

特集：メタボリックシンドロームの克服に向けて

高脂血症・動脈硬化とメタボリックシンドローム

粟飯原 賢 一

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座生体情報内科学分野

(平成19年5月10日受付)

(平成19年5月15日受理)

はじめに

平成16年の厚生労働省の死因統計では、脳血管疾患と心臓疾患を含む動脈硬化性疾患は全死亡の約30%を占めていることが報告されている。これはわが国において癌死と同等の最大死因である(図1)。また過栄養と運動不足が誘因となり、内臓脂肪型肥満を特徴としたメタボリックシンドロームは動脈硬化疾患の発症に大きく関わることが明らかになってきており、その病態の理解と予防介入は重要な課題である。

メタボリックシンドロームにおける高脂血症と動脈硬化症

内臓脂肪は腸間膜や大網周囲にある脂肪組織で、脂肪合成活性とともに脂肪分解活性が高く、脂肪分解により生じた遊離脂肪酸は門脈を経て肝臓に流入し、リポ蛋白合成を高める。したがってメタボリックシンドロームにおける脂質代謝異常の特徴の一つとして、高トリグリセライド(TG)血症があげられ、その診断基準の骨子となっている。高TG血症はレムナントリポ蛋白の増加、アポB増加、small dense LDL増加などを伴っており、

蓄積した腹腔内脂肪に由来する遊離脂肪酸の肝臓内流入増加や高インスリン血症による超低比重リポ蛋白(VLDL)の合成増加、インスリン抵抗性によるリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性の低下が原因とされる(図2)。またLPL活性の低下はHDLコレステロール(HDL-C)生成を減少させ、低HDL-C血症を来すと考えられている。この低HDL-C血症は高TG血症と同じく、メタボリックシンドローム診断基準の骨子となっている。メタボリックシンドロームでは日本動脈硬化学会の診断基準に従い、TG150mg/dl以上を高TG血症としている。Isoらの日本人11000人を対象とした16年間の追跡研究において心血管イベントの発症率はTG<84mg/dl未満に対し、116-165mg/dlで2倍に、166mg/dl以上で2.86倍とリスクの上昇が認められた¹⁾。一方HDL-Cに関しては同様に日本動脈硬化学会の診断基準に従い、HDL40mg/dl未満を低HDL-C血症としている。低HDL-C血症に関する日本のエビデンスとしては厚生省の研究報告があり、HDL-C35mg/dl以下では60mg/dl以上の対象者

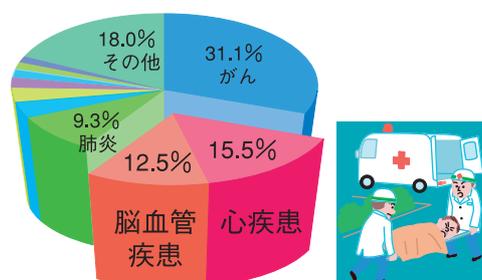


図1 日本の死因 (厚生労働省「人口動態統計」平成16年より)

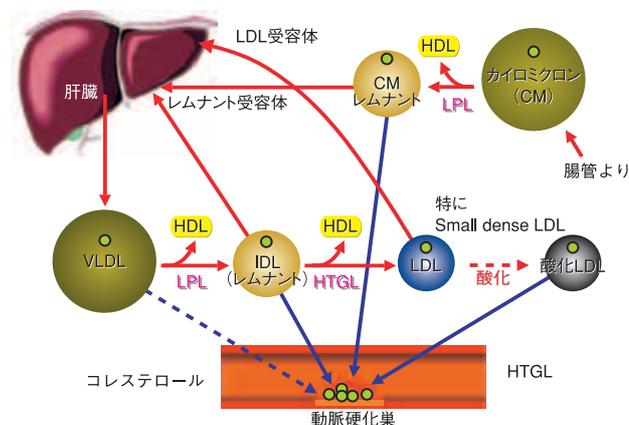


図2 リポ蛋白代謝と動脈硬化

に比較して2倍の虚血性心疾患の発症率が見られている²⁾。

これらの脂質代謝異常症に対して食事運動療法の励行は必須であるが、薬物による介入も必要に応じて行う必要がある。高脂血症治療薬であるフィブラート系薬剤は高TG血症、低HDL-C血症を是正する効果があり、メタボリックシンドローム患者におけるフィブラート薬介入を行なった大規模臨床試験では、心筋梗塞を含む心臓死が減少することが報告されている(図3, 4)³⁾。このことはメタボリックシンドロームにおける脂質代謝異常是正の重要性を示している。一方、高LDLコレステロール血症はメタボリックシンドロームの診断基準項目には含まれていない。これは、高LDLコレステロール血症が喫煙・高血圧・糖尿病とならぶ重要な単独の心血管イベントのリスク因子であることが最大の理由であるが(図5)⁴⁾、内臓脂肪蓄積量との相関が血清TG値やHDL-C値に比較して弱いことも、背景の一つである。高LDLコレステロール血症の治療目標は日本動脈硬化学会が提唱する動脈硬化疾患診療ガイドラインに記載されている。メタボリックシンドローム患者の多くに高

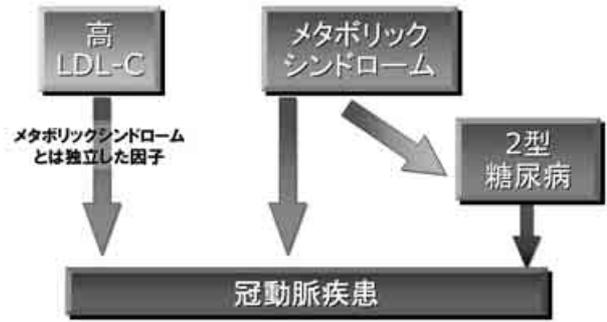


図5 メタボリックシンドロームと冠動脈疾患

LDLコレステロール血症の合併もみられることから、脂質代謝異常は包括的に治療することが、動脈硬化性疾患発症の予防に不可欠である。

動脈硬化早期発見検診システム

またこれらの脂質代謝の異常の発見・是正とともに動脈硬化病変の有無を早期にスクリーニングすることは、メタボリックシンドローム患者個々の心血管死を避ける予防対策として極めて重要である。われわれは理学所見や血液データだけでなく、脈派伝播速度、血管内皮機能(図6)、血管超音波検査、冠動脈CT検査、MRI検査等(図7)を駆使して、メタボリックシンドロームによって生じる初期の動脈硬化病変を可能な限り非侵襲的・簡便かつ高感度で拾い上げることの出来る検診システムの構築を進めている。完成した動脈硬化病変の治療

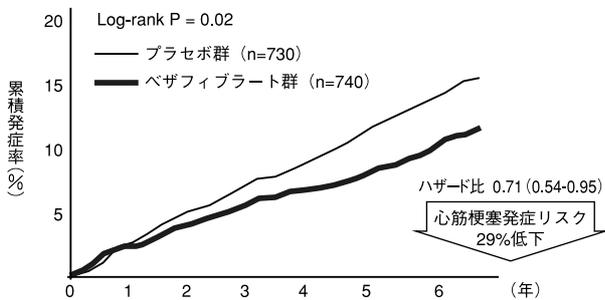


図3 メタボリックシンドローム患者におけるトリグリセライド低下療法の効果(心筋梗塞発症率の経時変化)

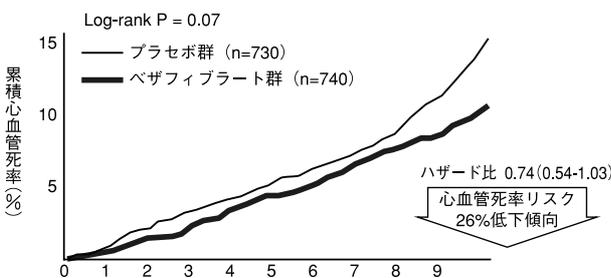


図4 メタボリックシンドローム患者におけるトリグリセライド低下療法の効果(心血管死亡率の経時変化)

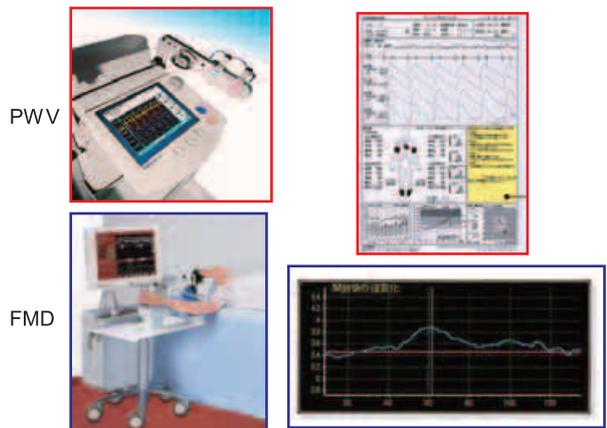


図6 脈派伝播速度検査(PWV)と血流依存性血管拡張反応検査(FMD)

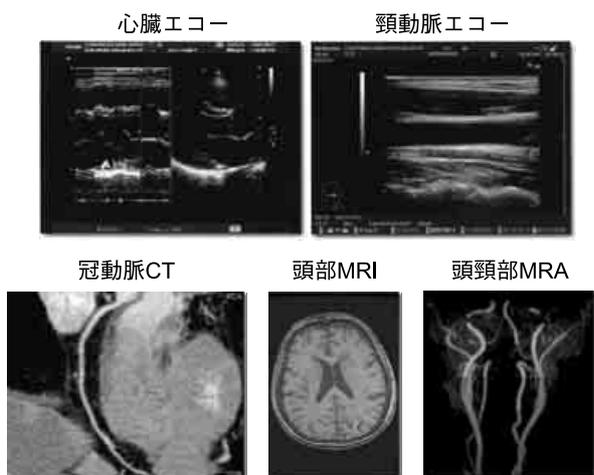


図7 非侵襲的脳心血管系画像診断検査

を行なうよりも、初期段階の動脈硬化病変を検出し、積極的にその進展予防を介入して行なうことはメタボリックシンドローム患者個人にとっても、さらには医療経済の面でも大きなメリットがある。また患者や検診受診者がこれらの検診システムにて自分の血管年齢を把握する

ことは、メタボリックシンドロームの予防と治療を行なう上で大きな動機付けになるものと考えている。

文 献

1. Iso, H., Naito, Y., Sato, S., Kitamura, A., *et al.* : Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol.*, 153 : 490-499, 2001
2. 垂井清一郎：厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班。昭和61年度研究報告書1987
3. Tenenbaum, A., Motro, M., Fisman, E. Z., Tanne, D., *et al.* : Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med.*, 165(10) : 1154-1160, 2005
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA.*, 285 : 2486-2497, 2001

Clinical significance of lipid disorders and atherosclerosis in metabolic syndrome

Ken-ichi Aihara

Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The cardiovascular disease has been increasingly recognized over the last decade. The metabolic syndrome is associated with increased risk for development of dyslipidemia leading to atherosclerosis. In addition to healthy lifestyle promotion, treatment of atherogenic dyslipidemia using lipid lowering agents such as fibrates and statins is useful. In fact, bezafibrate reduces the incidence of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome during long-term follow-up. Early detection of atherosclerosis including endothelial dysfunction is very important strategy for preventing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome. We attempt to establish multiphasic health testing system (Anti-Aging Medical Center : AAMC) using recently-developed devices for medical diagnosis in Tokushima University Hospital.

Key words: cardiovascular disease, dyslipidemia, atherosclerosis, multiphasic health testing system