

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<sup>26)</sup>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朝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<sup>26)</sup>。空腹時血糖値が140mg/dl以下の場合、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とき、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<sup>32)</sup>。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<sup>33)</sup>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<sup>34)</sup>をあげているが、従来のガイドラインにならぬ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<sup>35,36)</sup>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パーセントイル、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<sup>37)</sup>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<sup>38)</sup>。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<sup>39)</sup>。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<sup>40)</sup>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<sup>41)</sup>, また食塩負荷にてインスリン抵抗性が増強する<sup>42)</sup>。

## 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いに関連しており, 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<sup>43~45)</sup>。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- $\alpha$ 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<sup>46,47)</sup>。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<sup>48)</sup>。

### (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よ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<sup>49,50)</sup>ものの, 直接的なリスクファクターとして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<sup>51)</sup>。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- $\alpha$ , 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<sup>52)</sup>。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<sup>16, 53-55)</sup>。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<sup>56)</sup>。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<sup>57)</sup>。フィンランド、スウェーデンにおけるBotnia Study<sup>58)</sup>、フィンランドにおけるKuopio Ischemic Heart Study<sup>59)</sup>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<sup>2)</sup>。発症群は性別、年齢、部署をあ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。

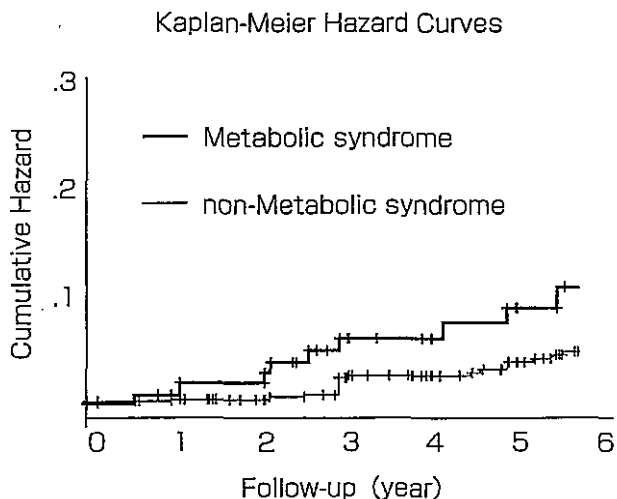
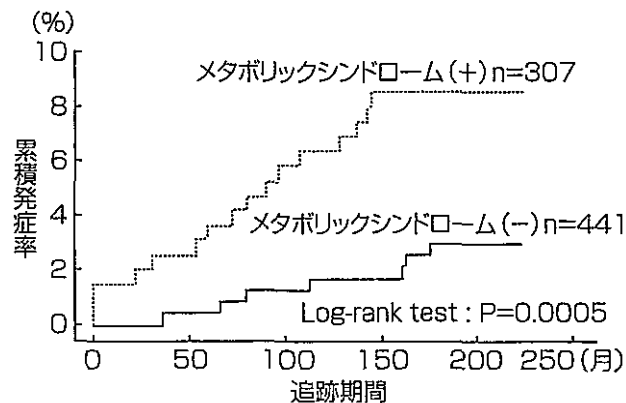


図3. 端野・壮警町研究におけるメタボリックシンドロームの有無と心血管のイベント

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・壮警町研究<sup>60-62)</sup>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)

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め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す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で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<sup>40, 42)</sup>、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<sup>63)</sup>。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<sup>40, 64, 65)</sup>。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ため、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すことが報告されている<sup>66, 67)</sup>。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