

メタボリックシンドロームの定義と診断基準

メタボリックシンドローム診断基準検討委員会

序

メタボリックシンドロームはインスリン抵抗性、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、血圧高値を個人に合併する心血管病易発症状態である。高コレステロール血症に対する対策がほぼ確立された現在、心血管病の重要な予防ターゲットとなっていることに加え、ライフスタイルが関与する多くの病態を含むことから、多数の分野から注目されている。海外ではNational Cholesterol Education Program (NCEP) のAdult Treatment Panel III (ATP III) による基準、World Health Organization (WHO) の基準など複数の診断基準が発表されており若干混乱が生じていたがNCEPとInternational Diabetes Federation (IDF) の両コミTEEのコンセンサスカンファレンスが開かれ統一見解が間もなく出される予定である。わが国としてはグローバルな見解を視野に入れながら、病態を正しく認識し、日本人に即した診断基準を作成することが日本人の心血管病の予防医学上重要であるばかりでなく、世界に向けたエビデンスに基づいた発信にもなる。このような経緯を基盤として、メタボリックシンドローム診断基準検討委員会が立ち上げられた。メタボリックシンドロームという名称はすでに一般的であり、誤解をさけるため、メタボリック症候群や代謝異常症候群、代謝症候群という表記は本診断基準では用いない。いわゆるマルチブルリスクファクター症候群であるが、偶然にリスクが集まったのではなく、またそれらも代謝異常のみを基盤としているわけではない。上流に共通の発症基盤をもつ一つの疾

病単位として捉えているのである。

診断基準設定の背景

WHOは2002年のWorld Health Reportにおいて新たなグローバルな健康政策として心血管病★予防対策を重視する宣言を行った¹⁾。これまでWHOが重点を置いてきた平均寿命の短い発展途上国に対する栄養補給や感染対策を続けるものの、先進国はもちろんのこと、平均寿命が比較的長いアジア、とくに中国などで、過栄養と運動不足を背景に増加の一途をたどっている心血管病をターゲットにした健康政策を行うことが世界の人々の寿命をさらに延ばすことになると判断したのであった。わが国の厚生労働省の発表の死因統計でも脳血管障害、心血管病が全死亡の約30%を占め癌と匹敵するものである。しかも働き盛りに突然発症することが多く、社会的にも極めて損失が大きいというに、死亡から免れたとして、多数が後遺症で苦しむケースが多いことから癌よりも深刻であるともいえる。

動脈硬化性心血管病の予防対策を強化するために従来最も大きなリスクファクターとして取り上げられてきたのは高コレステロール血症であることは周知の事実である。血清コレステロール高値、高low density lipoprotein (LDL) コレステロール血症が動脈硬化の強いリスクファクターになることは、世界的なコンセンサスであり、LDL、酸化LDLをめぐる動脈硬化の成因は、分子レベルで解明され、さらに治療もHMGCoA還元酵素阻害薬(スタチン)の開発によって確立されてきた。しかし、動脈硬化性疾患の発症は必ずしも高コレステロール血症で全てが決め

られているのではないことは多くの実地医家も経験してきたことである。そこで, beyond cholesterolの概念で1980年代の後半から注目されてきたのは, 一個人に複数のリスクが集積した状態, つまりマルチプルリスクファクター症候群という病態である。わが国で1995年から3年間かけて動脈硬化性疾患発症要因について勤労者を対象にした労働省(現厚生労働省)の研究が行われたが²⁾, これで明らかになったことは確かに高コレステロール血症もリスクになってはいるが, それよりも高トリグリセリド血症, 耐糖能異常, 高血圧, 肥満のうち3個以上合併した場合の危険率がコントロールの30倍以上にも達するという事実であった。つまりわが国においても一個人に多くのリスクが集積する病態, マルチプルリスクファクター症候群が動脈硬化性疾患の背景として大きな位置を占めることが確認されたのである。なお, これを受けて厚労省と日本医師会は労災二次給付事業として, この様なマルチプルリスクファクター症候群を心血管疾患の重点的予防対策対象にし「死の四重奏」という病名で心血管病の二次検診や健康指導, 食事指導, 運動指導に給付が受けられる制度を2001年からスタートしている³⁾。このようなマルチプルリスクファクター症候群の重要性は, コレステロール重視の傾向が強い欧米でも1980年代終わり頃から認識されてきたが, 急速に世界の関心が拡大したのはWHO, National Cholesterol Education Program (NCEP)などがメタボリックシンドロームという疾患名で診断基準を発表してからであろう^{4,5)}。

まず1980年代の後半には, beyond cholesterolの概念で, スタンフォード大学のReavenによってシンドロームX⁶⁾, テキサス大学のKaplanによって死の四重奏⁷⁾という心血管疾患に対するハイリスクな病態が症候群として提唱された。これらは耐糖能異常, 高トリグリセリド血症, 高血圧が一個人に集積する病態で, それまで重要視されていた高コレステロール血症という単独

のリスクファクターを持った病態とは全く違ったコンセプトで取り上げられた。死の四重奏では上半身肥満を4つの主要症候の一つに取り上げ内臓脂肪の重要性を示したが, その後テキサス大学のDeFronzoが同様の病態をインスリン抵抗性症候群と名付けたこともあって, これらのリスクの集積や動脈硬化の発症要因としてインスリン抵抗性の役割が大きく取り上げられた⁸⁾。しかし必ずしもインスリン抵抗性が何故起こっているのか, インスリン抵抗性によるマルチプルリスクや動脈硬化の発症メカニズムは何なのかについて明確な説明は出来ていなかった。一方肥満における病態の研究から, 肥満の程度よりも, 脂肪蓄積の部位が多彩な病態の発症を規定するということが明らかになり, 腹腔内内臓脂肪の蓄積が糖尿病, 高脂血症, 高血圧さらには動脈硬化性疾患の発症基盤として重要な意味を持つことが明らかにされてきた。脂肪分布と病態の関係を最初に提唱したのがマルセイユ大学のVagueで, 彼は大腿部より上腕に脂肪が蓄積したタイプを男性型(android type)肥満と称しその逆の女性型(gynoid type)に比べて糖尿病の発症頻度の高いハイリスク肥満であることを既に1947年に発表している⁹⁾。このandroid obesityの概念は今日の内臓脂肪型肥満とは異なるものの脂肪分布が病態に関連することを最初に提唱したことは画期的であった。その後1980年代にはウエスト/ヒップ比を指標に上半身肥満を提唱したKissebahや中心性肥満という概念を示したBjörntorpらが, 内臓脂肪を想定したハイリスク肥満の重要性を示した^{10,11)}。わが国の大阪大学松澤らが提唱した内臓脂肪症候群は, CTスキャンによる脂肪組織分析法で判定した腹腔内の内臓脂肪過剰蓄積をキーファクターとしてその下流に糖尿病, 高脂血症, 高血圧を引き起こし, 最終的に動脈硬化を発症しやすい病態を指す。この症候群は原則的にはシンドロームXや死の四重奏に相当する症候群であるが, その中のインスリン抵抗性は糖尿病の基盤になるとしてもキー

プレイヤーとなっているのはむしろその上流に存在する内臓脂肪の蓄積であることを強調したものである^{12,13)}。

このように内臓脂肪蓄積を上流因子とするマルチプルリスクファクター症候群の概念はNCEPのメタボリックシンドロームの考え方に取り入れられ、またインスリン抵抗性を上流因子とするインスリン抵抗性症候群の概念は、WHOの概念の基盤となっており、お互いが共通する概念であることは認めながら必ずしもその本態についてのコンセンサスが得られないまま経過してきたのである。現在この二つのコミティーメンバーが参加して診断基準の摺り合わせを行っており間もなく発表になる予定である。

このような背景を基にわが国でも、そのメタボリックシンドロームの基本原則についてはグローバルの考え方と協調しながら、基準値については、日本人のエビデンスに基づいた診断基準を設定する必要性に迫られてきた。そこで、2004年より、日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本肥満学会、日本循環器学会、日本腎臓病学会、日本血栓止血学会そして日本内科学会が合同でメタボリックシンドローム診断基準検討委員会を構成し、委員会を重ねて今回の診断基準の設定に至ったものである。

なお、本症候群が、動脈硬化性疾患の発症要因として、飽食と運動不足の現在社会のなかで急速に大きな位置を占めつつある過栄養を基盤としたマルチプルリスクファクター症候群であるという定義と診断基準の基本概念は世界的に共通のものである。それぞれのコンポーネントの基準値についてはわが国独自のエビデンスを基にして決めていくものである。それらは現時点のコンセンサスであって、今後新しいエビデンスが出てくれば随時改正していくことも考えている。

診断基準

メタボリックシンドロームを疾患概念として確立する目的は、飽食と運動不足によって生じる過栄養を基盤に益々増加してきた心血管病に★対して効率の良い予防対策を確立することである。従ってメタボリックシンドロームの第1の臨床的帰結 (Clinical Outcome) は心血管病であり、診断は心血管病予防のためにおこなう。このことはNCEP基準、WHO基準にも述べられている。ただしメタボリックシンドロームを呈する多くの人々はインスリン抵抗性をもち、2型糖尿病の発症リスクも高い¹⁴⁾。このようにして発症した糖尿病は特に心血管疾患の基盤としての認識が必要である。

NCEPの診断基準では、腹部脂肪蓄積(ウエスト径増大であらわされる)が第1の診断項目としてあげられ、メタボリックシンドロームの成立に最も関与度が高いことを反映している。明確なインスリン抵抗性の存在は診断には必要としないがNCEP基準をみたす人々の多くはインスリン抵抗性を有していると考えられる。一方WHO基準はインスリン抵抗性を必須項目とし、2型糖尿病、空腹時血糖異常、耐糖能異常または高インスリン正常血糖クランプで対照の4分の1未満の糖取り込みをしめすもののいずれかを有するとしている。WHO基準が不便な点は、メタボリックシンドロームを診断するためには日常臨床検査のレベルを超えた検査が必要となることである。

内臓脂肪蓄積はしばしばインスリン抵抗性を伴い、両者は併存する場合が多い。いずれが上流に存在するかについては、検討がなされ、現在、本シンドロームで見られるのは内臓脂肪蓄積によって生じるインスリン抵抗性状態であると考えことで意見の一致を見ている。原発性のインスリン抵抗性症候群であるインスリン受容体異常症、脂肪萎縮性糖尿病や、その他の内臓脂肪蓄積を伴わないインスリン抵抗性症候群

が、メタボリックシンドロームの各病態を併せ持つか、または心血管病を多発するかについては、症例も稀であることもあり、エビデンスに乏しく、メタボリックシンドロームの範疇には入っていない。

今回、**過栄養**と**運動不足**を**背景**に増加してきた心血管病の予防医学のために確立された疾病概念であることを考えると、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧の上流に位置し、またそれ自体が心血管病のリスクでもあるという成因論的検討に加え、予防医学上、**多くの人が用いる**ことができ、また**疫学調査**にも**利用**しうような基準作成について検討がなされ、診断基準検討委員会は、メタボリックシンドロームを内臓脂肪蓄積（ウエスト周囲径の増大で示される）+2つ以上のco-morbidityと定義することで合意が得られた（表1）。

病態と基準値

メタボリックシンドロームの病態として下記があげられている。

- 1) 内臓脂肪（腹腔内脂肪）蓄積
- 2) インスリン抵抗性±耐糖能異常
- 3) 動脈硬化惹起性リポ蛋白異常
- 4) 血圧高値
- 5) その他の病態

1) **内臓脂肪**（腹腔内脂肪）蓄積

内臓脂肪蓄積はメタボリックシンドロームにおいて主要な役割を担っており、本診断基準では必須項目となっている。内臓脂肪蓄積は高血圧、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症、高血糖を生じそれぞれが心血管疾患のリスク上昇に繋がる。またリスクファクターの悪化や直接心血管疾患に繋がる様々な生理活性物質、アディポサイトカインの分泌異常をきたすことにより心血管病のハイリスク状態となる³⁵⁻¹⁷⁾。これには**遊離脂肪酸**、**PAI** (Plasmino-

表1. メタボリックシンドロームの診断基準

内臓脂肪（腹腔内脂肪）蓄積	
ウエスト周囲径	男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm (内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm ² に相当)
上記に加え以下のうち2項目以上	
高トリグリセライド血症 かつ/または 低HDL コレステロール血症	≥ 150 mg/dl < 40 mg/dl 男女とも
収縮期血圧 かつ/または 拡張期血圧	≥ 130mmHg ≥ 85 mmHg
空腹時高血糖	≥ 110 mg/dl

* CT スキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。

* ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定する。

* メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。

* 高TG血症、低HDL-C血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める。

* 糖尿病、高コレステロール血症の存在はメタボリックシンドロームの診断から除外されない。

gen Activator Inhibitor)-1, アディポネクチンや種々のサイトカインなどが含まれる。腹腔内脂肪に由来する**遊離脂肪酸**は**門脈**を介し**肝臓**へと流入し、リポ蛋白合成を盛んにする。遊離脂肪酸の増加は筋肉や肝臓の脂肪蓄積を招きインスリン抵抗性を増大させる。高C-Reactive Protein (CRP) 血症は**サイトカイン過剰状態**、**易炎症性状態**を示している可能性がある。高PAI-1血症は**易血栓性**状態をもたらし、一方で低アディポネクチン血症は心血管疾患の増加と関連している。

内臓脂肪蓄積はメタボリックシンドロームの各コンポーネントと深いかわりがあり¹⁸⁾、腹腔内脂肪量が増加すると男女とも同様に過栄養による健康障害数が増加する(図1)ことが国内外の臨床研究によって実証されている。わが国では肥満症診断基準に示されているごとく、臍高

異所性脂肪

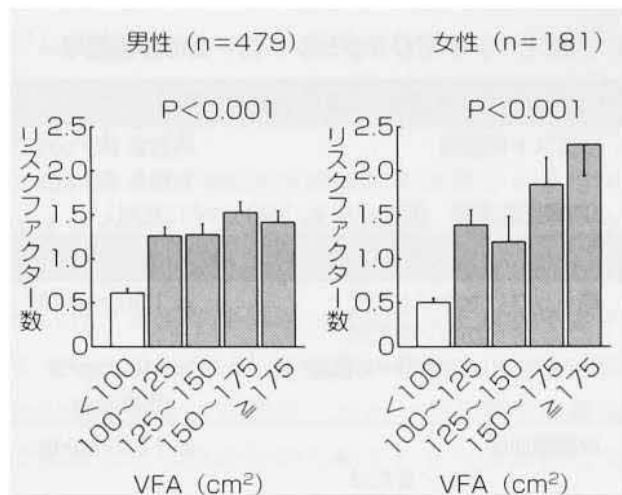


図1. 内臓脂肪面積とリスクファクター保有数の関係

内臓脂肪面積 (VFA) と今回の診断基準によるリスクファクター数. Kruskal-Wallis検定 (Mean±SE) (投稿準備中)

レベル腹部CTスキャンによって判定した腹腔内脂肪面積 100cm² 以上が男女共通した内臓脂肪蓄積のカットオフ値である¹⁹⁾。それに対応するウエスト周囲径が、男性 559 名、女性 196 名において検討され、男性 85cm、女性 90cmと設定された (図2)。この基準値は日本肥満学会が設定した内臓脂肪型肥満の一次スクリーニングのウエスト周囲径と一致するものである。本委員会ではメタボリックシンドロームの診断基準を一般臨床や健康診断の場で用いることが可能なように、現時点では内臓脂肪蓄積の指標として、ウエスト周囲径を基準として用いることとしたが、メタボリックシンドロームを診断する過程では可能な限りCTスキャンなどによる腹腔内脂肪量測定を行うことが望ましいと思われる。将来的に検診など多数例を対象に用いることが可能なように、腹部インピーダンスを用いた内臓脂肪量測定装置も開発がすすめられている²⁰⁾。ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定する。NCEP基準では、ウエスト周囲径、男性 102 cm、女性 88cmをカットオフ値としているが、す

で世界的な基準を定める上では民族性、特に東および南アジアにおいては地域にあったカットオフが必要であることが述べられている^{21,22)}。さらにこの基準値はBody Mass Index (BMI) 30に相当するウエスト平均値、男性 40 inch、女性 35 inchであり、健康障害、心血管疾患予防の観点からは医学的根拠が充分とはいえない。NCEP基準ではメタボリックシンドロームの頻度に男女差がほとんど見られず、男女差がある心血管疾患の予防のために対象を絞り込む基準として男女それぞれの平均値を用いることは妥当とはいえないのではないかと議論がなされた。WHO基準ではウエスト/ヒップ比が用いられているが、ウエスト周囲径はこれを簡便化したものであり、最近の疫学研究でも健康障害や心血管疾患の指標としてより有用であることがしめされてきている²³⁻²⁵⁾。ヒップ径測定を必要としないことは、一般臨床や健康診断の場でより用いやすいと考えられる。WHO基準ではBMIが診断基準の一部に含まれており、NCEP基準はウエスト周囲径のみでBMIは含まれていない。本委員会でもBMIを基準に含めるか否かで議論が行われたが、心血管疾患予防の観点からBMI 25未満でもウエスト径増大のみられる例がありマルチプルリスクを伴うこと、またウエスト径測定を一般臨床や健康診断の場に普及するためにも、BMIは基準に含めないこととなった。できる限り簡便でかつ病態を反映しており、保健指導に用いることによって、過栄養により生じる複数の病態を効率良く予防し、ひいては心血管疾患予防に繋げることが、今回の診断基準設定の大きな目標である。

2) インスリン抵抗性

インスリン抵抗性はメタボリックシンドロームの多くの症例にみられ主要コンポーネントと考えられる。他のリスクと相関性をもつ上、単独でも動脈硬化性疾患のリスクとされており、インスリン抵抗性をメタボリックシンドローム

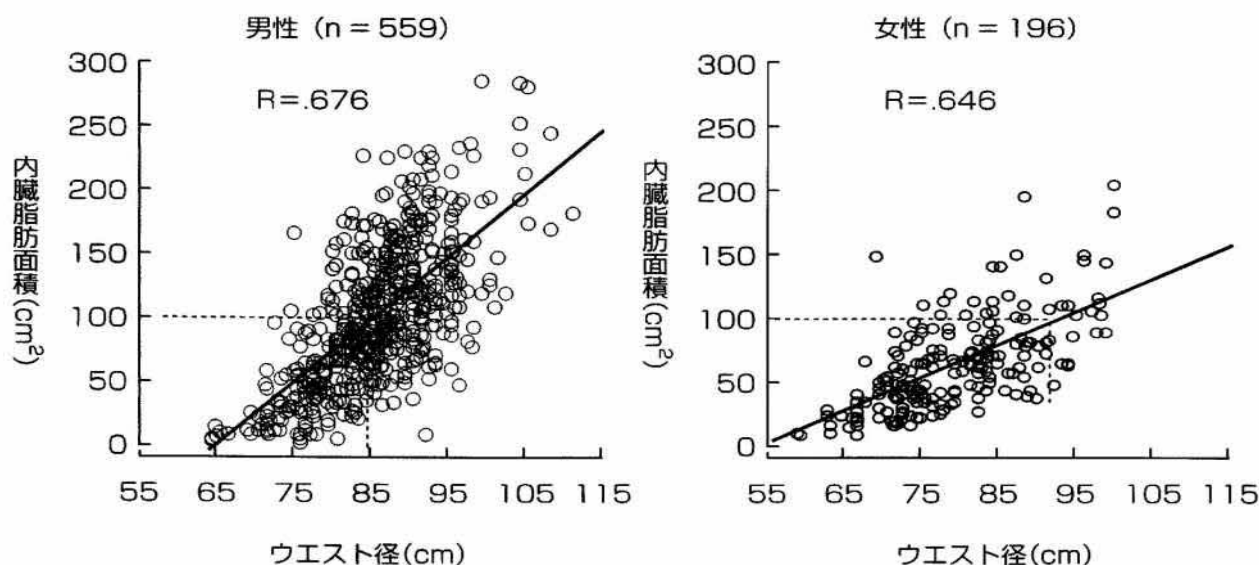


図 2. 内臓脂肪面積とウエスト径の関係

(投稿準備中)

の上流因子として本症候群をインスリン抵抗性症候群と捉える考え方が存在する。しかしインスリン抵抗性と心血管疾患を結ぶ分子メカニズムは未だ明らかでなく、インスリン作用不全と反応性高インスリン血症のいずれが心血管疾患の成立に重要かは明らかではない。さらに大きな問題点は簡便にインスリン抵抗性を診断する指標がないことである。

血糖値に関する診断基準として、WHO基準では経口糖負荷試験による耐糖能異常を含んでいる。NCEP基準は臨床上の煩雑さを考慮し、空腹時血糖値のみを基準に加えている。日本糖尿病学会は早朝空腹時血糖 110mg/dl未満かつ 75gOGTTで 2 時間値 140mg/dl未満を正常型としている^{26,27)}。また糖負荷後 2 時間血糖値が動脈硬化性疾患のリスクとなることが報告されている^{28,29)}。したがって空腹時血糖値に加え負荷後 2 時間血糖値も基準に加えることが提案された。しかし初期の目的である健康診断などの大きな集団でメタボリックシンドロームの診断が可能とするために、本診断基準では空腹時血糖値のみを診断基準に加えた。委員会は本診断基準においてメタボリックシンドロームと診断された場合は、空腹時血糖値が正常域であっても臨床

医の判断によって糖負荷試験を追加し耐糖能異常の有無を判定することを薦めている。耐糖能異常はインスリン分泌が低下する糖尿病への移行期、あるいは糖尿病の治療過程でもおこりうる状態であって、そのみでインスリン抵抗性を示すものではない。しかし負荷後 2 時間血糖値の心血管疾患予測価値も考慮し利点があると考えられる。さらに空腹時血糖のみでは見過ごされていた糖尿病が診断される可能性がある。

NCEP, WHO基準と同様、本診断基準においても糖尿病の存在はメタボリックシンドロームの診断から除外されない。糖尿病の中で、ウエスト径増大(内臓脂肪蓄積)に加え、血圧高値、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常の一つ以上を伴う場合、メタボリックシンドロームと診断される。このようなタイプは心血管疾患のリスクが著しく高いと考えられる³⁰⁾。わが国の Japan Diabetes Complication Study (JDACS) においても高血圧や高脂血症の合併が心血管疾患のリスクを上昇させていることが明らかにされており、リスクの総合的評価の重要性が確認されている。糖尿病における心血管疾患の予防対策は未だ十分に確立されていないが³¹⁾、メタボリックシンドロームの病態を呈する糖尿病では、血糖値を適切に

コントロールしてガイドラインに示されたヘモグロビンA1cレベルを保つこと²⁶⁾に加え、ウエスト径を指標としてライフスタイル改善を指導し、高血圧、リポ蛋白異常を総合的に管理することによって心血管疾患を予防しうる可能性がある。

本診断基準はインスリン抵抗性それ自体がメタボリックシンドロームの成因において意義のある役割を担っていないというのではない。インスリン抵抗性とは血中インスリン濃度に見合ったインスリン作用が得られない状態をさし、血糖恒常性に対するインスリン抵抗性の基準として用いられている方法はグルコースクランプ法である。日本糖尿病学会の糖尿病治療ガイドでは、簡便なインスリン抵抗性指標の一つとして早期空腹時の血中インスリン値と血糖値から計算されるHOMA-Rをあげている²⁶⁾。空腹時血糖値が140mg/dl以下の場合は、他の方法で求めたインスリン抵抗性の値と良く相関する。

3) 動脈硬化惹起性リポ蛋白異常

動脈硬化惹起性リポ蛋白異常は日常臨床検査では高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症を示す。高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症はともに複数の成因からなり、メタボリックシンドロームにみられる高トリグリセライド血症はレムナントリポ蛋白の増加、アポB増加、小粒子LDLなどを伴っているとされる。蓄積した腹腔内脂肪に由来する遊離脂肪酸の肝臓内流入増加や高インスリン血症による超低比重リポ蛋白 (Very Low Density Lipoprotein, VLDL) の合成増加、インスリン抵抗性によるリポ蛋白リパーゼ活性低下が成因として考えられている。トリグリセライドに富むリポ蛋白がリポ蛋白リパーゼにより異化を受ける際、その表面組成物からHDLが生成される。リポ蛋白リパーゼ活性低下がおこるとHDL生成減少がおこる。

メタボリックシンドロームに伴う高脂血症として日常診療ではIV型高脂血症以外に高コレス

テロール血症も伴うIIb型高脂血症も一般的である。高コレステロール血症の存在はメタボリックシンドロームの診断から除外されるものではない。しかし高コレステロール血症の動脈硬化性疾患予防の意義は確立されており、高コレステロール血症に高血圧や糖尿病など他のリスクを伴う場合についてはすでに日本動脈硬化学会から発表されている動脈硬化性疾患診療ガイドラインを参照されたい³²⁾。本診断基準では、日本動脈硬化学会による「動脈硬化性疾患の予防と治療の必要な対象を集団からスクリーニングするための血清脂質値」に従い、高トリグリセライド血症を150mg/dl以上、低HDLコレステロール血症を男女とも40mg/dl未満とした。

動脈硬化性疾患診療ガイドラインでは、血清トリグリセリド値150mg/dl以上において3.7倍の冠動脈疾患発症がみられたとする宇和島社会保険病院の前向き調査³³⁾や、約1万人の日本人を15年間観察し随時採血の血清トリグリセリド値84mg/dl未満群に比し、116~167mg/dl群で冠動脈疾患のリスクが2倍、167mg/dlより高い群で2.86倍になるIsoらの報告³⁴⁾をあげているが、従来のガイドラインにならい150mg/dl以上とするが、引き続き検討課題とするとしている。低HDLコレステロール血症については、1997年の高脂血症診療ガイドライン^{35,36)}において、わが国においては大規模な調査は十分ではないとしながらも、HDLコレステロール値の75パーセント、すなわちHDLコレステロールが64.2mg/dl以上の人に比べて、56.1~63.8mg/dlで1.80, 48.0~55.7mg/dlで1.61, 48mg/dl未満で4.17と低HDLコレステロール血症では冠動脈疾患のリスクが高かったとする大阪成人病センターの北村らの長期にわたるprospectiveな成績³⁷⁾や、わが国の冠動脈疾患患者をretrospectiveに観察した報告においてもHDLコレステロールの平均値は低下しており、男性のHDLコレステロールの平均値は40mg/dl以下であると報告が紹介されている。高トリグリセライド血症、低HDL

コレステロール血症ともに複数の成因からなっており、単独の危険因子としての分析のみでなく、メタボリックシンドロームに伴う動脈硬化惹起性リポ蛋白異常としての解析が必要と思われる。

NCEP基準では、トリグリセリドについては男女差がないが、HDLコレステロールについては男女差をもたせ、女性については50mg/dlと男性より10mg/dl高く設定している。WHO基準でも男性35mg/dl未満、女性39mg/dl未満と男女差をつけている。しかし、これはあくまで平均値が女性では高いことが根拠となっており、冠動脈疾患との関連ではない。冠動脈疾患との関連で調査をしているFramingham studyでは女性でも40mg/dl未満で急に冠動脈疾患の頻度が増加しており、Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow up Studyではさらに40mg/dlで境界が引けるように思われる。Framingham studyにおけるリスクスコアでもHDLコレステロールについては、男女関係なく40mg/dl未満に2点を与えている。残念ながら現時点ではわが国で動脈硬化性疾患を対象とした、男女のHDLコレステロールのリスクについての検討はなく、十分なエビデンスはないが、現時点では、男女差をつける根拠はないものとする。

高トリグリセリド血症と低HDLコレステロール血症を1項目とするか2項目として扱うかについては、NCEP基準とWHO基準の大きく異なるところであり、本委員会でも議論がかわされた。基本的に、メタボリックシンドロームが内臓脂肪蓄積やそれに伴うインスリン抵抗性を基盤にして生じてくることを考えると、それに伴う脂質異常として、高頻度に見られるのが高トリグリセリド血症と低HDLコレステロール血症である。これは、リポ蛋白リパーゼ作用の不足に基づく脂質異常であることから共通基盤で起こっているものと考えられる。また糖尿病症例でHDLコレステロール値と血清トリグリセリド値との関連性をみた検討では血清トリグリセ

リド値が150mg/dlをこえると低HDLコレステロール血症を呈する患者の割合が急激に増加する。したがって、耐糖能異常を有する場合は、脂質異常の一方が起こっていても何らかの形で、他方にも影響を与えているものと考えられる。このような観点に立つと、この両者を独立して診断基準に加えることには問題があると思われる。むしろ、両者が揃う必要はないが、一方が認められた場合は、メタボリックシンドロームの可能性を考えて診療に当たるという意味で、この両者を1項目として扱うのが妥当であると考ええる。

メタボリックシンドロームには、レムナントやsmall dense LDLなどの動脈硬化惹起性リポ蛋白の出現が伴うことが知られている³⁰⁾。レムナントリポ蛋白（レムナント粒子あるいは単にレムナントとも呼ばれる）はアポEに富むリポ蛋白であり、家族性III型高脂血症にみられるように動脈硬化惹起性リポ蛋白として知られている。小型で高比重のLDL (small dense LDL) は動脈壁内膜に侵入しやすく、また酸化されやすい性質からマクロファージに取り込まれやすく、これも動脈硬化性惹起性リポ蛋白の一つとして考えられている。このようなことから、レムナントリポ蛋白、small dense LDL、アポBの測定はメタボリックシンドロームにおける動脈硬化惹起性リポ蛋白異常を診断する一助となるが、よりの確かなマーカーについても今後検討する必要があるものと思われる。

4) 高血圧

高血圧症もまた複数の成因からなる病態である。血圧値は内臓脂肪蓄積やそれに伴うインスリン抵抗性と強く関連して高血圧自体が動脈硬化性疾患のリスクとなり、本委員会でも高血圧をメタボリックシンドロームの診断基準に含めた。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインにおいては、120/80mmHg未満を至適血圧、120～129/80～84mmHgを正常血圧、130～139/

85～89mmHgを正常高値血圧、140/90mmHg以上を高血圧としている³⁹⁾。メタボリックシンドロームに関するWHO基準では140/90mmHg以上を用いているが、NCEP基準では130/85mmHg以上の正常高値血圧以上としている。本邦の端野・壮瞥町研究において、血圧値を140/90mmHg以上とした場合と130/85mmHg以上とした場合を比較すると、40歳以上の男性一般住民の808名における血圧高値の頻度は140/90mmHg以上は38%、130/85mmHg以上は59%であった。5年間の前向き疫学調査の結集では、ウエスト周囲径増大を必須基準とし、血圧基準に140/90mmHg以上を用いた場合、心イベントの発症率は非メタボリックシンドロームに比べて2.1倍、130/85mmHg以上を用いた場合は1.8倍高値であった。以上より、メタボリックシンドロームの血圧基準は、正常高値である130/85mmHg以上でも140/90mmHg以上と同様の危険因子となっており、130/85mmHg以上を用いるのが妥当とした。食塩感受性高血圧患者⁴⁰⁾ではインスリン抵抗性を伴ない、メタボリックシンドロームを呈することが多く⁴¹⁾、また食塩負荷にてインスリン抵抗性が増強する⁴²⁾。

5) その他の病態

(1) 易炎症性状態と易血栓性状態

易炎症性状態と易血栓性状態は互に関連しており、メタボリックシンドロームにしばしばみられる。ともに心血管疾患発症のリスクと考えられている^{43～45)}。臨床検査としては高感度CRPの上昇、血中PAI-1レベルの増加があげられる。複数のメカニズムがCRPやPAI-1の上昇に関与する。実験的にはインスリン、グルコース、VLDLトリグリセライドが血管内皮細胞におけるPAI-1産生を増加することが知られている。また脂肪組織に由来するTNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインがCRP上昇に関与したり、脂肪組織から直接合成分泌されるPAI-1が易血栓性状態に関与する可能性もある。

(2) 微量アルブミン尿

微量アルブミン尿はメタボリックシンドロームにしばしば出現する徴候である。そのメカニズムは不明な点が多いが、現時点では肥満に伴う糸球体毛細管圧上昇によるリークのみでなく、全身の血管内皮細胞障害による血管浸透性の亢進により出現し、血管内皮細胞障害を反映すると考えられている。NCEP基準には含まれていないが、WHO基準に含まれている。治療介入によるリスク減少のエビデンスは充分でないが、心血管疾患の予測因子の一つとして注目されており、ハイリスク群を抽出するための意義があると考えられる^{46,47)}。糖尿病と診断された場合には腎障害の予知因子として重要である。ADA (American Diabetes Association) では早朝尿あるいは随時尿を用いて30～300mg/g・Crを微量アルブミン尿と定義しており、日本糖尿病学会と日本腎臓学会の合同委員会でも同様の基準を推奨している⁴⁸⁾。

(3) 高尿酸血症

高尿酸血症もメタボリックシンドロームに良く見られる検査値異常である。特に高トリグリセライド血症としばしば合併する。内臓脂肪蓄積時には尿酸合成が亢進しているという報告がある。肝臓における脂肪合成亢進時に消費されたNADPHを回復するためにペントースリン酸経路が活性化されプリン体生成が亢進することが想定されているが充分明らかではない。心血管疾患の予測因子の一つとしての報告が多数ある^{49,50)}ものの、直接的なリスクファクターとしてのエビデンスに乏しく、また高尿酸血症の治療介入によるリスク減少のエビデンスは充分でない。痛風や尿路結石症の成因として重要である高尿酸血症の管理については痛風の治療ガイドラインが日本痛風・核酸代謝学会からだされているので参照されたい⁵¹⁾。従って、高尿酸血症については、メタボリックシンドロームのリスクマーカーとして扱い、高尿酸血症を有する症例については、メタボリックシンドロームの診断

基準に則ってその有無を検討すべきである。

(4) アディポサイトカイン

脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインとして、PAI-1, アディポネクチン, TNF- α , レプチン, レジスチンなどがあげられている。内臓脂肪蓄積や肥満により、これらアディポサイトカイン分泌異常がおこるので、「その他の病態」として区別されるものではないが、今後病態把握の手段として臨床検査として用いられる可能性がある。血漿PAI-1値の測定はアディポサイトカインとしてのみでなく、メタボリックシンドロームにおける易血栓性状態の評価として意味をもつ⁵²⁾。アディポネクチンは基礎研究、臨床研究成果から抗動脈硬化因子としての意義に将来性がある^{16, 53-55)}。とくに、内臓脂肪蓄積に伴う低アディポネクチン血症が、糖尿病、高脂血症、高血圧に加えて心血管病にも直接関連することから、今後、メタボリックシンドロームの全てのコンポーネントを結ぶ臨床マーカーとなりうる可能性がある。

臨床的意義

メタボリックシンドロームの臨床的帰結は心血管病である。本来、心血管病のリスクの重なりは、リスクが単独で存在するより危険度が増すことは当然である。高コレステロール血症に他のリスクが合併する場合の危険度についてはすでに動脈硬化性疾患診療ガイドラインに述べられており、ガイドラインを参考に診療されることが望まれる。NCEP, WHO基準によるメタボリックシンドロームの心血管疾患死亡予測の意義についていくつかの報告がおこなわれている。

6,255人を平均13年間追跡した米国The Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II)の調査研究ではウエスト周囲径のデータがないためBMI 30以上を用いたNCEP基準を用いているが、メタボリックシ

ンドローム群はメタボリックシンドロームのない群に比べ、年齢、性別を補正した冠動脈疾患死亡のハザード比は2.02、心血管疾患死亡のハザード比は1.82、総死亡のハザード比も1.4と高値であった⁵⁶⁾。糖尿病症例を除いてもメタボリックシンドローム群は冠動脈疾患死亡のハザード比は1.65、心血管疾患死亡のハザード比は1.56と高かった。ウエスト径を測定し糖負荷試験を大規模におこなったSan Antonio Heart Study (SAHS) (2,815人、平均追跡期間12.7年)では、NCEP, WHOの両基準で調査され、NCEP基準のメタボリックシンドローム群では総死亡1.47、心血管疾患死亡2.53のハザード比が、WHO基準では総死亡1.27、心血管疾患死亡1.63のハザード比が得られており、両基準とも全体として心血管死亡の予知に有用であったが、簡便なNCEP基準の方がベースに糖尿病や心血管疾患の既往のない低リスク群においても有用な傾向にあったとしている⁵⁷⁾。フィンランド、スウェーデンにおけるBotnia Study⁵⁸⁾、フィンランドにおけるKuopio Ischemic Heart Study⁵⁹⁾では、WHO基準を用いメタボリックシンドロームの診断が心血管疾患発症予測に有用であるとしている。

わが国においても複合リスクの心血管疾患に対する危険性が示されている。厚生労働省作業★
関連疾患総合対策研究班の企業従事者12万人を対象にした調査では、3年間で冠動脈疾患を発症した94例について、企業での検診結果が10年前まで遡り調べられた²⁾。発症群は性別、年齢、部署を合わせた非発症群に比べ、BMI、血圧、空腹時血糖値、血清コレステロール値、血清トリグリセライド値、血清尿酸値のいずれもが、正常よりやや高値の範囲であるが有意に高く、10年間持続していることが確認された。BMI 26.4以上の肥満、140/90以上の高血圧、220mg/dl以上の高コレステロール血症、110mg/dl以上の高血糖の4項目のうち3つ以上を有すると、これらのリスクの4つとも有しないものに比べ、重回帰分析により31.34の高いオッズ比を示した。

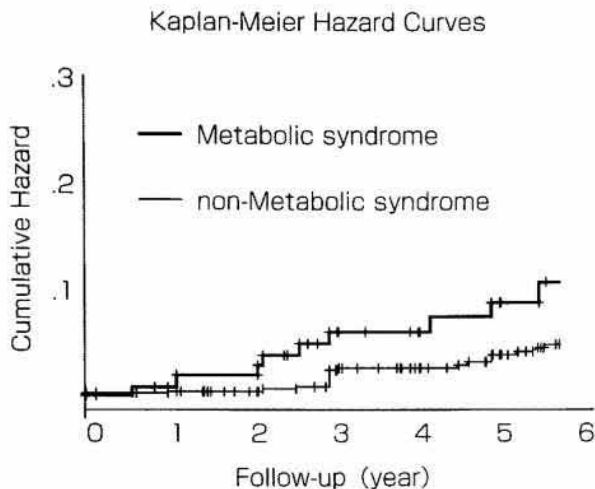
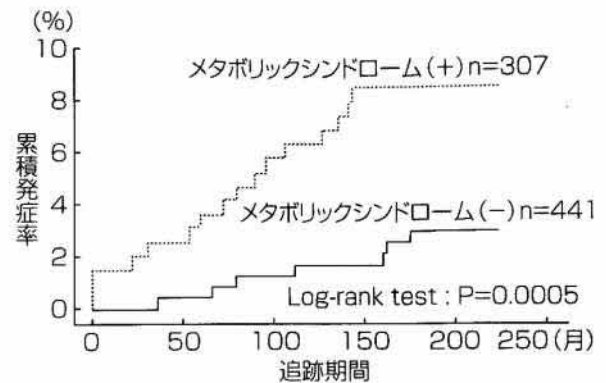


図3. 端野・壮瞥町研究におけるメタボリックシンドロームの有無と心血管イベント

40歳以上の男性808名における、8年間の心血管イベントをエンドポイントとしたKaplan-Meier法による解析。メタボリックシンドロームの診断は今回の基準を用いた。メタボリックシンドローム群は非メタボリックシンドローム群に対し、1.8倍の危険度を示した。(投稿準備中)

高コレステロール血症を高トリグリセライド血症におきかえると、2因子保有者5.76に比し、3因子以上では35.8とオッズ比が著しく増加した。この解析はメタボリックシンドロームの診断基準とは異なるが、わが国における複合リスクの重要性を示している。久山町研究においても虚血性心疾患に対する複合リスクの重要性が示されている。

わが国の疫学研究である端野・壮瞥町研究⁶⁰⁻⁶²⁾から、今回の基準であるウエスト径を必須条件としたメタボリックシンドロームの心血管イベントに関する成績が委員会において紹介された。40歳以上の男性808名において、新基準を用いたメタボリックシンドロームの頻度は21%であった。8年間の心血管イベントをエンドポイントとしたKaplan-Meier法による解析では、メタボリックシンドローム群は非メタボリックシンドローム群に対し、1.8倍の危険度を示した(図3)。日本人におけるメタボリックシンドロームの心血管疾患予測として重要な資料である。一次予防のみでなくすでに冠動脈疾患を発症した症例に



心臓死：心筋梗塞、心不全、突然死(不整脈など)による死亡

図4. 冠動脈形成術後患者におけるメタボリックシンドロームの有無による心臓死の累積

メタボリックシンドロームの診断基準は、NCEP基準の改定(腹囲ではなく、男女ともBMI25以上)を用いた。(投稿準備中)

においても、冠動脈インターベンションを受けた748例の長期予後においてメタボリックシンドロームは心臓死の独立した予後予測因子であることも報告され(図4)、このリスクがわが国の冠動脈疾患患者においても重要な危険因子として位置づけられるべきである。循環器疾患の1次予防、2次予防のいずれにおいてもこのリスクに対する積極的な介入が必要であり、改定される循環器学会のガイドラインにも介入すべきリスクとしてメタボリックシンドロームの項目が新しく作成される予定である。

さてこのように、リスクファクターの集積した群が動脈硬化の強いリスクであることは、国内外の多数の疫学研究で実証されているが、メタボリックシンドロームの動脈硬化易発症性については、そのような重積によるリスクの増強というより、本疾患では、内臓脂肪蓄積というキープレイヤーが他のリスクの発症要因としてだけでなく、心血管病の発症に直接影響するから、動脈硬化を発症しやすいという考え方が重要である。

今後さらにこの診断基準を用い、わが国においてメタボリックシンドロームの脳血管障害に対する意義、女性の心血管疾患における意義が

検討されることが望まれる。糖尿病発症予防や糖尿病における心血管疾患予防に対しても検討が必要と考えられる。

治療介入

本診断基準では、内臓脂肪蓄積を必須項目とし、過剰栄養摂取の制限や身体活動度の増加などのライフスタイル改善をメタボリックシンドローム介入、心血管疾患予防の第一の目標とした。これによって、腹腔内脂肪を減少させ、インスリン抵抗性、耐糖能異常、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、高血圧などのマルチプルリスクを総合的に軽減し、CRP上昇やPAI-1増加などの易炎症性状態や易血栓性状態を改善することを目標とする。リスクそれぞれの治療にのみ集中することによりいたずらに多数の薬剤を投与することは避けなければならない。

一般診療や健康診断において単一のリスクをみた場合、一つのリスクの改善のみでなく、まずリスクを総合的に評価することが重要である。一つのリスクを放置して他方のリスクをより強くコントロールすればよいというのではない。

内臓脂肪蓄積の指標としてウエスト周囲径を測定することは、日本肥満学会の新しい肥満症診断基準の発表にもかかわらず未だ一般的とはなっていないが、本診断基準の設定により、より一般に普及することが望まれる。肥満度が欧米のように著しくなくとも軽度の過栄養状態で多くの健康障害をともないやすい日本人において、ウエスト径の測定と、これを指標にした保健指導は重要と考えられる。★実地診療において臨床効果のあるライフスタイル改善をもたらしことは容易ではないが、NCEPのレポートにおいても「これを施行することはチャレンジである。—Implementation is the challenge—」と述べられている。体重を理想体重にまで減少させることは困難であるが、ウエスト周囲径をわずかも減少させることにより、リスクが一つでも減少する

ということを数値によって実感し、医療を行う側と受ける側がともに認識することが望まれる。なお内臓脂肪蓄積を含めこれらのリスクは連続的に危険度を上昇するもので、基準値以上が危険で未満であれば全く安全というものではない。たとえウエスト周囲径が基準を満たさない症例でも、他のメタボリックシンドロームのコンポーネントが複数存在する場合には、メタボリックシンドロームに準じた管理が必要である。また、メタボリックシンドローム治療過程で新たなリスクが出現してくることも充分考えられ、境界域も含めて長期的に注意をはらう必要がある。

内臓脂肪蓄積以外のメタボリックシンドロームの各コンポーネント（リポ蛋白代謝異常、インスリン抵抗性、高血圧）は、原則的には内臓脂肪蓄積を減少させることにより改善するが、それぞれの病態は独自の遺伝的、後天的要因によっても調節されており、内臓脂肪が上流にあるとしても、各コンポーネントの表現型としては異なることもある。それに応じて個々の保健指導も考慮することが望ましい場合もある。例えば高血圧が顕著な場合は食塩制限や、カリウムに富む野菜の摂取が^{40, 42)}、高トリグリセライド血症に過度のアルコール摂取が深く関与すると考えられる症例にはアルコール制限が、高コレステロール血症も伴うものにはコレステロール摂取制限や食物繊維摂取の推奨がすすめられる⁶³⁾。食塩感受性高血圧患者では心血管合併症の頻度が高いことが報告されている^{40, 64, 65)}。糖尿病家族歴をもつ症例では将来的にインスリン分泌不全をきたし糖尿病を招来する可能性があるので、十分な栄養指導が必要である。糖尿病の発症はさらに心血管疾患の発症率を高める。ライフスタイルの改善はCRP上昇やPAI-1増加などの易炎症性状態や易血栓性状態の改善ももたらしことが報告されている^{66, 67)}。個々のリスクに対する保健指導、薬物療法については各学会のガイドラインを参考にしてすすめられるべきであるが、常にリスクを総合的に評価して診療にあた

個別性

るべきである。インスリン抵抗性を改善させるとされている薬剤としてメトフォルミンとチアゾリジン誘導体があげられる。メトフォルミンは肥満糖尿病患者において心血管疾患発症率を抑制することが報告されている⁶⁸⁾。メトフォルミンとチアゾリジン誘導体とも、メタボリックシンドロームの心血管疾患抑制に関する報告は未だないが、現在いくつかの臨床研究が進行している。フィブラートは脂肪酸代謝を活性化し高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症を改善させ、メタボリックシンドロームの心血管疾患リスクを減少させることが示唆されているが、さらに十分なエビデンスが望まれる。スタチンはアポB含有リポ蛋白を減少させ⁶⁹⁾、サブ解析においてメタボリックシンドロームにおける心血管疾患リスクを減少させることが報告されている^{44,70)}。降圧剤についてはいずれかの降圧剤がメタボリックシンドローム治療に特別な効果を有するかは定まっていない。メタボリックシンドロームを伴う高血圧患者における降圧薬の選択においてインスリン抵抗性への影響を配慮することがガイドラインにおいて述べられている(高血圧治療)。実際、高用量の利尿薬、 β 遮断薬はインスリン抵抗性に対して悪影響がある^{71,72)}。一方、レニン・アンジオテンシン系(RA系)抑制薬や α 遮断薬は改善させることが報告されている⁷³⁻⁷⁶⁾。更に、最近RA系抑制薬の投与にて高感度CRPの低下や尿中微量アルブミン排泄の減少を生じたと報告されている⁷⁷⁻⁸⁰⁾。またRA系抑制薬やある種のスタチンでは治療経過中の新規糖尿病発症が抑えられたとする報告がある⁸¹⁻⁸³⁾。

これらの薬剤治療に関しては長期の安全性に充分配慮する必要がある。リスクの評価と副作用のチェックのために、一般には最初の3カ月間は毎月、その後は3カ月ごとに血算、肝機能、腎機能、CKを含めた検査が望まれる。多剤併用される可能性も高く、薬剤相互作用についても配慮すべきである。スタチンとフィブラートの

併用で稀に横紋筋融解症をきたすことがあり、そのうち半数以上が腎障害を伴っていたとされている。

結論

委員会メンバーはメタボリックシンドロームの第1の臨床的帰結を心血管疾患とし、そのハイリスクグループを絞って効率的な予防を行うために、多数の人が用いることができ、かつ日本人に即した診断基準を作成することを試みた。その中で成因における重要性に加え、過栄養、運動不足というライフスタイル改善の重要性も考慮され、内臓脂肪蓄積を必須項目とすることで合意を得た。メタボリックシンドロームは2型糖尿病発症のリスクも高いとされており、本診断基準を用いた保健指導が現在我が国で急増している2型糖尿病予防さらには糖尿病性大血管症の予防にも適用しうれば望ましい。

文 献

- 1) Reducing Risks, Promoting Health Life: The World Health Report. World Health Organization, 2002.
- 2) Nakamura T, et al: Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study. *Circ J* 65 (1): 11-17, 2001.
- 3) 二次健康診断項目と特定保健指導のガイドライン: 労災二次健康診断等給付事業について. 日本医師会(監). 2001.
- 4) World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes and its complications: report of a WHO Consultation, Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_99.2.pdf Accessed December 12, 2003
- 5) 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). Final report. *Circulation* 106(25): 3143-3421, 2002.
- 6) Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37(12): 1595-1607, 1988.
- 7) Kaplan NM: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149 (7): 1514-1520, 1989.