

## 第2回 健診・保健指導の在り方に関する検討会

# メタボリックシンドロームの診断にかかる 国際動向と腹囲基準の在り方について

国立国際医療研究センター  
糖尿病・代謝症候群診療部長  
野田光彦

2011年 12月 27日 (火)

於 東京、厚生労働省 専用第21会議室

1. 歴史的背景

2. メタボリックシンドロームとは

3. 種々の診断基準とポイント

4. 国際的動向(わが国を含む)

5. 私見

# 歴史的背景

## 2つのSyndrome X

1973年 Kemp HG Jr.: *Am J Cardiol* 32: 375, 1973

in an editorial, introduced the term ‘syndrome X’ to indicate the uncertain etiology of chest pain in patients who had a positive exercise ECG suggestive of myocardial ischemia but on coronary arteriograms had normal coronary arteries → ‘**cardiac**’ syndrome X

1988年 Reaven GM: *Diabetes* 37: 1595, 1988

in his Banting Lecture, used the same term ‘syndrome X’ to describe a metabolic syndrome characterized by glucose intolerance, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension and coronary artery disease.

→ ‘**metabolic**’ syndrome X

# メタボリックシンドローム



多様な側面（Multiple Risk Factor Syndrome）

肥満（中心性肥満、内臓肥満）

インスリン抵抗性

心血管・脳血管疾患等

アディポサイトカイン

炎症反応

...

高血糖(含 境界型)

高血圧

高中性脂肪血症  
/低HDL-C血症

高尿酸血症

病態の本質は？

肥満？  
インスリン抵抗性？  
炎症反応？  
過食？ 運動不足？  
アディポサイトカイン？  
etc.

脂肪肝

喫煙

高LDL-C血症

冠動脈疾患  
/脳卒中

男性



# Multiple Risk Factor Syndromeの系譜

シンドローム X Syndrome X	死の四重奏 Deadly Quartet	インスリン抵抗性 症候群 Syndrome of Insulin Resistance	内臓脂肪症候群
Reaven GM <i>Diabetes</i> 1988	Kaplan NM <i>Arch Intern Med</i> 1989	DeFronzo RA <i>Diabetes Care</i> 1991	松沢佑次 日本内科学会雑誌 1992
	上半身肥満	肥満	内臓脂肪蓄積
インスリン抵抗性			インスリン抵抗性
高インスリン血症	高インスリン血症	高インスリン血症	
耐糖能異常	耐糖能異常	2型糖尿病	耐糖能異常
高血圧	高血圧	高血圧	高血圧
高中性脂肪血症	高中性脂肪血症	脂質異常症	脂質異常症
低HDL-C血症			
		動脈硬化性 心血管病	

1. 歴史的背景

2. メタボリックシンドロームとは

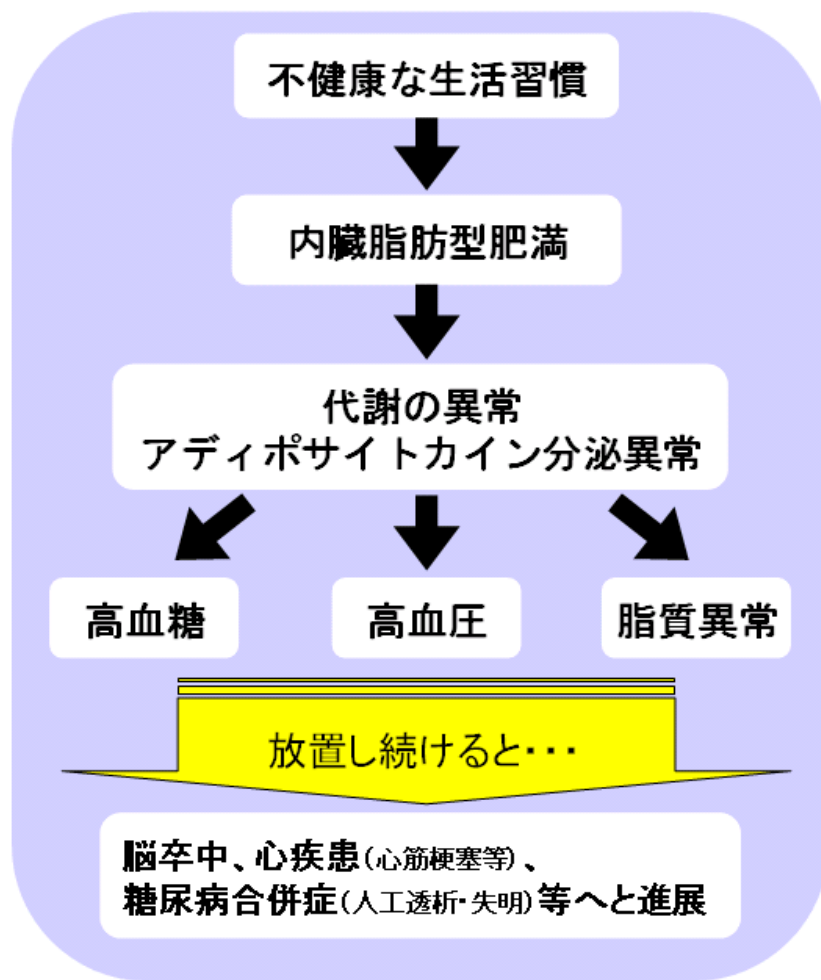
3. 種々の診断基準とポイント

4. 国際的動向(わが国を含む)

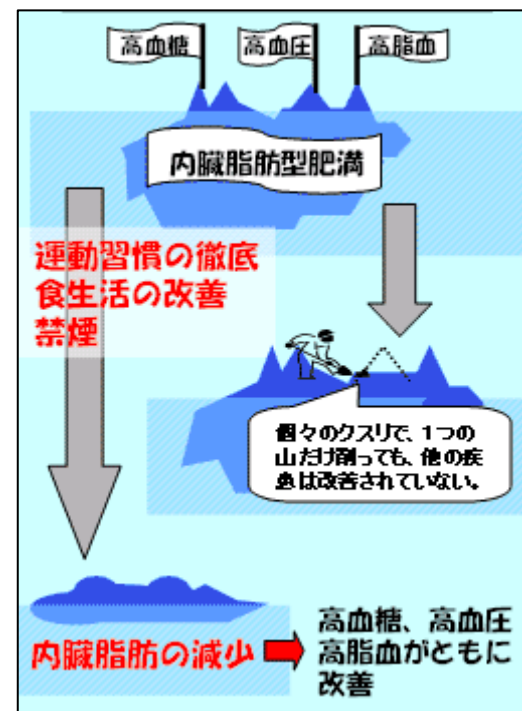
5. 私見

# メタボリックシンドローム = 多様な側面 (Multiple Risk Factor Syndrome)

## メタボリックシンドローム (内臓脂肪症候群) の概念



メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)を標的とした対策が有効と考えられる根拠





1. 歴史的背景
2. メタボリックシンドロームとは
3. 種々の診断基準とポイント
4. 国際的動向(わが国を含む)
5. 私見

# メタボリックシンドロームの定義・診断基準の推移 ～2005年頃まで

1999 WHO (World Health Organization)

1999 EGIR

(European Group for the study of Insulin Resistance)

2001 NCEP-ATPIII

(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)

[2002 EGIR]

2003 AACE (American Association of Clinical Endocrinologists)

2004 NCEP-ATPIIIへの提案

(2003年のADAの空腹時血糖値の変更を受けた提案)

2005 AHA/NHLBI

(American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute)

(前年のNCEP-ATPIII、WHO、AACEの診断基準の比較から、  
NCEP-ATPIIIの改変に基づく提案)

# メタボリックシンドロームの診断基準の推移-1

WHO(世界保健機関)(1999年)

危険因子	診断基準
<ul style="list-style-type: none"> <li>・2型糖尿病</li> <li>・耐糖能異常</li> <li>・インスリン抵抗性</li> </ul> <p style="text-align: center;">+</p>	<p>少なくとも 1個</p> <p style="text-align: center;">+</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・高血圧</li> <li>・肥満(W/H比 or BMI)</li> <li>・高中性脂肪血症 ／低HDL-C血症</li> <li>・微量アルブミン尿</li> </ul>	<p>少なくとも 2個</p>

NCEP-ATPⅢ(2001年、2004年)  
(米国コレステロール教育プログラム成人治療委員会)

危険因子	診断基準
<ul style="list-style-type: none"> <li>・内臓肥満(ウエスト周囲長) 男性(&gt;102 cm) 女性(&gt;88 cm)</li> <li>・中性脂肪(<math>\geq 150</math> mg/dl)</li> <li>・HDL-C 男性(&lt;40 mg/dl) 女性(&lt;50 mg/dl)</li> <li>・血圧(<math>\geq 130/85</math> mmHg)</li> <li>・空腹時血糖値 (<math>\geq 110</math> mg/dl; 2001年) (<math>\geq 100</math> mg/dl; 2004年)</li> </ul>	<p>少なくとも 3個</p>

# メタボリックシンドロームの診断基準の推移-2

**EGIR (Insulin Resistance Syndrome) (1999年、2001年)**  
 (European Group for the Study of Insulin Resistance: 欧州インスリン抵抗性研究会)

危険因子	診断基準
<ul style="list-style-type: none"> <li>・高インスリン血症</li> </ul>	必須
+	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>・IFG or IGT (糖尿病を除く)</li> <li>・高血圧(治療中を含む)</li> <li>・肥満(腹囲)</li> <li>・高中性脂肪血症 ／低HDL-C血症 (治療中を含む)</li> </ul>	少なくとも 2個

**AACE (Insulin Resistance Syndrome) (2003年)**  
 (American Association of Clinical Endocrinologists: 米国臨床内分泌学会)

危険因子	診断基準
<ul style="list-style-type: none"> <li>・IFG or IGT (糖尿病を除く)</li> </ul>	必須
+	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>・内臓肥満(BMI <math>\geq 25</math>)</li> <li>・中性脂肪(<math>\geq 150</math> mg/dl) and HDL-C 男性(&lt;40 mg/dl) 女性(&lt;50 mg/dl)</li> <li>・血圧(<math>\geq 130/85</math> mmHg)</li> </ul>	少なくとも 1個

**Note:** 以上の基準は、いずれも「肥満」に関する項目（ウエスト周囲長）は必須条項ではない。（選択項目）

## ポイント:

- ・内臓肥満を拘束条件とするか独立の1項目とするか
- ・糖尿病そのものを含めるか否か
- ・既にその疾患に関して薬物治療中の者を含めるか否か
- ・HDL-CとTGを別に扱うかorとするか  
(TGとHDL-Cは逆相関し、両者の関係は運動やインスリン抵抗性と関係する)
- (・LDL-Cに関して: LDL-C以外のリスクを扱う; LDL-Cは内臓脂肪やインスリン抵抗性との関係が他の検査項目に比し比較的少ない)
- ・HDL-Cの基準を男女で異なったものとするか否か
  
- ・各検査項目の数値基準をどうとるか
- ・身体指標(ウエスト周囲長など)の基準をどうとるか

1. 歴史的背景
2. メタボリックシンドロームとは
3. 種々の診断基準とポイント
4. 国際的動向(わが国を含む)
5. 私見

# メタボリックシンドロームの定義・診断基準に関する2005年頃以降の動き

○ 米国

○ ヨーロッパ

# 直近の動向

「メタボリックシンドロームを調和させる」  
(Harmonizing the Metabolic Syndrome)  
共同暫定声明 (IDF、NHLBI、AHA、World Heart Federation、International  
Atherosclerosis Society、International Association for the Study of Obesity)

*Circulation. 2009;120:1640-1645*



# 下記の5項目のうち3項目が該当すれば メタボリックシンドロームと診断

(ウエストに関する記述を除けばAHA/NHLBI2005と同じ)

項目	基準
ウエスト周囲長増加	集団や国ごとに独自の基準を採用
中性脂肪高値	150mg/dl以上
HDL-C低値	男性:40mg/dL未満 女性:50mg/dL未満
血圧上昇	収縮期血圧:130mmHg以上 および/または 拡張期血圧:85mmHg以上
空腹時血糖高値	100mg/dL以上

ウエスト基準以外は薬物治療中を含む

- 腹囲についてはデータが集積されるまで、暫定的に集団別・国別の基準を用いるものとしている。
- 日本のウエストのカットオフ値については、日本人を含むIDFの値(男性90cm以上、女性80cm以上)と日本肥満学会の値(男性85cm以上、女性90cm以上)を併記して紹介している。
- ウエスト周囲長を、プライマリーケアの場における有用なスクリーニングツールとして用いることを引き続き推奨する、としている。

# わが国では.....

メタボリックシンドローム わが国の診断基準  
下記8学会による (2005年4月)

日本内科学会

日本肥満学会

日本動脈硬化学会

日本糖尿病学会

日本高血圧学会

日本循環器学会

日本腎臓病学会

日本血栓止血学会

# 日本の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 $\geq 85$ cm 女性 $\geq 90$ cm
(内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100$ cm <sup>2</sup> 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	$\geq 150$ 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	$\geq 130$ mmHg
拡張期血圧	$\geq 85$ mmHg
空腹時高血糖	$\geq 110$ 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，軽呼気時，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。

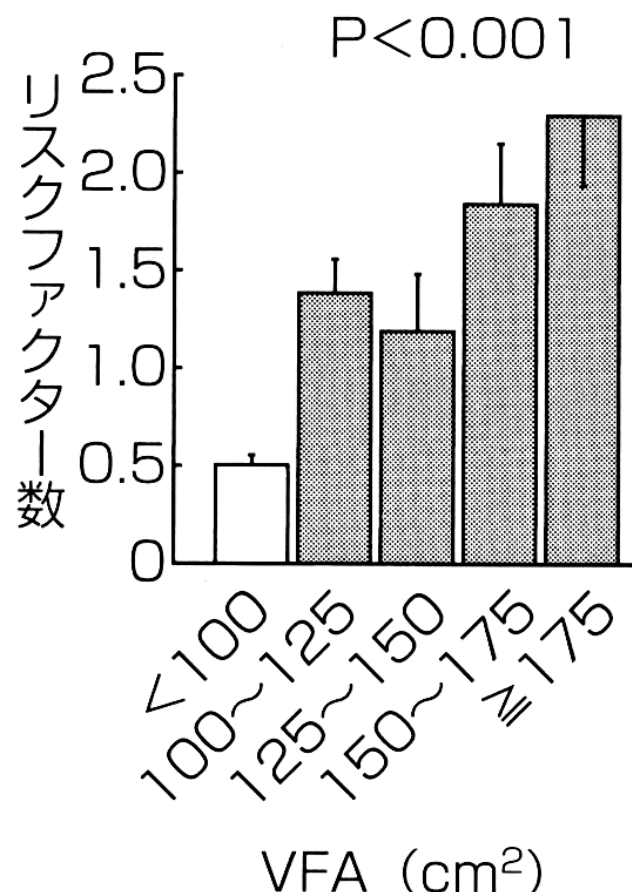
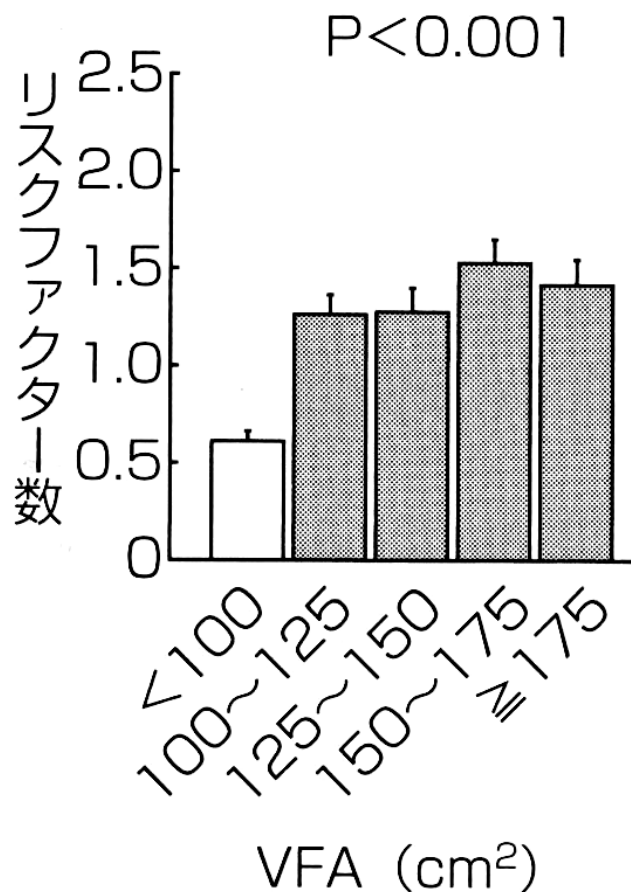
\* 糖尿病，高コレステロール血症の存在はメタボリックシンドロームの診断から除外されない。

# 内臓脂肪面積とリスク因子保有数の関係

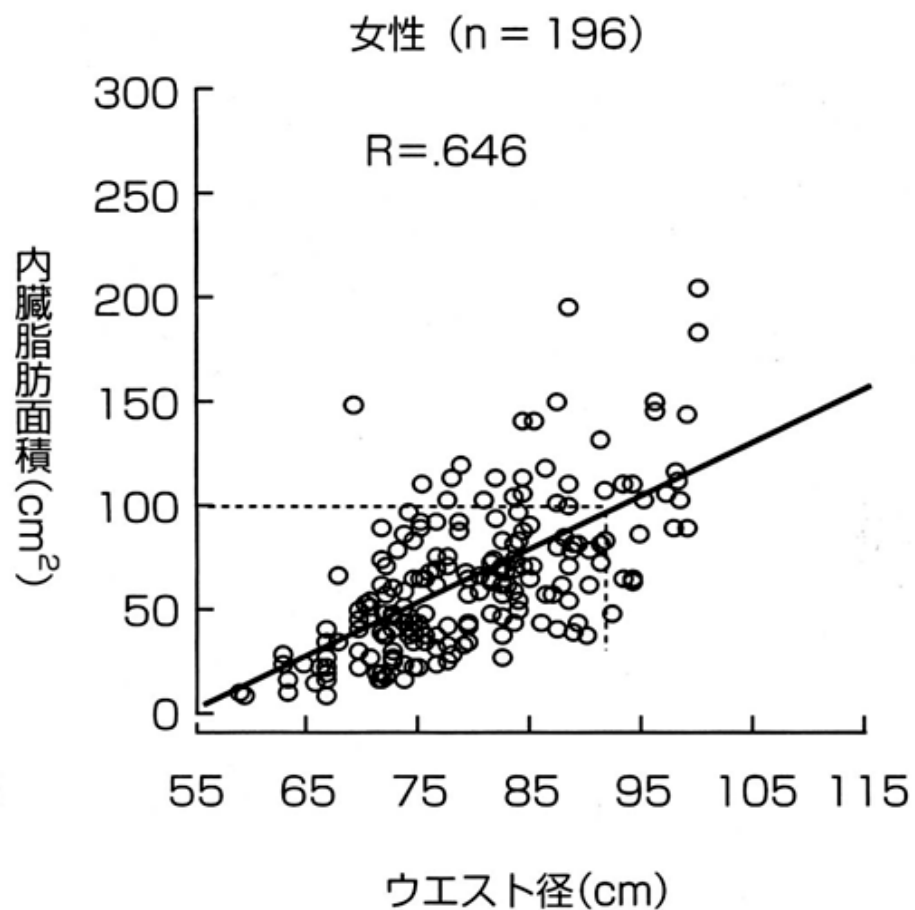
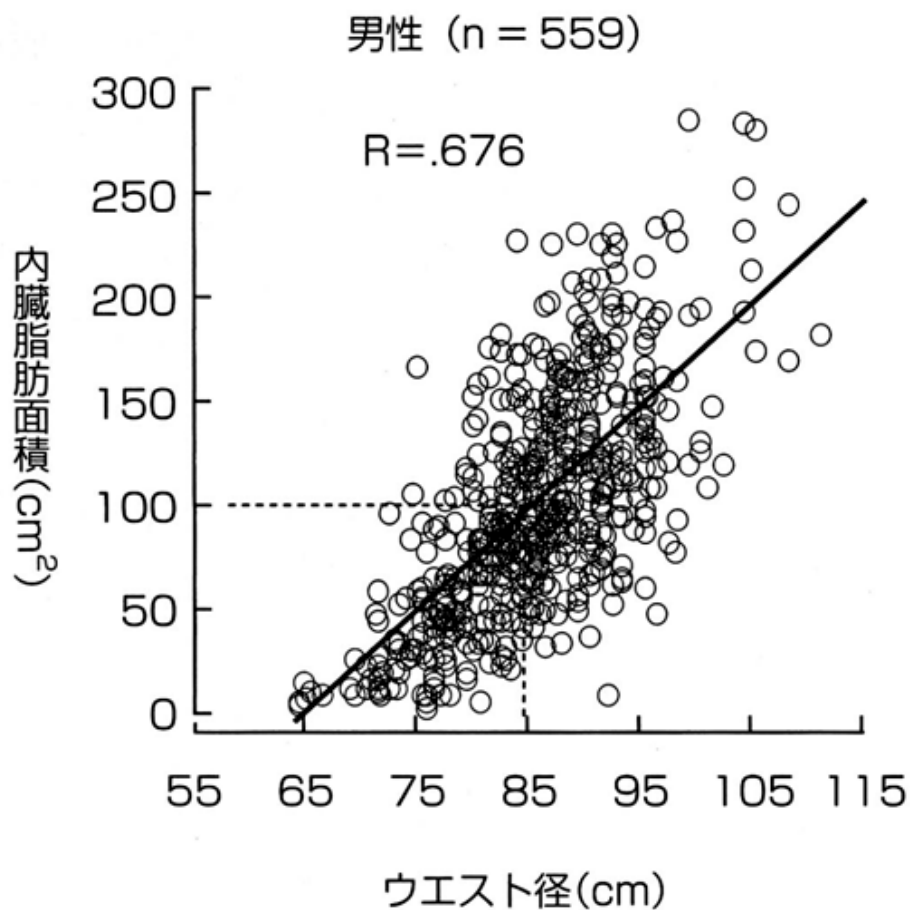
内臓脂肪面積 (VFA) と今回の診断基準によるリスク因子数  
Kruskal-Wallis検定 (Mean±SE)

男性 (n=479)

女性 (n=181)



# 内臓脂肪面積とウエスト周囲長の関係

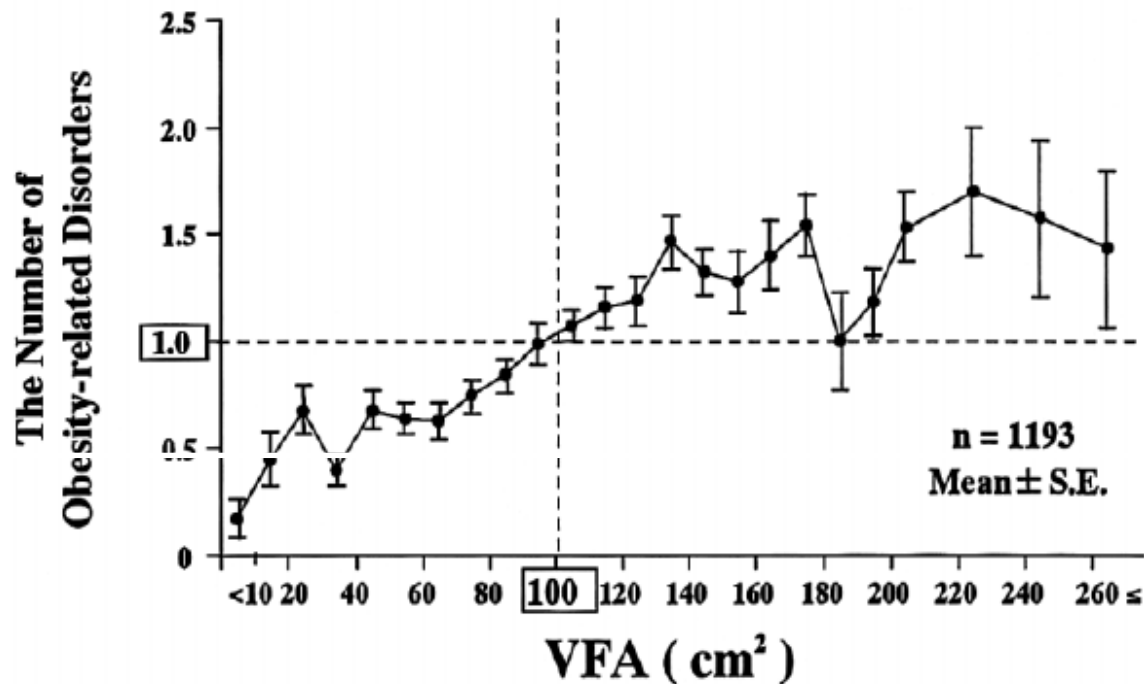


以上は日本肥満学会の肥満症についての腹囲基準の決定とほぼ同様である。

## New Criteria for 'Obesity Disease' in Japan

The Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan,  
Japan Society for the Study of Obesity

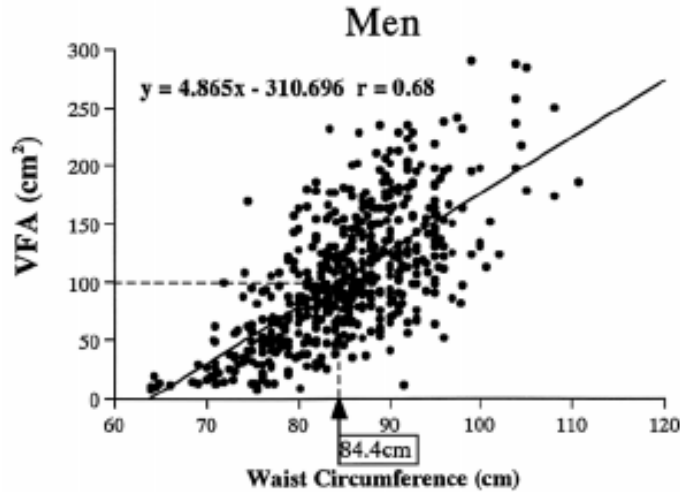
*Circ J* 2002; **66**: 987 –992



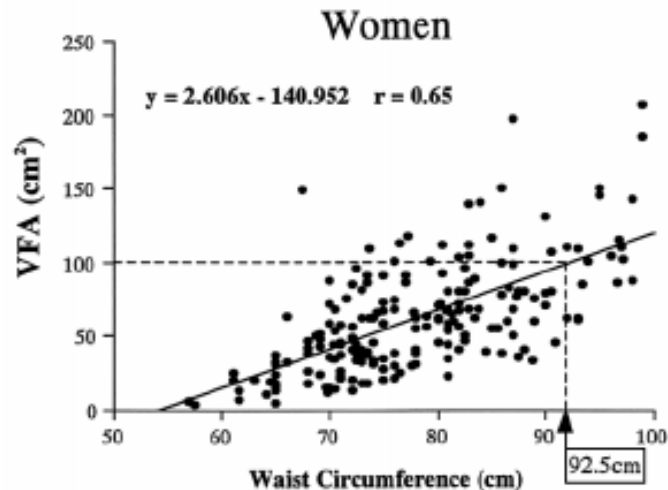
# New Criteria for 'Obesity Disease' in Japan

The Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan,  
Japan Society for the Study of Obesity

*Circ J* 2002; **66**: 987 –992



男性 559人



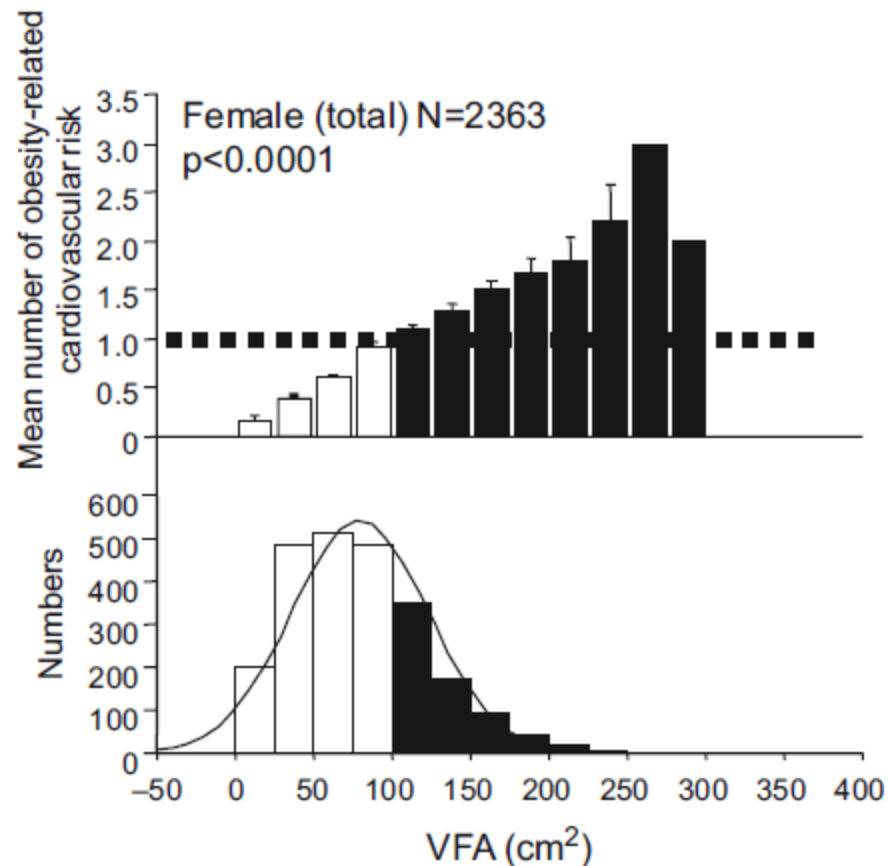
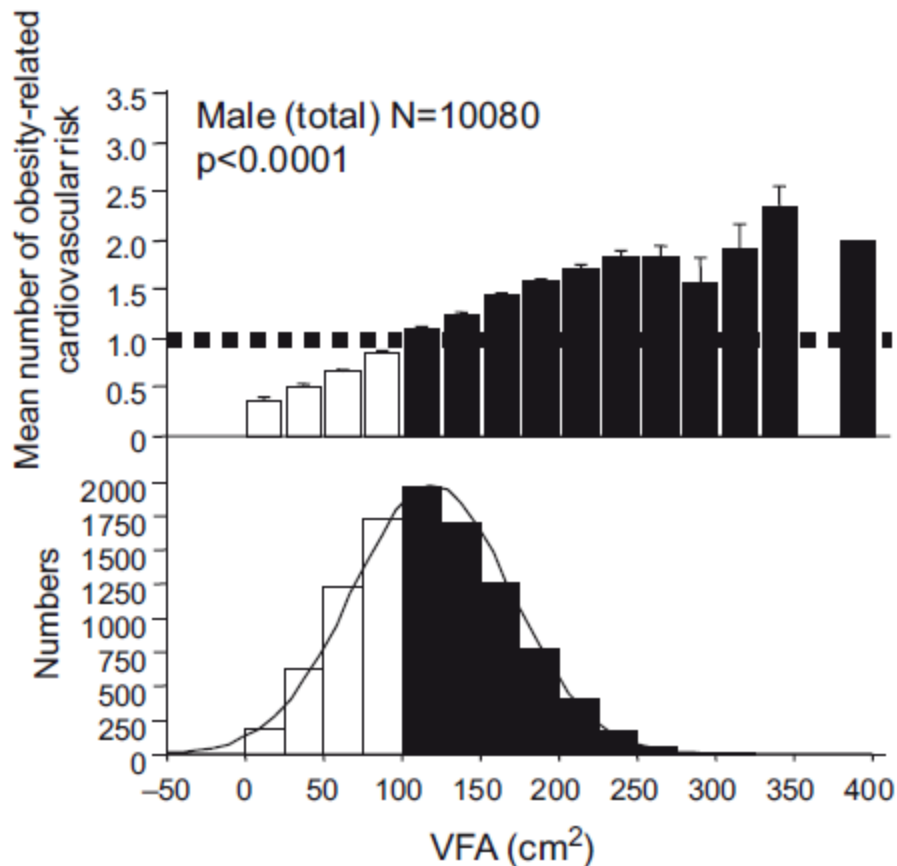
女性 196人

## 問題点

- ① 内臓脂肪100cm<sup>2</sup>のカットオフの根拠
- ② 内臓脂肪と腹囲との対応の信頼性  
(解析の対象とした人数(n))
- ③ 推定式の応答変数(y軸)、説明変数(x軸)が逆ではないか

# 内臓脂肪面積とリスク因子保有数の関係

## VACATION-J study (大阪大学内科・人間ドック学会グループ)

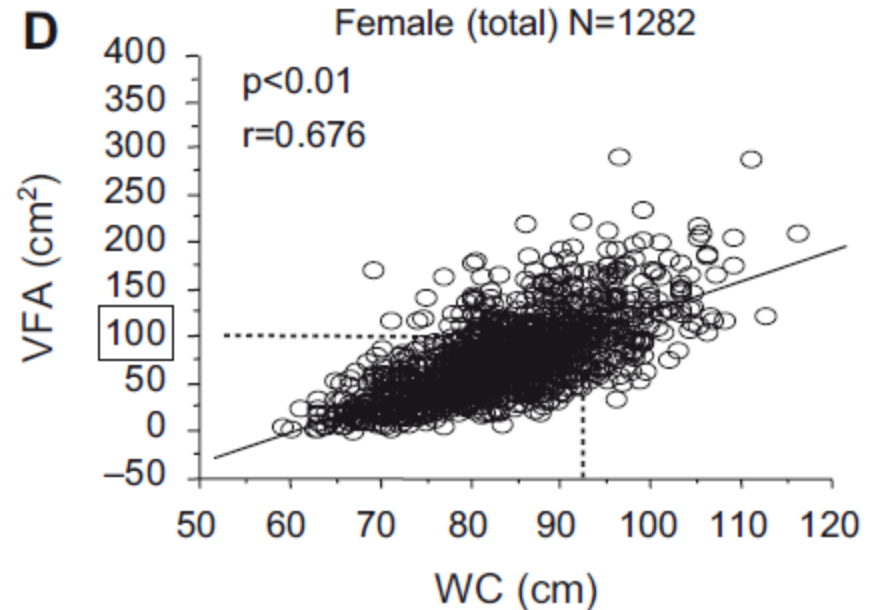
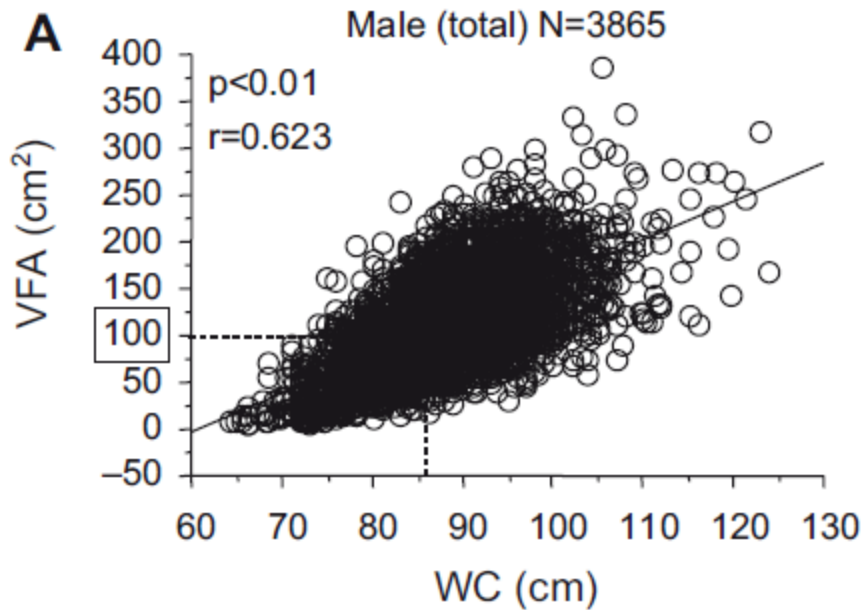


Hiuge-Shimizu et al: *Annals of Medicine*, 2010; Early Online, 1–11



# 内臓脂肪面積とウエスト周囲長の関係

## VACATION-J study (大阪大学内科・人間ドック学会グループ)



Hiuge-Shimizu et al: *Annals of Medicine*, 2010; *Early Online*, 1–11

1. 歴史的背景
2. メタボリックシンドロームとは
3. 種々の診断基準とポイント
4. 国際的動向(わが国を含む)
5. 私見

メタボリックシンドロームの概念は、世界的な肥満者の増加(と、それに伴って推定される、インスリン抵抗性高値者の増加)を基盤として、また、高LDL-コレステロール血症や高血圧の薬物療法が(とくに前者がスタチン系薬により)容易になったことにより、インスリン抵抗性(インスリン分泌不全に相対する糖尿病リスク軸)や、高LDL-コレステロール血症と直交するリスク軸を示す概念として、自ずと導き出されたもの。

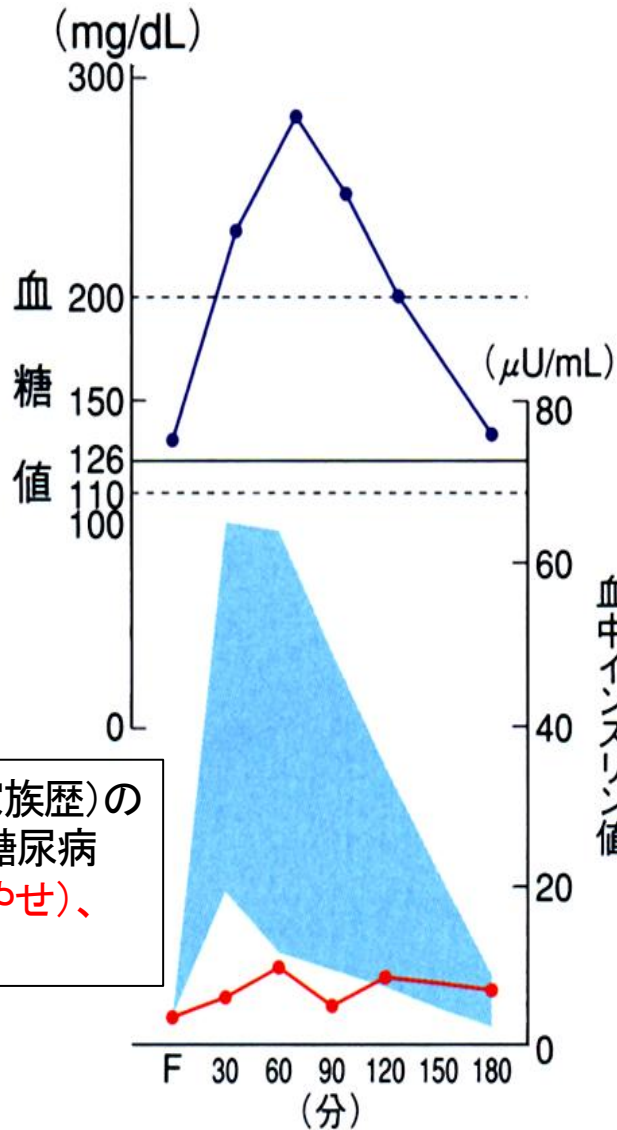
循環器(とくに動脈硬化、脂質代謝)を専門にするグループと、糖尿病を専門にするグループとが、それぞれに概念形成をしてきたが、両者の契機や力点の置き方は異なる。

前者: LDL-コレステロール以外のリスクで、循環器病の危険因子  
—リスク因子集積

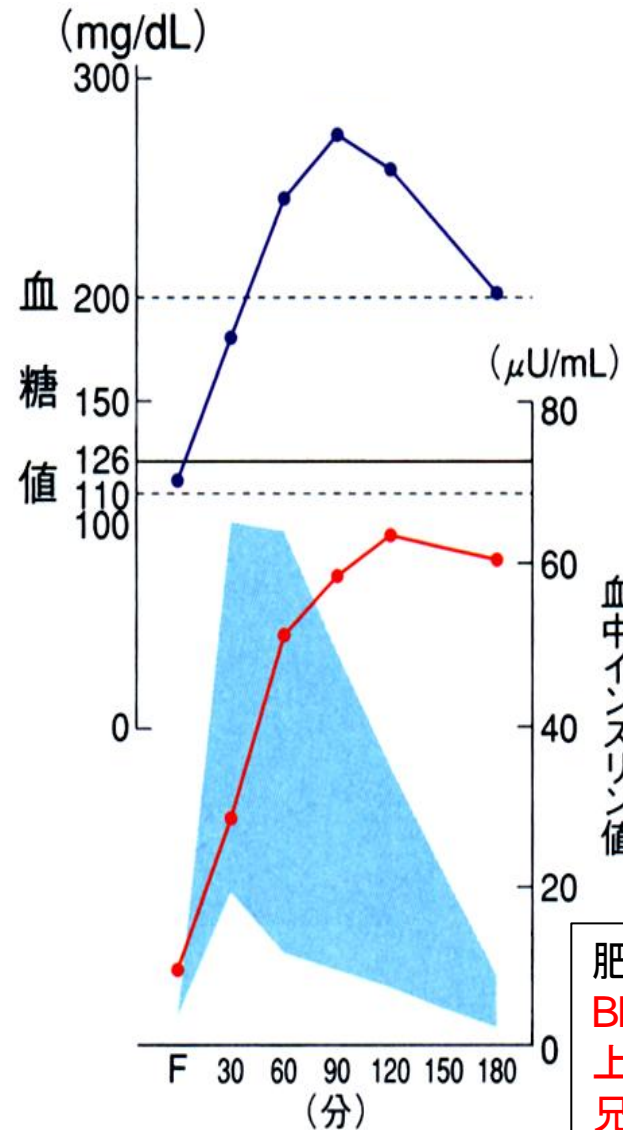
後者: インスリン分泌不全に相対するリスクで、糖尿病、循環器病の危険因子  
—内臓脂肪蓄積

現在では2009年のCirculationによるものが、国際的には暫定合意となっているが、ある程度許容に富んだものである。

# 高血糖の多様性—75g経口糖負荷試験



遺伝負荷(家族歴)のあるやせ型糖尿病  
 BMI=18.1(やせ)、  
 兄:糖尿病

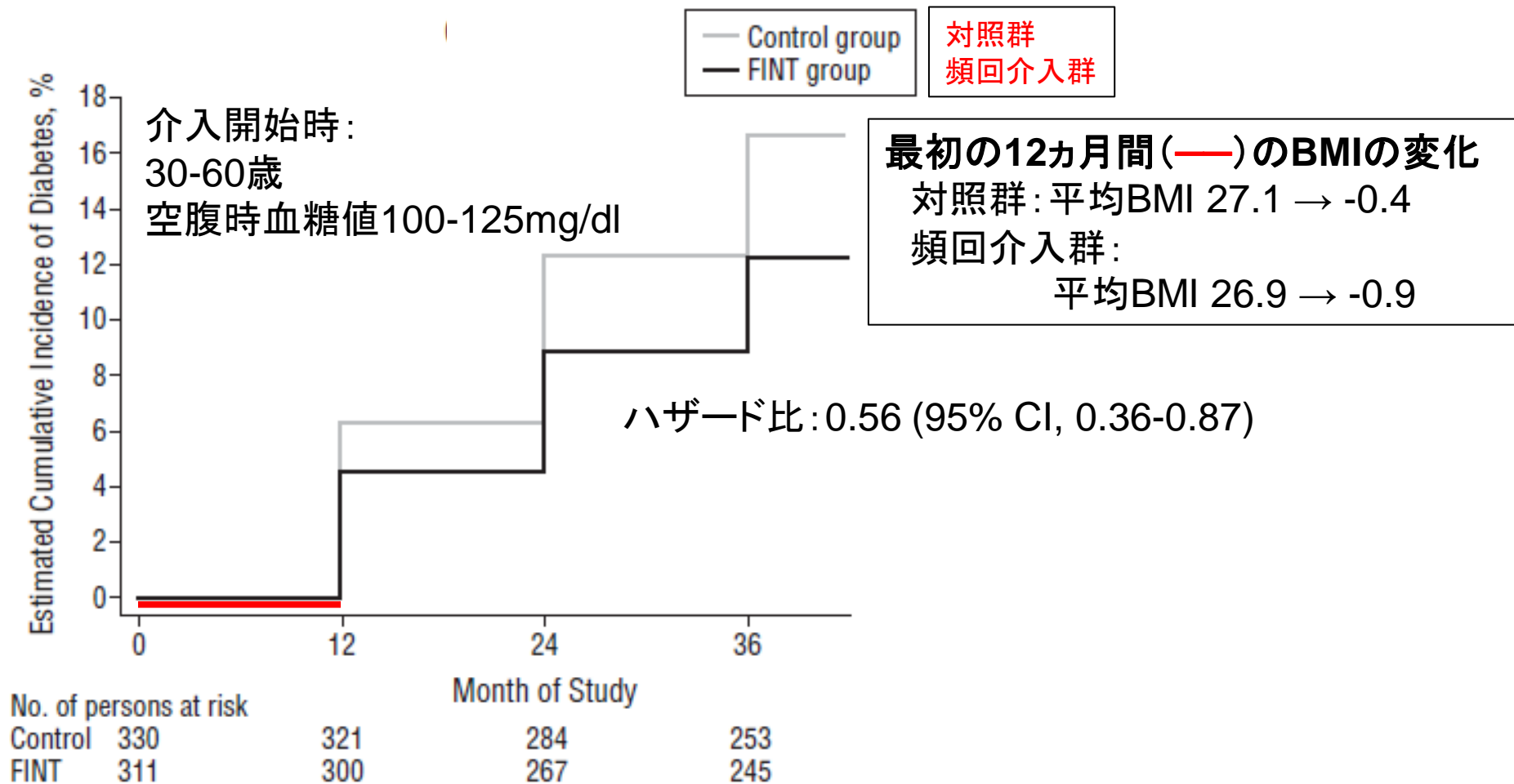


肥満を有する糖尿病  
 BMI=34.7(肥満2度  
 上限)、父:心筋梗塞、  
 兄:肥満

下のグラフの囲み部分は血中インスリン値の基準範囲を示す。いずれも壮年男性

ウエスト基準はmodifiable(変更可能)な対象を見いだすためのもの。

## 2型糖尿病発症抑制に対する介入の効果 Zensharen Study (BMI $\geq 24$ を対象)



ウエスト周囲長をリスク因子保有数(例えば2)を有することに対するROC曲線(感度+特異度が最大、等)で決定することも多いが、これには問題点もある。

感度( $a/(a+c)$ )+特異度( $d/(b+d)$ )を最大にするウエスト閾値(78cm;女性)を採用した場合(例)

	リスク因子2~4	リスク因子0~1	
ウエスト $\geq$ 閾値	24...a	56...b	80
ウエスト<閾値	16...c	188...d	204
	40...(a+c)	244...(b+d)	284

個々のリスクに対する  
対策が必要

Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T, Tanaka H, Kadowaki T. *Diabetes Care*. 2006;29:1123–1124

有病率(リスク因子 $\geq 2$ である者の割合)が低いと検査陽性者(ウエスト $\geq$ 閾値)である者全体をみた場合の平均リスク因子数は大きく下がる。  
病態とそれへの介入手法に基づいた閾値であるべき。

# ベトナムにおける住民調査



## ハノイ

(ベトナムの首都、ベトナム第2の都市;人口約650万人)

調査総数1205名(男性 369名、女性 836名)

男性 30-54歳 214名 BMI 22.8(2.9) 腹囲 79.0(8.0)  
55-69歳 155名 BMI 22.9(3.3) 腹囲 79.2(8.2)

女性 30-54歳 512名 BMI 22.6(2.8) 腹囲 75.1(6.8)  
55-69歳 324名 BMI 23.5(3.0) 腹囲 77.8(7.2)

## タイビン省

(ハノイから約100km離れた農村地域;人口約200万人)

調査総数1697名(男性 644名、女性 1053名)

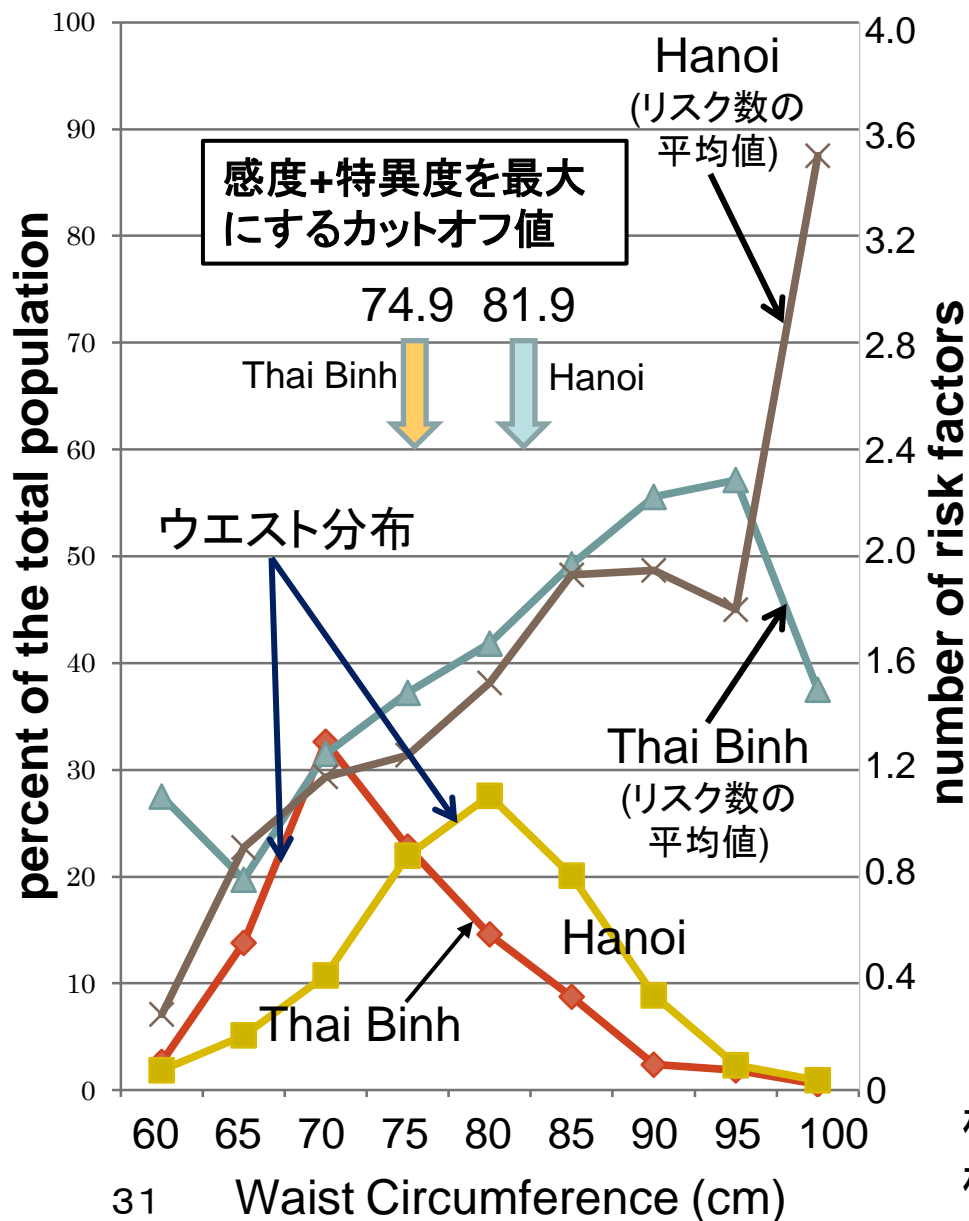
男性 30-54歳 377名 BMI 20.8(2.5) 腹囲 74.1(7.3)  
55-69歳 267名 BMI 20.9(2.8) 腹囲 74.5(8.5)

女性 30-54歳 695名 BMI 20.4(2.7) 腹囲 70.9(6.6)  
55-69歳 358名 BMI 20.8(3.0) 腹囲 72.5(8.1)

\* BMI、腹囲の数値は、平均値(標準偏差)を示す。

# ベトナムにおける住民調査

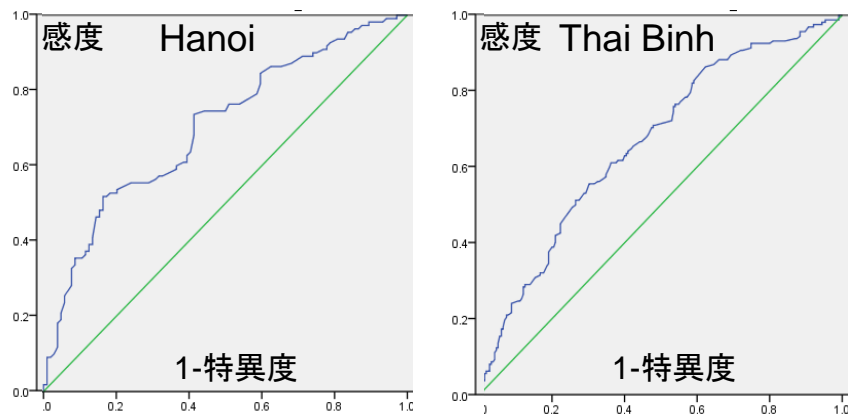
Vietnam (Men; 30-55yrs)



同じウエスト周囲長でもその集団(例えば生活レベルの異なる国の住民)によりリスク因子数は異なる。

この関係とは別に、ROCによれば集団の分布によってそのカットオフ値は異なってくる。

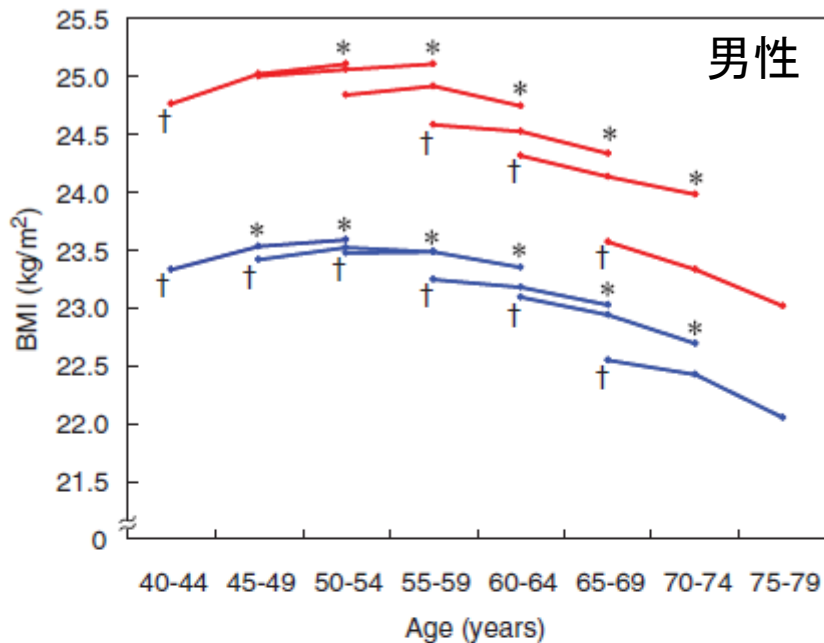
したがって、国や民族、あるいは時代が異なれば、ROC解析によれば、最適なウエスト周囲長は異なってくるため、それぞれに決定する必要が出てくる。



梶尾 裕、松下由実、他：国際医療研究開発費  
梶尾班；unpublished data



Men

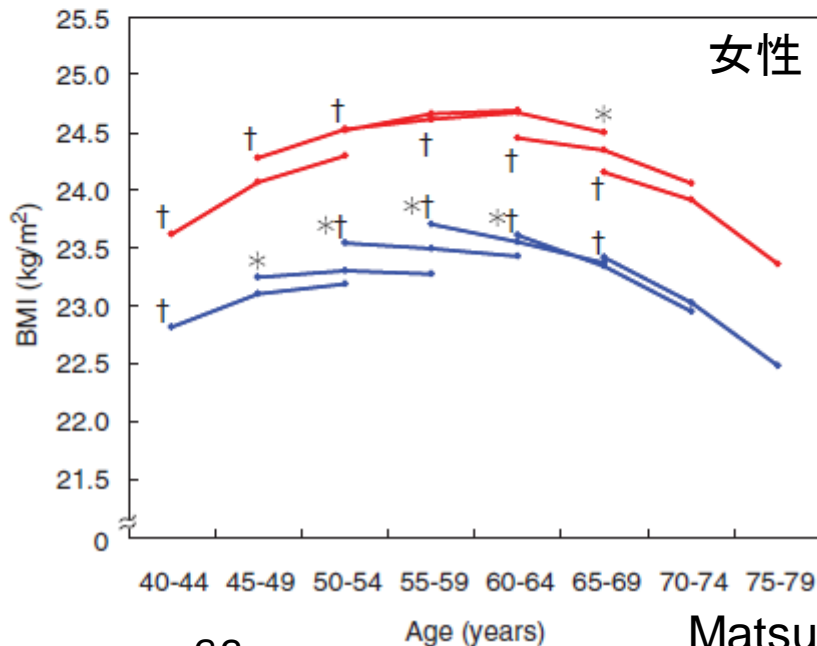


JPHC研究において、1990～93年に各々の年齢層にあった者の、その5年後、10年後のBMIの推移

青：沖縄以外、赤：沖縄地域

女性は1970年以降、各年代で平均BMIが減少しているが、国民健康・栄養調査による肥満者(BMI $\geq$ 25)の割合は大きくは変動していない。一方、やせの者(BMI $<$ 18.5)の割合は増加している。

Women



ROCによる決め方では、時代とともに基準を変えることになるのみならず、仮に介入が成功して全体の分布が変われば、新たな基準が必要になることになる(1970年以降の女性の体型変化は、いわば社会的介入である)。

私見の最後に:

腹部肥満はインスリン抵抗性の上流にあると考えられる。また、内臓肥満は原因であって、他の指標と同列に並べることには違和感がある。

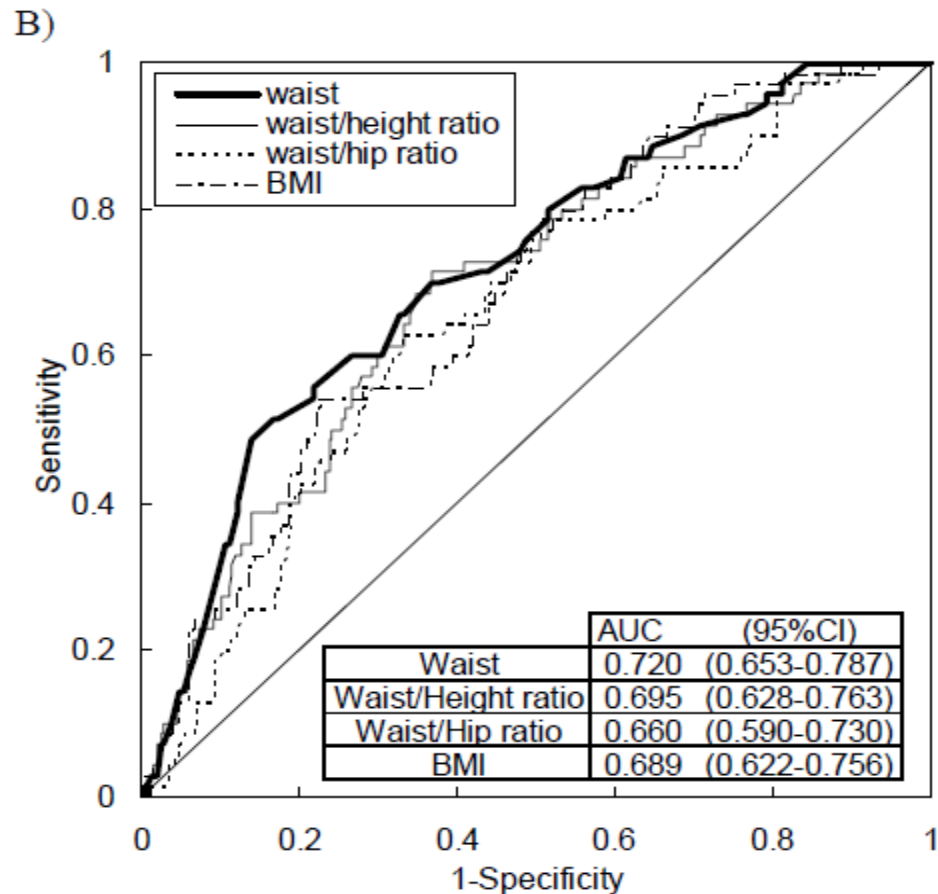
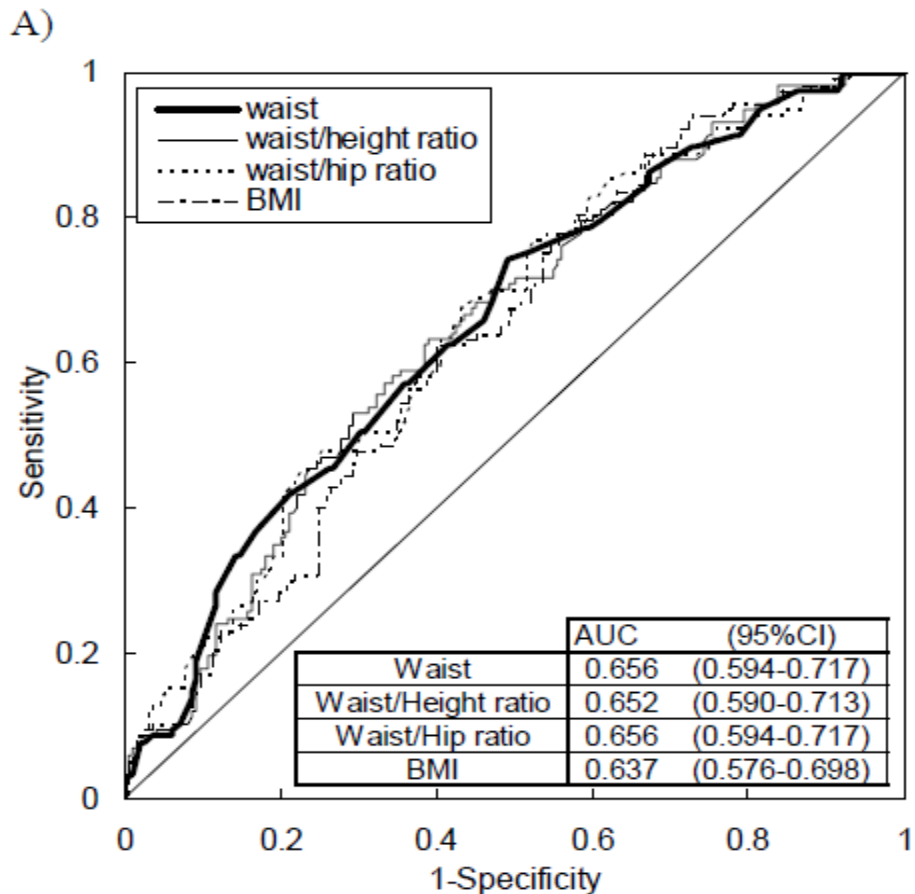
内臓脂肪面積もウエスト周囲長も、連続変数であるが、どこかでの線引きは必要であろう。

しかし、例えば、日本肥満学会の、次のステップとして、女性の内臓脂肪面積の閾値を感度・特異度に基づき70cm<sup>2</sup>に下げる動きには、前項で述べたことから、個人的には賛同しない。

# 参考1. JPHC研究における長野県佐久の一部での検討

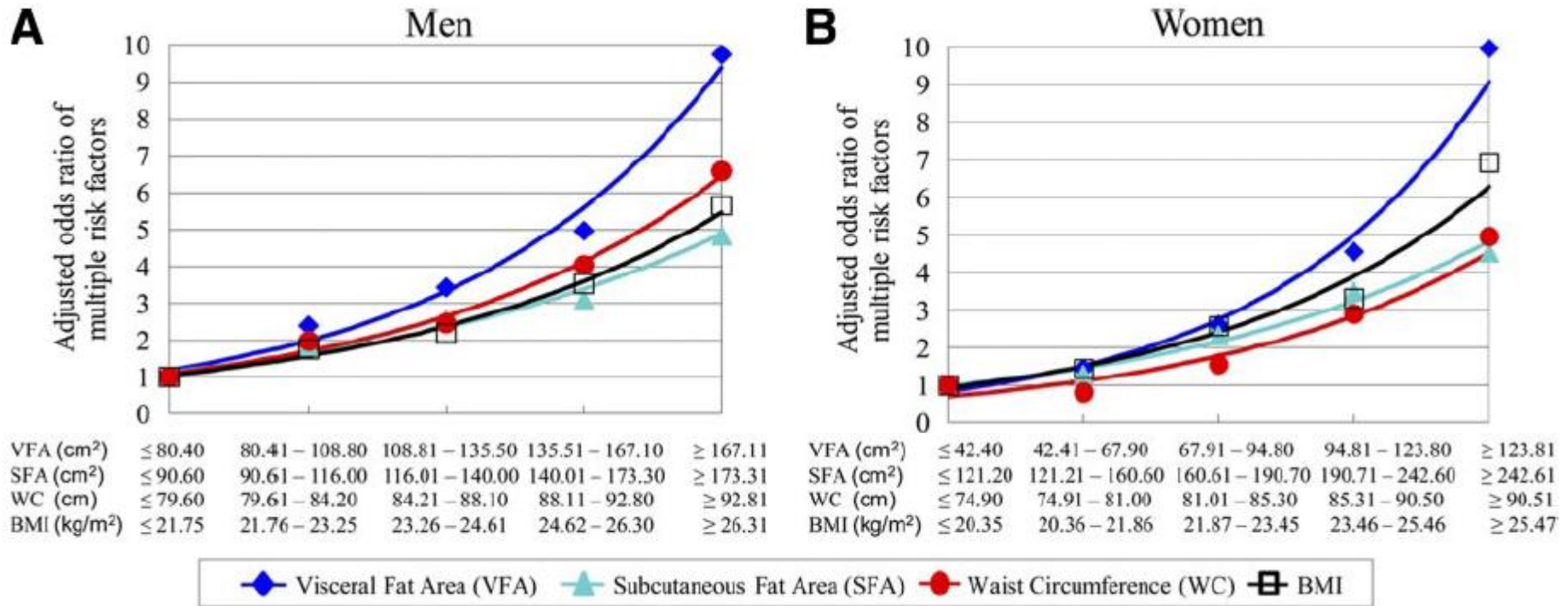
男性

女性



Kato et al: *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 (2):223-228

## 参考2. 日立健康研究における各指標とIDF/NHLBI基準によるリスク集積との関係



*Diabetes Care 33:2117–2119, 2010*