



## メタボリックシンドロームにおける テルミサルタンの有用性

2013年7月

さかきばらクリニック

院長 榊原 映枝

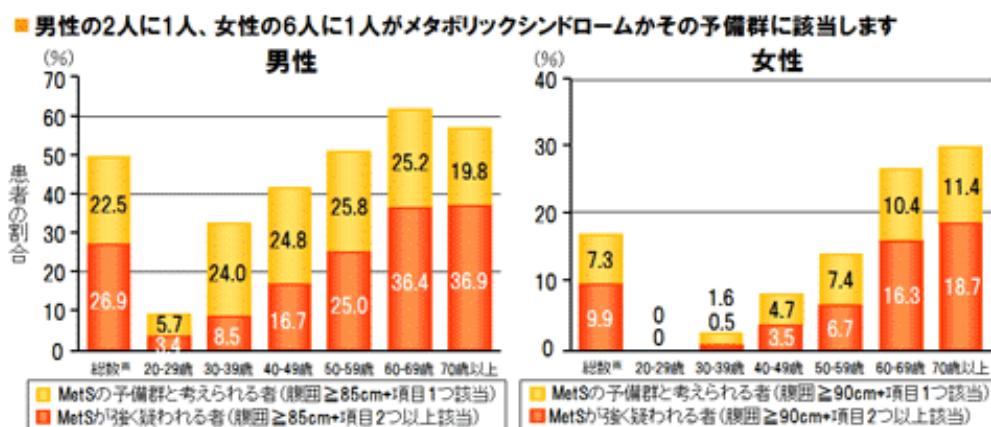
### 目 次

1. メタボ撲滅への取り組み
2. 当院における内臓脂肪測定の現状
3. テルミサルタンの有用性
4. まとめ

### 1. メタボ撲滅への取り組み

私たち開業医にとってメタボリックシンドローム撲滅は避けて通れない課題である。メタボリックシンドロームは心血管系イベントのリスクを高め、寝たきりになってしまう大きな要因となる。それを予防するのが、私たちの任務であり、メタボリックシンドロームを減らしたり、遅らせたりするために日常の診療があると考えている。

### メタボリックシンドロームとその予備群の割合



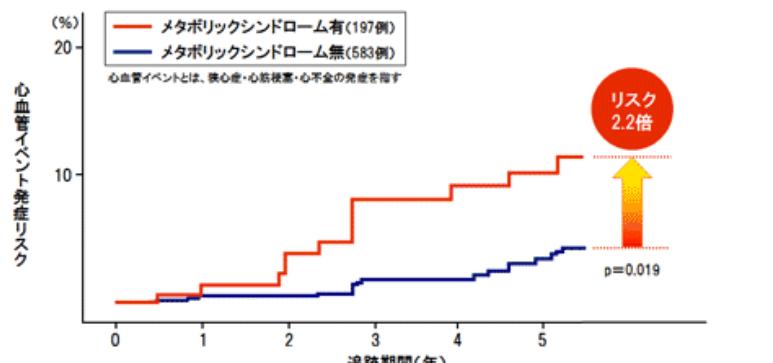
平成19年 国民健康・栄養調査結果の概要より

資料:『平成19年 国民健康・栄養調査結果の概要』より作成

少し古いが、平成19年のデータによれば、日本では男性の2人に1人、女性の6人に1人がメタボリックシンドローム、ないしその予備軍と言われている。(このデータでは血糖の基準が血糖値 110mg/dL以上ではなく、ヘモグロビン A1c5.5%以上としている) 男性の場合、お腹をゆすって「メタボ」と喜んでいる人が多いというのが現状である。

## メタボリックシンドロームと心血管イベント発症リスク

■メタボリックシンドロームは心血管イベント発症リスクを2.2倍に上昇させます



対象：北欧地域野町または社員前に住む男性780例(平均60歳)：高血圧、糖尿病、脂質異常症で治療中の患者は除外  
方法：1993年～1999年の6年間ににおける心血管イベントの発症をエンドポイントとして、メタボリックシンドロームとの関係を検討した。  
検定法：Cox比例ハザードモデル、年齢、喫煙、総コレステロールで補正

Takeuchi H, et al: Hypertens Res 2005; 28: 203-208

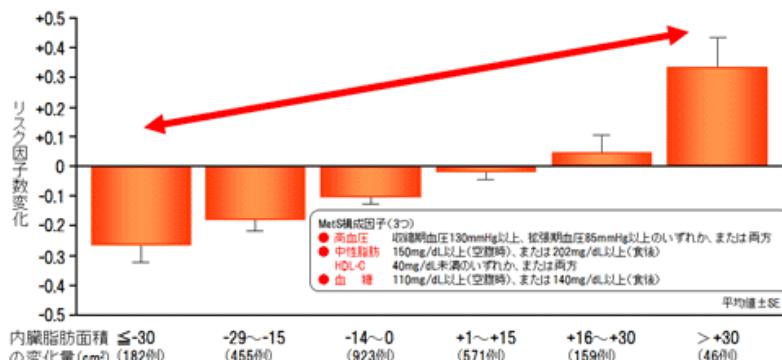
資料：Takeuchi H, et al: Hypertens Res 2005; 28: 203-208

メタボリックシンドロームと心血管イベント発症リスクの関係をみると、メタボリックシンドロームを有する人は圧倒的に心血管イベントの発症リスクが高い。ざっくり言ってそのリスクは2倍から5倍、10倍というふうに上がっていくといわれている。

内臓脂肪蓄積がメタボリックシンドロームの元凶であるが、現行では内臓脂肪測定方法はCTないしインピーダンス法による測定のみとなっており、費用的にも設備的にも全員に実施することは難しい。厚労省は内科学会など多くの学会と何度も協議を行い、腹囲でなんとか代用しようということになった。これは、世界中のコンセンサスを得ているものである。日本では、女性の場合90cm以上、男性の場合85cm以上をメタボリックシンドロームの必須条件とした。女性の方が皮下脂肪が多いので、男女で5cmずれた設定になっている。腹囲で代用しているものの、実はそれでは本当はよくないということは厚労省もよくわかっているのだが、現状はとりあえず腹囲測定で代用している。

## 1年後の内臓脂肪の変化がメタボリックシンドローム構成因子に与える影響

■1年間における内臓脂肪の増減はメタボリックシンドローム構成因子数の増減と正の相関を示します



対象：兵庫県尼崎市で2004年および2005年に健診受診を受けた日本人男性2,336例(平均48.0歳、平均BMI 24.2)  
方法：健診受診の結果より1年後の内臓脂肪面積の変化量とMetS構成因子数の変化についての関係を検討した。内臓脂肪面積はインピーダンス法により測定した。  
メタボリックシンドローム

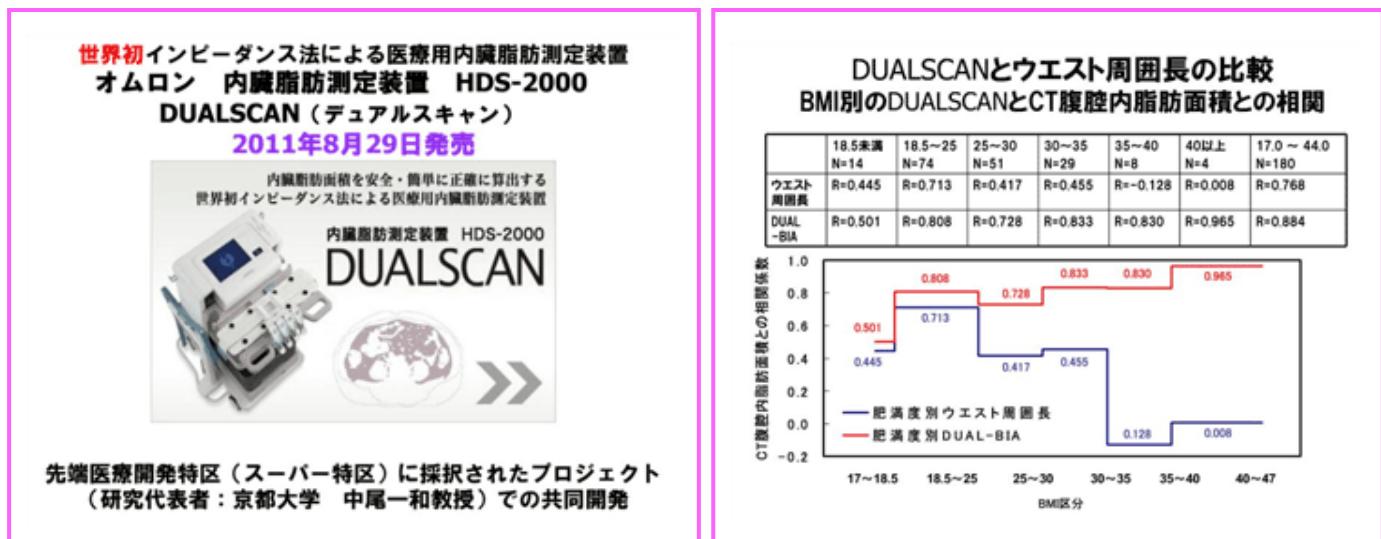
実際に内臓脂肪を測ってみたのが左図である。

縦軸にリスク因子数の変化、横軸に内臓脂肪面積の変化量をとったものであるが、あきらかに両者は正の相関を示している。

内臓脂肪が減れば、リスク因子が減少するということが統計上の数値にも表れている。

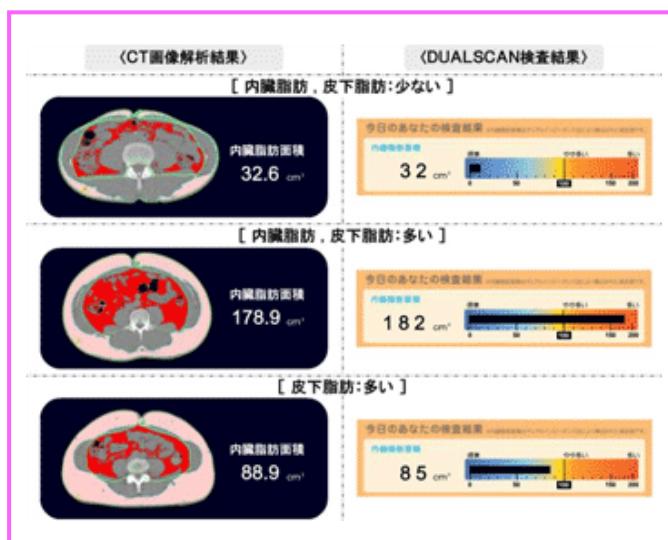
資料：Okauchi Y, et al: Diabetes Care 2007; 30: 2392-2394

私は、去年京都で開催された肥満学会に行って、DUALSCAN（デュアルスキャン）という内臓脂肪測定装置を知った。以来、この測定装置が欲しくて欲しくて、ついに今年の2月に手に入れた。インピーダンス法により内臓脂肪を測るという画期的な器械である。

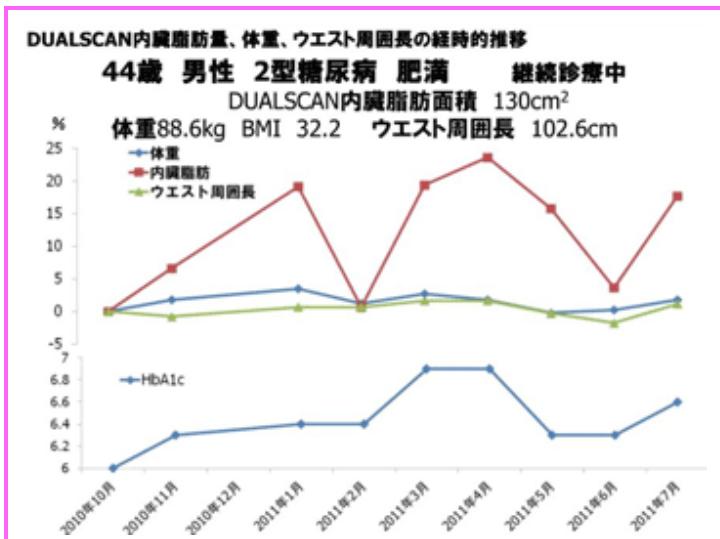


皮下脂肪と内臓脂肪を2種類（DUAL）通電経路で測定するという意味でDUALSCANという名称がつけられている。簡単に言えば、お腹周りに電極板を貼り、電気を通電して、皮下脂肪と内臓脂肪をそれぞれ別にインピーダンスで測定するというもので、皮下脂肪と内臓脂肪が別々に表示されるようになっている。

肥満度別ウエスト周囲長とCT腹腔内脂肪の相関をみてみると、BMI30以上では相関係数がかなり落ちる。一方、CT腹腔内脂肪とDUALSCANによる測定値を比べると、両者の相関は非常に安定しているのがわかる。



左図上段は内臓脂肪、皮下脂肪ともに少く、非常によい状態の人である。中段は内臓脂肪、皮下脂肪ともに多く、内臓脂肪は182 cm<sup>2</sup>もある。下段は女性に多い皮下脂肪型肥満の例で、内臓脂肪は85 cm<sup>2</sup>という表示になっている。いずれのケースもDUALSCANでしっかりと測定することができる。人間ドックや健診センターではすでに使っているところもあるが、私は肥満について興味があり、できれば肥満外来のようなものをやってみたいという希望があったので、DUALSCANを導入した。



資料：オムロンヘルスケア株式会社

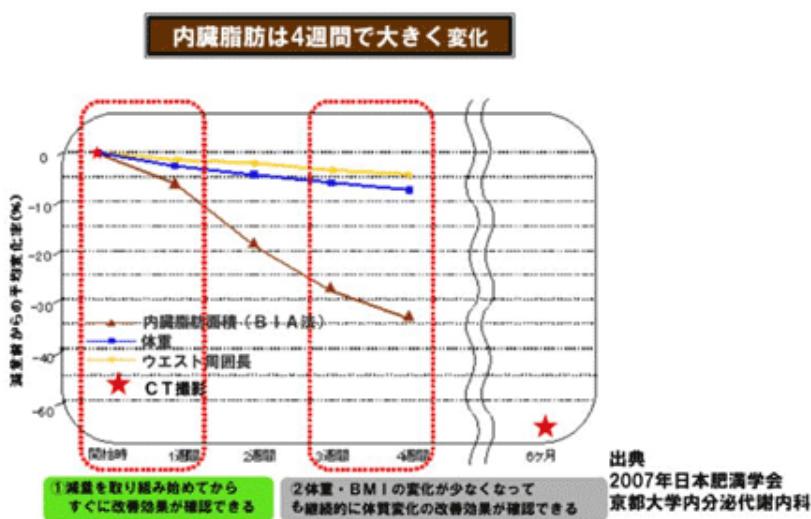
内臓脂肪量の測定は保険が通っていないので、私どものデータではないのだが、左図は DUALSCAN 内臓脂肪量、体重、ウエスト周囲長の経時的推移をみたものである。

体重やウエスト周囲長がほぼ横ばいなのに、内臓脂肪量は月によって変動が大きいことがわかる。内臓脂肪量は体重やウエスト周囲長以上に運動によって大きく減少させることができ

## 2. 当院における内臓脂肪測定の現状

私のクリニックで、「内臓脂肪は保険が通っていませんが、測ってみますか？」と聞くと 100% の人が測りたいと言う。そこで、実際、測るわけだが、お腹の周りに電極を巻くだけで測れるし、看護師が熟練しているので、非常に手早く測定することができる。

### 短期間での治療・指導の経過観察効果確認に有効



さきほども申し上げたが、内臓脂肪は節制すると大きな反応があり、あつという間に変化する。やる気になつて運動したり、食べ物を節制したりすることにより、体重やウエスト周囲長などよりも早く反応ができる。

CTによる内臓脂肪量測定方法は正確でよいと思うが、被爆のリスクがあり、内臓脂肪量測定ごとに被爆していいのかという問題がある。

その点、DUALSCAN であれば、頻回に測定でき、運動、食事、投薬の経過観察に有用だと言える。

飲食をすると測定結果が変動するので、測定は午前中の空腹時がよい。私のクリニックでは、午前中に他の検

査をやっているときにはお昼頃になってしまふこともあるが、一応、午前中に行うようにしている。

DUALSCAN 測定装置は微弱な電気を使用するため、ペースメーカーなどの体内植込型医用電気機器使用者、人工心肺などの生命維持用医用電気機器使用者、ホルター心電計などの装着型医用電気機器使用時、妊娠およびその可能性があるときは使用できない。

さかきばらクリニックでは DUALSCAN 測定装置を 2013 年 2 月 20 日から導入し、6 月 27 日までの約 4 ヶ月で、107 人の患者さんの内臓脂肪測定を行ったが、やはり男性の方が内臓脂肪面積が大きかった。少し意外だったのは、女性の場合は、皆、かなり数値がよい。私のクリニックを訪れる 50 代 60 代 70 代女性はヘルスコンシャスな人が多いようだ。男性の場合はちょっとダメで、見かけがメタボではない、つまり腹囲が 85cm 未満であるにもかかわらず、内臓脂肪が多いという人がいて、私にはとても印象的だった。

### 当院における内臓脂肪測定の現状

6/27現在  
2013/2/20より導入

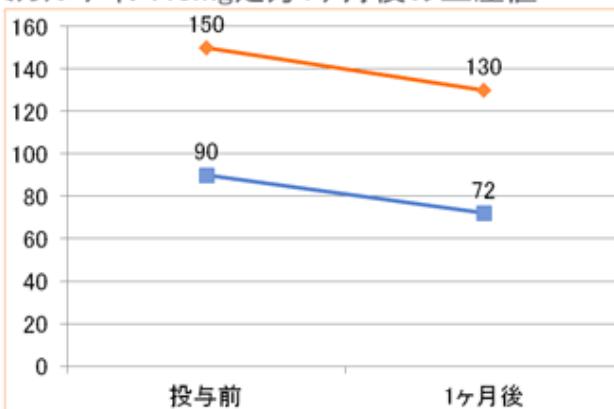
	患者数	平均年齢	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ウエスト 周囲長(cm)	内臓脂肪 面積(cm <sup>2</sup> )
全体	107	60.1	25.7	90.2	94.6
男性	42	57.6	27.4	94.3	119.5
女性	65	61.7	24.7	87.6	78.6

### 男女別・年代別

		患者数	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ウエスト 周囲長(cm)	内臓脂肪 面積(cm <sup>2</sup> )	↑ 基準値以上	↓ 基準値未満
男性	20代～	2	29.6	105.5	120.4		
	30代～	3	27.5	94.3	129.1		
	40代～	6	32.3	100.2	139.5		
	50代～	10	28.4	96.4	130.1	↑	
	60代～	9	25.0	90.1	90.0	↑	↓
	70代～	10	25.2	90.3	117.9	↑	↑
	80代～	2	27.1	94.5	131.2		
	90代～	0	—	—	—		
女性	20代～	0	—	—	—		
	30代～	3	19.8	79.3	56.9		
	40代～	7	23.8	84.1	66.1		
	50代～	15	25.0	87.0	78.6	↓	
	60代～	22	25.9	89.7	84.8	↓	
	70代～	15	23.5	86.7	76.8	↓	
	80代～	3	27.0	95.7	93.6		
	90代～	0	—	—	—		

### 3. テルミサルタンの有用性

#### ミカルディス40mg処方1ヶ月後の血圧値



症例は、ミカルディス 40mg 投与の症例である。

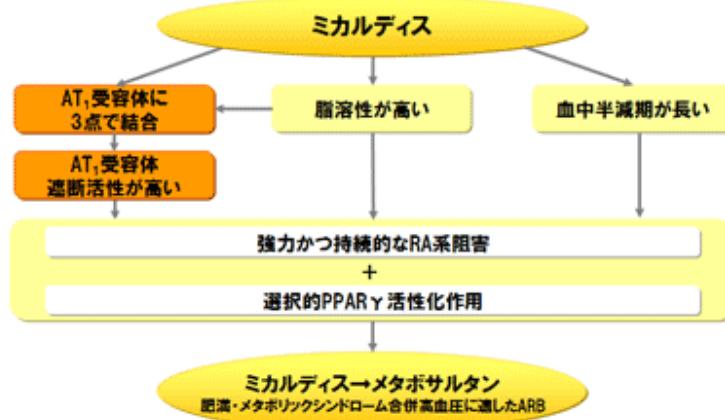
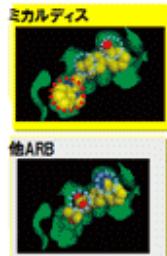
高血圧症でディオバン 80mg で治療。高コレステロールの合併症治療のため、リピトール 10mg を服用。DVT のため、ワーファリン 3mg による治療が開始されたが、血圧がうまくコントロールできなかったため、ディオバン 80mg からミカルディス 40mg へ切り替えた。投与後 1 ヶ月後のデータを示しているが、ミカルディスの服用により顕著な降圧効果があったと思われる。

## メタボサルタン※としてのミカルディスの有用性

※メタボサルタンとは…強力なAT<sub>1</sub>受容体遮断作用に加えて選択的PPAR $\gamma$ 活性作用を有するARBを指します。森下竜一: Pharma Medica 2010; 28: 119-125

### ■ デルタロック構造

脂溶性が高いミカルディスはAT<sub>1</sub>受容体の疎水ポケットを含めた3点でしっかりと結合するため、AT<sub>1</sub>受容体遮断活性が高い



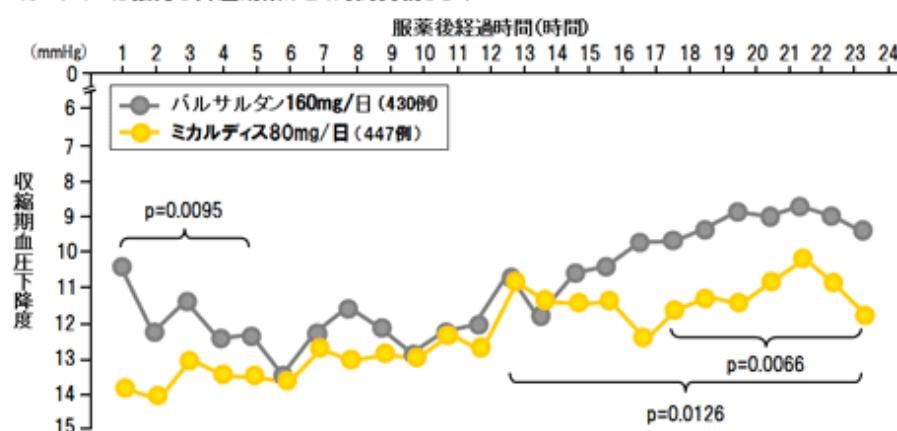
小室一成 ほか: 血圧 2011; 18: 154-159

資料: 小室一成 ほか: 血圧 2011; 18: 254-159

メタボサルタンとは強力なAT<sub>1</sub>受容体遮断作用に加えて選択的PPAR $\gamma$ 活性作用を有するARBを指すが(森下竜一: Pharma Medica 2010; 28: 119-125より)、ミカルディスは、脂溶性が高く、血中濃度が持続しやすく、選択的なPPAR $\gamma$ の活性化作用があるということで、メタボサルタンとして、肥満やメタボリックシンドロームを合併した高血圧患者に適したARBといえる。

## ミカルディスの降圧効果 ABPM [海外データ]

### ■ ミカルディスは強力な降圧効果が24時間持続します



対象: 外来部属期血圧が95mmHg以上109mmHg以下、およびABPMによる24時間平均収縮期血圧が85mmHg以上の症例～中等症の高血圧患者877例  
方法: ミカルディス40mg/日、バルサルタン80mg/日(1日1回)から投与を開始し、2週間毎にそれぞれミカルディス80mg/日、バルサルタン160mg/日(1日1回)に転換して6週間投与し、血圧をABPMにて測定した。試験デザインは無作為化二重盲検比較検討試験。  
安全性: 主な有害事象は、頭痛、めまい、鼻咽頭炎、扁桃炎、上気道感染症、喘息であった(発現率1%以上のものを記載)。  
検定法: ANCOVA法(vs. バルサルタン群)

Lacourcière Y, et al: Blood Press Monit 2004; 9: 203-210

資料: Lacourcière Y, et al: Blood Press Monit 2004; 9: 203-210

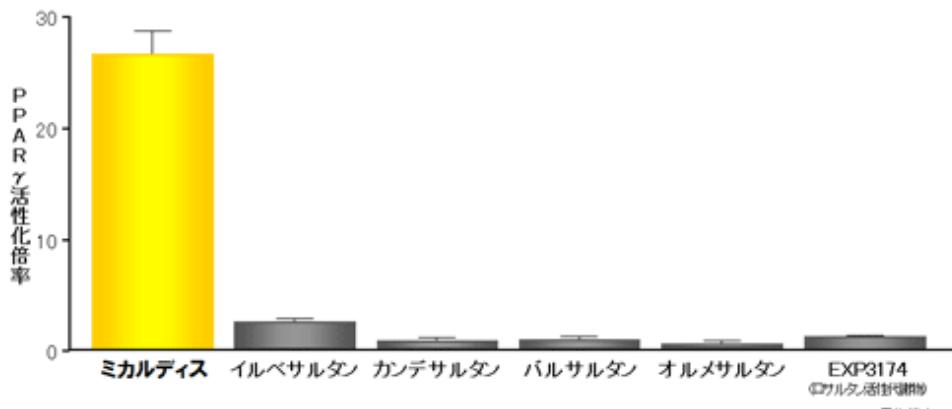
ミカルディスはARBの中ではもっとも持続時間が長いとされるが、左図はバルサルタン160mgとミカルディス80mgの降圧効果を服用後経過時間でみたものである。ミカルディスはバルサルタンに勝るとも劣らない降圧効果があることがわかる。

ミカルディスはPPAR $\gamma$ の活性化作用があるため、小型の脂肪細胞が増えて、肥大脂肪細胞が減ることで、インスリン抵抗性が改善するという、非常に有用なメカニズムになっている。

## PPAR $\gamma$ 活性化に及ぼす影響 [in vitro]

その他の作用

### ■ミカルディスはPPAR $\gamma$ を活性化しました



方 法: 各試験薬  $10 \mu\text{mol/L}$  を PPAR $\gamma$  遺伝子導入済みの CV-1 細胞系に添加し、24時間インキュベートした後、各薬剤の PPAR $\gamma$  活性化作用を検討した。

PPAR $\gamma$  の活性はルシフラーーゼ活性にて測定した。

\* CV-1細胞: アフリカミドリザル腎臓由来細胞。

※※ ルシフラーーゼ: ホタルなどが持つ発光酵素。発光の強さを測ることで、PPAR $\gamma$  活性の強さを知ることができる。

Benson SC, et al.: Hypertens 2004; 43: 993-1002

左図は PPAR $\gamma$  の活性化倍率をみたものである。

ミカルディスは、他の薬剤に比べて非常に PPAR $\gamma$  活性化倍率が高いことがわかる。結果、皮下脂肪については有意ではないが内臓脂肪については有意に減少させる可能性があると考えられる。

資料 : Benson SC, et al. : Hypertens 2004; 43: 993-1002

## 4.まとめ

DUALSCAN 測定装置によって内臓脂肪量を測定することにより、内臓脂肪量が目で見てわかるため、患者さんの意識も高まり、メタボ対策に有効だといえる。また、DUALSCAN 測定装置は CT との相関が非常に高く、ウエスト周囲長では相関が落ちるところもうまくカバーできる。また被爆の心配もない。ミカルディスは降圧効果だけではなく、PPAR $\gamma$  を活性化することによって、内臓脂肪をも減らすことができるので、メタボ合併高血圧患者に有用であると考えられる。

### ◆ 参考文献

- ・『平成 19 年 国民健康・栄養調査結果の概要』
- ・『Takeuchi H, et al.: Hypertens Res 2005; 28: 203-208』
- ・『Okauchi Y, et al.: Diabetes Care 2007; 30: 2392-2394』
- ・『2007 年日本肥満学会 京都大学内分泌代謝内科』
- ・『小室一成 ほか: 血圧 2011; 18: 254-159』
- ・『Lacourcière Y, et al: Blood Press Monit 2004; 9: 203-210』
- ・『Benson SC, et al. : Hypertens 2004; 43: 993-1002』
- ・その他

著作権は榎原映枝または医療法人社団 若梅会 さかきばらクリニックに帰属します。本サイトに掲載されているすべての文章、イラスト、写真などの無断転載を禁止します。