

200722029A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 下川 宏明

平成20年(2008年) 3月

目 次

I.	総括研究報告	1 ページ
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	8 ページ
III.	研究成果の刊行物・別刷	10 ページ

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
総括研究報告書

慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究

主任研究者 下川 宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

研究要旨

メタボリック症候群は、内蔵肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の各因子が軽度ではあるものの複合した病態として心血管病の成因に深く関係した病態として注目されている。この背景として、心血管病の成因には、高血圧・高脂血症などの個々の重症度よりも、それらの重複が重要であることが広く認識されるようになった経緯がある。このメタボリック症候群の重要性は、虚血性心臓病では広く認識されるようになったが、慢性心不全の発症および進展にどのように関与しているかは、まだ明らかではない。本研究は、慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義を明らかにし、メタボリック症候群の治療が慢性心不全の発症予防や治療標的として有用か否かを、明らかにすることを目的とする。

本研究では多施設共同の中央登録方式による大規模調査研究として実施し、参加施設における慢性心不全患者についてメタボリック症候群の頻度やその臨床的特徴について、全国規模で明らかにする。平成18年度には、我々は全国6施設の全国研究班を組織し、平成18年5月26日にキックオフミーティングを行い、その後、本研究遂行のための定例会議を行った（平成19年2月・6月・9月・12月）。

本研究は、①参加施設とその関連施設の大規模登録データを基に慢性心不全患者におけるメタボリック症候群の役割を明らかにし、さらに②メタボリック症候群における治療介入試験を行う点で独創的である。また、③メタボリック症候群患者が将来慢性心不全を発症するか否かを検討する点でも独創的であり、このような臨床研究は、国内外でまだ行われていない。本研究により、慢性心不全に対するより効果的な治療法を確立し、日本人の特性に留意した真にエビデンスに基づく予防・治療体系の確立が期待される。

分担研究者氏名・所属機関名および所属機関における職名

福本 義弘

東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・助教

筒井 裕之

北海道大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

代田 浩之

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学・教授

友池 仁暢

国立循環器病センター・院長

松崎 益徳

山口大学大学院器官制御医科学・教授

岡松 秀一

麻生飯塚病院循環器科・副院長

A. 研究目的

メタボリック症候群の重要性は、虚血性心臓病では広く認識されるようになったが、慢性心不全における意義に関しては、まだ明らかにされていない(図1)。そこで、本研究では、全国各地の第一線の施設の協力を得て、日本人の慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する多施設共同研究を行うことを目的とする。

メタボリックシンドロームから慢性心不全までの進展

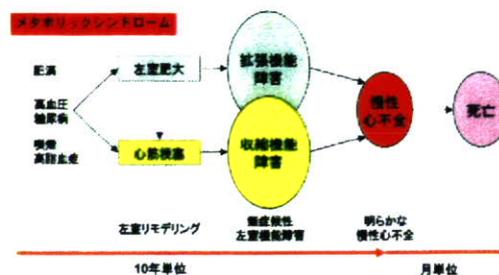


図1. メタボリック症候群と慢性心不全の関連

B. 研究方法および進捗状況

本研究では、以下の3つのアプローチをとる(図2)。

1. 慢性心不全におけるメタボリック症候群の頻度・臨床的特徴に関する研究
2. メタボリック症候群患者における慢性心不全の発症に関する研究
3. メタボリック症候群を合併した慢性心不全に対する治療介入の意義に関する研究

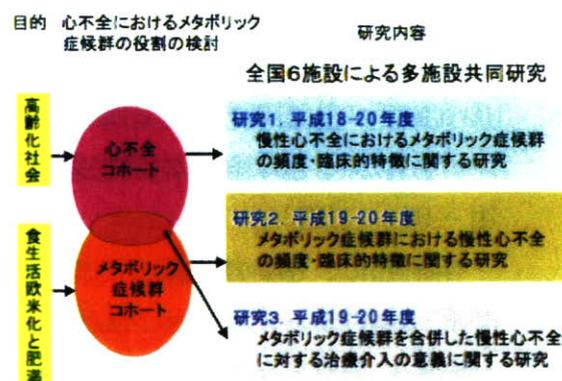


図2. 本研究のフローチャート(目的・方法)

1. 慢性心不全におけるメタボリック症候群の頻度・臨床的特徴に関する研究

(平成18～20年度)

- 目標症例数：5000例
- 対象患者：慢性心不全患者（アメリカ心臓病学会慢性心不全診断治療ガイドラインにおける Stage C, D）-図3
- 登録時調査：①年齢、性別、身長、体重、腹囲、②基礎疾患（虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他）、③メタボリック症候群の有無（中性脂肪値、HDLコレステロール値、血圧、空腹時血糖値）、④合併疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管障害、腎不全、慢性心房細動）、⑤症状の重症度、⑥心機能評価、⑦治療内容（薬剤名、手術（弁手術、冠動脈バイパス術など）の有無）、⑧身体活動能力、社会的支援
- 予後調査（1、2、3、4、5年後）：①死亡、入院の有無、心血管イベント、心血管死、②心不全増悪による再入院。③身体活動能力、社会的支援の推移。患者登録システムは5年後の予後調査まで可能である。

解析方法：患者の予後は、種々の臨床的背景因子、基礎疾患、心機能、重症度、合併症、治療内容、社会環境要因などが複雑に関与していると考えられるが、本研究ではメタボリック症候群の有無が、生命予後および心血管イベントに関与しているか否かを検討する。

本研究のために、全国共同研究登録用

web-siteを立ち上げ、各施設において倫理委員会の承認を得て研究登録を開始し、研究1においては2,400例以上が登録されている（図3）。

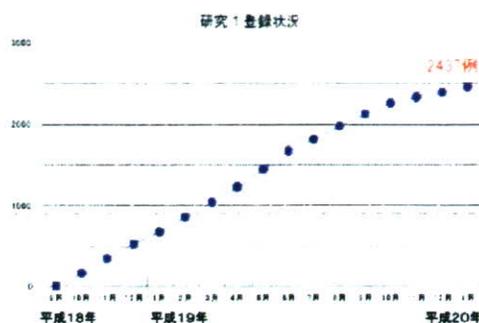


図3. 研究1の登録状況

2. メタボリック症候群患者における慢性心不全の発症に関する研究（平成19～20年度）

- 目標症例数：5000例
- 対象患者：慢性心不全リスク患者（アメリカ心臓病学会慢性心不全診断治療ガイドラインにおける Stage A, B）-図3
- 登録時調査：①年齢、性別、身長、体重、腹囲、②メタボリック症候群のデータ（中性脂肪値、HDLコレステロール値、血圧、空腹時血糖値）、③合併疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管障害、腎不全、慢性心房細動）、④治療内容（薬剤名、手術（弁手術、冠動脈バイパス術など）の有無）、⑤症状の有無、⑥身体活動能力、社会的支援
- 評価項目：検診後、毎年以下の項目を評価し、最長5年追跡する。①自

覚症状の変化（アメリカ心臓病学会慢性心不全診断治療ガイドラインにおける Stage A, Bから Stage C, Dへの移行）、②運動能力、③死亡（全死亡、心血管死）、④心不全による入院、⑤投薬内容、⑥身体活動能力、社会的支援の推移。

- 解析方法：患者の予後は、種々の臨床的背景因子、基礎疾患、心機能、重症度、合併症、治療内容、社会環境要因などが複雑に関与していると考えられるが、本研究ではメタボリック症候群の合併が生命予後および心血管イベントに関与しているか否か検討する。

本研究のために、全国共同研究登録用web-siteを立ち上げ、各施設において倫理委員会の承認を得て研究登録を開始し、研究2においては3,300例以上が登録されている（図4）。

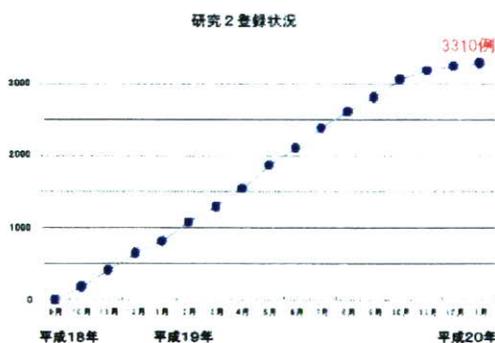


図4. 研究2の登録状況

3. メタボリック症候群を合併した慢性心不全に対する治療介入の意義に関する研究(平成19～20年度)

メタボリック症候群を合併した慢性心不全患者を2群に分け、1群には積極的な食事療法、運動療法を行い、肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の改善を図る。もう1群には通常の栄養指導および運動療法を行う。その2群間において、症状の重症度・心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などの相関を比較検討する。

- **登録時調査**：観察期、3、6、12、24ヶ月後に以下の項目を評価する。①自覚症状、体重、腹囲、②運動耐容能、③心不全増悪による入院、⑥採血データ（血清脂質、血糖、BNP、CRP（可能なら高感度CRP））、⑦死亡（全死亡、心血管死）、⑧投薬内容、⑨身体活動能力、社会的支援
- **予後調査（1、2、3、4、5年後）**：①死亡、入院の有無、心血管イベント、心血管死、②心不全増悪による再入院。③身体活動能力、社会的支援の推移。患者登録システムは5年後の予後調査まで可能である。

また研究3の介入試験も開始しており、現時点で50名の患者を2群に分け、コントロール群には通常の食事療法・運動療法を、介入群には積極的な食事療法・運動療法を行っている。なお研究3では、下記の手帳を作成し、万歩計および腹囲測定用メジャーを用いて、積極的に介入

している（図5）。



図5. 研究3で用いるメタボリック症候群コントロール手帳など

(倫理面での配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施するが、特に以下の倫理的配慮を行う。(1) **倫理委員会の審査**：研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十分に行われているか審査を受けた上で承認を得て実施する。倫理委員会が設置されていない施設の参加を可能にするために、各々の参加施設(大学病院など)の倫理委員会に審査を依頼する。(2) **対象患者からの同意取得**：研究に際しては、あらかじめ研究内容、意義と危険性およびプライバシー侵害の恐れがないこと、同意しなくても不利益は受けないこと、同意は随時撤回できることを患者に説明し、文書で同意を得る。(3) **匿名性**：症例の登録は、各施設におけるIDで行い、データがどの症例のものかは診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者はIDがどの患者のものか

特定できないため患者のプライバシーは保護される。さらに、データベースには別の症例コードを入力するためデータベースから患者個人を特定することは困難である。

C. 研究結果

今回、中間解析を行ったので、報告する。

現時点での研究1の中間解析から、慢性心不全におけるメタボリック症候群の合併頻度は男性に多く、中でも高血圧・高脂血症の合併が主であることが示された(図6)。

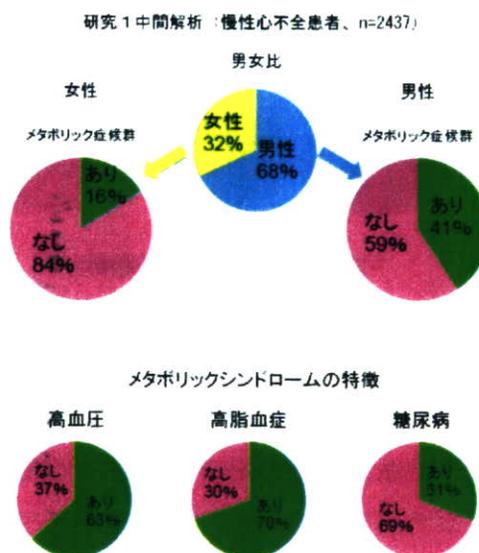


図6. 研究1の中間解析

なお、左室収縮能に関しては、メタボリック症候群を有する群で56.4%、有さない群で55.9%と同程度であった。

また、現時点での研究2の中間解析から、本データベースにおけるメタボリック

症候群の男女比は男性の割合が女性に比し5.7倍であった（図7）。これは厚労省による国民健康・栄養調査から一般人口におけるメタボリック症候群の割合が男性23.0%，女性8.9%と報告されている割合よりも男性の人口におけるメタボリック症候群の割合が男性23.0%，女性8.9%と報告されている割合よりも男性の割合が多いのが特徴であった。また研究2においても高血圧・高脂血症の合併が主であることが示された（図7）。

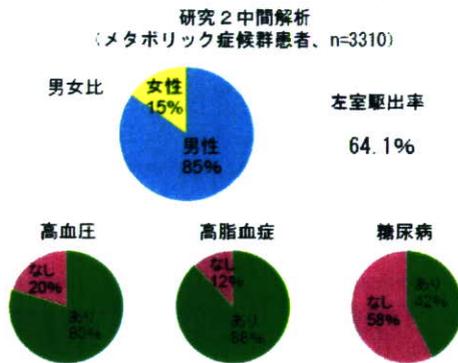


図7. 研究2の中間解析

D. 考察

本研究の特色として、第一に、慢性心不全患者を全国規模の多施設で登録したデータベースを用いて解析する点である。第二に、全国多施設で登録したメタボリック症候群を有する検診受診者を長期観察し、心不全の発症を検討する点で特色がある。第三に、メタボリック症候群の治療介入、すなわち内臓肥満の改善が心不全の治療となり得るか否かを検討する点で特色がある。

本研究により、メタボリック症候群が

心不全増悪因子であることが示され、その治療の重要性が明らかになれば、現在、我が国で増加している心不全患者に対する効率的治療法が確立され、大幅な医療費抑制効果が期待される（図8）。

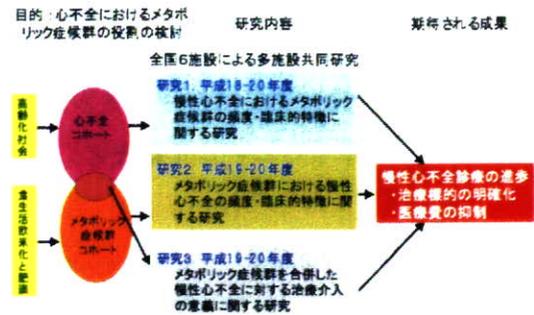


図8. 本研究のフローチャート（目的・方法・期待される効果）

E. 結論

本研究の最終結果が得られるのは平成20年度末以降の予定だが、本研究で得られた患者登録データに基づいて、メタボリック症候群が心不全増悪因子であることが示されれば、慢性心不全治療におけるメタボリック症候群の治療の重要性が明らかになる。また、慢性心不全の重症度や予後が、メタボリック症候群の有無で違いがあればその治療目的がより明確になる。その結果、早期より効果的に慢性心不全を予防することが可能になり、臨床応用できる極めて有用なエビデンスが得られることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

回日本循環器学会総会、平成20年3月
29日、福岡)

G. 研究発表

(1) 国内

学会発表 5件

当科症例におけるメタボリックシンドロームの頻度と特徴 柴 信行 (第144回日本循環器学会地方会、平成19年6月9日、盛岡)

当科症例におけるメタボリックシンドロームの頻度と特徴 雪下 桐子 (第55回日本心臓病学会学術集会、平成19年9月12日、東京)

日本人におけるメタボリックシンドロームの診断の至適ウエスト周囲径とは? 多田 智洋 (第145回日本循環器学会地方会、平成20年2月23日、仙台)

Large Cohort Studies for the Establishment of Guidelines of Chronic Heart Failure in Japan 柴信行 (第72回日本循環器学会総会、平成20年3月28日、福岡)

What is the Optimal Waist Circumference Cut-point to Diagnose Meabolic Syndrome in Japanese Population? -Interim Analysis from the CHART-2 Study- 多田 智洋 (第72

(2) 海外

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
柴 信行 下川宏明	心不全	宮崎 滋 代田裕之	メタボリック シンδροーム と循環器合併 症	中外医学 社	東京	2007	P 175-180

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
白土邦男 柴 信行 下川宏明	Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District: the CHART study	日本臨床	65	74-78	2007
福本義弘、 下川宏明	- 薬剤の安全使用 Update-高脂血症治療薬 (Lipid-lowering medications)	日本臨床	65	165-172	2007
福本義弘 下川宏明	Anti-ischemic effects of fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina	J Cardiovasc Pharmacol	49	117-121	2007
一瀬あずさ 高瀬 圭 加賀谷豊 下川宏明 高橋昭喜	心不全-CT, MRI検査-	日本臨床	65	406-411	2007

柴 信行 下川宏明	Chronic heart failure in Japan: Implications of the CHART studies	Vascular Health and Risk Management	4	103-113	2008
下川宏明	心臓リハビリテーショ ンの有用性を考える-血 管生物学の立場から-	心臓リハビリ テーション (JJCR)	13	13-17	2008

40 当科症例におけるメタボリック症候群の頻度と特徴

東北大学大学院循環器病態学

○柴 信行、雪下 桐子、松木 美香、大崎 静香
城戸口裕子、下川 宏明

【目的】 当科に於る肥満・メタボリック症候群 (MetS) の頻度と特徴を検討。

【対象】 平成18年10月から5ヶ月間に当科通院中の642名。

【結果】 対象の平均年齢は64.5歳、MetSは全体の33.1%に合併。男性の合併頻度が有意に高く、虚血性心疾患・高血圧性心疾患に多く弁膜症では有意に低い頻度。次に、内臓肥満の指標とされる腹囲とBody Mass Index (BMI) の関連について検討。男性・女性ともに、腹囲とBMIは有意な良好な正の相関。女性では腹囲90cmに相当するBMIは26.93であったが、男性では、腹囲85cmに相当するBMIは22.53と正常に近い値を示した。

【結語】 当科では約三分の一の症例がMetSを合併し、男性と虚血性心疾患において合併率は高かった。男性では中程度のBMI値でも内臓肥満を合併する傾向にあり積極的に腹囲を測定すべきと考えられた。

49 日本人におけるメタボリックシンドローム診断の至適ウエスト周囲径とは？ —CHART-2研究からの中間報告—

東北大学大学院 循環器病態学

○多田 智洋

柴 信行

松木 美香

高橋 潤

下川 宏明

【背景】メタボリックシンドローム (Mets)は心血管疾患のリスクとされているが、日本人の至適ウエスト周囲径は議論の余地がある。【方法】現在進行中の心不全登録観察研究(CHART-2、10000人登録予定)から3529人について、Mets診断基準である高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常の数を検討した。【結果】平均数は男性2.01個、女性1.97個で、2個以上を有する割合は男性73.0%、女性73.2%だった。特に冠動脈疾患、高血圧性心疾患をもつ患者の82.2%が2個以上を有した。ROC curveによると2個以上のリスクを持つ患者ウエスト周囲径のカットオフ点は男性85.6cm、女性79.1cmであった。【結論】日本人におけるMets診断の至適ウエスト周囲径は男性85cm、女性80cmと思われた。

FRS-087

What is the Optimal Waist Circumference Cut-point to Diagnose Metabolic Syndrome in Japanese Population? -Interim Analysis from the CHART-2 Study-

Tomohiro Tada

Nobuyuki Shiba, Mika Matsuki, Jun Takahashi, Hiroaki Shimokawa

Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai

Background: Metabolic syndrome (MetS) has been recognized as the predictor of cardiovascular (CV) disease in general population. Central obesity has been proposed as an essential factor of the syndrome; however, the optimal cut-point of waist circumference (WC) to properly indicate Japanese patients at high risk for CV disease is still controversial. **Methods:** The study population was 3,529 Japanese patients (2,484 males and 1,045 female) with any structural heart disease, who were enrolled in our on-going cohort study named the CHART-2 Registry (N=10,000, expected). We examined the relationship between WC and the number of risk factors, which are included in the definition of MetS, such as hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance. **Results:** The average number of risk factors was 2.01 in male and 1.97 in female patients, and 73.0% and 73.2% of male and female patients had more than 2 risk factors, respectively. Importantly, patients with more than 2 risk factors accounted for 82.2 % of patients with coronary heart disease or hypertensive heart disease (N=2,167). The optimal WC cut-point to identify patients with more than 2 risk factors, obtained from the receiver-operating characteristic curve, was 85.6cm and 79.1cm for male and female, respectively. **Conclusions:** These results suggest that the appropriate cut-off point of WC is 85cm and 80cm for male and female to diagnose MetS in Japanese population.

2 心不全

メタボリックシンドロームの真の病態は、①インスリン抵抗性、②動脈硬化を惹起する脂質異常、③易血栓形成状態、④炎症状態の存在であると考えられる。特にインスリン抵抗性は本症候群の最も重要な構成要素であり、最もよく認められる客観的所見は内臓肥満である。メタ解析によると本症候群の心血管疾患発生に関するリスクは約2倍であるとされる¹⁾。慢性心不全は心血管疾患の最終像であり、アメリカ心臓病学会（AHA）の慢性心不全診断治療ガイドラインによると各ステージで適正な治療を施行しなければ増悪する進行性の疾患と考えられている。本稿では、まず心不全発症のリスクとしてのメタボリックシンドロームについて解説し、次に慢性心不全患者の予後とメタボリックシンドロームの関連について概説する。

心不全発症のリスクとしてのメタボリックシンドローム

AHA 慢性心不全診断治療ガイドラインでは、器質的心疾患も心不全症状もないが心不全のハイリスクと考えられる段階のステージ A、器質的な心疾患を有するが心不全の所見や症状のないステージ B、心不全症状が出現したステージ C、難治性で特殊な治療を必要とするステージ D の4つの段階を設けており、メタボリックシンドロームはステージ

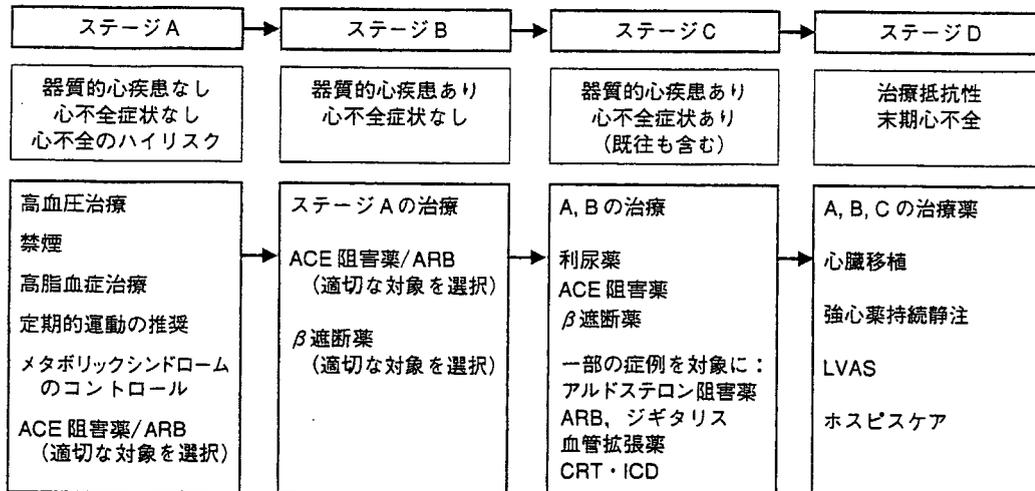


図 2-13 慢性心不全のステージ分類と治療 (文献 1 より改変)

Aの状態の1つとして記載されている(図2-13)²⁾。本症候群は一般住民において2型糖尿病や心血管疾患のリスクであるとされるが、心不全発症との関連ははまだ不明である。糖代謝異常、高血圧、脂質代謝異常といった本症候群の構成要素は心不全発症の確定された危険因子と認識されているから、ここではメタボリックシンドロームと、その真の病態と考えられる肥満やインスリン抵抗性と心不全発症の関連について記述する。

1 疫学研究からみたメタボリックシンドロームと心不全の関連

メタボリックシンドロームが心不全発症と有意に関連するとの報告が散見されるようになった。Third National Health and Nutrition Examination Surveyに登録された40歳以上の一般住民5,549人の解析では、メタボリックシンドロームとうっ血性心不全の発症とは有意な関連があり、その発症リスクは約2倍であった。この関連はインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRで補正すると失われ、著者ららうっ血性心不全発症にはインスリン抵抗性がより強く関与していると報告している³⁾。スウェーデンのアプサーラ地方における50歳男性2,314名を20年間追跡した研究では、登録時の高血圧、糖尿病、左室肥大、喫煙、BMIによって補正してもメタボリックシンドロームの合併は心不全を発症する有意な予測因子であった(ハザード比1.66)⁴⁾。一方、関連がないとの報告も認められる。発症後3カ月以内の心筋梗塞を対象にしたGISSI-Prevenzione Trialに登録された11,323名を3.5年追跡した報告では、メタボリックシンドロームを有する症例では心血管発症リスクが有意に高かったが、うっ血性心不全発症による入院とは関連が認められなかった⁵⁾。

2 肥満と心不全の関連

肥満は糖尿病・高血圧・冠動脈疾患の発生と強い関連があるが、肥満そのものが心臓に悪影響を及ぼすことが知られている。Framingham研究によれば、肥満は心不全発症の独立した危険因子であり、BMIが $1\text{kg}/\text{m}^2$ 増加する度に男性で5%、女性で7%のリスク増加があるという。また、心不全のうち11~14%は肥満そのものに起因するという⁶⁾。肥満が心機能低下をもたらす機序として、①睡眠時無呼吸による低酸素血症の発生と、引き続き肺高血圧により右心不全になる場合、②全身の循環血液量増加と心拍出量増加を介して左心室拡大、壁応力増加そして左心不全にいたる場合、が考えられる。一方、肥満により心筋の収縮、拡張能の障害が惹起されることが若年健康女性を対象に組織ドプラーを用いた検討により報告されている。また、心筋エネルギー代謝と心筋機能には関連がある。通常の状態下では、心筋エネルギー産生は遊離脂肪酸(FFA)の循環血液からの取り込みと、そのベータ酸化の良好なバランス下で行われている。動物実験のデータからは、血清中のFFAやトリアシルグリセロールの増加はベータ酸化増加をもたらし、活性酸素種増加やCaハンドリング障害を介して心機能に悪影響をもたらすとされ、この状態は糖尿病や収縮能低下に先立って始まる。血清FFAがさらに過剰となり心筋への取り込みがベータ酸化を上回れば心筋脂肪症が発生し、アポトーシスが進行し心機能低下につながる。ヒト心不全患者の心筋では脂肪蓄積が有意に高いことが報告されており、肥満や糖尿病を合併した症例ではさらに著明である。MRスペクトロスコピーによる検討では心筋トリグリセリド量と収縮時の心筋の肥厚量は反比例していることが報告され、組織ドプラーを用

いた検討では血漿 FFA 濃度が高いほど拡張能の指標は低下すると報告されている。

3 メタボリックシンドロームから心不全に至る病態生理学⁷⁾

メタボリックシンドロームの中心的な病態はインスリン抵抗性の亢進であると考えられる。図 2-14 に概要を示したが、インスリン抵抗性亢進に中心的な役割を果たすのは、内臓肥満により増加した脂肪組織からの過剰な FFA の放出である。増加した FFA は肝臓でのグルコース・中性脂肪・VLDL の産生を亢進させ、LDL コレステロールの増加や HDL コレステロールの低下を伴う。また、FFA 増加は、骨格筋でのインスリン依存性のグルコース取り込みを抑制してインスリン抵抗性を惹起する。グルコースや FFA の増加は膵臓におけるインスリン分泌を促進し高インスリン血症をもたらす。Na の再吸収や交感神経系の亢進を起す。一方、増加した FFA は前項で述べたように直接に心筋障害をもたらす。脂肪組織は様々なサイトカイン（アディポカイン）を分泌する内分泌臓器であり、肥大した脂肪細胞からは interleukin-6 や tumor necrosis factor alpha (TNF- α) が分泌されインスリン抵抗性を亢進させるとともに、脂肪組織の脂肪分解を進めて血中の FFA 濃度を増加させ、肝臓からのグルコースや VLDL の産生を亢進させる。また、産生の増加した plasminogen activator inhibitor-1 は凝固能亢進状態を招来する。インスリン抵抗性亢進をもたらす異常のうち血管内皮機能障害は重要である。異常な糖・脂質代謝により増加した活性酸素や活性窒素分子によって内皮由来一酸化窒素の減少が起こり、これによって生じた内皮機能障害は微小循環を障害してインスリン分布異常を惹起してインス

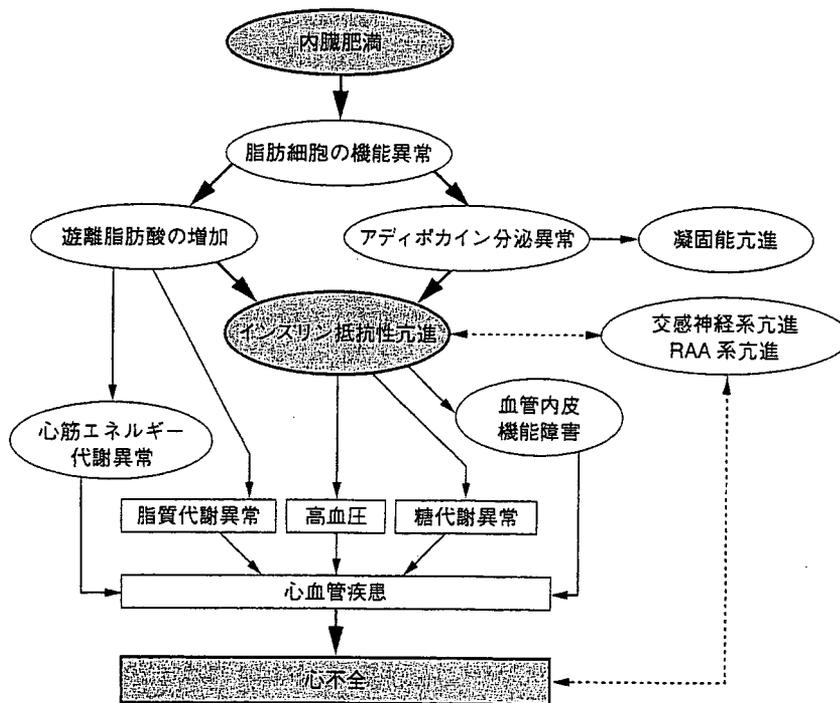


図 2-14 メタボリックシンドロームから心不全に至る病態生理
推察される主な病態生理上の関係について記した。現実にはこれらの異常がネットワークを構成して複雑な因果関係を形成するものと思われる。

リン抵抗性をさらに悪化させる。このような代謝異常や内皮機能障害はそれぞれ心血管疾患の重要なリスクと考えられているが、内臓肥満を背景にして肥大した脂肪細胞から潤沢に供給され続ける FFA と異常なアディポカイン分泌が、リスクを絶え間なく更新し続けることになる。そして心血管疾患の最終像である心不全は長期にわたるリスクに対する暴露や繰り返す心血管イベントの結果として発症してくることになると考えられる。

慢性心不全患者におけるメタボリックシンドロームの意義

メタボリックシンドロームは心不全をすでに発症した症例においてはどのような意義を有するのであろうか。慢性心不全は臨床症候群であるため、その病態は極めて不均一である。このため、本症候群の影響は背景疾患や病期などによって大きく異なることが予想される。この項では本症候群の中心的概念である肥満やインスリン抵抗性と慢性心不全患者の予後の関連について概説し、最後に、当科の慢性心不全データベースを使用した知見の一部を紹介する。

1 慢性心不全と肥満のパラドックス

慢性心不全患者における肥満と予後の関係は、一般住民のそれと同一ではない。慢性心不全患者では、むしろ病期が進行するにつれて体重減少が見られることが多い。Ankerらが平均 60 歳の慢性心不全患者 171 名の予後を検討したところ、6 カ月間で 7.5 % 以上の体重減少がみられた症例では死亡率が有意に高かった。この心臓悪液質状態は年齢、心不全症状、左室駆出率、最大酸素摂取量で補正しても有意に全死亡率と関連していた⁸⁾。これまでに報告された大規模臨床試験の結果をみると、体重の増加や高い BMI は慢性心不全患者の予後に有利な因子であることがわかる。ELITE II 研究では、最も死亡率が低かったのは BMI が 28 ~ 29 前後の症例であり、BMI 値と死亡率はいわゆる U 字型の関係を示したが、BMI が減少するにつれての死亡率増加の方がより急峻であった。また、ACE 阻害薬や β 遮断薬による治療は慢性心不全患者の体重を増加させたと報告されている。体重減少と慢性心不全の予後増悪の関連は、慢性心不全が慢性炎症性・消耗性疾患としての側面を持つことから起こっている。病態生理学的には、神経体液性因子異常や免疫学的異常が関与し、悪液質に至った症例では交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、視床下部-下垂体-副腎皮質系の有意な亢進が認められる。TNF- α などの炎症性サイトカインは有意な増加が報告されており、障害された心筋自体から産生、放出され心筋障害を増悪させると考えられるが、慢性炎症状態下における脂肪細胞の内分泌機能不全は、慢性心不全患者の破綻した内分泌環境をさらに増悪させると思われる。

2 インスリン抵抗性の亢進と慢性心不全

インスリン抵抗性の亢進は心血管疾患のリスクであるから慢性心不全患者の予後に対しても重要な意義を持つ。慢性心不全患者におけるインスリン抵抗性亢進合併の頻度は高く、その程度は心不全の重症度と相関する。また、インスリン代謝異常は心不全の血行動態異常や全身の神経体液性因子の異常とも関連している。Doehnerらは、平均年齢 62 歳、平均左室駆出率 28 % の 105 名の男性心不全患者を対象にしてインスリン抵抗性の亢進の

有無と予後の関連を検討した。インスリン抵抗性がより亢進した群では左室駆出率は低く、また、インスリン抵抗性は多変量解析で有意に死亡率と関連していた⁹⁾。糖尿病は慢性心不全の予後予測因子であるが、インスリン抵抗性亢進が将来の2型糖尿病発症を促進して、より上流に存在する慢性心不全進行の重要な危険因子となっていることは容易に推察される。慢性心不全患者においては、インスリン抵抗性亢進が体重、BMI、脂肪蓄積とは独立して予後と関連することもこの推察を支持している。

3 拡張不全とメタボリックシンドローム

図2-15にVasanらによって報告された心不全発症にいたるプロセスを示したが、メタボリックシンドロームの中心構成因子である肥満は拡張機能障害発生と強く関連すると予想される。当科で2000年2月より施行している慢性心不全症例の登録事業（CHART研究：総登録数1278名）のうちVasanらによる拡張不全の定義を満たす312例を対象にしてメタボリックシンドロームと拡張不全症例の予後の関連について検討した。肥満の定義はBMI ≥ 25 とし、それ以外は日本のメタボリックシンドローム診断基準検討委員会の基準を採用した。全体の21.8%に本症候群の合併があり、構成因子のうち最も合併率が高かったのは高血圧の65.4%であった。本症候群の構成因子とその組み合わせが全死亡とどのように関連するかを検討すると本症候群を合併する症例は有意に予後不良であり、特に、肥満に加えて高血圧と糖尿病の因子を有する症例のハザードが最大であった（図2-16）¹⁰⁾。本症候群のある群とない群で背景因子を比較検討すると、合併群では有意に低年齢（63.8歳 vs 69.8歳）であったことから、拡張不全を有するメタボリックシンドロームとは、比較的若年でありながら肥満を中心に複数の心血管危険因子を有するハイリスクグループなのであろうと推察される。

むすび

メタボリックシンドロームと心不全の関連や推察される病態生理について概説した。本症候群の治療については別項で解説されるが、構成要素である肥満、高血圧、糖代謝異常、

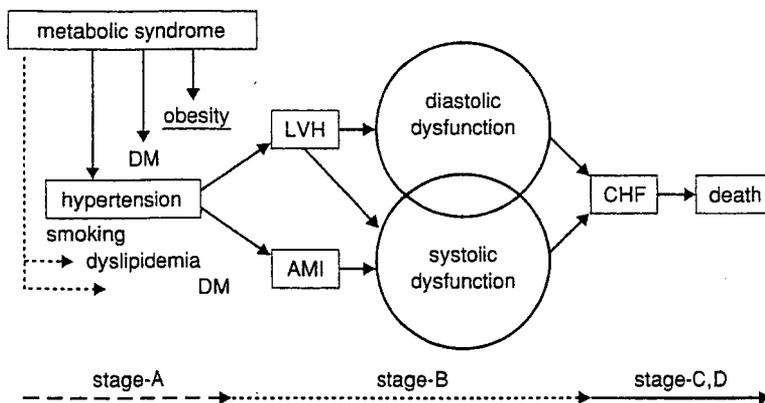


図2-15 メタボリックシンドロームと心機能障害
 (Vasan RS, et al. Arch Intern Med. 1996; 156: 1789-96 より改変)
 AMI: 急性心筋梗塞, CHF: 慢性心不全, DM: 糖尿病, LVH: 左室肥大

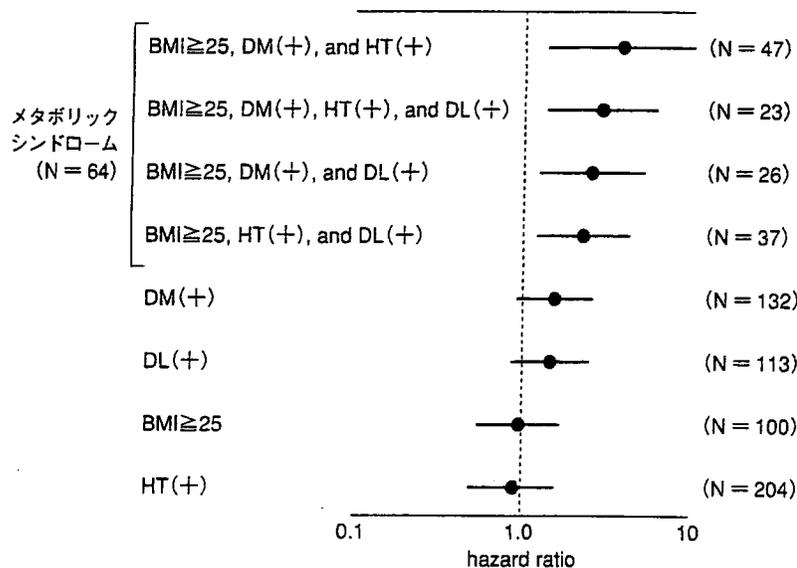


図 2-16 拡張不全の予後とメタボリックシンドロームやその構成因子の関連
 BMI: body mass index, DM: 糖尿病, DL: 脂質代謝異常, HT: 高血圧

脂質代謝異常それぞれを適正に治療することによって心不全発症は抑制されることが知られている。現在、メタボリックシンドロームのリスクの詳細な評価や、各構成要素の治療を超えた本症候群の本質に対する介入の方法や有効性について多くの検討が行われている。日本人は肥満に敏感な人種であるが、昨今若年肥満の増加が指摘されており、日本人における肥満の病的意義や介入の有効性についてのエビデンスが早急に必要である。

- 文献●
- 1) Despres J, et al. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006; 444: 881-7.
 - 2) Hunt SA, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: e1-82.
 - 3) Li C, et al. Association of metabolic syndrome and insulin resistance with congestive heart failure: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Epidemiol Community Health*. 2007; 61: 67-73.
 - 4) Ingelsson E, et al. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart*. 2006; 92: 1409-13.
 - 5) Levantese G, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 277-83.
 - 6) Kenchaiah S, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 305-13.
 - 7) Eckel RH, et al. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-28.
 - 8) Anker SD, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997; 349: 1050-3.
 - 9) Doehner A, et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1019-26.
 - 10) Shiba N, et al. Metabolic syndrome is a prognostic risk in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2006; 114S: II-853.

(柴 信行, 下川宏明)