

## 循環器疾患診療におけるメタボリックシンドローム

代田 浩之 鬼柳 尚 宮崎 哲朗

**要 旨：**内臓脂肪の蓄積を病態の中心とし、軽度の冠危険因子の集積した病態であるメタボリックシンドロームが世界の心血管病と糖尿病の急増を引き起こしつつある。運動不足と過剰なカロリー摂取に基づく肥満の世界的な流行がその主要な原因と考えられている。肥満に基づく心血管系のリスクをより明確に表現して、その流行に歯止めをかけるべく、IDFが中心となってメタボリックシンドローム診断基準は策定された。一方、すでに循環器疾患を発症している症例において、メタボリックシンドロームを診断することの意義は少ないのではないかとの議論もあったが、冠動脈疾患においてメタボリックシンドロームを合併したグループの予後が悪いことが相次いで報告され、このグループにはより積極的な2次予防介入が必要なことから、その意義は低くないと考えられる。これらの是正のための食事、運動療法が2次予防においても重要であることはいうまでもない。特に、運動、食事指導、禁煙、ストレスマネジメントなどで構成される心臓リハビリテーションはメタ解析で25%の生命予後改善効果が示されており、メタボリックシンドロームの症例への貢献が大きいと考えられる。一方、薬物療法においてはエビデンスの蓄積が少ないこともあり、いまだ議論の余地がある。現状では、メタボリックシンドロームの各コンポーネントに対する治療薬を適宜用いることとなる。今後、前向きな臨床試験によって、さらなるエビデンスの蓄積が期待される場所である。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 139-143)

Key words: metabolic syndrome, coronary artery disease, visceral fat, diabetes mellitus, secondary prevention

### はじめに

メタボリックシンドロームは、内臓脂肪の蓄積を病態の中心とし、軽度の冠危険因子の集積した病態である。メタボリックシンドロームは高LDL( low density lipoprotein )血症とは異なった冠危険因子と考えられている。その意義は1次予防の領域で大きく、すでに心血管疾患に罹患した症例においての診断意義は小さいとの考えもあった。しかしながら、最近では2次予防の領域でもその診断の重要性が再認識されつつある。本稿では虚血性心疾患の2次予防におけるメタボリックシンドロームのもつ意義および管理の実際について、最新の知見を交え概説する。

### メタボリックシンドロームの概念と診断基準策定の背景

先進諸国だけでなく発展途上国においても心血管疾患が死因の1位を占めるようになった<sup>1)</sup>。運動不足と過剰なカロリー摂取に基づく肥満と糖尿病の世界的な流行がその重要な原因と考えられている。メタボリックシンドロームはこの流行に歯止めをかけるべく、肥満に基づく心血管系のリスクをより正確に表現する目的で、IDF( International Diabetes Federation )が中心となって策定された<sup>2)</sup>。この概念は1980年代の後半から提唱されていたReavenのシンドロームXやKaplanのDeadly Quartet、そしてDe Fronzoのインスリン抵抗性症候群、松澤の内臓脂肪症候群などインスリン抵抗性や内臓肥満を中心とし

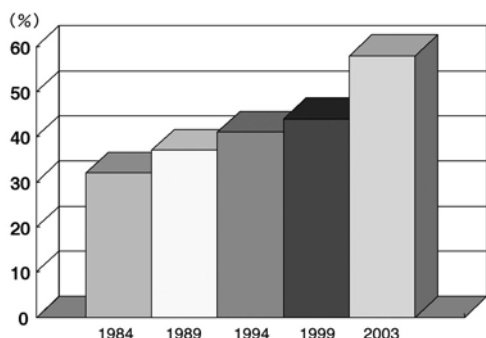


Figure 1 Trend of metabolic syndrome in patients with coronary artery disease.

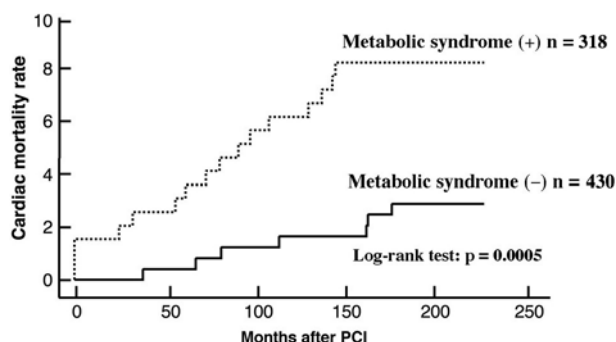


Figure 2 Cardiac mortality rate by presence of metabolic syndrome in the patients after coronary angioplasty.

た新しい病態概念をまとめて、世界的な肥満と糖尿病そして心血管病の蔓延に歯止めをかけようとするWHO (World Health Organization) の一次予防戦略的意味合いもあると考えられる。一方、すでに循環器疾患を発症している症例において、メタボリックシンドロームを診断することの意義は少ないのではないかと議論があったが、この冠動脈疾患にメタボリックシンドロームを合併したグループの予後が悪いことが相次いで報告され、さらにこのグループにはより積極的な2次予防介入が必要なことからその意義は低くないと考えられる。

### 2次予防におけるメタボリックシンドロームの頻度

虚血性心疾患の2次予防におけるメタボリックシンドロームのもつリスクについて示した報告は少ないが、過去の2次予防の大規模研究における冠動脈疾患の中でのメタボリックシンドロームの頻度は4Sでは22.7%である<sup>3)</sup>。われわれのデータベースでは、1984年には30%であったものが、現在では60%にまで増加しており、わが国のメタボリックシンドロームの増加を反映しているものと考えられる (Fig. 1)。わが国の一般住民でのメタボリックシンドロームの頻度は、久山町研究では男性で21.1%、女性においては8.2%と報告されており、わが国の冠動脈疾患のリスクとしての意義を裏付ける。事実、端野壮警町では心筋梗塞のリスクは1.78~2.1倍と報告された。

### 冠動脈疾患におけるメタボリックシンドロームのリスク

4Sのサブ解析の結果では、主要冠動脈イベント(致

死のおよび非致死的心筋梗塞、突然死、不安定狭心症の複合)に対してメタボリックシンドロームは1.46倍のリスクを呈していた<sup>3)</sup>。本邦においても、われわれの施設で10年以上観察できた748人の冠インターベンション(PCI)施行症例群での長期フォローアップデータでは、心臓死、非致死性急性冠症候群を合わせた心イベントの発生がメタボリックシンドローム症例で有意に高率であった (Fig. 2)<sup>4,5)</sup>。しかしながら、これらの検討のメタボリックシンドロームには、糖尿病症例が含まれており、従来、2次予防においても重要な危険因子である糖尿病のもつリスクが単に表れた可能性は否定できなかった。われわれの施設のPCI症例および冠動脈バイパス症例で、メタボリックシンドローム、糖尿病の有無で4群に分けて解析した結果、メタボリックシンドロームが糖尿病の有無を問わず単独で予後を悪化させる可能性が示された (Fig. 3)<sup>6)</sup>。同様に、糖尿病をメタボリックシンドロームと分けてそれぞれのリスクを解析しているWISE studyでも、有意な冠動脈疾患を有する女性患者においてメタボリックシンドロームは単独で糖尿病と同等の死亡および冠動脈イベント発生のリスクを有することが示されている<sup>6)</sup>。最近メタボリックシンドロームの各コンポーネントの数と冠動脈硬化症の重症度が相関することも報告されている。われわれの施設の初回冠動脈造影症例において、メタボリックシンドロームの各因子数とGensiniの冠動脈狭窄スコアとの関連を検討すると両者には有意な相関があることが示された<sup>7)</sup>。

一方、虚血性心疾患の慢性期においては脳卒中の発症にも留意する必要がある。Koren-Moragらによると、冠動脈疾患患者においてメタボリックシンドローム

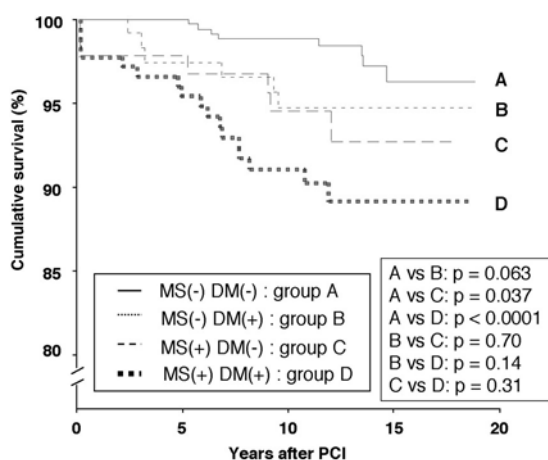


Figure 3 Risk of diabetes mellitus and metabolic syndrome on cardiac death after percutaneous coronary intervention.

は、虚血性脳卒中発症の危険因子であると報告されている<sup>8)</sup>。当施設においても、前述のPCIとCABG症例をあわせた集団において、メタボリックシンドロームが脳卒中発症の有意な危険因子であった<sup>9)</sup>。これらは慢性期にある虚血性心疾患患者においてメタボリックシンドロームを認識することは、虚血性心疾患のみならず心血管性疾患全体に対する予防効果をもたらす可能性を示唆するものである。

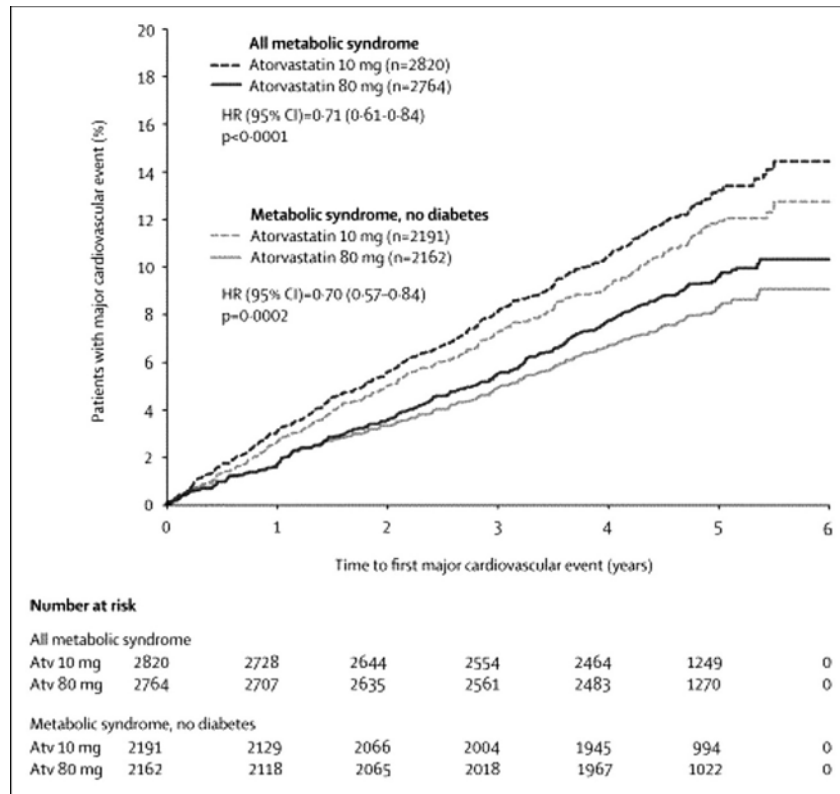
### 冠動脈疾患の2次予防におけるメタボリックシンドロームの管理

メタボリックシンドロームは内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性を基盤とした病態であり、これらの是正のための食事、運動療法が2次予防においても重要であることはいうまでもない。特に、運動、食事指導、禁煙、ストレスマネージメントなどで構成される心臓リハビリテーションはメタ解析で25%の生命予後改善効果が示されており<sup>10)</sup>、特にメタボリックシンドロームの症例への貢献が大きいと考えられる。一方、薬物療法においてはエビデンスの蓄積が少ないこともあり、いまだ議論の余地がある。とくにメタボリックシンドロームを単一の病態としてとらえ、直接そのリスクを軽減する治療薬についての具体的なデータはない。現状では、メタボリックシンドロームの各コンポーネントに対する治療薬を適宜用いることとなる。具体的にはチアゾリジン誘導体やメトホルミンといったインスリ

ン抵抗性改善の可能性のある薬剤、高血圧症例には糖代謝、虚血性心疾患の両者に有用であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬などが期待される。高中性脂肪、低HDL( high density lipoprotein )コレステロール血症を改善するフィブラート系薬剤もその可能性が示されている。ベザフィブラートを用いた大規模介入試験であるBIP Trialでは、メタボリックシンドローム群において中性脂肪、HDLの改善に加え、心血管イベントの軽減効果を認めている<sup>11)</sup>。スタチンはメタボリックシンドロームの病態に直接関わるわけではないが、メタボリックシンドロームでも最もエビデンスのある薬剤といえる。4Sのサブ解析では、メタボリックシンドローム群でも全死亡、冠動脈死の予防に有用性が高く、しかもこれらはいずれも非メタボリックシンドローム群に比べてその有用性が大きかった。われわれの施設でも完全血行再建が行われた症例のうちメタボリックシンドロームを有する529人において、血行再建術施行時にプラバスタチンが投与されていた患者と投与されていない患者とを追跡した結果、スタチン投与群では全死亡率、心血管死亡率のいずれも有意に低く、血行再建術後の2次予防においても同様の効果がある可能性が示された。また、ごく最近のTNT studyの追加解析では、高用量のスタチン投与( atorvastatin 80mg )は、低用量の投与( atorvastatin 10mg )に比較して、メタボリックシンドローム患者の約5年間の主要心血管イベント( 冠動脈疾患による死亡、非致死的心筋梗塞、救命された心停止、致死のおよび非致死の脳卒中の複合 )発症リスクの軽減に有用であった( Fig. 4 )<sup>2)</sup>。これらはメタボリックシンドローム症例においても、LDLコレステロールを低下させることが有用であることを示すデータであるといえるが、スタチン系薬剤のもつ、多面的作用がメタボリックシンドロームにおいて有用である可能性も示唆するものであり、今後、前向きな臨床試験によって、さらなるエビデンスの蓄積が期待されることである。

### 終わりに

冠動脈疾患の2次予防においてもメタボリックシンドロームを認識し管理することによってリスクを軽減し予後を改善することができると考えられる。診療する際には、医師と患者の双方がメタボリックシンド



**Figure 4** Treating to new targets (TNT) study: atorvastatin 10 mg vs 80 mg.  
 © 2006 Elsevier Inc. All rights reserved. Deedwania P, Barter P, Carmena R et al: Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet*, 2006, 368: 919–928.

ロームの有無とその病態について、共通の理解と認識をもって積極的に取り組むことが重要で、その際には適切な薬剤選択だけでなく食事や運動を中心とした多因子への介入で構成される心臓リハビリテーションの実施も有用であることを強調したい。

### 文 献

- 1) World Health Organization: Cardiovascular disease: prevention and control. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/cvd/en/>
- 2) The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2005. [http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic\\_syndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf)
- 3) Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B et al: Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*, 2004, 27: 1735–1740.
- 4) Kasai T, Miyauchi K, Kurata T et al: Long-term (11-year) statin therapy following percutaneous coronary intervention improves clinical outcome and is not associated with increased malignancy. *Int J Cardiol*, 2007, 114: 210–217.
- 5) Kasai T, Miyauchi K, Kurata T et al: Prognostic value of the metabolic syndrome for long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J*, 2006, 70: 1531–1537.
- 6) Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ et al: The Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33: 1453–1461.
- 7) 須曾淳磨, 宮内克己, 葛西隆敏 他: メタボリック症候

- 群の日本の診断基準は冠動脈造影上の重症度を反映するか. 日本冠疾患学会雑誌, 2006, **12** (Suppl): 355.
- 8 )Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D et al: Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke*, 2005, **36**: 1366–1371.
- 9 )Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K et al: Impact of the metabolic syndrome on stroke in patients following surgical and percutaneous complete revascularization over a 11-year follow-up period. *Circulation*, 2006, **114** (Suppl II): 627.
- 10 )Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al: Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2004, **116**: 682–692.
- 11 )Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al: Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med*, 2005, **165**: 1154–1160.
- 12 )Deedwania P, Barter P, Carmena R et al: Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Target study. *Lancet*, 2006, **368**: 919–928.

## Metabolic Syndrome in Patients with Coronary Artery Disease

Hiroyuki Daida, Takashi Kiyanagi, and Tetsuro Miyazaki

Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

**Key words:** metabolic syndrome, coronary artery disease, visceral fat, diabetes mellitus, secondary prevention

The metabolic syndrome denotes a cluster of mild coronary risk factors due to visceral fat accumulation. The recent obesity epidemic due to sedentary lifestyle and excessive calorie intake formed a major causal link with the onset of metabolic syndrome. Further, the metabolic syndrome appears to contribute to the recent epidemic of cardiovascular disease and diabetes mellitus worldwide. In order to prevent this epidemic, diagnostic criteria for metabolic syndrome was defined by International Diabetes Federation. On the other hand, it has been argued that the definition of metabolic syndrome was less important in the field of secondary prevention because coronary artery disease itself poses high risk. However, recent studies clearly indicated poor prognosis of coronary artery disease patients with metabolic syndrome. Thus it may be adequate to consider aggressive intervention for secondary prevention in this patients group. Needless to say, lifestyle modification including diet and exercise, cardiac rehabilitation in particular is effective to improve patients survival. As the pharmacological approach lacks in providing enough evidence to date, further studies are warranted to overcome this newly recognized cardiovascular risk. (J Jpn Coll Angiol, 2007, **47**: 139–143)