、高血糖、喫煙などの治療により心血管イベントの抑制が証明されている因子は動脈硬化の発症進展のみならず、心血管イベントに最も直接関連する危険因子(心血管イベント因子)として位置付けられる。

トータルケアの流れ

危険因子個々の診療による心血管事故抑制に対する有効性や特異性は、NNT(number needed to treat)から評価することができるが、個々の診療では低いと言わざるをえない。実際の診療では診療ターゲットである粥状動脈硬化症の進展抑制の為に、全ての危険因子に対して治療されることが通常であり、各々の危険因子を適正に治療した場合の治療全体の有効性や特異性は格段と上昇する¹⁾。また一つでも疎かにすれば、粥状動脈硬化症治療の有効性や特異性は低下してしまう。Steno-2 studyでは、2型糖尿病患者を対象に、行動療法と高血糖および高血圧、脂質代謝異常、微量アルブミン尿に対する薬物療法、心血管疾患既往者に対するアスピリンの投与を行い、平均7.8年間の追跡期間中における心血管疾患発症のリスクを半減させることが報告され、トータルケアの重要性が示された(図2)¹⁾。

シンドローム X からメタボリックシンドロームへ

Reavenらは、米国糖尿病協会のBanting lectureでこのような危険因子の重複状態としてシンドローム X を提唱した。Reavenらは、インスリン抵抗

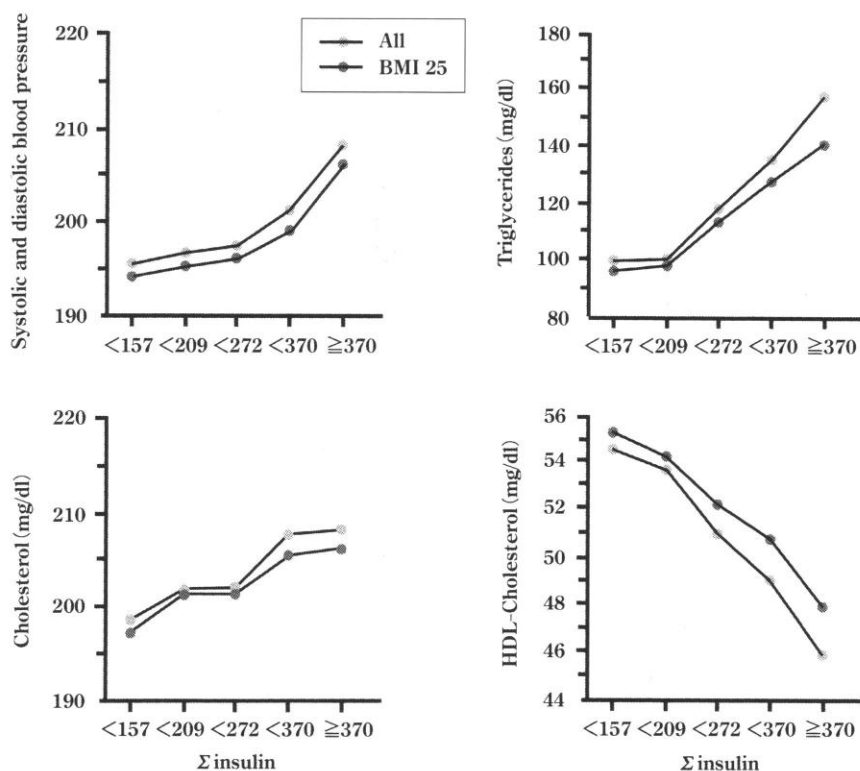


図3 危険因子と血漿インスリン値

性を基盤として耐糖能異常, 高血圧, 高 TG 血症, 低 HDL-C 血症, 高インスリン血症が合併しがちなことを指摘して, 終局的には虚血性心疾患に至り易いことを発表した²⁾. 本症候群には確立したリスクである LDL を含まないことも特徴であり, 耐糖能異常, 高血圧, 高 TG 血症, 低 HDL-C 血症, 高インスリン血症は互いに関連したリスクグループを形成するが, 高 LDL 血症の病態生理とは異なる別の独立した危険因子であることを改めて想起させる概念である. 我が国のデータでも同様の結果が得られている³⁾(図3). また, インスリン抵抗性の役割も含めて疾患概念化した歴史的意義は大きい. 同じ病名が正常冠動脈であっても狭心症を生じる病態で既に使用されており, 区別するために Reaven のシンドローム X は metabolic syndrome X, 心疾患では cardiac syndrome X とよばれるようになった. これが後の metabolic syndrome の由来となっている.

後に Defronzo らは, インスリン抵抗性を基盤として危険因子が重複する病態をインスリン抵抗性症候群として位置付け, インスリン抵抗性の役割

を強調し, 明確にした. 一方, 肥満を基礎病態として危険因子が重複して高率に虚血性心疾患を発症することから, Kaplan らは, 耐糖能異常, 高 TG 血症, 高血圧, 上半身肥満の 4 つの危険因子を合併する病態を deadly quartet・死の四重奏として提唱した⁴⁾. 上半身肥満というのは, 男性型肥満ともよばれ, 女性型肥満と区別され, 虚血性心疾患を合併しやすいことが知られている. この型の肥満の特徴は, 皮下脂肪の増加というよりは, 主として内臓脂肪の増加と考えられている. その後, 病的肥満の特徴である内臓脂肪の病的意義を明確にした内臓脂肪症候群が提唱された. いずれも, 危険因子が重複して, 相乗的に虚血性心疾患の発症を促進してくる病態であり, 病態の共通する背景は内臓脂肪, 肥満およびインスリン抵抗性である.

診断基準

我が国でも 8 学会が中心となって IDF 基準と矛盾のない形で診断基準が作成された(表2). 肥満者の増加が国際的にも大きな健康問題であること, 病態の上流に内臓肥満やインスリン抵抗性が存在

表2 メタボリックシンドロームの診断基準

8学会合同(日本) ¹	IDF基準 ²
腹腔内脂肪蓄積 ウエスト周囲径 ≥85(男) ≥90(女) (内臓脂肪面積 男女とも≥100cm ² に相当) 上記に加え以下のうち2項目以上 ①脂質代謝異常 高トリグリセライド血症≥150mg/dl かつ/または 低HDL コレステロール血症<40mg/dl ②血圧 収縮期血圧≥130mmHg かつ/または 拡張期血圧≥85mmHg ③空腹時高血糖≥110mg/dl	腹腔内脂肪蓄積 ウエスト周囲径 ≥94(男) ≥80(女) 上記に加え以下のうち2項目以上 ①高トリグリセライド血症≥150mg/dl ②低HDL コレステロール血症<40mg/dl(男) 低HDL コレステロール血症<50mg/dl(女) ③血圧 収縮期血圧≥130mmHg かつ/または 拡張期血圧≥85mmHg ③空腹時高血糖≥100mg/dl

1. 日本内科学会総会発表 8学会合同ガイドライン(102回内科学会総会, 2005)

2. The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome, 2005

※メタボリックシンドロームと診断された場合, 糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。

※高TG血症, 低HDL-C血症, 高血圧, 糖尿病に対する薬剤治療をうけている場合は, それぞれの項目に含める。

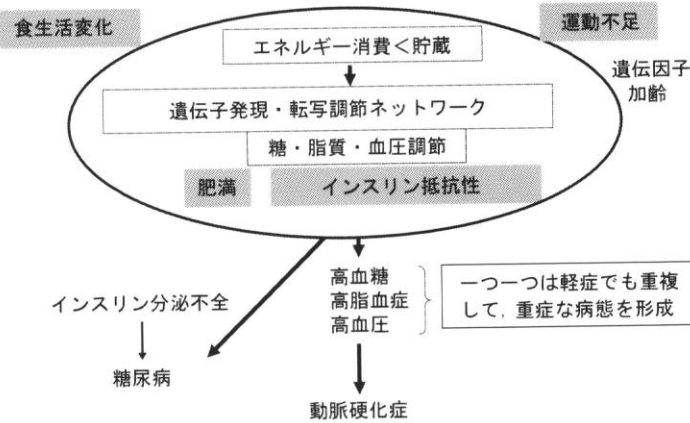


図4 メタボリックシンドロームの病態

することなどから, 日本肥満学会の定める内臓肥満の基準である臍周囲径が必須項目として取り上げられている。インスリン抵抗性は重要な病態であるが, インスリン抵抗性の一般臨床における評価が容易でないことや, 実用的見地から今回は内臓肥満を基本とした診断基準が作成された。内臓肥満を中心に, 他に高脂血症, 高血圧, 高血糖のいずれか2つを持つ場合をメタボリックシンドロームとしている。国際基準では中性脂肪とHDLコレステロールは独立した項目となっているが, 我が国の基準では脂質代謝異常としてひとつの項目である。HDLの基準に関しても我が国では男女で同一の基準値となっている。内臓肥満は国際的な基準の統一がなされていないことが大きな課題であるが, 民族差や社会環境の相違もあり, 現状で

は各国の判断に委ねられている。

メタボリックシンドロームのメカニズム(図4)

生活習慣の欧米化, 特に過食, 高脂肪, 高単純糖質食, と運動不足は体内のエネルギー代謝バランスをエネルギー消費というよりはエネルギー貯蔵の方向に傾け, これが儉約遺伝子仮説にあるように転写調節因子の支配を受けながら種々の糖・脂質調節に関与する遺伝子群の発現を変化させることになる。もちろん, この遺伝子発現調節は素因や加齢の影響を受けながら修飾され, 個体により同じ生活習慣の影響でも代謝異常を生じる場合もあれば生じない場合もありうる。エネルギー代謝への生活習慣による反応性は多様である。生活習慣の変化に端を発したエネルギー代謝の変化は

インスリン抵抗性や内臓肥満を生じ、メタボリックシンドロームの病態基盤が形成される。内臓肥満が生じない場合もしばしば存在し、その上で素因や生活習慣に基づいて、高脂血症や高血糖、高血圧を加齢とともに重複して発症し、メタボリックシンドロームは完成する。

一つ一つは薬物療法を必要としない境界域程度であるが、共通の病態により重複して発症することにより心血管事故や糖尿病を発症しやすい病態を形成する。顕著な高血圧や高血糖、高脂血症は単独でもしかるべく薬物療法がなされ管理下に入ることがしばしばであるが、メタボリックシンドロームでは一つ一つは服薬する程度ではないがゆえに、ハイリスク病態にも拘らず管理下に入りにくい状態にあることは大きな問題である。今後、メタボリックシンドローム管理体制の確立が望まれる。

メタボリックシンドロームは polygenic な素因に基づく病態であることから、一つの分子基盤で単純に理解することは困難であるが、食生活の欧米化や運動不足によって生じる複雑なエネルギー転写調節・遺伝子発現カスケードに基づく慢性病態としてのエネルギー代謝異常であり、核内転写調節因子は創薬の重要なターゲットとなっている(図4)。診断基準が提案され、その有用性が今後評価されることになるが、肥満にしるインスリン抵抗性にしる、過食、高脂肪食、運動不足を上流として、エネルギー代謝異常を中心にした病態を考えた場合、いずれも上流にある現代の生活習慣の下流の一つの表現形に過ぎないともいえる(図4)。肥満の少ない我が国では、インスリン抵抗性(空腹時インスリン値あるいは HOMA 指数)はエネルギー代謝異常をより反映するようと思われるが、その評価法は十分に確立していない。一方、肥満は増加し続けており、啓蒙的見地、実用的見地から内臓肥満を強調することは妥当と考えられる。今後、診断基準に対して、リスクの重積に対しての感受性および特異性の吟味が行われるべきである。

疾病構造の変化へ対応

日本人の体重は増加傾向にあり、肥満者の増加と共に高脂血症も増加し、同時に糖尿病や高血圧の増加も観察され、メタボリックシンドロームに

代表される疾病構造の激変を来たしている。一方医療システムは従来の疾病構造をそのまま引きずっており、残念ながら十分に疾病構造の変化に対応できていない現状である。生活習慣の欧米化や加齢とともに発症し、自覚症状のほとんどない生活習慣病に対して、生活習慣の自己管理の確立を望むことは容易であるが、実際には大変に困難な目標となっている現実を直視すべきである。健康日本 21 で掲げた肥満の減少や、運動量の増加などの目標の達成は困難な状況となっている。社会全体としてこの新しい疾病構造を中心に見据えた医療システムの確立が望まれる。患者の自己管理を促進させる生活習慣管理への支援システム、患者へのインセンティブの付与などである。生活習慣病では個々の体質や生活環境、年齢などが極めて多様であることから、この多様性に対応しうる具体的、個別的診療支援システムの確立が望まれる。生活習慣病、メタボリックシンドロームの管理こそ、医療における重要なインフラ整備であり、将来の循環器疾患、糖尿病合併症などの臓器障害を予防する基礎である。

管 理

メタボリックシンドロームの背景には、生活習慣の欧米化(高カロリー、高脂肪、高単純糖質、運動不足)が重要な役割を果たすことから、生活習慣の改善が基本的な治療である。適切な指導により全ての因子の改善が期待される。また、高脂血症、高血圧、糖尿病などの薬物療法の開始にあたっては薬剤のみに依存するのではなく、適正な食事療法や運動療法を継続して、肥満やインスリン抵抗性を是正すべきである。インスリン抵抗性の是正には、肥満の解消と運動療法による筋肉の維持、育成が重要である。薬物療法が必要な場合には、高脂血症、高血圧、糖尿病の診療基準に準拠することになるが、インスリン抵抗性の改善を意識した薬物選択を考慮すべきである。

インスリン抵抗性改善薬であるトログリタゾンやピオグリタゾンを動脈硬化の動物モデルであるアポ E 欠損マウスに投与すると粥状動脈硬化の進展は明らかに抑制されたことから、動脈硬化の発症機序がインスリン抵抗性病態と密接に関連していることが明らかとなっている⁵⁾⁶⁾。臨床的にも UKPDS

研究により肥満糖尿病におけるビッグアナイド剤の有用性すなわちインスリン抵抗性改善薬の有効性が明らかにされている。

おわりに

糖尿病はしばしば血糖管理が困難であり、血管合併症を発症して難治化することが多いことから、境界型高血糖から糖尿病発症の予防、血管合併症の予防を意識した診療が望まれている。メタボリックシンドロームの管理により、現代の生活習慣に基づく難病である心血管イベントのみならず糖尿病の発症がともに効率よく抑制されることが期待できることから、メタボリックシンドロームの病態をターゲットとした創薬の開発が期待されている。今後は高脂血症、高血圧、糖尿病発症の共通の基盤である肥満やインスリン抵抗性の分子基盤の解明が望まれる。

文 献

- 1) Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
- 2) Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
- 3) Yamada N, Yoshinaga H, Sakurai N, et al: Increased risk factors for coronary artery disease in Japanese subjects with hyperinsulinemia or glucose intolerance. *Diabetes Care* 1994; 17: 107-14.
- 4) Kaplan NM: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149: 1514-20.
- 5) Abe H, Yamada N, Kamata K, et al: Hypertension, hypertriglyceridemia, and impaired endothelium-dependent vascular relaxation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *J Clin Invest* 1998; 101: 1784-8.
- 6) Chen Z, Ishibashi S, Perrey S, et al: Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 372-7.