2. 中年層における血管障害～メタボリックシンドロームとの関連～

松本 知沙 富山 博史 山科 章

要 約 動脈硬化危険因子として、性、加齢、喫煙、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常などが挙げられるが、メタボリック症候群はこれらの因子が複合した病態であり、加齢とともにその罹患率が上昇し動脈硬化進展に密接に関与する。動脈硬化に関連した血管障害指標として頸動脈超音波検査、脈波速度 (PWV)、また血管内皮機能を評価する FMD などがわが国で日常診療に応用されている。しかし、これら評価方法は血管障害を同様に反映するのではなく、個々に一部異なった病態生理を反映する。よって各々の血管機能検査の解釈には個々の検査の特性を考慮しながら、更に年齢、メタボリック症候群合併の有無など対象に応じた検討が必要である。

Key words : 加齢, メタボリック症候群, FMD, IMT, PWV

(日老医誌 2010; 47: 194-197)

はじめに

未曾有の高齢化社会を迎えている今、‘老化’への関心が高まっており、また‘老化＝血管の老化’という認識が広がりつつある。老化は誕生の瞬間から生じる生理的現象であるが、この老化が心血管イベントにおける重大な危険因子であることは周知の事実である。しかし、老化によってもたらされる血管障害には加齢による生理的老化の他に、様々な動脈硬化危険因子が関与する病的老化(粥状硬化)も存在する。さらに、加齢において問題になるのはこれらの動脈硬化危険因子の集積もまた加齢とともに進行する点である。事実、動脈硬化危険因子の集積した病態であるメタボリック症候群は近年この点においても注目されている。よって、個々の症例における血管障害を評価する際には、その結果が病的血管障害を主に反映しているか、あるいは、加齢の影響を主に反映しているのかを個々の症例において考慮する必要がある。

本稿では、加齢および動脈硬化危険因子の蓄積が各血管障害評価検査に及ぼす影響の差異を中心に述べる。

各種血管機能検査とその特徴

① Flow mediated dilation (FMD) : 内皮機能障害評価
血管内皮は血管を流れる血液の恒常性を維持する役割を有する。その主な作用は血管トーン調節、抗血栓、抗凝固、線溶活性調節、抗炎症作用であり、その為に内皮細胞は様々な血管作動物質、凝固・線溶物質、抗炎症作用物質を産生、放出している。現在、粥状動脈硬化は動脈内皮の障害により内皮表面に接着分子が出現し、この接着分子を介し、流血中の組織球・単球が動脈壁へ侵入し炎症機転を介して動脈硬化が進展すると考えられている。よって血管内皮機能障害は粥状硬化の早期病態として中心的役割を果たす。FMD は内皮由来の代表的血管作動物質である NO の活性を反映する検査である¹⁾。

② 頸動脈内膜中膜複合体厚 Intima Media Thickness (IMT) : 内膜障害評価

粥状動脈硬化は血管内皮損傷、損傷部位への組織球・単球浸潤による炎症機転、血栓形成に関与する血小板の付着・凝集によって生じ動脈内膜の障害を首座とする病態である。粥状硬化は内膜中膜複合体の肥厚も伴うことから、頸動脈エコーによる IMT 評価は粥状動脈硬化、すなわち内膜障害の指標となる検査である²⁾。

③ 脈波速度 Pulse Wave Velocity (PWV) : 中膜障害評価

脈波速度は動脈壁の硬さの指標である。動脈は外膜、中膜、内膜の三層で形成されているが動脈の硬さは主に

Functional alterations in vasculatures in middle-aged subjects

Chisa Matsumoto, Hirofumi Tomiyama, Akira Yamashina : 東京医科大学循環器内科

図1 性差・年齢によるFMD

*p < 0.05 vs. 30 ~ 39 歳. †p < 0.05 vs. 40 ~ 49 歳.

図2 中年高血圧症例の上腕一足首間PWV

血圧脈波検査解析結果

図3 高齢者健常症例の上腕-足首間PWV

中膜の性状によって決定される。動脈の硬さ亢進に器質的変化（膠原線維の増加，弾性線維の変性・減少）と機能的変化（血管トーン，血圧，心拍数などの影響）が存在するが，この器質的変化は中膜障害を主体としており，PWVは動脈の中膜障害を反映する指標である³⁾。

動脈硬化危険因子集積（メタボリック症候群）と血管障害評価検査

メタボリック症候群は腹部肥満，血圧高値，脂質・糖代謝異常などの動脈硬化危険因子の集積した病態であり，心血管疾患の危険度が非メタボリック症候群と比較し1.8倍上昇する。またメタボリック症候群が心血管因子のリスクとなる原因としては危険因子の集積のみでな

く，背景に炎症活動の亢進が関与していると考えられている⁴⁾。このメタボリック症候群合併頻度は年齢とともに上昇し，メタボリック症候群が血管に与える影響について理解することはその予防および治療の観点からも極めて重要である。

メタボリック症候群合併による各種血管障害指標の増悪はかねてから多く報告されている。Ghiadoniらは，メタボリック症候群合併群では健常群と比較しFMDおよび頸動脈-大腿動脈間PWVが共に有意な増悪を呈することを示しており，更にメタボリック症候群の構成因子集積が多いほど，これらの血管障害指標は増悪することも同時に報告している⁵⁾。同様に，内膜障害の指標であるIMTについてもメタボリック症候群の構成因子が

多いほど、肥厚するとの報告があり⁶⁾、動脈硬化危険因子の集積は血管内膜、中膜双方の障害増悪に関与している。さらに炎症活動が亢進したメタボリック症候群では血管障害がより顕著となっている⁷⁾。

加齢と血管障害評価検査

年齢と IMT 肥厚の直線関係が Sun らより示されている⁸⁾。一方、我々は、20代から80代の年齢層の健常者7,881例において心一上腕間PWVは年齢と直線関係を示すが、上腕一足首間PWVは、男女とも50～60歳を境に急峻に亢進することを示した。すなわち、加齢の中膜障害への影響は動脈の部位で異なることが確認された⁹⁾。更に我々は加齢のFMDへの影響について819人の心血管疾患の既往のない男女で検討した。男女ともに50歳までは加齢によるFMD低下を認めないが、50歳以降FMDは男女とも有意に低下することが確認された(図1)¹⁰⁾。ゆえに、加齢のFMDへの影響は50歳以降に臨床的に有意となることが考えられる。

よって加齢による血管障害への影響は動脈の部位および内膜・中膜において異なることが示された。

生理的老化と病的老化～上腕一足首間PWVを用いた事例による検討～

図2、3に中年高血圧症例、健常高齢者の上腕一足首間PWVを示す。

①図2は血圧コントロール不良の中年高血圧症例であるが、上腕一足首間PWVが1,800 cm/secを超えており顕著な亢進を認めている。モノグラフを用いた加齢の影響を加味しても、この1,800 cm/secを超えた亢進は病的変化と考えられる。なお、上腕一足首間PWVが1,800 cm/secを超えた高血圧症例では左室肥大や頸動脈肥厚の合併頻度が高く、状況に応じて心電図、心臓・頸動脈超音波検査の実施も検討する必要がある。

③図3は健常高齢者の上腕一足首間PWVである。本例では血圧は正常であり、またその他の動脈硬化危険因子(脂質・糖代謝異常、喫煙など)の合併は認めなかった。ゆえに顕著な脈波速度の亢進は認めるものの本例における脈波速度の亢進は主に加齢に由来すると考えられた。しかし、高齢者でもPWVの亢進した場合は当然リスクは高い状況であることについては注意が必要である。

おわりに

中高年において動脈硬化危険因子の集積は動脈の硬さ亢進(中膜変性)および内膜障害の双方に関連する。一方、加齢は動脈の硬さ亢進(中膜変性)だけでなく内膜障害にも関与する。これらの影響は均一でなく個々の症例で両者の影響を個別に評価する必要がある。

参考文献

- 1) Oliver JJ, Webb DJ: Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2003; 23: 554-556.
- 2) Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R: Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients: a new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 1988; 70: 253-261.
- 3) Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA: Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-943.
- 4) Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy Am women. *Circulation* 2003; 107: 391-397.
- 5) Ghiadoni L, Penno G, Giannarelli C, Plantinga Y, Bernardini M, Pucci L, et al: Metabolic Syndrome and Vascular Alternations in Normotensive Subjects at Risk of Diabetes Mellitus. *Hypertension* 2008; 51: 440-445.
- 6) Mohan V, Gokulakrishnan K, Sandeep S, Srivastava BK, Ravikumar R, Deepa R: Intimal media thickness, glucose intolerance and metabolic syndrome in Asian Indians—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES - 22). *Diabet Med* 2006; 23: 845-850.
- 7) Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, Motobe K, Shiina K, Gulnisa Z, et al: Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005; 45: 997-1003.
- 8) Sun Y, Lin CH, Lu CJ, Yip PK, Chen RC: Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors—an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis* 2002; 164: 89-94.
- 9) Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, et al: Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 2003; 166: 303-309.
- 10) Tomiyama H, Matsumoto C, Yamada J, Teramoto T, Abe K, Ohta H, et al: The relationships of cardiovascular disease risk factors to flow-mediated dilatation in Japanese subjects free of cardiovascular disease. *Hypertens Res* 2008; 31: 2019-2025.