

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所であり、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られる。

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>30)</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要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・壮警町研究において, 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果では, 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<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るべきである。

#### (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。

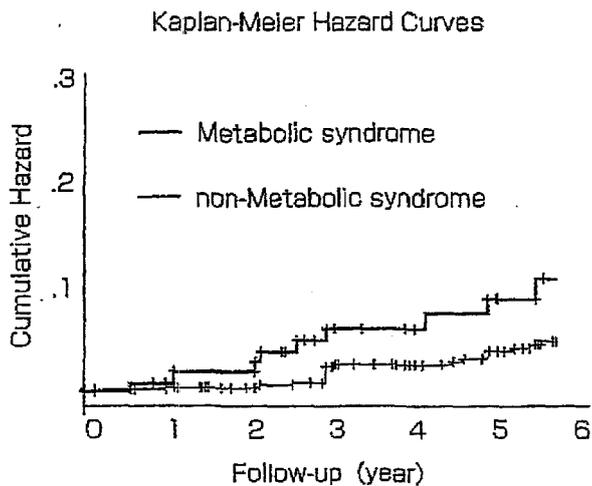
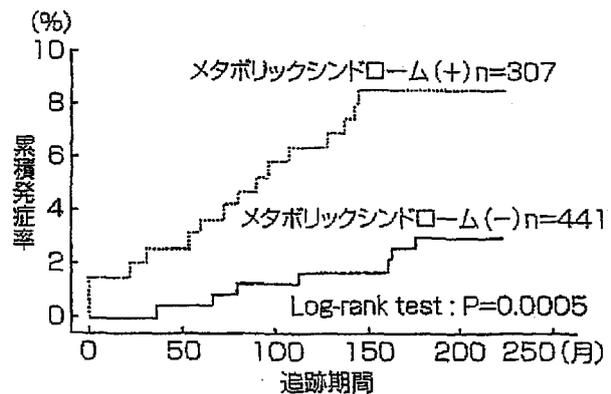


図3. 端野・壮警町研究におけるメタボリックシンドロームの有無と心血管のイベント

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)

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し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<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

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<sup>68)</sup>。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<sup>69)</sup>、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<sup>44,70)</sup>。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<sup>71,72)</sup>。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<sup>73-76)</sup>。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<sup>77-80)</sup>。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<sup>81-83)</sup>。

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](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) Poulriot 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) 荻田仁志, 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・壮警町研究—. *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・壮警町研究—(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 (EUTOPLA) 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	寺本 民生	日本動脈硬化学会
	片山 茂裕	中尾 一和	日本肥満学会
	北 徹	榎野 博史	日本腎臓学会
	久木山清貴	宮崎 滋	日本肥満学会
	齋藤 康	山田 信博	日本糖尿病学会
	島本 和明	オブザーバー 藤田 敏郎	日本内科学会
	清野 裕	事務局 中村 正	
		船橋 徹	

1. 基本的考え方

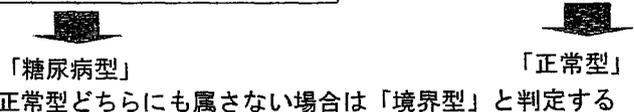
2型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食(とくに高脂肪食)、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子および加齢が加わり発症する。1型糖尿病では、インスリンを合成・分泌するランゲルハンス島β細胞の破壊・消失がインスリン作用不足の主要な原因である。糖尿病の診断は1時点での血糖値のみからは行わず、「型」の判定にとどめ、別の日に行なった検査や他の自覚的所見も合わせて糖尿病と診断する。無治療な糖尿病における持続的高血糖は細小血管症や大血管症を引き起こし健康寿命の短縮を来す。糖尿病治療の目標は、健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持と健康な人と変わら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

2. 診断方法及び診断基準

I. 型の判定 (一時点での高血糖の存在確認)

- 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

- 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



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

II. 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

