

1. 論文タイトルページ

大動脈、冠動脈、頭蓋内外動脈における
無症候性動脈硬化病変と
メタボリックシンドロームとの
関係について

・この学位論文は、Internal Medicine に掲載された主要公刊論文を基に作成された。

・Internal Medicine に掲載された主要公刊論文の一部を学位申請論文に用いることに加えて、学位申請論文を機関リポジトリ[電子書庫システム]で公開することの承諾を得ている。

2. Introduction

メタボリックシンドロームは 1980 年代に提唱されたマルチプルリスクファクター症候群という病態概念を基礎としている。1988 年に Reaven¹ は、“Syndrome X”として高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常といった三つの生活習慣病が脳血管障害や虚血性心疾患に代表される動脈硬化性疾患のリスクファクターであると発表した。翌 1989 年に Kaplan² は “Deadly quartet”として高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常に肥満を追加した概念を提唱した。

メタボリックシンドロームは現在に至るまでにいくつかの診断基準が発表されている。日本においては内科系八学会（日本動脈硬化学会、日本肥満学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本循環器学会、日本内科学会、日本腎臓病学会、日本血栓止血症学会）による診断基準³を使用しているが、海外においては The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III（以下 NCEP-ATP III）^{4,5}、World Health

Organization(WHO)⁶、International Diabetes Federation(IDF)⁷ などそれぞれの診断基準が提唱されている。メタボリックシンドロームに該当することが動脈硬化を原因とする有症候性脳血管障害や有症候性虚血性心疾患に対するリスクファクターとなることは既に多数報告⁸⁻¹⁰されている。しかし、いずれの報告も既に疾患を発症した「患者」を対象とした評価である。既知の通り、脳血管障害や虚血性心疾患は一度発症すると日常生活動作を著しく障害することも多く、また、厚生労働省発表平成22年度国民医療費の概況によると、日本においても「循環器系疾患」と分類される疾患に対する医療費として、国民総医療費の20.8%に及ぶ5兆6601億円の莫大な費用が投入されている現実がある。これらを考慮すると、発症後の二次予防のみならず、発症前の一次予防にも力を入れるべき病態であると考えられる。しかし、海外では健常者が自費で検査を受ける健康診断という概念が一般的とはいえない状況もあるためか、疾患発症前の健常者に対するメタボリックシンドロームと、全身の様々な動脈硬化部位とを評価した検討は未だ十分に行われていない。これらの関連性を明らかにすることは、有症候性脳血管障害や有症候性虚血性心疾患の一次予防に役立つと考え本検討を行うことを計画した。

以上の背景を元に、健常者である人間ドック受診者におけるメタボリックシンドロームおよび、その構成

要素となる各代謝性疾患と、細動脈から大血管までの動脈硬化部位との関連性について検討した。

3. Summary

背景 メタボリックシンドロームは食生活の欧米化、及び運動不足の影響により社会問題となっている。脳卒中や虚血性心疾患は一度発症することで、その後の日常生活に大きく影響することがあり、その後遺症の為に介護を要する状況に陥る場合や、医療費負担の増加を招くことになる場合も多い。したがって、脳卒中や虚血性心疾患の発症前の症例においてその関連性について検討することにより、メタボリックシンドロームの予防やリスクコントロールを積極的に行うことが、脳卒中や虚血性心疾患の発症率低下につながると考え、本研究を計画した。

目的 メタボリックシンドロームは脳卒中や心血管病変との強い関連性や、各部位における動脈硬化との関連があることについては既に多数の報告がある。しかし、無症候かつ、同時に多部位の評価を行った症例における動脈硬化との関連については十分に検討されていない。本検討では脳卒中や虚血性心疾患の既往のない、いわゆる健常者におけるメタボリックシンドロームと、いずれも無症候である脳梗塞、頸動脈病変、冠動脈石灰化、大動脈石灰化との関連性について検討を行った。

方法 脳卒中及び虚血性心疾患の既往のない日本人の

人間ドック受診者 2759 例（男性 1845 例、女性 914 例、平均年齢 52 歳）を対象とした。メタボリックシンドロームの診断は NCEP-ATPⅢのガイドラインに準じたが、腹囲の項目は BMI で代用とした。脳梗塞病変は頭部 MRI、頸動脈病変は B モード超音波、冠動脈及び、大動脈の石灰化についてはヘリカル CT にて診断を行った。また、別の健診者群で、頸動脈病変について男女別に各リスクファクターとの関係およびリスクファクターの重合による関連の評価を検討した。

結果 2759 例中 796 例（28.9%）がメタボリックシンドロームの基準に適合した。メタボリックシンドロームと診断された例における無症候性脳梗塞の Odds 比は 1.89（95%信頼区間 1.36-2.65, $P<0.001$ ）、頸動脈病変の Odds 比は 1.70（95%信頼区間 1.37-2.10, $P<0.001$ ）、冠動脈石灰化の Odds 比は 2.07（95%信頼区間 1.62-2.27, $P<0.001$ ）、大動脈石灰化の Odds 比は 1.67（95%信頼区間 1.33-2.09, $P<0.001$ ）であった。頸動脈硬化病変とリスクファクターの関連性においては、危険因子が重合することにより Odds 比が上昇する傾向を認めた。

考察 メタボリックシンドロームを有する健常者において、無症候の動脈硬化病変が有意に高い関連性があることが確認できた。既知の報告にて各動脈硬化病変は脳卒中や虚血性心疾患との関連性も示唆されていることから、メタボリックシンドロームの予防及びリスクコントロールが動脈硬化病変の予防及び進行抑制に

貢献すると考えられる。また、これらの評価及び治療が脳卒中や虚血性心疾患の一次予防に結び付けることが出来ると期待される。

結論 脳卒中及び虚血性心疾患の既往のない健常人におけるメタボリックシンドロームと、各無症候性動脈硬化病変との間に関連性があることが示唆された。

4. Discussion

メタボリックシンドロームは有症候性虚血性心疾患及び脳卒中の強いリスクファクターであることは既知の事実であり、また多数の検討が報告^{8-12,18}されている。メタボリックシンドロームの症例において頸動脈超音波検査における頸動脈硬化との関連性を調べた報告¹⁹⁻²²やMRIにて確認された無症候性脳梗塞病変との関連性についての報告²³⁻²⁵、冠動脈や大動脈における動脈壁の石灰化をIntravascular ultrasound (IVUS)やelectron-beam CTで確認し、各リスクファクターやメタボリックシンドロームとの関連性を確認した報告^{26,27}はあるが、いずれも単一部位とリスクファクターとの関連を調べたのみであり、本検討のごとく無症候の健診者に於いて、一度に多部位の動脈硬化を評価した報告は見られない。

本研究により、メタボリックシンドロームがMRI上の無症候性脳梗塞、超音波上の頸動脈病変、CT上の冠動脈及び大動脈石灰化との有意な相関関係があること

が確認されており、このことから、メタボリックシンドロームが頭蓋内動脈と頭蓋外血管の両方を含む、広範性に動脈硬化を進展させる可能性が示唆された。

次に、各部位の動脈硬化病変において、メタボリックシンドロームを構成するリスクファクターとの関連を検討したが、無症候性脳梗塞においては、高血圧と空腹時血糖高値が Odds 比の高値を認めた。頸動脈病変においては高血圧および HDL コレステロール低値の Odds 比の高値を認めており、大動脈石灰化も同様に高血圧と HDL コレステロール低値において Odds 比の高値を認めていた。また、冠動脈石灰化においては空腹時血糖高値と高血圧において Odds 比の高値を認めていた。これらのことから、高血圧はすべての病変との関連を認めており、微小血管から大血管のアテローム硬化に至るまで幅広い動脈硬化の危険因子となりうる可能性が示唆された。日本人における動脈硬化性疾患、特に虚血性脳血管障害の発症に関与する修正可能なリスクファクターとしては高血圧が最大であるという報告²⁸がある。本検討においても、各動脈硬化部位に対して高血圧が高い Odds 比を認めており、疾患発症前の段階からも高血圧の強い関与が示唆されるとともに、動脈硬化の初期単病変の段階から、脳血管障害や虚血性心疾患の発症にまで強く関わっていることが予想される。

しかし、他のリスクファクターについては部位別に

関与の度合いが異なる可能性が示唆された。冠動脈石灰化と糖尿病²⁹、頸動脈病変と耐糖能異常や高血圧、脂質異常症との関連³⁰について既に他の検討において報告されていたが、大動脈石灰化と HDL コレステロール低値や中性脂肪高値との関連については未だ報告されていない。大血管と細小血管では血管の組成が異なっており、動脈硬化の病理学像も大血管ではアテローム性硬化、穿通枝はリポヒアリノーシスであると言われている。これら血管の違いによってリスクファクターも異なる可能性が指摘されており、今後さらに多くの臨床例における検討と各リスクファクターの血管に対する病理組織学的検討が必要であろう。

更に、二病変以上の複数病変を有する例における各リスクファクターとの関連を検討すると、空腹時血糖のみ有意な Odds 比が算出された。この結果としては各病変における動脈硬化が進展するにあたって、空腹時血糖高値が関与している可能性が示唆された。

メタボリックシンドロームを評価するという概念は、あくまで疾患予防を前提としているため、境界領域の耐糖能異常を含めるべきとの前提で診断基準が定められている。NCEP-ATPⅢの診断基準における空腹時血糖高値と、疾患の診断及び治療を目的とした 2010 年の診断基準における糖尿病の評価と各病変の関連においては、すべての病変において 2010 年の診断基準による評価が強い関連性を認めていた。前述の、2 病変以上の

動脈硬化を持つ例において空腹時血糖高値例のみが有意な Odds 比が算出されたことと併せて検討をすると、耐糖能異常の悪化は動脈硬化病変の進展に関与している可能性があり、耐糖能異常を重篤化させないことが動脈硬化進展の抑制や、動脈硬化性疾患の予防に役立つと考えられた。

男女別の頸動脈硬化病変とリスクファクターの関連性においては、男女ともリスクファクターごとに異なる Odds 比を認めているが、特に女性においては高血圧のみが有意な Odds 比を認めている。しかし、個別のリスクファクターでは有意な Odds 比を認めない状況であっても、危険因子が重合することにより Odds 比は上昇する傾向を認めている。男女ともそれぞれのリスクファクターの頸動脈硬化に対する関与の度合いに差はあるが、重合することによりその影響がより明らかになることが示された。

本検討により動脈硬化性疾患が全身病であるということについて改めて確認することが出来た。特に、メタボリックシンドロームと各動脈硬化部位との関連においても、メタボリックシンドロームを持つ人に有意に動脈硬化部位の存在しやすい傾向があることから、メタボリックシンドロームをコントロールすることにより、動脈硬化性疾患の発症を予防出来ると期待される。

日本人におけるリスクファクターの状況について文

献的検討を行った。

日本国民におけるリスクファクターの状況を評価した厚生労働省発表の平成 22 年度国民健康・栄養調査の報告によると、血圧の平均値は男性の収縮期血圧が 133.9mmHg、拡張期血圧が 82.4mmHg、女性収縮期血圧が 126.2mmHg、拡張期血圧が 44.6mmHg であり、平成 12 年度調査と比して変化はないが、高血圧症有病者の割合は男性 60.0%、女性 44.6%であり、女性は横ばいであるが、男性においては平成 12 年度が 52.1%であったことから増加傾向があると評価されている。高血糖についても平均値は男性 103.8mg/dl、女性 100.9mg/dl であり、平成 12 年度に比して男性は変わらず、女性は低下と評価されている。しかし、糖尿病が強く疑われる者の割合は男性 17.4%、女性 9.6%であり、平成 14 年は男性 13.7%、女性 7.0%であったことから男女とも増加傾向であると評価されている。血清総コレステロールの平均値は男性 203.0mg/dl、女性 210.9mg/dl であり、平成 12 年度は男性が 199.0mg/dl、女性が 206.2mg/dl であったことから男女とも増加、脂質異常症が疑われる者の割合は男性 22.3%、女性 17.8%であり、平成 12 年度が男性 21.2%であったことから横ばい、女性は 15.2%であったことから、増加と評価されている。肥満者（BMI $\geq$ 25kg/m²）の割合は男性 30.4%、女性 21.1%であり、平成 21 年度と比して変化なしと評価されている。

これらの結果全体からも、検査値は横ばいであるものの、各々のリスクファクターの有病者ないし有病が疑われる者の割合は、横ばいもしくはほとんどが増加傾向を示している。

また、同報告には世帯年収を三群（年収 200 万円未満、200 万円以上から 600 万円未満、600 万円以上）に分類し、各群別の生活習慣等の状況についても記載されており、肥満者の割合は男性では年収別の差は見られなかったが、女性においては 200 万円未満、200 万円以上から 600 万円未満の層に多く、野菜摂食量は男女とも 200 万円未満、200 万円以上から 600 万円未満の群で少なく、運動習慣のない者の割合は男性においては 200 万円未満の者、女性では 200 万円未満および 200 万円以上から 600 万円未満の者で多いという結果であった。すなわち、主に世帯年収の低い者に生活習慣の乱れが多いことが確認されている。

調査対象の全世帯における年収別各群の割合は年収 200 万円未満の世帯が 23.0%、200 万円以上から 600 万円未満の世帯が 56.0%、600 万円以上の世帯が 21.0%となっており、同じく厚生労働省発表の平成 23 年度厚生統計要覧からは、平成 12 年度一カ月の生活保護受給平均世帯数は 751,303 世帯であったものが平成 22 年度一カ月の生活保護受給平均世帯数が 1,410,049 世帯と約二倍に増加しており、低年収群が増加傾向を示していることがわかる。

経済や文化の成熟した日本における今後の状況を考慮すると、世帯年収の低い世帯の増加が予想されるとともに、生活習慣を原因としたメタボリックシンドロームが増加する可能性がある。さらにそれに起因する各動脈硬化性疾患が増加する可能性が推察される。

世界全体におけるリスクファクターの状況としては、1980年以降、平均BMIが世界全体において上昇傾向を示しているという報告³¹や、世界全体としては低下傾向を認めている収縮期血圧が、オセアニア、アフリカ諸国、東南アジアなどでは上昇傾向があるといった状況³²、血清総コレステロール値はオーストラレーシア、北米、西ヨーロッパ地域で高値を認めており、比較的高所得地域が高値を示している報告³³なども認めており、全世界的に動脈硬化性疾患予防のためのリスクファクター管理に注目が集まっている。

経済面、文化面においても未だ発展途上である東南アジア諸国においても糖尿病の罹患者数が増加傾向であるとする報告³⁴もあることから、将来的に日本と同様に動脈硬化性疾患が増加傾向をたどることが予想される。これら報告からも、日本のみならず、今後の全世界における動脈硬化性疾患の発症数に変化をもたらす可能性があるであろう。

リスクファクターにおける人種差という観点からは、ひとつの例としてⅡ型糖尿病に関して、欧米人と日本人においてインスリン分泌能を *Insulinogenic index* と

して、また、インスリン抵抗性を HOMA-IR を用いて評価した報告³⁵がある。欧米人は耐糖能異常から糖尿病に移行するに従いインスリン抵抗性が上昇していくが、日本人は Insulinogenic index が低い傾向がある。これは、欧米人と日本を含むアジア人との病態における違い、いわゆる人種差があると考えられ、その差が治療方針決定にまで影響を及ぼす可能性がある。他の疾患においても人種差は考慮すべきと考えられ、本検討のように、日本におけるデータの蓄積が、日本人のみならず、未発症のアジア人における先行するデータとして重要であることを再認識する必要がある。

リスクファクターにおける年齢的な観点からは、メタボリックシンドロームは成人のみならず、小児期から動脈硬化を進展させるということが病理所見で確認されているという報告³⁶もある。一般的にはメタボリックシンドロームや動脈硬化病変は成人の問題であり、早期薬物治療といった認識をされてしまいがちであるが、その前には小児期からの生活習慣、食習慣の管理も重要であろう。年齢を超えた縦断的な対応が必要であるとともに、小児期からの継続した評価も喫緊の課題である。

また、近年ではメタボリックシンドロームは単なる代謝性疾患の重合ではなく、その上流としての基礎的な原因として、内臓脂肪型肥満に伴う脂肪細胞から分泌されるレシスチンやアディプシン、レプチン、総ア

ディポネクチンなどを代表とするアディポサイトカインの関与が強く指摘³⁷されている。また、このアディポサイトカインの分泌異常が脳血管障害発症の危険因子であるとする検討も報告³⁸されており、現在一般的に評価されている脂質異常や高血圧、糖代謝異常などの、更に上流の要素が動脈硬化への関与が深いということも報告されている。脂肪細胞自体は余剰エネルギーを蓄積するのみでなく、血管などの他臓器に影響を与えるためにアディポサイトカインが存在していると考えられており、上述した小児期からの肥満を中心としたメタボリックシンドロームと動脈硬化との関連についても、こうした要素の影響が考慮される。

本検討ではこのアディポサイトカインの様なメタボリックシンドロームの上流のファクターに関しては検討できていないが、アディポサイトカインと代謝性疾患、動脈硬化病変との関連については今後の検討課題である。

今後の展望としては、特定の医療機関における人間ドック受診者のみならず、現在特定健診を施行している地方公共団体との連携をも視野に入れた大規模な検討についても考慮していく必要がある。また、このような検討を踏まえ、メタボリックシンドロームの診断基準が現状のままで十分と言えるか否かについても再度検討していく必要がある。

5. Conclusion

メタボリックシンドロームは、全身における大小血管の無症候性動脈硬化と有意に関連していた。そして、高血圧は今回評価を行った四部位すべての血管の動脈硬化と関係しており、耐糖能異常は複数の動脈硬化病変の存在と関連していた。これらのことから、メタボリックシンドロームは大小血管病変の予測因子である可能性が示唆された。