

Vascular Street

特集

研究会報告

第1回 Metabolic Conference in Fukuoka

■平成18年1月19日／ホテルオークラ福岡

「メタボリックシンドロームからみたインスリン抵抗性、高血圧の意義」



福岡大学医学部第二内科
主任教授

米国内科学会上級会員 (FACP)
米国心臓病学会上級会員 (FACC)
日本内科学会認定内科専門医・
循環器専門医

医学博士
朔 啓二郎

はじめに

「メタボリックシンドローム」を聞かない日はない。ウェストサイズをこれほどまでに気にしたことも過去にない。わが国では2005年4月にメタボリックシンドロームの診断基準が発表され、動脈硬化のリスク集団に対する診療に関して一定の指針が示された。メタボリックシンドロームの病態において中心的な役割をもつ脂肪細胞の生物学が進み、レプチン(1994年)やアディポネクチン(1999年)をはじめとするアディポサイトカインが発見された。それらのアディポサイトカインの産生・分泌



機構、生理活性、あるいはシグナル伝達経路に関する研究が進み、インスリン抵抗性、肥満、高血圧、高脂血症(特に低HDL-C血症、高TG血症)、そして糖尿病などの病態における臨床的な意義についても理解されるようになってきた。本日は、札幌医科大学助教授 浦信行先生のご発表を中心に、コメンテーターとして福岡大学第二内科助教授 松永彰先生、久留米大学第三内科講師 山岸 昌一先生をおよびして、メタボリックシンドローム最近の話題をディスカッションしてみた。私をふくめ、3人の皆さんも、メタボリックシンドロームに突入した雰囲気があるが …。

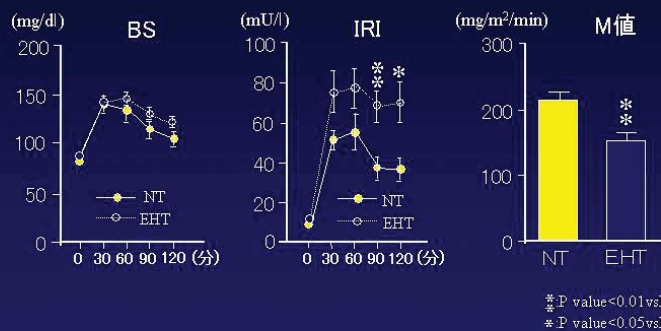
朔 今日、メタボリックシンドロームのメッカと言っても過言ではない札幌医科大学の浦信行助教授をお迎えしました。北海道の大規模臨床研究の結果を中心にメタボリックシンドロームのお話しをお聞かせ頂けると幸いです。まず、高血圧とメタボリックシンドロームの関係についてお願いします。



浦 信行先生

浦 疫学データを含め、高血圧を中心にお話をしたいと思います。インスリン抵抗性はメタボリックシンドロームの中でもキーファクターになります。2型糖尿病だとインスリンが出ててもその効きが悪いということでわかりやすいのですが、糖尿病や血糖異常のない本態性高血圧の方でもインスリン抵抗性が

75gOGTTにおけるBSとIRIの反応およびインスリン感受性M値のNT, EHT間での比較



Sapporo Medical University School of Medicine

図 1

みられることが、20-30年前から言われています。私たちもインスリン抵抗性の厳密な評価法であるグルコースクランプ法で比較しました。グルコースクランプ法はインスリンを持続的に注射して高インスリン血症を作り、正常な血糖を維持するための糖注入速度（M値）で評価する方法です。インスリンの効きが悪い人は余り糖を入れなくても血糖が維持できるのでM値が低くなります。糖尿病のない本態性高血圧（EHT）患者は正常血圧（NT）例に比べてM値が低く、インスリン抵抗性があることがわかりました（図1）。ブドウ糖負荷試験を行うと本態性高血圧患者の血糖は正常ですが負荷後の高インスリン血症によって何とか血糖を維持していました。また、高血圧の遺伝的な素因のある正常血圧の患者様でも素因のないヒトに比べ高インスリン血症、インスリン抵抗性の傾向があります。



松永彰先生

松永 そうすると、インスリン抵抗性は高血圧の結果ではなく、遺伝的背景要因の一つではないかと考えられますね。また、通常の食事でも本態性高血圧の患者様では正常血圧の方に比べ血糖値は正常でも食後高インスリン血症になるというわけですね。高血圧の家族歴があって高血圧のない方で、インスリン抵抗性があるということは、高血圧を起こさせる因子あるいは遺伝子がインス

リン抵抗性を起こさせると考えた方が良いでしょう。

浦 インスリン抵抗性の遺伝的背景要因は一部（2-3割）存在します。しかし、それが顕性のインスリン抵抗性となるには後天的要因が加わってのことだと思います。たとえばアディポネクチンではインスリン抵抗性を呈しやすい遺伝子多型があって、インスリン抵抗性を有する方では正常血圧を示す方でも血中アディポネクチンが低いというデータがすでに出されています。私達の症例でも遺伝子多型は見いてませんが、インスリン抵抗性の方のアディポネクチン

は低値でした。インスリン抵抗性に関連する遺伝子多型の集積の度合いによって遺伝子要因の重さが決まり、それだけでは発症せず後天的要因が積み重なることによって顕性化すると考えるのがわかりやすいと思います。



山岸 昌一先生

山岸 高血圧の患者様を見たとときにその方がインスリン抵抗性を持っているのかを簡便に判断する指標としてHOMA指数は良くないのでしょうか。

浦 グルコースクランプは、患者さんの負担が大きいので、グルコースクランプでの値をゴールドスタンダードにして、血糖値、インスリン値、HOMA指数などが代替指標にならないかを比較したことがあります。その結果、血糖値はだめですが、グルコース負荷後120分のインスリン値が最も良く、次にHOMA指数が良く、感度・特異度ともに8-9割でした。糖尿病のある方は血糖値が上がってしまうのでインスリン感受性はHOMAでは難しいですが、糖尿病のない方ではインスリン抵抗性のある無しが7-8割見分けられます。

朔 インスリン抵抗性からメタボリックシンドローム・動脈硬化への展開のステップを要約すると、インスリン抵抗性には遺伝的背景要因が一部あり、これに環境因子である運動不足や脂肪過剰摂取、肥満が重なってインスリン抵抗性が顕性化して代

償性の高インスリン血症がでて、血糖値が保てなくなると糖尿病、種々の機序による脂質代謝障害、交感神経活性、レニンアンジオテンシン系を賦活化し、腎臓でナトリウム貯留亢進などの機序を介することにより高血圧となります。インスリン抵抗性は大きなキーファクターとなり、これらが重積することによりメタボリックシンドローム、動

脈硬化の危険因子であることがわかりました。また、危険因子

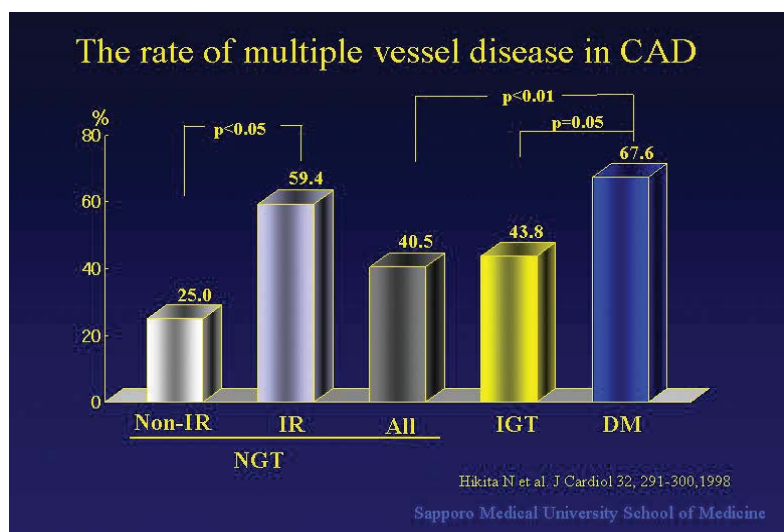


図 2

脈硬化の高リスク群を形成するということですね。

浦 インスリン抵抗性自体も動脈硬化の危険因子ではないかと思われる節があります。私達は216例の冠動脈造影を行った患者さんを対象にブドウ糖負荷試験を行い、糖尿病と診断された方ばかりでなく、耐糖能の正常な方でもインスリン抵抗性のある場合には冠動脈の多枝病変の頻度が高いことを示しました(図2)。

端野・壮瞥町の一般住民を対象に糖尿病、高血圧のない方をインスリン抵抗性のあるなしで分けるとインスリン抵抗性のある群は心血管系疾患の発症率が5倍くらい高いという結果となりました。多重ロジスティック解析でみるとインスリン抵抗性の有無が血圧などと同様に冠動脈疾患の独立した危険因子であることがわかりました。

朔 日本におけるメタボリックシンドローム研究の草分けともいえる端野・壮瞥町研究のお話をもう

浦 端野・壮瞥町研究では日本人のメタボリックシンドロームの現状をみるためNCEP(米国コレステロール教育プログラム)-ATPIIIの基準で、腹囲のみ

男性85cm、女性90cmに置き換えたスケールで比較しました。治療者を除いた軽症者では男性25%女性7%が、治療者を含めると男性35%がメタボリックシンドロームです。日本人男性ではそんなに少ないことがわかります。女性の方は腹囲の基準が効いて男性の1/3の11%となります。そこで重回帰分析を求めメタボリックシンドロームに対してどのような因子が寄与しているかを比較すると、年齢やBMIと同様にブドウ糖負荷試験のIRI120分値やHOMA指数などのインスリン抵抗性の代替指標が独立要因となりメタボリックシンドロームの重要な背景要因となることがわかりました。また、危険因子

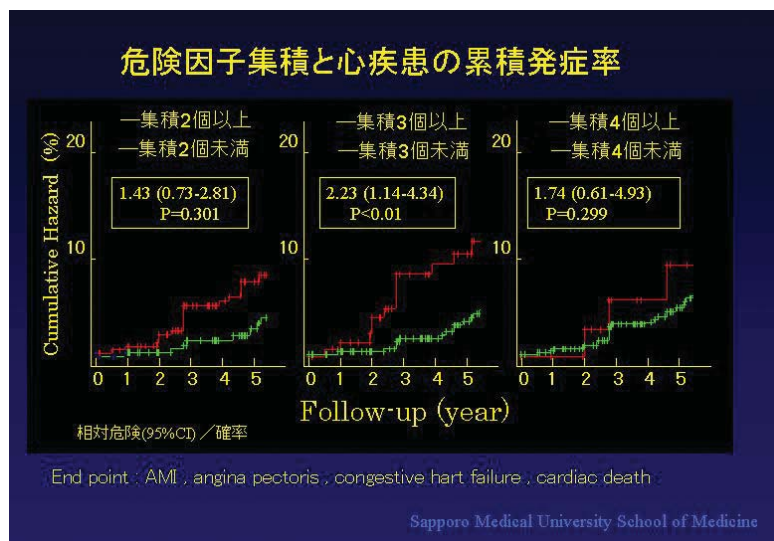


図 3

集積と冠動脈疾患の発症の危険率でみると他の報告と同様に危険因子集積3個以上の有無で見のが分離が良くなりました(図3)。昨年の4月に発表になりました日本の診断基準でみると腹囲が必須項目になるために頻度がやや減りますが、治療中を含めると男性の4人に1人はメタボリックシンドロームということになります(図4)。メタボリ

端野・壮瞥町研究におけるメタボリック シンドロームの頻度（日本の新診断基準）

男性	女性	
17.6% (25%)	5.5% (7%)	（高血圧、糖尿病、高脂血症 治療薬服用者をのぞく）
26.4% (35%)	8.8% (11%)	（治療薬服用者を含む）

（ ）内はNCEP ATP-IIIの基準による

Sapporo Medical University School of Medicine

図 4

ックシンドロームがある場合には冠動脈疾患発症危険率が2倍くらいになるわけですが、これを高血圧をもつメタボリックシンドロームと持たないメタボリックシンドロームに分けると持っているとは2.37倍と少し数字が増加します。他のリスクを持つヒトでは2倍くらいで高血圧を持つヒトが一番高くなりました。

山岸 メタボリックシンドロームの各構成因子と頸動脈プラークの関係を見た報告でも、慢性腎疾患発症の危険率を見たレポートでも、高血圧のオッズ比が最も高くなることが報告されています。従って代謝性疾患を持つ患者さんにとって血圧を十分に下げることが大変重要になります。高血圧が最も危険な因子ということですね。

浦 糖尿病プラス高血圧がある場合には糖尿病性腎症の発症率も高くなります。糖尿病で未治療の高血圧のある場合に比べ血圧をコントロールすると直線的に腎機能低下が抑制され、血圧130/80mm-Hgまで低下させると1年間の糸球体過剰の低下が年齢による生理的低下とほぼ変わらないくらいに改善します。同じARBでもオルメサルタンは常用量で他剤よりも血圧が2～4 mmHg低下します。ACE阻害薬のカプトプリルでも腎機能が悪いヒトの方がより効果があることが報告されています。腎機能の悪化は非可逆性変化と思われていましたが、ACE阻害薬などでは腎機能は最初少し悪化しますが長く使ってRA系を十分抑制してやると腎機

能が少しずつ改善することが複数報告されています。ラットにNOの合成阻害薬（L-NAME）を投与すると高血圧、腎機能障害となり糸球体組織像で糸球体は線維化してしまいましたが、腎障害4週間後にロサルタンを使うと糸球体がほぼ正常化するのが確認されました。

山岸 RA系抑制薬は腎臓にも一部可逆性が望めるのかもしれませんが。降圧薬のなかでもレニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬が特に良いのでしょうか。REAL-VALUEではARBのバルサルタンにより糖尿病性腎症の発症がアムロジピンに比べさらに

23%低下することが示されました。インスリン抵抗性改善に関してはCa拮抗薬の効果もかなりあるので血圧改善だけでは説明できませんね。

浦 PIUMA-studyでは、糖尿病の新規発症は糖尿病に匹敵する心血管イベントがおこることが示されており、糖尿病新規発症を防ぐことは動脈硬化の新たな合併症を防ぐことになります。RA系は膵臓のβ細胞においてインスリンの分泌調節にも関係しているというデータがあります。コントロールラットと糖尿病モデルラットの組織でアンジオテンシン(AT1)受容体を染めると糖尿病ラットのβ細胞にAT1受容体が多いことがわかり、mRNAでもAT1受容体の発現が多いことが示されました。糖尿病ラットでは、RA系が高いためなのか、その下流にある酸化ストレスによるものなのか成長因子TGF-βが増えコラーゲンtype I, type IVを誘導されており、アポトーシスに陥る細胞が多く、インスリンの初期分泌は低い。ところがACE阻害薬やARBで処置すると全てにわたってコントロールに復してしまいます。このようにRA系はインスリン分泌能にもある程度関係しているのかも知れません。これは糖尿病新規発症の抑制の一つの機序になるのかも知れません。

朔 脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンとの関係はどうでしょうか。脂肪組織から分泌されるTNF-αは細胞内シグナル伝達を抑制することによりインスリン感受性を悪くし、脂肪酸のクリアラ

ンスを落とす悪玉です。一方、アディポネクチンは逆にインスリン感受性、脂肪酸クリアランスを良くする善玉です。お互いに抑制しあうようになりますね。

浦 肥満や糖尿病になるとTNF- α が増え、アディポネクチンは減少します。減量したり糖尿病が改善すると逆にTNF- α が減り、アディポネクチンは増えます。これらは、糖代謝や脂質代謝のみでなく動脈硬化に直接関係する血管内皮、血管平滑筋、マクロファージへの作用を見てもそれぞれ悪玉、善玉の関係にあります。たとえば脂肪組織でできたTNF- α は、血管内皮において接着因子、アポトーシスの誘導、マクロファージの泡沫化、平滑筋細胞の遊走、増殖を起こし動脈硬化を進行させますが、アディポネクチンはまったく全部逆です。ラットの実験でフルクトースを食べさせるとインスリン抵抗性が増してインスリンランプ法でのM値が低下しますが、これにTNF- α の合成酵素阻害薬を同時に使うとフルクトースを食べさせてもインスリン抵抗性は改善し、TNF- α はインスリン感受性を悪くしているのがわかります。骨格筋のヒラメ筋(Soleus)、長指伸筋(EDL)でみるとTNF- α はインスリン感受性の悪いラット(FFR)で高値ですが、これにACE阻害薬のテモカプリルやARBのオルメサルタンを加えると血圧が下がり、インスリン感受性は改善します

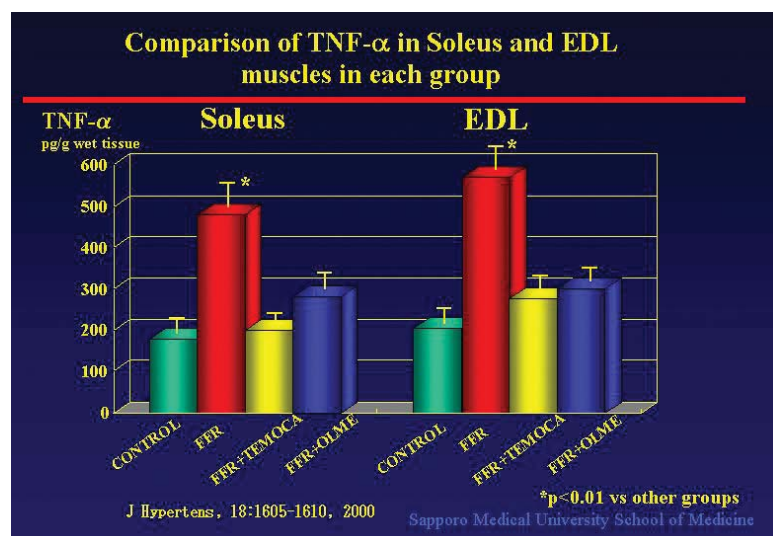


図 5

が、TNF- α も抑制されます(図5)。

松永 アディポネクチンは本態性高血圧の中でもインスリン抵抗性のある方で低いことが言われてますが、RA系の関与はいかがでしょうか？

浦 インスリン抵抗性で本態性高血圧の方に2週間ACE阻害薬やARBを投与するとアディポネクチンは2～3割増加します。すなわちRA系阻害薬はインスリン感受性のみでなく、TNF- α やアディポネクチンに対しても良い作用をすることがわかります。

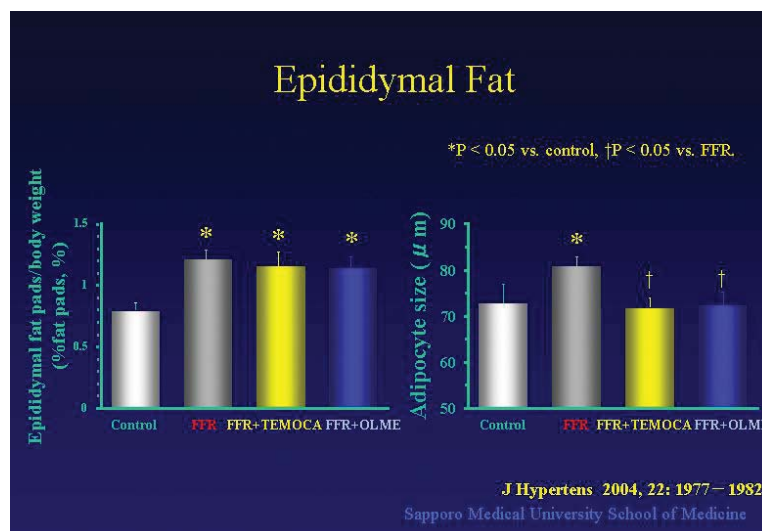


図 6

松永 その作用機序としてはRA系は脂肪細胞の分化過程を抑えるために大型の脂肪細胞となりアディポネクチンの産生量が減ると考えられますね。

浦 そのとおりです。それで、RA系を抑制すると脂肪細胞の小型化がおきアディポネクチンが増えてくると考え、フルクトースを食べさせ脂肪が増えたラットにテモカプリル、オルメサルタンで処置して脂肪組織を比較しました(図6)。脂肪量は変わらずやせ薬にはなりませんでした。フルクトース負荷ラットの大型化した脂肪細胞のサイズがテモカプリル、オルメサルタンで処置すると抑制されることがわかりました。



朔 啓二郎氏

朔 インスリンの一番のアクションは骨格筋ですが、骨格筋のファイバタイプの違い、これをインスリン抵抗性遺伝子のターゲットとすることはいかがでしょうか。

浦 遺伝子はみていませんが、ファイバタイプはみえています。フルクトース負荷ラットでは、インスリン感受性のよい型ファイバーが有意に低下します。また、運動をすると戻ると言われていますし、RA系を抑えるとファイバタイプが一部戻るというデータを持っています。遺伝的にも規定されているのかも知れませんが、後天的な要因でも一部にRA系作動を介してファイバタイプにまで影響することがあり得るのかも知れません。

朔 浦先生、今日のお話をまとめていただきます。

浦 はい、全体をまとめた物を(図7)に示します。インスリン抵抗性があると高インスリン血症とな

り、これは種々の昇圧機序を介して血圧を上げ動脈硬化を促進します。RA系の活性が高いと血管収縮で昇圧して動脈硬化を促進、また、高インスリン血症は血管平滑筋においてMAPK活性を上昇させて動脈硬化を促進します。高インスリン血症自体がRA系の活性を上げ、MAPK活性があがるとアンジオテンシノーゲンの発現が増えるということもわかっており、悪循環がこのように2重のループで形成されます。TNF- α 増加、アディポネクチンの低下もインスリン抵抗性に絡む一方で、血管内皮の接着因子、平滑筋の成長因子の増大を介して動脈硬化を促進します。

朔 すなわちRA系活性を抑えることは、単純に血圧のみでなく、インスリン抵抗性の改善、動脈硬化の危険因子自体に対する作用もあり、RA系活性を抑える意義が非常に大きいということですね。多岐にわたってメタボリックシンドローム、インスリン抵抗性を高血圧をターゲットにお話頂きました。非常に幅広い側面からのお話しでした。どうもありがとうございました。

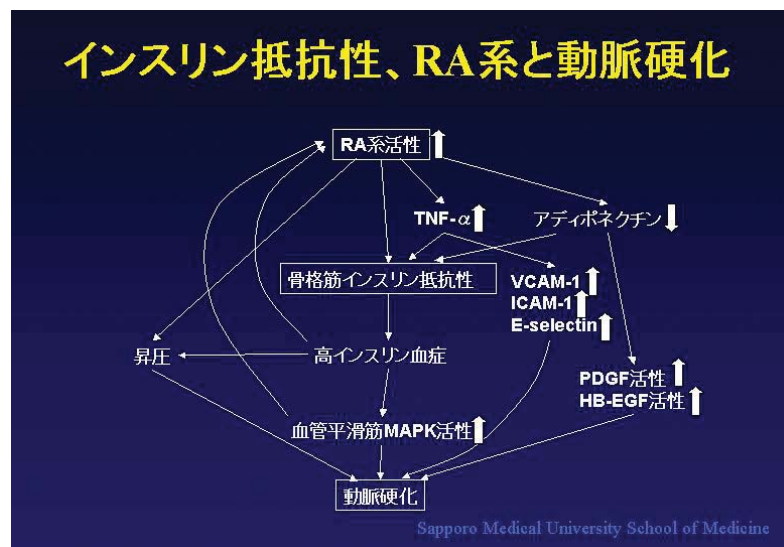


図 7