

## 血中アディポネクチン濃度の低下は頸動脈および冠動脈硬化の進展を示唆する

## Hypoadiponectinemia Implies the Development of Atherosclerosis in Carotid and Coronary Arteries

塩路 圭介  
森口 暁  
森脇 総治  
真鍋 憲市  
竹内 雄三  
上垣内 敬  
六尾 哲  
松田 光雄

Keisuke SHIOJI, MD  
Akira MORIGUCHI, MD  
Soji MORIWAKI, MD  
Kenichi MANABE, MD  
Yuzo TAKEUCHI, MD  
Takashi UEGAITO, MD  
Satoru MUTSUO, MT  
Mitsuo MATSUDA, MD, FJCC

### Abstract

**Objectives.** Adiponectin is an adipocyte-derived endocrine factor. Hypoadiponectinemia has been observed in obese patients, and plasma adiponectin levels are reported to increase during weight reduction. Moreover, hypoadiponectinemia has also been observed in patients with coronary artery diseases. The present study investigated the relationships between levels of adiponectin and carotid intimal-medial thickness, a marker of early vascular disease, and carotid artery plaque and the severity of coronary artery disease, a marker of advanced vascular disease.

**Methods.** Four hundred thirty-one consecutive patients were enrolled from inpatients without acute coronary syndrome who underwent coronary angiography between August 2001 and August 2003. The residual adiponectin levels were calculated by adjusting for sex, age, and body mass index, and a logarithmic transformation was applied. The severity of coronary artery disease was evaluated by coronary angiography and divided into four groups ( Group 0: no significant organic stenosis, Group 1: 1-vessel disease, Group 2: 2-vessel disease, Group 3: 3-vessel disease or left main coronary trunk disease ). Carotid plaque was evaluated by ultrasonography and divided into two groups [ Group ( - ): patients without carotid plaque, Group ( + ): patients with carotid plaque ]. The intimal-medial thickness was measured on a longitudinal scan of the common carotid artery at a point 1 cm proximal from the bifurcation bulb.

**Results.** The logarithmic-transformed levels of residual adiponectin were associated with severity of coronary artery disease ( Group 0:  $0.18 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ , Group 1:  $-0.02 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$ , Group 2:  $-0.09 \pm 0.58 \mu\text{g/ml}$ , Group 3:  $-0.10 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0.0013$  ). The logarithmic-transformed levels of residual adiponectin were decreased in patients with carotid plaque [ Group ( - ):  $0.08 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ , Group ( + ):  $-0.08 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0.045$  ]. However, the logarithmic-transformed levels of residual adiponectin were not associated with intimal-medial thickness (  $p = 0.6398$  ).

**Conclusions.** Hypoadiponectinemia adjusted for sex, age, body mass index implies the progression of carotid and coronary sclerosis.

J Cardiol 2005 Sep; 4( 3 ): 105 - 112

### Key Words

■Atherosclerosis      ■Carotid arteries (carotid arteriosclerosis)  
■Coronary artery disease      ■Cytokines (adiponectin)

市立岸和田市民病院 循環器科: 〒596-8501 大阪府岸和田市額原町1001

Department of Cardiovascular Medicine, Kishiwada City Hospital, Osaka

**Address for correspondence:** MATSUDA M, MD, FJCC, Department of Cardiovascular Medicine, Kishiwada City Hospital, Gakuhara-cho 1001, Kishiwada, Osaka 596-8501; E-mail: MNMTmatsuda@u01.gate01.com

Manuscript received February 7, 2005; revised May 17, 2005; accepted June 15, 2005

MT = medical technologist

## はじめに

過食や運動不足といった現代の生活習慣によって高脂血症、糖尿病、高血圧症といった代謝異常を有する患者が増えている。いうまでもなく、これらの代謝異常は、動脈硬化を促進する働きを持つ。動脈硬化は加齢に伴い進行するが、これらの代謝異常は内臓脂肪過剰蓄積を共通の基盤としていることが見出され、メタボリック症候群 (metabolic syndrome) として注目されるようになった。メタボリック症候群は、冠動脈疾患の発症<sup>1)</sup>や総頸動脈肥厚の進行<sup>2)</sup>に関連することが報告されているため、高度高齢化となった今日の世界において、これまで以上にメタボリック症候群に対する介入が急務となっている。

脂肪組織は、発現遺伝子の約 20 - 30% がホルモン、増殖因子、サイトカインといった分泌因子であり、これらの分泌因子を総称して脂肪細胞由来内分泌因子 (アディポサイトカイン) という。アディポネクチンは、アディポサイトカインの一つであり、肥満者において血中濃度が低下し、逆に減量によって増加する<sup>3)</sup>。今までも血中アディポネクチン値は、冠動脈疾患患者で減少すること<sup>4)</sup>や冠動脈疾患死に関連すること<sup>5,6)</sup>が報告されている。しかしながら、これらの報告は、患者対照研究ですべての患者に冠動脈造影を施行していないため、冠動脈の重症度とアディポネクチンの関係は検討されていない。また、早期動脈硬化性病変の指標である総頸動脈肥厚や動脈硬化病変の進行した状態である頸動脈プラークと血中アディポネクチン濃度との関係については報告がない<sup>7)</sup>。今回、早期動脈硬化病変である総頸動脈肥厚および動脈硬化病変の進行した状態である頸動脈プラークや冠動脈病変と血中アディポネクチン濃度との関係を検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は、2001年8月 - 2003年8月に当科で入院し、心臓カテーテル検査を施行した連続患者 431 例である (男性 295 例、女性 136 例、平均年齢 66.1 歳)。内訳は、陳旧性心筋梗塞 (171 例: 男性 121 例、女性 50 例)、安定狭心症 (144 例: 男性 97 例、女性 47 例)、心筋症 (33 例: 男性 22 例、女性 11 例)、心臓神経無力症 (19 例: 男性 9 例、女性 10 例)、無症候性心筋虚血 (17 例: 男性

11 例、女性 6 例)、大動脈疾患 (14 例: 男性 11 例、女性 3 例)、弁膜疾患 (10 例: 男性 5 例、女性 5 例)、異型狭心症 (7 例: 男性 6 例、女性 1 例)、不整脈 (6 例: 男性 5 例、女性 1 例)、その他 (10 例: 男性 8 例、女性 2 例) である。

急性冠症候群では、冠動脈での不安定プラークの破綻が生じているが、局所および全身における炎症が関与しており、C 反応性蛋白濃度の上昇を伴う。アディポネクチンは、*in vitro* においてマクロファージによる接着因子やサイトカインの放出を抑制し、局所の炎症反応に関与している<sup>8)</sup>。急性心筋梗塞患者において急性期に血中アディポネクチン濃度が低下したという報告<sup>9)</sup>や、急性冠症候群の患者では安定狭心症の患者に比べて血中アディポネクチン濃度が低下していたという報告<sup>10)</sup>がある。つまり、同じ冠動脈罹患枝数でも急性冠症候群の患者では、安定狭心症の患者に比べアディポネクチン濃度が低いことが予想される。今回の研究は、アディポネクチン濃度と冠動脈罹患枝数との関係を検討することであることから、アディポネクチン濃度に影響を及ぼす急性冠症候群の患者は除外した。

### 2. 方法

すべての患者で冠動脈造影を行っており、右冠動脈では分節 1 - 3、左前下行枝では分節 6 - 8、左回旋枝では分節 11 および分節 13 において 75% 以上の狭窄を有した冠動脈を罹患冠動脈とした。0 枝病変、1 枝病変、2 枝病変および 3 枝病変を有する患者に分け、左主幹部病変を有する患者は、3 枝病変患者に含めた。2 枝、3 枝もしくは左主幹部病変を有する患者は、多枝病変を有する患者と定めた。

頸動脈エコーは 215 例で行っており、頸動脈プラークの評価と内膜中膜複合体厚 (intimal-medial thickness) の測定を行った。頸動脈の内膜に 1.5 mm 以上の隆起性病変を認める場合をプラークと判定した<sup>11)</sup>。内膜中膜複合体厚は、総頸動脈分岐部から中樞側 1 cm の部位の総頸動脈において長軸断面で測定し、左右総頸動脈の平均値を用いた<sup>12)</sup>。

採血は心臓カテーテル検査の前日の朝の空腹時に末梢静脈より採取した。一部の血清は、遠心分離後 - 70 °C で保存し、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いて血中アディポネクチン濃度の測定

に用いた。キットはシオノギ製のものを用いた<sup>4)</sup>。

メタボリック症候群の診断は、NCEP 定義に準じ、一部修正した<sup>13)</sup>。体格指数 (body mass index: BMI) の基準に関しては、前述のようにアジア人では西洋人に比べて BMI  $\geq 25$  でも代謝異常をきたしやすいことより、BMI  $\geq 25$  を定義の一つとした<sup>14,15)</sup>。これにより、1) 空腹時血糖  $\geq 110$  mg/dl もしくは糖尿病薬投薬中、2) BMI  $\geq 25$ 、3) 空腹時中性脂肪値  $\geq 150$  mg/dl、4) 空腹時高比重リポ蛋白コレステロール値  $< 40$  mg/dl (男性)、 $< 50$  mg/dl (女性)、5) 高血圧 (血圧  $\geq 140/90$  mmHg もしくは降圧薬投薬中) の5項目のうち、3つ以上当てはまる場合をメタボリック症候群とした。

すべての値は平均  $\pm$  標準偏差で表記した。インスリン抵抗性の指標である homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) は、空腹時血糖 (mg/dl)  $\times$  空腹時インスリン ( $\mu$ U/ml) / 405 で計算した<sup>16)</sup>。血中アディポネクチン濃度の統計学的比較には、年齢、性、BMI で補正した残差を対数変換したものを用いた。各群間の統計学的比較には *t* 検定、<sup>2</sup> 検定もしくは分散分析法を用いた。統計解析には、JMP 統計ソフト (SAS Institute Inc.) を用いた。  $p < 0.05$  を有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. メタボリック症候群患者における血中アディポネクチン濃度

血中アディポネクチン濃度は、性、年齢、BMI に影響することが報告されている。今回の検討においても血中アディポネクチン濃度は、女性では男性に比べて高く [男性:  $\text{Log}(\text{アディポネクチン濃度}) = 1.95 \pm 0.63 \mu\text{g/ml}$ , 女性:  $\text{Log}(\text{アディポネクチン濃度}) = 2.26 \pm 0.64 \mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.0001$ ], 年齢とともに増加し ( $p < 0.0001$ ; Fig. 1), BMI と負の相関を示す ( $p < 0.0001$ ) ことがわかった。ゆえに、以下の解析では、性、年齢、BMI で補正した残差アディポネクチン濃度を対数変換した値を用いた。

今回の症例においてメタボリック症候群の患者が占める割合は 22% であった (Table 1)。男女間におけるメタボリック症候群の占める割合に有意差は認められなかった。メタボリック症候群においてインスリン抵抗性の指標である  $\text{Log}(\text{HOMA-IR})$  は非メタボリック

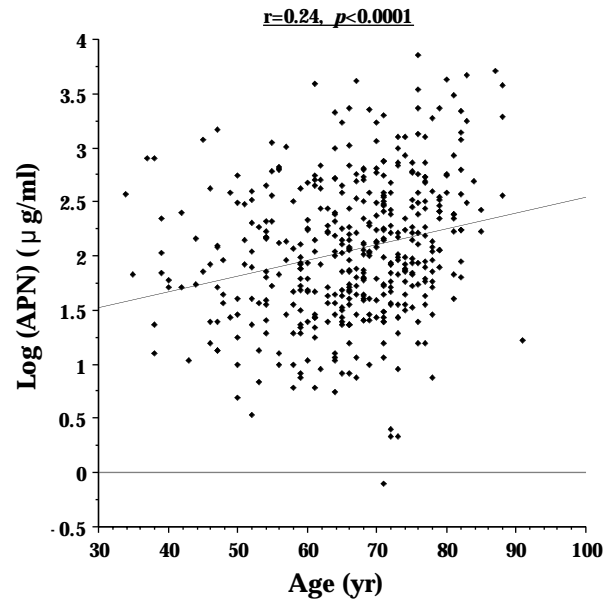


Fig. 1 Relationship between level of adiponectin and age

Significant correlation of adiponectin level with age was found.

$\text{Log}(\text{APN}) =$  logarithmic-transformed adiponectin level.

症候群に比べて有意に高値を示していた ( $p < 0.0001$ )。血中アディポネクチン濃度は、今までの報告に一致してメタボリック症候群において有意に低下していた ( $p < 0.0001$ )。  $\text{Log}(\text{HOMA-IR})$  と血中アディポネクチン濃度の間には有意な負の相関関係が認められた ( $F = 6.37$ ,  $r = 0.03$ ,  $p = 0.0124$ )。また、糖尿病患者 ( $p = 0.0009$ ) や高脂血症患者 ( $p = 0.0018$ ) では血中アディポネクチン濃度は有意に低く、高血圧患者 ( $p = 0.0597$ ) においても低い傾向にあった。

このように血中アディポネクチン濃度は、インスリン抵抗性の亢進しているメタボリック症候群において低下し、インスリン抵抗性との間に逆相関を示すことがわかった。

### 2. 血中アディポネクチン濃度と冠動脈硬化進展の関係

Table 1 に示すように、メタボリック症候群の患者は、非メタボリック症候群の患者に比べて多枝疾患を有する患者の割合が有意に高かった ( $p = 0.0035$ )。また、病変枝数が増えるにつれ  $\text{Log}(\text{HOMA-IR})$  値が増加した ( $p = 0.0483$ )。このことから血中アディポネクチン濃度と病変枝数との間に関係があるかどうか検討

**Table 1 Characteristics of patients with metabolic syndrome and patients without metabolic syndrome**

	Patients without MS (n = 327)	Patients with MS (n = 93)	p value
Male/female	229/98	62/31	0.5371
Age( yr )	65.9 ± 10.8	66.2 ± 10.0	0.8214
BMI( kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.3	26.4 ± 3.3	< 0.0001
FBS( mg/dl )	100.3 ± 26.2	124.9 ± 38.5	< 0.0001
TC( mg/dl )	187.5 ± 37.2	192.0 ± 43.7	0.3226
HDL-C( mg/dl )	54.9 ± 15.7	43.3 ± 11.8	< 0.0001
TG( mg/dl )	107.4 ± 65.3	176.4 ± 91.4	< 0.0001
%DM	31.2%	61.3%	< 0.0001
%HT	41.6%	75.3%	< 0.0001
%HPL	57.5%	73.1%	< 0.0001
HOMA-IR	1.9 ± 3.1	2.9 ± 3.4	0.0717
Log( HOMA-IR )	0.3 ± 0.7	0.9 ± 0.6	< 0.0001
Number of coronary arteries narrowed ≥ 75% in diameter			
0/1/2/3( % )	28/32/23/17	17/22/32/29	0.0035
APN( μg/ml )	10.3 ± 7.3	6.1 ± 3.1	< 0.0001
Res. Log( APN )( μg/ml )	0.06 ± 0.62	- 0.25 ± 0.47	< 0.0001
IMT( mm )	1.12 ± 0.42	1.21 ± 0.38	0.0743*

\*Test performed on residual values adjusted for age. Continuous values are mean ± SD.

MS = metabolic syndrome; BMI = body mass index; FBS = fasting blood sugar; TC = total cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride; %DM = percentage of patients with diabetes mellitus; %HT = percentage of patients with hypertension; %HPL = percentage of patients with hyperlipidemia; HOMA-IR = homeostasis model assessment-insulin resistance; Res. Log( APN ) = residuals of logarithmic-transformed adiponectin level adjusted by sex, age, and BMI; IMT = intimal-medial thickness.

したところ, Fig. 2に示すように, 血中アディポネクチン濃度は, 多枝病変になればなるほど低下することがわかった( $p = 0.0013$ ).

そこで, 単変量解析において多枝病変に影響する因子を検討したところ, 糖尿病罹患( $p = 0.0018$ ), 高脂血症罹患( $p = 0.0005$ )および血中アディポネクチン濃度( $p = 0.0030$ )が有意に影響する因子であることがわかった(Table 2). よってこれら3因子で多変量解析を行ったところ, 糖尿病罹患( $p = 0.0017$ ), 高脂血症罹患( $p = 0.0084$ )は, 多枝病変に影響する独立因子であった. さらに, 血中アディポネクチン濃度下位1/3の患者は, 上位2/3の患者に比べて有意に多枝疾患を有し, 血中アディポネクチン濃度下位1/3であることは, 多枝病変に影響する独立した危険因子であることがわかった[ Wald  $\chi^2 = 6.070$ ,  $p = 0.0138$ , オッズ比 = 1.71( 1.19 - 2.62 )].

### 3. 血中アディポネクチン濃度と頸動脈エコー所見の関係

血中アディポネクチン濃度は, 頸動脈プラークを有する群で有意に低下していた( $p = 0.045$ ; Fig. 3). さらに, 両側の頸動脈にプラークを有する群では, 片側の頸動脈にプラークを有する群に比べて低い傾向にあった.

メタボリック症候群では, 非メタボリック症候群の患者に比べて年齢で補正した内臓中膜複合体厚が肥厚している傾向にあった( $p = 0.0743$ ; Table 1). しかしながら, 血中アディポネクチン濃度は, 内臓中膜複合体厚との間に相関を示さなかった( $p = 0.6398$ ; Fig. 4).

## 考 察

本研究において血中アディポネクチン濃度の低下は, 年齢, 性, BMIの影響を除いても, 動脈硬化病変の進行した状態である頸動脈プラークや冠動脈病変

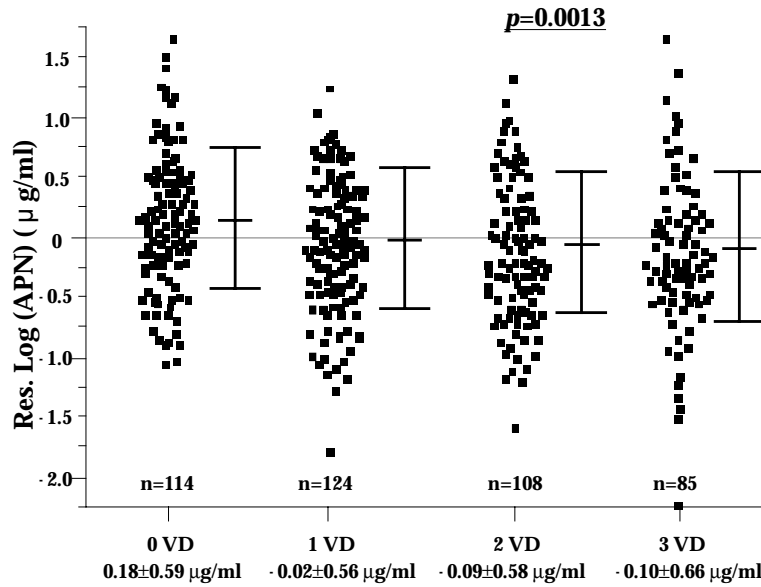


Fig. 2 Relationship between level of adiponectin and the severity of coronary artery diseases

Values are as mean ± SD. Significant differences were found between patients without coronary artery disease (0 VD) and patients with 1-, 2-, or 3-(including left main coronary trunk disease) vessel disease. DV = vessel disease. Other abbreviation as in Table 1.

Table 2 Characteristics of patients with multivessel diseases

	Patients without MVD (n = 238)	Patients with MVD (n = 193)	p value
Male/female	165/73	130/63	0.6618
Age (yr)	66.0 ± 10.8	66.3 ± 10.4	0.7395
%DM	30.7%	45.3%	0.0018
%HT	45.0%	54.2%	0.0574
%HPL	52.9%	69.3%	0.0005
Res. Log (APN) (µg/ml)	0.08 ± 0.58	-0.10 ± 0.61	0.0030

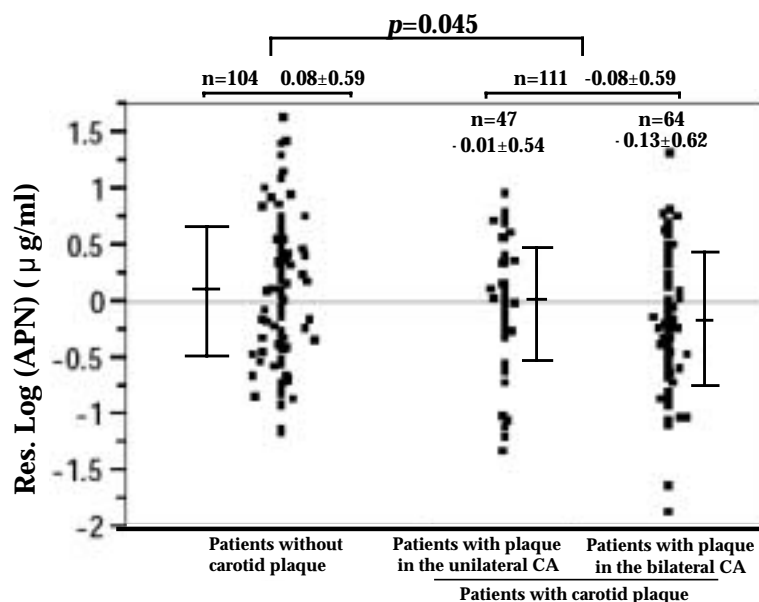
Continuous values are mean ± SD.

MVD = multivessel disease. Other abbreviations as in Table 1.

の進行を示唆することが明らかになった。しかしながら、血中アディポネクチン濃度は、早期動脈硬化の指標である内膜中膜複合体厚との間に相関が認められなかった。ゆえに、血中アディポネクチン濃度の低下は、全身的な動脈硬化の進行を示唆するものと考えられた。

ヒト各臓器・各組織発現遺伝子解析プロジェクト (Body Mapping) において、脂肪細胞は発現遺伝子の約 20 - 30% が分泌蛋白 (アディポサイトカイン) であることがわかっている。プラスミノゲン活性化因子インヒビター 1, 腫瘍壊死因子, レプチンなどとともにアディポネクチンも近年研究が進んだアディポサイトカインである。特徴としてアディポネクチンは、脂肪細胞特異的に発現し、正常者でも血中濃度が 5 - 10 µg/ml と一般的なサイトカインのレベルをはるかに

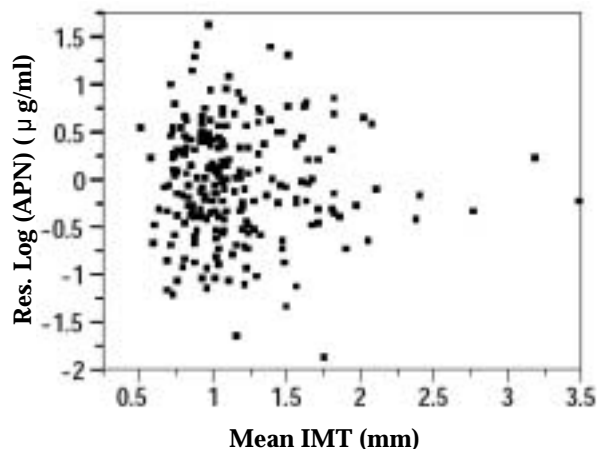
超える濃度で存在する<sup>3)</sup>。また、血中アディポネクチン濃度は、女性では男性に比べて高く、年齢とともに増加し、減量とともに増加することが報告されている<sup>3)</sup>。アディポネクチンノックアウトマウスの研究から、アディポネクチンは、筋肉組織において insulin-receptor substrate 1 と phosphatidylinositol 3 kinase の活性を介して血中からのブドウ糖の取り込みを亢進させてインスリン感受性を増強させることや、fatty acid transporter protein-1 の活性を介して血中遊離脂肪酸のクリアランスに関与していることがわかっている<sup>17)</sup>。臨床研究からも血中アディポネクチン濃度は、インスリン抵抗性と逆相関することが報告されており<sup>18,19)</sup>、メタボリック症候群の管理に有用なマーカーであることが示唆されている<sup>20)</sup>。我々の検討においても血中アディポネクチン濃度は、メタボリック症候群の患者で



**Fig. 3 Comparison of adiponectin levels between patients with and without carotid plaque**

The levels of adiponectin were lower in patients with carotid plaque than in those without carotid plaque. Moreover, the levels of adiponectin were lower in patients with plaque in the bilateral common carotid arteries than in those with plaque in the unilateral common carotid artery.

CA = carotid artery. Other abbreviation as in Table 1.



**Fig. 4 Relationship between adiponectin level and carotid intimal-medial thickness**

The levels of adiponectin were not correlated with intimal-medial thickness.

Abbreviation as in Table 1.

有意に低下していた。また、糖尿病患者や高脂血症患者で有意に低下しており、高血圧患者では低下傾向にあった。さらに、血中アディポネクチン濃度は、HOMA-IRと逆相関していた。ゆえに、我々の検討においても血中アディポネクチン濃度は、インスリン抵抗性を基盤としたメタボリック症候群の有用な検出マーカーであることがわかった。

近年、血中アディポネクチン濃度の低下は、多変量解析により糖尿病、脂質代謝異常、高血圧、喫煙、BMIと同じく独立した虚血性心疾患の危険因子であ

ることが日本<sup>4)</sup>や海外<sup>5,6)</sup>の研究によって報告されている。しかしながら、これらの研究は、我々の検討のようにすべての対象者に冠動脈造影を施行していないため、血中アディポネクチン濃度と冠動脈の重症度との関連は検討されていなかった。ゆえに、我々の検討によって初めて血中アディポネクチン濃度の低下は、冠動脈疾患が多枝病変であることの予測因子であることがわかった。また、早期動脈硬化の指標である総頸動脈肥厚とは相関せず、頸動脈プラークの有無と相関したことから、血中アディポネクチン濃度の低下は、全身的な動脈硬化進行の検出に有用である可能性が示唆された。近年、フィンランドのkuopioコホートを用いた研究においてメタボリック症候群を有する群では、有さない群に比べて総死亡および心血管死が多いことが報告された<sup>1)</sup>。インスリン抵抗性を基盤とした疾病は、日本でも増加の一途をたどっており、血中アディポネクチン濃度の測定は、メタボリック症候群管理の一つのツールとなりうる可能性がある。

メタボリック症候群は、総頸動脈肥厚の危険因子であるという報告があり<sup>2)</sup>、血中アディポネクチン濃度は、メタボリック症候群の患者で低下するというこれまでの報告<sup>20)</sup>から、血中アディポネクチン濃度と内臓中膜複合体厚の間には相関があることが推測された。しかしながら、今回の検討では、これらの間には関連が認められなかった。その理由としてScuteriらの研究対象は臨床的に心血管病変がなく降圧薬治療を

受けていない検診患者が対象であるのに対し、今回の対象患者の多くは、すでに冠動脈疾患を有している患者、つまり動脈硬化の進んだ患者が対象であるため、早期動脈硬化の指標である内膜中膜複合体厚との関連を見出しにくかったことが考えられる。また、他の研究では内膜中膜複合体厚は年齢、BMIなどで補正するとメタボリック症候群の基盤とされる内臓脂肪量と相関を示さなかったとされており<sup>21)</sup>、我々の報告と一致する。他のコホートでの再検が必要と思われる。

今回の研究は横断研究であり、薬剤治療によるアディポネクチン濃度の影響は検討できていない。スタチンなどには頸動脈肥厚、冠動脈プラークの退縮効果があることが報告されており、スタチンとアディポネクチン濃度の関係も興味深い。今後、スタチンなどの薬剤のアディポネクチン濃度に対する影響への検討が待たれる。

今回の研究で低アディポネクチン血症は、進行した動脈硬化を予測できたが、動脈硬化進展イコール急性心筋梗塞などの心血管イベント発症ではないため、低アディポネクチン血症と予後との関連は検討できてい

ない。低アディポネクチン血症と心臓血管死との間の関連を示唆したいいくつかの報告がある<sup>5,6)</sup>。今後、追跡調査を行い、低アディポネクチン血症と心臓血管死を含めた予後について検討していきたい。

以上、血中アディポネクチン濃度の低下は、動脈硬化病変の進行した状態である頸動脈プラークや冠動脈病変の進行と相関したが、早期動脈硬化の指標である総頸動脈肥厚と相関は認められなかった。このことより血中アディポネクチン濃度の低下は、全身的な動脈硬化が進行していることを示唆するものと考えられる。つまり、血中アディポネクチン低下は、患者に対して厳格な抗動脈硬化治療を要求しているのかもしれない。言い換えれば、それは糖尿病や高脂血症といった代謝疾患に対する厳格な治療を要求しているという身体からのサインと考えなければならない。

## 結 論

血中アディポネクチン濃度の低下は、年齢、性、BMIの影響を除いても頸動脈や冠動脈の動脈硬化病変が進行していることを示唆した。

## 要 約

目的: アディポネクチンは、肥満者において血中濃度が低下し、逆に減量によって増加する脂肪細胞由来内分泌因子である。今までにもアディポネクチンは、冠動脈疾患患者で減少することが報告されている。我々は、早期動脈硬化病変である総頸動脈肥厚および動脈硬化の進行した状態である頸動脈プラークや冠動脈病変枝数と血中アディポネクチン濃度との関係を検討した。

方法: 対象は、2001年8月-2003年8月に当科で入院し、心臓カテーテル検査を施行した患者のうち、急性冠症候群の患者を除いた431例である。血中アディポネクチン濃度は、年齢、性、体格指数(BMI)で補正した残差を対数変換したものを用いた。冠動脈病変は心臓カテーテル検査により、0枝病変、1枝病変、2枝病変、3枝病変+左主幹部病変の4群に分けて検討した。頸動脈プラークの評価は頸動脈エコーにより、両頸動脈にプラークを認めない群と、頸動脈にプラークのある群に分けた。また、内膜中膜複合体厚は、総頸動脈分岐部から中枢側1cmの部位の総頸動脈において長軸断面で測定した。

結果: 血中残差Log(アディポネクチン濃度)は、冠動脈病変枝数との間に有意な相関を示した(0枝病変:  $0.18 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ , 1枝病変:  $-0.02 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$ , 2枝病変:  $-0.09 \pm 0.58 \mu\text{g/ml}$ , 3枝病変+左主幹部病変:  $-0.10 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0.0013$ )。血中残差Log(アディポネクチン濃度)は、内頸動脈プラークを有する群がプラークを認めない群と比べて低下していた( $-0.08 \pm 0.59$  vs  $0.08 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0.045$ )。しかし、血中残差Log(アディポネクチン濃度)は、内膜中膜複合体厚との間に相関を示さなかった( $p = 0.6398$ )。

結論: 血中アディポネクチン濃度の低下は、年齢、性、BMIの影響を除いても、頸動脈や冠動脈の動脈硬化病変が進行していることを示唆した。

## 文 献

- 1) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; **288**: 2709 - 2716
- 2) Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, Lakatta EG: Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1388 - 1395
- 3) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **257**: 79 - 83
- 4) Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Study Group: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 85 - 89
- 5) Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 134 - 141
- 6) Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; **291**: 1730 - 1737
- 7) Salonen JT, Salonen R: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; **11**: 1245 - 1249
- 8) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; **105**: 2893 - 2898
- 9) Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, Kajiwara I, Sugiyama S, Yoshimura M, Fujimoto K, Miyao Y, Suefuji H, Kitagawa A, Ouchi N, Kihara S, Matsuzawa Y, Ogawa H: The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2003; **89**: 667 - 668
- 10) Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, Kataoka T, Kamimori K, Shimodozono S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J: Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004; **90**: 528 - 533
- 11) Espeland MA, Hoen H, Byington R, Howard G, Riley WA, Furberg CD: Spatial distribution of carotid intimal-medial thickness as measured by B-mode ultrasonography. *Stroke* 1994; **25**: 1812 - 1819
- 12) Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A: Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: The Suita study. *Stroke* 1997; **28**: 518 - 525
- 13) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486 - 2497
- 14) Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity: New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002; **66**: 987 - 992
- 15) WHO Expert Consultation: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; **363**: 157 - 163
- 16) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412 - 419
- 17) Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; **8**: 731 - 737
- 18) Higashiura K, Ura N, Ohata J, Togashi N, Takagi S, Saitoh S, Murakami H, Takagawa Y, Shimamoto K: Correlations of adiponectin level with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations. *Clin Endocrinol* 2004; **61**: 753 - 759
- 19) Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T: Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: Two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 87 - 90
- 20) Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibasaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T: Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; **68**: 975 - 981
- 21) Takami R, Takeda N, Hayashi M, Sasaki A, Kawachi S, Yoshino K, Takami K, Nakashima K, Akai A, Yamakita N, Yasuda K: Body fatness and fat distribution as predictors of metabolic abnormalities and early carotid atherosclerosis. *Diabetes Care* 2001; **24**: 1248 - 1252