

Table 3—Patient prevalence at baseline and hazard ratios for coronary heart disease, stroke, or both in Japanese study subjects grouped by metabolic syndrome status

Criteria of individual components	Prevalence at baseline		Hazard ratios for CHD		Hazard ratios for stroke		Hazard ratios for CHD and/or stroke	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
	1a. BMI >30 or WHR >0.90 (men) or >0.85 (women)	39.4	37.5	1.3 (0.7-2.5)	1.2 (0.5-3.0)	1.3 (0.7-2.6)	1.1 (0.5-2.3)	1.4 (0.8-2.2)
1b. Waist circumference ≥85cm (men) or ≥90 cm (women)	36.7	9.6	1.7 (0.9-3.0)	1.0 (0.2-4.4)	0.90 (0.4-1.9)	1.1 (0.3-3.7)	1.3 (0.8-2.1)	1.1 (0.4-2.8)
2a. SBP ≥140 or DBP ≥90 mmHg	38.9	38.9	0.8 (0.4-1.6)	1.0 (0.4-2.6)	2.1 (1.1-4.3)	2.4 (1.1-5.5)	1.3 (0.8-2.1)	1.8 (1.0-3.2)
2b. SBP ≥130 or DBP ≥85 mmHg	60.7	62.2	0.9 (0.5-1.6)	0.9 (0.4-2.2)	1.4 (0.7-2.9)	1.8 (0.7-4.5)	1.1 (0.6-1.7)	1.2 (0.7-2.4)
3. Triglycerides ≥150 mg/dl	24.8	21.0	2.9 (1.6-5.3)	1.7 (0.6-4.4)	1.1 (0.5-2.4)	0.7 (0.2-1.9)	2.0 (1.2-3.2)	1.1 (0.5-2.2)
4. HDL cholesterol ≤40 mg/dl	19.3	36.3	1.8 (0.9-3.5)	1.5 (0.6-3.6)	1.0 (0.4-2.5)	1.3 (0.6-2.9)	1.6 (0.9-2.6)	1.3 (0.7-2.4)
5. Triglycerides ≥150 mg/dl or HDL cholesterol <35 mg/dl	28.5	27.0	2.8 (1.6-5.2)	1.8 (0.7-4.5)	0.9 (0.4-1.9)	1.6 (0.7-3.5)	1.8 (1.1-2.9)	1.6 (0.9-2.9)
6. Urinary albumin excretion >30 µg/g creatinine	51.2	57.7	1.2 (0.6-2.3)	2.9 (0.9-8.7)	1.8 (0.9-3.8)	1.1 (0.5-2.4)	1.4 (0.9-2.3)	1.6 (0.8-3.0)
7. LDL cholesterol ≥120 mg/dl	45.1	65.2	2.1 (1.1-3.9)	1.2 (0.5-3.2)	0.9 (0.5-1.8)	0.6 (0.3-1.3)	1.4 (0.9-2.3)	0.8 (0.4-1.4)
8. Current smoker	43.9	8.7	1.4 (0.7-2.5)	0.6 (0.1-4.3)	0.9 (0.4-1.8)	2.5 (0.8-7.3)	1.2 (0.7-1.9)	1.6 (0.6-4.1)
9. Alcohol intake >3 drinks/day*	12.4	0.2	0.7 (0.3-2.1)	0.0 (0.0-0.0)	1.0 (0.4-2.8)	0.0 (0.0-0.0)	0.9 (0.4-1.8)	0.0 (0.0-0.0)
Number of components comprising WHO-MetS other than diabetes (i.e., among 1a, 2a, 5, and 6)	18.6	16.4	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
≥1 (vs. <1)	81.5	83.6	1.7 (0.7-4.5)	3.9 (0.5-28.4)	1.0 (0.4-2.5)	2.3 (0.5-9.7)	1.2 (0.7-2.4)	2.8 (0.9-9.0)
≥2 (vs. <2; i.e., WHO-MetS)	51.2	52.5	1.3 (0.7-2.4)	2.8 (1.0-7.9)	2.0 (0.9-4.1)	3.7 (1.4-9.9)	1.6 (1.0-2.6)	3.2 (1.6-6.5)
≥3 (vs. <3)	21.8	20.7	1.8 (0.9-3.5)	1.3 (0.5-3.7)	2.1 (1.0-4.4)	1.1 (0.4-2.7)	1.9 (1.2-3.2)	1.2 (0.6-2.4)
Number of components comprising NCEP-MetS other than diabetes (i.e., among 1b, 2b, 3, and 4)	20.1	21.6	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
≥1 (vs. <1)	79.9	78.4	1.9 (0.7-4.9)	1.6 (0.4-5.6)	1.0 (0.4-2.2)	6.4 (0.9-46.7)	1.3 (0.7-2.4)	2.7 (0.9-7.7)
≥2 (vs. <2; i.e., NCEP-MetS)	45.0	38.0	1.9 (1.0-3.6)	1.7 (0.7-4.0)	1.4 (0.7-2.8)	1.3 (0.6-2.8)	1.8 (1.1-2.8)	1.4 (0.8-2.5)
≥3 (vs. <3)	14.5	11.5	2.5 (1.3-4.9)	0.9 (0.2-3.7)	0.9 (0.3-2.4)	0.3 (0.0-2.2)	1.8 (1.0-3.2)	0.5 (0.2-1.7)

Data are percent or hazard ratios (95% CIs) and are grouped according to individual and combined cardiovascular risk factors mostly comprising the metabolic syndrome as defined by the World Health Organization or the National Cholesterol Education Program. *Equivalent to 38 g ethanol/day. DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; WHR, waist-to-hip ratio.

tion being a significant predictor for stroke, whereas 130/85 mmHg in the NCEP definition is not.

The strengths of our study were that 1) it is the first prospective study to determine the predictive value of MetS on CVD in Asian subjects, 2) the two most widely used definitions of MetS were applied to the same cohort for the evaluation of their clinical usefulness, and 3) the follow-up was mainly carried out in university or large general hospitals, which facilitated the reliable assessment of follow-up data and event diagnosis/records. Nevertheless, we acknowledge that the study had certain limitations: 1) Our study subjects were hospital-based patients with diabetes of a relatively long duration; therefore, we cannot make inferences beyond a similar group. 2) We analyzed both intervention (lifestyle modification through diabetes self-management care) and control (continuance of conventional care) groups of the JDCS together, although mild intervention produced only limited differences in glycemic control (0.1–0.2% in HbA_{1c}) as well as a lack of significant differences in known classical cardiovascular risk factors, as previously reported (38). 3) We did not consider medication use in the diagnosis of MetS in this study. 4) Mortality was not analyzed because we did not have sufficient occurrences at this stage of the study.

In conclusion, we found a high prevalence of MetS among diabetic patients with no history of CVD. For Japanese female patients with type 2 diabetes, WHO-MetS but not NCEP-MetS was predictive for CVD. In male patients, although both WHO-MetS and NCEP-MetS were somewhat predictive for CVD, hyperlipidemia or hypertension had equivalent or higher HRs for CVD and seemed to be sufficient for the prediction of CVD. We suggest that the commonly used definitions of MetS, at least in their present forms, have limited clinical usefulness for Asian diabetic patients and may need some ethnic group-specific modifications for global use.

Acknowledgments—This study was financially supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, the Japan Arteriosclerosis Prevention Fund, and the Japan Heart Foundation.

We gratefully acknowledge all the patients, physicians, and staff taking part in the JDCS.

APPENDIX

The Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group

Primary investigator: Nobuhio Yamada (University of Tsukuba)

Chief of Assessment Committee: Yasuo Akanuma (Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation)

Committee members: Keita Ato, Masaaki Eto, Hiroshi Ito (Asahikawa Medical College); Azuma Kanatsuka, Naotake Hashimoto, Yasushi Saito, Kazuo Takahashi, Kazuo Yagi (Chiba University); Tadami Takekoshi, Takanobu Wakasugi (Fukui Prefectural Hospital); Shigetake Toyooka (Fukui Red Cross Hospital); Yukihiko Bando (Fukui Saiseikai Hospital); Tsugihiko Nakai, Koji Oida, Jinya Suzuki (Fukui University); Yasuaki Fukumoto, Seiichi Sumi (Garatia Hospital); Genshi Egusa, Rumi Fujikawa, Masamichi Okubo, Kiminori Yamane (Hiroshima University); Takao Koike, Narihito Yoshioka (Hokkaido University); Motonobu Anai, Ritsuko Honda, Masatoshi Kikuchi (Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation); Shun Ishibashi (Jichi Medical School); Masanobu Kawakami, Kazuyuki Namai (Jichi Medical School Omiya Medical Center); Takashi Sasaki, Masami Nemoto (Jikei University); Ryuzo Kawamori, Yasushi Tanaka (Juntendo University); Toshihiko Ishida (Kagawa University); Izumi Takei (Keio University); Yoshikuni Fujita, Keiji Tanaka, Yoshihiro Yajima (Kitazato University); Hideki Kishikawa, Tetsushi Toyonaga (Kumamoto University); Shingo Komichi, Zenji Makita, Kyohei Nonaka, Kentaro Yamada (Kurume University); Naoto Nakamura, Koji Nakano (Kyoto Prefectural University of Medicine); Toyoshi Iguchi, Hajime Nawata (Kyushu University); Yasuhisa Matsushima (Matsudo City Hospital); Hideo Takahashi (Minami Akatsuka Clinic); Hiroyuki Toyoshima (Minoh City Hospital); Shoichi Akazawa, Eiji Kawasaki, Shigenobu Nagataki (Nagasaki University); Nigishi Hotta, Jiro Nakamura (Nagoya University); Kentaro Doi, Yu Harano, Yasunao Yoshimasa (National Cardiovascular Center); Yoichi Hayashi (Nihon University); Shinichi Oikawa (Nippon Medical School); Ryuzo Abe, Hiroaki Seino, Daishiro Yamada (Ohta-Nishinouchi Hospital); Mitsuru Hoshi, Takao Watarai (Osaka Koseinenkin Hospital); Masatoshi Imaizumi, Ryohei Todo

(Osaka National Hospital); Keisuke Kotsugi, Yasuhisa Shimizu, Yutaka Umayahara (Osaka Police Hospital); Junichiro Miyagawa, Mitsuyoshi Namba, Kaoru Takemura, Yoshimitsu Yamasaki (Osaka University); Kazuhiro Hosokawa, Kempei Matsuoka (Saiseikai Central Hospital); Junko Nakano, Hirotaka Umezu (Saiseikai Fukushima General Hospital); Akihiko Hoshino, Toshihiko Nishiyama, Tetsushi Nogami (Saiseikai Kumamoto Hospital); Hideo Nunome (Saiseikai Mito Hospital); Shigehiro Katayama, Atsuhito Togashi (Saitama Medical College); Kenichi Yamada (Sakura National Hospital); Atsunori Kashiwagi, Yoshihiko Nishio (Shiga University of Medical Science); Yukio Yoshimura (Shikoku University); Tatsuhide Inoue (Shizuoka General Hospital); Masafumi Kitaoka (Showa General Hospital); Toshio Kitada, Akio Shirai, Ryoichi Watanabe (Takeda General Hospital); Takaichi Miyagawa (Tama Minami Clinic); Yoshikazu Sakamoto, Osamu Mokuta, Ryo Okazaki (Teikyo University Ichihara Hospital); Kazuma Takahashi (Tohoku University); Koji Shirai, Hiroshi Miyashita (Toho University Sakura Hospital); Akira Tanaka (Tokyo Medical and Dental University); Yoshiaki Fujita (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology); Hideki Ito (Tama-Hokubu Medical Center) Reiko Kawahara, Yasue Omori, Asako Sato (Tokyo Women's Medical University); Toshio Murase, Mitsuhiko Noda, Masato Odawara (Toranomon Hospital); Masashi Kobayashi, Masaharu Urakaze (Toyama Medical and Pharmaceutical University); Hitomi Fujii, Satoshi Imuro, Takashi Kadowaki, Sachiko Mizuno, Yasuo Ohashi, Junichi Osuga, Yasuyoshi Ouchi, Akane Takahashi (University of Tokyo); Hirohito Sone, Kamejiro Yamashita (University of Tsukuba); Ryo Kawasaki, Hidetoshi Yamashita (Yamagata University); Hisahiko Sekihara, Yasumichi Mori (Yokohama City University); Tetsuo Nishikawa (Yokohama Rosai Hospital); Hiroto Furuta, Kishio Nanjo (Wakayama Medical University).

References

1. Reaven GM: Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595–1607, 1988
2. World Health Organization: *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Ge-*

- neva, World Health Organization, 1999
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486–2497, 2001
 4. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B, European Group for the Study of Insulin Resistance: Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 28:364–376, 2002
 5. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB: The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 163: 427–436, 2003
 6. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 52:2160–2167, 2003
 7. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ: The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33:351–375, 2004
 8. Simmons D, Thompson CF: Prevalence of the metabolic syndrome among adult New Zealanders of Polynesian and European descent. *Diabetes Care* 27:3002–3004, 2004
 9. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288:2709–2716, 2002
 10. Ford ES, Giles WH: A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 26:575–581, 2003
 11. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M: Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 26:1251–1257, 2003
 12. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683–689, 2001
 13. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Hamalainen H, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Manninen M, Rastas M, Salminen V, Aunola S, Sundvall J, Valle T, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J, Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. *Diabetes Care* 27:2135–2140, 2004
 14. Relimpio F, Martinez-Brocca MA, Leal-Cerro A, Losada F, Mangas MA, Pumar A, Astorga R: Variability in the presence of the metabolic syndrome in type 2 diabetic patients attending a diabetes clinic: influences of age and gender. *Diabetes Res Clin Pract* 65:135–142, 2004
 15. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julian B, Portilla Cordoba DP: Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev Esp Cardiol* 57:507–513, 2004 (in Spanish)
 16. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcatera F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M: Metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 21:52–58, 2004
 17. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargerò G, Ferrero S, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P, Casale Monferrato Study: Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 27:2689–2694, 2004
 18. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, Tres GS, Gross JL: Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabet Med* 21: 252–255, 2004
 19. Lee YJ, Tsai JC: ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25:1002–1008, 2002
 20. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP): NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 52:1210–1214, 2003
 21. Ekoe JM, Zimmet P, Williams R: *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*. West Sussex, U.K., Wiley, 2001
 22. Klein BE, Klein R, Lee KE: Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 25:1790–1794, 2002
 23. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M, 4S Group, AFCAPS/TexCAPS Research Group: The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 93:136–141, 2004
 24. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, the DECODE Study Group: Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Intern Med* 164:1066–1076, 2004
 25. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR: Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 110: 1239–1244, 2004
 26. Ford ES: The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 173: 309–314, 2004
 27. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP, San Antonio Heart Study: National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 110: 1251–1257, 2004
 28. Golden SH, Chong R: Are there specific components of the insulin resistance syndrome that predict the increased atherosclerosis seen in type 2 diabetes mellitus? *Curr Diab Rep* 4:26–30, 2004
 29. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D: The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world: Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 342:1–8, 2000
 30. Lee ET, Keen H, Bennett PH, Fuller JH, Lu M: Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes: general description and morbidity. *Diabetologia* 44 (Suppl. 2):S3–S13, 2001
 31. Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients (Letter). *Lancet* 361: 85, 2003
 32. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications

- Study Group: Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363:248–249, 2004
33. Anuurad E, Shiwaku K, Nogi A, Kitajima K, Enkhmaa B, Shimono K, Yamane Y: The new BMI criteria for Asians by the regional office for the Western Pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers. *J Occup Health* 45:335–343, 2003
 34. WHO Expert Consultation: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 363:157–163, 2004
 35. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES: Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 27:1182–1186, 2004
 36. Ota T, Takamura T, Hirai N, Kobayashi K: Preobesity in World Health Organization classification involves the metabolic syndrome in Japanese. *Diabetes Care* 25:1252–1253, 2002
 37. Jorgensen ME, Borch-Johnsen K: The metabolic syndrome. Is one global definition possible? *Diabet Med* 21:1064–1065, 2004
 38. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, the Japan Diabetes Complications Study Group: Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 34:509–515, 2002
 39. Examination Committee of Criteria for “Obesity Disease” in Japan, Japan Society for the Study of Obesity: New criteria for “obesity disease” in Japan. *Circ J* 66:987–992, 2002
 40. Sone H, Yamada N, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group: Alcohol use and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141:408–409, 2004
 41. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Cacciatori V, Santi L, Targher G, Bonadonna R, Muggeo M: HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 25:1135–1141, 2002
 42. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A: Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 90:583–612, 1994
 43. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T, on behalf of the participants in the WHO Collaborative Study on the Control of Stroke in the Community: Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO Collaborative Study. *Bull World Health Organ* 58:113–130, 1980
 44. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB: Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care* 27:2222–2228, 2004
 45. Huang TT, Kempf AM, Strother ML, Li C, Lee RE, Harris KJ, Kaur H: Overweight and components of the metabolic syndrome in college students. *Diabetes Care* 27:3000–3001, 2004
 46. Davis TM, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC: Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med* 159:1097–1103, 1999
 47. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 23. *BMJ* 316:823–828, 1998

The New Worldwide Definition of Metabolic Syndrome Is Not a Better Diagnostic Predictor of Cardiovascular Disease in Japanese Diabetic Patients Than the Existing Definitions

Additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study

HIROHITO SONE, MD, PHD, FACP¹
SACHIKO TANAKA, PHD²
SHUN ISHIBASHI, MD, PHD³
YOSHIMITSU YAMASAKI, MD, PHD⁴
SHINICHI OIKAWA, MD, PHD⁵
HIDEKI ITO, MD, PHD⁶

YASUSHI SAITO, MD, PHD⁷
YASUO OHASHI, PHD⁸
YASUO AKANUMA, MD, PHD⁹
NOBUHIRO YAMADA, MD, PHD¹
FOR THE JAPAN DIABETES COMPLICATIONS
STUDY (JDACS) GROUP*

We previously reported (1) the limited clinical significance for Japanese diabetic patients of the widely used World Health Organization (WHO) (2) and National Cholesterol Education Program (NCEP) (3) definitions of metabolic syndrome and suggested that an international definition of metabolic syndrome that was applicable regardless of ethnicity was necessary (1).

Recently, the International Diabetes Federation published a long-awaited new worldwide definition of metabolic syndrome (4) that is intended to be applicable to various ethnic groups. The new definition is similar to the NCEP definition (3) but has several important differences. Notably, most components of the new definition now include subjects who are receiving specific treatments for the abnormalities that comprise metabolic

syndrome. Also, central obesity (defined by waist circumference with ethnic modification in its thresholds) has become a mandatory component in the new definition. In this report, we evaluated the predictive power of the new international definition for cardiovascular disease (CVD), as compared with that of previous definitions, in Japanese diabetic patients.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

— The Japan Diabetes Complications Study (JDACS) has been described in detail elsewhere (1,5). The same dataset was used for evaluation so that the new definition of metabolic syndrome could be directly compared with the WHO and NCEP definitions (1–4). A total of 1,424 Japanese patients (771 men and 653 women, age 58.4 ± 7.4 years [means \pm SD]) with previously diagnosed

type 2 diabetes but without known CVD were followed for 8 years for coronary heart disease (CHD) and stroke events. Fatal and nonfatal CHD and stroke were defined as previously reported (1). The new International Diabetes Federation definition (4) was used with a recommended ethnic modification for Japanese subjects in relation to waist circumference (men ≥ 85 cm, women ≥ 90 cm). Since all of the subjects had diabetes, metabolic syndrome diagnosis was made in patients who met criteria for central obesity plus one or more of the following: increased triglycerides, increased blood pressure, or reduced HDL cholesterol (see Table 1 for detailed thresholds). Incidence rates in the two groups (with and without metabolic syndrome) were estimated under the Poisson assumption using person-year methods. Cox regression analysis was used to calculate the age-adjusted hazard ratio (HR) and 95% CI of metabolic syndrome risk factors with CHD, stroke, or both. The SAS software package (version 8.0; SAS Institute, Cary, NC) was used for all analyses. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS — At baseline, the prevalence of metabolic syndrome, using the new definition (Table 1), was notably lower, especially in female patients, than the prevalence under the WHO (2) and NCEP (3) definitions, which was $\sim 50\%$ on average (1). Diabetes duration in patients with (9.9 ± 6.9 years) or without (10.7 ± 7.3 years) metabolic syndrome did not differ significantly ($P = 0.07$). The proportion of patients that met the central obesity criterion (an essential component of the new definition) was 36.7% for men and 9.7% for women, such that 87% of men and 95% of women with central obesity had metabolic syndrome.

The incidence (per 1,000 patient-years) of CHD (13.5 [with metabolic syn-

From the ¹Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Japan; the ²Statistics and Cancer Control Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan; the ³Department of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical College, Tochigi, Japan; the ⁴Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; the ⁵Department of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; the ⁶Tama-Hokubu Medical Center, Tokyo, Japan; the ⁷Department of Internal Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan; the ⁸Department of Biostatistic, Epidemiology and Preventive Health Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan; and ⁹The Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation, Tokyo, Japan.

Address correspondence and reprint requests to Nobuhiro Yamada, MD, PhD, Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, Japan 305-8575. E-mail: jdacstudy@md.tsukuba.ac.jp.

Received for publication 20 July 2005 and accepted in revised form 24 September 2005.

*Members of the JDACS Study Group have been listed previously (1).

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; JDACS, Japan Diabetes Complications Study; NCEP, National Cholesterol Education Program; WHO, World Health Organization.

A table elsewhere in this issue shows conventional and Système International (SI) units and conversion factors for many substances.

© 2005 by the American Diabetes Association.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Table 1—Patient prevalence at baseline, age-adjusted HRs with 95% CIs, and incidence of CHD, stroke, or both in 1,424 Japanese patients with type 2 diabetes (771 men and 653 women) according to individual cardiovascular risk factors comprising the metabolic syndrome as defined by the International Diabetes Federation (b, c, and d include specific treatment for each abnormality)

	Prevalence at baseline (%)		HR for CHD		HR for stroke		HR for CHD and/or stroke	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
a) Waist circumference \geq 85 cm (men), \geq 90 cm (women)	36.7	9.7	1.68 (0.92–3.08)	1.13 (0.26–4.86)	0.91 (0.44–1.86)	1.11 (0.31–4.05)	1.32 (0.83–2.10)	1.13 (0.43–2.97)
b) Triglycerides \geq 150 mg/dl	26.5	23.4	2.93 (1.55–5.53)	2.03 (0.81–5.04)	1.10 (0.51–2.36)	0.59 (0.20–1.78)	1.96 (1.21–3.19)	1.13 (0.56–2.26)
c) HDL cholesterol $<$ 40 mg/dl (men), $<$ 50 mg/dl (women)	19.3	36.3	1.82 (0.94–3.54)	1.48 (0.63–3.49)	0.99 (0.41–2.40)	1.34 (0.61–2.94)	1.53 (0.90–2.61)	1.34 (0.74–2.40)
d) SBP \geq 130 mmHg or DBP \geq 85 mmHg	64.1	68.8	1.04 (0.53–2.01)	1.05 (0.39–2.84)	2.08 (0.90–4.82)	1.63 (0.60–4.37)	1.29 (0.77–2.17)	1.29 (0.64–2.59)
a plus one or more of b, c, or d	32.0	9.2	1.72 (0.94–3.15)	1.15 (0.27–4.90)	1.14 (0.56–2.34)	1.13 (0.31–4.11)	1.47 (0.91–2.35)	1.14 (0.44–3.01)

DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

drome] vs. 8.1 [without metabolic syndrome] in men; 5.8 vs. 5.5 in women) or stroke (8.1 vs. 7.5 in men; 8.8 vs. 7.0 in women) did not differ significantly between subjects with or without metabolic syndrome. Age-adjusted HRs were calculated to determine whether the new metabolic syndrome definition or its components could predict cardiovascular events (Table 1). Patients diagnosed as having metabolic syndrome, even when subgrouped by therapeutic contents (oral hypoglycemic agents or insulin use), did not show significantly raised HRs for CHD, stroke, or both compared with subjects without metabolic syndrome. However, male patients with raised triglyceride levels and/or having specific treatment for this condition had a significantly increased risk of CHD (HR 2.93, $P < 0.001$) and combined CHD and stroke (1.96, $P = 0.006$), regardless of whether they had metabolic syndrome (Table 1).

CONCLUSIONS— Our previous analysis (1) showed that HRs for CVD in patients with WHO-defined metabolic syndrome were significantly elevated compared with HRs in subjects without metabolic syndrome (although the HR for CHD in male patients was not elevated). Diagnosis of metabolic syndrome by the NCEP definition was less predictive but still associated with a significantly elevated HR for CHD in male patients. However, metabolic syndrome diagnosis by the new definition was not predictive for CVD in either male or female patients in the same prospective setting. Therefore, the new definition did not improve the prediction of adverse cardiovascular events, and its clinical usefulness in Japanese diabetic patients is rather less than that of the existing definitions or of hypertriglyceridemia alone in male patients.

The indispensability of central obesity to the new definition was a major cause of the decrease in the prevalence of metabolic syndrome observed using the new definition. The fact that most patients with central obesity were classified as having metabolic syndrome revealed that metabolic syndrome diagnosis by the new definition was highly dependent on waist circumference when applied to Japanese diabetic subjects. It also denoted that most patients with central obesity had at least one other cardiovascular risk factor, suggesting a close relationship between central obesity and other cardiovascular risk factors. However, this

combination was not necessarily associated with an increased risk of CVD in our patients. This latter observation led us to further evaluate the significance of waist circumference in our patients by modifying the threshold within the 65- and 105-cm range and recalculating the HRs. Interestingly, we could not find any thresholds associated with significantly elevated HRs for cardiovascular events in either male or female subjects (data not shown). Therefore, the new definition's lower prediction power for CVD seemed to be derived from the indispensability of the waist circumference component.

To date, prospective trials examining the significance of metabolic syndrome as a predictor of CVD in diabetic patients (1,6–9) have been inadequate (10,11). Many important issues remain to be resolved. 1) Is the new definition of metabolic syndrome a good predictor of CVD in diabetic patients of differing ethnicities (12)? 2) Are there any other combinations of components (or different thresholds) that are better predictors of CVD in Asian diabetic patients (13–15)? 3) Is the concept of metabolic syndrome truly applicable or relevant to diabetic patients in general? Investigations of these issues would aid the screening of diabetic patients at especially high risk of CVD, as well as inform and direct ethnic group-specific management of diabetes (16–19).

Acknowledgments— The JDCS was financially supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

References

1. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 28:1463–1471, 2005
2. World Health Organization: *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva, World Health Org., 1999
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults

- (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486–2497, 2001
4. The International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome [article online], 2005. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_metasyndrome_definition.pdf. Accessed 10 July 2005
 5. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, the JD Study Group: Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 34:509–515, 2002
 6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683–689, 2001
 7. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julian B, Portilla Cordoba DP: Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev Esp Cardiol* 57:507–513, 2004 [article in Spanish]
 8. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M: Metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 21:52–58, 2004
 9. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargerò G, Ferrero S, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P: Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 27:2689–2694, 2004
 10. Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 28:1769–1778, 2005
 11. Reynolds K, Muntner P, Fonseca V: Metabolic syndrome: underrated or underdiagnosed? *Diabetes Care* 28:1831–1832, 2005
 12. Jorgensen ME, Borch-Johnsen K: The metabolic syndrome: is one global definition possible? *Diabet Med* 21:1064–1065, 2004
 13. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES: Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 27:1182–1186, 2004
 14. Mandavilli A, Cyranoski D: Asia's big problem. *Nat Med* 10:325–327, 2004
 15. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D: Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 291:2591–2599, 2004
 16. Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, the Japan Diabetes Complication Study Group: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients (Letter). *Lancet* 361:85, 2003
 17. Sone H, Yamada N, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y: Alcohol use and diabetes mellitus (Letter). *Ann Intern Med* 141:408–409, 2004
 18. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, the Japan Diabetes Complications Study Group: Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes (Letter). *Lancet* 363:248–249, 2004
 19. Sone H, Mizuno S, Yamada N: Vascular risk factors and diabetic neuropathy (Letter). *N Engl J Med* 352:1925–1927, 2005



一酸化窒素 (NO)

高谷具史/川嶋成乃亮

NO は3種のアイソザイムからなるNO合成酵素により産生される多機能分子である。cGMP依存性に血管機能維持や細胞保護に働くが、スーパーオキシドと反応してパーオキシナイトライトとなると強い細胞障害性を有し、細胞障害に対しては二面性を示す。

概念

1980年 Furchgottらは、血管内皮細胞から未知のEDRF (endothelium-derived relaxing factor) と称される因子が産生され、血管平滑筋を弛緩させていると報告した¹⁾。その後の研究で、EDRFは一酸化窒素 (nitric oxide ; NO) と同一の物質であることが明らかとなった。NOは非常に多彩な作用を有す多機能分子であり、EDRFとして作用するばかりでなく、神経伝達物質として、感染、炎症、免疫反応のメディエーターとして作用する。さらにはアポトーシスの制御、発癌への関与も明らかになっている²⁾⁻⁴⁾。

ラジカルとしてのNOの作用

NOは生体内のさまざまな組織や細胞でNO合成酵素 (nitric oxide synthase ; NOS) から産生され、拡散により細胞膜を自由に通過できるガス状分子であるため、半減期は短く直接オートクライン、パラクライン的にのみ作用する。NOは血中に入るとヘモグロビンと結合してすみやかに不活化されるが、不対電子をもつフリーラジカルであるため反応性に富み、酸素や水が存在するとさまざまな代謝物に変化し、またスーパーオキシドと反応してパーオキシナイトライトとなる。また、NOは金属またはヘムを有する酵素やシステイン残基を有す酵素と結合し、酵素活性を調節する。システイン残基を有す酵素はNOによりその活性を失うが、ヘム鉄に結合する可溶性グアニル酸シクラーゼは活性化される。NOがEDRFとして作用するのは、平滑筋細胞の可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMPを生成することによる。そしてcGMPが細胞内Ca²⁺濃度を低下させ、血管平滑筋を弛緩させる。

NOによる生物作用は、cGMP依存性のものと非依存性のものがあり、後者においてはNOそのものの作用というより、NO由来の反応性窒素酸化物であるパーオキシナイトライトやNO₂、NO⁺などによるニトロ化やニトロソ化反応を介して作用する。

NOS

NOSは種々の細胞においてL-アルギニンを基質とし、補酵素としてNADPH・フラビン・カルモジュリン・テトラヒドロピオプテリン (BH₄) を利用し、NOと等量のL-シトルリンを産生する。NOSはL-アルギニンやBH₄が不足・欠乏した条件下では、NOよりむしろスーパーオキシドを産生する。NOSには、細胞中に恒常的に存在しNOを産生するcNOSと、サイトカインなどの刺激によりmRNAの誘導を介して高濃度のNOを合成する誘導型NOS (iNOS) がある。そして構成型NOS (cNOS) には主として血管内皮細胞に存在する内皮型NOS (eNOS) と、神経系細胞に存在する神経型

用語解説——パーオキシナイトライト

NOが拡散律速に近い速度でスーパーオキシド (O₂⁻) と反応して生成される (ONOO⁻)。生体内の種々の分子に対し強い酸化あるいはニトロ化作用を有する。

用語解説——EDRF

アセチルコリンやブラジキニンなどの刺激により内皮より産生され、血管平滑筋を弛緩・拡張させる物質としてFurchgottにより発見され、その後NOがその本体であると判明した。

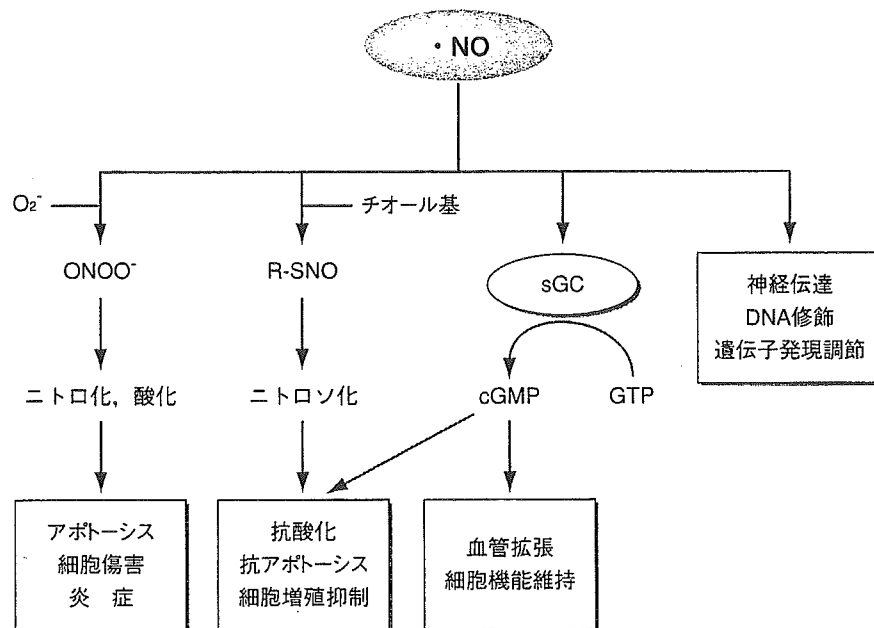


図 NO 機能の多面性

NOS(nNOS)とがあり、NOSはこの3つのアイソザイムからなる。iNOSはマクロファージ、気管上皮細胞、平滑筋細胞、肝細胞などに誘導される。

どのNOSにより産生されようとNOの作用は共通であるが、iNOSによる場合は大量のNOが一過性に産生されるのに対し、eNOSおよびnNOSによる場合は少量のNOが持続的に産生される。そのためiNOSにより産生されるNOは、よりラジカルとしての作用が強く、生態において炎症、免疫、感染防御などに関与する。それに対しeNOS由来のNOは、EDRFとしての血管拡張作用に加え、血小板凝集抑制、細胞接着因子の発現抑制、血球由来の増殖因子や遊走刺激因子の産生抑制など、血管機能、構築の維持因子として作用する⁵⁾。そしてnNOS由来のNOは脳、脊髄に存在し神経伝達物質として働き、中枢神経系で学習や記憶に関与する。

細胞障害におけるNOの二面性

すでに述べたように、NOはスーパーオキシドと反応して、より強力な酸化力や毒性をもつパーオキシナイトライトとなる。パーオキシナイトライトやNOの酸化産物NO₂は、蛋白質のチロシン残基のニトロ化や、アコニターゼやミトコンドリアの電子伝達系の障害などの作用により、アポトーシス誘導や細胞障害に働く。炎症時にiNOSにより産生される大量のNOがこのような役割を担っていると考えられるが、この作用は、感染などの外敵から生体を防御している一面も有す。これに対し、eNOS由来の少量のNOや、NOと低分子チオール化合物の反応により産生されるニトロソチオールは、カスパーゼの不活性化などの機序により、抗アポトーシス、細胞保護に働く。このようにNOは細胞障害に対し二面性を有している重要な多機能分子である。

References

- 1) Furchgott RF et al : *Nature* 288 : 373-376, 1980
- 2) Stamler JS : *Cell* 78 : 931-936, 1994
- 3) Moncada S et al : *Pharmacol Rev* 43 : 109-141, 1991
- 4) Beckman JS et al : *Am J Physiol* 271 : C1424-C1337, 1996
- 5) Kawashima S et al : *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 : 998-1005, 2004

関連事項

内皮型一酸化窒素合成酵素=eNOS ▶▶ 60 頁

アポトーシス ▶▶ 112 頁



解説

メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能*

川嶋成乃亮**

Key Words : endothelium, nitric oxide, obese, insulin resistance

はじめに

血管内皮は血管壁の内張りをしている一層の血管内皮細胞群で構成されており、単なるバリアではなく、多様な分子を産生分泌し、血管機能を調整しており、それ自身が重要な一種の臓器であると考えられる。内皮の作用には、血管トーン調節、血液の凝固線溶の制御、平滑筋細胞の増殖の制御など、さまざまなものがあるが、全体として血管内皮は、血管構築の維持、血管障害からの防御に働いているものである。そして内皮機能がさまざまな疾患で障害され、そのことがそれぞれの疾患の病態形成に深く関与していることが明らかになってきた。

内皮が産生・分泌する物質の代表が一酸化窒素(NO)で、内皮機能障害の有無を生体で判定には、NOによってもたらされる内皮依存性の血管弛緩・拡張反応(EDR)の測定が有用である。このEDRが低下している病態の代表が動脈硬化であり、動脈硬化血管では、その進行と相関して、冠動脈をはじめとした種々の血管床におけるEDRの低下が認められる。メタボリックシンドロームは動脈硬化の基盤として重要であるが、メタボリックシンドロームにおいてもEDRが低下していることが判明している¹⁾²⁾。

本稿においては、メタボリックシンドロームにおける内皮機能障害の意義およびその機序、そして、メタボリックシンドロームに対する種々

の治療が内皮機能に及ぼす影響について解説する。

内皮依存性血管弛緩・拡張反応(EDR)

血管内皮の代表的な機能として、NOを産生しEDRをもたらすことがあげられる。血管内皮においてNOは、内皮型NO合成酵素(eNOS)が、血流ずり応力の機械的刺激や、アセチルコリン、ブラジキニンなどのアゴニスト刺激により活性化され、L-アルギニンと酸素より産生される。産生されたNOは平滑筋に達し可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリックGMP(cGMP)を産生し、cGMPが平滑筋を弛緩させ、血管を拡張させ、EDRをもたらす。図1にeNOSの活性化機構を示すが、eNOSの活性化機構には細胞内カルシウム濃度の増加を要する場合と、eNOSが直接リン酸化され生じる場合とがある。血管内皮増殖因子(VEGF)やインスリンはeNOSをリン酸化させることにより、カルシウム濃度非依存性にeNOSを活性化させ、NOを産生する³⁾。

臨床において内皮機能を調べるには、現在ではもっぱらこのEDRを測定することが用いられている。対象とする血管が冠動脈の場合は、心外膜の太い冠動脈でのEDRの判定は、アセチルコリンなどの内皮依存性血管拡張物質の投与による血管径の変化を冠動脈造影により測定し、冠動脈抵抗血管でのEDRは、これらの薬剤投与時の血流変化をカテ先ドプラ血流計で測定し判定する。一方、非侵襲的なEDRの検査法としては、

* Endothelial function in metabolic syndrome.

** Seinosuke KAWASHIMA, M.D.: 神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学〔〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2〕; Division of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Postgraduate School of Medicine, Kobe 650-0017, JAPAN

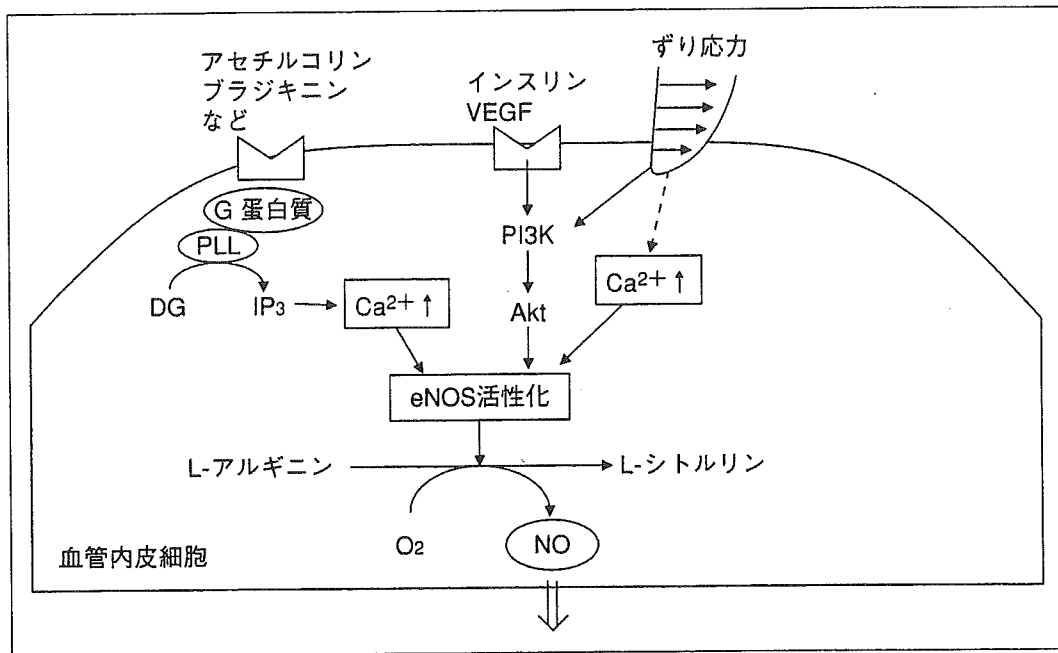


図1 eNOSの活性化機構

内皮型NO合成酵素(eNOS)の活性化機構には、細胞内カルシウム濃度の増加を介するものと、直接eNOSがリン酸化されることによるものとがある。アセチルコリンなどのG蛋白質共役型アゴニストは前者により、VEGFやインスリンは後者により、それぞれeNOSを活性化する。また血流ずり応力によるeNOS活性化には両者の機序が関与するが主体はリン酸化によるものと考えられる。

前腕動脈における血流依存性の血管拡張反応(flow-mediated vasodilation; FMD)の測定が行われる。すなわち、マンシュートにより前腕を短時間止血し、その後再灌流する。そうすると反応性充血と称される一過性の血流量増加を生じる。この血流量の増加によりずり応力が増し、その結果eNOSが活性化され、内皮依存性の血管拡張反応が前腕動脈に生じる。この拡張反応をエコー法にて測定し血流依存性のEDRを測定し定量化するのである。前腕動脈のFMDの測定は、前腕動脈の内皮機能障害の有無を判定しているのではあるが、内皮機能障害をきたすような要因は、全身性に作用しており、全身的な血管機能異常をもたらすという考えに基づき、冠動脈を含んだ全身の血管の内皮機能の判定に、前腕動脈のFMDの測定が用いられている。実際に冠動脈の内皮機能障害の程度と前腕動脈の内皮機能障害の程度が相関するとの報告もなされている。

内皮機能を検討する方法としては、このほかにも内皮傷害に伴って血中に放出される物質を測定しようとする試みもあり、たとえば可溶性の接着因子やvon Willebrand因子あるいは可溶性

トロンボモジュリンの測定が以前から行われており、最近では内皮由来microparticleの測定も行われているが、一般的ではなく、内皮特異性にも問題が残っている⁴⁾。

メタボリックシンドロームと内皮機能

メタボリックシンドロームを構成する種々の成分、すなわち高血圧、耐糖能異常、そして高中性脂肪血症においてEDRが低下していることは広く知られている。当然のことではあるが、それらが組み合わさった病態であるメタボリックシンドロームにおいても、EDRの低下があり、内皮機能が障害されている。

今日、メタボリックシンドロームの中心をなすのは内臓肥満と考えられているが、肥満に伴いEDRが減弱することが明らかになっている。肥満は多くの場合、高血圧、糖尿病や脂質代謝異常などの他のメタボリックシンドロームの構成要因を合併しており、それらが自身が内皮機能の障害要因であるため、肥満そのものの影響を判定することは困難である。一方、1996年にSteinbergらにより初めて、肥満そのものが内皮

表1 メタボリックシンドロームにおける内皮機能低下の機序

1. 内皮におけるインスリン抵抗性の存在
2. 酸化ストレスの増加
・スーパーオキシドの産生増加
NAD(P)H オキシダーゼの活性化
eNOS機能異常(BH4の低下)による産生
ミトコンドリア呼吸鎖からの産生
・抗酸化酵素の減弱
3. アディポサイトカインの作用
血管に対する直接作用
インスリンシグナルに対する作用
4. 増加した遊離脂肪酸の影響

機能を障害しEDRを減弱することが報告された。彼らは12名の明らかな糖尿病，高血圧，高LDL血症を有さない肥満患者において，内皮機能障害があることを報告した。すなわちBMIが28%以上のものでは，大腿動脈のメサコリンによるEDRが低下していた。ただ，この場合肥満者にはインスリン抵抗性が存在しており，このEDRの低下は肥満そのものによるというより，肥満に伴うインスリン抵抗性が原因と考えられる⁵⁾。また興味深いことには，対象と同程度の肥満を有す2型糖尿病患者におけるEDRの低下と，このインスリン抵抗性を有す肥満患者のEDRの減弱とは同程度であった。このことより血糖値よりも肥満・インスリン抵抗性というものがEDR低下の原因と考察している。

その後の肥満患者における内皮機能障害を検討した報告においても，やはりインスリン抵抗性との関係が重要とされている⁶⁾。つい先日，Circulation誌に発表されたIndiana大学からの発表では，メタボリックシンドロームの患者において，下腿動脈で測定したEDRと，メタボリックシンドロームの5つの要因，すなわちウエスト周囲径，中性脂肪値，HDLコレステロール値，血圧，血糖値との関係を検討し，EDRの減弱と関係するのはウエスト周囲径と血圧であること，さらにウエスト周囲径のEDRへの影響はインスリン抵抗性の指標であるHOMA-Rにより規定されているということを報告されている⁷⁾。

本邦におけるメタボリックシンドロームの診断基準では，内臓肥満が必須事項であり，それらに高血圧，脂質代謝異常，糖代謝異常(糖尿病)

のうちの2つ以上が合併したものという考え方である。すなわち従来考えられてきたインスリン抵抗性が主たる病態であるという考えから，内臓肥満が病態の中心という考え方に改められ，メタボリックシンドロームでは必ずしもインスリン抵抗性に基づく糖代謝異常(糖尿病)を伴わなくてもよいということになった。しかしながらメタボリックシンドロームにおける内皮機能の減弱を考える上では，以上に述べてきたようにインスリン抵抗性が重要と考えられる。

メタボリックシンドロームにおける内皮機能障害の機序

以上のようなメタボリックシンドロームにおける内皮機能低下の機序は，①血管内皮そのもののインスリン抵抗性，②酸化ストレスの影響，③アディポサイトカインの影響，に大別される⁸⁾(表1)。

インスリンは交感神経を介する間接的な作用，ならびに内皮依存性の直接作用により血管を拡張させる。後者に関し，インスリンはeNOSをカルシウム非依存性に活性化させNOを産生する⁹⁾。すなわちインスリンは内皮のインスリン受容体に結合した後，PI3 kinase/Akt経路を介しeNOSのSer1177をリン酸化し，eNOSを活性化させる⁹⁾。また，インスリンはeNOS mRNAを増加させる。メタボリックシンドロームにおける内皮機能の低下は，このインスリンそのものの，内皮細胞eNOS/NO系に対する作用の減弱が関与していると考えられる。実際，インスリン抵抗性を伴う肥満患者は，痩身者に比べ，血管に内皮細胞のインスリンに対する血管拡張反応が減弱していることが示されている⁶⁾。

メタボリックシンドロームを構成する高血圧，糖尿病，脂質代謝異常ではスーパーオキシドの産生が亢進している。そしてスーパーオキシドはNOを不活性化させることにより，EDRを減弱させる¹⁰⁾。高血圧は，機械的刺激やアンジオテンシンⅡなどを介し，血管におけるスーパーオキシドの主要な産生酵素であるNAD(P)H oxidaseを活性化させ，スーパーオキシドを産生する。高血糖は，ポリオール代謝系を亢進させ，その結果ソルビトール，ジアシルグリセロールの細

胞内蓄積をもたらし、NAD(P)H oxidaseが活性化され、スーパーオキシド産生の増加が生じる。さらに高血糖はミトコンドリアでのスーパーオキシド産生をもたらす。また高脂血症、高血糖においては、eNOS機能異常が生じることが明らかになった。すなわちこれらの病態では、eNOSが正常に機能するために必須な補酵素であるテトラヒドロピオプテリン(BH4)の血管細胞における含有量の低下が生じ、他方BH4の作用に拮抗するBH2が増加する。その結果、eNOSの機能異常が生じ、eNOSがスーパーオキシドを産生する¹¹⁾。さらに、高血糖を伴わない肥満患者においても酸化ストレスの血中マーカーが増加しており、その一方、抗酸化マーカーは減少していることも報告されている¹²⁾。これらのさまざまな要因によりメタボリックシンドロームでは酸化ストレスが増加し、内皮障害をもたらしていると考えられる。酸化ストレスがメタボリックシンドロームにおける内皮機能異常に関与していることは、抗酸化薬であるビタミンCにより内皮機能が改善することからも示される¹³⁾。

また、メタボリックシンドロームの中心に位置すると考えられる内臓肥満も内皮機能障害に関係する。すなわち内臓脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインが、内皮機能障害をもたらすことが考えられる。アディポサイトカインの代表としては、アディポネクチン、レプチンがあげられ、plasminogen activator inhibitor (PAI)-1, tissue necrosis factor (TNF) α , CRP, そしてレジスチンなどが含まれる。アディポネクチンには抗炎症作用、抗動脈硬化作用があるが、その血管防御作用にはNOが関係しており、アディポネクチンは内皮依存性の血管弛緩・拡張反応をもたらす。すなわちアディポネクチンはAMP-activated protein kinase (AMPK)を介した経路、およびAktを介した経路により、eNOSをリン酸化し活性化させ、NOを産生する。メタボリックシンドロームでは血中アディポネクチン値が低下しており、アディポネクチンの低下は内皮障害に働くと考えられる¹⁴⁾。他方、レプチンやTNF α 、そしてレジスチンは、内皮を活性化し、VCAM-1などの接着分子の発現、あるいはMCP-1の発現を増加させ、炎症惹起性に作用す

る。それとともに、TNF α にはeNOS発現の抑制作用が、TNF α 、レジスチンには血管収縮因子であるエンドセリン(ET)-1の発現の増強作用がある¹⁵⁾。これら、アディポサイトカインの血管への直接作用も、メタボリックシンドロームにおける内皮機能の低下に働いている可能性がある。またすでに述べたインスリンの内皮におけるシグナル伝達を、これらのアディポサイトカインが抑制していることも考えられる。

メタボリックシンドロームにおける 内皮機能障害の意義

内皮の障害は種々の血管病の基盤となると考えられ、その端的な例が、ラットなどを用いた動物実験において、頸動脈などの血管をバルーンで擦過することにより内皮除去を行うと内膜肥厚が生じることである。また臨床においても、内皮障害と血管病との関係はしだいに明らかになってきており、血管内皮機能障害の程度が冠動脈疾患患者の予後に関するとの報告がいくつかなされている。Halcoxらは7年間の追跡調査により、初回解析時の冠動脈病変の有無にかかわらず、冠動脈抵抗血管におけるアセチルコリン投与時のEDRが、その後の心血管イベント発症の予知因子となりうることを報告した¹⁶⁾。さらに前腕動脈でのFMDで判定した内皮機能が、冠動脈イベント発症に関係することもいくつかの施設から報告されてきている¹⁷⁾。これらの報告は、血管内皮機能が予後の予測因子となりうることを示しており、心血管イベントの基盤に存在する動脈硬化病変の進展が、内皮機能に大きく影響を受けているということの意味すると解釈される。実際に、冠動脈造影において有意な狭窄病変を示さない冠動脈の局所の経時的観察において、アセチルコリンにより血管が拡張せずに収縮した部位、すなわち内皮が障害されEDRが低下している部位において、その後の追跡冠動脈造影で、基質の狭窄病変が出現したとの報告もなされている¹⁸⁾。一方、メタボリックシンドロームは動脈硬化の発症基盤として重要であることより、メタボリックシンドロームにおける内皮機能障害が、その後の動脈硬化の進展、心血管イベントの発症において重要な役割を果た

すことが想定される。

他方、内皮機能の低下が、インスリン抵抗性を増悪させるとも考えられる。ACE阻害薬、およびアンジオテンシン受容体拮抗薬は、高血圧の治療薬として用いられるが、大規模臨床試験を通じてこれらの薬剤がⅡ型糖尿病の発症を防止することが明らかになった。そしてこれらの薬剤が低下したEDRを改善することより、インスリン抵抗性の出現から糖尿病発症に至る過程における、NO/内皮機能の役割が注目されるようになった¹⁸⁾。インスリンによるグルコース取込みの40%が血流依存性であり、NOの産生障害/内皮機能の低下は、インスリンによるグルコース取込みの障害をもたらすと考えられる¹⁹⁾。また、動物実験にて、NO合成酵素阻害薬であるLNMMAの長期投与によりインスリン抵抗性が出現することや、内皮型NO合成酵素の遺伝子欠損マウスにおいて、インスリン抵抗性が存在することが報告されている²⁰⁾ことも、内皮で産生されるNOがインスリン抵抗性に深くかかわっていることを示唆するものである。

このように、メタボリックシンドロームの重要な発症要因であるインスリン抵抗性が内皮機能を障害する一方、内皮機能障害はさらにインスリン抵抗性を増強させるという一種の悪循環が存在すると考えられる。

メタボリックシンドロームにおける 内皮機能の改善

メタボリックシンドロームにおける内皮機能障害は治療により改善する。まずメタボリックシンドロームの中心に位置する肥満に関してであるが、Hamdyらはインスリン抵抗性を有す肥満者に食事指導と運動療法による生活習慣介入を6か月後に行い、前腕のFMDの変化を検討した結果、体重は平均6.6%低下し、インスリン抵抗性を有す患者も有さない患者も、EDRが改善したとしている²¹⁾。同様の報告はほかにも散見される。ただ、食餌療法により体重は減少したがEDRは改善しなかったとの報告もあり、肥満者に食餌療法などの生活習慣の介入を行った場合、内皮機能が改善するかどうかは、肥満の改善のみならず、それに伴い耐糖能異常をはじめとし

た内皮機能に影響を与える他の要因が低下するかどうかが重要なものかもしれない²²⁾。

これに対し、種々の薬剤がメタボリックシンドロームにおけるEDR、すなわち内皮機能を改善することが明らかになっている。まず、内皮機能の改善、内皮保護に作用する薬剤としては、アンジオテンシンⅡの作用をブロックするACE阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬があげられる。これらの薬剤の内皮保護効果は高血圧や動脈硬化で広く認められているが、メタボリックシンドロームにおいても同様に、内皮保護に働くことが明らかになっている²³⁾。これらの薬剤は、ブラジキニンの産生増加を介したeNOS活性化によるNO産生増加作用に加え、アンジオテンシンⅡによるスーパーオキシド産生を抑制することにより、内皮保護に働くと考えられる。さらに、大規模臨床試験の結果より、これらの薬剤は糖尿病の新規発症を抑制すること、インスリン抵抗性を改善することが判明しており、メタボリックシンドロームにおける高血圧治療にはこれらの薬剤が必須と考えられる。

一方、インスリン抵抗性を改善する薬剤が、メタボリックシンドロームにおいて、内皮保護に働くことが判明しつつあり、なかでもPPAR γ アゴニストであるチアゾリジン誘導体が注目されている。メタボリックシンドロームの患者におけるPPAR γ アゴニストによる内皮機能の改善の機序としては、まず、内皮の炎症反応の抑制が考えられ、チアゾリジン誘導体により血中アディポネクチン濃度は増加する一方、血中CRP、TNF α 、VCAM-1の濃度は低下し、血管壁におけるVCAM-1などの接着因子発現は減少する²⁴⁾。さらには内皮細胞にはPPAR γ が発現しており、おそらくeNOSのリン酸化を介してeNOS活性化をもたらすことも関係すると考えられる¹⁾²⁵⁾。また、脂質異常、高血圧の改善も重要な要因である。また同じくインスリン抵抗性を改善するピグアナイドも前腕の抵抗血管における内皮機能の改善を伴うことが報告されている²⁶⁾。

これらの薬剤に加えて、高脂血症治療薬スタチンはpleiotropic作用を有す薬剤として知られているが、その作用の中心となるのが内皮における抗炎症作用、eNOS発現増強作用であり、高

脂血症・動脈硬化では血中コレステロール値に非依存性にEDRを改善する。また、最近の報告ではスタチンにインスリン抵抗性の改善効果がある可能性も示されており、メタボリックシンドロームに高LDLコレステロール血症を合併する場合は、まずはスタチンの投与を考える。

文 献

- 1) Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004 ; 117 : 109.
- 2) de Jongh RT, Serne EH, IJzerman RG, et al. Impaired microvascular function in obesity : implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance. *Circulation* 2004 ; 109 : 2529.
- 3) Montagnani M, Chen H, Barr VA, et al. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca^{2+} but requires phosphorylation by Akt at Ser (1179). *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 30392.
- 4) VanWijk MJ, VanBavel E, Sturk A, et al. Micro-particles in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2003 ; 59 : 277.
- 5) Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 2601.
- 6) Joseph LJ, Ryan AS, Sorkin J, et al. Body fat distribution and flow-mediated endothelium-dependent vasodilation in older men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 ; 26 : 663.
- 7) Lteif AA, Han K, Mather KJ. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Determinant of endothelial dysfunction in whites and blacks. *Circulation* 2005 ; 112 : 32.
- 8) Ritchie SA, Ewart MA, Perry CG, et al. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function. *Clin Sci(Lond)* 2004 ; 107 : 519.
- 9) Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1172.
- 10) Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases : the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000 ; 87 : 840.
- 11) Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; 24 : 998.
- 12) Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 1752.
- 13) Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress : protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001 ; 50 : 159.
- 14) Chen H, Montagnani M, Funahashi T, et al. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 45021.
- 15) Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation : further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003 ; 108 : 736.
- 16) Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002 ; 106 : 653.
- 17) Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 42 : 1037.
- 18) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 145.
- 19) Mather K, Laakso M, Edelman S, et al. Evidence for physiological coupling of insulin-mediated glucose metabolism and limb blood flow. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000 ; 279 : E1264.
- 20) Shankar RR, Wu Y, Shen HQ, et al. Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance. *Diabetes* 2000 ; 49 : 684.

- 21) Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2119.
- 22) Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, et al. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1673.
- 23) Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004 ; 110 : 1507.
- 24) Caballero AE, Saouaf R, Lim SC, et al. The effects of troglitazone, an insulin-sensitizing agent, on the endothelial function in early and late type 2 diabetes : a placebo-controlled randomized clinical trial. *Metabolism* 2003 ; 52 : 173.
- 25) Wang TD, Chen WJ, Lin JW, et al. Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in non-diabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004 ; 93 : 362.
- 26) Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 1344.

* * *

一酸化窒素の抗動脈硬化作用を探る

川嶋 成乃亮

Kawashima Seinosuke

神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学

生体において、一酸化窒素 (NO) は 3 種の NO 合成酵素 (NOS) により産生され、そのなかで動脈硬化をはじめとした血管病と最も関係するのは、内皮型 NOS (eNOS) により産生される NO である。NO はその多彩な作用により、抗動脈硬化分子として作用すると *in vitro* の研究結果より考えられてきたが、近年、種々の NOS 遺伝子操作マウスの研究からも明らかになってきた。また、ヒトにおいても NO が抗動脈硬化にはたらくことは、eNOS 由来 NO によりもたらされる内皮依存性血管弛緩・拡張反応 (EDR) の減弱の程度が、その後の心血管イベントの予知因子となることから推察される。しかしながら高脂血症・動脈硬化においては、NOS の補酵素テトラヒドロピオプテリン (BH₄) の血管壁での含量の低下が生じるため、eNOS が効率的に NO を産生せず、スーパーオキシド (O₂⁻) を産生する。その結果、NO の作用が減弱する。eNOS と BH₄ をともに増加させるような治療法が、動脈硬化の進展防止には有効と考えられる。

KEY WORDS

一酸化窒素 動脈硬化 一酸化窒素合成酵素 テトラヒドロピオプテリン (BH₄)
遺伝子操作マウス

はじめに

血管内皮は多様な分子を産生・分泌し血管機能を調整しており、それ自身が重要な一種の臓器であると考えられる。内皮の作用には、血管トーンスの調節、血液の凝固線溶の制御、平滑筋細胞の増殖の制御などさまざまなものがあるが、全体として血管内皮は血管構築の維持、血管傷害からの防御にはたらいっているものである。そし

て内皮機能がさまざまな疾患で障害され、それが各疾患の病態形成に深く関与していることが明らかになってきた。

内皮が産生・分泌する物質の代表が一酸化窒素 (NO) である。NO は多彩な機能を有すガス状分子であるが、心血管領域において NO 研究が急速に広がったのは、内皮由来血管弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor: EDRF) の本体が NO であり、内皮依存性血管弛緩・拡張反応 (endothelium-dependent relaxation: EDR) が

NO によってもたらされることが解明されたことによる。高脂血症・動脈硬化との関連において、はじめに NO の役割が注目されたのは、これらの病態における EDR の減弱であり、その後、NO の多彩な生物作用が明らかになるにしたがい、NO は EDRF として作用する以外に、動脈硬化の発症・進展にも深く関与していると考えられるようになってきた。

本稿では動脈硬化における NO の役割、関与について、まず EDRF としての NO の作用、さらに重要な動脈硬化修飾分子としての NO の作用を述べる。

多彩な機能分子 NO は抗動脈硬化分子である

NO は L-アルギニンと酸素を基質として、NO 合成酵素 (NOS) により産生される。NOS には内皮型 NOS (eNOS)、誘導型 NOS (iNOS)、脳神経型 NOS (nNOS) の 3 種のアイソフォームがあり、血管においては内皮細胞に eNOS が、おもに外膜の神経末端に nNOS が存在し、血管への傷害や炎症が生じた場合には浸潤炎症細胞や平滑筋細胞に iNOS が誘導される。なかでも、内皮細胞に存在する eNOS は、血流のずり応力や、血中のブラジキニン、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF)、インスリン、アセチルコリンなどにより、常に活性化され NO を恒常的に産生しており、血管トーンズの調整、血管構築の維持に重要な役割を果たしている¹⁾。

NO には EDRF として血管の弛緩・拡張を調整する作用以外に、表①に示すような多彩な機能があり、とくに内皮細胞-白血球接着の抑制、平滑筋細胞の増殖・遊走の抑制、血小板凝集の抑制作用は、それぞれ動脈硬化の発症・進展の重要な過程にはたらいっている²⁾³⁾。なかでも内皮細胞への単球・白血球の接着は、その後これらの細胞が内皮下に侵入し粥腫を形成するうえでの必須なステップであるが、NO は内皮細胞ならびに白血球における接着分子の発現を抑制し、この接着を抑制する。これは高脂血症家兎において、NOS 遺伝子の血管壁への導入が内皮での接着分子発現ならびに血管壁への白血球浸潤

表① NO の多彩な作用のうち血管病 (とくに動脈硬化) と関係するもの

1. 内皮由来血管弛緩因子 (EDRF) として血管トーンズの調整
2. 内皮細胞-白血球接着の抑制
3. 平滑筋細胞の増殖・遊走の抑制
4. 種々の遺伝子発現の調節
5. 血小板の凝集抑制
6. LDL の酸化抑制
7. アポトーシスへの作用 (内皮由来の比較的少量の NO は抑制, 大量の NO では誘導)

(筆者作成)

を抑制したことからも明らかである⁴⁾。

また、種々の血管リモデリングの発症機序は動脈硬化の発症機序と類似しており、とくに新生内膜形成においては平滑筋細胞の増殖・遊走が中心的役割を果たす。この新生内膜形成を、種々の NOS 遺伝子の血管壁への導入が抑制すること、さらには後述の eNOS 遺伝子操作マウスにおいて、eNOS 遺伝子欠損、ならびに過剰発現が新生内膜をそれぞれ増強、抑制することを示唆するものである⁵⁾。また、動脈硬化の進展には LDL が酸化変性を受けることが必須と考えられるが、この LDL 酸化を NO が抑制することも考えられる⁶⁾。このような機能により、NO は抗動脈硬化分子としてはたらくと想定されている。

動脈硬化血管では eNOS/NO 系はどうなっているのか?

高脂血症・動脈硬化において EDR が減弱していることはよく知られている⁷⁾。この機序にはさまざまなことが考えられているが、主たるものは eNOS の酵素活性の低下、ならびに産生された NO がスーパーオキシド (O_2^-) により不活性化されることであり、その結果、血管壁からの NO 量が減少している⁸⁾。また最近の報告では、動脈硬化血管では平滑筋細胞での NO の標的分子である可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) の活性が低下し、さらには sGC により産生された cyclic GMP (cGMP) が作用する cGMP 依存性キナーゼ (cGK) の発現も低下し

ていることが報告されている。すなわち、動脈硬化血管では NO ばかりでなく、eNOS/NO 系の細胞内シグナルそのものも低下している可能性がある⁹⁾。

一方、内皮における eNOS 発現に関しては諸説があるが、動脈硬化の初期においては、EDR の減弱にもかかわらず eNOS 発現は増加しており、動脈硬化病変が進行すると eNOS 発現は減弱するとの考えが一般的であると考えられる¹⁰⁾。これに対し、iNOS は動脈硬化の初期では血管壁での発現はほとんど認められない。そして動脈硬化病変が進展するにしたがい、主として粥腫に浸潤した炎症細胞・マクロファージを中心として発現する。また、iNOS 発現部位と近接して、強い細胞傷害性を示すペルオキシナイトライト (ONOO⁻) の産生物が認められる。また、nNOS についての報告はあまり見当たらないが、やはり正常血管ではほとんど発現が認められず、進行した動脈硬化病変では、内皮や浸潤炎症細胞に発現が認められるとの報告がなされている¹¹⁾。

🍷 遺伝子操作マウスにより明らかになった NO の抗動脈硬化作用とは？

生体において、それぞれの NOS より産生される NO がどのように動脈硬化の発症・進展とかかわっているかに関しては、それぞれの NOS 遺伝子欠損マウスを用いた研究により解明が進んだ。まず eNOS に関しては、eNOS 遺伝子欠損マウスと apoE 遺伝子欠損マウスの交配実験の結果が少なくとも 2 施設より報告されており、eNOS 遺伝子が欠損することにより動脈硬化が増悪すると報告されている¹²⁾¹³⁾。これは、生体において eNOS/NO 系が動脈硬化の抑制にはたっていることを意味する。しかしながら、eNOS 遺伝子欠損による動脈硬化病変の悪化は、血管局所における抗動脈硬化分子としての eNOS 由来 NO の作用の消失によるだけでなく、eNOS 欠損による血圧上昇も関係している可能性がある。一方、高コレステロール食負荷のマウス動脈硬化モデルにおいては、eNOS 遺伝子欠損により、動脈硬化病変が軽減するという、これらの論文と相反する結果を示

す報告も存在する¹⁴⁾。

血管壁におけるもう一つの NOS, iNOS に関しては、iNOS 由来の大量の NO は炎症惹起性にはたらし、LDL 酸化に関係していることが実験的に示されている。そして iNOS 遺伝子欠損マウスと apoE 遺伝子欠損マウスの交配実験が少なくとも 3 施設から報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。高コレステロール食の負荷条件により多少結果は異なるが、iNOS の非存在下では動脈硬化病変が減少し、また粥腫の組成も線維成分の多いより安定したものへと変化するとされている。以上より、動脈硬化の進展に伴い発現する iNOS により産生される NO は、病変をさらに進行させ、粥腫をより不安定なものへと変化させているものと推定される。これらに対し、nNOS に関しては nNOS 遺伝子欠損マウスと apoE 遺伝子欠損マウスの交配実験をおこなったところ、動脈硬化が進行すると結果が学会抄録¹⁷⁾として報告されているが詳細は不明である。

🍷 ヒトにおいて NO が動脈硬化を抑制するという証拠はあるのか？

ヒトにおいて、NO が動脈硬化の発症・進展と関係するかどうかを検証することはなかなか困難である。この原因として、ヒトにおける動脈硬化の進行が緩徐であることに加え、内因性 NO と同様の作用を血管壁にもたらすような外因性 NO を投与することの困難さがあげられる。硝酸薬は NO を放出することにより作用することはよく知られているが、硝酸薬によって動脈硬化を抑制できたという報告は動物実験においてもほとんど見当たらない。最近、Muller ら¹⁸⁾はイソソルビドの大量投与 (200 mg/kg/日) が高コレステロール食負荷の家兎動脈硬化モデルにおいて、血管からの O₂⁻ 産生を低下させ、動脈硬化病変を軽減すると報告している。しかしながら、大量の外因性 NO の投与は NO 耐性を血管に生じさせることも考えられるため、この報告の意義は今後検証されなくてはならないと考える。

一方、ヒトにおいて NO が抗動脈硬化作用を有するというを示す間接的証拠はいくつかあげられる。この場

表② 内皮機能が将来の心血管イベントの予知因子になることを示した報告のまとめ

	患者数	対象	対象血管	観察期間	結果
冠動脈					
Schächinger ら (2000)	147	診断カテーテル	心外膜側冠動脈	82 カ月	Ach/FMD 反応は心血管イベントの独立した予知因子
Halcox ら (2002)	308	診断カテーテル	心外膜側冠動脈 および微小冠動脈	46 カ月	Ach 反応は心血管イベントの独立した予知因子
Al Suwaidi ら (2000)	157	冠動脈疾患患者	微小冠動脈	28 カ月	Ach による拡張の減弱した患者で心血管イベント発症
末梢血管					
Heitzer ら (2001)	281	冠動脈疾患患者	前腕抵抗血管	54 カ月	Ach 反応は心血管イベントの独立した予知因子
Perticone ら (2001)	225	高血圧患者	前腕抵抗血管	31 カ月	Ach 反応は心血管イベントの独立した予知因子
Gokce ら (2000)	187	血管手術前患者	とう骨動脈	1 カ月	FMD 反応は術後の心血管イベントの独立した予知因子
Neunteufl ら (2000)	77	胸痛患者	とう骨動脈	60 カ月	FMD 反応は心血管イベントの独立した予知因子

Ach：アセチルコリンの冠動脈あるいはとう骨動脈内への注入による血管拡張反応。
FMD：血流依存性の血管拡張反応。

(Landmesser U et al : *Circulation* 109 (suppl 1) : S27-S33, 2004 より改変引用)

合、EDR が重要な役割を果たす。すでに述べたように、EDR の減弱は内皮機能障害、そして eNOS により産生される NO 作用の低下を示すものである。すでにスタチンやアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) による、血管内皮での eNOS 発現の増加に伴う EDR の改善、動脈硬化病変の進展抑制、さらには動脈硬化性疾患が主たる原因と考えられる心血管イベントの減少が報告されている。これらの薬剤は、内皮細胞への作用以外にも、血管に対し多彩な作用を有するため、これらの薬剤による動脈硬化病変の抑制効果が、すなわち eNOS/NO 系の増強効果を紹介したものであるとはいえないが、やはり内皮細胞由来 NO の抗動脈硬化作用を示唆するものである。

一方、この数年、血管内皮機能障害の程度が冠動脈疾患患者の予後に関するとの報告がなされている(表②)。2002 年に Halcox ら¹⁹⁾は約 300 名の患者の平均 4 年間の追跡調査において、冠動脈内にアセチルコリンを投与した場合の血管反応と、観察期間における心血管イベント発症との関連を調べた。その結果、冠動脈抵抗血管での拡張反応の低下群、および冠動脈心外膜側の太い部位が拡張せずに収縮する群において、その後の心血管イベントの発症が多いことを報告した。この報告に先立って、Schächinger ら²⁰⁾は平均 7 年間、最長 10 年間の追跡調査

により、初回解析時の冠動脈病変の有無にかかわらず、冠動脈心外膜側の血管の種々の刺激に対する拡張反応の程度が、その後の心血管イベント発症の予知因子となりうることを報告した。この場合興味深いことに、アセチルコリンや血流増加に対する拡張反応の低下、すなわち内皮依存性の血管拡張反応の低下のみならず、ニトログリセリンによる血管拡張反応、すなわち内皮に依存しない反応までもが、心血管イベント発症の予知因子になることが明らかにされた。これは前述の家兎の進行した動脈硬化血管では、内皮のみならず平滑筋レベルにおいても NO に対する拡張反応性が低下しているとの報告と合致するものであり、動脈硬化においては内皮同様血管平滑筋にも機能異常が生じていることを示唆する所見と考えられる。さらにその後、冠動脈ばかりでなく、前腕動脈での血流依存性の血管拡張反応 (flow mediated dilatation : FMD) で判定した内皮機能が、心血管イベント発症に関係することもいくつかの施設から報告されてきている²¹⁾(表②)。

これらの報告は、心血管イベントの基盤に存在する動脈硬化病変の進展が、内皮機能に大きく影響を受けていることを意味すると解釈される。実際に、前述の Schächinger らの報告²⁰⁾においても、冠動脈造影において有意な狭窄病変を示さない冠動脈局所の経時的な観察において、