

メタボリックファクターと冠動脈疾患の関連性

三浦伸一郎 光武 良晃 朔 啓二郎

要 旨：メタボリックシンドロームは、内臓脂肪肥満、糖尿病、脂質異常、高血圧が集積したものであり、動脈硬化性冠動脈疾患の発症・増悪因子として認識されている。マルチスライス CT は、一般の病院にも広く普及し、冠動脈 CT が非侵襲的な方法として冠動脈疾患の診断に盛んに用いられるようになってきた。筆者らは、冠動脈 CT により評価した冠動脈疾患に最も関与するメタボリックファクターを検討し、アディポネクチン、内臓脂肪面積や現在の投薬内容とは独立して血中高比重リポ蛋白コレステロールが低値であることを見出した。(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 69-73)

Key words: metabolic syndrome, coronary artery disease, multi-detector row computed tomography, high-density lipoprotein cholesterol

序 言

脂質異常、高血糖や高血圧といったメタボリックファクターは、それぞれ単独でも冠動脈疾患(CAD)発症の危険因子であるが、さらに複数が合併すると発生頻度を高める。メタボリックシンドローム(MetS)は、そういった危険性の認識を高める病態を統一しようとする世界的な流れの中で、日本においても 2005 年に診断基準が公表された¹⁾。また、MetS の病因としては、アディポネクチンやインスリン抵抗性が指摘されている。

冠動脈疾患の診断は、観血的な冠動脈造影検査を実施してきたが、近年、マルチスライス CT(MDCT)の進歩により、CT による冠動脈造影検査が可能となり、スクリーニングとしての診断精度も向上してきた。現在まで、観血的な冠動脈造影検査結果とメタボリックファクターとの関連性について多くの報告がなされているが、本稿では、それらの報告とともに、冠動脈 CT とメタボリックファクターの関連性についても概説する。

メタボリックファクターとしてのアディポネクチン

MetS は、内臓脂肪肥満、糖尿病(耐糖能異常)、脂質異常、高血圧が集積したものであり、動脈硬化性 CAD の発症・進展に深く関わっており、ライフスタイルの多様化と人口の高齢化により、今後も MetS の増加が予想されている。アディポネクチンは、コラーゲン様の脂肪細胞より産生される血漿蛋白であり、MetS の病態における中核的な因子の一つであると考えられている。MetS では、成熟脂肪細胞は大型化していくが、抗炎症作用、抗動脈硬化作用、抗糖尿病作用を持つアディポネクチンは低下することが分かっており、実際、ヒト血漿中のアディポネクチンは、肥満や 2 型 DM 患者において減少している。さらに、血中アディポネクチン濃度は、メタボリックシンドロームの構成因子数と関連する²⁾。アディポネクチン濃度を 4 つのカテゴリーに分けると、低濃度群では構成因子数が多くなる(Fig. 1)。したがって、メタボリックシンドロームのファクターは、冠動脈疾患発症のリスクであるので、低アディポネクチン血症もリスクファクターの一つであると考えられ、CAD との関連性が研究されている。

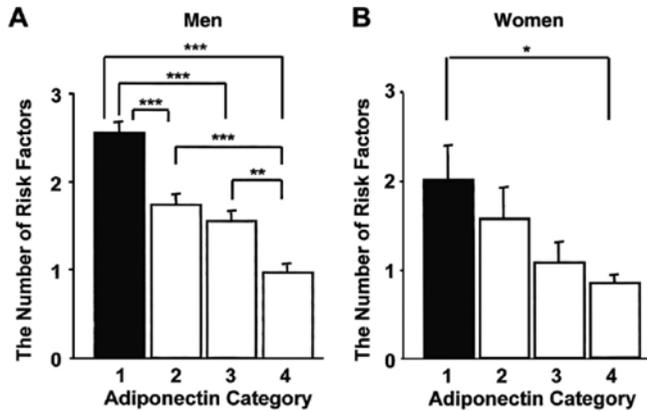


Figure 1 Mean number of components of the Mets in each of the quartiles based on plasma adiponectin concentration: men (n = 479), women (n = 182). Risk factors: abdominal obesity, hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, hypertension, high fasting glucose. Data are mean ± SEM. *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 by Kuruskal-Wallis test with a Scheffe's test.

CAD 診断におけるアディポネクチン測定

最近、血中アディポネクチン濃度と心筋梗塞の発症の関連性が指摘されている³⁾。低アディポネクチン血症は、心筋梗塞発症のリスクとなり、高アディポネクチン血症であれば、急性冠症候群(ACS)の発症リスクが有意に低下することが報告されている。また、血中アディポネクチン濃度が 4.0 μd/ml 未満の群では、7.0 μd / ml 以上の群と比較し、2 倍以上の CAD の発症リスクがあることも指摘されている⁴⁾。

血中アディポネクチン濃度は、CAD 患者では正常者よりも低値であり⁵⁾、安定狭心症より心筋梗塞や不安定狭心性の ACS 患者の方が低値となる⁶⁾(**Fig. 2**)。また、単純な冠動脈病変より複雑病変を有する CAD 患者でさらに低値であったと報告されており⁷⁾(**Fig. 3**)、重症度にも関連している可能性が指摘されている。冠攣縮性狭心症患者においても、喫煙非依存性に血中アディポネクチン濃度は低値であると報告されている⁸⁾。しかし、2 型 DM の男性患者における CAD 発症リスクに対する報告によると⁹⁾、血中アディポネクチン濃度と CAD 発症の関連性はそれほど強くないと報告され、さらなる検討が必要である。

メタボリックファクターと MDCT

MDCT は、一般の病院に広く普及してきており、冠動

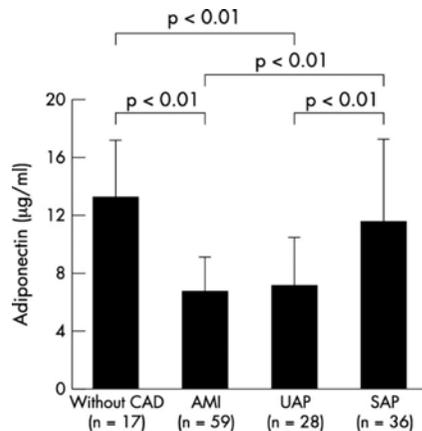


Figure 2 Plasma concentrations of adiponectin in patients with acute myocardial infarction (AMI), unstable angina pectoris (UAP), stable angina pectoris (SAP) and no coronary artery disease (CAD).

脈 CT が盛んに行われるようになってきた。実際、冠動脈狭窄の診断精度もよく、感度 94%、特異度 97%、陽性適中率(PPV)87%、陰性適中率(NPV)99%と報告されている¹⁰⁾。筆者らの報告でも感度 91%、特異度 96%、PPV 76%、NPV 99%であった¹¹⁾。非典型的な胸痛患者、ストレス負荷試験が施行できないまたは判定がボーダーライン患者、冠動脈疾患のハイリスク患者などの冠動脈

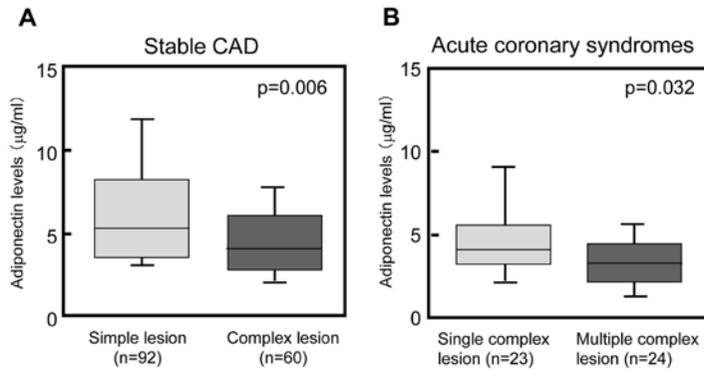


Figure 3

A: Box-and-whisker plot showing plasma levels of adiponectin in stable coronary artery disease (CAD) patients with simple and complex lesions.

B: Box-and-whisker plot showing plasma levels of adiponectin in acute coronary syndrome patients with single and multiple complex lesions.

In these plots, lines within boxes represent median values; the upper and lower lines of the boxes represent the 25th and 75th percentiles, respectively; and the upper and lower bars outside the boxes represent the 90th and 10th percentiles, respectively.

有意狭窄病変の有無の診断にスクリーニングとして非常に有用である。

従来からの MetS と CAD の関連性についての報告では、冠動脈狭窄の存在および狭窄度の診断が観血的な方法であるカテーテル挿入による冠動脈造影によって行われており、最近頻用されてきた MDCT による冠動脈評価法ではない。そこで、筆者らは、MDCT による CAD の診断によっても MetS との関連性が保たれているかを検討した¹²⁾。MDCT 施行患者 313 例での横断的検討では、MetS の構成因子数が増加するにつれ、血漿アディポネクチン濃度は低下し、一方、冠動脈病変の重症度(病変枝数)は有意に増加するトレンドを認めた(Fig. 4)。また、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)値を 4 つのカテゴリーに分けると、低値群では病変枝数が多くなり、逆に高値群では有意に少なかった(Fig. 5)。MetS の構成因子数の中では、アディポネクチンではなく、低 HDL-C 血症が他のリスクファクターとは独立した病変枝数の最も重要な予測因子であった($p=0.0014$)。

MetS における HDL と CAD

現在、スタチンなどにより血中低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)を低下させると、CAD の発症・進展を抑制できる数多くのデータがあるが、CAD の発症の 3 分

の 2 は抑制できていない。前述した筆者らの報告より、低 HDL-C 血症は、CAD の重症度に関連性が深く¹²⁾、次の治療ターゲットは HDL である。実際、Treating to New Targets Study の詳細な解析¹³⁾において、LDL-C 値が 70 mg / dl 未満となっても、HDL-C 値が心血管イベントの予測因子であり、HDL の機能を如何に改善させるかが次の脂質異常症治療の課題であると指摘されている。

MetS では、低 HDL 血症が一つの診断基準となっており、HDL の機能改善には MetS における HDL の働きを理解しなければならない。その働きを阻害する病態として重要なのはインスリン抵抗性である。リポ蛋白リパーゼ(LPL)は、インスリンにより活性化され、インスリン抵抗性により LPL 活性は低下し、低 HDL-C 血症の原因となる。また、コレステロールエステル転送蛋白(CETP)は、HDL のコレステロールエステルを超低比重リポ蛋白コレステロール(VLDL)や LDL に引き渡し、その代わりに VLDL や LDL の中性脂肪(TG)を HDL に受け渡す役割を担っている。この CETP は、インスリン抵抗性に伴い活性化され、HDL と VLDL や LDL の間での TG とコレステロールエステルの交換が亢進し、結果的に低 HDL-C 血症の原因となる¹⁴⁾。MetS における低 HDL-C 血症は、このような病態で発症し、ひいては CAD の発症・進展につながっている。

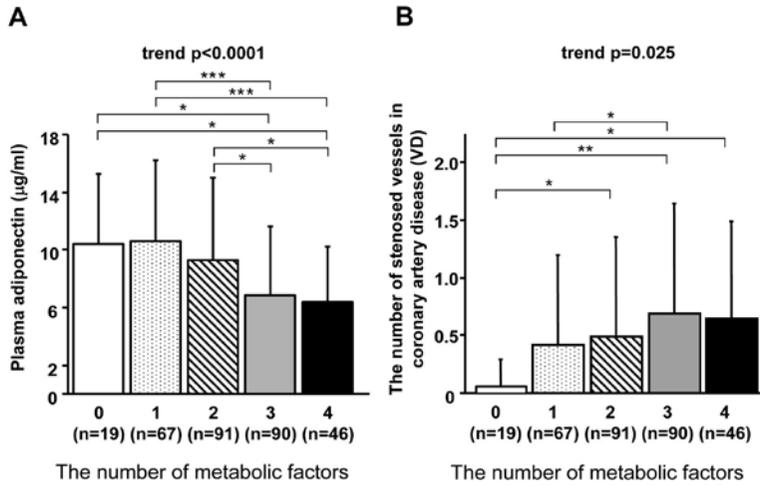


Figure 4 Association between the number of metabolic factors and the number of stenosed vessels in coronary artery disease (VD) (A) and plasma levels of adiponectin (B). Metabolic factors: visceral fat area $> 100 \text{ cm}^2$, fasting glucose $> 110 \text{ mg / dl}$, systolic blood pressure > 135 and / or diastolic blood pressure $> 85 \text{ mmHg}$, triglyceride $> 150 \text{ mg / dl}$ and / or high density-lipoprotein cholesterol $< 40 \text{ mg/dl}$. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$.

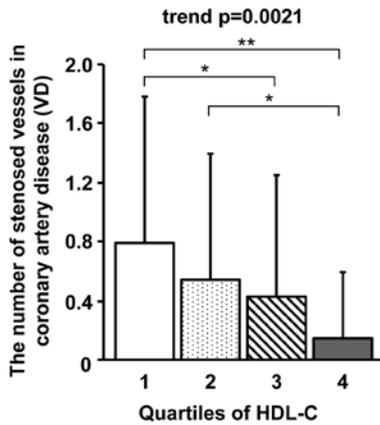


Figure 5 Association between the number of stenosed vessels in coronary artery disease (VD) and quartile groups according to HDL-C. Subjects were divided into quartile groups according to HDL-C: $< 43 \text{ mg / dl}$, $43\text{-}51 \text{ mg / dl}$, $51\text{-}62 \text{ mg / dl}$ and $> 62 \text{ mg / dl}$. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

おわりに

MDCTの進歩・普及により、冠動脈CTによるCADの診断が可能となり、スクリーニングとしての診断精度

も向上してきた。今後は、CTとメタボリックファクター測定との組み合わせにより、さらに情報を解析し、診断・治療に生かしていく必要がある。

文 献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌, 2005, **94**: 794–809.
- 2) Ryo M, Nakamura T, Kihara S et al: Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*, 2004, **68**: 975–981.
- 3) Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS et al: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*, 2004, **291**: 1730–1737.
- 4) Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al; Osaka CAD Study Group: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 85–89.
- 5) Hong SJ, Seo HS, Rha SW et al: Decrease in plasma adiponectin concentrations in patients with variant angina pectoris. *Circ J*, 2006, **70**: 414–418.
- 6) Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D et al: Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart*, 2004, **90**: 528–533.
- 7) Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S et al: Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**: 1155–1162.
- 8) Maruyoshi H, Kojima S, Otsuka F et al: Hypoadiponectinemia is associated with coronary artery spasm in men. *Circ J*, 2005, **69**: 1154–1156.
- 9) Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N et al: Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*, 2006, **114**: 623–629.
- 10) Leschka S, Alkadhi H, Plass A et al: Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*, 2005, **26**: 1482–1487.
- 11) Mitsutake R, Niimura H, Miura S et al: Clinical significance of the coronary calcification score by multidetector row computed tomography for the evaluation of coronary stenosis in Japanese patients. *Circ J*, 2006, **70**: 1122–1127.
- 12) Mitsutake R, Miura S, Kawamura A et al: Are metabolic factors associated with coronary artery stenosis on MDCT? *Circ J*, 2009, **73**: 132–138.
- 13) Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al; Treating to New Targets Investigators: HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2007, **357**: 1301–1310.
- 14) 武城英明：病態 メタボリックシンドロームの終末病態としての動脈硬化. メタボリックシンドロームにおける主要動脈硬化惹起性因子. 低 HDL 血症. 日本臨床, 2006, **64** 巻増刊 9: 385–390.

Association between Metabolic Factors and Coronary Artery Disease

Shin-ichiro Miura, Ryoko Mitsutake, and Keiji Saku

Department of Cardiology, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan

Key words: metabolic syndrome, coronary artery disease, multi-detector row computed tomography, high-density lipoprotein cholesterol

Metabolic syndrome, which represents a cluster of insulin resistance, glucose intolerance, hypertension and dyslipidemia, is a common basis for the development of atherogenic coronary artery disease (CAD). Multi-detector row computed tomography (MDCT) has become more widely available in many general hospitals, and it enables the accurate non-invasive assessment of CAD. We diagnosed CAD using MDCT and found lower levels of high-density lipoprotein cholesterol among the metabolic factors may be most useful for predicting CAD as assessed by MDCT independent of other metabolic markers such as adiponectin, visceral fat area or present medication. (J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 69–73)