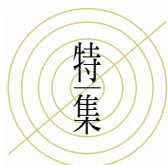


Vascular Street



第10回 Metabolic Cardiology

「メタボリック症候群と新しいバイオマーカーの関連性」



【座 長】福岡大学医学部 心臓・血管内科学 教授 朔啓二郎先生
 【特別講演】久留米大学医学部 地域医療連携講座 教授 足達寿先生

【シンポジスト】

医療法人佐田厚生会 佐田病院 副院長 仁位隆信先生

福岡大学病院循環器内科 小川正浩先生、上原吉就先生、西川宏明先生、岩田敦先生、杉原充先生、池周而先生
 福岡大学病院卒後臨床研修センター 河村彰先生 福岡大学病院救命救急センター 佐光英人先生

はじめに

今日は、久留米大学の足達寿先生に、「メタボリックシンドロームと新しいバイオマーカーの関連性—疫学的な検討—」というタイトルで、ご講演をお願いしています。先生のご略歴を簡単にご紹介します。昭和59年に久留米大学医学部をご卒業後、第3内科に入局されてます。平成8年から2年間ミネソタ大学の公衆衛生学疫学部門にご留学され、久留米大学心臓・血管内科部門の助教授を経て、平成22年に久留米大学医学部地域医療連携講座の教授にご就任されてます。

足達 今日、お招きいただきまして本当に有り難うございました。私どもは、田主丸の疫学研究にたずさわっています。脳・血管疾患の疫学は久山町研究が有名で1961年から始まっていますが、田主丸の研究は1958年からです。3年ほど私どもの方が古いようです。久留米大学循環器内科は、初代教授の木村登先生

が田主丸と牛深という2つの地域を疫学研究の場として選ばれました。田主丸は久留米に近い農村の代表です。やはり、農村と漁村では違うのではないかと、牛深地区が2つ目の候補として選ばれたわけです。さて、この疫学研究のデータですが、この50年間の冠危険因子の経年変化を示します(図1)。これは男性のみ

の検診で、40歳から64歳のデータです。1958年の田主丸の健診データですが、コレステロールの平均値が152.5mg/dL、BMIは21.7と非常に低い時代でした。ただし、喫煙率は高い。今とは違った冠危険因子の分布でしたが、ご覧のようにコレステロールが次第に高くなってきて、2009年の5年前の検診で初めて200mg/dLを超えました。また、高血圧の治療は、年々増加していますが、血圧の治療が増えても血圧の値は頭打ちの状況です。しかも、拡張期血圧は降圧薬の処方一般的になっても徐々に高くなっています。肥満度(BMI)も増えてきて、5年前に24を超えてしまいました。ですから、先生方もよく経験されることだと思いますが、メタボが増えると、拡張期血圧が高くなり尿酸値も高くなるようです。

<冠危険因子の経年変化>

年	1958	1977	1982	1989	1999	2009
総コレステロール (mg/dl)	152.5	160.9	177.5	189.7	194.2	207.7
収縮期血圧 (mmHg)	132.9	128.8	133.2	131.0	131.6	132.0
拡張期血圧 (mmHg)	73.5	76.3	76.3	79.7	82.0	86.2
高血圧治療 (%)	3.0	4.0	5.0	7.0	20.0	33.4
BMI (kg/m ²)	21.7	22.7	23.0	23.3	23.7	24.1
尿酸 (mg/dl)	—	5.2	5.3	5.8	5.9	6.1
喫煙率 (%)	68.5	68.9	62.0	57.5	45.2	37.6

結果は平均値または%を示す 田主丸男性: 40~64歳

Adachi H, et al. FNS 2011

図 1

さて、心房細動 (AF) の患者数が増えているというのは、先生方も日常診療で感じられていると思いますが、実際に有病率は年齢が上がるに従って増加していきます。では、田主丸はどうかというと、1958年から検証しています。AFの頻度を示しますが(図2)、先ほど言いましたように男性のみですが、この黄色が実際のAFの数です。赤がパーセンテージになります。全体で見ますと、1999年の時にかなり増え、2009年には減った感じがありますが、それぞれの受診率が違いますので、若干右肩上がりです。65歳以上の男性では、人数的には右肩上がりに増え、パーセンテージもかなり昔に比べると増えています。では、なぜ、心房細動が増えたか?新潟大学の相沢先生が新潟 study を行われて、新潟県で心房細動がない人を4.5年間追跡した結果あります。メタボリック症候群があると心房細動になりやすいという論文ですが、

メタボリック症候群のコンポーネント別でもみましても、中性脂肪の高値をのぞきますと、肥満、高血圧、低HDL-C血症などメタボリック症候群の素因がある人ほど心房細動になりやすい。ですから、先ほど田主丸の検診でもAFが増えていましたが、やはりBMIが1958年では21程度だったのが、2009年には24以上になってます。肥満が心房細動の発症率に影響しているのではないかと考えております。

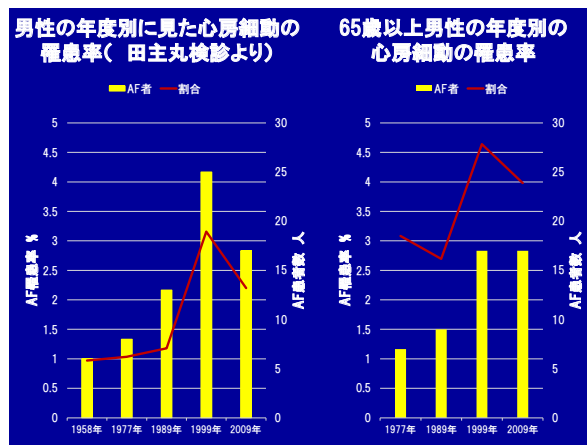


図 2

今日は第10回 Metabolic Cardiology の会ですから、メタボに関する研究室のデータをスライドにしてみました。炎症反応、特に高感度CRPというのは、メタボの必要条件ではないのですが、冠動脈の危険因子です。高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙という危険因子数が増えるに従い、高感度CRPは高くなりますが、動脈硬化の危険因子は、このような炎症のマーカーと関係があります。

脂肪組織の構成要素が5つ程ありまして、脂肪細胞、結合組織マトリックス、神経組織、間葉系血管細胞、免疫細胞等に構成要素が分かれています。脂肪細胞から分泌される物質がアディポサイトカインです。先生方、ご存知のレプチンやTNF- α 、IL-6等、このようなアディポサイトカインがたくさんありますが、ほとんどが脂肪細胞から出る悪玉ですが、アディポネクチンに関しては善玉だといわれています。私もとよく似た研究で、1977年から札幌医科大学がやっております端野・壮警町疫学研究ですが、アディポネクチンはHDL-Cと正に関連し、血糖とは負に関連しています。中性脂肪も負に関連しているということで、血圧やコレステロールにはあまり関係はな

いですね。肥満によるインスリン抵抗性発症機序(図3)をここに示しておりますけども、肥大した脂肪細胞があると、糖の取り込みが低下して、遊離脂肪酸の放出が増えます。そうしますと、遊離脂肪酸、レジスチンの産生が増加し、アディポネクチンが低下する。骨格筋への糖の取り込みが減少し、肝臓では糖の取り込みの低下や糖の放出が起こってくる。このような状況は骨格筋や肝臓でのインスリン情報を障害します。FA-CoAが増加すると、骨格筋ではIRS-1、肝臓ではIRS-2の機能障害を惹起してインスリン抵抗性が発症するといわれています。脂肪肝とアディポネクチンの関係も興味があります。脂肪肝および非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の患者さんでは、アディポネクチンの濃度は低下します。約80例のNASHの患者さんおよび19例の脂肪肝の患者さんのデータですが、男性でも女性でも脂肪肝(NASH)でアディポネクチンが低下していました。脂肪肝や、NASHが良くなると、アディポネクチンは当然上昇してくるため、治療の1つの目安にもなるという論文もあります。

肥満によるインスリン抵抗性発症機序

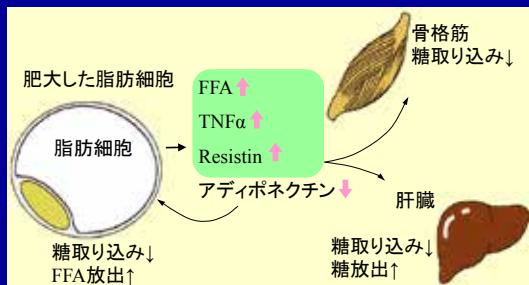


図 3

肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor:HGF) も、メタボリック症候群と強く関連していました。ウエスト系を4分割しますと、右に行くほど大きなウエスト径になります。縦軸が肝細胞増殖因子 HGF の濃度ですが、脂肪肝があると HGF は増えますが、ウエスト径が大きくなるほど HGF が高くなっている。HDL-C は逆に高いほど HGF はだんだん低くなるという結果です。メタボのコンポーネントの重積の1番強いところでは、HGF は高くなっているの、メタボのコンポーネントの重積とともに HGF が動いていく結果でした。

もう一つ、興味を持っておりましたのは、RLP コレステロールです。レムナントリポ蛋白は、カイロミクロンや VLDL が代謝、分解される際の間産物で、血中濃度が高値の場合は強力な動脈硬化の危険因子として注目されています。レムナントリポ蛋白は中性脂肪と強い相関があり、レムナントリポ蛋白は、トリグリそのものではないかと思われるぐらい強い相関係数を示します。メタボリック症候群の構成成分の重積が多ければ多いほど、レムナントが上がります。3つ以上ありますと、7.9mg/dL と非常に高い数字を示すという結果を報告しました(図4)。高レムナントリポ蛋白は、将来の粥腫の破綻(心臓突然死、心筋梗塞、心虚血の増悪の不安定化)の予測因子になります。いわゆるイベントの最終的なところは心臓突然死、心筋梗塞、心虚血の増悪の不安定化になります。中性脂肪を3分画に分けても、エンドポイントに関しましてはあまり差がなかったのですが、レムナントリポ蛋白に関しましては、3.3、3.3から5.1、5.1mg/dL 以上という3つの群に分けますと、5.1以上で非常に強い相関を示しています。一応、レムナントリポ蛋白というのは、保険も通っておりますので測れるのですが、どれくらいから危険かという、この論文が示す通り、だいたい5mg/dL を超えると良くないことはいえます。

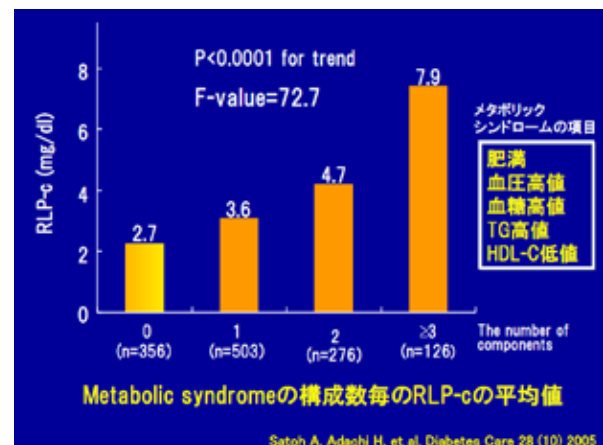


図 4

疫学研究ではホルモンも測定します。アルドステロンは、副腎から産生されますが、これは脳にも心臓にも血管にも働いています。1999年の田主丸の健診時に、1,235名の方が来られまして、そのときにすでに糖尿病の治療されているとか、糖尿病の疑いがある人147名を除外しました。その中から、1999年の時点でインスリン抵抗性がありそうな人、これは疫学的

にはHOMA-IRと言うのは1.73以上が疫学的にはインスリン抵抗性のある人ですが、1.73を超える123名をこの群から除きまして、その途中で亡くなった方、および、10年後の検診に来られなかった260名を除外し、縦断研究の対象者を564名に決めました。その状況で、アルドステロンの濃度は何に関係しているのか調査しました。BMI、ウエスト径、血糖、インスリン、HOMA-IR、中性脂肪ですが、いわゆるメタボの要因は、すべてアルドステロンと関連してました。有意だった因子を、ステップワイズ法でどれがアルドステロンに一番関連が強いかをみたスライド(図5)ですが、年齢が一番強く負に関連します。次に中性脂肪、そして、脂質異常症の薬を飲んでいる人、4番目に、インスリン抵抗性の指標でありますHOMA-IRと関連してました。アルドステロンとインスリン抵抗性は関係があるようです。アルドステロンの濃度を三分画しまして、1番低い群に対して高い群のインスリン抵抗性の進展の関連を調べました。モデルをたくさん作り、様々な要因を補正しても最終的にアルドステロンの濃度が低い群に比べて1番高い群では、1.71倍インスリン抵抗性に進展しました。結論としましては、アルドステロンはインスリン抵抗性に関連している。インスリン抵抗性がない人が、将来インスリン抵抗性になるということに関してアルドステロンは関係していることがわかったわけです。そうしますと、メカニズムは何かとよく聞かれますが、1)アルドステロンが過剰になると、インスリンのリセプターが下がって、そして血糖が上がってメタボになる、2)アルドステロンが上がるとカリウムが下がってインスリン抵抗性が上昇してメタボになる等色々あります。それで、抗アルドステロン薬によりインスリン抵抗性が改善するかという研究もやっている所です。

アルドステロン濃度の関連因子(Stepwise重回帰分析)

Parameters	beta	SE	p value
Age (years)	-0.015	0.002	<0.001
Triglycerides (mg/dl) [†]	0.193	0.040	<0.001
Medication for hyperlipidemia	0.218	0.095	0.021
HOMA index[†]	0.071	0.032	0.029

*Abbreviations: SE, Standard error, HOMA index, homeostasis model assessment index
[†]Log-transformed values were used in analyses.
 R²=0.083

Kumagai E, Adachi H, et al. Hypertension 58:1043-1048, 2011

図 5

長崎の五島列島から離れた所に宇久町というところがあります。久留米大学前教授の今泉先生が2002年に、宇久町で「人は血管とともに老いる」という話をされたところ、「ぜひとも、毎年検診にきてくれ」と言われたそうです。すぐに私が呼ばれて、「足達君、しばらく検診するよ」と言われて、地図を開いてみせていただきました。佐世保まで車で行って、車の中にいろいろな器械を詰め込みまして、そこから船に揺られること3時間半ぐらい行きまして住民検診を2002年から始めてます。早いもので12回やりまして、今年の7月にも2泊3日で第13回目をやるわけですけども、私も高齢になってきました。せつかくですから、色々なバイオマーカーを測定してます。その一つがグレリンです。実はグレリンは1999年に久留米大学教授の児島先生がラット及びヒトの胃から発見・同定したペプチドです。児島先生に相談に行きますと、グレリンを測ってみようかということになりました。グレリンは成長ホルモンの分泌促進のみならず、摂食を促進するという新しい機能を持っています。グレリンはインスリン抵抗性と関連するという報告もあります。語源ですが、英語でgrowと言うのが、インド・ヨーロッパの基語で、グレということらしいです。成長ホルモン(GH)を放出する、リリースを意味する言葉で、これを合わせてグレリンと命名されたようです。グレリンは、促進抑制という調節因子です。グレリンの作用として期待されるものとしては、食欲促進作用というものがあるということで、拒食症の治療に応用がされていると聞いておりますし、成長ホルモン分泌作用があるということで、老化予防にも応用されています。心臓では、心不全の改善薬に応用研究が進んで、エネルギー代謝改善作用に関しては、カヘキシア治療に応用されているという状況だと聞いています。各方面において、善玉のホルモンとして注目を浴びています。実際にこの島で測りますと、非常に少ないところや多い部分で非常にばらつきがあって、正規分布はしておりません。左側に偏ってまして、低い人は多いのですが、やはり高い人も中にはいるということで、これは完全な絶食状態で測っておりまして、島で検診すると皆さん真面目に絶食できます。グレリンが高くなればなるほどHOMA指数も下がってきます。メタボリックのコンポーネントの数の重積の度合いとグレリンの値を見てみますと、重積すればするほどグレリンの平均値

は少ないということで、これもきれいに右下さがりのデータを示しております。

最後に、EPA との関係をお話しします。宇久町はやはり漁村ですので、EPA を測定しました。デンマークの方々は EPA が非常に低く、一方、イヌイットの EPA は非常に高いわけです。心臓の病気の発症率がデンマークは34.7%、イヌイットは5.3%です。食べる内容によって全然違うようです。長崎の離島ではこの時は2009年と2010年にまたがりまして EPA/AA をみてみますと、男性では EPA/AA が0.66という数字で、女性では0.51ということでした。男女差では男性の方が高かったのですが、0.66という数字はいろいろ調べてみますと日本の一般的な EPA/AA に比べると高かったわけです。平均で0.5前後ですけど、ものすごく高いというわけではないですね。それで私たちは、微量アルブミン尿との関連を調べてみました。すると、EPA が負に関連するわけです。DHA も、EPA/AA も負に関連するわけです。要するに、微量アルブミン尿が出ている人は、EPA/AA が低いという結果でした。これも、有意に残ったファクターをステップワイズ法でやってみますと、収縮期血圧が1番に、その次に高感度 CRP、3番目に EPA/AA が低いということになりました。微量アルブミン尿が出ているということは30mg/dl 以上出ているということになるのですが、そうするとたくさん出ている人は EPA は低いし、EPA/AA も低いという結果でした。微量アルブミン尿が陽性になるにはどのくらいのカットオフ値であるかというのを見てみると、0.35でカットオフ値がありまして、先生方もご存知の通り、微量アルブミン尿とメタボリック症候群というのは関連があり、メタボのファクターが増えるに従って、微量アルブミン尿が出て、EPA/AA は、インスリン抵抗性は逆相関いたします。赤血球中の EPA/AA 比と HOMA-IR を調べてみますと、赤血球中の EPA/AA が上がりますと HOMA-IR は下がってくるということです。



朔 足達先生、大変面白い話、ありがとうございます。1958年からの田主丸研究ですが、先生が生まれる前からですね。ずっとそれを受け継いでこられて、ま

た最近では新しい宇久町研究もされています。メタボリック症候群の有病率の増加とともに、心房細動の罹患率も増えております。田主丸研究の成績から HGF、RPL-C、アルドステロンなどの新しいバイオマーカーは、メタボリック症候群と関連しています。宇久町の検診の結果から、グレリン、EPA/AA は、メタボリック症候群と関連しておりました。

佐光 救命センターの佐光です。ありがとうございました。アルドステロンのお話ですが、年齢や中性脂肪、脂質治療と関連があるということでした。血圧の因子は残ってなさそうでしたが、アルドステロンと高血圧は、先生の研究では証明されていないのでしょうか？

足達 よく聞かれます。メタボのファクターの中にも血圧が入っているのですが、多分、薬の影響があると考えます。

上原 循環器内科の上原です。グレリンに関してですが、年齢でかなり動く物質で、やはり若い時にインスリン抵抗性との関連が強いのでしょうか？また、インスリン抵抗性の、例えばどっちがどう影響するのかというのは何かわかってますか？メタボリックシンドロームの診断というのは、検診では腹囲で診断するのですか？

足達 ホルモンは必ず年齢とともに逆相関いたします。必ず年齢で補正しないとイケないのですが、この田主丸の検診でもそうですけど、宇久町の健診でも40歳以上、50歳以上とか、年齢で区切って、ある程度同じ条件の人だけを選んで分析すると違った結果が出るのかもしれない。しかし、島での検診で2泊3日で200人位の健診です。田主丸の場合は1年かけてやりますから、だいたい2,000人ちょっとですけど、区切って分析すると人数的に少ないものですから、詳細はちょっとわからないです。メタボの診断は、日本の方法で、腹囲85センチと90センチでやっておりますので。

河村 アルドステロンの話はとても興味深く聞かせていただきました。データを取られるときは RA 系の阻害薬などが入ってくるのですが、結局、アルドステ



ロンが高いとインスリン抵抗性があるのは、現象ではなくて原因であるとお考えですか？

足達 基本的には、田主丸で検診をした場合も島で検診した場合も、当日の薬は飲まないで下さいと言っています。疫学の世界では、横断研究から因果関係は見えない。縦断研究でデータが横断研究と変わらないデータが出ましたら、結果ではなくて原因であると考えます。ですから、私の場合はアルドステロンに関しましては、結果じゃなくて原因だと思っています。僕らの疫学の世界では、欧米のデータで、3年ぐらいでCHDの患者さんが何百人発症したとか、亡くなったとか、そういう事はまずありません。田主丸のデータで、10年ぐらい追跡しても10人いくかいかないか、そのように少ないCHDの死亡率で、レムナントリポ蛋白に関しましては、高血圧の進展に関係したというデータは、私どもはあるのですが、いわゆるエンドポイントになりますと、分析の対象にならないですね。

仁位 最近、学会でコレステロールの値、血圧の値、そういったことでずいぶん実際とは異なるとの意見が出て、それで患者さんから時々言われることがあるのですが、先生のお考えをちょっとお聞かせ頂けますか。

足達 私も外来で時々言われるようになりました。まず、認識がちょっと間違ってる事をまず伝えないといけません。「血圧高くてもいいんでしょ」みたいなことを平気で言う患者さんが増えてまいりました

ので。最近では新しく出た高血圧のガイドラインに従って、病態に応じた治療すべきですと、ガイドラインの表を横に置いて説明しています。患者さんは新聞や雑誌等で影響を受けやすいので注意してます。

朔 田主丸の喫煙率、1958年で68%ぐらい、それからどんどん下がってきています。心臓病発症率とかAFの発症率はどうでしょうか？喫煙が2分の1になって、メタボリックのファクターの変化をどのように解釈しますか？

足達 先日、日循のシンポジウムで先生に座長していただいた時に、発表したポイントです。他のファクターは全部悪くなっているのに、喫煙率だけが下がって、特に虚血性心臓病の発症率は、横ばいでほとんど変わらないわけです。実臨床をされている先生方は、また心筋梗塞が来たと、多分そういう感じで心筋梗塞が増えていると思われるのですが、数は増えていますが年齢で補正すると増えていない。唯一、大阪で吹田スタディがありますが、心筋梗塞は若干増えているとされてますが、久山町研究でも実際に増えていません。私どものデータで、初年度から15年、そして1977年から15年、1989年から15年ということで、15年ずつフォローアップしても心筋梗塞、突然死も含めて増えていない。それが、ひょっとするとこの前のシンポジウムのテーマのように、禁煙がそのような病気を低下させているのではないかとの内容だったのですが、ただ、あまりにも虚血性心臓病が少ない地区なので、明確ではないと考えます。

Prof. Saku's Commentary

縦断研究とは、曝露要因の観察（あるいは発生）時期と疾患（結果）の観察時期が異なるものです。前向き研究や後向き研究があります。横断研究では、曝露要因と疾患の間の時間的關係、つまり因果關係は決定することができませんが、他の研究調査に良いヒントを与える先行研究でもあります。腹部肥満は心房細動と関連するようです。これだけ多くの降圧薬が処方されているにも関わらず増えますね。臨床疫学のデータからメタボリックな因子を検討する足達先生の奥の深いデータをみせていただき感謝しました。先生のご研究がますます進化されることを願っています。