

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⁴²⁾、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、これを受けて厚生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「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⁴³⁾。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⁴⁴⁾。

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X⁴⁵⁾、テキサス大学のKaplanによって死の四重奏⁴⁶⁾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⁴⁷⁾。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形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⁴⁸⁾。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^{49,50)}。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意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マンバーが参加して診断基準の覆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基準をみたら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れていない。

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、またそれ自身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、多くの人を用いることができ、また疫学調査にも利用しうる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¹⁵⁻¹⁷⁾。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	≥ 150 mg/dl
低HDLコレステロール血症	< 40 mg/dl 男女とも
収縮期血圧 かつ/または	≥ 130mmHg
拡張期血圧	≥ 85 mmHg
空腹時血糖	≥ 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中間の高さで測定する。
* メタボリックシンドロームと診断された場合、聴負荷試験が認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、糖尿病に対する薬物治療をうけている場合は、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す。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

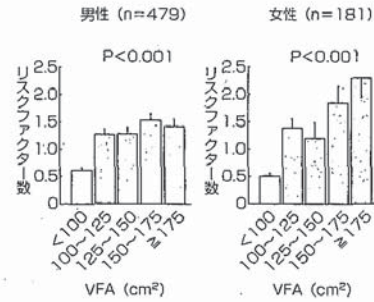


図1. 内臓脂肪面積とリスクファクター保有数の関係
内臓脂肪面積 (VFA) と今回の診断基準によるリスクファクター数。Kruskal-Wallis検定 (Mean±SE) (投稿準備中)

レベル腹部CTスキャンによって判定した腹腔内臓脂肪面積 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 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臓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中間の高さで測定する。NCEP基準では、ウエスト周囲径、男性 102cm、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示されてきている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

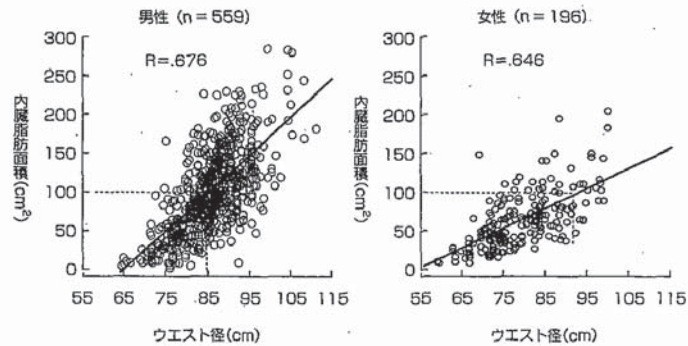


図2. 内臓脂肪面積とウエスト径の関係

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 (JDCS) 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³⁰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³⁰。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リド血症、低HDLコレステロール血症を示す。高トリグリセリド血症、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リド血症はレムナトリポ蛋白の増加、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。トリグリセリ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、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、日本動脈硬化化学会による「動脈硬化性疾患の予防と治療の必要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、高トリグリセリド血症を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率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ない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。高トリグリセリド血症、低HDL