

神経疾患とメタボリックシンドローム

—通院患者における合併頻度—

奈良県立医科大学神経内科学教室

上野 聡, 降矢 芳子, 杉江 和馬, 川原 誠,
形岡 博史, 斉藤 こずえ, 桐山 敬生, 木下 聡子,
平野 牧人

ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL DISEASES WITH METABOLIC SYNDROME AMONG OUT-PATIENTS

SATOSHI UENO, YOSHIKO FURIYA, KAZUMA SUGIE, MAKOTO KAWAHARA,
HIROSHI KATAOKA, KOZUE SAITO, TAKAO KIRIYAMA,
SATOKO KINOSHITA and MAKITO HIRANO

Department of Neurology, Nara Medical University School of Medicine

Received October 17, 2007

Abstract : Background and Objective: Metabolic syndrome (MetS) is highly prevalent in Japan; however, most previous surveys have studied only adults able to engage fully in normal daily activities, after excluding persons with diseases or disabilities. Recently, lifestyle-related risk factors have been strongly linked to a number of major diseases. In particular, the incidence of atherosclerotic vascular diseases associated with MetS has increased markedly, and this trend is projected to continue. We focused on the prevalence of MetS among out-patients with neurological diseases.

Patients and methods: The subjects for this hospital-based study were 713 out-patients with various neurological diseases (329 men, mean age 65.2 ± 14.5 yr, age range 40-78 yr, and 384 women, mean age 64.6 ± 15.3 yr, age range 40-88 yr) who presented at the Department of Neurology, Nara Medical University Hospital. A total of 120 patients had cerebral infarction, 102 Parkinson's disease, 32 spinal spondylosis, 30 headache, 32 myositis, and the rest various other neurological diseases. MetS was diagnosed according to the criteria proposed by The Japanese Society of Internal Medicine in 2005. The cutoff values for waist circumference (WC) were greater than 85 cm in men and 90 cm in women. A diagnosis of MetS additionally required two or more of the following: a serum triglyceride level (TG) of at least 150 mg/dl and/or a high-density lipoprotein cholesterol level (HDL-C) of less than 40 mg/dl; a blood pressure (BP) of greater than 130/85; or a fasting plasma glucose level (FPG) of greater than 110 mg/dl. Visceral fat accumulation was measured by abdominal CT scanning (N2system, K.K., Japan).

Results: WC positively correlated with visceral fat area as determined by CT scanning. WC also positively correlated with TG in both sexes and FBS in women, but negatively correlated with HDL-C in both sexes. The mean prevalence of MetS among

subjects 40 to 70 years of age was 25.1% in men and 12.6% in women. To assess the incidence of MetS in the absence of cerebrovascular disease (CVD), we performed a subgroup analysis of patients with and without CVD. The risk of MetS was similar in outpatients without CVD and those with CVD. The prevalence of Pre MetS (defined as WC plus one risk factor) plus MetS was 50% in men and 20% in women. The prevalence of MetS in outpatients with neurological diseases was similar to that in the general population.

Conclusion: The risk of atherosclerotic diseases in out-patients with neurological diseases is similar to that in the general population, potentially increasing the risk of unfavorable outcomes. The recognition and management of MetS represents an important challenge for physicians and other healthcare professionals. Strategies aimed at reducing risk factors for MetS are urgently required.

Key words : metabolic syndrome, visceral fat, neurological diseases

はじめに

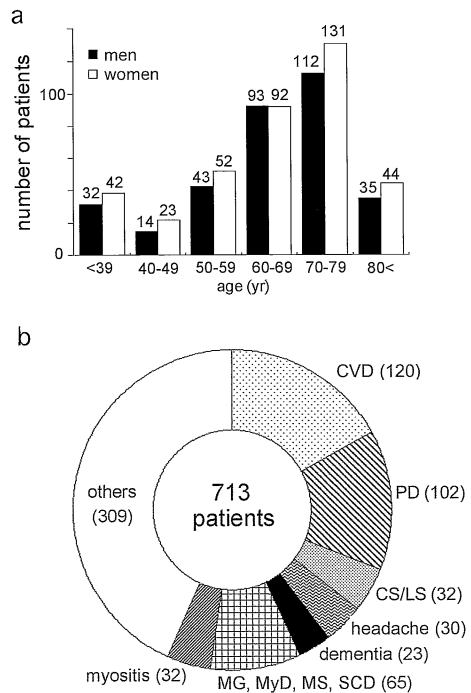
近年、わが国においても過剰な栄養摂取と運動不足を原因とする肥満が増加の一途をたどり、それにともなって脳梗塞や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患が急増している。労働力人口が減少している高齢化時代に働き盛りの人々が第一線から突然の離脱を余儀なくされれば、個人や家族が蒙る打撃はもとより社会的損失も計り知れない。動脈硬化性疾患の予防策については従来高コレステロール血症を最重要なリスクファクターとして対応されてきたが、高血圧や高血糖といった他のファクターについては個別に治療された¹⁾。1980年代後半から複数のリスクファクターがその程度の軽重を問わず一個人に複数集積することによって動脈硬化性疾患の発症率が跳ね上がることが注目され、今日に至ってメタボリックシンドローム (MetS) なる疾患概念が確立された。MetS は内臓脂肪の過剰蓄積を上流にし、下流に生じる脂質代謝異常、高血糖そして高血圧などが同一個人に集積するマルチプルリスクファクターの病態であり動脈硬化性疾患の予防戦略における最大の標的となっている²⁻⁵⁾。

神経内科領域においても診断や治療のめざましい進歩によって、病気をもちながらも日常生活に支障なく社会活動に参加している例も多く、これらは一般人口と同じような動脈硬化性疾患の発症リスクに曝されている可能性がある。慢性神経変性疾患も例外ではなく患者の生活習慣によってはMetSを引き起こし、最終的に脳・心血管病が発症すれば死を免れたとしてもQOLは極端に低下する。本研究では神経内科通院患者群が、どの程度の動脈硬化性疾患発症のリスク状態にあるかを評価するた

めにMetSの頻度を調査した。

対象と方法

MetSの診断は2005年日本内科学会総会において公表された診断基準に従った。内臓脂肪蓄積が必須項目になっており、その判定にはウエスト周囲径 (WC) が用いら



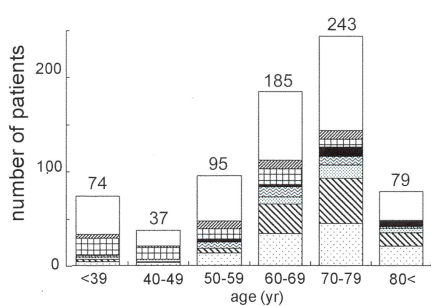
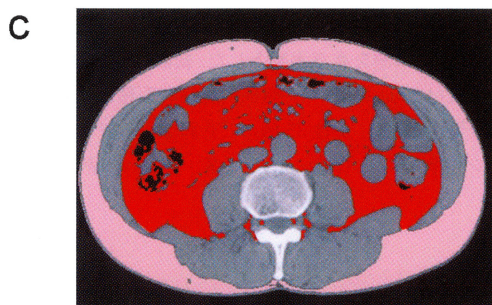
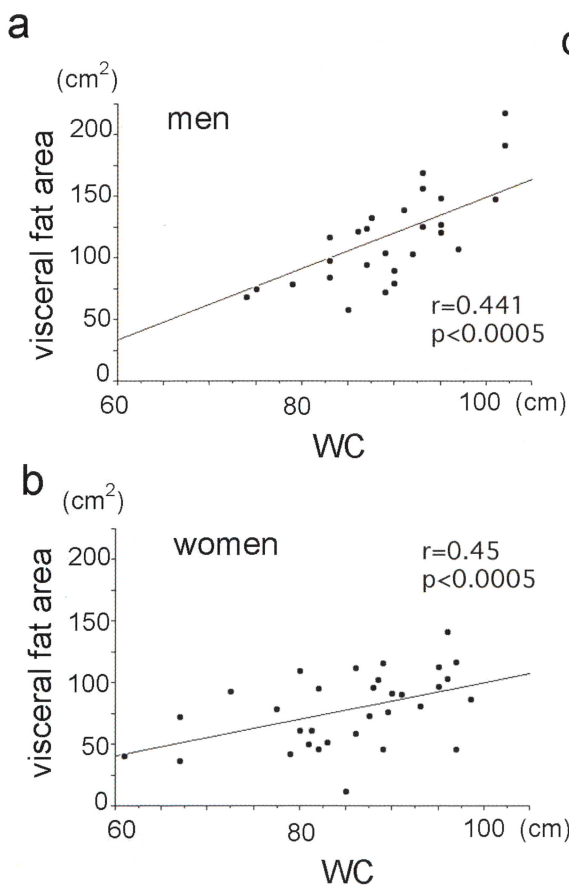


Fig. 1. Sex and age distribution of the 713 out-patients enrolled in this study (a).

Number of out-patients with each neurological disease (upper panel) and the age-specific prevalence (lower panel). CVD, cerebrovascular disease; PD, Parkinson's disease; CS/LS, cervical or lumbar spondylosis; MG, myasthenia gravis; MyD, myotonic dystrophy; MS, multiple sclerosis; SCD, spinocerebellar degeneration (b).



man; WC 87 cm, visceral fat area 115 cm², TG 97 mg/dl, HDL-C 52 mg/dl, BP 138/85 mmHg, FPG 90 mg/dl



woman; WC 98 cm, visceral fat area 138 cm², TG 301 mg/dl, HDL-C 37 mg/dl, BP 118/79 mmHg, FPG 172 mg/dl

Fig. 2. Plots of waist circumference (WC) vs visceral fat area. Linear regression analyses revealed a direct correlation between WC and visceral fat area (a, b).

Representative abdominal CT scan image in a man with Parkinson's disease (c) and a woman with multiple sclerosis (d). The visceral and subcutaneous fat areas are shown in red and pink, respectively. BP, blood pressure; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; FPG, fasting plasma glucose

れ、男性 85 cm、女性 90 cm が基準値になる。WC 増大に加え、高トリグリセリド血症と低HDLコレステロール血症、ないしはそのいずれか、高血圧、空腹時高血糖の3項目のうち2項目以上あれば診断が確定する⁵⁾。本研究ではWCの増大に加えて高脂質血症、高血糖、高血圧のうち1項目を保有する例をMetS予備群とした。診断が確定している通院中の713名(男性329例、65.2 ± 14.5歳、女性384例、64.6 ± 15.3歳)の年齢分布および疾患構成を示した(Fig. 1)。診療記録からMetS診断項目を抽出して統計処理を行った。MetSの有無による各リスクファクターの比較にはMann-Whitney U検定を、内臓脂肪面積および各リスクファクターとウエスト周囲径との相関についてPearsonの相関係数を用いて検討した。危険率5%未満を有意水準とした。統計計算にはMicrosoft Excel 2003を用いた。腹部内臓脂肪面積は同意を得られた男性31例、女性35例のCT画像からファットスキャン解析ソフト(N2system, K.K.)を用いて計測し

た⁶⁾。本研究は当施設が定めた個人情報保護に関するガイドラインを遵守して行った。

結 果

WCと内臓脂肪面積は正の相関を示した。内臓脂肪面積100cm²に相当するWCは男性ではほぼ85cm、女性で100cm、WCカットオフ値以下でも男31例中1例、女35例中3例は内臓脂肪が100cm²以上であった(図2a, b)。実例を示すが、日常生活に支障のないパーキンソン病早期例(体重76kg, BMI23.5m / kg²)は内臓脂肪の軽度蓄積増加を認めたが、他のリスクファクターはなかった(Fig. 2c)。寛解状態にある多発性硬化症例(体重79kg, BMI31.3m / kg²)においては内臓脂肪が高度に蓄積しているMetSと診断された(Fig. 2d)。WCは男・女性血中トリグリセリド値、女性空腹時血糖値とは正相関を、男・女性血中HDLコレステロール値とは負相関を示し、またWCが増大すると脂質・糖代謝異常や高血圧のリスクフ

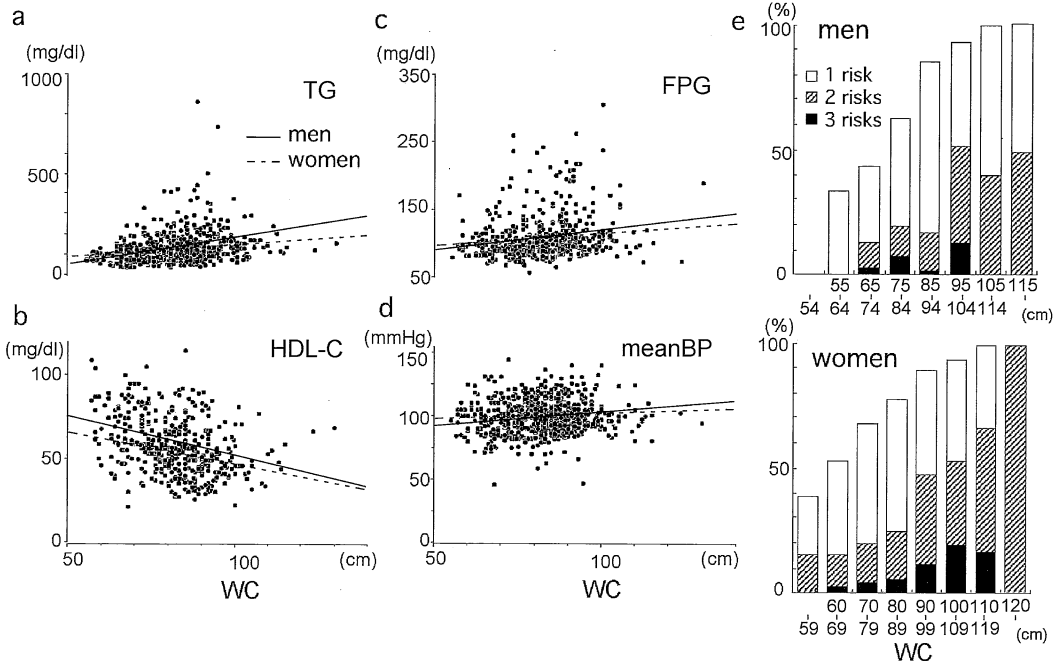


Fig. 3. Plots of waist circumference (WC) vs each risk factor: (a) triglycerides (TG), (b) high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), (c) fasting plasma glucose (FPG), and (d) mean blood pressure (mean BP). Linear regression analyses revealed that WC directly correlated with TG (men, $r=0.253$, $p<0.0001$; women, $r=0.255$, $p<0.0001$), mean BP in men ($r=0.146$, $p<0.05$), and FPG in women ($r=0.235$, $p<0.0001$). WC negatively correlates with HDL-C (men, $r=-0.235$, $p<0.001$; women, $r=-0.338$, $p<0.0001$). Mean BP in women ($r=0.084$, $p=0.12$) and FPG in men ($r=0.102$, $p=0.105$) are not significantly associated with WC.

Percentages of subjects who have 1,2, or 3 risk factors in different WC groups (e)

Table 1. Metabolic syndrome vs baseline characteristics

The values in the table are mean ± SD. *Statistical significance was considered to be at $p < 0.05$ (Mann-Whitney U test). NS, not significant; M, men; W, women; BM, body mass index; WC, waist circumference; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; BP, blood pressure; FPG, fasting plasma glucose.

	Metabolic syndrome		<i>P</i> *	
	Yes, n=117 (M 78, W39)	No, n=596 (M 251, W 345)		
Age (years)				
	M	69.0 ± 9.6	64.0 ± 15.5	NS
	W	66.8 ± 11.1	64.4 ± 15.7	NS
BMI (kg/m ²)				
	M	24.8 ± 2.9	22.6 ± 4.3	<0.0001
	W	28.1 ± 3.8	21.7 ± 3.9	<0.0001
WC (cm)				
	M	91.9 ± 6.2	82.7 ± 8.9	
	W	98.3 ± 9.0	76.7 ± 10.6	
TG (mg/dl)				
	M	212.0 ± 142.2	122.0 ± 62.3	0.006
	W	152.9 ± 60.5	122.3 ± 61.8	<0.0001
HDL-C (mg/dl)				
	M	48.7 ± 15.7	53.7 ± 14.8	0.03
	W	55.5 ± 5.2	62.2 ± 17.9	NS
Systolic BP (mmHg)				
	M	135.9 ± 15.9	125.6 ± 17.3	<0.0001
	W	132.8 ± 8.5	128.2 ± 18.7	NS
Diastolic BP (mmHg)				
	M	76.7 ± 10.4	70.8 ± 11.9	0.002
	W	72.8 ± 9.8	72.0 ± 10.9	NS
FPG(mg/dl)				
	M	127.3 ± 42.2	103.4 ± 28.0	<0.0001
	W	130.7 ± 48.9	104.7 ± 26.8	<0.0001

ファクターが同一患者において増加集積した (Fig. 3). MetS 頻度は 40, 50, 60, 70 歳代の男性群で 6.7, 27.9, 24.7, 26.8%, 女性群では 8.7, 9.6, 10.9, 13.0% で、予備群を併せると 40 歳代以上では男 2 人に 1 人、女 5 人に 1 人の割合であった。脳血管障害 (CVD) を除いた 40, 50, 60, 70 歳代の男性群では 7.7, 23.5, 31.0, 23.5%, 女性群では 8.7, 8.3, 10.0, 11.5%, 予備群を併せて 40 歳代以上では同じく男 2 人に 1 人、女 5 人に 1 人の割合であった。MetS 群と非 MetS 群では女性の血中 HDL コ

レステロール値と拡張期血圧項目を除いたすべてに有意差を認めた (Table 1).

考 察

本研究は神経内科通院患者群における動脈硬化性疾患の発症リスクを MetS という視点から評価したものである。年齢層別の対象患者数は 40 歳代から増加して 70 歳代でピークに達するが、この傾向は全国の年齢層別受療率に一致しており、患者の高齢化と病気の発症自体が高

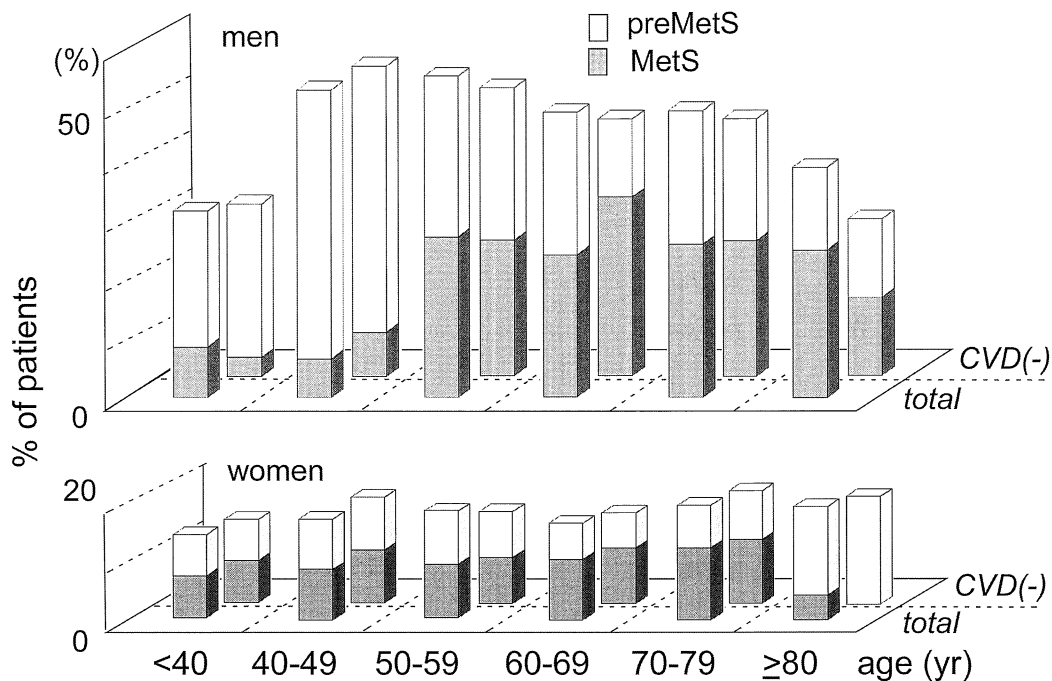


Fig. 4. Age-specific prevalence of metabolic syndrome (MetS) and pre-metabolic syndrome (PreMetS) in total subjects and subjects without cerebrovascular disease [CVD (-)].

齢化していることも示唆している⁸⁻¹²。脳梗塞を主体とするCVD，パーキンソン病，脊椎症および認知症それぞれの病因は異なるが，50歳代から増え続けてピークの70歳代では4疾患が半数を占める。

日本内科学会総会で公表されたMetSの診断基準は最前線の予防医学を担う家庭医，保健所や企業診療所においても活用できるように簡便ながら，それでいてMetSの成因と病態を考慮して策定された⁵。すなわち上流に位置する内臓脂肪の過剰蓄積(実際はWC増大)を必須項目として，その下流の高脂質血症，耐糖能異常，高血圧などリスクファクターの集積を評価するものである。これらファクターはWCが増大するにつれて同一患者内で合併集積した。しかし，いかにも簡単に測定できるWCがMetSの最重要な指標たり得るのか懸念する向きもあった。本研究の患者群では男性の内臓脂肪面積100cm²がほぼWC85cmに相当しておりMetS診断基準に合致する。女性では内臓脂肪面積100cm²がWC100cmに相当し診断基準に必ずしも一致しなかったが，女性では皮下脂肪型肥満も多く蓄積程度のばらつきが極めて大きいことが影響しているものと考えられる。WCカットオフ値以下で軽度肥満の男性1例と女性3例では内臓脂肪蓄積が

100cm²をわずかに超えた。わが国の肥満は軽症であることを特徴とするが内臓脂肪の絶対量がリスクファクターの合併頻度を規定するとされており，したがって脳・心血管病早期予防の視点から軽度蓄積であっても見逃さないことが大切である¹¹。Fig. 2c,dに示すように軽度蓄積のパーキンソン病早期例，また高度蓄積の多発性硬化症寛解例はともに積極的な治療介入が不可欠であるが，内臓脂肪の蓄積を視覚に訴えることで減量の必要性や具体的な到達目標などを患者が受け入れやすかった。以上から一般勤労者の測定値に基づいて設定されたMetS診断基準が患者群にも活用できること，また最近明らかにされた過剰な蓄積脂肪細胞がアディポサイトカイン分泌異常を引き起こしリスクファクターが集積するというプロセスが，患者においても進行していると考えられる¹²⁻¹⁶。

厚生労働省の国民健康・栄養調査の結果からMetS頻度は40，50，60歳代において一般男性では16.5，22.1，27.4%，一般女性では4.0，6.2，14.1%であり，予備群を併せると40～74歳男性の2人に1人，女性の5人に1人である⁷。本研究では50～70歳代患者群の男性では平均25.1%，女性は12.6%がMetSと診断され予備群を

併せると男2人に1人, 女5人に1人の頻度である。次にCVDを除いてMetS頻度を求めたが, やや下がる傾向にあるものの一般人口と違いはなかった。すなわち動脈硬化性脳梗塞が主体であるCVDが, 患者群全体のMetS頻度を見かけ上引き上げているのではなく, 通院患者群は一般人口と同程度の脳・心血管病発症のリスクに曝されていることは明らかである。この結果と患者意識との間にはずれがあるかもしれない。健康管理には相応の注意を払っているつもりが, MetS頻度から見る限りは患者群の動脈硬化性疾患発症リスクは実際には軽減されていない。したがって積極的なMetSの診断と早期からの予防的治療介入が強く望まれるが, 最も有効な運動療法は神経内科患者には現実味に乏しい療法と受け取られがちである。しかし内臓脂肪は特に代謝分解されやすいこと, わが国の肥満は軽度であることを考慮すると, 少しの減量で内臓脂肪をかなり削減でき下流のリスクを一挙に軽減させることが期待できる¹⁹⁾。

本研究の限界と留意すべき点を述べる。第一に大学病院通院患者には障害度の高い例, またいわゆる神経難病例や希少疾患例が比較的が多い可能性があるため医療施設によって発生するバイアスを除外できない。しかしながら, これまでに同様の研究はなく, バイアスについては多施設による大規模調査を通して総合的に判断していく必要がある。第二には本研究の主眼は個々の病名別ではなく, あくまでもある程度の日常および社会活動を維持できる通院患者群において, 動脈硬化性疾患発症リスクの程度を調べることであった。「国民衛生の動向」でも指摘されているように長寿社会では多数の傷病が慢性疾患へと移行し, さらに治療が格段に進歩したことで診断病名が日常生活の障害度を必ずしも規定せず, 傷病を有していても日常生活に支障のない例も多く存在する⁸⁾。すなわちどの病気に罹患しているかではなく患者の日常生活能力に基づく生活習慣が動脈硬化性疾患発症のリスク集積に大きく影響すると考えられる。第三に, 少子高齢化社会のなかで重要な社会的役割を担っている患者の割合は決して低くはない。患者の高齢化あるいは病気の発症自体が高齢化するなかで, 目立った症状の治療にとどまらず潜在するリスクの軽減が求められる。最後に, わが国と欧米の肥満はその頻度, 質ともに異なるが, このような違いは神経疾患についても言えることで日本人からのエビデンスが求められる^{17), 18)}。

MetSという視点から評価すると, 患者群は一般人口と同程度に動脈硬化性疾患の発症リスクに曝されていることが明らかになった。眼前の神経疾患だけに気をとられていると患者は脳梗塞や心筋梗塞のハイリスク状態で

過ごしてしまい, 発症すればQOLは極端に悪化し, 結果として増え続けている国民医療費がさらに高騰する大きな原因にもなる。個々の神経疾患にきめ細かに対応しながらも生活習慣が原因となっているリスクの軽減を図ることが不可欠である。本研究で得られた知見は神経疾患治療も含めた総合的な治療戦略の必要性を提起した点で有用であるものと考えられる。

文 献

- 1) Sniderman, A. D., Furberg, C. D., Keech, A., Roeters van Lennepe, J.E., Frohlich, J., Jungner, I. and Walldius, G. : Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *The Lancet* **361** : 777-780, 2003.
- 2) Kissebah, A. H., Vydellingum, N., Murray, R., Evans, D. J., Hartz, A. J., Kalkhoff, R. K. and Adams, P. W. : Relation of Body Fat Distribution to Metabolic Complications of Obesity. *J. Clin. Endocr. Metab.* **54** : 254-260, 1982.
- 3) Grundy, S. M. : Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* **83** : 25 F-29F, 1999.
- 4) Kahn, B. B. and Flier, J. S. : Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **106** : 473-481, 2000.
- 5) 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定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* **94** : 188-203, 2005.
- 6) Yoshizumi, T., Nakamura, T., Yamane, M., Waliul, A. H. M., Menju, M., Yamasaki, K., Arai, T., Kotani, K., Funahashi, T., Yamashita, S. and Matsuzawa, Y. : Abdominal fat: Standardized technique for measurement at CT. *Radiology* **211** : 283-286, 1999.
- 7) 厚生労働省 健康局総務課生活習慣病対策室 : 結果の概要 第1部 体型及びメタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)の状況. 平成16年 国民健康・栄養調査の概要 3-11, 2006.
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1a.html>
- 8) 厚生統計協会 : 健康状態と受療状況. 厚生指標 国民衛生の動向 **53** : 68-74, 2006.
- 9) Seljeseth, Y. M., Vollset, S. E. and Tysnes, O. B. : Increasing mortality from amyotrophic

- lateral sclerosis in Norway? *Neurology* **55** : 1262-1266, 2000.
- 10) 木村文治, 篠田恵一, 藤原真也, 藤村智恵子, 中嶋秀人, 古玉大介, 杉野正一, 花房俊昭 : 筋萎縮性側索硬化症100例の変遷. *臨床神経* **43** : 385-391, 2003.
- 11) 日本肥満学会 : 肥満症治療ガイドライン2006. *肥満研究* 25-29, 2006.
- 12) Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L. and Spiegelman, B. M. : Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* : **95** : 2409-2415, 1995.
- 13) Shimomura, I., Funahashi, T., Takahashi, M., Maeda, K., Kotani, K., Nakamura, T., Yamashita, S., Miura, M., Fukuda, Y., Takemura, K., Tokunaga, K. and Matsuzawa, Y. : Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat : possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat. Med.* **2** : 800-803, 1996.
- 14) Friedman, J. M. and Halaas, J. L. : Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* **395** : 763-770, 1998.
- 15) Ryo, M., Nakamura, T., Kihara, S., Kumada, M., Shibazaki, S., Takahashi, M., Nagai, M., Matsuzawa, Y. and Funahashi, T. : Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ. J.* **68** : 975-981, 2004.
- 16) Matsuzawa, Y. : The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett.* **580** : 2917-2921, 2006.
- 17) Flachenecker, P. : Epidemiology of neuroimmunological diseases. *J. Neurol.* **253** : v2-v8, 2006.
- 18) de Lau, L. M. and Breteler, M. M. : Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet. Neurol.* **5** : 525-535, 2006.