

原 著

2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームの左室重量への影響

東京女子医科大学医学部内科学（第三）

²東京女子医科大学中央検査部ハラタ マヤ¹・サトウ アサコ^{1,2}・クヌギ タカコ¹・イワモト ヤスヒコ¹
原田 真耶¹・佐藤 麻子^{1,2}・功刀 高子¹・岩本 安彦¹

（受理 平成22年10月15日）

The Impact of Metabolic Syndrome for Left Ventricular Mass in Type 2 Diabetic Patients

Maya HARADA¹, Asako SATO^{1,2}, Takako KUNUGI¹ and Yasuhiko IWAMOTO¹¹Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical University

Metabolic syndrome (MetS) is associated with cardiovascular diseases, but its influence on left ventricular (LV) mass in type 2 diabetic patients has not been specifically addressed. The purpose of this study is to identify factors, such as adipocytokines, affecting LV mass in type 2 diabetic patients with and without MetS.

We recruited 70 type 2 diabetic patients, who had no history of antihypertensive treatment or cardiovascular or chronic kidney disease. Echocardiography was performed on the participants of this study (49 men, 21 women; mean age 50 ± 12 years), and their LV mass indexed by height²⁷ (LVMI²⁷) was determined. The levels of various adipocytokines such as leptin, adiponectin, Total PAI-1, IL-6, and TNF- α were measured using fasting blood samples.

MetS was present in 44 patients (63%) in this study. The group with MetS exhibited higher LVMI²⁷ than the group without MetS (47.8 ± 11.9 vs. 39.2 ± 7.5 g/m², respectively) ($p < 0.005$), and the values were similar in men and women. In the MetS group, body mass index (BMI), Total PAI-1, leptin, subcutaneous fat area, and fasting immunoreactive insulin (IRI) were significantly associated with LVMI²⁷. In multiple regression analysis, Total PAI-1 was an independent risk factor for increased LVMI²⁷.

MetS was associated with the increased LV mass in type 2 diabetes; this suggested that adipocytokines directly affect the progression of LV mass in type 2 diabetic patients with MetS.

Key words: metabolic syndrome, type 2 diabetes, left ventricular mass, adipocytokine

はじめに

2型糖尿病は、非糖尿病患者に比し、心血管障害の罹患率や死亡率が高いことが知られている^{1,2)}。冠動脈疾患だけではなく、心不全の頻度も高いとされており、このことから2型糖尿病患者では冠動脈のみならず心筋にも潜在的に障害が及んでいるものと推測される^{3,4)}。

メタボリックシンドローム (MetS) は内臓肥満とインスリン抵抗性という共通の病態を基盤として、耐糖能異常、高血圧や脂質異常が重積し、虚血性心疾患や脳血管障害など動脈硬化性疾患の発症リスク

が増大する疾患（症候群）である。そのメカニズムとして脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの異常が重要とされている^{5,6)}。

左室肥大は心血管病の発症率や死亡率の独立した危険因子であり、高血圧の存在がその危険因子としてよく知られている^{7,8)}。一方、高血圧の影響とは関係なく、肥満や高血糖のようなMetS関連因子が左室肥大に影響する報告も認められる^{9,10)}。しかし、MetSが左室形態に及ぼす影響や、その中でのアディポサイトカインの役割を明らかにした報告は少ない。

我々は、2型糖尿病患者において、MetSが左室重

量にどのような影響を与えるか、またアディポサイトカインがどのように関わっているか検討した。

対象と方法

2006～2007年に東京女子医科大学糖尿病センターに入院した日本人2型糖尿病患者を対象とした。降圧薬服用中および、服用歴のある患者、心疾患・脳血管障害の既往のある者は除外した。また、腎不全、甲状腺ホルモン異常、感染症、悪性腫瘍や妊娠の患者の治療目的の入院患者も除外した。その結果、70名の2型糖尿病患者〔男性49名、50±12歳（平均±標準偏差）〕を本研究の対象とし、MetSの有無を判定した。

2型糖尿病の診断は日本糖尿病学会の診断基準¹¹⁾に準じ判定した。また、すでに2型糖尿病と診断され食事療法、経口血糖降下薬またはインスリン治療の単独あるいは併用療法を受けている患者も対象とした。

メタボリックシンドロームの診断は、2005年の日本のメタボリックシンドローム診断基準に従った¹²⁾。すなわち、ウエスト周囲径が、男性で85cm、女性90cm以上を腹部肥満と判定し必須条件とし、①高トリグリセリド血症（ $\geq 150\text{mg/dl}$ ）かつ・または低HDLコレステロール血症（ $< 40\text{mg/dl}$ ）、②高血圧（収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ・または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ ）、③空腹時高血糖（ $\geq 110\text{mg/dl}$ ）の3項目のうち2項目以上認めればメタボリックシンドロームと診断した。また内服薬をすでに使用している場合は危険因子ありとした。

1. 臨床検査

既往疾患、喫煙歴、アルコール歴について問診した。

血圧は標準スフィゴノメーターを使用し適切なカフサイズで10分間仰臥位にした後に測定した。3回測定し平均値を使用した。

血液検査は12時間以上空腹にした朝食前に施行した。空腹時血糖、HbA1c（以後すべてJDS値）（HPLC法（HA8160, ARKRAY））、空腹時インスリン（immunoreactive insulin：IRI）、総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、尿酸値を測定した。また、24時間蓄尿により尿中C peptide immunoreactivity（u-CPR）を測定した。

MetS関連検査として、内臓脂肪面積を臍部位のスライスでCTスキャンを行い内臓脂肪面積（V）と皮下脂肪面積（S）を計測した。さらに、アディポサ

イトカインとして、レプチン（RIA 2抗体法、 γ カウンター ARC-950）、アディポネクチン（ラテックス免疫比濁法、JCA-BM12）、total plasminogen activator inhibitor-1（Total PAI-1）（LPIA法、LPIA-NV7）、interleukin-6（IL-6）（CLEIA法、ルミパルス フォルテ）とtumor necrosis factor- α （TNF- α ）（ELISA法、マイクロプレートリーダー E max）を測定した。

動脈硬化の指標として、脈波伝播速度（baPWV）とABI（ankle brachial index）を測定した（製品名 Form PWV/ABI、オムロンコーリン、機種名 BP-203RPE II、オシロメトリック方式）。

糖尿病合併症として、腎機能の評価は、換算の糸球体濾過率（eGFR）を血清クレアチニンと年齢より以下の式： $(\text{eGFR} (\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$ （女性は $\times 0.739$ ）により算出した。また、早朝第一尿にて尿中アルブミン濃度を測定し、クレアチニン補正を行いACR（albumin/creatinine ratio）を求めた。糖尿病網膜症は、眼科専門医にて診察を行い、単純および増殖網膜症を認めた場合、「網膜症有り」とした。

2. 心臓超音波

心臓超音波検査（PHILIPS SONOS 7500）を、血液検査を施行した1週間以内に全症例に行った。左室内径計測はM-mode法を用いて、心室中隔厚（SVTd）、左室後壁厚（PWTd）、左室拡張期末期径（LVDd）、左室収縮期末期径（LVDs）を測定した。相対的壁厚（RWT）は $(\text{SVTd} + \text{PWTd}) / \text{LVDd}$ で算出した。左室重量はPennの方程式¹³⁾： $1.04 \times [(\text{SVTd} + \text{LVDd} + \text{PWTd})^3 - (\text{LVDd})^3] - 13.6$ で求め、身長^{2.7}乗で補正した左室重量係数（LVMI²⁷⁾を算出した。左室機能の判定は、左室収縮能の指標としてfractional shortening（FS）を $(\text{LVDd} - \text{LVDs}) / \text{LVDd}$ の式で求め、左室拡張能の評価をパルスドプラ法による左室流入血流速度波形の急速流入期波速度（E）と心房収縮期波速度（A）の比（E/A）を測定し行った。

3. 統計

結果はすべて平均値（Mean）±標準偏差（SD）として表した。2群間の平均の比較はunpaired Student's-testおよび分散分析を用いた。ノンパラメトリックな場合は、Mann-Whitney-U-testを行った。さらに、左室重量と危険因子の単相関を行い、 $p < 0.05$ の因子について、多変量重回帰分析（stepwise法）を行い、左室重量にかかわる独立した危険因子を検討した。統計はSPSS statistics 17.0統計ソフト

Table 1 Clinical characteristics

	MetS (+) n = 44	MetS (-) n = 26	p
Age (years)	48 (12)	53 (10)	n.s
Sex (M/F)	33/11	16/10	n.s
Duration of diabetes (year)	7.2 (6.3)	7.5 (8.3)	n.s
BMI (kg/m ²)	28.3 (4.2)	22.8 (3.3)	<0.001
WC (cm)	97.2 (8.8)	86.8 (8.2)	<0.001
FPG (mg/dl)	177 (59)	158 (50)	n.s
SBP (mmHg)	124 (12)	115 (10)	<0.005
DBP (mmHg)	79 (10)	72 (8)	<0.001
TG (mg/dl)	212 (136)	125 (50)	<0.005
HDL-C (mg/dl)	43 (10)	49 (9)	<0.05
LDL-C (mg/dl)	132 (34)	122 (33)	n.s
TC (mg/dl)	210 (160)	196 (38)	n.s
UA (mg/dl)	5.6 (1.3)	4.9 (1.4)	<0.05
baPWV (m/s)	1.447 (270)	1.493 (375)	n.s
ABI	1.1 (0.2)	1.1 (0.2)	n.s
HbA1c (%)	9.1 (2.0)	9.1 (2.2)	n.s
Fasting Insulin (μU/ml)	9.3 (6.9)	4.9 (2.9)	<0.01
24h U-CPR (μg/day)	91.6 (65.0)	65.1 (37.9)	<0.05
ACR (mg/g · Cr)	38.1 (63.2)	12.1 (12.2)	<0.05
eGFR (mL/min/1.73m ²)	84 (21)	80 (17)	n.s
Retinopathy (%)	38	35	n.s

mean (SD)

MetS: metabolic syndrome, BMI: body mass index, WC: waist circumference, FPG: fasting plasma glucose SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, TG: triglyceride, HDL-C: HDL-cholesterol, LDL-C: LDL-cholesterol, PWV: pulse wave velocity, ABI: ankle brachial index, CPR: C-peptide immunoreactivity, ACR: albumin/creatinine ratio.

Table 2 Adipocytokine and abdominal fat

	MetS (+) n = 44	MetS (-) n = 26	p
Leptin (ng/ml)	8.4 (7.4)	5.0 (5.5)	<0.05
Adiponectin (μg/ml)	5.4 (2.6)	7.2 (5.1)	<0.05
Total PAI-1 (ng/ml)	26.7 (18.4)	17.1 (8.0)	<0.05
IL-6 (pg/ml)	2.5 (2.2)	1.5 (0.8)	<0.05
Area of visceral fat (V) (cm ²)	167 (61)	116 (75)	<0.001
Area of subcutaneous fat (S) (cm ²)	233 (107)	136 (85)	<0.005

mean (SD)

MetS: metabolic syndrome, Total PAI-1: total plasminogen activator inhibitor-1, IL-6: interleukin-6.

を用いた。p 値は<0.05 を統計学的に有意とした。

結 果

1. メタボリックシンドローム

対象の2型糖尿病患者70名のうち、MetSと診断されたのは44名で、全体の63%であった。男女別に分析すると、男性は67% (33/49)、女性は52% (11/21)であった (Table 1)。MetS群 (男33名, 48±12歳)、と非MetS群 (男16名, 53±10歳) で年齢と性別に有意差はなかった。MetSの診断基準以外の因子では、MetS群で非MetS群に比べBMIが高

く、空腹時IRI値や24時間尿中CPR値も有意に高値であり、高インスリン血症の病態であった。また、ACRと尿酸値もMetS群で、有意に高値であった。臨床的な動脈硬化の指標である、baPWVとABIは両群間で有意差を認めなかった。

アディポサイトカインでは、MetS群で非MetS群に比べ、Total PAI-1、レプチン、IL-6が有意に高値であり、アディポネクチンが有意に低値であった (すべてp<0.05) (Table 2)。また、TNFαについては、全症例で感度以下であった。腹部脂肪面積について

Table 3 Left ventricular measurements

	MetS (+) n = 44	MetS (-) n = 26	p
STd (mm)	9.5 (1.5)	8.4 (1.1)	<0.001
PWTd (mm)	9.4 (1.2)	8.5 (1.2)	<0.01
LVDd (mm)	49.0 (3.2)	46.9 (4.6)	<0.05
LVDs (mm)	32.1 (3.0)	30.5 (4.5)	n.s
RWT	0.38 (0.07)	0.37 (0.06)	n.s
LVMI ^{2.7} (g/m ^{2.7})	47.8 (11.9)	39.2 (7.5)	<0.005
FS (%)	34.7 (3.9)	35.0 (4.8)	n.s
E/A	1.0 (0.2)	1.1 (0.3)	n.s

MetS: metabolic syndrome. STd: septum thickness in diastole. PWTd: posterior wall thickness in diastole. LVDd: left ventricular end-diastolic diameter, LVDs: end-systolic in diameter, RWT: relative wall thickness. LVMI^{2.7}: left ventricular mass was indexed to height^{2.7}. FS: fractional shortening. E/A: the ratio of early to late transmitral diastolic filling velocities. Mean (SD)

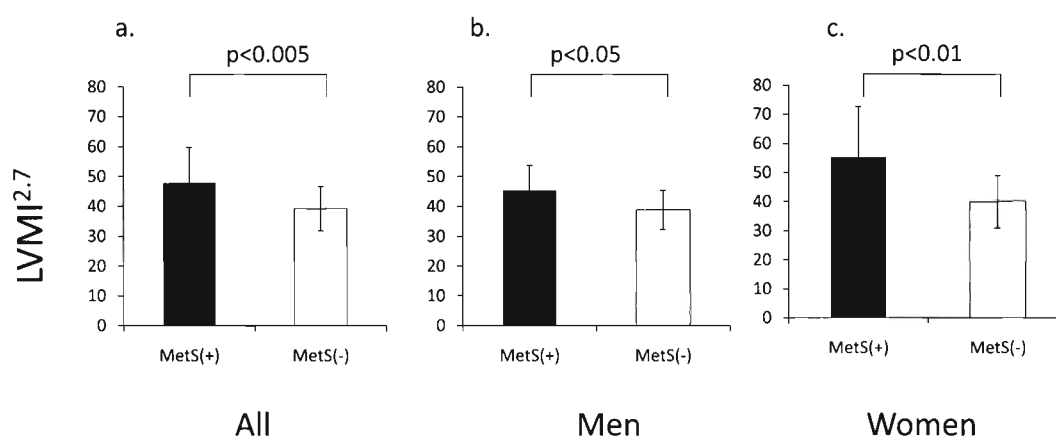


Figure LVMI^{2.7} in type 2 diabetic patients with and without metabolic syndrome
a. The group with MetS had greater LVMI^{2.7} than the group without MetS (47.8 ± 11.9 vs. 39.2 ± 7.5 g/m^{2.7}, respectively) (p < 0.005), and it was similar in men (b) and women (c).

は、内臓脂肪も皮下脂肪も MetS 群で非 MetS 群に比べ有意に上昇していた (p < 0.001, p < 0.005)。腹部脂肪面積については、男女に分けても同様の結果を得た。

2. 心臓超音波検査

左室内径から左室重量を算出した LVMI^{2.7} は、MetS 群で 47.8 ± 11.9 g/m^{2.7}、非 MetS 群で 39.2 ± 7.5 g/m^{2.7} と MetS 群で有意に高値であった (p < 0.005) (Table 3)。左室内径では、MetS 群で左室壁厚が厚く、左室拡張終期径が大きかった。男女別に MetS の有無と左室重量を検討したところ、男性で MetS 群 45.3 ± 8.4 g/m^{2.7}、非 MetS 群 38.8 ± 6.2 g/m^{2.7}、女性で 55.2 ± 17.4 g/m^{2.7}、39.9 ± 9.0 g/m^{2.7} といずれにおいても MetS 群で LVMI^{2.7} が有意に増加していた (p < 0.01, p < 0.05) (Figure)。

また、左室機能では左室拡張機能 E/A、収縮機能 FS は両群で有意差を認めなかった (Table 3)。

3. 左室重量とその危険因子

MetS 群と非 MetS 群において、左室重量に及ぼす因子をそれぞれ検討した (Table 4)。MetS 群では、LVMI^{2.7} は BMI (p < 0.005)、Total PAI-1 (p < 0.001)、レプチン (p < 0.005)、皮下脂肪面積 (p < 0.01)、空腹時 IRI (p < 0.005) と有意な正の相関を認めた。また、非 MetS 群では LVMI^{2.7} は BMI (p < 0.01)、ウエスト周囲径 (p < 0.05)、レプチン (p < 0.05)、皮下脂肪面積 (p < 0.05)、空腹時 IRI (p < 0.05) と有意な正の相関を認めた。これらの危険因子を多変量解析すると、MetS 群では Total PAI-1 (β = 0.419, p < 0.001) が、非 MetS 群では皮下脂肪面積が LVMI^{2.7} の独立した危険因子であった (β = 0.048, p < 0.05) (Table 5)。

Table 4 Relationship between LVMI^{2,7} and risk factors in type 2 diabetes with and without MetS

	MetS (+) n = 44		MetS (-) n = 26	
	r	p	r	p
Age (years)	.164	n.s	-.071	n.s
Sex		<0.05		n.s
BMI (kg/m ²)	.459	<0.005	.522	<0.01
WC (cm)	.230	n.s	.453	<0.05
FPG (mg/dl)	-.070	n.s	.162	n.s
SBP (mmHg)	-.012	n.s	-.289	n.s
DBP (mmHg)	-.168	n.s	-.110	n.s
TG (mg/dl)	.008	n.s	-.160	n.s
HDL-C (mg/dl)	-.028	n.s	-.015	n.s
LDL-C (mg/dl)	.102	n.s	-.047	n.s
UA (mg/dl)	.000	n.s	-.031	n.s
Leptin (ng/ml)	.450	<0.005	.434	<0.05
Adiponectin (μg/ml)	-.134	n.s	-.041	n.s
Total PAI-1 (ng/ml)	.535	<0.001	.224	n.s
IL-6 (pg/ml)	-.123	n.s	.279	n.s
Area of visceral fat (cm ²)	.030	n.s	.257	n.s
Area of subcutaneous fat (cm ²)	.391	<0.01	.500	<0.05
Fasting Insulin (μU/ml)	.488	<0.005	.499	<0.05
24h U-CPR (μg/day)	.132	n.s	.270	n.s
ACR (mg/g · Cr)	.056	n.s	-.035	n.s

BMI: body mass index, WC: waist circumference, FPG: fasting plasma glucose
SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, TG: triglyceride,
HDL-C: HDL-cholesterol, PWV: pulse wave velocity, CPR: C-peptide
immunoreactivity, ACR: albumin/creatinine ratio.

Table 5 Multiple regression analysis of increased LVMI^{2,7} in type2 diabetic patients

	Variable	Coefficient β	Standard error	t	p
MetS (+)	Total PAI-1	0.419	0.093	4.553	<0.001
	Excluded: BMI, Leptin, Area of subcutaneous fat, Fasting insulin, sex				
MetS (-)	Area of subcutaneous fat	0.048	0.021	2.331	<0.05
	Excluded: BMI, Leptin, Waist circumference, Fasting insulin				

Dependent factor: LVMI^{2,7}.

考 察

本研究では、降圧薬の服用、明らかな心疾患および腎不全を認めない2型糖尿病患者において、MetSを有する群で左室重量の増加を認めた。左室内径では、MetS群で左室中隔および後壁が厚く、左室拡張終期径が拡張していた。また、男女別においても、MetS群は非MetS群に比し左室重量の増加を認めた。さらに、左室重量増加の危険因子はMetS群と非MetS群に相違があり、MetS群の左室重量増加には、体重や高インスリン血症のほかにアディポサイトカインの直接の関与が示唆された。

1. 左室肥大と MetS

米国 Framingham Heart Study では、95% 以上が非糖尿病の対象において、心エコーにより判定した左室肥大の頻度は男性で16%、女性で18%であった⁷⁾。Satoら¹⁴⁾は、降圧治療を受けていない白人2型糖尿病患者262名に心エコーにて左室肥大を判定、その分布は43%と高率であったと報告している。

左室肥大は虚血性心疾患、不整脈、突然死、心不全などを引き起こし心血管疾患の独立した危険因子である¹⁵⁾。臨床的に、糖尿病だけでなく、左室肥大は高血圧や肥満の患者に多く認められることが報告さ

れている¹⁶。また、糖尿病は、血圧や肥満とは独立した左室肥大の危険因子であることも示されており¹⁷、MetSのようにこれらの疾患が合併しやすい病態において、左室の形態を知ることは重要である。MetSの有無による左室重量への検討は、アメリカンインディアン1,436名を対象としたThe Strong Heart Studyにおいて¹⁸、MetS群で $42.0 \pm 9.4 \text{g/m}^2$ 、非MetS群で $37.5 \pm 9.0 \text{g/m}^2$ とMetS群で有意に左室重量が増加しており、左室肥大の分布は、MetS群で25%と報告している。この検討のMetS群には糖尿病は含まれていない。一方、人種的に左室肥大の率が高い黒人1,572名を対象としたARIC study¹⁹においても、MetS群は非MetS群に比べ左室重量の増加を認め、この結果は男女ともに同様に認められた。また、左室肥大の危険因子である高血圧症合併の男女618名においても、MetS群で左室重量が有意に増加したが、MetSが左室重量に及ぼす影響は女性に有意に強かったことを報告している²⁰。さらに、Framingham heart studyでは、糖尿病の女性では左室重量は非糖尿病の22%の増加を認め、男性にはその傾向は認められなかったと報告している²¹。

今回我々は、2型糖尿病患者を対象としており、基礎に糖尿病という左室肥大の危険因子を合併している場合も、MetS群でさらに左室重量が有意に増加することを認めた。また、MetSの左室重量に及ぼす影響の男女差については意見の分かれるところである。我々の研究では男女ともにMetSと左室重量増加の関係が認められた。

2. 左室重量と血圧

左室重量の増加に寄与する重要な因子としては、高血圧があげられる。The strong heart study¹⁷では、MetS群で高血圧と腹部肥満は左室内径を増加させ、高血圧のみが左室重量を増加させた危険因子であったと報告している。また、ARIC study¹⁸でもMetS群で左室重量の増加に影響を与えた因子として高血圧をあげている。また、メタボリックシンドロームの構成因子が増加すると左室重量も増加することも報告している。

我々の報告では、MetS群で高血圧は左室重量の増加の危険因子としては検出されなかった。降圧治療による左室重量減少は物理的な効果として認識される場所であるが、近年レニン-アンジオテンシン系降圧薬で降圧作用とは独立した左室重量の減少が報告されている。Nielsenら²²は、左室肥大合併の2型糖尿病患者にRamipril 5mg投与し、6ヵ月後に24

時間血圧計で血圧の変動がないにもかかわらず、左室重量がプラセボ群に比し有意に減少したことを報告している。我々は、降圧薬による左室重量への効果を選び血圧の効果を見るため、降圧薬を使用していない患者を対象として選択した。糖尿病患者における降圧薬の第一選択はレニン-アンジオテンシン系降圧薬であり、糖尿病患者には血圧の厳格なコントロールが重要であることが日本の高血圧ガイドライン²³に示されている。降圧薬未治療の我々の対象は、血圧が正常に近く、そのため血圧高値による左室機能に与える影響は認めなかったと考えられる。

3. インスリン抵抗性とアディポサイトカイン

本研究では、MetS群において、インスリン抵抗性に関係する空腹時IRIとBMI、アディポサイトカインであるTotal PAI-1とレプチンが、左室重量と正の相関を認めた。Hirayamaら²⁴は高血圧のない2型糖尿病患者で血漿インスリン高値が左室重量増加の危険因子であり、血糖値やHbA1cとは相関を認めなかったと報告している。また、77名の健常人で、高分子量アディポネクチンが左室の壁厚と相関を認めたという報告²⁵があるが、これらはMetSとしての分類は行っていない。Sciarrettaら²⁶は、128名の高血圧患者でMetS群で左室重量の増加を認め、さらに高感度CPR、TNF- α 、Transforming growth factor- β (TGF- β)、procollagen type 1 carboxy-terminal propeptide (PICP)が左室重量増加の危険因子であると報告している。動脈硬化の炎症因子として検討されているが、アディポサイトカインも含まれている。このことから、インスリン抵抗性やアディポサイトカインが直接あるいは間接的に左室重量の増加に関与していることも示唆された。

インスリン抵抗性と左室重量増加のメカニズムについては、インスリン抵抗性による肥満の直接作用以外に、高インスリン血症が心筋細胞のIGF-1 (insulin-like growth factor 1) 受容体を介し同化作用²⁷を行うことによる心筋肥大のメカニズムも考えられている。

さらに、我々の研究では、多変量解析でTotal PAI-1が左室重量増加の独立した危険因子であった。血漿中PAI-1濃度高値は血栓症の危険因子である。PAI-1は皮下脂肪より内臓脂肪において多く産生され、循環血中PAI-1濃度は内臓脂肪の蓄積と相関する。そのため、MetSでは血栓準備状態にあり、血管壁のPAI-1発現や血中PAI-1レベルが上昇し、動脈硬化の一因になることは知られている。しかし、左室重

量との関係の報告はない。PAI-1は、高インスリン血症やアンジオテンシンIIにより、脂肪細胞での産生を誘導される。IRAS研究²⁸⁾では、PAI-1は、BMIやインスリン感受性で補正しても糖尿病発症と強い相関があることを報告し、糖尿病で亢進する酸化ストレスもPAI-1産生の調節に深くかかわっていることを示唆している。今回の研究では、Total PAI-1の左室重量を増加させる機序までは解明できなかった。更なる基礎的な研究が必要と思われる。

この研究の限界としては、降圧薬未治療の患者を対象にしたため、対象人数が少なかった点がある。しかし血圧の影響が少なくアディポサイトカインを含めた液性因子の左室重量にかかわる検討ができたと考えられる。また、左室肥大には人種間の相違があるが、本研究は日本人だけを対象とした検討であり人種間の相違についてはさらに検討の余地がある。今回心臓の評価については、問診、心電図、心臓超音波検査のみを行い、虚血性心疾患の評価として運動負荷試験等を行っていないため潜在的な虚血性心疾患の存在は見逃している可能性がある。

結 論

MetSを合併する2型糖尿病の患者で左室重量増加を認め、2型糖尿病とMetSの合併患者は心疾患発症に、より注意する必要があると考えられた。Total-PAI-1はMetS合併の独立した危険因子であった。MetSの左室重量の増加にアディポサイトカインが関与していると示唆されたが、さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Garcia M, Mcnamara PM, Gordon T et al: Morbidity and mortality in diabetes in the Framingham population; Sixteen year follow-up study. *Diabetes* **23**: 105-111, 1974
- 2) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama study. *Diabetes* **45**: S14, 1996
- 3) Stratton IM, Alder AI, Neil HA et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observation study. *BMJ* **321**: 405-412, 2000
- 4) Iribaren C, Karter AJ, Go AS et al: Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* **103**: 2668-2673, 2001
- 5) Matsuzawa Y: Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **3**: 35-42, 2006
- 6) Lazar MA: The humoral side of insulin resistance. *Nat Med* **12**: 43-44, 2006
- 7) Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in Framingham Heart study. *N Engl J Med* **322**: 1561-1566, 1990
- 8) Ren JF, Hakki AH, Kotler MN et al: Exercise systolic blood pressure: a powerful determinant of increased left ventricular mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* **5**: 1224-1231, 1985
- 9) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* **59**: 8-13, 1979
- 10) Palmieri V, Bella JN, Arnett DK et al: Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects. Hypertension Geometric Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* **103**: 102-107, 2001
- 11) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* **42**: 385-401, 1999
- 12) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの疾患概念の確立と診断基準の設定. *日内会誌* **94**: 794, 2005
- 13) Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* **55**: 613-618, 1977
- 14) Sato A, Tarnow L, Nielsen FS et al: Left ventricular hypertrophy in normoalbuminuric type 2 diabetic patients not taking antihypertensive treatment. *Q J Med* **98**: 879-884, 2005
- 15) Vakili BA, Okin PM, Devereux RB: Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* **141**: 334-341, 2001
- 16) Frohlich E, Apstein C, Chobanian AV et al: The heart in hypertension. *N Engl J Med* **327**: 998-1008, 1992
- 17) Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M et al: Impact of diabetes on cardiac structure and function: The strong heart study. *Circulation* **101**: 2271-2276, 2000
- 18) Chinali M, Devereux RB, Howard BV et al: Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (The Strong Heart Study). *Am J Cardiol* **93**: 40-44, 2004
- 19) Burchfiel CM, Skelton TN, Andrew ME et al: Metabolic syndrome and echocardiographic left ventricular mass in blacks: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* **112**: 819-827, 2005
- 20) Schillaci G, Pirro M, Pucci G et al: Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* **47**: 881-886, 2006
- 21) Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF et al: Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham heart study). *Am J Cardiol* **68**: 85-89, 1991
- 22) Nielsen FS, Sato A, Ali S et al: Beneficial impact of ramipril on left ventricular hypertrophy in normotensive nonalbuminuric NIDDM patients. *Diabe-*

- tes Care **21**: 804-809, 1998
- 23) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会:「高血圧治療ガイドライン2004」, pp47-53 (2004)
- 24) **Hirayama H, Sugano M, Abe N et al**: Determination of left ventricular mass by echocardiography in normotensive diabetic patients. *Jpn Circ J* **64**: 921-924, 2000
- 25) **Kazakova M, Muscelli E, Flyvbjerg A et al**: Adiponectin and left ventricular structure and function in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* **93**: 2811-2818, 2008
- 26) **Sciarretta S, Ferrucci A, Ciavarella GM et al**: Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Am J Hypertens* **20**: 784-791, 2007
- 27) **Cittadini A, Stroomer H, Katz SE et al**: Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor1 in the rat. *Circulation* **93**: 800-809, 1996
- 28) **Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP et al**: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* **51**: 1131-1137, 2002
-