

200500568A

厚生労働科学研究研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討

(臨床研究チームの整備)

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 横手 幸太郎

平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I.	総括研究報告	
	各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討	――1
	横手 幸太郎	
	（資料）総括研究報告書	
	（資料）研究成果の刊行に関する一覧表	
	（資料）研究成果の刊行に関する別冊一式	

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

総括研究報告書

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討

（臨床研究実施チームの整備）

主任研究者 横手 幸太郎 千葉大学助手

研究協力者 小林 一貴 千葉大学研究生

同 高田 亜紀 千葉大学大学院生

研究要旨

各種高脂血症治療薬が日本人糖尿病・耐糖能異常患者における心血管イベントの発症、生命予後、生活の質に及ぼす影響を評価する目的を達成するため千葉大学附属病院に臨床研究実施チームを編成した。さらに本学臨床試験部を中心とした千葉臨床試験ネットワーク(Chiba University Clinical Research Network)と連携し、内分泌・代謝の専門性を活かして、調査・研究をより効果的に遂行する体制を確立した。その結果、276症例の糖尿病・耐糖能異常患者について初年度登録を完了した。加えて本チームを活用し、HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)を用いた介入試験(CHIBAスタディ)を開始、高脂血症合併糖尿病患者におけるストロングスタチンの有用性を示す研究成績を得ている。

A. 採択された研究事業での研究概要

食習慣の西洋化と社会の高齢化に伴い、わが国における糖尿病・耐糖能障害患者の急増が社会問題となっている。糖尿病患者には動脈硬化に基づく心血管疾患の発症頻度が世界的に高いことが知られ、その生命予後のみならず生活の質(Quality of Life:QOL)、ひいては医療経済にもも重大な影響を及ぼす。糖尿病患者における心血管疾患の発生は、血糖コントロールの改善だけでは十分に抑制することができず、むしろ合併する高脂血症に対する治療がイベント抑制に有効であるとの成績が海外から報告されている。しかし、わが国における日本人を対象とした臨床研究成績は未だ乏しい。

本研究は、各種高脂血症治療薬が日本人糖尿病・耐糖能異常患者における心血管イベントの発症、生命予後、生活の質に及ぼす影響を評価することを目的として開始された。千葉大学医学部附属病院において、2名の内分泌・代謝・老年病専門医師および臨床検査技師1名によって構成される臨床研究実施チームを編成した。そして、本学臨床試験管理センターを中心に準備を進めている千葉臨床試験ネットワーク(Chiba University Clinical Research Network)と連携し、専門性を活かしつつ、調査・研究をより効果的に遂行する体制を確立した。その結果、本チームの当初目標であった200症例を上回る276症例の糖尿病・耐糖能異常患者について登録を完

了、平成17年度は登録後1年目の臨床データおよび血液検体採取を実施した。

さらに、高脂血症治療薬の中で中心的な役割を担うスタチン系薬剤について、患者の特性に応じた有用性の違いや使い分けの基準を明らかにすべく、本チームを活用した個別研究を実施した。すなわち、LDL-C 低下作用が最も強いスタチンであり、その代謝経路が互いに異なるアトルバスタチンとピタバスタチンの有効性比較を実施、本年度までに初期成績を得ることができた。

B. 採択された研究事業での研究実績

本研究は、動脈硬化にもとづく心血管疾患の合併率が高い糖尿病ならびに耐糖能異常患者を対象として、高脂血症の治療（特に脂質値と高脂血症薬の種類）が心血管イベントの発症ならびに生命予後、QOL、高齢者においては日常生活活動度（activity of daily living: ADL）にどのような影響を及ぼすか、日本人におけるエビデンスを構築することを目的として開始した。研究計画を実施するにあたり、本研究費に基づき千葉大学医学部附属病院において、若手医師、臨床研究協力者ならびにその指導者からなる臨床研究実施チームを編成した。さらに、大規模な調査をより効果的に実施するため、本学齋藤康病院長指導のもと臨床治験管理センターを中心に準備を進めている千葉臨床試験ネットワーク（病院および個人開業医39施設）と

連携し、被検者のリクルートならびに調査遂行のノウハウを研鑽した。この組織は、専門性に基づいた地域ネットワークによる臨床試験の推進体制の充実・強化をはかり、臨床試験に参加するすべての者（医師、被験者、依頼者、規制当局）を対象とした安全性情報の共有化と教育活動を通して最終的に新しい治療方法の確立を目指すものである。その第一歩として我々のチームとの連携により代謝疾患群を対象としたネットワークを構築を試みた結果、本チームに当初課せられた目標の200症例を上回る276症例の糖尿病・耐糖能異常患者について登録を行い、本研究である「各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討」の症例登録に貢献した。登録者276名の内訳は、男性144名、女性132名、平均年齢は64歳であり、登録後1年を経てイベントの有無、ウエスト周囲径などの臨床データ収集、血液検体採取等を終えた。276名の77%にあたる213名に、日本動脈硬化学会の診断基準による「高脂血症」の合併を認めた。一方、同学会の診療ガイドラインによる治療目標値である血清総コレステロール値200mg/dl未滿またはLDLコレステロール値180mg/dl未滿を達成していた症例は全体の48%にあたる132名に過ぎないことがわかった。

また本研究チームを用い、高脂血症治療薬の中で中心的な役割を担うスタチン系薬剤について、患者の特性に

応じた有用性の違いや使い分けの基準を明らかにすべく、以下の個別研究を実施した。すなわち、LDL-C 低下作用が最も強いスタチンであり、その代謝経路が互いに異なるアトルバスタチン（リピトール 10 mg）とピタバスタチン（リパロ 2mg）を、糖尿病合併高脂血症患者に対して無作為割り付けの後に投与し、その有効性について比較検討を行なった。

計 251 症例の高コレステロール血症患者の登録を行ない、うち不適格症例除外ののち、204 例がスタチン投与へ以降、内訳はアトルバスタチン群が 103 例、ピタバスタチン群が 101 例であった。4ヶ月の投与期間を経て最終的な有効解析対象例は 191 例（アトルバスタチン群 98 例、ピタバスタチン群 93 例）となった。患者背景は平均年齢が 62 歳、男女比は 3 : 7、49% が糖尿病、36% が高血圧を合併し、28% は日本内科学会等の診断基準によるメタボリックシンドロームに該当した。家族性高コレステロール血症患者は 2.5%、心筋梗塞既往症例は 1.5%、脳梗塞既往症例は 3.9% であった

4ヶ月にわたる観察期間前後の、nonHDL-C、TC、LDL-C、TG 低下率は、それぞれアトルバスタチン群で -40.3%、-31.1%、-44.1%、-10.7%、ピタバスタチン群でそれぞれ -39.0%、-29.7%、-42.6%、-17.3%、いずれも統計学的に有意であった。いずれの項目についても、両薬剤群にお

ける低下率の比較では有意差はみられなかった。

なお、4ヶ月時点での LDL-C の絶対値はアトルバスタチン群が 98.4 mg/dl、ピタバスタチン群が 100.4 mg/dl であった。

HDL-C については、ピタバスタチン群で 3.2% の有意な上昇（ $P = 0.033$ ）を認めたと、アトルバスタチン群の変化は 1.7%（ $P = 0.22$ ）であった。

アトルバスタチン、ピタバスタチン各群とも重篤な副作用の発現はなく、有害事象の発現率は同等であった。

また、脂質値に及ぼす効果、有害事象の発現率は、両薬剤とも高齢者と若年者で同様であった。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたり、千葉大学医学部倫理委員会の承認を得たのち、各被験者よりインフォームドコンセントを取得している。

C. 考察

本研究費により整備を行った臨床研究実施チームは、複数の臨床医および臨床検査技師により構成され、実施する研究にふさわしい被験者の選択、倫理審査結果に基づくインフォームド・コンセントの取得、臨床検査成績の収集等に大きな力を発揮した。さらに、本学医学部附属病院臨床治験管理センターを基盤とする千葉臨床試験ネットワークと連携し、研究をより効果的に遂行する体制を確立することができた。さらに CRC を活用するこ

とができれば、より効率よく研究を遂行可能な体制が実現できると考えられた。

また、この臨床研究実施体制を基盤として、千葉県下の糖尿病・代謝・内分泌専門病院と連携するネットワークを構築、新世代スタチンと呼ばれるストロングスタチンを用いた無作為割付による介入試験を開始したが、これまでに解析しえた結果によると、糖尿病患者合併高コレステロール患者においてもアトルバスタチンとピタバスタチンはいずれも極めて有効に各種脂質値の改善をもたらし、そのコンプライアンスも良好であった。特にLDL-C値については、リピトール10mgあるいはリバロ2mgの投与により、わが国の動脈硬化性疾患診療ガイドライン（日本動脈硬化学会、2002年）による糖尿病患者の管理目標値を十分に達成できることが示された。日本人糖尿病患者におけるLDL-Cの至適管理目標値はいまだ実証されていないが、今後、アトルバスタチンやピタバスタチンを用いて、そのような臨床研究が実施可能であることを示唆する有用な成績であると思われる。

今年度得られた成果をもとにチーム編成にも改良を加え、次年度以降は千葉大学、千葉県下においてより信頼性・応用性の高いより大規模な臨床研究を実施できる体制を充実させていきたい。

D. 健康危険情報

特にありません。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

関連する臨床研究として、高齢糖尿病患者における認知機能障害とその要因に関する検討を実施した。千葉大学附属病院に通院する高齢代謝内分泌疾患患者124例を対象に、頭部MRIによる脳虚血病変の程度、認知機能、ADL（日常生活活動度）、各種代謝パラメーター、動脈硬化リスクの有無や糖尿病合併症等に注目してそれぞれの関連性を検討したところ、動脈硬化リスクの重積に伴いMRIによる大脳白質病変の一種であるPVH（脳室周囲白質高信号）の程度が増強し、そのスコアの上昇は認知機能を有意に低下させていることがわかった。また、糖尿病患者において、腎症病期の進行が認知機能の低下と相関し、網膜症・神経障害・脳梗塞の程度が抑うつ傾向の出現と関連していた。高齢糖尿病患者における大小血管合併症の進展は、認知機能の低下に寄与する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表 英文原著

Kobayashi K, Yokote K, Fujimoto M, Yamashita K, Sakamoto A, Kitahara M, Kawamura H, Maezawa Y, Asami S, Tokuhisa T, Mori S, Saito Y. (2005) Targeted disruption of TGF- β -Smad3

signaling leads to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury. *Circ Res*.96:904-912 (cover article).

Honjo S, Yokote K, Takada A, Maezawa Y, Kobayashi K, Sonezaki K, Saito Y. (2005) Etidronate ameliorates painful soft tissue calcification in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 53:2038-2039.

Maezawa Y, Yokote K, Sonezaki K, Fujimoto M, Kobayashi K, Kawamura H, Tokuyama T, Takemoto M, Ueda S, Kuwaki T, Mori S, Wahren J, Saito Y. (2006) Influence of C-peptide on Early Glomerular Changes in Diabetic Mice. *Diabetes Metab Res Rev*, *in press*.

Yokote K, Kobayashi K and Saito Y. (2006) Role of TGF- β /Smad3 signaling in response to vascular injury. *Trends Cardiovasc Med*, *in press*.

和文原著・総説

横手幸太郎, 齋藤康. (2005) 動脈硬化. *日本臨床* 63 巻増刊号 2 : 250 - 254.

横手幸太郎. (2005) PDGF - A,B. サイトカイン・増殖因子 用語ライブラリー, 菅村和夫, 宮園浩平, 宮澤恵二, 田中伸幸編, 羊土社 (東京) 199 - 200.

横手幸太郎. (2005) PDGF - C,D. サイトカイン・増殖因子 用語ライブ

ラリー, 菅村和夫, 宮園浩平, 宮澤恵二, 田中伸幸編, 羊土社 (東京) 201 - 202.

横手幸太郎. (2005) PDGF レセプター. サイトカイン・増殖因子 用語ライブラリー, 菅村和夫, 宮園浩平, 宮澤恵二, 田中伸幸編, 羊土社 (東京) 203 - 205.

横手幸太郎, 前澤善朗, 曾根崎桐子, 齋藤康. (2005) 糖尿病合併症 - 腎症. *Annual Review 内分泌, 代謝* 2005. 中外医学社 (東京) 151 - 155.

前澤善朗, 横手幸太郎. (2005) Cペプチドは糖尿病性腎症の初期変化を抑制する. *内分泌・糖尿病科* 20: 279 - 286.

横手幸太郎, 齋藤康. (2005) 血管石灰化へのアプローチ: スタチン. *THE BONE* 19: 201-206.

小林一貴, 横手幸太郎, 齋藤康. (2005) 増殖因子とその受容体・PDGF, TGF- β . 糖尿病カレントライブラリー③ 糖尿病と動脈硬化, 柏木厚典 編. 文光堂. 55-59.

本城聡, 横手幸太郎. (2005) 高脂血症治療薬を使用するうえでの注意点 - 多剤併用時に気をつけること - . *Medical Practice* (別冊) 22-27.

横手幸太郎, 森聖二郎. (2005) 血小板由来増殖因子(PDGF). *日本臨床* 63, 増刊号 8:103-106.

徳山隆彦, 横手幸太郎, 齋藤康. (2005) シンバスタチン. *臨床麻酔* 29: 1061-1063.

横手幸太郎, 小林一貴, 齋藤康. (2005) TGF- β シグナリングの役割. *Molecular Medicine* 42 臨時増刊

号・生活習慣病の最前線:296-300.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) インスリンと血管平滑筋細胞. 糖尿病学の進歩, 日本糖尿病学会 編. 診断と治療社 39: 215-216.

横手幸太郎. (2005) Werner 症候群. 講義録 内分泌・代謝学, 寺本民生・片山茂裕 編, メジカルビュー社(東京),385-387.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) メタボリックシンドロームの治療戦略. 医薬ジャーナル 41:2485-2490.

横手幸太郎. (2005) 病的老化と性差. 日本老年医学会雑誌 42:627-629.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) メタボリックシンドロームの生活習慣指導:高齢者肥満への対応と指導. 日本医事新報 4257:39-44.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) メタボリックシンドローム:概念と展開. Mebio 23:66-71.

2. 学会発表

国際学会

2005年6月 米国糖尿病学会(米国、サンディエゴ)にて発表。

国内学会

2005年6月 日本老年医学会学術集会(東京)において発表。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他
特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
横手幸太郎、齋藤康	耐糖能障害:動脈硬化	日本臨床	63(増刊号2)	250-254	2005
横手幸太郎、齋藤康	メタボリックシンドロームの治療戦略	医薬ジャーナル	41(10)	121-126	2005
本城聡、横手幸太郎	高脂血症治療薬を使用するうえでの注意点	Medical Practice	22(7)	1241-1245	2005
横手幸太郎、齋藤康	血管石灰化治療のアプローチ:スタチン	THE BONE	19(2)	201-206	2005
横手幸太郎、森聖二郎	血小板由来増殖因子(PDGF)	日本臨床	63(増刊号8)	103-106	2005
横手幸太郎、小林一貴、齋藤康	生活習慣病の最前線:TGF- β シグナリングの役割	Molecular Medicine	42(臨時増刊号)	296-300	2005
Yokote K, Kobayashi K, Fujimoto M et al.	Targeted disruption of TGF- β -Smad3 signaling leads to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury.	Circ Res	96	904-912	2005
Yokote K, Kobayashi K, Saito Y	The role of Smad3-dependent TGF- β signal in vascular response to injury	Trends Cardiovasc Med		in press	2006

日本臨牀 63 卷 増刊号 2 (2005 年 2 月 28 日発行) 別刷

耐糖能障害

—基礎・臨床研究の最新情報—

V. 臨床的事項

耐糖能異常 (IGT) ・境界型で発症・進展する病態・疾患

動脈硬化

横手幸太郎 齋藤 康

V. 臨床的事項

耐糖能異常(IGT)・境界型で発症・進展する病態・疾患

動脈硬化

Atherosclerosis

横手幸太郎¹ 齋藤 康²

Key words : 食後高血糖, メタボリック症候群, インスリン抵抗性, 心血管イベント, IMT

1. 概 念

糖尿病が動脈硬化の独立した危険因子であることは、広く認知された事実である。糖尿病患者が冠動脈イベントを発症するリスクは、非糖尿病患者に比べて男性で約2倍、女性では4倍高くなると報告されている¹⁾。すなわち動脈硬化は糖尿病の重要な合併症の一つであり、腎症・網膜症・神経障害などのいわゆる‘細小血管症’に対して‘大血管症’とも呼称される。

一方、‘前糖尿病状態’に相当する‘耐糖能異常’群においても、正常耐糖能の人々に比べると動脈硬化の進みやすいことが明らかとなり、近年、この範疇に該当する人口が世界的に急増していることもあって注目されている。本稿では糖尿病には至らない耐糖能障害(主としてIGT)を便宜上、耐糖能異常と定義し、耐糖能異常と動脈硬化、特に冠動脈性心疾患(coronary heart disease: CHD)との関連について、これまでに得られている主な臨床的知見を解説する。

2. 分 類

a. 耐糖能異常と動脈硬化

Coutinhoらは、非糖尿病患者の血糖値と心血管リスクとの関連に着目して、1966-96年の30年間に発表された20の臨床研究の成績をメタ解析

している²⁾。その結果によると、空腹時血糖値が110 mg/dlの場合は75 mg/dlの人に比べて心血管リスクが約1.3倍、経口ブドウ糖負荷後2時間の血糖値が140 mg/dlでは75 mg/dlに比べて約1.6倍それぞれ上昇しており、糖尿病と診断されない人々の中でも血糖の上昇が心血管イベント発症のリスクとなることが示された。我が国でも、久山町研究において同様の結論が導かれている。すなわち、住民2,427人を対象に75g経口ブドウ糖負荷試験(75g OGTT)を施行の後5年間の追跡調査を行ったところ、正常耐糖能群に比べて糖尿病群ではCHDと脳卒中を合わせた心血管イベントの発症リスクが約3倍、耐糖能異常群においても約1.9倍有意に上昇していた³⁾。つまり、耐糖能異常は人種差を越えて動脈硬化の進展要因となることをこれら疫学研究的成績は示している。

b. 食後高血糖と動脈硬化

アメリカ糖尿病学会および世界保健機関(WHO)により提唱された糖尿病の診断基準では、耐糖能異常を①75g OGTTの2時間血糖値が140-199 mg/dlで食後血糖値や随時血糖値が正常と糖尿病の境界域に属する‘impaired glucose tolerance (IGT)’と、②早朝空腹時血糖値110-125 mg/dlだが2時間血糖値は正常範囲にある‘impaired fasting glucose (IFG)’とに分類し

¹Koutaro Yokote: Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chiba University Hospital 千葉大学医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科 ²Yasushi Saito: Department of Clinical Cell Biology, Chiba University Graduate School of Medicine 千葉大学大学院医学研究院細胞治療学

表1 高血糖とCHD/予後の関係について報告した主な前向き研究のまとめ(発表年順に記載)

研究名(論文)	対象人数	追跡期間	主な結果
Framingham Study ¹⁾	男女 3,476 人, 45-84 歳	10 年	随時血糖の高値が女性では CHD の発生予測に有効
Helsinki Policemen Study (Diabetes Care 2: 131-141, 1979)	男性 4,326 人, 30-59 歳	4-5 年	負荷後 1 および 2 時間血糖値が CHD の発生と単変量解析でのみ相関
Whitehall Study (Br Med J 287: 867-870, 1983)	男性 18,000 人, 40-64 歳	10 年	食後血糖値が高値を示す上位 5% で心血管イベントの発生が増加
Paris Prospective Study (Horm Metab Res 15[Suppl]: 41-46, 1985)	男性約 7,000 人	10 年	空腹, 食後を問わず, 血糖・インスリン高値の上位 20% で心血管イベント増加
Chicago Heart Study (Am J Epidemiol 123: 504-516, 1986)	約 18,000 人	9 年	ブドウ糖負荷後 1 時間血糖値が 9 年間の総死亡を予測
Honolulu Heart Study (Diabetes 36: 689-692, 1987)	日系男性 8,006 人, 45-70 歳	20 年以上	負荷後 1 時間血糖値が致死性・非致死性 CHD の発生リスクと関連
British Regional Heart Study (J Epidemiol Community Health 48: 538-542, 1994)	男性 7,735 人, 40-59 歳	9.5 年	血糖高値上位 20% で CHD 発生が増加した
Hisayama Study ²⁾	日本人男女 2,427 人, 40-79 歳	5 年	正常耐糖能者に比べ IGT 者で CHD リスクが上昇
The Rancho Bernardo Study ³⁾	男女 1,858 人, 50-89 歳	7 年	負荷後 2 時間血糖の高値が女性において致死性心血管イベントの発生と相関
The Funagata Diabetes Study ⁴⁾	日本人男女 2,016 人, 58.8±10.6 歳	7 年	IGT および糖尿病患者で心血管死が増加したが, IFG はリスクとならなかった
DECODE Study ⁵⁾	30 歳以上の男女 25,362 人	7.3 年	負荷後 2 時間血糖の高値が総死亡と相関したが, 空腹時血糖との関連はなし

ている。近年, この差異に着目した前向き研究が国内外で相次いで行われ, その結果, 約 7 年の追跡期間で IGT は総死亡および心血管死のリスクを 1.5-2.9 倍増加させるが, IFG におけるリスクは正常耐糖能者と変わらないことが明らかとなった⁴⁻⁶⁾。すなわち動脈硬化促進因子としては, ‘食後’の高血糖こそが重要であるとの考え方が確立しつつある。

もっとも IFG も, 将来 IGT や 2 型糖尿病へと移行する可能性があるため, その経過を通じて動脈硬化の発症と関連することが予想される。したがって動脈硬化リスクとしての IFG の臨床的意義の解明には, より長期間の観察に基づいた研究の集積が必要と考えられる。

高血糖と CHD/予後に関してこれまでに報告された主な前向き研究のまとめを表 1 に示す。

3. 病因と病態：食後高血糖かメタボリック症候群か？

耐糖能異常がなぜ動脈硬化の進展をもたらすのか, その機序はまだ十分には解明されていない。現時点では, ①先にも触れた‘食後高血糖’と②インスリン抵抗性を背景にリスクの重積を招く‘メタボリック症候群’の役割が重要視されている。

a. 食後高血糖

食後の高血糖が心血管イベントの発症と関連することは既に述べたとおりである。また, 動脈硬化の進展度をベッドサイドで客観的に評価する一手段として頸動脈壁の内膜・中膜厚(intima-media thickness: IMT)を測定する方法が普及しているが, 75g OGTT 2 時間時点でみら

表2 メタボリック症候群の定義

[WHOによる定義¹¹⁾]

- 1) IGTまたはインスリン抵抗性を示す糖尿病の存在
- 2) 以下の①から④のうち2項目を満たす：
 - ① 血圧値 $>140/90$ mmHgまたは降圧薬内服
 - ② 血漿トリグリセリド値 >1.7 mmol/l(>149 mg/dl)かつ/または男性でHDLコレステロール <0.9 mmol/l(<35 mg/dl), 女性でHDLコレステロール <1 mmol/l(<39 mg/dl)
 - ③ 中心性肥満：ウエスト-ヒップ比が男性で >0.9 , 女性で >0.85 , かつ/またはBMI * >20
 - ④ 微量アルブミン尿：尿中アルブミン排泄 ≥ 20 μ g/minまたは尿中アルブミン/クレアチニン比 ≥ 20

[ATP III (Adult Treatment Panel III)による定義¹²⁾]

以下の①から⑤のうち3項目を満たす：

- ① 空腹時血糖 ≥ 6.1 mmol/l(110 mg/dl)
- ② 血圧値 $\geq 130/85$ mmHgまたは降圧薬内服
- ③ 血漿トリグリセリド値 >1.71 mmol/l(150 mg/dl)
- ④ HDLコレステロール値が男性で <1.0 mmol/l(40 mg/dl), 女性で <1.3 mmol/l(50 mg/dl)
- ⑤ 中心性肥満：腹囲が男性で >102 cm(49 in), 女性で >88 cm(35 in)**

*BMI: body mass index, 体重(kg)/[身長(m)]²**参考：日本人の場合は男性で >85 cm, 女性で >90 cmが内臓脂肪蓄積の指標とされる。

れる高血糖とIMT値の上昇との相関が、これまで横断的および前向き研究により明らかにされている^{7,8)}。食後高血糖が動脈硬化を促進するメカニズムについては、血糖の上昇に伴う酸化ストレスの増大がその中心的役割を担うと考えられている⁹⁾。更にLDLの酸化促進、第VII凝固因子の活性化や易血栓形成などと相まって血管内皮細胞の機能障害をもたらし、動脈硬化の発症・進展を導くと考えられている。

b. メタボリック症候群

耐糖能異常を有する人は、高トリグリセリド血症や低HDLコレステロール血症などの脂質代謝異常、それに高血圧など他の危険因子をも合併することが多い。その背景要因として内臓型肥満とインスリン抵抗性が重要であること、そしてこれらが炎症機転や内皮機能障害を通じて動脈硬化の進展と深くかかわることが最近話題となっている。この病態は、ReavenがシンドロームX¹⁰⁾として提唱して以来様々な言葉で語られてきたが、近年メタボリック症候群(metabolic syndrome)として統一された(表2)^{11,12)}。メタボリック症候群の発症には、加齢、肥満、運動不足、そして遺伝的素因が関与すると考えられており、脂肪細胞に由来してインスリン感受性の制御にかかわる様々なアディポサイトカイ

ンの分泌異常がその病態形成に重要と指摘されている。このように、耐糖能異常がメタボリック症候群の一表現型として現れる場合には、ほかに合併する複数の危険因子もまた動脈硬化の進展に寄与すると考えられる。

4. 診 断

耐糖能異常における非侵襲的な動脈硬化検査法として、前述の頸動脈IMT測定がよく用いられる。これは7.5-10MHzの端子を用い、総頸動脈壁の内膜と中膜の厚みの総和を計測するものである。Yamasakiらは、食後高血糖を認めるが糖尿病ではない人々112人を75g OGTT 2時間血糖値が7.8 mmol/l(約140 mg/dl)以上の者(IGT群)と6.7 mmol/l(約120 mg/dl)以上、7.7 mmol/l以下の者(non-IGT群)とに分け、2型糖尿病患者211人ならびに健常コントロール55人とそれぞれ頸動脈IMTを比較した⁷⁾。すると耐糖能異常の群ではnon-IGT, IGTにかかわらず、コントロールに比べ有意にIMTが高値を示し、糖尿病患者との間には有意差がみられなかったとしている。

またHanefeldらは、1年間に頸動脈IMTが増加する割合は、健常者で0.007-0.008 mm, 2型糖尿病患者で0.02 mm, IGTでは0.013 mmであ

るとしている¹³⁾。

5. 治療と予後

耐糖能異常の人々に治療介入を行うことによって、動脈硬化性疾患の予防ならびに進展阻止を実現できるのであろうか？ まだ数は少ないが、その有用性を示す研究成績も現れ始めている。132人のIGT者に対し、我が国でも2型糖尿病の治療薬として用いられている α グルコシダーゼ阻害薬アカルボースまたはプラセボを投与し、平均3.9年の観察期間の前後でIMT値その他のパラメータを比較検討した研究がある¹³⁾。その結果によると、アカルボース投与群ではプラセボ群に比べIMTの肥厚進展が約50%抑制された。本研究は比較的短期間の試験であり、イベントの発生をその評価の目的としてはいないが、一般にIMTの肥厚がCHDや脳血管障害の発症と相関することを考えると、IGTへの治

療介入は心血管イベントの予防に有効となる可能性が示唆される。

また、IGTをメタボリック症候群の一分症としてとらえた場合、動脈硬化のハイリスク患者を対象とした各種大規模臨床試験の成績から類推すると、高コレステロール血症や高血圧など^{14,15)}他のリスクを厳格に管理することによっても、動脈硬化の進展やイベントの発生を抑制できるかもしれない。この点については今後の更なる研究が期待される。

最後に、生活習慣への介入などを通じてIGTから2型糖尿病への移行を防ぎ得ることが近年報告されている。心血管イベントのリスクは糖尿病の発症により更に増加するわけであるから、‘耐糖能異常’の段階で生活習慣を見直し、これを改善させることは動脈硬化予防の観点からも極めて重要であることを改めて強調しておきたい。

■ 文 献

- 1) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular diseases. The Framingham Study. *JAMA* 241: 2035-2038, 1979.
- 2) Coutinho M, et al: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 22: 233-240, 1999.
- 3) Fujishima M, et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan. The Hisayama Study. *Diabetes* 45(Suppl 3): S14-16, 1996.
- 4) Barret-Connor E, Ferrera A: Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 21: 1236-1239, 1998.
- 5) Tominaga M, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 920-924, 1999.
- 6) The DECODE study group: Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 354: 617-621, 1999.
- 7) Yamasaki Y, et al: Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 38: 585-591, 1995.
- 8) Bonora E, et al: Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 43: 154-164, 2000.
- 9) Ceriello A: The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 16: 125-132, 2000.
- 10) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 44: 121-131, 1993.
- 11) Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539-553, 1998.
- 12) 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). *J Am Med Assoc* 285: 2486-2497, 2001.
- 13) Hanefeld M, et al: Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 35: 1073-1078, 2004.
 - 14) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7-22, 2002.
 - 15) Vedel P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.

特集 メタボリックシンドローム

11. メタボリックシンドロームの
治療戦略横手幸太郎*¹⁾・齋藤 康*²⁾

メタボリックシンドロームの治療目的は、心血管病の発症リスクを低減させることにある。メタボリックシンドロームは、運動不足や過栄養を背景として、内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性を生じ、耐糖能障害、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、高血圧など複数の動脈硬化リスクファクターが重積した状態である。このため、生活習慣の改善を通じて内臓脂肪量を減少させ、インスリン感受性を高めることが治療の基本となる。さらに患者のリスクに応じて、個々の代謝性リスクファクターを総合的に管理することが必要である。その実施にあたっては、エビデンスに基づく適正な薬剤の選択が望ましい。

1. はじめに：メタボリックシンドロームの
治療目的

メタボリックシンドロームの治療目的は、心血管病の発症リスクを低減させることにある。メタボリックシンドロームは、運動不足や過栄養を背景として内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性、耐糖能障害、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常（以下、脂質代謝異常）、高血圧など複数の動脈硬化リスクファクターが重積した状態である。従って、その治療の根幹は生活習慣の改善にあり、さらには個々のリスクファクターを総合的に管理することが必要となる。このような事実を踏まえ、本稿ではメタボリックシンドローム治療の考え方とその実際について述べる。

2. メタボリックシンドロームをもたらす
要因の解消：生活習慣の改善

メタボリックシンドロームの病態の模式図を図1に示す。メタボリックシンドロームの構成要素

は、発症基盤となる「背景因子」と、その結果として生じる動脈硬化促進性の代謝異常症、すなわち「血管障害因子」とに大別することができる。背景因子には、“運動不足、過栄養、遺伝素因、加齢”と“肥満”とくに内臓脂肪蓄積が含まれる。

メタボリックシンドローム治療の基本戦略は、その病態をもたらす“背景因子”を解消することにある。遺伝素因や加齢に対する介入は、現在行うことができないため、治療の主眼は運動不足や過度の栄養摂取を是正することによる肥満の解消、つまり“生活習慣の改善”に置かれる。

欧米では、1日のカロリー摂取を500～1,000 kcal低下させ、0.5～1 kgの体重減少を目安に、1年程度の期間に7～10%の体重減少を達成することを推奨している¹⁾。これに対して日本人の場合には、欧米人に比べて肥満の程度が顕著でない症例も多く、体重あるいはBMI (body mass index)に加え、ウエスト周囲径の減少（つまり内臓脂肪の減量）に着目した生活指導が奏功する場合がある。

*千葉大学大学院医学研究院細胞治療学(糖尿病・代謝・内分泌内科) ¹⁾(よこて・こうたろう)

²⁾教授(さいとう・やすし)

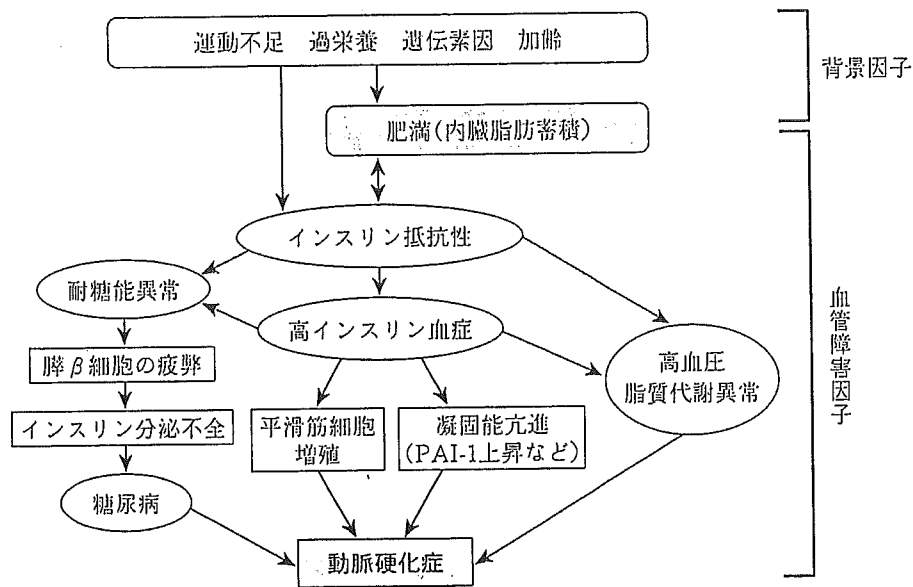


図1 メタボリックシンドロームの構成要素

メタボリックシンドロームは、運動不足・過栄養・遺伝素因・加齢といったその成因に関わる“背景因子”と、その結果として生じるインスリン抵抗性、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧などの“血管障害因子”によって構成される。肥満(内臓脂肪蓄積)は、その両者にまたがる中心的な要因と考えられる。

PAI: plasminogen activator inhibitor

(筆者ら作成)

運動については、中程度の強度で毎日20～30分ずつ、定期的に継続することにより、メタボリックシンドロームのすべてのリスクファクターを改善させ得ることが報告されている³⁾。日常生活の中に適度な運動を取り入れることが難しいご時世ではあるが、例えば余暇を家でゴロゴロして過ごすことが多いとすれば、ウォーキング、ジョギング、水泳、テニス、ゴルフなどのスポーツに置き換えていくことが推奨される。メタボリックシンドロームと重なる部分が多いと考えられる耐糖能異常(IGT: impaired glucose tolerance)者に対する減量と運動の組み合わせは、やはり心血管疾患の重要なリスクである2型糖尿病の新規発症を減らす効果があることも実証されている³⁾。

メタボリックシンドロームは、それ自体には自覚症状を伴わない場合が多いため、生活習慣の改善を指導するにあたり患者のモチベーションをいかに高めるかが、現実的には重要な課題となる。体重やウエスト周囲径の減少に伴って、リスクとなる代謝異常が少しでも軽減された場合、それを数値などで患者に示してこまめに実感させることは、実地臨床において大切な工夫と考えられる。

3. メタボリックシンドロームを構成する代謝性リスクファクターの管理

通常、生活習慣の改善を通じて内臓脂肪の減少に成功すれば、メタボリックシンドロームを構成する個々のリスクファクター(インスリン抵抗性、脂質代謝異常、高血圧)にも改善がもたらされる。しかし、先述のように、遺伝的素因や加齢といった操作不能の要因もまたメタボリックシンドロームの成り立ちに関わるため、運動や食事への介入だけでは十分な成果を得られない場合がある。さらに日常生活の制約から、生活習慣の改善を実現できない症例も少なくない。

このような場合には、メタボリックシンドロームの臨床的帰結である心血管疾患を予防するために、個々のリスクファクターに対する介入、特に薬物治療が必要となる。(表1)。ここでは、それぞれのリスクファクターに分けて、治療戦略の各論を述べる。

1) インスリン抵抗性と高血糖

現在、組織のインスリン感受性改善効果をもたらす薬剤として、ビッグナイドとチアゾリジン誘

表1 メタボリックシンドロームに対する治療の目標と方法の概要

メタボリックシンドロームに対する治療は、運動不足の解消や栄養摂取過多の防止といった生活習慣の是正を基本とし、また血管障害に直接関わる個別のリスクファクターの管理を併用していく。

<A. 生活習慣の改善>

- ① 目標：1年間で7～10%の体重減少，適度な運動の励行，飽和脂肪酸・コレステロール摂取の減量，禁煙
- ② 方法：カロリー制限，毎日30分程度の運動，1日300mg未満のコレステロール制限，総カロリーに占める脂肪の割合を20～25%程度に，禁煙

<B. インスリン抵抗性，高血糖の是正>

- ① 目標：空腹時・食後血糖値の是正，HbA_{1c}値を7%未満に。
- ② 方法：生活習慣の改善，適切な血糖降下剤の投与。

<C. 脂質代謝異常の是正>

- ① 目標：LDLコレステロール値，トリグリセリド値，HDLコレステロール値の適正化
- ② 方法：リスクに応じた管理目標の達成（図2参照），必要に応じてスタチン，フィbrate系薬剤を投与。

<D. 高血圧の是正>

- ① 目標：血圧値135/85mmHg未満，糖尿病の場合には130/80mmHg未満。
- ② 方法：生活習慣の改善，適切な降圧剤投与。

<E. 易血栓性・易炎症性状態の是正>

- ① 目標：血栓形成の予防。
- ② 方法：ハイリスク患者に対し，抗血小板療法を実施。炎症に対する治療は未確立。

HbA_{1c}：ヘモグロビンA_{1c}，LDL：低比重リポ蛋白，HDL：高比重リポ蛋白（筆者ら作成）

導体の2系統を臨床使用することができる。メトホルミンに代表されるビグアナイド剤の主たる作用臓器は肝であるのに対し，チアゾリジン誘導体は脂肪および骨格筋に働くとされる⁷⁾。前者は少なくともその作用の一部をAMP(アデノシン一リン酸)キナーゼに依存し，後者は核内受容体peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)- γ の活性化を介して効果を発現すると考えられている。PPAR- γ と α の両者を活性化し，糖代謝，脂質代謝の両面で有効性が期待される，いわゆるdual agonistの開発も進んでいる。

耐糖能異常を示す患者らにメトホルミンを投与すると，2型糖尿病の発症頻度を有意に低下させられることが報告されている⁸⁾。その効果は特に，若年の肥満者の場合に顕著であった。また，United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34において，メトホルミンは通常療法(食事・運動療法のみ)に比べ，糖尿病関連死亡，糖尿病関連エンドポイント，心筋梗塞のいずれについても相対リスクを有意に低下させた⁹⁾。これに対して

インスリンやスルホニルウレア剤を用いた治療群では，心血管疾患リスクを減少させることはできなかったことから，メトホルミンのインスリン感受性増強作用あるいはそれ以外の効果(例えば，血管壁細胞に対する直接作用)が，動脈硬化性疾患の予防に有効であった可能性がある。

チアゾリジン誘導体については，まだ臨床的エビデンスの集積が十分ではないが，2型糖尿病の発症を遅延させる可能性に加え，血圧降下，HDL(高比重リポ蛋白)コレステロールの上昇，LDL(低比重リポ蛋白)組成の変化など，複数の代謝パラメーターに好影響を与えることが報告されている⁷⁾。また，血管壁細胞に直接作用して抗炎症効果をもたらすことも実験レベルで示されており，現在進行中の複数の臨床試験の結果によって，メタボリックシンドロームに対する有力な武器となるかもしれない。

糖尿病には至らない耐糖能異常における動脈硬化進展の機序として，食後高血糖の関与が指摘されている¹⁰⁾。食後高血糖を標的とした治療薬であ

■特集・メタボリックシンドローム

表2 動脈硬化診療ガイドラインに基づく患者カテゴリー別管理目標値

日本動脈硬化学会による診療ガイドラインでは、冠動脈疾患の危険因子に基づくカテゴリー分類によって脂質の管理目標値が定められている。

患者カテゴリー			脂質管理目標値 (mg/dL)			
	冠動脈疾患	LDL-C 以外の 主要冠危険因子	TC	LDL-C	HDL-C	TG
A	なし	0	< 240	< 160	≥ 40	< 150
B1	なし	1	< 220	< 140		
B2		2				
B3		3	< 200	< 120		
B4		≥ 4				
C	あり		< 180	< 100		

LDL-C：低比重リポ蛋白-コレステロール，TC：総コレステロール

HDL-C：高比重リポ蛋白-コレステロール，TG：トリグリセリド (文献 12 より)

る α グルコシダーゼ阻害剤アカルボースは、耐糖能異常に対して投与された場合、2型糖尿病の新規発症を減少させ、心血管疾患の発症リスクならびに頸動脈内膜-中膜厚(IMT)の増加を抑制することが、Study To Prevent Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) 試験で報告されている⁹⁾。

ただし、これらの薬剤は現在のところ、わが国では“糖尿病”患者に対してのみ保険適用となっているため、非糖尿病のメタボリックシンドローム患者には用いることができない。

2) 動脈硬化惹起性脂質代謝異常

メタボリックシンドロームで問題となる脂質代謝異常は、血中トリグリセリド、アポB、小型LDL粒子の増加¹⁰⁾やHDLコレステロールの低下をその特徴とする。HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)は、血中のアポB含有リポ蛋白の減少を通じてメタボリックシンドローム患者の心血管リスクを低下させることが、数多くの大規模臨床試験の結果から示唆されている¹⁰⁾。元来、スタチンは高コレステロール血症(高LDLコレステロール血症)を第一の標的とした治療薬であるが、このような理由から、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症を主体とするメタボリックシンドロームに対しても、有効な治療手段と考えられる。

メタボリックシンドロームに対してスタチンを

用いた場合の脂質管理目標は、まだ具体的には提示されていない。そこで一つの目安となるのは、米国 National Cholesterol Education Panel (NCEP) のガイドライン ATP (Adult Treatment Panel) III が提唱する“non-HDLコレステロール”の考え方であろう¹¹⁾。

日本のガイドラインに準拠する形に置き換えると、まずLDLコレステロールについては、動脈硬化診療ガイドライン(表2)¹²⁾に沿って、リスクの多寡に応じた管理目標を設定する。この目標値を達成し得た場合の次なる管理目標として、non-HDLコレステロール、すなわち「総コレステロールからHDLコレステロールを差し引いた値」に注目し、LDLコレステロールの管理目標(例：カテゴリーCの場合は100mg/dL未満)に30を足した値(例：カテゴリーCの場合は“130”mg/dL未満)を設定し、その達成を試みるのである。この30という数値は、VLDL(超低比重リポ蛋白)あるいはレムナントリポ蛋白に含まれるコレステロールの量をおよそ反映すると考えれば良い。

PPAR- α のアゴニストであり、血中トリグリセリド低下作用、HDLコレステロール増加作用、LDL粒子サイズの改善作用を併せ持つフィブラート系薬剤は、メタボリックシンドローム治療薬として理にかなった薬剤と言える。事実、これまでに行われた臨床研究の成績も、その有効性を裏付けている¹³⁾。

糖尿病合併例など、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伴う場合には、スタチンとフィブラートの併用も推奨される。スタチン・フィブラート併用療法では、副作用として横紋筋融解症の危険性が懸念されるが、欧米で多く使用されるジェムフィブロジルと比較して、わが国で用いられるフェノフィブラートはスタチンとの併用による筋障害発現の頻度が低いと報告されている¹⁴⁾。従って、腎機能障害例など副作用発現リスクが大きい場合を除いて、心血管疾患予防を目的とした治療の有用性が高いと判断される症例では、躊躇なく併用療法を選択すべきと考える。

3) 高血圧

軽症高血圧の場合には、減量・運動・塩分制限といった生活習慣への介入により、十分な改善効果を得られる場合がある。一方、薬剤による高血圧治療が心血管疾患の発現を有意に抑制し得ることも、既に数多くの大規模臨床試験により実証されている¹⁵⁾。糖尿病患者では、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤(ARB)など、レニン・アンジオテンシン(RAS)系の阻害剤が、他の降圧剤に比べて心血管イベントの発症抑制に有効との成績も得られているが、メタボリックシンドロームに対する降圧剤の種類の違いについては結論が得られていない。興味深いことに、これらRAS系の阻害剤には、2型糖尿病の新規発症を低下させる作用があるとの成績も示されており、さらに広い視野での検討が必要かもしれない¹⁶⁾。

4) 易血栓性・易炎症性状態

メタボリックシンドロームでは、血中にフィブリノーゲン、PAI(plasminogen activator inhibitor)-Iや他の血液凝固関連因子が増加しやすいと考えられている。動脈血栓症を予防するために、低用量のアスピリンを投与することは十分に論理的な選択であるが、心血管疾患の既往がないメタボリックシンドローム患者におけるその有効性については、現在のところエビデンスがない。

メタボリックシンドロームの成因と密接に関連して、腹部内臓脂肪に由来する炎症性サイトカインの役割が注目されている。TNF(腫瘍壊死因子)- α やインターロイキン-6(IL-6)に代表されるこれらのサイトカインは、インスリン感受性の低下

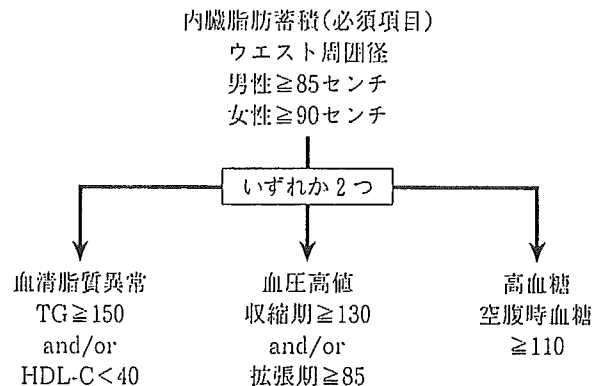


図2 わが国におけるメタボリックシンドローム診断基準のフローチャート(2005年日本内科学会ほか)

内臓脂肪蓄積の存在に重きを置いた診断基準となっている。日本人における心血管疾患への個々のリスクファクターの寄与度については、今後さらなる検証が必要であろう。

TG: トリグリセリド

HDL-C: 高比重リポ蛋白-コレステロール

(文献18より)

に寄与すると考えられている。また昨今、動脈硬化病変の成り立ちに炎症性機転が重要な役割を果たすとの考え方が主流となり、CRP(C反応性蛋白)など急性期反応物質の血中レベル上昇も、心血管疾患の新しいリスクマーカーとして注目されている¹⁷⁾。

スタチン、フィブラート、チアゾリジン誘導体などの薬剤は、脂質代謝・糖代謝を改善させる働きとは別に、血中CRP濃度を低下させる作用を持つことが報告されている。とはいえ、“炎症”そのものを標的としたメタボリックシンドロームの治療法は現在のところ確立されておらず、その有効性も含めて今後さらに検討されるべき課題である。

4. おわりに: 今後の課題

メタボリックシンドロームは、高コレステロール血症に対する治療だけでは防ぐことのできない心血管疾患の新しいリスクとして、さまざまな分野から注目を集めている。わが国でも、2005年4月にその診断基準(図2)が提示されたばかりであり¹⁸⁾、今後、種々の治療法とその有効性が検証されていくはずである。

一方、非典型的な症例に対する治療法と有効性