

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790614

研究課題名（和文）メタボリックシンドロームと関連疾患が日常生活動作の低下に及ぼす影響の包括的検討

研究課題名（英文）Investigation of the influence of metabolic syndrome and related disorders on impairment in activities of daily living

研究代表者

小幡 裕明（OBATA HIROAKI）

新潟大学医歯学総合病院・医員

研究者番号：20571912

研究成果の概要（和文）：

佐渡島において包括的研究を行うため、基礎疾患などのデータ集積、血液、DNA 資料の保存を行い、現在までに 1000 名程度の登録を完了させた。また、心疾患が日常生活動作の低下に及ぼす影響のひとつとして、左室拡張不全例の予後に関する検討を行い、拡張不全が予後不良であり、うっ血性心不全の発症様式が収縮不全と異なることを明らかにした。さらに本研究期間中に発生した東日本大震災によるブコローム供給停止の影響を調査し、ブコローム中止後の PT-INR 変化の特徴を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

In Sado Island, about 1000 patients were enrolled in the study named "Project in Sado for Total Health; PROST". To investigate prognoses in left ventricular diastolic dysfunction, we compared outcomes between isolated diastolic dysfunction (DD) and systolic dysfunction (SD). The risk of heart failure and mortality were similar in patients with DD and those with SD, while the echocardiographic risk factors and the pathological mechanism for heart failure were different. In addition, we investigated the influence of the Bucolome short supply due to a Pacific coast of Tohoku Earthquake, and clarified the notes on management of combination therapy with bucolome and warfarin for anticoagulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般

キーワード：総合診療

1. 研究開始当初の背景

わが国の高齢化は著しく、総人口に対する65歳以上の割合が平成20年には22.1%と5人に1人以上になっており、平成25年には4人に1人以上に達すると推定されている。今後ますます重要となる加齢性疾患の重視すべき特性は、日常生活動作（ADL）の低下に関与する因子が単一ではなく、多様な疾患が重複し相互に影響し合うことである。つまり、ADLの低下には、加齢に伴う骨密度の低下による骨折や筋力低下だけではなく、脳血管疾患による麻痺・認知症や循環器疾患や呼吸器疾患による心肺機能の低下、慢性腎臓病（CKD）による骨ミネラル代謝異常、急性疾患による入院を契機とした長期臥床など様々な要因が影響を及ぼしている。従って、ADLの低下を予防するためには従来の個別疾患を念頭に置いた介入では不十分であり、高齢者を複数の疾患を抱える個人としてアプローチし、ADL低下をきたす要因を包括的にとらえ、総合的に対処する必要がある。そのためには単一の組織・診療科では限界があり、それぞれの専門領域における経験、知識ならびに技術を活かしながら、有機的に相互に協力できる多面的な研究体制を構築することが必須条件となる。

新潟県佐渡島の65歳以上の人口比率は32.1%と全国平均の17.3%に比べて非常に高く（本邦の約20年後に相当）、最も高齢化が進んでいる地域である。また地理的に隔離されているために中高年の移動がほとんどなく、前向きな追跡研究に適している。佐渡島の医療は単独かつ最大の総合病院が主体となって担っており、その中心は本学と密接な関係のある医師である。また新潟県成人病予防協会では20年以上前から佐渡地域を含んだ健康診断データを蓄積しており、我々はそのデータを基にした大規模疫学試験を施

行してきた実績がある（Watanabe H 他 *Circulation* 2008）。このように佐渡島は良質な臨床情報を収集し、前向きに追跡する基盤として優れている。そこで我々は、佐渡島を対象として、新潟大学の循環器内科、内分泌代謝内科、腎臓内科、神経内科、整形外科、歯周診断・再建学、公衆衛生学、生化学といった様々な分野の研究室と脳研究所、腎研究所、佐渡総合病院の医師からなる研究グループを構築した。本研究は、このような各分科や研究領域細目の枠を超えた革新的な横断体制に基づく事業の一環として行われる。

メタボリックシンドロームは複数の動脈硬化性疾患のリスクファクター（肥満、血圧高値、脂質代謝異常、耐糖能異常）からなる症候群であり、本邦の罹患者数は約2000万人と頻度が高く、メタボリックシンドローム罹患者の医療費は国民医療費の約30%を占めることは切実な社会問題である。メタボリックシンドロームは心筋梗塞や脳卒中といった動脈硬化性疾患を引き起こし、更に我々はメタボリックシンドロームが慢性腎臓病（CKD）や心房細動のリスクファクターであることを明らかにした（Obata H 他、*Diabetes Metab Res Rev* 2009）。またメタボリックシンドロームは認知症や骨粗鬆症に関係することも報告されている。このようにメタボリックシンドロームは様々な臓器における多様な疾患に関与する重大な疾患である。

本研究は、臨床疫学試験に極めて適した佐渡島において、メタボリックシンドロームが様々な臓器の疾患を介して認知症や日常生活動作（ADL）の低下に及ぼす影響を、遺伝的背景を含めて多方面の研究者が協同して包括的に検討し、有効な予防治療法を確立することである。

2. 研究の目的

メタボリックシンドロームは心筋梗塞や脳卒中といった動脈硬化性疾患のみならず、慢性腎臓病（CKD）や心房細動、認知症や骨粗鬆症といった様々な臓器における多様な疾患に関与する重大な疾患である。新潟大学の循環器内科、内分泌代謝内科、腎臓内科、神経内科、整形外科、歯周診断・再建学、公衆衛生学、生化学といった様々な分野の研究室と脳研究所、腎研究所、佐渡総合病院の医師からなる研究グループを構築し、主に佐渡島を対象としてメタボリックシンドロームと加齢性疾患との関連性を解析するため以下を目的とした検討をそれぞれ行った。

(1)臨床研究プロジェクト（Project in Sado for Total Health：PROST）として、佐渡総合病院に通院する患者を対象に、心血管疾患と内分泌代謝疾患、脳血管疾患、腎機能、骨代謝異常、歯科疾患などの登録時データ集積、血清、血漿、尿、ゲノム DNA の保存を行い、包括的研究の基盤構築を行う。

(2)メタボリックシンドロームが密接にかかわる心疾患が日常生活動作の低下に及ぼす影響のひとつとして近年注目される、左室拡張不全例の予後と心不全の発症様式に関する検討を行う。

(3)本研究中に発生した東日本大震災に伴うブコロームの供給停止によるブコローム併用ワルファリン療法患者への影響調査を行う。

3. 研究の方法

以下、前項「2. 研究の目的」で挙げたテーマ番号ごとに記載を行う。

(1)佐渡での臨床研究プロジェクト「PROST」は、既に平成 20 年から症例の登録が開始されており、疾患情報、血液検査・尿検査データや心電図所見、脳を中心とした各種画像診断データといった臨床検査所見を集積している。これに、我々が5年以上前から佐渡島

にて循環器疾患、特に心不全を中心とした疫学研究を行った症例の統合を行い、さらなる症例登録を行う。

(2)佐渡市において 1998 年から 2002 年の 5 年間に心エコーを施行された患者のうち、拡張障害と収縮障害を有する患者を抽出し、2010 年 10 月までの予後調査を行った。拡張障害の定義は、左室駆出分画（EF）が 50%以上であり、僧房弁流入速度、肺静脈血流速度を中心とした基準（JAMA 2003；289：194）に従った。収縮障害は EF が 50%未満の患者とした。また、それぞれ心房細動患者を除いた。調査項目は、患者背景、死亡イベント発生、心血管イベント発生、心イベント発生（急性冠症候群、うっ血性心不全）である。さらに、うっ血性心不全の発症様式と発症の危険因子の解析を行った。

(3)新潟大学医歯学総合病院に通院する抗凝固療法を受ける患者のうち、平成 23 年 3 月 11 日以降にブコローム併用ワルファリン療法からワルファリン単剤療法への切替えが行われた 341 例を対象とした。患者背景、PT-INR とワルファリンの投与量の変化、切替え前後に発生した出血・塞栓性疾患の発生、尿酸値の変化を解析した。

4. 研究成果

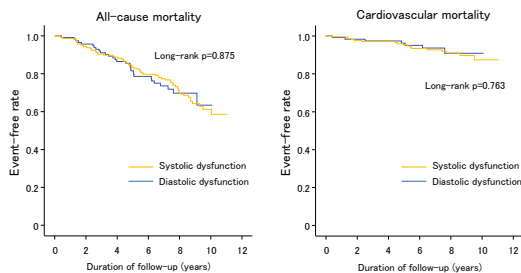
以下、前項「2. 研究の目的」で挙げたテーマ番号ごとに記載を行う。

(1)現在 1000 名程度の登録が完了、進行中である。

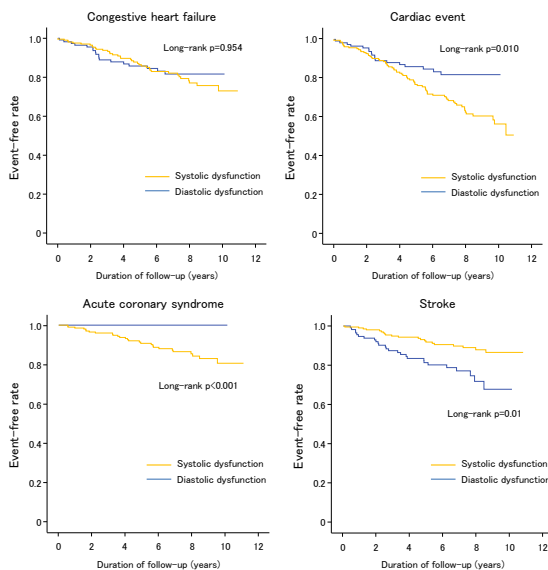
(2)1998 年から 2002 年までに心エコー検査を受けた 6,948 名のうち、基準を満たした症例（拡張障害：DD 114 例、収縮障害：SD 211 例）について比較検討を行った。患者背景（Table 1）は両群の年齢、性別に差はなく、心血管疾患の罹患率は SD で多かったが、高血圧、糖尿病、脂質異常症の罹患率に差はなかった。

	DD group	SD group	P-value
n	114	211	
Female	49 (43.0%)	68 (32.2%)	0.054
Age, years	66.3±8.9	68.0±9.4	0.123
Follow-up, days	2597±952	2862±1173	0.039
Cardiovascular disorders			
Angina pectoris	3 (2.6%)	20 (9.5%)	0.022
Myocardial infarction	13 (11.4%)	68 (32.2%)	<0.001
Stroke	11 (9.6%)	36 (17.1%)	0.07
Comorbidities			
Hypertension	49 (43.0%)	86 (40.8%)	0.698
Diabetes melitus	25 (21.9%)	53 (25.1%)	0.521
Dyslipidemia	22 (19.3%)	40 (19.0%)	0.94
Echocardiographic data			
Ejection fraction, %	69.3±8.0	39.9±8.3	<0.001
LV end-diastolic diameter, mm	49.6±5.5	56.0±8.9	<0.001
LV end-systolic diameter, mm	30.0±5.0	45.2±7.8	<0.001
IVS thickness, mm	10.8±3.2	9.9±2.8	0.018
LV posterior wall thickness, mm	10.2±2.2	10.3±2.2	0.66
LA diameter, mm	38.7±8.2	39.7±7.5	0.257

平均観察期間 7.1±3.0 年において、総死亡、心血管死亡に差はなかったが、心死亡は SD に多かった。



入院を要するイベント発生は、心イベントの発症は SD に多かったが、死亡に至る脳卒中の発症が DD に多かった。心イベントのうち、急性冠症候群 (ACS) の発症は SD に多かったが、急性心不全の発症には差を認めなかった。



これまで、うっ血性心不全を発症し心収縮能が正常である、いわゆる Heart failure with preserved EF (HFpEF) の患者の予後は Heart failure with reduced EF の患者と変わらないことや、脳卒中の発症が多いことが報告されている。今回の我々の研究は、心不全の発症に関わらず、拡張機能の障害された患者群を対象とした研究であった。それらの患者においても、HFpEF と変わらないことがわかり、積極的な介入が必要であることが示唆される。メタボリックシンドロームとの関連や炎症反応に関する解析も一部行ったが、対象人数が少なく、有意な結果を認められなかった。

一方で、うっ血性心不全の発症様式がこれらの患者群では異なることが予想されたため、急性心不全発症の危険因子を心エコー指標を用いて解析すると、SD では、左室駆出率 (HR/-5%, 1.17)、左房径 (HR/5mm, 1.53)、左室拡張末期径 (HR/5mm, 1.33)、左室収縮末期径 (HR/5mm, 1.40) であったのに対し、DD では、中隔壁厚 (HR/2mm, 1.53) であり、危険因子の違いが明らかとなった。さらに、急性心不全発症時の収縮期血圧は、DD で高く (144.6 ± 31.3mmHg vs 130.4 ± 22.7mmHg, P=0.04)、Clinical scenario (CS) を用いて病態を分類すると、DD では、CS1:55.6%、CS2:44.4% であったのに対し、SD では、CS1:22.1%、CS2:69.4%、CS3:2.8%、CS4:5.6% と病態に違いのある傾向を示した (p=0.059)。

Clinical scenario	DD group 18	SD group 36
1	10 (55.6%)	8 (22.2%)
2	8 (44.4%)	25 (69.4%)
3	0	1 (2.8%)
4	0	2 (5.6%)
5	0	0

Echocardiographic Variable	Variable increment	DD group		SD group	
		HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Ejection fraction	-5%	1.14 (0.86-1.53)	0.348	1.17 (1.01-1.37)	0.042
LA diameter	5 mm	1.39 (0.94-2.05)	0.97	1.53 (1.24-1.89)	<0.001
LV end-diastolic diameter	5 mm	1.08 (0.67-1.69)	0.792	1.33 (1.08-1.64)	0.007
LV end-systolic diameter	5 mm	1.18 (0.74-1.89)	0.493	1.40 (1.13-1.74)	0.002
IVS wall thickness	2 mm	1.53 (1.20-1.95)	0.001	0.90 (0.70-1.16)	0.432
LV posterior wall thickness	2 mm	1.38 (0.93-2.04)	0.107	0.97 (0.73-1.30)	0.832

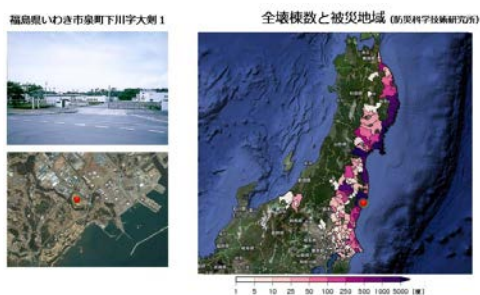
HR indicates age and sex adjusted hazard ratio.

左室拡張障害は収縮障害に比して、ACS の

発症は少なく、脳卒中の発症は多かった。しかし、急性心不全の発症は収縮障害と同程度であった。収縮障害とは異なり、危険因子は左室壁厚であり、発症時の血圧が高く、CS1の割合が高い傾向を示した。拡張障害の急性心不全発症様式は収縮障害とは異なる可能性がある。

今後はこれらの結果をふまえ、拡張障害に対する介入と予後、また、メタボリックシンドロームや炎症反応との関連、さらには、運動器疾患、中枢神経機能との関連、遺伝的背景と疾患の発症に関する包括的検討を PROST 研究対象者に行う方針である。

(3) ブコローム (商品名: パラミジン) はあすか製薬いわき工場で生産され、図示のように東日本大震災における全壊棟数の多い地域に工場が位置していることが分かる。



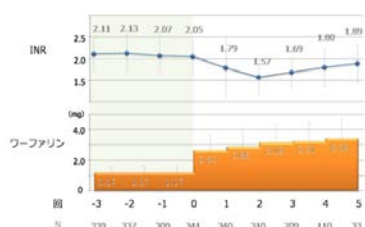
当院におけるブコローム供給不足に対する対応を振り返ると、震災発生 6 日後に 30 日を上限とした処方制限が行われ、約 2 カ月後の平成 23 年 5 月 17 日から処方中止の措置がとられた。これにより、ほぼ全例の投与例がブコローム併用療法からワルファリン単独療法への変更を余儀なくされた。

患者背景は下表に示すように、総数 341 名、年齢 68±11 歳で、抗凝固療法の対象疾患は心房細動・粗動が多かった。ブコロームの投与量は全例において 300mg/日で、ワルファリンの平均投与量は 1.17mg であった。

ワルファリンの投与量と PT-INR の変化

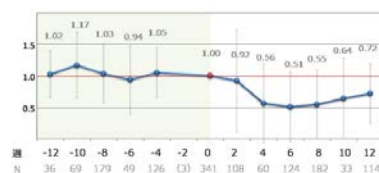
(下図: 変更時を 0 回目の外来受診として表記) を調べると、ワルファリンの平均投与量は、切替え直前の用量の 2.26 倍で開始後、漸増された。外来受診間隔は切替え前が平均 6.1 週間ごとであったが、切替え後は 3.7 週間と短くなっていた。

外来受診毎の投与量、INRの変化



PT-INR の経時的変化を検討した。下図に示すように切替え時の PT-INR を 1 として、絶対値の変化を調査したところ、中止後直近の 2 週間までの再来時にはあまり変わらず、4~8 週後にかけて低下の底を形成し(中止直前より平均 0.5 程度低下)、徐々に前値に近づく変化を示した。

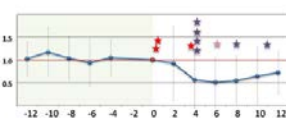
時間経過(週)とINRの変化



この観察期間中に、出血性の合併症を来した患者は 4 例、塞栓性の合併症を来した患者は 6 例であり、それぞれの発症は、出血が切替え直後(下図赤星)に、塞栓が 4 週以後(下図紫星)に認められた。

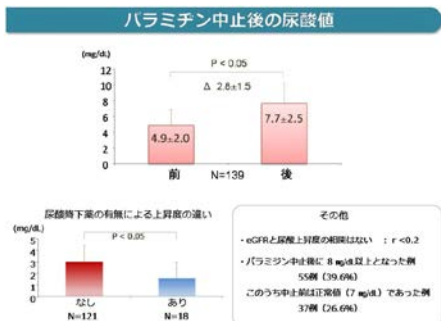
パラミジン中止後の有害事象

症例	疾患	詳細	切替えからの期間	発生時 INR
77才 男性	左心機能障害	脳出血	パラミジンを自己再開し直後	5.29
63才 男性	左心機能障害	血尿	4週	3.59
75才 男性	Pat	血尿	21日	不明
60才 男性	Af	大腿内出血	4日	不明
78才 男性	Af	脳梗塞	4週	1.36
88才 男性	Af	脳梗塞	4週	1.41
81才 女性	Af	脳梗塞	4週	1.33
59才 男性	Pat	脳梗塞	11週	1.16
64才 男性	Pat	脳梗塞	4週	1.35
80才 女性	DVT/PE	PE	8週	1.13

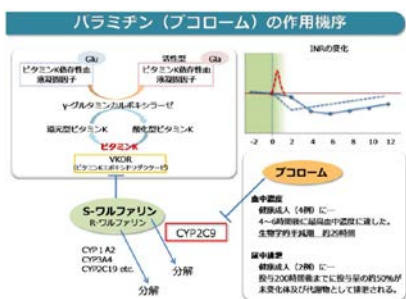


また、切替え前後で尿酸値の上昇を認め

(139例, 平均 4.9 ± 2.0 から 7.7 ± 2.5 mg/dL へ上昇: $p < 0.05$), このうち 26.6% の症例 (37例) は中止前に正常値を示したが、中止後に治療対象とされる 8 mg/dL 以上への上昇を認めた。



PT-INR 低下の遅れや出血性合併症の発症時期はパラミチンの効果遷延が影響した可能性があり、今後同様の症例には、切替え直後のワルファリンの投与量、診療間隔に注意を要する。一方で、尿酸上昇はプロコロムの尿酸排泄促進効果が消失したものであり、正常と思われていた例でも異常値までの上昇を認めることもあるため、経過観察が必要である。



研究主題である、メタボリックシンドロームと関連疾患が日常生活動作の低下に及ぼす影響の包括的検討と多少目的を異にするが、研究期間中におこった未曾有の災害において、メタボリックシンドローム関連疾患の治療に関して重要である抗凝固療法に着目し、検討を行った。この結果は震災の間接的な被害を明らかにするものである。また、プロコロム中止時のワルファリン投与量や注意点、観察間隔に示唆を与えるものであり、

今回のように同一時期に多数の患者がプロコロムを中止し、ワルファリン単独療法に切替えることは今後なく、貴重な研究結果と考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

①第 15 回 日本心不全学会学術集会
「左室拡張障害と収縮障害の予後の違い」

小幡裕明、平成 23 年 10 月 13 日、
かごしま県民交流センター

②第 268 回 新潟循環器談話会

「東日本大震災後のパラミチン供給不足に関する問題の検討」

小幡裕明、平成 23 年 9 月 17 日、
新潟市 有壬記念館

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小幡 裕明 (OBATA HIROAKI)
新潟大学医学総合病院・医員
研究者番号: 20571912

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし