

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ライド血症、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り込んで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.

- 8) DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14 (3) : 173-194, 1991.
- 9) Vague J: La différentiation sexuelle facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 30 : 339-340, 1947.
- 10) Kissebah AH, et al: Relation of body fat distribution to metabolic complication of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 54 (2) : 254-260, 1982.
- 11) Björntorp P: Obesity and the risk of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 17 : 3-9, 1985.
- 12) Fujioka S, et al: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 36 (1) : 54-59, 1987.
- 13) Matsuzawa Y, et al: Classification of obesity with respect to morbidity. *Proc Soc Exp Biol Med* 200(2) : 197-20, 1992.
- 14) Laaksonen DE, et al: Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 156 (11) : 1070-1077, 2002.
- 15) Funahashi T, et al: Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 38 (2) : 202-206, 1999.
- 16) Matsuzawa Y, et al: Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(1) : 29-33, 2004.
- 17) Matsuzawa Y, et al: Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 892:146-154, 1999.
- 18) Carr DB, et al: Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 53 (8) : 2087-2094, 2004.
- 19) 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* 66 (11) : 987-992, 2002.
- 20) Ryo M, et al: A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care* 28 (2) : 451-453, 2005.
- 21) Grundy SM, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109 (3) : 433-438, 2004.
- 22) Tan CE, et al: Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 27 (5) : 1182-1186, 2004.
- 23) Lean ME, et al: Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 351 (9106) : 853-856, 1998.
- 24) Poulit MC, et al: Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 73 (7) : 460-468, 1994.
- 25) Han TS, et al: Waist circumference as a screening tool for cardiovascular risk factors: evaluation of receiver operating characteristics (ROC). *Obes Res* 4 (6) : 533-547, 1996.
- 26) 糖尿病治療ガイド 2004-2005. 日本糖尿病学会編. 2004.
- 27) 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 42 (5) : 385-401, 1999.
- 28) DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161 (3) : 397-405, 2001.
- 29) Tominaga M, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22 (6) : 920-4, 1999.
- 30) Alexander CM, et al; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP): NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 52 (5) : 1210-1214, 2003.
- 31) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352 (9131) : 837-853, 1998.
- 32) 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版. 日本動脈硬化学会編. 2002.
- 33) 茎田仁志, 日和田邦男: 冠動脈硬化症の疫学における高トリグリセライド血症の意義. *Therapeutic Research* 14: 531-558, 1993.
- 34) Iso H, et al: Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 153 (5) : 490-499, 2001.
- 35) 高脂血症診療ガイドライン: 日本動脈硬化学会編 1997.
- 36) Hata Y, et al; Working Committee on JAS Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias: Report of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemia in Japanese adults. *J Atheroscler Thromb* 9 (1) : 1-27, 2002.
- 37) Kitamura A, et al: High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 89 (6) : 2533-2539, 1994.
- 38) Maruyama C, et al: Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 10 (3) : 186-191, 2003.

- 39) 高血圧治療ガイドライン 2004 : 日本高血圧学会発行 2004.
- 40) Fujita T, et al : Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med* 69 (3) : 334-344, 1980.
- 41) Gaboury CL, et al : Metabolic derangements in nonmodulating hypertension. *Am J Hypertension* 8 : 870-895, 1995
- 42) Ogihara T, et al : Contribution of salt intake to insulin resistance associated with hypertension. *Life Sci* 73 : 509-523, 2003
- 43) Ridker PM, et al : C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events : an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 107 (3) : 391-397, 2003.
- 44) Sattar N, et al : Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108 (4) : 414-419, 2003.
- 45) Anand SS, et al ; Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups ; Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples Investigators: Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 108 (4) : 420-425, 2003.
- 46) Gerstein HC, et al : Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286 (4) : 421-426, 2001.
- 47) Mann JF, et al : Development of renal disease in people at high cardiovascular risk : results of the HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol* 14 (3) : 641-647, 2003.
- 48) 糖尿病性腎症に関する合同委員会報告. *糖尿病* 44 : 623, 2001.
- 49) Cullerton BF, et al : Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death : the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 131 (1) : 7-13, 1999.
- 50) Fang J, Alderman MH : Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 283 (18) : 2404-2410, 2000.
- 51) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 日本痛風・核酸代謝学会.
- 52) Shimomura I, et al : Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat : possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 2 (7) : 800-803, 1996.
- 53) Pischon T, et al : Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 291(14) : 1730-1737, 2004.
- 54) Ryo M, et al : Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 68 (11) : 975-981, 2004.
- 55) Kumada M, et al ; Osaka CAD Study Group : Coronary artery disease : Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23 (1) : 85-89, 2003.
- 56) Malik S, et al : Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 110 (10) : 1245-1250, 2004.
- 57) Hunt KJ, et al ; San Antonio Heart Study : National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 110 (10) : 1251-1257, 2004.
- 58) Isomaa B, et al : Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24 (4) : 683-689, 2001.
- 59) Lakka HM, et al : The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288 (21) : 2709-2716, 2002.
- 60) Ohnishi H, et al : Incidence of insulin resistance in obese subjects in a rural Japanese population : the Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Obes Metab* 7 (1) : 83-87, 2005.
- 61) 竹内 宏, 他 : 日本人におけるMetabolic Syndromeとインスリン抵抗性の検討—端野・壮瞥町研究—. *糖尿病* 46 (9) : 739-744, 2003.
- 62) 竹内 宏, 他 : 日本人の新診断基準によるメタボリックシンドロームの頻度と予後の検討—端野・壮瞥町研究— (投稿準備中)
- 63) Teramoto T : Impact of lifestyle changes on plasma lipid levels and ischemic disease. *Curr Atheroscler Rep* 3(1) : 1-2, 2001.
- 64) Morimoto A, et al : Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 350 (9093) : 1734-1737, 1997.
- 65) Fujita T, et al : Systemic and regional hemodynamics in patients with salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 16 (3) : 235-244, 1990.
- 66) Arvidsson E, et al : Effects of different hypocaloric diets on protein secretion from adipose tissue of obese women. *Diabetes* 53 (8) : 1966-1971, 2004.
- 67) Esposito K, et al : Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women : a randomized trial. *JAMA* 289 (14) : 1799-1804, 2003.
- 68) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 (9131) : 854-865, 1998.
- 69) Sone H, et al : HMG-CoA reductase inhibitor decreases small dense low-density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol in patients with type-2 diabetes. *Life Sci* 71 (20) : 2403-2412, 2002.
- 70) Pyorala K, et al ; Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) : Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome : subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 27 (7) : 1735-1740, 2004.

- 71) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288 (23) : 2981-2997, 2002.
- 72) Gress TW, et al: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 342 (13) : 905-912, 2000.
- 73) Julius S, et al; VALUE trial group: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 363 (9426) : 2022-2031, 2004.
- 74) Miyazaki Y, et al: Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor temocapril on insulin sensitivity and its effects on renal sodium handling and the pressor system in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 11 (8 Pt 1) : 962-970, 1998.
- 75) Andersson PE, Lithell H: Metabolic effects of doxazosin and enalapril in hypertriglyceridemic, hypertensive men. Relationship to changes in skeletal muscle blood flow. *Am J Hypertens* 9 (4 Pt 1) : 323-333, 1996.
- 76) Courtney CH, et al: Effect of the alpha-adrenergic blocker, doxazosin, on endothelial function and insulin action. *Metabolism* 52 (9) : 1147-1152, 2003.
- 77) Fliser D, et al; European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators: Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 110 (9) : 1103-1107, 2004.
- 78) Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 106 (6) : 672-678, 2002.
- 79) Parving HH, et al; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345 (12) : 870-878, 2001.
- 80) Brenner BM, et al; RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 (12) : 861-869, 2001.
- 81) Yusuf S, et al; HOPE Study Investigators: Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 286 (15) : 1882-1885, 2001.
- 82) Lindholm LH, et al; For the LIFE study group: Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 20 (9) : 1879-1886, 2002.
- 83) Freeman DJ, et al: Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 103 (3) : 357-362, 2001.

メタボリックシンドローム診断基準検討委員会

委員長	松澤 佑次		代田 浩之	日本循環器学会	
委員	池田 康夫	日本血栓止血学会	寺本 民生	日本動脈硬化学会	
	片山 茂裕	日本高血圧学会	中尾 一和	日本肥満学会	
	北 徹	日本動脈硬化学会	槇野 博史	日本腎臓学会	
	久木山清貴	日本循環器学会	宮崎 滋	日本肥満学会	
	齋藤 康	日本動脈硬化学会	山田 信博	日本糖尿病学会	
	島本 和明	日本高血圧学会	オブザーバー	藤田 敏郎	日本内科学会
	清野 裕	日本糖尿病学会	事務局	中村 正	
				船橋 徹	

1. 基本的考え方

2型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食(とくに高脂肪食) 運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子および加齢が加わり発症する。1型糖尿病では、インスリンを合成・分泌するランゲルハンス島細胞の破壊・消失がインスリン作用不足の主要な原因である。糖尿病の診断は1時点での血糖値のみからは行わず、「型」の判定にとどめ、別の日に行なった検査や他の自覚的所見も合わせて糖尿病と診断する。無治療な糖尿病における持続的高血糖は細小血管症や大血管症を引き起こし健康寿命の短縮を来す。糖尿病治療の目標は、健康な人と代わらない日常生活の質(QOL)の維持と健康な人と変わらない寿命の確保である。

2. 診断方法及び診断基準

型の判定 (一時点での高血糖の存在確認)

- | | |
|---|---|
| <p>1. 早朝空腹時血糖値が 126mg/dL 以上
または
2. 75gOGTT で2時間値が 200mg/dL 以上
または
3. 随時血糖値が 200mg/dL 以上</p> | <p>4. 早朝空腹時血糖値が 110mg/dL 未満
および
5. 75gOGTT で2時間値が 140mg/dL 未満</p> |
|---|---|

「糖尿病型」
糖尿病型・正常型どちらにも属さない場合は「境界型」と判定する

糖尿病の診断 (慢性的な高血糖の存在確認)

別の日に行なった検査で「糖尿病型」を再確認
または

- 1回の検査が「糖尿病型」であって、次の1)から4)のいずれかを満たす場合
- 1) 糖尿病の典型的な症状(口渴、多飲、多尿、体重減少)がある
 - 2) 同時に測定したHbA1c値が6.5%以上
 - 3) 確実な糖尿病網膜症がある場合
 - 4) 過去に「糖尿病型」を示したデータがある場合

糖尿病と診断

空腹時血糖値および75gOGTTによる判定区分は右の通りである。境界型の中には糖尿病の発症過程または改善過程にある病態が混在する。その病態として、インスリン分泌障害が主たるものと、インスリン抵抗性増大が主たるものがあり、後者にはメタボリックシンドロームを呈するものが多い。

空腹時血糖値および75gOGTTによる判定区分

