

初期冠動脈硬化病変進展における マルチプルリスクファクター症候群の臨床的意義

櫃本 孝志¹ 飯塚 卓夫¹ 高橋 真生¹
野池 博文¹ 大沢 秀文¹ 白井 厚治²

要 旨：冠動脈造影上狭窄を認めない47例を対象とし、血管内超音波で観察したプラークとマルチプルリスクファクター症候群の関連を検討した。プラーク面積率(%PA)はインスリン抵抗性(IR)の指標であるHOMA-IRと有意な正相関を認め、重回帰分析の結果、body mass indexとHOMA-IRが%PAに対する独立した寄与因子として選択された。さらに、IR症例において高率にプラークの質的異常を認めた。マルチプルリスクファクター症候群の上流にある肥満やIRが初期冠動脈硬化病変進展の重要な促進因子であると思われた。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 377-387)

Key words: multiple risk factors clustering syndrome, intravascular ultrasound, coronary plaque, insulin resistance, obesity

序 言

過栄養、運動不足はしばしば肥満、高脂血症、高血圧、糖尿病(耐糖能異常)等の冠危険因子を同一個体に重複するいわゆるマルチプルリスクファクター症候群を引き起こし、近年わが国においてもマルチプルリスクファクター症候群が重要な冠危険因子として認識されるようになってきた¹⁻⁴⁾。マルチプルリスクファクターを構成する個々の冠危険因子が冠動脈硬化病変進展に関与するのみならず、これらの冠危険因子の重複が心血管イベント発症の相対危険度を著しく上昇させること⁵⁾、さらにその上流にはインスリン抵抗性(insulin resistance: IR)や内臓脂肪蓄積に伴う生理活性物質(アディポサイトカイン)の分泌異常があり、IR/高インスリン血症⁶⁻⁸⁾やアディポサイトカインの分泌異常^{9,10)}と冠動脈疾患の関連が報告されている。一方、近年血管内超音波(intravascular ultrasound: IVUS)による観察結果より冠動脈造影上狭窄を認めない段階から高率にプラークが認められることが明らかにされており¹¹⁾、急性心筋梗塞や不安定狭心症などのいわゆる急性冠症候群の責任冠動脈の半数以上が50%以下の軽度から中

等度の狭窄病変より発生することや¹²⁾、予防医学の観点から考えても、冠動脈造影上狭窄を認めない段階より動脈硬化の存在を考えていくことが重要であると思われる。そこで本研究において、冠動脈造影上狭窄を呈さないような初期の冠動脈硬化病変進展におけるマルチプルリスクファクター症候群の意義をIVUSの観察結果から検討を行ったので報告する。

対 象

臨床症状、心電図、心臓超音波、心臓核医学検査等より虚血性心疾患を疑い当院にて冠動脈造影検査を施行するも、造影上は左右冠動脈ともに明らかな狭窄病変を認めなかった(ACC/AHA分類で25%以下の狭窄度)47症例を対象とした。なお、本研究施行に際し、術前に対象症例全例に本研究の主旨を十分説明し、口頭および文書による同意の得られた場合のみ検査を行った。また、本研究は高脂血症薬の服用歴のある症例をあらかじめ除外した。

方 法

(1) 冠危険因子

採血は前日の21時以降絶食とした空腹時に施行し

¹東邦大学医学部付属佐倉病院循環器センター

²東邦大学医学部付属佐倉病院内科

2004年10月12日受付 2005年5月12日受理

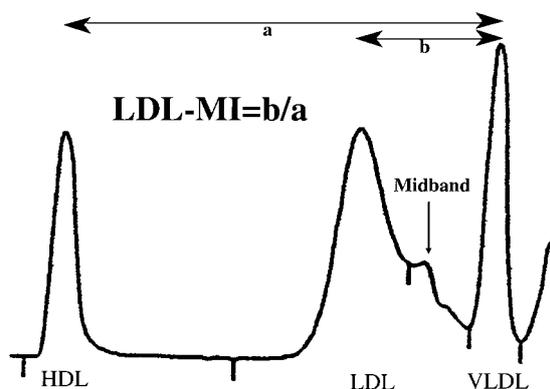


Figure 1 Estimation of LDL particle size and Midband lipoprotein.

The eluted lipoprotein patterns were recorded by polyacrylamide gel electrophoresis using a Lipophor system. LDL particle size was simply estimated based on an LDL migration index (LDL-MI). The LDL-MI was obtained by dividing the distance from the LDL peak to VLDL peak (b) by the distance from the HDL peak to VLDL peak (a), and when b/a was 0.40, LDL particle size was small. We also determined when the individual peak or shoulder was observed on VLDL side, the Midband was designated positive.

LDL: low-density lipoprotein, VLDL: very low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein

た。血清脂質値として総コレステロール (total cholesterol: TC) 値, 中性脂肪 (triglyceride: TG) 値, 高比重リポ蛋白コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C) 値を測定し, 低比重リポ蛋白コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C) 値を Friedewald の式¹³⁾より求め, 高脂血症は LDL-C 値 140mg/dl 以上, もしくは TG 値 150mg/dl 以上を満たすものと定義した。さらに, PAG disc 電気泳動 (Lipophor system, 常光) を用い, LDL 粒子サイズおよび Midband リポ蛋白の有無を判定し, 脂質の質的評価も行った。Mishima らの報告に基づいて LDL 相対移動度 (LDL migration index: LDL-MI) から LDL 粒子サイズを簡易測定し¹⁴⁾, 同値が 0.40 を超える時, 小粒子 LDL と判定した。また, LDL ピークの VLDL (very low-density lipoprotein: 超低比重リポ蛋白) 側に肩を有するもの, もしくは LDL と VLDL の間に独立したピークを持つものを Midband 陽性と判定した¹⁵⁾ (Fig. 1)。

喫煙に関しては 1 日 10 本以上の習慣性喫煙のある患者を喫煙歴ありとし, 高血圧は降圧剤内服治療中か, 収縮期血圧 140mmHg 以上もしくは拡張期血圧 90mmHg 以上, またはその既往を持つ例とした。糖尿病はその

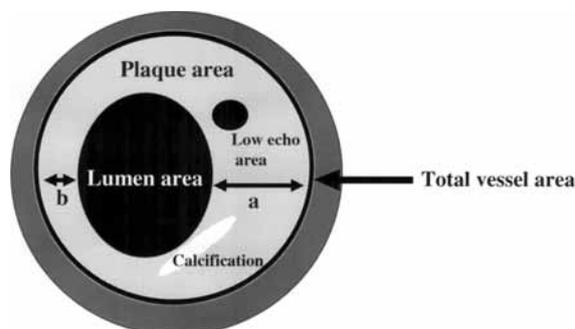


Figure 2 Estimation of IVUS study.

Plaque area: total vessel area – lumen area, %plaque area: (plaque area × 100)/total vessel area, eccentric plaque: b/a was 0.50.

既往もしくは空腹時血糖値が 126mg/dl 以上の例, 肥満度は body mass index (BMI) にて評価し, 日本肥満学会の診断基準に基づき同値が 25 以上で肥満と判断した。

(2) IR の評価

空腹時血糖値およびインスリン値を測定し, IR の指標である HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) 値 (空腹時血糖値 × 空腹時インスリン値 / 405) を求めた¹⁶⁾。一方, 近年 IR は糖尿病患者のみならず非糖尿病患者においてもその重要性が指摘されており, このため Oimatsu らの報告¹⁷⁾に基づき, 非糖尿病患者において HOMA-IR 値 1.73 をカットオフ値とし, さらに対象を 2 群に分け非糖尿病患者における IR の意義についても検討した。

(3) IVUS 所見の評価 (Fig. 2)

大腿動脈からのアプローチで Judkins 法により冠動脈造影検査を行った。ニトログリセリンを冠動脈内に注入後, 多方向にて観察し狭窄病変がないことを確認した後, 左主幹部から左前下行枝中間部までを IVUS (Boston Scientific 社製 Ultracross 30MHz, 2.9F もしくは Atlantis Plus 40MHz, 2.5F) にて観察した。

IVUS 画像は sVHS ビデオテープに記録し, 冠動脈造影終了後に同一人の計測者が解析を行った。中膜と外膜の境界をトレースし全血管面積を, 冠動脈内腔と内膜の境界をトレースし血管内腔面積を計測した。また, プラーク面積率 (%plaque area: %PA) はプラーク面

積 = 全血管面積 - 血管内腔面積)を全血管断面積で割ることにより算出した。一方、プラークの質的評価として偏心性、石灰化、低輝度プラークの存在を判定した。偏心性プラークは観察部位における最も厚いプラーク厚(A)とその対側のプラーク厚(B)の比を計測し、B/Aが0.5以下の場合偏心性プラークと判断した。

(4) %PAの評価方法

本研究においては機械を用いた自動引き抜きではなく、用手による引き抜きによりIVUSの観察を行ったため、容積解析は施行できず、比較検討は個々の症例の最大%PAとなる一断面を用いて行った。なお、評価断面は、観察範囲内でプラークの検出された断面を任意に複数箇所選択した後、それぞれの断面における%PAを算出し、同値が最大となる断面とした。

(5) 統計学的検討

データの数値は平均値±標準偏差で表記した。2群間の連続変数の比較はt検定を、比率の比較にはMann-Whitney U testを行った。相関関係の検定にはPearsonの相関係数を用い、多変量解析は重回帰分析にて行った。統計上の有意性はp値が0.05未満とした。

結 果

(1) 患者背景

患者背景をTable 1に示す。対象患者全例においてプラークが検出され、平均の%PAは23±15%であった。また、偏心性プラークを30例(64%)、石灰化病変を15例(32%)、低エコー輝度プラークを7例(15%)に認めた。IRと冠危険因子の関係をTable 2に示す。非糖尿病患者におけるIR症例はNon-IR症例に比べ肥満や高脂血症患者を有意に多く認め、脂質データとして有意な高コレステロール血症および高TG血症、さらに小粒子LDLやMidbandリポ蛋白陽性例を高率に検出した。一方、糖尿病例においては高血圧患者を多く認め、脂質データとしては有意な高TG血症とともに小粒子LDLやMidbandリポ蛋白陽性例を高率に検出した。同一個体の冠危険因子保有数(肥満、高脂血症、高血圧、糖尿病)とHOMA-IRの相関関係をFig. 3に示す。両者の間には有意な正相関(相関係数 = 0.68, $p < 0.0001$)を認め、冠危険因子の重複とIRの関連が示された。

Table 1 Baseline clinical characteristics

Age (years)	57±11
Sex (male/female)	29/18
Coronary risk factor	
Obesity (BMI ≥ 25)	16/47 (34)
Hyperlipidemia	30/47 (64)
Hypertension	23/47 (49)
DM	7/47 (15)
Smoking	23/47 (49)
IVUS results	
Total vessel area (mm ²)	17±5
Plaque area (mm ²)	4±3
%plaque area (%PA) (%)	23±15
Quality	
Eccentric	30/47 (64)
Calcification	15/47 (32)
Low echo area	7/47 (15)

Continuous values are mean±SD. (): %.
BMI: body mass index, DM: diabetes mellitus

(2) 冠危険因子と%PAの関係

%PA 20%で対象を2群に分け、冠危険因子との関係を比較検討した(Table 3)。2群間で年齢、性に差を認めなかったが、肥満、高脂血症、高血圧、糖尿病、喫煙者の割合を%PA高値症例において有意に多く認めた。血清脂質値に関しては、TC値およびLDL-C値は2群間で差を認めなかったが、%PA高値症例においてTG値は有意に高値、HDL-C値は有意に低値であり、さらに小粒子LDLやMidbandリポ蛋白検出例を有意に多く認めた。同一個体の冠危険因子保有数と%PAの相関関係をFig. 4に示す。両者の間には有意な正相関(相関係数 = 0.63, $p < 0.0001$)を認めた。

(3) IRと%PAの関係

HOMA-IRと%PAの相関関係をFig. 5に示す。HOMA-IRと%PAの間には有意な正相関(相関係数 = 0.61, $p < 0.0001$)を認めた。また、糖尿病患者および非糖尿病患者におけるIR症例はNon-IR症例に比べ%PAは有意に高値(26±15, 35±13 vs 15±10%, $p < 0.05$, < 0.0001)であった(Fig. 6)。

(4) %PAおよびプラーク面積に対する重回帰分析

%PAと関連を認めた9因子(BMI, TG, HDL-C, 小粒子LDL, Midband, 高血圧, 糖尿病, 喫煙, HOMA-

Table 2 IR and coronary risk factors

	Non-DM		DM (n = 7)
	Non-IR (n = 25)	IR (n = 15)	
Age (years)	57±11	57±12	60±9
Sex (male/female)	12/13	11/4	6/1
Coronary risk factor			
Obesity	5/25 (20)	8/15 (53)*	3/7 (43)
Hyperlipidemia	13/25 (52)	14/15 (93)**	4/7 (57)
Hypertension	6/25 (24)	8/15 (53)	5/7 (71)*
Smoking	9/25 (36)	9/15 (60)	5/7 (71)
Lipid data			
Total cholesterol (mg/dl)	198±31	240±27***	200±35
Triglyceride (mg/dl)	100±45	201±93#	179±90**
HDL cholesterol (mg/dl)	55±13	48±15	49±19
LDL cholesterol (mg/dl)	123±31	152±24***	112±38
Small sized LDL	5/25 (20)	12/15 (80)#	4/7 (57)
Midband	10/25 (40)	13/15 (87)**	6/7 (86)*

*p < 0.05 vs. Non-IR, **p < 0.01 vs. Non-IR, ***p < 0.01 vs. DM, #p < 0.001 vs. Non-IR.

Continuous values are mean±SD. (): %.

IR: insulin resistance

IR was determined when HOMA-IR levels were > 1.73.

Abbreviations as in Fig. 1 and Table 1.

IR)を説明変数とし従属変数である%PAに対する重回帰分析を行った。BMI(p < 0.01)とHOMA-IR(p < 0.05)が%PAに対する独立した寄与因子として選択された (Table 4A)。

また、従属変数をブランク面積にした重回帰分析も行ったが、%PAの解析結果と同様にBMI(p < 0.01)とHOMA-IR(p < 0.05)がブランク面積に対する独立した寄与因子として選択された (Table 4B)。

(5) IRとブランクの質的異常

IRとブランクの質的異常の関連をTable 5に示す。糖尿病患者および非糖尿病患者におけるIR症例は、偏心性、石灰化、低エコー輝度の存在等ブランクの質的異常を、Non-IR症例に比べ多く認めた。

考 察

マルチプルリスクファクター症候群と動脈硬化進展機構の関連を示したシエーマをFig. 7に示した。本研究結果においてマルチプルリスクファクター症候群を構成する各種冠危険因子は%PA高値症例で有意に多く

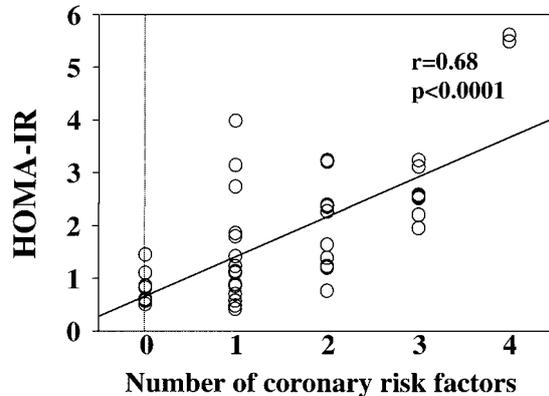


Figure 3 Correlation between the number of coronary risk factors in an individual and HOMA-IR.

Coronary risk factors: Hypertension, Hyperlipidemia, DM, Obesity, HOMA-IR: homeostasis assessment insulin resistance; (fasting blood sugar × fasting immunoreactive insulin)/405.

認められ、さらにこれらの冠危険因子の重複が%PAの上昇と有意に関係することが示された。一方、重回帰分析の結果、BMIとHOMA-IRが冠動脈%PAやブランク面積に対する独立した寄与因子として選択され、マル

Table 3 Relation between %PA and coronary risk factors

	%PA < 20% (n = 24)	%PA ≥ 20% (n = 23)	p value
Age (years)	55±12	60±9	NS
Sex (male/female)	12/12	17/6	NS
Coronary risk factor			
Obesity (BMI ≥ 25)	3/24 (13)	13/23 (57)	0.001
Hyperlipidemia	10/24 (42)	20/23 (87)	< 0.05
Hypertension	10/24 (42)	13/23 (57)	< 0.05
DM	2/24 (8)	5/23 (22)	< 0.05
Smoking	7/24 (29)	16/23 (70)	< 0.01
Lipid data			
Total cholesterol (mg/dl)	208±30	215±41	NS
Triglyceride (mg/dl)	109±65	180±88	< 0.01
HDL cholesterol (mg/dl)	57±13	47±15	< 0.05
LDL cholesterol (mg/dl)	129±28	132±38	NS
Small sized LDL	2/24 (8)	8/23 (35)	< 0.05
Midband	11/24 (46)	18/23 (78)	< 0.05

Continuous values are mean±SD. (): %.
Abbreviations as in Fig. 1 and Table 1.

チプルリスクファクター症候群の上流に位置する肥満やIRが初期冠動脈プラーク形成に対する重要な促進因子であることが示唆された。さらにIR症例に関しては、非糖尿病患者においても有意な%PAの上昇を認めるのみならず、プラークの質的異常も高率に認めた。

(1) 初期冠動脈硬化病変進展からみたマルチプルリスクファクター症候群に対する治療戦略

本研究結果において、マルチプルリスクファクター症候群を構成する各種冠危険因子は%PA高値症例で有意に多く認められ、さらにこれらの冠危険因子の重複が%PAの上昇と有意に関係することから、初期冠動脈硬化病変進展予防のためには個々の冠危険因子を一つでも多く減らしていく治療法が選択肢の一つとして挙げられる。

しかしながら、重回帰分析の結果、肥満度やIRといったマルチプルリスクファクター症候群の上流に位置するこれらの因子が独立した寄与因子として選択されたことから考えると、上流に位置するこれらの因子に対する治療を優先させることが、本疾患を包括的に管理することになり、根本的な治療につながってくるものと思われる。すなわち、継続した食事、運動療法

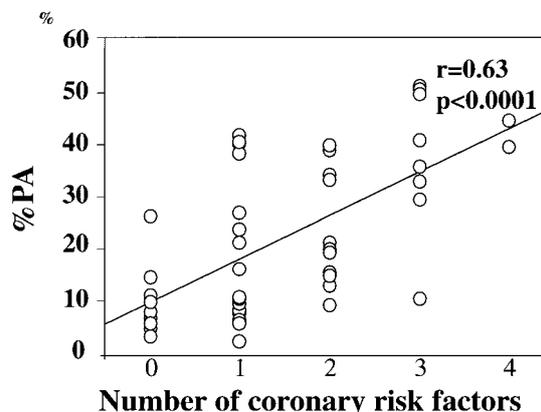


Figure 4 Correlation between the number of coronary risk factors in an individual and %PA.

(有酸素運動)が初期冠動脈硬化病変進展予防のための重要な治療法であり、また、薬物を投与する場合もIR改善作用を意識した選択が必要であると考えられる。

一方、高コレステロール血症が最も重要な冠危険因子の一つであることは、多くの臨床研究から明らかにされているが¹⁸⁻²¹⁾、本研究においてはコレステロール値と%PAとの間に有意な関係はなく、%PA高値症例においては有意な高TG血症と低HDL-C血症を認め、さら

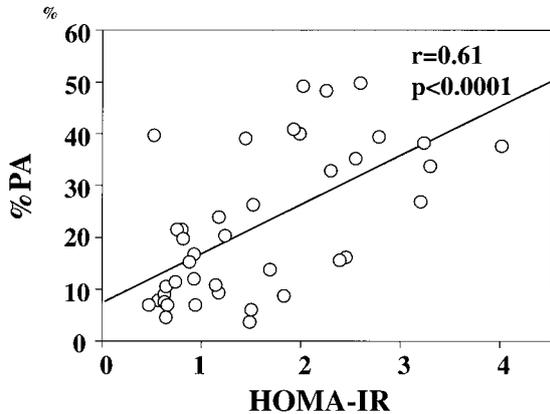


Figure 5 Correlation between HOMA-IR and %PA. Abbreviations as in Table 1 and Fig. 3.

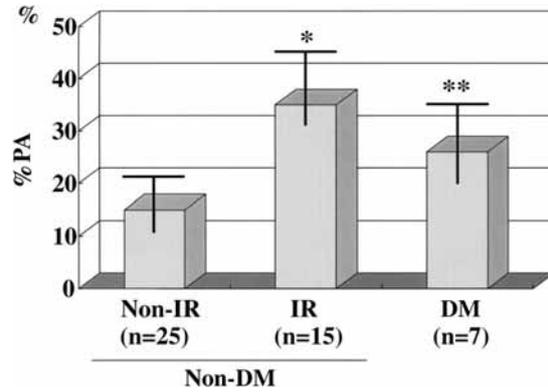


Figure 6 IR and %PA. Non-IR: 15 ± 10 , IR: 35 ± 13 , DM: 26 ± 15 . * $p < 0.0001$ vs. Non-IR, ** $p < 0.05$ vs. Non-IR. Bars were expressed \pm SD. Abbreviations as in Table 1 and Table 2.

Table 4 Results of multiple regression analysis

A

	Partial regression coefficient (b)	Standard error of b (SE)	t value (b/SE)	p value
Explanatory factor				
BMI	5.9	1.8	3.3	< 0.01
HOMA-IR	1.6	0.7	2.4	< 0.05
Subordinate factor				
%PA				

$R^2 = 0.66$ F value = 9.0 p value < 0.0001 (n = 47)

B

	Partial regression coefficient (b)	Standard error of b (SE)	t value (b/SE)	p value
Explanatory factor				
BMI	0.34	0.11	3.2	< 0.01
HOMA-IR	0.59	0.26	2.3	< 0.05
Subordinate factor				
%PA				

$R^2 = 0.50$ F value = 10.5 p value < 0.0001 (n = 47)

Explanatory factors: BMI, triglyceride, HDL cholesterol, small sized LDL, midband, hypertension, DM, smoking, HOMA-IR. Abbreviations as in Table 1 and Fig. 3.

に高TG血症下に出現してくる小粒子LDLやMidbandリポ蛋白などの動脈硬化惹起性リポ蛋白が有意に多く検出された。高コレステロール血症が重視すべき冠危険因子であることは疑いのない事実であるが、本邦における報告によると必ずしも虚血性心疾患患者のコレステロール値は高くないことが示されている^{22,23)}。した

がって本研究結果と併せて考えると、冠イベント発症予防のためには、コレステロール値単独で治療を開始するのではなく、TG値やHDL-C値、さらにはその背景にある脂質の質的異常等IRに関連する脂質代謝異常を考慮し、コレステロール値の管理目標値を設定していく必要があるものと思われる。

Table 5 Relation between IR and abnormality of plaque quality

	Non-DM		DM (n = 7)
	Non-IR (n = 25)	IR (n = 15)	
Eccentric	12/25 (48)	12/15 (80)	6/7 (86)
Calcification	5/25 (20)	6/15 (40)*	4/7 (57)
Low echo area	0/25 (0)	5/15 (33)**	2/7 (29)***

*p < 0.05 vs. Non-IR, **p = 0.001 vs. Non-IR, ***p < 0.001 vs. Non-IR.
Abbreviations as in Fig. 3, Fig. 6, Table 1 and Table 2, () : %.

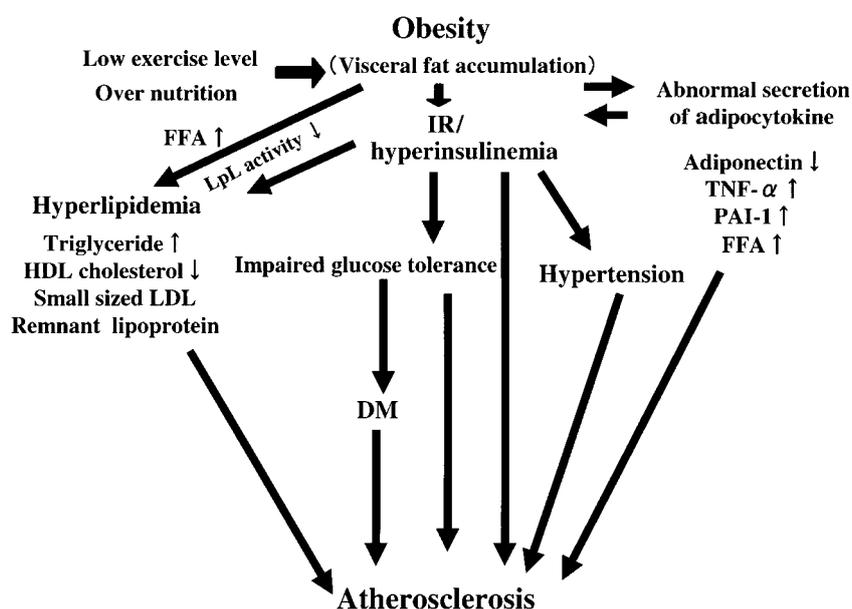


Figure 7 The pathophysiology of multiple risk factors syndrome in atherosclerosis.
TNF- α : tissue necrosis factor, PAI-1: plasminogen activator-1, FFA: free fatty acid, LpL: lipoprotein lipase
Abbreviations as in Fig. 1, Table 1 and Table 2.

(2) 冠動脈プラーク形成に対する肥満の関与

肥満により脂肪細胞は肥大化し全身に脂肪蓄積を来すが、近年、特に内臓脂肪蓄積に伴うアディポサイトカインの分泌異常が動脈硬化の進展に関与することが報告されており、その主要な機序の一つとしてアディポサイトカインの分泌異常とIRの関連が指摘されている。肥満者ではIRが増悪していることはよく知られており、Baronらは肥満者においてはインスリンによる下肢骨格筋の血流増加が非肥満患者に比べ低下していると報告し²⁴⁾、一方、各種アディポサイトカインが、インスリンのシグナル伝達を障害してIRの出現に関与し

ていることが報告されている²⁵⁻²⁷⁾。さらに、代表的なアディポサイトカインの一つであるアディポネクチンはそれ自体が抗動脈硬化作用を有すること²⁸⁻³⁰⁾など、現在まで肥満、特に内臓脂肪蓄積によるアディポネクチンレベルの低下と動脈硬化進展機構の関連が複数報告されている。このように本研究結果においてBMIが初期冠動脈プラーク形成に対する重要な促進因子として挙げられた背景には、肥満度の上昇による体内脂肪の蓄積、特に内臓脂肪の蓄積がアディポサイトカインの分泌異常とともにIRを引き起こすことにより冠動脈プラーク形成に関与している可能性が考えられる。

さらに肥満は酸化ストレス^{31, 32)}, 炎症^{33, 34)}, 血栓形成³⁵⁾とも深く関係していることも知られており, したがって, 肥満により引き起こされた脂肪細胞の異常がプラークの不安定化も引き起こすことで, 急性冠症候群発症の重要な危険因子になるものと考えられ, 早期よりの肥満の是正の必要性が示唆される。

(3) 冠動脈プラーク形成に対するIRの関与

血管内皮機能障害は粥状動脈硬化発症の主要因であり, 各種冠危険因子が血管内皮機能障害に関与していることが知られているが, IR状態においても血管内皮機能異常が認められることが報告されている^{36, 37)}。ShinozakiやKashiwagiらはIR下において血管内皮特異的にNO産生障害とNAD(P)Hオキシダーゼ活性化による活性酸素の過剰産生を認め, さらにインスリンがNAD(P)Hオキシダーゼ活性化を上昇させ得ることを報告しており, IRによる内因性高インスリン血症が血管内皮における酸化ストレス亢進を介して内皮機能障害に関与する可能性を示している³⁸⁻⁴⁰⁾。さらに高インスリン血症に伴うインスリンの血管平滑筋に対する増殖の関与⁴¹⁾や, IR下において出現する小粒子LDLやMidbandリポ蛋白などの動脈硬化惹起性リポ蛋白の存在⁴²⁻⁴⁶⁾, 食後の過血糖^{47, 48)}, 炎症⁴⁹⁾などの要因が初期の冠動脈硬化病変形成に関与しているものと考えられる。

一方, 冠動脈硬化病変は, 網膜症や腎症などの細血管障害と異なり, 進行した糖尿病患者のみならず軽症の糖尿病や, 耐糖能異常の段階におけるIR下での代償性の高インスリン血症を呈している段階から高率に発症してくることが近年の疫学研究から明らかにされている^{47, 48)}。本研究結果においても, 非糖尿病患者のIR症例は, 糖尿病患者と同等以上に%PAは高値であり, このことはIRが空腹時血糖値の上昇する以前の段階より重要な初期冠動脈硬化病変進展の促進因子であるものと理解できる。さらにIR症例においては偏心性, 石灰化, 低エコー輝度を示すプラークを有意に多く認めた。YamagishiらはIVUSによる前向き検討の結果, 急性冠症候群を発生するプラークの特徴としてプラーク面積の上昇(平均%PA > 67%), 偏心性病変, 内部にエコー輝度の不均一性を伴うなどの所見が認められることを示し⁵⁰⁾, Farbらは病理学的検索にて心臓突然死した患者の冠動脈責任病変のプラーク破裂部位には石灰

化が69%に存在することを報告している⁵¹⁾。したがって, 本研究結果より得られたIR症例のプラーク所見は今後プラーク破裂を引き起こす危険性を示しているものと思われ, 空腹時血糖値が上昇する以前の段階から, IRを認める症例に対しては, 糖尿病患者と同様に早期よりの積極的なプラーク安定化を目的とした治療の必要性が考えられる。

本研究の限界

本研究対象患者は冠動脈疾患を疑い冠動脈造影検査を施行された症例であり, その結果の解釈には注意を要する。IVUSでの観察は左冠動脈の限られた部位での検討であり, 冠動脈硬化病変進展のすべてを反映しているものではないと思われるが, IVUSは冠動脈造影よりさらに侵襲的な検査であり, ガイドワイヤーやIVUSプローブによる冠動脈損傷を避けるために, 本研究の観察部位は解剖学的に屈曲の少ない左主幹部から左前下行枝中間部までに限った。また, 今後は三次元エコーを用いてプラーク体積や血管リモデリングの評価も加えさらに詳細に検討していく必要があるものと考えられた。

生体のIRの評価法としてはグルコースクランプ法が現在最も信頼できる方法であると考えられているが, 手技が煩雑であり, 日常臨床で行った本研究においては, より簡易的である程度の信頼性を持つHOMA-IR値を用いてIRの評価を行った。また, 本研究はBMIを体内脂肪蓄積の指標としたが, 今後マルチブルリスクファクター症候群, すなわち近年世界的に提唱されているmetabolic syndromeの病態の本幹と考えられている内臓脂肪蓄積の意義を明らかにするため, 内臓脂肪量やアディポサイトカインに関する検討も行っていく必要があるものと考えられた。

結 論

マルチブルリスクファクター症候群は初期冠動脈硬化病変進展に対する重要な促進因子であり, 特にその上流に位置する肥満やIRが病態の重要な役割をなしているものと考えられた。心血管イベント発生予防のため肥満, IR症例に対する継続的な食事, 運動療法, さらに薬物を含めた早期よりの積極的な治療の必要性が示唆された。

文 献

- 1)Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, **37**: 1595–1607.
- 2)DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991, **14**: 173–194.
- 3)Kaplan NM: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 1989, **149**: 1514–1520.
- 4)Matsuzawa Y: Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes Metab Rev*, 1997, **13**: 3–13.
- 5)Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K et al: Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study. *Jpn Circ J*, 2001, **65**: 11–17.
- 6)Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D et al: Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation*, 1996, **93**: 1809–1817.
- 7)Psirogiannis AJ, Alexopoulos DS, Kyriazopoulou VE et al: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in patients with coronary artery disease independent of obesity. *Angiology*, 1998, **49**: 607–612.
- 8)Matsumoto K, Kizaki Y, Fukae S et al: Insulin resistance and coronary risk factors in Japanese type 2 diabetic patients with definite coronary artery disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 2001, **51**: 181–186.
- 9)Hashi K, Ouchi N, Kihara S et al: Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **43**: 1195–2000.
- 10)Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 85–89.
- 11)Mintz GS, Painter JA, Pichard AD et al: Atherosclerosis in angiographically “normal” coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol*, 1995, **25**: 1479–1485.
- 12)Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation*, 1995, **92**: 657–671.
- 13)Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972, **18**: 499–502.
- 14)Mishima Y, Ando M, Kuyama Y et al: A simple method for identifying particle size of low-density lipoprotein using PAG electrophoresis: comparison between LipoPhor™ and LipoPrint LDL™ systems. *J Jpn Atheroscler Soc*, 1997, **25**: 67–70.
- 15)Hitsumoto T, Yoshinaga K, Noike H et al: Clinical significance of preheparin serum lipoprotein lipase mass in coronary vasospasm. *Jpn Circ J*, 2001, **65**: 539–544.
- 16)Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, **28**: 412–419.
- 17)Oimatsu H, Saitoh S, Ura N et al: A practical index for evaluation of insulin resistance. *J Jpn Diabet Soc*, 2000, **43**: 205–213.
- 18)Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW et al: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*, 1986, **256**: 2835–2838.
- 19)Stamler J, Wentworth D, Neaton JD: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *JAMA*, 1986, **256**: 2823–2828.
- 20)Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **344**: 1383–1389.
- 21)Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995, **333**: 1301–1307.
- 22)Hitsumoto T, Yoshinaga K, Aoyagi K et al: Association between preheparin serum lipoprotein lipase mass and acute myocardial infarction in Japanese men. *J Atheroscler Thromb*, 2002, **9**: 163–169.
- 23)Miyake Y: Risk factors for non-fatal acute myocardial infarction in middle-aged and older Japanese. *Fukuoka Heart Study Group. Jpn Circ J*, 2000, **64**: 103–109.
- 24)Baron AD, Brechtel G: Insulin differentially regulates systemic and skeletal muscle vascular resistance. *Am J Physiol*, 1993, **265**: E61–67.
- 25)Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A et al: IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 1996, **271**: 665–668.
- 26)Maeda N, Shimomura I, Kishida K et al: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30.

- Nat Med, 2002, **8**: 731–737.
- 27) Lopez-Alemayn R, Redondo JM, Nagamine Y et al: Plasminogen activator inhibitor type-1 inhibits insulin signaling by competing with $\alpha v\beta 3$ integrin for vitronectin binding. *Eur J Biochem*, 2003, **270**: 814–821.
- 28) Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999, **100**: 2473–2476.
- 29) Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al: Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 2001, **103**: 1057–1063.
- 30) Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al: Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*, 2002, **105**: 2893–2898.
- 31) Fenster CP, Weinsier RL, Darley-Usmar VM et al: Obesity, aerobic exercise, and vascular disease: the role of oxidant stress. *Obes Res*, 2002, **10**: 964–968.
- 32) Morrow JD: Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 368–370.
- 33) Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T et al: The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, **27**: 443–449.
- 34) Saijo Y, Kiyota N, Kawasaki Y et al: Relationship between C-reactive protein and visceral adipose tissue in healthy Japanese subjects. *Diabetes Obes Metab*, 2004, **6**: 249–258.
- 35) De Pergola G, Pannaciuilli N: Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest*, 2002, **25**: 899–904.
- 36) Steinberg HO, Chaker H, Leaming R et al: Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implication for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 2601–2610.
- 37) 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**: 1784–1788.
- 38) Shinozaki K, Kashiwagi A, Nishio Y et al: Abnormal biopterin metabolism is a major cause of impaired endothelium-dependent relaxation through nitric oxide/ O_2^- imbalance in insulin-resistant rat aorta. *Diabetes*, 1999, **48**: 2437–2445.
- 39) Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y et al: Free radical production in endothelial cells as a pathogenetic factor for vascular dysfunction in the insulin resistance state. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, **45**: 199–203.
- 40) Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y et al: Endothelium-specific activation of NAD(P)H oxidase in aortas of exogenously hyperinsulinemic rats. *Am J Physiol*, 1999, **277**: E976–983.
- 41) Stout RW: Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care*, 1990, **13**: 631–654.
- 42) Tashiro J, Nishide T, Shinomiya M et al: The “midband” lipoprotein is a coronary risk factor in Japanese patients with familial hypercholesterolaemia. *Scand J Clin Lab Invest*, 1993, **53**: 335–338.
- 43) Takeichi S, Yukawa N, Nakajima Y et al: Association of plasma triglyceride-rich lipoprotein remnants with coronary atherosclerosis in cases of sudden cardiac death. *Atherosclerosis*, 1999, **142**: 309–315.
- 44) Austin MA, Krauss RM: Genetic control of low-density-lipoprotein subclasses. *Lancet*, 1986, **2** (8507): 592–595.
- 45) Krauss RM: Heterogeneity of plasma low-density-lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol*, 1994, **5**: 339–349.
- 46) Koba S, Hirano T: Small dense low-density lipoprotein in Japanese men with coronary artery disease. *Ann Intern Med*, 2000, **132**: 762.
- 47) The DECODE study group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet*, 1999, **354**: 617–621.
- 48) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1999, **22**: 920–924.
- 49) Agrawal A, Cha-Molstad H, Samols D et al: Transactivation of C-reactive protein by IL-6 requires synergistic interaction of CCAAT/enhancer binding protein beta (C/EBP beta) and Rel p50. *J Immunol*, 2001, **166**: 2378–2384.
- 50) Yamagishi M, Terashima M, Awano K et al: Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**: 106–111.
- 51) Farb A, Burke AP, Tang AL et al: Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*, 1996, **93**: 1354–1363.

Clinical Significance of Multiple Risk Factors Clustering Syndrome in Early Stage Coronary Atherosclerosis

Takashi Hitsumoto,¹ Takuo Iizuka,¹ Mao Takahashi,¹ Hirofumi Noike,¹ Hidefumi Ohsawa,¹ and Kohji Shirai²

¹Cardiovascular Center, Sakura Hospital, Toho University School of Medicine, Chiba, Japan

²Internal Medicine, Sakura Hospital, Toho University School of Medicine, Chiba, Japan

Key words: multiple risk factors clustering syndrome, intravascular ultrasound, coronary plaque, insulin resistance, obesity

We examined intravascular ultrasound (IVUS) for angiographically non-demonstrable coronary atherosclerosis and clarified clinical significance of multiple risk factors clustering syndrome in an early stage of coronary atherosclerosis. There were 47 patients with normal coronary artery diagnosed by coronary angiography were enrolled. IVUS observing the left coronary artery, the max %plaque area (%PA) was calculated and/or determined. There were significantly positive correlations between the number of coronary risk factors in an individual and homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) as a marker of insulin resistance (IR) and %PA ($r = 0.63, 0.61, p < 0.0001, < 0.0001$). Furthermore, multiple regression analysis showed that body mass index and HOMA-IR were independent variables for %PA ($p < 0.01, < 0.05$). On the other hand, patients with IR had a high incidence of eccentric, calcified and low echo plaque. These results indicate that multiple risk factors clustering syndrome, especially, obesity and IR hold the key to progression of coronary atherosclerosis in an early stage. (J Jpn Coll Angiol, 2005, **45**: 377–387)