

# 7

特集 メタボリックシンドローム Up to Date

## メタボリックシンドロームと血管機能・循環器疾患

西尾善彦<sup>1)</sup>， 柏木厚典<sup>2)</sup>

1) 滋賀医科大学 内分泌代謝内科

2) 滋賀医科大学附属病院 病院長

メタボリックシンドロームは循環器疾患の高危険群としての臨床的意義が大きい。メタボリックシンドロームにおいては高血圧，脂質代謝異常，糖代謝異常といった古典的動脈硬化のリスクが集積しており，内臓肥満に伴うアディポカインの異常が動脈硬化病変に促進的に作用すると考えられている。さらに，最近ではメタボリックシンドロームにおける動脈硬化の発症進展に関して，血管の炎症と内皮の障害が深く関与していることも明らかにされてきている。本稿ではまず，メタボリックシンドロームの循環器疾患に対するリスクがこれまでの疫学研究でどれだけ明らかにされたかについて概説し，次にメタボリックシンドロームと動脈硬化病変の前段階としての血管内皮機能障害との関連，その障害メカニズムについて概説する。

### メタボリックシンドロームと心血管疾患

メタボリックシンドロームにおける心血管リスクの増加については種々の報告がある。大規模な研究としては，ヨーロッパにおける11の前向き研究を統合した男性6156名，女性5356名のDECODE研究の報告がある<sup>1)</sup>。それによると，男性では心血管死のリスクが2.26倍，女性では2.78倍増加することが明らかにされている。総死亡においても男性で1.44倍，女性で1.38倍の増加が報告されている。同様な結果は北米の研究で明らかにされており，男性15792名を11年追跡したARIC研究でも，男女ともにメタボリックシンドロームの構成要素数に応じて冠動脈疾患のリスクが上昇することが示されている(図1)<sup>2)</sup>。一方，日本においては2452名を14年間追跡した久山町研究の結果が報告されている<sup>3)</sup>。その報告では，日本人でもメタボリックシンドロームにより心血管病リスクは有意に上昇し，年齢，蛋白尿，心電図異常，

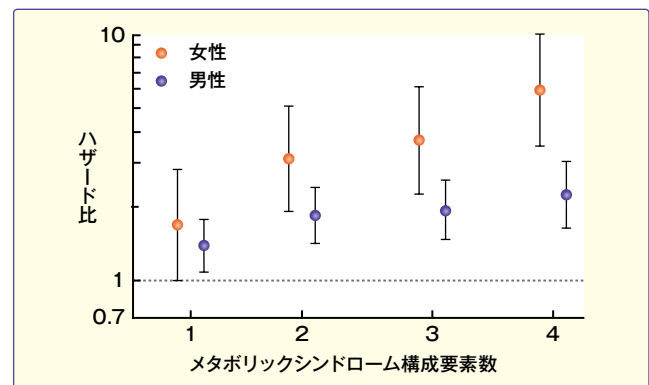


図1 メタボリックシンドロームと冠動脈(文献2)

血清総コレステロール，喫煙飲酒，運動習慣で調整しても，男性で1.86倍，女性で1.7倍増加することが明らかにされている(表1)。なかでも，女性において冠動脈疾患の発症が2.86倍と著明に増加することが明らかにされている。メタボリックシンドロームにおける心血管病リスクはどの診断基準を用いるかに左右される<sup>1)</sup>。また，糖尿病患者をメタボリックシンドロームに含めるかどうかによって大きく異なる(図2)ので研究間の比較や国

表1 日本人におけるメタボリックシンドロームの冠動脈疾患への影響(文献3)

		男性						女性					
		年齢補正			Multivariate-Adjusted*			年齢補正			Multivariate-Adjusted*		
		HR	(95% CI)	P 値	HR	(95% CI)	P 値	HR	(95% CI)	P 値	HR	(95% CI)	P 値
循環器疾患	メタボリックシンドローム (-)	1.00	(reference)		1.00	(reference)		1.00	(reference)		1.00	(reference)	
	メタボリックシンドローム (+)	1.93	(1.38 ~ 2.70)	< 0.01	1.86	(1.32 ~ 2.62)	< 0.01	1.68	(1.22 ~ 2.33)	< 0.01	1.70	(1.22 ~ 2.36)	< 0.01
冠動脈心疾患	メタボリックシンドローム (-)	1.00	(reference)		1.00	(reference)		1.00	(reference)		1.00	(reference)	
	メタボリックシンドローム (+)	1.95	(1.21 ~ 3.13)	< 0.01	1.94	(1.19 ~ 3.17)	< 0.01	3.11	(1.71 ~ 5.65)	< 0.01	2.86	(1.56 ~ 5.24)	< 0.01

\*年齢, 蛋白尿, 心電図異常, 血清総コレステロール, 喫煙, 飲酒, 運動習慣で補正

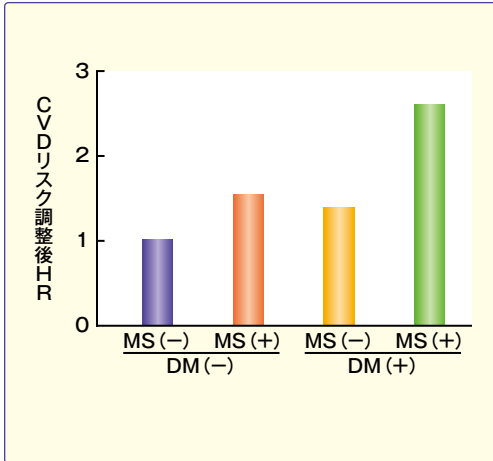


図2 久山町研究 14年フォローアップ(文献2)  
MS: メタボリックシンドローム, DM: 糖尿病

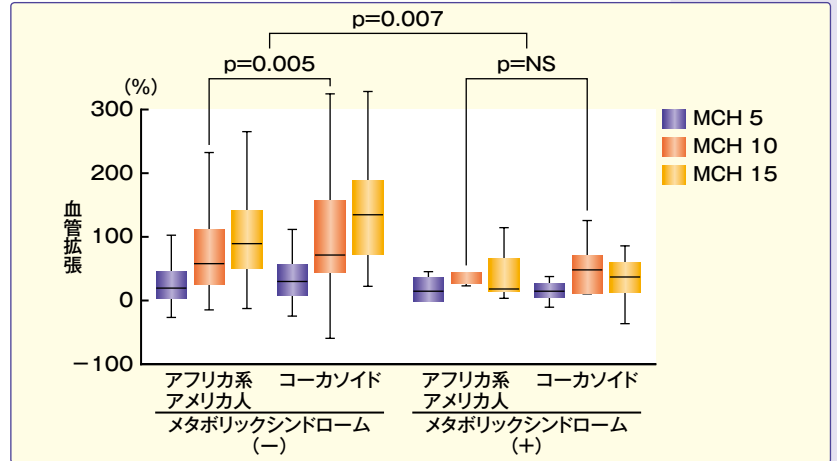


図3 メタボリックシンドロームの有無による内皮機能の比較(文献4)

表2 多変量解析による内皮障害規定因子の解析(文献4)

	モデル1 (R <sup>2</sup> adj. 0.67)				モデル2 (R <sup>2</sup> adj. 0.69)				モデル3 (R <sup>2</sup> adj. 0.68)			
	β	F 比	P		β	F 比	P		β	F 比	P	
ウエスト (cm)	- 2.25	6.38	0.01		- 1.13	1.27	NS		- 0.89	0.81	NS	
収縮期血圧 (mmHg)	- 2.10	5.97	0.02		- 2.10	5.35	0.02		- 1.95	4.71	0.03	
拡張期血圧 (mmHg)	0.89	0.55	NS		1.06	0.77	NS		1.14	0.91	NS	
HDL (mmol/l)	- 1.94	0.01	NS		3.15	0.01	NS		20.3	0.36	NS	
TG (mmol/l)	15.03	0.52	NS		4.12	0.04	NS		- 5.55	0.07	NS	
グルコース (mmol/l)	0.15	0.00	NS		11.18	0.35	NS		8.34	0.20	NS	
LogHOMA-IR (logU)					- 32.7	5.37	0.02		- 33.7	5.87	0.02	
民族性									24.5	4.62	0.04	

際比較は難しいが, メタボリックシンドロームが心血管疾患のリスクを増加させることは, 人種, 性別, 地域にかかわらず普遍的に認める現象である。

## メタボリックシンドロームと内皮機能

すべての研究ではないものの多くの研究で, メタボリックシンドロームと内皮障害の関連が示されている。内皮障害の指標として最もよく用いられているのは, 内

皮依存性血管弛緩反応である。米国における97名での検討<sup>4)</sup>では, メタコリンによる内皮依存性の血管弛緩反応は, 人種にかかわらずメタボリックシンドロームを有する者で著明に低下していた(図3)。多変量モデルによる解析では, 腹囲と収縮期血圧が内皮依存性の血管弛緩反応の低下に関連していた(表2)。一方, インスリン抵抗性を含めたモデルでは腹囲の関連性が消えて, インスリン抵抗性と収縮期血圧が有意な関連因子になっている。メタボリックシンドロームでは, 内臓肥満に伴いインスリン抵抗性をきたすことが血管内皮機能が低下する原因になっている可能性が示唆される。筆者らが報告