日医報告

第51回 社会保険指導者講習会
主題「メタボリックシンドローム up to date」

北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座第二内科
医　員　三好（みよし）　秀明（ひであき）

札幌医科大学医学部公衆衛生学講座・内科学第二講座
講　師　大西（おおにし）　浩文（ひろふみ）

旭川医科大学医学部内科学講座病態代謝内科学分野
特任助教　藤田（ふじた）　征弘（ゆきひろ）

平成19年8月22日（水）・23日（木）の両日、日本医師会館大講堂において第51回社会保険指導者講習会（主題「メタボリックシンドローム up to date」）が開催された。

本講習会は、医学・医術のたえざる進歩に対応して常にその基礎的知識を体系的に吸収し、社会保険診療内容の向上を図ることを目的に、日本医師会と厚生労働省が共催で開催している。当日は医師会はじめ、社会保険事務局、支払基金、国保連合会関係者約400名が参加した。

当会からは担当役員が参加するとともに、3大学より推薦いただいた上記3氏に参加いただいた。

主題の内容については、日本医師会雑誌第136号巻・特別号（1）生涯教育シリーズ72「メタボリックシンドローム up to date」に掲載されているが、特に会員に伝達したい事項について、3氏より詳しく執筆いただいたので、ここに報告する。

－医療保険部－

メタボリックシンドロームの概念・疫学

札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 兼 内科学第二講座
講　師　大西　浩文

1. はじめに

近年、内臓脂肪の蓄積を背景として軽度の危険因子が集積することにより、心血管疾患発症や糖尿病発症の強いリスクとなる病態が「メタボリックシンドローム（以下MetS）」として世界的にも注目され、2005年4月には日本内科学会関連8学会合同でわが国におけるMetSの診断基準が発表された[1]。またMetSはマスメディアでも数多く取り上げられ、国民にも浸透しつつある中、医療制度改革の一環としてこれまでの健診・保健指導の見直しが図られ、平成20年4月からは特定健診・特定保健指導が施行されることとなった。その中でMetSは重要な骨子として取り上げられており、MetSに該当する者やその予備群を健診により抽出して積極的に保健指導を行うことになっている。本稿では第51回社会保険指導者講習会での講演内容に基づき、MetSの概念と疫学について概説する。

2. メタボリックシンドロームの概念

リスクの集積者が動脈硬化性疾患のハイリスクとなることは1980年代より注目され、「Syndrome X」「死の四重奏」「インスリン抵抗性症候群」などとして報告されてきた。我が国においてもNakamuraらの報告により高BMI、高血圧、高血糖、高トリグリセライド血症のうち3～4個が集積している者では虚血性疾患の発症リスクが集積のない者と比較して約35倍になることが報告され、リスク集積者の危険性については認識されていた。制度としては、「死の四重奏」に該当する者は頸部血管エコーや心エコー、運動負荷心電図などを受けることができるという労災保険の二次健康診断給付事業がリスク集積者へのアプローチの先駆けとなっている。

また肥満の分類に関する検討も古くから行われており、「男性型・女性型」「上半身肥満・下半身肥満」「中心性肥満・末梢性肥満」などに加えて、「内臓脂肪蓄積型肥満・皮下脂肪型肥満」という考え方があり、内臓脂肪蓄積型肥満のものには、軽症のリスクが集積するこ

とや心血管疾患のリスクが高いことが知られていた。MetSのキープレイヤーがまさにこの内臓脂肪の蓄積である。

1. 高コレステロール血症とは独立した動脈硬化のハイリスク病態である。
2. 糖尿病、脂質異常（高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症）、高血圧が一個人に集積する複合型リスク症候群である。
3. 上流に過栄養と運動不足による内臓脂肪の蓄積がある。
4. 動脈硬化性疾患予防のための疾患概念である。対策の原則は生活習慣の改善であり、それにより複数のリスクが一元的に改善されて心血管病の危険性が低くなる。

表1. メタボリックシンドロームとは

MetSの概念として強調されるポイントを表1に示す。国際的には、それまで危険因子として知られていた高コレステロール血症を改善させることによって虚血性心疾患による死亡を大きく減らすことに成功したものの、それだけでは頭打ちとなり、コレステロール以外の危険因子の見直しの中で出てきた考え方がMetSである。従って高コレステロール血症（高LDL血症）のような既知の危険因子の管理はもちろんのこと、それだけでは不十分な部分を補うのがMetSの考え方である。またそれぞれが薬物治療の対象とならないような軽症であっても、集積してくることによって動脈硬化性疾患発症の危険性が上昇するという複合型のリスクであること、そしてその上流に内臓脂肪の蓄積があり、これを改善することで集積しているリスクを一網打尽にできる可能性があること、そして集積したリスクを改善させることにより最終的には動脈硬化性疾患を予防することを目的とした疾患概念であることが重要なポイントである。2005年に発表されたMetSの診断基準は、病気であるか健康であるかを判定する基準ではなく、既に高血糖、脂質代謝異常、高血圧が複数重なったマルチプルリスクファクター症候群の中でも内臓脂肪を減らすための生活習慣の改善に重点を置かなければならない群を選び出すためのものである。よってMetSの基準に該当する者に対する対策の原則は生活習慣の改善であり、内臓脂肪を減少させることで複数の代謝異常を一元的に改善させて動脈硬化性疾患の予防・減少をねらうという考え方である。また、あくまでも内臓脂肪の蓄積によってリスクが集積している者を抽出しているという点では、全てのマルチプルリスクファクター症候群をMetSの考え方でカバーできるものではないことにも注意が必要である。

3. メタボリックシンドロームの疫学

3－1. MetSの頻度

海外でのMetSの頻度の検討においては我が国のMetSの頻度と異なる点が多い。Fordらの報告では米国のNHANESの結果、年齢と共に頻度が増加し、その頻度に大きな男女差は認められない[2]。またEckelらのメタアナリシスでも、女性の頻度が男性と同等かむしろ女性の頻度が高くなっている報告も認められていた[3]。これらの報告においてMetSの診断基準として、腹部肥満、血圧高値、血糖高値、高TG血症、低HDLコレステロール血症の5つのうち3つ以上を満たすものをMetSと判定する米国のNational Cholesterol Education Program（NCEP）の基準が用いられている。日本の診断基準を表2に示す。

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
（CTによる内蔵脂肪面積　男女とも≧100 ㎠ 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		≧ 150 mg/dl
かつ/または		
低HDLコレステロール血症		＜ 40 mg/dl（男女とも）
収縮期血圧		≧ 130 mmHg
かつ/または		
拡張期血圧		≧ 85 mmHg
空腹時高血糖		≧ 110 mg/dl

表2. 日本のメタボリックシンドローム診断基準

日本の基準は上流にある内臓脂肪の蓄積が病態機序として重要であるという観点から、内臓脂肪蓄積を反映する腹囲径による腹部肥満を必須項目とし、血圧高値、血糖高値、脂質代謝異常（高TG血症または低HDLコレステロール血症）のうち2つ以上を認めるものをMetSと判定することになっている。腹部肥満の基準として臍周囲腹囲径で男性が85cm以上、女性が90cm以上と女性の方でカットオフ値が高い基準となっているのに対して、他のアジアでの基準としては男性90cm、女性80cmという女性の方が低い基準が採用されている。図1に札幌医科大学第二内科で継続中のコホート研究である「端野・壮瞥町研究」における男女別の腹囲径の分布のヒストグラムを示す。この結

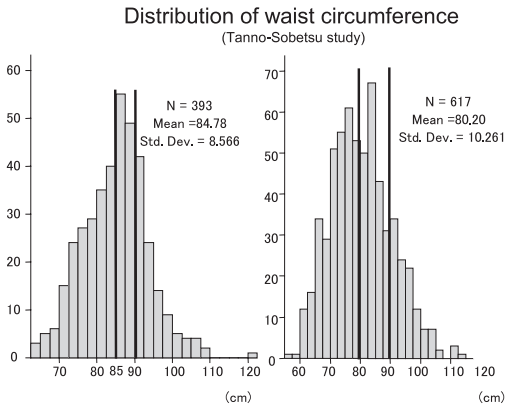


図1. 端野・壮瞥町研究における男女別腹囲径の分布

果をみても男性の85cm～90cm、女性の80cm～90cmにはかなりの人数が含まれており、腹部肥満が必須項目になっている以上、腹囲径のカットオフ値をどうとるかによって大きく頻度が異なってしまうことになる。よって海外の成績と比較する際にも、どの診断基準を用いるかによって頻度が大きく変わってしまうことに注意が必要である。現在のカットオフ値が適切かどうかに関しては現在も議論の多いところであり、今後の検討が必要である。

図2に年代別のMetSの頻度について端野・壮瞥町研究の成績とH16年の国民健康・栄養調査の成績を示す。これをみるとMetSの頻度は男女とも年齢と共に増加し、特に女性においては若年の間は極端に少なく、60代

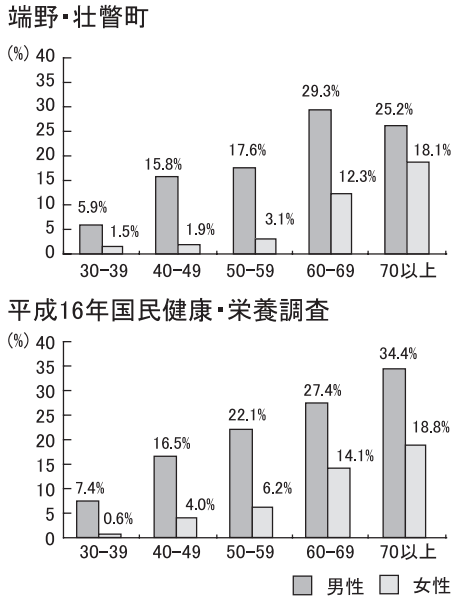


図2. 端野・壮瞥町研究、H16年度国民健康・栄養調査によるMetSの頻度

から増加して男性に近い頻度まで増加していることが分かる。この傾向は端野・壮瞥町の成績と国民健康・栄養調査の成績はほぼ同等である。また図3に高齢・非高齢別のMetSの頻度を示すが、男女とも65歳以上の高齢者でMetSの頻度は有意に高値を示しており、特に女性では非高齢者と比べて高齢者の頻度が約3倍に増加している。全体の頻度としては、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常の治療者も含むと、男性で約26.4%、女性で8.8%であり、男性の4人に1人、女性の10人に1人がMetSであるという国民健康・栄養調査の成績と同様の結果であった。年齢と共に増加傾向を示すことからは、これからの高齢化社会においてMetSの増加が大きな問題となることが容易に推測できる。

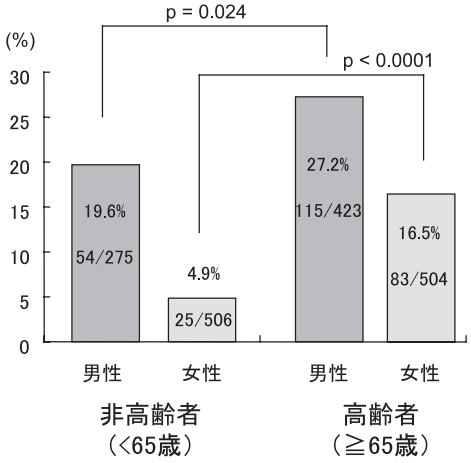
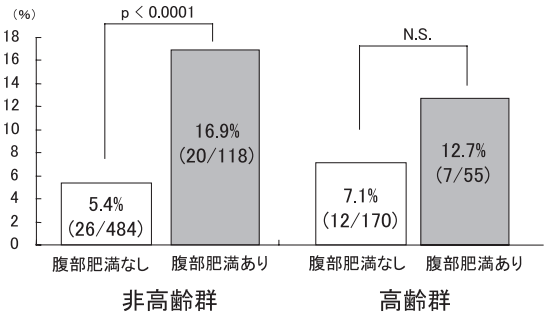


図3. 端野・壮瞥町における高齢・非高齢別のMetSの頻度

3－2. 腹部肥満と糖尿病、高血圧

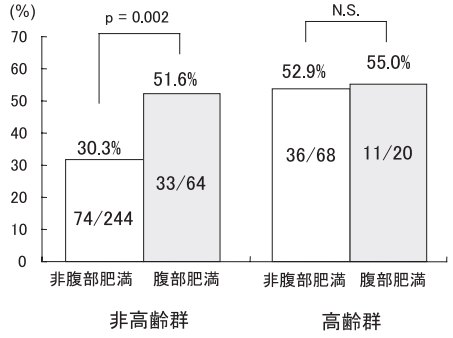
MetSの病態としては内臓脂肪の蓄積から血圧高値、血糖高値、脂質代謝異常が集積してくるのであるが、実際に現在の日本の基準による腹部肥満がどの程度高血圧や糖尿病の発生に影響を与えるのかについて端野・壮瞥町のデータより検討した。

図4に高齢・非高齢別の腹部肥満の有無での糖尿病発症率の比較を示す。非高齢者においては腹部肥満があることによって腹部肥満のない群と比較して有意に糖尿病の発症率は高値を示した（5.4% vs. 16.9%, p＜0.0001）が、高齢者においては腹部肥満の群で高い傾向を示したものの有意差は認められなかった（7.1% vs. 12.7%）。高血圧



非高齢群:65歳未満、高齢群:65歳以上、Ao群:男性腹囲≧85cm、女性腹囲≧90cm、
腹部肥満あり:男性腹囲≧85cm、女性腹囲≧90cm

図4. 高齢・非高齢別の腹部肥満からの糖尿病の発症頻度の比較



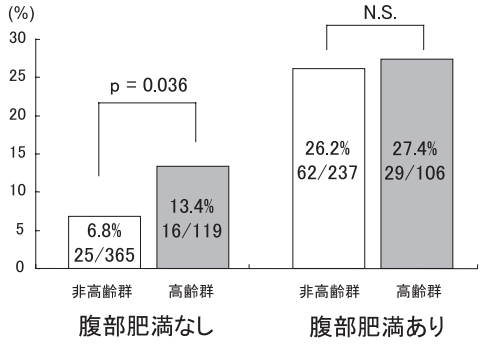
非高齢群:65歳未満、高齢群:65歳以上、Ao群:男性腹囲≧85cm、女性腹囲≧90cm、
腹部肥満あり:男性腹囲≧85cm、女性腹囲≧90cm

図5. 高齢・非高齢別の腹部肥満からの高血圧の発症頻度の比較

の発生についても同様の結果であり、非高齢者においては腹部肥満があることによって腹部肥満のない群と比較して有意に高血圧の発症率は高値を示したが(30.3% vs. 51.6%, p = 0.002)、高齢者においては腹部肥満の有無に関わらず高血圧の発生率が高いことが分かる (52.9% vs. 55.0%)(図5)。いずれの結果においても非高齢者において腹部肥満は糖尿病や高血圧の発症に大きく影響するが、高齢者においては腹部肥満の有無は大きく影響しなかった。

内臓脂肪の蓄積から高血圧、糖尿病、脂質代謝異常が集積してくる機序の一つとしてインスリン抵抗性が関与していることが知られている。加齢に伴い腹部肥満の影響が薄れてしまった理由の一つとして、このインスリン抵抗性の影響が考えられる。同じ対象においてインスリン抵抗性の指標としてHOMA-R (空腹時血糖値×空腹時インスリン値 / 405) を用い、HOMA-R≧1.73をインスリン抵抗性ありと判定して、高齢・非高齢別にインスリン抵抗性のある者の頻度を比較検討した (図6)。腹部肥満ありの群では高齢・非高齢でインスリン抵抗性の頻度に有意差は認めず (26.2% vs. 27.4%)、腹部肥満なしの群においては高齢者で有意に頻度が高い (6.8% vs. 13.4%, p = 0.036) という結果であった。高齢者においては腹部肥満のない者でも加齢に伴うインスリン抵抗性が生じてくること、腹部肥満があることによって青壮年期からすでに腹部肥満がある高齢者と同等のインスリン抵抗性状態へ進展してしまうことが示された。よって高齢者においても腹部肥満はインスリン抵抗性状態を増悪させるものの、腹部肥満の無いものにおいても加齢に伴うインスリン抵抗性の増大があるために腹部肥満の影響力が薄れていると考えられた。

以上より、内臓脂肪蓄積からリスクが集積してくることを予防する意味では、青壮年期より早期に腹部肥満へ介入していくことが重要であると考えられる。



(インスリン抵抗性あり: HOMA-R≧1.73
腹部肥満: 男性≧85cm、女性≧90cm)

図6. 腹部肥満の有無とHOMA-Rで判定したインスリン抵抗性の頻度との関連

3－3. MetSとその予後

MetSが心血管イベントのリスクであることは、いくつかの海外のメタアナリシスの結果に報告されている。Fordらの報告によれば、NCEP基準で判定されたMetSの心血管疾患イベントに対するオッズ比は1.74であり[4]、Gamiらの報告によれば、心血管イベントに対するオッズ比は2.18 (95%CI:1.63～2.93)、冠動脈イベントに対しては1.65 (95%CI：1.37～1.99)、心血管死に対しては1.91 (95%CI：1.47～2.49)、冠動脈疾患死に対しては1.60 (95%CI：1.28～2.01)、総死亡に対しても1.60(95%CI:1.37～1.92) といずれも有意なリスクとなっている[5]。

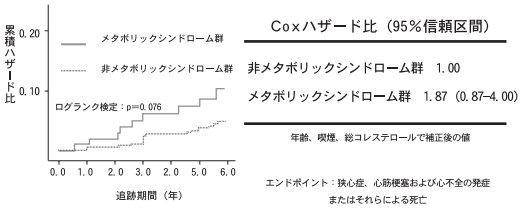


図7. 地域一般住民男性における日本基準のMetSと心イベントとの関連（端野・壮瞥町研究）

端野・壮瞥町の住民健診を1993年に受診した男性808名を約6年追跡したデータでは、日本の基準によって判定されたMetSの心イベント（狭心症、心筋梗塞、心不全の発症および死亡）に対するリスクをみると、年齢、喫煙、総コレステロール値で補正後のオッズ比は1.87（0.87～4.00）であった（図7）[6]。最近発表された久山町研究のデータでは、2,452名を約14年間追跡した結果、メタボリックシンドロームの構成リスクが増加するにつれて心血管疾患の累積発症率は増加すること、交絡要因で調整後のMetSの心血管イベント発症に対するハザード比は男性で1.86（95%CI：1.32～2.62）、女性で1.70（95%CI：1.22～2.36）、冠動脈疾患に対しては男性で1.94（95%CI:1.19～3.17）、女性で2.86（95%CI：1.56～5.24）であった。さらに脳卒中に対しても男性で1.92（95%CI：1.23～2.98）、女性で1.50（95%CI：1.03～2.19）と有意なリスクとなっていた[7]。よって日本のデータにおいてもMetSの心血管イベントに対するリスクは1.5～2.0と海外のデータと大きな差異はなく、我が国においてもMetSは心血管イベントのハイリスク状態として重要であることがわかる。

PIUMA studyによると、高血圧患者の心血管イベントに関して、新規糖尿病合併高血圧者は既知の糖尿病合併高血圧者と同等のリスクがあることが示されている[8]。よって心血管イベントを減少させる観点からは、新規糖尿病の発症を予防することも重要である。一方でメタボリックシンドロームは心血管イベントのリスクばかりでなく、新規糖尿病発症のリスクとなることも知られている。Fordらのメタアナリシスの結果[4]からは、NCEP基準で判定されたMetSの糖尿病発症の相対危険度は2.99であった。端野・壮瞥町研究のデータにおいては、男性348名、女性523名の計871名を10年間追跡した結果、年齢、性別、喫煙の有無、総コレステロール値、初年度の空腹時血糖値で補正後のMetSの糖尿病発症に対する相対危険度は約2.2であり、MetSは構成因子として空腹時血糖高値を含んでいるものの、空腹時血糖値とは独立して糖尿病発症に関与していることが示された（表3）。したがって、空腹時血糖値が正常のMetS（腹部肥満と血圧高値、脂質代謝異常でMetSと判定された者）でも、将来の糖尿病発症リスクが約2.2倍と高いため、糖尿病発症予防の観点からも腹部肥満の改善に対する介入が重要となることを意味している。

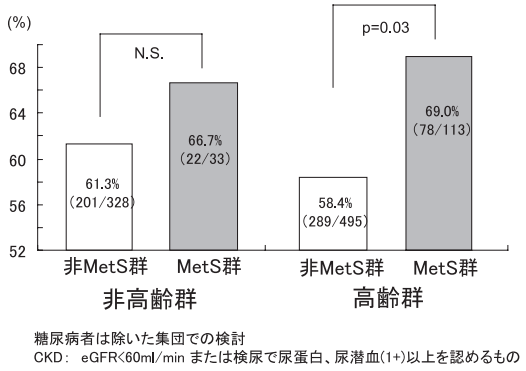
	Wald	p	Relative risk	95%CI
初年度空腹時血糖値	73.28	<0.001	1.12	1.11－1.19
MetS	3.89	0.049	2.18	1.01－4.74
総コレステロール値	1.70	0.192	0.99	0.98－1.01
喫煙の有無	1.02	0.312	1.28	0.79－2.06
性別	0.17	0.680	1.17	0.56－2.43
年齢	0.004	0.952	0.99	0.97－1.04

表3. 糖尿病発症を従属変数としたロジスティック回帰分析（端野・壮瞥町研究）

以上より、MetSは心血管イベントおよび新規糖尿病の発症リスクとしても重要であり、それら予後を見据えた上での内臓脂肪蓄積・腹部肥満への介入が必要になる。

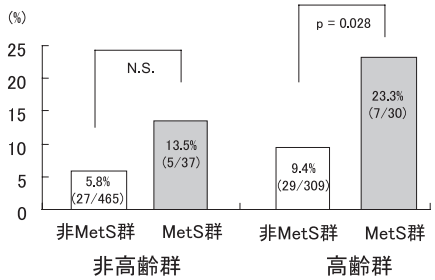
3－4. MetSと慢性腎臓病

近年、慢性腎臓病(chronic kidney disease：CKD)は末期腎不全のリスクのみならず心血管イベント発症リスクとしても重要であることが知られるようになってきた。またMetSにはCKDや微量アルブミン尿が合併しやすいことも報告されている。Susanらの報告によると、MetSの構成因子が増加するに従って、CKDの頻度や微量アルブミン尿の頻度が増加することが示されている[9]。端野・壮瞥町研究のデータでも、高齢・非高齢別にMetS群と非MetS群との間のCKDの頻度、微量アルブミン尿の頻度の差に関する検討を行っている。非高齢者ではMetSの有無でCKDの頻度、微量アルブミン尿の頻度に有意差を認めなかったが、高齢者においてはMetS群で非MetS群と比較して有意にCKDの頻度、微量アルブミン尿の頻度は高値



糖尿病者は除いた集団での検討
CKD: eGFR<60ml/min または検尿で尿蛋白、尿潜血(1+)以上を認めるもの

図8. 高齢・非高齢別のMetSとCKDの頻度との関連



尿中微量アルブミン陽性: 30mg/g・Cr≦尿中アルブミン・クレアチニン比<300mg/g・Cr
糖尿病、降圧剤内服者、300mg/g・Cr以上の顕性蛋白尿者は対象から除外

図9. 高齢・非高齢別のMetSと微量アルブミン尿の頻度との関連

を示した(図8、図9)。高齢者と非高齢者で結果に差が出たことの一つの理由としてはMetSの罹病期間の問題が考えられる。高齢者におけるMetSは青壮年期からの肥満をベースにしていることが多く、MetSの罹病期間が非高齢者と比較して長いことが予想される。MetSにおける腎障害の機序として高血圧や糖尿病などの個々のリスクの影響のみならず、内臓脂肪からのアディポサイトカインによって血管内皮障害が起こり、その結果として微量アルブミン尿が出現することも知られており、MetSの罹病期間はCKDの頻度や微量アルブミン尿の頻度に影響してくると考えられる。ただ罹病期間の影響だけでは高齢者と非高齢者での頻度の差を説明できない部分もあり、今後の検討が必要である。

以上より、MetSはCKDを介して心血管イベント発症リスクを増加させることも考えられるため、MetSをいかにマネジメントするかが心血管イベント発症を予防する上で重要となってくる。

4. おわりに

本稿では、第51回社会保険指導者講習会での講演内容に基づきMetSの概念と疫学について概説した。平成20年度からの特定健診・特定保健指導においてもMetSが重要な骨子として採用されている理由として、上流にある内臓脂肪の蓄積・腹部肥満を改善させることで、高血圧・糖尿病・脂質代謝異常などの種々の代謝異常を一元的に改善・予防できる可能性があることや内臓脂肪の蓄積が諸悪の根源であるという考え方が健診参加者にも理解しやすいという点がある。また従来は複数の生活習慣病に対する対策を個別に行っていたため、指導する医療関係者サイドとしても焦点が定まりにくいという問題を抱えていたが、MetSという一つの概念の導入により保健指導を行う側からみても指導対象者の抽出が容易となり指導目的・方法もより明確になるという利点もあることから、メタボリックシンドロームという概念が新しい健診・保健指導に採用されている。ただしMetSへの介入に過大な期待を抱くのは危険である。MetSのみへの介入で全ての心血管イベントを減少させられるわけではなく、腹部肥満の有無に関わらず高コレステロール血症や高血圧・糖尿病単独などの既知のリスクを持つ者や、肥満がなくともリスクが集積している者に対する介入を徹底した上でMetSにも介入するということが重要であることを念頭に入れておく必要がある。

謝辞

最後に、今回の講習会への参加と本稿執筆の機会を与えていただいた北海道医師会の関係者の方々にこの場を借りて感謝申し上げます。

〔参考文献〕

1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌 94: 794-809, 2005
2) Ford ES. Giles WH. Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287(3):356-9
3) Eckel RH. Grundy SM. Zimmet PZ. The

metabolic syndrome. Lancet 2005; 365(9468):1415-28
4) Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes Care 2005; 28(7):1769-78
5) Gami AS. Witt BJ. Howard DE. Erwin PJ. Gami LA. Somers VK. Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol 2007; 49(4):403-14
6) 大西浩文, 斎藤重幸, 高木覚, 加藤伸郎, 赤坂憲, 森 満ほか. 地域男性住民における日本の診断基準によるメタボリックシンドロームと心イベントとの関連：端野・壮瞥町研究. 医学のあゆみ2006; 219: 807-808
7) Ninomiya T. Kubo M. Doi Y. Yonemoto K. Tanizaki Y. Rahman M. Arima H. Tsuryuya K. Iida M. Kiyohara Y. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. Stroke 2007; 38(7):2063-9
8) Verdecchia P. Reboldi G. Angeli F. Borgioni C. Gattobigio R. Filippucci L. Norgiolini S. Bracco C. Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension 2004; 43(5):963-9
9) Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? J Am Soc Nephrol 2004; 15(11): 2775-91

メタボリック症候群の基礎

北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座第二内科
医　員　三好　秀明

はじめに

メタボリックシンドロームは、2006年の日本流行語大賞にも選ばれ、現代の生活習慣が生んだ症候群として世界中で問題となっています。その中で先日、日本医師会雑誌生涯教育シリーズ72にメタボリックシンドロームup to dateという特集が組まれ、2008年8月23日、24日の2日間、東京駒込の日本医師会館にて、その雑誌に基づいた講演が行なわれました。著名な諸先生たちがご講演された中で、私はメタボリックシンドロームの基礎研究の部分について、東京大学の門脇孝教授、筑波大学の山田信博教授のお話を中心に伝達させていただくことにしました。

1　メタボリックシンドロームの病態

脂肪組織は生体内最大の内分泌臓器で、内臓脂肪の発現遺伝子に占める分泌蛋白質の割合は約30%と言われており、その様々な生理活性物質（内分泌因子）は総称してアディポサイトカインと呼ばれている（欧米ではアディポカインと呼ぶことが多い）。メタボリックシンドローム（以下MS）の基本的病態は内臓脂肪蓄積とそれに伴うインスリン抵抗性であり（図1）、そのインスリン抵抗性の原因として脂肪分解産物である遊離脂肪酸による脂肪毒性、アディポカインの分泌異常（善玉の低下、悪玉の増加）が想定されている。また、内臓脂肪がMS発症に極めて密接に関わってる機序として、もう一つ解剖学的構造がある。他

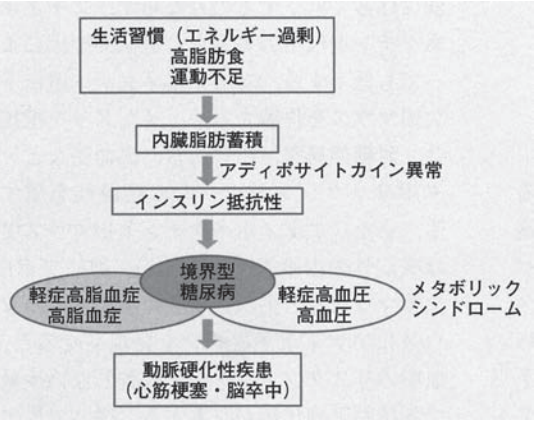


図1　メタボリックシンドロームとアディポカインの異常

の脂肪細胞からの血流は静脈を通って心臓に運ばれるのに対し、内臓脂肪からの血流は門脈を介して直接肝臓に運ばれる。つまり、内臓脂肪細胞内の中性脂肪が遊離脂肪酸とグリセロールに分解されて大量に肝臓に流入し、肝臓でのインスリン抵抗性惹起、脂肪肝発症、肝糖産生増加につながっていく。インスリン抵抗性と耐糖能異常の結びつきは比較的理解しやすいが、インスリン抵抗性（高インスリン血症）が、高血圧ならびに脂質異常を惹起する機序については、現在の主な考え方を表1にまとめた。

	高血圧	脂質異常症
インスリン抵抗性と各異常を結びつける機序	1, TNFαなどを介するレニン・アンギオテンシン系の活性化 2, 腎尿細管のNa再吸収増大による循環体液量の増大 3, インスリンやレプチンによる交換神経系の亢進 4, 血管内皮機能障害によるNO低下 5, 血管平滑筋増殖による血管肥厚	1, FFAや糖の増加による肝のVLDL産生増加 2, リポ蛋白リパーゼ（LPL)活性の低下によるTGリッチリポ蛋白の異化障害 3, 肝性リパーゼ（HL）活性亢進によるHDL2からHDL3への変換促進 4, コレステロールエステル転送蛋白(CETP)活性亢進によるHDL中CEの減少

表1　インスリン抵抗性（高インスリン血症）が、高血圧ならびに脂質異常症を惹起させる現在想定されている主なメカニズム

2　アディポカイン

アディポカインには図2のように、耐糖能の調節に関わるアディポネクチン(善)、TNFα（悪)、MCP-1(悪)、レジスチン(悪)、RBP4(悪)、摂食やエネルギー消費に関わるレプチン（善)、血栓形成に関わるPAI-1(悪)、高血圧に関わるアンギオテンシノーゲン(悪)、など様々な種類が報告されている。

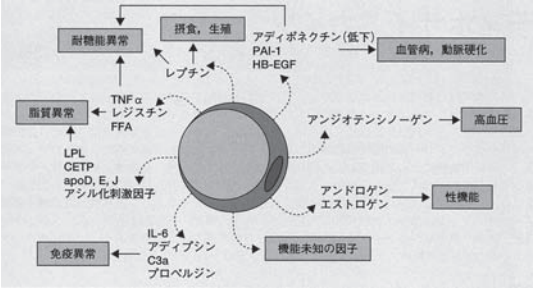


図2　脂肪組織から産生されるアディポカイン

(1) MCP-1(単球走化性たんぱく質)，TNFα，IL-6

MCP-1は悪玉アディポカインの親分であり、肥大化した脂肪細胞から多く分泌され単球を脂肪組織に呼び込み浸潤させる。この肥大化した脂肪細胞からMCP-1が多く分泌される機序については、過食や運動不足で脂肪細胞に流入した過剰なブドウ糖や脂肪酸を処理する過程で酸化ストレスや小胞体ストレスが発生し、その結果、炎症シグナルが活性化されMCP-1の発現が誘導されるとされている。MCP-1により脂肪組織に浸潤した単球はマクロファージとなり炎症性サイトカインであるTNFαやIL-6、更にMCP-1を分泌する。そのマクロファージからのMCP-1により更に単球が呼び込まれることになる。TNFαは脂肪細胞の中性脂肪分解をひきおこし、分泌された遊離脂肪酸(特に飽和脂肪酸)は、更にマクロファージのTLR4やNFκβを介して炎症性サイトカイン産生を亢進させ、こういった悪循環が脂肪組織局所での炎症、インスリン抵抗性を増悪させる、とされている（図3）。このように脂肪組織では、脂肪細胞が炎症反応を惹起してマクロファージがこれを増幅すると考えられている。

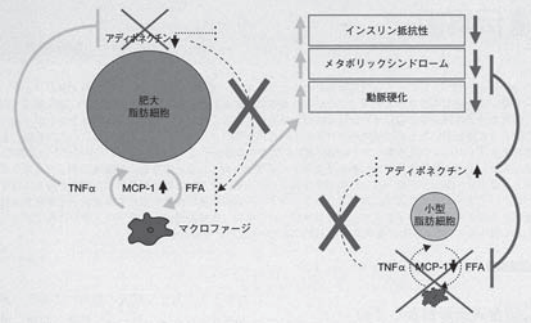


図3　アディポカインネットワーク

またTNFαや過剰な遊離脂肪酸は、血液の流れにのり骨格筋や肝臓に運ばれると、それぞれでJNKやIKKβといったセリンリン酸化酵素を活性化し、insulin receptor substrate-1(IRS-1)のセリンリン酸化を亢進させ、インスリンの細胞内情報伝達に重要なインスリン受容体基質のチロシンリン酸化を阻害することによってインスリン作用障害(インスリン抵抗性)をひきおこす。膵ではβ細胞のアポトーシスをひきおこし、インスリン分泌能も低下させることも

報告されている。

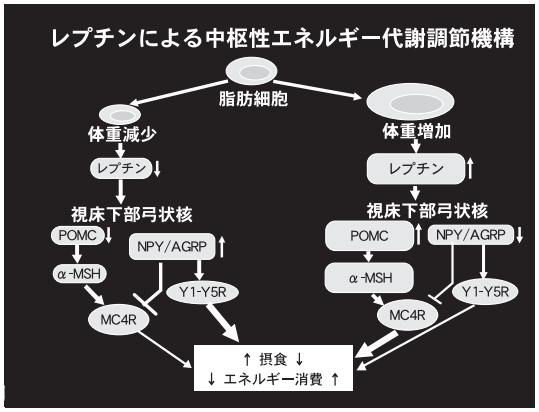


図4

(2) レプチンと食欲調節因子

レプチンは脂肪細胞のみから分泌され、視床下部に働いて食欲を低下させるとともに（図4）、交感神経系を活性化させエネルギー消費を亢進させる、肥満へのブレーキ役として重要である。その分泌量は脂肪組織量に比例して増えるため、MSの時にも血中レプチンレベルは増加している。しかし、それに見合った作用が見られないレプチン抵抗性の状態にあると考えられており、その原因は未だ不明である。炭水化物の摂取でレプチンの分泌亢進がみられ、そのためエネルギー消費も亢進されるが、高脂肪食の摂取ではレプチンの分泌亢進のほかにレプチン抵抗性の惹起もあるとされ、そのため炭水化物と同じカロリーの摂取でも太りやすいと考えられている。また、体重減量の際、食事制限開始のころに空腹感が増強することがあるが、それは脂肪細胞縮小化に伴ったレプチン分泌の低下による、視床下部での食欲調節因子の変化（食欲促進系神経ペプチドの増加、抑制系の低下）によると考えられている。

食欲調節の中心は視床下部であり、視床下部弓状核には食欲促進系（NPY/AgRP）と食欲抑制系（POMC/CART）の神経ペプチドが存在し、脂肪や内臓から得た情報を、複雑に巧妙に大脳皮質などの高次中枢神経機能調節系へと情報を伝達させている。レプチンは強力な食欲抑制ホルモンで脂肪から分泌されるが、他にアディポネクチン（食欲促進）、インスリン（食欲抑制）、胃から分泌されるグレリン（食欲促進）、消化管から分泌されるCKK（食欲抑制）やpeptide YY（PYY, 食欲抑制）、GLP-1（食欲抑制）など（表2）も、その調節因子として知られている。

食欲促進因子
Ghrelin
Neuropeptide Y（NPY）
Agouti-related peptide（AgRP）
Melanin-concentrating hormone（MCH）
Orexin A
Orexin B
食欲抑制因子
Leptin
α-melanocyte-stimulating hormone（α-MSH）
Cocanine and amphetamine-regulated transcript（CART）
Corticotropin-releasing hormone（CRH）
Interleukin-1β（IL-1β）
Glucagon-like peptide 1（GLP-1）
Endocannabinoid

（Schwartz, *et al* : *Nature* 2000 ; 404 : 661-671）

表2　食欲調節因子

(3) アディポネクチン

アディポネクチンは脂肪細胞で最も豊富に発現しているアディポカインであり、血中アディポネクチンの濃度はインスリンやレプチンの1000倍程度と高い。肥満や内臓脂肪蓄積に伴って、アディポネクチンの血中レベルが低下するが、アディポネクチンを補充するとインスリン抵抗性やMSが改善する。また、アディポネクチン遺伝子の多型など遺伝子要因によっても低下することが報告されており、肥満をきたす生活習慣（環境因子）と遺伝因子の相互作用により、血中アディポネクチンは低下し、それがインスリン抵抗性、2型糖尿病、MSの原因となると考えられている（図5）。実際、血中アディポネクチン（特に高分子多量体）が下1/4の4μg/ml未満の人は将来の糖尿病リスクが4倍、冠動脈疾患のリスクが3倍に増加する。アディポネクチンがインスリン感受

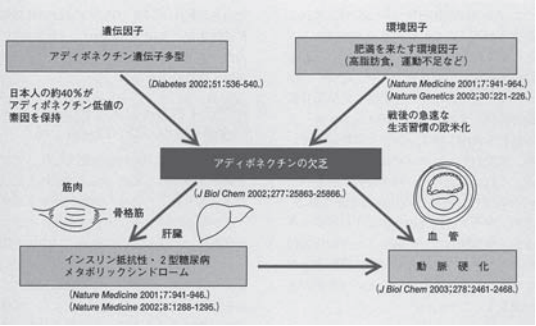


図5　アディポネクチン仮説

性を亢進させるのは、AMPキナーゼの活性化による肝糖新生抑制と骨格筋糖取り込み促進、またPPARα活性化作用も相まって、脂肪酸酸化を亢進させ中性脂肪含量を低下させることによるとされており、また、アディポネクチンそのものが骨格筋でTNFαの作用と競合することによるとも言われている。

アディポネクチンにはAdipoR1(肝臓、骨格筋など)とAdipoR2(肝臓)という2つの受容体が知られており、肥満に伴ってその受容体も減少することが報告され、アディポネクチン受容体をアデノウイルスでマウスに過剰発現させると耐糖能が改善することがわかった。このように低下した血中アディポネクチンやアディポネクチン受容体を増やすことによって、MSが改善すると考えられており、生活習慣では、運動、食事制限、大豆蛋白質・低グリセミック食摂取、禁煙、適度なアルコール摂取によって、薬剤ではチアゾリジン誘導体、アンギオテンシン受容体拮抗薬、スタチン製剤、フィブラート薬、グリメピリドなどに、そういった作用があると報告されている。アディポネクチンに構造がにているオスモチンという物質は野菜などに含まれ、実験レベルでその効果が確認されているが、証明にはいたっていない。

3 倹約遺伝子

肥満関連遺伝子(ob遺伝子)としては、上述の①中枢神経系に作用する蛋白のほかに、②エネルギー消費系(β3AR, UCPなど)、③脂肪細胞系(Leptin, PPARγ, アディポネクチンなど)の遺伝子が知られている。人類は誕生して20万年経つが、狩猟、採集時代には、数日間食べ物がない過酷な環境の中で、余剰エネルギーを脂肪の形で蓄積でき、あまりむだ使いしない人が生き残り、子孫を残すことができたと考えられる。このようなメカニズムはある遺伝子(群)によって司られており、そのようなエネルギーを節約する方向に働く遺伝子を「倹約遺伝子」と呼ぶことが数十年前に既に提唱されていた。倹約遺伝子は飢餓の時代には生存を助けたが、現代の飽食の時代ではそれが「あだ」となって、肥満、MSをきたすという全く逆の役割を持っている(図6)。

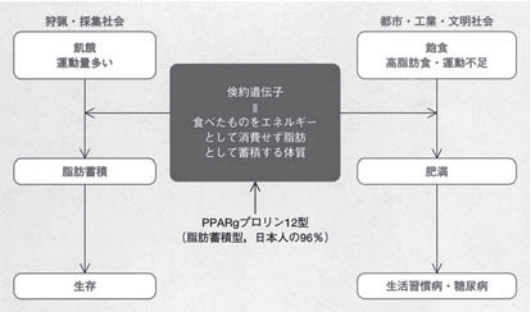


図6 飢餓の時代には生存に有利だった倹約遺伝子体質が現在の飽食の時代には肥満・糖尿病の原因となっている

戦後日本における生活習慣の急速な欧米化という環境因子と相互作用して、糖尿病の爆発的な増加をひきおこしている主要な原因の一つと考えられている。具体的にどのような遺伝子が倹約遺伝子であるのかは不明であったが、近年、遺伝子学の発展によって幾つかの遺伝子が倹約遺伝子として働いていることが明らかになってきた。PPARγは脂肪細胞の発生分化や中性脂肪蓄積に必須の転写因子であり、チアゾリジン化合物はPPARγの転写活性能を亢進させることが知られている。そのPPARγの遺伝子多型のうち12番目のアミノ酸であるProがAlaに置換された多型頻度が日本人に比べ欧米人で多いことが判明し、日本人3,413人を対象にした多施設共同研究でAla12アリル保持者で糖尿病の発症リスクが低下していることが判明した(Alaをもつと糖尿病になりにくい)。このことは、欧米人に比べ、われわれ日本人が飢餓の時代をより長く経験した結果であるのかもしれない。同様にβ3AR遺伝子のArg64アリル保持者(Trp64Arg)は肥満、高血圧、糖尿病のリスクが高く、欧米人に比べ日本人は2～3倍多かった。

日本人は肥満者(BMI25以上)が少ない割には、インスリン抵抗性の寄与が大きく、軽い肥満が加わるだけでインスリン抵抗性が著しく増加しやすい、という特徴があり生活習慣には特に注意が必要である。

4 基礎から臨床へ

(1) 厚生労働省は来年2008年4月から新たな健診、保健指導を始める。本テーマのMSの概念を導入したことにより、保健指導で生活習慣病の予備軍からの発症を予防することを目標にしたもので、対象者を絞り込みリスクの数に応じた優先順位をつけること、また健診・

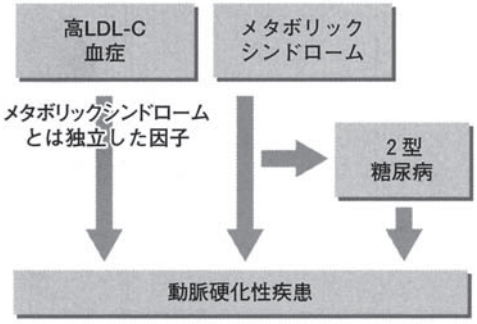


図7　メタボリックシンドロームはBeyond LDL

保健指導の実施とデータ管理、実施計画の作成を医療保険者に義務化したことなど、の特徴がある。

糖尿病は発症した場合、それ自体が動脈硬化の危険因子である（図7）。糖尿病予防のための戦略計画(J-DOIT, Japan Diabetes Outcome Intervention Trial)も厚生労働科学研究として2005年から2009年度までの5年間に渡って計画され進行中である。1997年に行なわれた国民栄養調査では予備軍を含めた糖尿病患者は1,370万人であったが、2002年には1,620万人（うち予備軍880万人)と、更に増加傾向が続く現実に対して選定された大型の臨床研究課題である。J-DOIT１は糖尿病ハイリスク患者約3,500人を対象とした2型糖尿病発症予防のための介入試験で、J-DOIT２は2型糖尿病患者約1,600人を対象とした、2型糖尿病の治療中断を減らすための、診療支援システムの有効性に関するパイロット研究である。J-DOIT３は2型糖尿病患者約3,000人を対象とした糖尿病合併症予防のための研究で、強化療法と従来療法のランダム化比較試験である。

また、糖尿病に対する世界規模での取り組みも始まった。世界では10秒に2人糖尿病が発症しており、10秒に1人糖尿病患者が死亡している。2006年12月20日、満場一致で国連での糖尿病に関する決議Unite for Diabetesが採択された。世界的に糖尿病に関する認知を高め、医療・健康への取り組みの中で糖尿病の優先順位を上げ、合併症予防のためのコスト効率の良い戦略の実行と、治癒の実現に向けた研究の進展を挙げている。国連決議が行なわれた疾患はエイズのみであり、非感染性疾患では初めてであり、国連が糖尿病の脅威を認識したといえる。

(2) 脂肪組織には内臓脂肪と皮下脂肪があるが、善玉アディポカインを増やして、悪玉アディポカインを減少させるのに、どうやって内臓脂肪を減少させるか、どうやって脂肪細胞を小型化させるかが重要である。預金に例えると、皮下脂肪は定期預金、内臓脂肪は出し入れ簡単な普通預金であり、貯まりやすくなくなりやすいという特徴がある。食事療法、運動療法によって、腹囲が3cm減れば(ベルトは1つ1つの穴の間隔が約2.5cmなので、ベルト1つの穴が目安になる)、体重(内臓脂肪)は3kg減り、糖尿病のリスクは30%減少する、と門脇孝教授は話をしめました。

5　将来の治療ターゲット

MSの病態には未だブラックボックスが多くあり、その解明への研究が、将来の治療のターゲットを明らかにしていくことになる。糖代謝、脂質代謝、生理活性物質などエネルギー代謝関連遺伝子そのもののレベルではなく、それらの遺伝子発現(転写)を制御している転写因子(PPAR、PGC-1、FOXO1など)のレベルで、転写因子それぞれもパズルのピースのように様々にからみあっている(転写因子ネットワーク)。筑波大学で最近フォーカスを当てている転写因子について山田信博教授が紹介してくれました。

SREBP-1c(sterol regulatory element binding protein-1c)は、肝臓と脂肪細胞に主に発現しており、脂肪酸合成に関わる多くの酵素の発現を制御する転写調節因子である。過食や高炭水化物、単純脂肪酸摂取後に活性化され、余剰エネルギーの中性脂肪貯留への変換などをひきおこす。慢性的なSREBP-1cの活性化は、肝IRS-2の発現抑制によるインスリン作用低下と脂肪合成促進をひきおこし、肝インスリン抵抗性と脂肪肝をひきおこす。筑波大学で行なわれたSREBP-1c遺伝子改変マウスの研究から、TFE3(transcription factor E3) として昔から知られていた転写因子が、このSREBP-1cと反対にIRS-2の発現を正に制御し糖代謝を改善させることが分かり、糖尿病治療のターゲットとして今後期待している(2006 Nat Mad)。また、SREBP-1cが飽和脂肪酸では活性亢進し、反対に多価不飽和脂肪酸では低下することは知られていたが、ごく最近、飽和脂肪酸(12:0)から(18:0)への脂肪酸伸長酵素であるElovl-6がSREBP-1ｃトランスジェ

ニックマウスで発現増加していることがわかり、このElovl-6のノックアウトマウスを同大学で作成し検討した結果、不飽和脂肪酸(16:1)が体内で増加するようになり耐糖能（インスリン抵抗性)が改善していることが分かった(2007 Nat Med)。これらのことから、SREBP-1cの転写活性抑制、TFE3の転写活性亢進、Elovl-6の酵素活性抑制などが将来の肥満や糖代謝改善治療のターゲットして有望であると考えられた。脂肪摂取においてもその脂肪酸組成がSREBP-1cを介したインスリン抵抗性誘導に影響するため、摂取脂肪の量だけではなく、摂取脂肪の質を標的とした生活習慣病の治療の可能性が示唆された。

最後に今回の講習会参加と本稿執筆の機会を与えていただきました北海道医師会および関係者の方々に感謝いたします。

メタボリックシンドロームの臨床

旭川医科大学医学部内科学病態代謝内科分野
特任助教　藤田　征弘

1. はじめに

我が国では2005年4月に日本内科学会をはじめとする8学会の代表による合同委員会で脂質異常、高血圧、高血糖を合併する内蔵肥満蓄積がメタボリックシンドロームと定義づけられた。また同年5月には厚生労働省生活習慣病対策室から、メタボリックシンドロームと判断されるのは中高齢（40～79歳）で男性で50％、女性で20％にのぼると発表されている。

今後、メタボリックシンドロームに相当する人は、食習慣の欧米化や日常運動量の低下から年々増加していくことが予想される。メタボリックシンドロームは心筋梗塞や脳梗塞の独立した危険因子で、さらに2型糖尿病・高度高血圧の前段階であり、慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease; CKD）の誘発因子であることが知られている。従って日常診療での生活指導と進展への二次予防は、生命予後を左右するだけでなく医療経済にも大きな影響を及ぼしかねないと考えられている。メタボリックシンドロームは極めてハイリスクな病態であるが各々のそれぞれの危険因子が軽度であるため放置されるケースが多いのが現実である。本稿ではメタボリックシンドロームの臨床・診療に即した知見を述べたいと思う。

2. メタボリックシンドロームの検査・診断

（1）内臓脂肪測定法・腹囲計測法

内臓脂肪症候群とも呼ばれるメタボリックシンドロームには内臓脂肪量の評価が診断で不可欠であることは言うまでもない。しかし、日常診療で簡便に評価するのは残念ながら非常に困難である。よって腹囲計測を内臓脂肪蓄積の推定指標として用いている。図1はその測定法を示している。測定部位について臍レベルであるが、腹部がせり出して臍が下垂している例（多くの肥満患者）では肋骨弓下縁と上前腸骨突起部を結ぶ線の中点で測定するなどの留意が必要である。またCTでの内臓脂肪測定では臍レベルで100㎠が基準値になっているが、呼気相での測定を基準としている。図2で示

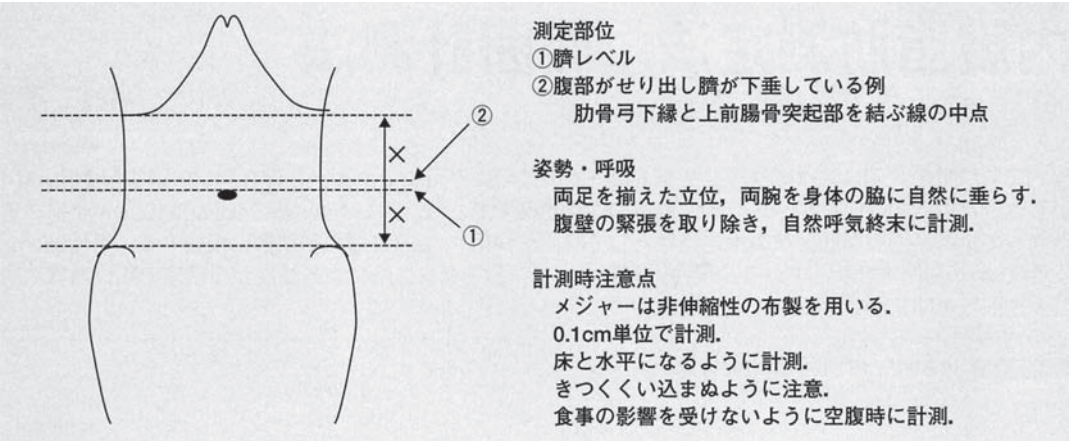


図1　標準的腹囲径測定法と測定時の注意点

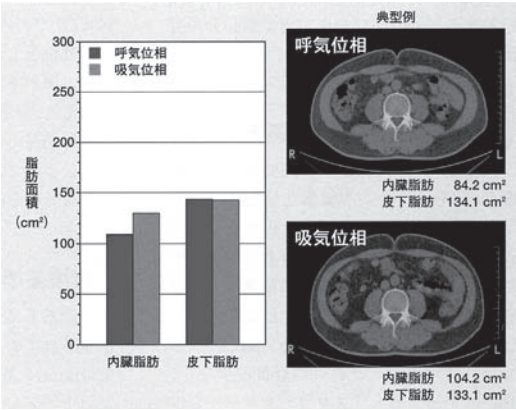


図2　内臓および皮下脂肪面積と呼吸位相の関係

すように呼吸位相の違いで皮下脂肪面積には変化がないが内臓脂肪面積は約20％の誤差が生じている。原因として吸気時には横隔膜が下垂して長軸が短縮することで内臓脂肪面積が見かけ増大すると考えられる。従ってCTでの計測でもこの点を十分留意する事が必要である。

(2) 血糖、脂質の採血

メタボリックシンドロームでは内蔵脂肪量の評価に加え、血圧の測定、空腹時の血糖と脂質が診断に重要である。それでは何時間の絶食が必要であろうか？　順天堂大学の河盛隆造教授は空腹時血糖値および空腹時 TG値は朝食前で少なくとも12時間の絶食後の採血を用いるべきと述べられている。たとえば、職域の検診で 血糖や脂質の異常を指摘されたケースでも採血時に十分絶食状態であったか再度問診する必要がある。高 LDLコレステロール血症はそれ自体が独立した心血管イベントのリスクファクターのためメタボリックシンドロームの概念には入らないが、実際メタボリックシンドロームを持つ人が高LDLコレステロール血症を合併しているケースも多いためリスク軽減の観念からも評価が必要である。

(3) インスリン抵抗性の評価

インスリン抵抗性はメタボリックシンドロームとは密接に関連しており重要な要素である。インスリン作用は､GLUT4を介した骨格筋でのブドウ糖の取り込み、肝臓での糖新生に伴うブドウ糖の放出およびグリコーゲン合成に伴うブドウ糖の取り込み、また脂肪細胞での糖取り込み脂肪酸放出抑制と多岐にわたる。これらがそれぞれインスリンの感受性を規定している。従ってインスリン感受性を臨床の場で簡便に評価するのは非常に難しい。インスリン感受性を比較的正確に測定する方法には正常血糖高インスリンクランプ法 (Hyperinsulinemic euglycemic clamp) がある。しかしこの方法は人工膵臓という特殊な機械を用いないと行えず時間もかかるため実際多くの症例で測定するのは不可能である。そこでインスリン抵抗性の簡便な評価法として多く用いられているのはHOMA-R (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance)で、空腹時IRI(μU/ml)×空腹時血糖 (mg/dl)÷405から求められる。糖尿病治療ガイドでは日本人の正常値は1.6以下として2.5以上をインスリン抵抗性の診断の目安としている。 HOMA-Rは正常血糖高インスリンクランプ法での末梢インスリン感受性の指標であるブドウ糖注入速度(GIR)と良好に相関することから、一般的によく用いられている。しかし空腹時血糖がある程度上昇するとβ細胞の機能不全に伴い血中インスリン濃度は低下するケースを多く認めるため、空腹血糖が140mg/dlを超える場合は必ずしもよい指標とは言えないことを留意すべきである。

(4) 今後期待される検査

微量アルブミン尿は最近心血管イベントや心不全の独立した危険因子である事が多くの臨床試験で明らかになって来ている。もともと糖尿病腎症の早期腎障害の臨床的に有用なマーカーであったが、糖尿病以外でも本態性高血圧の患者でも出現する事が明らかになっており、メタボリックシンドロームに伴う全身血管の動脈硬化を引き起こす血管内皮障害、慢性炎症のマーカーとして高感度CRPとともに今後期待されている。

また、アディポネクチンは脂肪細胞由来のサイトカインながらインスリン抵抗性の改善、動脈硬化の進展抑制など“抗メタボリックシンドローム”ホルモンとして注目を浴びている。肥満の程度とアディポネクチンの血中濃度とは逆相関することがよく知られている。東京大学の門脇孝教授のグループはアディポネクチンの測定において総アディポネクチン値よりも12～18量体の

多分子体アディポネクチン値の方がより感度のよいインスリン抵抗性、メタボリックシンドロームの指標になりうることを報告している。

3.メタボリックシンドロームと関連疾患

(1)脂質代謝異常

LDLコレステロールが心血管イベント特に虚血性心疾患の最も重要なリスクファクターであることは大規模な臨床疫学調査やスタチンによる介入試験によって明らかである。しかしながらLDLコレステロールが正常でありながら冠動脈疾患を発症する場合やスタチンによる介入試験でもイベントを100%抑制することが不可能であるという事実は、その原因としてLDLコレステロール以外の要因があることを示唆している。糖尿病やメタボリックシンドロームなどが“Beyond Cholesterol”の中心的役割を占めている事が考えられている。

メタボリックシンドロームにおける脂質代謝異常の特徴は高中性脂肪（TG）血症と低HDLコレステロール血症である。高TG血症はインスリン抵抗性により脂肪細胞での遊離脂肪酸(FFA)の産生の抑制が出来ず、さらに産生されたFFAが肝臓で再び中性脂肪となりVLDLによって肝臓から過分泌されることで引き起こされる。

さらに量的な異常だけでなくリポ蛋白の“質”の異常つまりLDLの小型化・高密度化も認められる。小型化したLDLはSmall dense LDL（Sd LDL）と呼ばれ正常のサイズのLDLよりLDL受容体に対する親和性が低いため血中からのクリアランスが悪く、容易に酸化変成を受けやすい特徴がある(酸化LDL)。酸化LDLは血管内に沈着し最終的にマクロファージに貪食され粥状動脈硬化症へ進展する。一方、HDLも小型化することで末梢組織からのコレスレロールの引き抜き能も低下し動脈硬化に拍車がかかる。

リポ蛋白リパーゼ(LPL)は小腸から分泌されたカイロミクロンや肝臓由来のVLDLといったTG richなリポ蛋白のTGをFFAとグリセロールに分解させる酵素である。メタボリックシンドロームに伴いインスリン抵抗性があるとLPLの作用が減弱しこれらのリポ蛋白でのTGの分解が抑制される。その結果カイロミクロンレムナントやVLDLレムナント（IDL）などの動脈硬化惹起性リポ蛋白(Atherogenic lipoprotein)が血中に増加する。これらのリポ蛋白は酸化LDLや変成LDLと同様にマクロファージによる泡沫化をうけ動脈壁でのプラーク形成に関与する。

(2) 関連疾患　深部静脈血栓症

欧米ほどではないが日本でも近年深部静脈血栓症の発症頻度が増加している。メタボリックシンドロームと深部静脈血栓症の発症を直接検討した疫学・臨床研究はまだ少ないが、内蔵脂肪量・高血糖・高血圧がそれぞれ深部静脈血栓症の危険因子であることが以前から示されている。Hanssonらは腹囲と深部静脈血栓症発症との関連を報告している。(Hansson PO et al. Arch Intern Med 1999; 159; 1886-1890) 1963年に50歳（1913年生まれ）の男性を対象とし彼らが80歳になるまで前向きに追跡調査した。その結果腹囲が100cm未満の人に比較して100cm以上の人の深部静脈血栓症発症の相対危険度が3.92倍と上昇していた。一方1日15本以上の喫煙者では2.82倍であった。従って腹囲の増大を伴う肥満は喫煙にも劣らない深部静脈血栓症のリスクファクターであることが明らかにされた。最近Agenoらは特発性深部静脈血栓症を発症した患者のうち50.5%にメタボリックシンドロームを認め非発症例の34.6%より有意に多かったと報告している。

その発症メカニズムとしてはメタボリックシンドロームにおける血栓易形成性が挙げられる。メタボリックシンドロームでは血管の酸化ストレス、内皮細胞障害、LDLの酸化によりMCP-1（Monocyte Chemotactic Protein-1）などのケモカイン、ICAM-1（Intercellular Adhesion Molecul-1）などの接着因子の発現が亢進することで血小板・白血球が血管内皮に接着する。またPAI-1(Plasminogen Activator Inhibitor-1)の発現増強に伴い線溶系が抑制され血栓形成に働くと考えられている。

メタボリックシンドロームでは脂肪細胞からアディポカインであるアディポネクチンの分泌が低下することが知られている。アディポネクチンをノックアウトしたマウ

スでは頸動脈での血栓形成が亢進したと報告されている。このことはメタボリックシンドロームにおいてアディポネクチン低下が血栓形成を促し深部静脈血栓症の発症にかかわっている可能性が高いことを示している。もう1つの重要なアディポカインであるレプチンは本来食欲抑制ホルモンであるがメタボリックシンドロームでは“レプチン抵抗性”に伴いレプチンが過剰に分泌されている。高レプチン血症それ自体が血管壁の肥厚、炎症、血栓形成にかかわっているとも考えられている。

(3) 関連疾患　痛風・高尿酸血症

高尿酸血症やそれに伴う痛風も食事の欧米化やアルコール摂取量の増加に伴い近年増加している。高尿酸血症のうち単独で存在する例は約20％しかなく、その他の多数例では高コレステロール血症や高TG血症、耐糖能異常、高血圧、肥満に合併することが知られている。内蔵脂肪面積は血清尿酸値と正の相関を示しており血清尿酸値が高い群では内蔵脂肪面積が大きい（図3）。

メタボリックシンドロームに伴う高尿酸血症は、尿酸産生亢進と腎臓での排泄低下の混合型である。インスリン抵抗性またはそれに伴う高インスリン血症は尿細管でのナトリウム再吸収と供輸送される尿酸の再吸収を亢進しナトリウム貯留と尿酸排泄障害を引き起こす。ナトリウム貯留は高血圧を誘発する。さらにインスリン抵抗性は内蔵脂肪組織より遊離脂肪酸（FFA）の門脈中への放出を増加させ、過剰なFFAは肝臓でTGへ合成されVLDLとして血液中へ放出される。その際NADPHがエネルギーとして過剰に消費され、それを補うためにペントースリン酸経路が活性化されて副産物としてプリン体がde novoで過剰産生されると考えられている。一方インスリン抵抗性と尿の酸性化が有意に相関している事が知れており、メタボリックシンドロームの患者に痛風腎の発症に関連していることが示唆される。痛風腎ではエコー上特徴的な髄質の高エコー像であり、スクリーニングには有用な所見である。

(4) 関連疾患　腎障害

1999年に世界保健機構(WHO)から発表されたメタボリックシンドロームの診断基準には、尿中アルブミン排泄率が20μg／分以上または尿中アルブミン／クレアチニン比が30mg/gという基準が盛り込まれていた。現在微量アルブミン尿は糖尿病性腎症の診断予後の判定に用いられるが、微量アルブミン尿それ自体が糖尿病の有無にかかわらず独立した心血管イベントのリスクファクターであることは多くの疫学調査で明らかになっている。メタボリックシンドロームに伴う腎障害には、一次性病変として肥満関連性腎症(ORG, Obesity related glomerulopathy)がある。また、二次性の病態として糖尿病性腎症や高血圧に伴う腎硬化症または高尿酸血症に伴う痛風腎や高尿酸決症、高尿酸尿症による間質性腎障害が挙げられる。

肥満関連性腎症は組織学的には、糸球体肥大のみのもの（O-GM; Glomerulomegaly）と単状分節状糸球体硬化症様所見(O-FSGS, Focal Segmental Glomerulosclerosis）を伴った糸球体肥大に分類される。メタボリックシンドロームに伴う肥満関連性腎症の特徴と

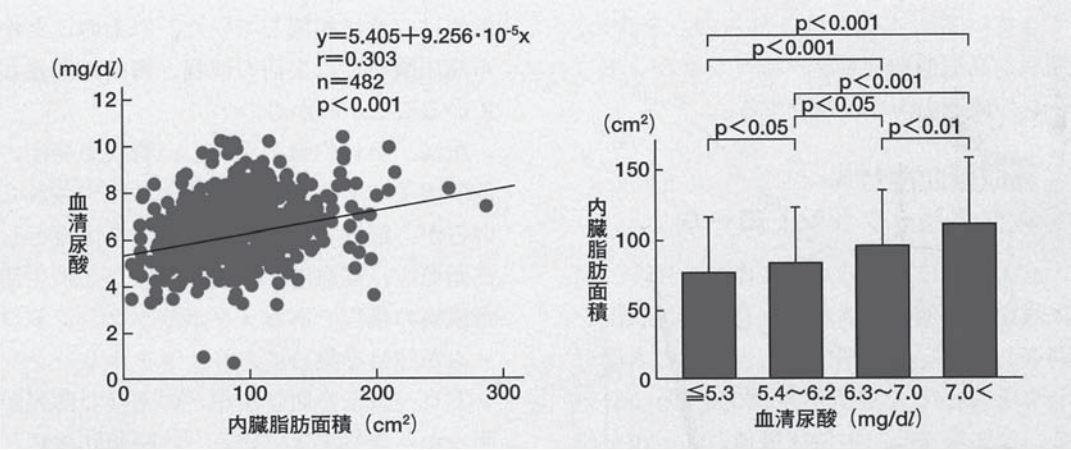


図3　内臓脂肪面積と血清尿酸値

しては特発性の糸球体硬化症と比較してネフローゼ症候群を引き起こしにくいことである。インスリン抵抗性状態では腎臓でのナトリウム再吸収亢進によるナトリウム貯留やレニン・アンギオテンシン系が亢進しており血圧上昇や糸球体濾過率の亢進を引き起こす。さらに脂肪細胞から分泌されたTNFαやMCP-1などは腎組織障害を誘発すると考えられている。さらにインスリン抵抗性の状態ではアディポカインであるレプチンが過剰分泌され、その結果交感神経が活性化されナトリウムの尿細管での再吸収が亢進していると考えられる。このような病態が糸球体高血圧を引き起こす。さらにレプチン自体が血管内皮やメサンギウム細胞を直接的に障害している可能性も考えられている。以上のようにメタボリックシンドロームに伴うインスリン抵抗性、アディポカインの異常が糸球体高血圧及び内皮障害を誘発し肥満関連性腎症を引き起こしていると考えられている。

(5) 関連疾患　睡眠無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群(Sleep Apnea Syndrome; SAS)とは睡眠中に断続的に無呼吸を繰返しその結果種々の症状を呈する疾患である。一晩7時間の睡眠中に30回以上の無呼吸(10秒以上の換気の停止）があり、無呼吸のいくつかはノンレム睡眠期に反復して出現する。無呼吸に伴い患者は深い眠りが得られずに睡眠中に頻回に覚醒したり、集中力が低下し、目覚めがすっきりせず倦怠感があったり、昼間に強い眠気に襲われたりする。SASは肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症と関連が非常に深く、SAS患者では高血圧は2倍、心疾患3倍、脳卒中は4倍、糖尿病は1.5倍発症するリスクがあると報告されている。睡眠時呼吸障害患者群では、メタボリックシンドロームの合併がそうでない人に比べ9倍と高率であると報告されている。さらに重症のSASでは軽症例に比較して診断後9年間の生存率が約60％と著明に低下すると報告されている。

睡眠時関連呼吸障害は臨床的には、①閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome; OSAHS) ②中枢型睡眠時無呼吸低呼吸症候群(Central Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome; CSAHS) ③チェーンストークス呼吸症候群(Cheyne-Stocks Breathing Syndrome; CSBS) ④睡眠低換気症候群(Sleep Hypoventilation Syndrome; SHVS)の4つに分類されるが、そのほとんどがOSAHSで占められている。OSAHSは咽頭腔の閉塞つまり解剖学的要因（アデノイドや脂肪組織など軟組織の量）と機能的要因（睡眠中の筋弛緩により舌根部や軟口蓋が下がり気道を閉塞）によって引き起こされる。従来OSAHSは高度肥満患者に特有のものと認識されていたが、日本人ではOSAHSの約30%がBMI 25％未満であり、軽度肥満でも起こりうることが示唆されている。OSAHSでは換気障害により低酸素血症・高二酸化炭素血症・呼吸性アシドーシスとなり、血管収縮や自律神経の異常が起こり高血圧、肺高血圧を伴う右心不全、致死的不整脈が引き起こされると考えられる。さらにインスリン抵抗性が惹起増悪されるため耐糖能異常や高脂血症も引き起こされる。

治療法であるが、肥満が要因であるOSAHS の場合は減量治療である。しかし実際は軽症例以外の症例では減量の治療効果は不十分である。経鼻的持続陽圧呼吸療法(nasal Continuous Positive Airway Pressure;nCPAP)が、中等度以上の患者では第一治療選択である。それでも不十分な場合は歯科的口腔内装具(Oral appliance)や口蓋垂軟口蓋咽頭形成術(Uvulo-Palato-Pharyngeal Plasty; UPPP) も適応になる。2型糖尿病を持つ睡眠時呼吸障害患者群での検討ではCPAP による治療で有意にHbA1Cの低下を認めた報告もあることから合併例では積極的な治療が望まれる。

(6) 関連疾患　非アルコール性肝炎（NASH）

非アルコール性脂肪性肝疾患(Non-alcoholic Fatty Liver Disease; NAFLD) はウイルス性、自己免疫性、薬剤性、またアルコール性肝障害を除外した肝疾患であり肝臓での脂肪沈着がその引き金である。かつては過栄養や肥満に伴う脂肪肝は良性で、肝硬変や肝癌へは進行しないと考えられいた。しかし現在では NAFLD は多彩な病形をとり単純性脂肪肝 (Simple Steatosis)から非アルコール性脂肪性肝炎(Nonalcoholic Steatohepatitis; NASH)、さ

らに線維化が進行し肝硬変・肝癌へ進行しうることが知られている。NAFLDのうち約10％がNASH であり、NASHのうち5～20％が肝硬変に移行する。肝臓への脂肪沈着だけでは単純性に脂肪肝のみであるが、それに酸化ストレスやインスリン抵抗性に伴うサイトカインの異常（TNFαの上昇）などが加わると肝炎へ移行すると考えられている。

NASHは多くの場合自覚症状を欠く症例が多く、検診などで画像診断上脂肪肝をして指摘されて、確定診断（肝生検による組織診断）される事が多い。臨床検査上ではALT有意のトランスアミナーゼの上昇が特徴であるが、上昇は100IU/lで軽度にとどまることが多い。また最近では小児でも肥満や2型糖尿病に伴いNASHを発症することが知られている。

NASH診断としてまず画像診断等で脂肪肝を診断する。画像診断としては、エコーでは、肝エコーレベルの上昇、肝腎コントラストの上昇、深部エコーの減弱、血管の不明瞭化が認められ、CTでは肝CT値の低下が特徴で肝／脾が0.9未満となる。その上で飲酒者（男性ではアルコール30g/日＝日本酒1合、女性で20g/日）や他疾患を除外する。糖尿病があったり肥満に伴うメタボリックシンドロームがあり、AST/ALT比が1以上、また血小板減少PT時間延長などがあればNASHを疑い積極的に生検するべきであろう。

最終的な確定診断は組織診断で肝細胞の膨化、脂肪沈着、炎症性細胞浸潤さらに線維化があればNASHということになる。

現時点ではNASHそのものへの治療は確立していない。従ってメタボリックシンドロームに沿った食事療法、運動療法が基本であり糖尿病合併例ではメトフォルミンやチアゾリジンなどインスリン抵抗性改善剤また高血圧合併例ではアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬などが有用ではないかと考えられている。

4. メタボリックシンドロームの治療

生活習慣病であるメタボリックシンドロームの治療には食生活や運動等生活習慣の改善が大原則であることは言うまでもない。多重リスクが集積していることから、積極的に合併する高血圧・糖尿病・高脂血症などを総合的に治療することが必要である。それは最終目的である心血管イベントの予防に繋がるのである。

生活習慣の改善の目標は内蔵脂肪の蓄積を防ぐことである。内蔵脂肪は皮下脂肪に比較して運動療法に反応して減少しやすいと言われている。逆に生活習慣が乱れると簡単に蓄積しやすい。また食事療法も内蔵脂肪蓄積防止に有効であるが、食事療法のみ行い運動療法を行わないとすると反って筋肉量が低下する危険性がある。従って運動療法と食事療法の両者をうまく組み合わせて継続させることが必須である。外来診療で継続が難しい減量目標を設定してしまうこともしばしば見受けられる。過度の食事制限などで一過性に体重減少はするもののリバウンドがみられることも多い。肥満患者では高レプチン血症が多く認められるが、急激な食事療法にて体重（脂肪量）減少によりレプチンが減少し、レプチンによる摂食抑制が利かなくなりかえって過食になり体重がリバウンドすると考えられている。従って減量もある程度ゆっくり行うことが肝要である。2006年の日本肥満学会では“サンサン運動”が提唱された。これは肥満症やメタボリックシンドロームの予防と改善に食生活の改善と運動により“3cmのウエストサイズ周囲径の短縮”と“3kgの減量”を実現しようとするものである。外来診療では“頑張ってズボンのベルトの穴を1つ詰められるようにしましょう”（これが約3cm弱）など具体的な指導も必要であろう。また1週間で0.5kgの減量は1ヶ月で2kgになり1年続ければ24kgの減量になるといった長期的に実現可能な説明も有効である。

減量指導のポイントは肥満を助長する要因、例えば食行動等の異常を把握し修正すことである。実際患者自身が自覚していない異常が多く日常繰り返されていることが問題である。朝食の欠食、夕食時間の遅延が肥満患者に多くみられる食行動の異常であることは留意すべきである。また行動療法として患者に体重測定を促すことは、自己の食行動へのフィードバックの観点からも重要である。

食事療法としては、減量を目的としたエネルギー制限、栄養素の適切な摂取、さらに食行動の是正が柱になる。一般的に25～

30Kcal/標準体重かそれよりも低い摂取カロリーの設定が必要となる。 減塩は非常に有用で血圧の是正のみならず摂食量の低下も期待できる。食物繊維の摂取も有効である。さらに脂質では飽和脂肪酸の過度な摂取はLDLコレステロール/HDLコレステロール比の上昇をもたらし、また食後高脂血症を生じることから避けるべきである。一方多価不飽和脂肪酸の摂取は、血清TG値を低下させ、また血管内皮機能を改善することから心血管イベントを低下させることが期待される。

運動療法はその実施前に無症候性の冠動脈疾患がないか確認することが必須である。また高血圧・糖尿病の有無・程度をしっかり評価した上で行うのが望ましい。運動療法で消費されるエネルギーは実際あまり多くなく単独での減量効果もわずかである。しかし規則的な運動はメタボリックシンドロームに伴うインスリン抵抗性を著明に改善し、食事療法との併用で筋肉量を減らさず減量することを可能にする。運動強度としては“楽である”から“ややきつい”の運動で、脈拍数で138－年齢÷2程度の運動（50％最大酸素摂取量）が良いとされる。決してきつく感じる運動はさせてはいけない。歩行、水泳、水中歩行、自転車等が運動種目として適切で、1日30分以上、週180分以上最低週3回以上行うよう指導する。

メタボリックシンドロームの症例で高血圧、高脂血症、糖尿病と診断された場合、各々の治療指針に準ずることになる。メタボリックシンドロームに伴う高血圧の場合はレニン・アンジオテンシン（RAA） 系が亢進しており、これを抑制するアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤やアンジオテンシンⅡ受容体阻害剤(ARB)が有用であると考えられている。またARBそのものが脂肪細胞の肥大化を直接抑制することでインスリン抵抗性を改善することが知られている。糖尿病の場合インスリン抵抗性が基盤にあることから、ビグアナイド薬およびチアゾリン薬が有用である。ビグアナイドは、大規模臨床試験であるUKPDS（United Kingdom Diabetes Study）で、肥満を伴う2型糖尿病患者で心血管イベントを抑制させたと報告されている。一方チアゾリン薬は核内受容体であるのPPARγを介して、脂肪細胞の分化・小型化を誘発し、またインスリン抵抗性のアディポカインの減少、またアディポネクチンの増加作用がある。脂質異常に関してはその異常パターンによって異なる。高LDLコレステロール血症が合併すればスタチンを中心として治療し症例によりレジン等を併用する。また、高TG血症が中心なら、フィブラート系が有用である。また高リスクのある患者ではイコサペント酸エチル(EPA)が心血管イベントの抑制をすることが知られている。

5. 小児のメタボリックシンドローム

日本人小児の平均身長は最近15年大きな変動はない。つまり成長に必要な栄養量は十分であると考えられている。一方肥満児の出現率は増加し、現在は約10％の小学生にみられ、その頻度は男児の方が多い。アメリカ疾病予防センターの報告（2003年）では7～15歳日本人の肥満度が同年代のアメリカ人と変わらず、さらに総コレステロール値はむしろ日本人の方が高かったと報告している。今後心血管イベントの発症が欧米並みに増加することが危惧される。肥満児が増加する一方で“やせ”も増加していることから、小児期の“食育”が非常に重要である。エネルギー摂取過剰および運動不足の他に早期の環境因子として子宮内環境の影響を指摘する研究もあり、子宮での発達遅延による低出生体重児が将来の高血圧、2型糖尿病、高脂血症等を罹患する確率が高いことが報告されている。興味深いことに日本では低出生体重児の頻度が30年前と比較して約2倍近くに増加している。

小児の肥満では既に合併症を持つものが多く、肝機能異常、高インスリン血症、高血TG血症、さらにメタボリックシンドロームの合併が約2割に認められる。小児6～15歳のメタボリックシンドロームは、内蔵肥満として腹囲が80cm以上または身長÷2以上を満たし、高TG血症（120mg/dl以上）、低HDLコレステロール血症(40mg/dl以下)、高血糖（100mg/dl以上）、高血圧（小学生125/70 mmHg以上、高校生130/75mmHg以上）のうち2項目満たせば診断される。

小児の肥満の問題点は、成人肥満に進展しさらにメタボリックシンドロームになりやすいことがある。成人肥満患者146名のうち7歳時に肥満があったのは75名と約半数であった

が、メタボリックシンドロームを示す28名では21名(75%) が7歳児にすでに肥満があったとの報告がある(Vanhala M et al. BMJ; 317-319, 1998)。

成人肥満発症の起源は小児期以前にさかのぼれる。Body Mass Index (BMI)は5〜7歳で最低値をとり年齢とともに徐々に上昇する。この小児期の体脂肪減少から増加に転じる減少はBMIリバウンドと呼ばれ成人期の体脂肪の増加が既にこの時期から始まっていると考えられている。このリバウンドが低年齢化することで肥満を加速すると考えられている。

肥満を誘発する因子として摂取エネルギーおよび脂質の過多、食生活の乱れがある。肥満児では朝食欠食が非肥満児にくらべ3倍以上多く、間食、夜食摂取なども多い。これらの習慣は大人になっても続くことから、小児期にその親も含めしっかり指導するが重要である。小児の肥満は都市部より非都市部に多い。非都市部では移動に車を使うことが多く、逆に都市部ではスポーツクラブに入る子供が増えいわゆる‘ジャンクフード’の摂取が見直されているのが要因と考えられている。従って小児の運動指導も予防には重要である。

6. 謝辞

今回、講習会参加と本稿執筆の機会を与えて頂いた北海道医師会および会員の方に謝辞を申し上げます。

〔参考図書〕

メタボリックシンドロームup to date　日本医師会雑誌第136巻

お知らせ

北海道医師会育英資金のご案内

◇総務部◇

北海道医師会では、会員または会員であった方のご子弟に奨学資金の貸付けを行っております。

この、育英資金制度の貸付者は、今日までに30余名の実績があり、すでに医学部を卒業し医業にご精励されている方もいらっしゃいます。

制度の概要を下記のとおりご案内いたします。

記

貸付の対象となる方は？

北海道医師会員または北海道医師会員であった者のご子弟で、家計状況、学業成績等から見て奨学のため資金を貸付するのに適当であると思われる者。

貸付期間は？

大学医学部および医科大学在学期間中

貸付金額は？

月額5万円〜10万円

なお、貸付金は無利息です。

返還期間は？

医師免許取得3年後から10年間以内に原則月割りで返済。

申込み方法は？

北海道医師会員から所属の郡市医師会を経由し、北海道医師会に申請してください。運営委員会の議を経て理事会で、申請者への貸付が決定されます。