

メタボリックシンドロームと心血管疾患

Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases

島本 和明*

Kazuaki SHIMAMOTO, MD, FJCC*

札幌医科大学

要約

LDLコレステロールや喫煙とは独立した動脈硬化のハイリスク状態としてメタボリックシンドロームが注目されている。メタボリックシンドロームに代表される multiple risk factor 症候群は、インスリン抵抗性を共通の背景因子として他の危険因子が重積するとの考えであり、5つの危険因子のうち3つ以上のリスクの集積をもってメタボリックシンドロームとするNCEPの考えが一般的であった。一方、IDF (国際糖尿病連盟 2005年)、本邦の8学会の診断基準 (2005年) では、いずれも腹部肥満を必須項目とし、加えて他の危険因子の集積としているが、2009年9月IDFより腹部肥満を必須としない新しい診断基準が提唱され、新たな論議を呼んでいる。

本邦の診断基準によるメタボリックシンドロームの予後を見ると、われわれの端野・壮瞥町研究では、メタボリックシンドロームを有するものは心血管疾患で、男性1.9倍、女性では90 cmのカットオフでは有意ではなかったが、80 cmのカットオフ値を用いた場合2.31倍で有意に増加していた。糖尿病新規発症もメタボリックシンドローム群で、2.2倍有意に大であったことが判明している。メタボリックシンドローム構成因子の中で、高血圧は頻度的にも予後的にも極めて重要な因子であることが示されている。

心血管疾患の一次予防はもとより、二次予防においてもメタボリックシンドロームの管理が重要である。メタボリックシンドロームの診断基準においては、IDFの新しい診断基準を受けて腹部肥満を必須とするかどうか、腹囲男性85 cm、女性90 cmの基準値が適切かどうかなど今後の検討、整理が待たれる課題である。

<Keywords> インスリン抵抗性
国際糖尿病連盟 (IDF)

NCEP
端野・壮瞥町研究

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 159 – 164

はじめに

LDLコレステロールや喫煙とは独立した動脈硬化のハイリスク状態としてメタボリックシンドロームが注目されている。肥満・高血圧・糖尿病・脂質異常症 (高中性脂肪血症と低HDLコレステロール血症) は、それぞれ独立した動脈硬化性心血管疾患の危険因子であると同時に、互いに腹部肥満やインスリン抵抗性という共通の背景因子を持ち、相乗的に動脈硬化の危険因子として関わる。

1999年WHOより診断基準を明確にした上で、インスリン抵抗性あるいはそれを反映する糖代謝異常を必須項目とした立場よりメタボリックシンドローム¹⁾という呼称が提唱された。2001年のNational Cholesterol Education Program

(NCEP) は、心血管疾患危険因子の集積状態をWHOのそれとは別の診断基準でメタボリックシンドローム²⁾として提案している。最近では肥満、特に腹部肥満の本症候群における役割が重視され、基準にも反映されつつある。2005年4月にInternational Diabetes Federation (IDF) より新しい基準が検討され、腹部肥満を必須とする新診断基準が示された³⁾。本邦においては日本動脈硬化学会、高血圧学会、糖尿病学会、肥満学会、循環器学会、腎臓学会、血栓止血学会、内科学会の8学会で腹部肥満を必須とする本邦の診断基準を検討し、2005年4月に公表に到っている⁴⁾。このように国内外で多くのメタボリックシンドロームに診断基準が提案されているが、2009年9月IDFより腹部肥満を必須としない新しい診断基準⁵⁾が提唱され、新たな論議を呼んでいる。

本稿では、メタボリックシンドロームと心血管疾患について、現状と課題を中心に紹介する。

* 札幌医科大学

060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
2010年7月13日受付、2010年7月14日受理

表1 国際糖尿病連盟の新しい診断基準¹⁾

1. 国際糖尿病連盟は、NIH, AHA, 世界心臓連盟, 国際動脈硬化学会, 国際肥満学会との合意の下に、新しい基準を提唱。
2. 腹囲測定による内臓肥満評価はスクリーニングとして有用である。基準値は各国、地域のものを用いる。
3. 腹囲測定による内臓肥満は、診断基準で必須としない。
4. 腹囲以外の項目の基準値は共通とする。

病態と診断基準

メタボリックシンドロームに代表される multiple risk factor 症候群は、インスリン抵抗性を共通の背景因子として他の危険因子が重積するとの考えであった。1999年に、それまでのインスリン抵抗性を背景とし、冠危険因子が集積する multiple risk factor syndrome の病態に対して、WHO¹⁾ がメタボリックシンドロームと呼ぶことを提唱し、臨床診断基準を提示して以来2009年までに8つの異なるメタボリックシンドロームの診断基準が提案されている。そのうち、WHO (国際保健機構, 1999年), EGIR (European Group of Insulin Resistance, 2001年), AACE (American Association of Clinical Endocrinologist 2003年) は、インスリン抵抗性あるいはそれを表す糖代謝異常を必須として、他の危険因子の集積した病態としている。又、NCEP-ATPⅢ (2001年)²⁾, AHA/NHLBI (American Heart Association, 2005年)⁶⁾ は5つの危険因子を同等に扱い、3つ以上の集積をメタボリックシンドロームとしている。一方、IDF (国際糖尿病連盟2005年)、本邦の8学会の診断基準 (2005年)⁴⁾ では、いずれも腹部肥満を必須項目とし、加えて他の危険因子の集積としている。本邦においては日本動脈硬化学会、高血圧学会、糖尿病学会、肥満学会、循環器学会、腎臓学会、血栓止血学会、内科学会の8学会で診断基準を検討し、2005年4月に公表に到っているが、IDF同様に腹囲による腹部肥満を必須条件とし、血圧高値、血糖高値、脂質異常 (高TG症、低HDL-コレステロール血症) の3つのうち2つ以上を基準としている。このように、メタボリックシンドロームの診断基準は大きく3つのカテゴリーに分かれるが、国際的にも必須基準の統一が望まれる中で、2009年9月にIDF⁵⁾ が、NIH, AHA, 世界心臓連盟, 国際動脈硬化学会, 国際肥満学会と共に新しい診断基準を提唱した。表1に示すように、これまで異なっている診断基準を国際的に統一しようとするもので、腹部肥満を必須とせず、腹囲基

準は各国の基準をとるとしており、他の4つの基準値は国際的に統一するとしている。そのため、腹部肥満を必須とする診断基準は本邦のみとなり、今後国内においても診断基準について議論されることになるとと思われる。IDFでは表2に示すように、腹囲については各国の診断基準を用いて良いとしている。内臓肥満の基準値としての腹囲は、欧米ではBMIを中心に設定しているため女性は男性より低値となっている。本邦の基準値は日本肥満学会のガイドラインの値を採用しているが、腹部肥満を腹部でのCTにて内臓脂肪面積を計測し、それによって男女のリスク集積が有意に増加する値として内臓脂肪面積100 cm²を用いたものである。そして、100 cm²に相当する腹囲が男性85 cm、女性90 cmとしている。一方、ガイドライン制定時には、他には報告は認められなかったが、その後Miyawaki⁷⁾ら、Hara⁸⁾ら、Eguchi⁹⁾らも検討し、腹部CT、腹囲、2つ以上のリスクの集積を検討し、リスク集積には男性で腹囲85-86 cm以上、女性では77-80 cm以上がカットオフポイントであることを報告している。前向き疫学研究での心血管疾患発症率からみた腹囲の検討成績がようやく本邦において明らかにされてきた。久山町研究¹⁰⁾では、男性90 cm、女性80 cmをカットオフとして共に有意に心血管疾患が増すことを報告している。われわれの端野・壮瞥町研究では、男性では85 cmで1.87倍の相対危険度となり¹¹⁾ (図1)、女性でも13年間の観察期間で80 cmのカットオフを用いると2.31倍の有意な心血管疾患発症となる事を明らかにした (表3)¹²⁾。女性では90 cmの場合相対危険度は大きくなるが発症数が少なく有意とはならなかった。現在の本邦の状況では、男女別に分けて検討した場合の相対危険度では男性は85 cm、女性は80 cmがカットオフ値となる。一方、介入ではハイリスクストラテジーをとることが多く、女性の90 cmはそのような介入を考慮した基準値とも言える。

新しいIDFの診断基準でも述べられているが、本邦の診

表 2 各国, 各国機関による最近の腹部肥満の腹囲診断基準³⁾.

Population	Organization (Reference)	Recommended Waist Circumference Threshold for Abdominal Obesity	
		Men	Women
Europid	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Caucasian	WHO	≥ 94 cm (increased risk)	≥ 80 cm (increased risk)
		≥ 102 cm (still higher risk)	≥ 88 cm (still higher risk)
United States	AHA/NHLBI (ATP III)*	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Canada	Health Canada	≥ 102 cm	≥ 88 cm
European	European Cardiovascular Societies	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asian (including Japanese)	IDF	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Asian	WHO	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japanese	Japanese Obesity Society	≥ 85 cm	≥ 90 cm
China	Cooperative Task Force	≥ 85 cm	≥ 80 cm
Middle East, Mediterranean	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Sub-Saharan African	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Ethnic Central and South American	IDF	≥ 90 cm	≥ 80 cm

* 最近の AHA/NHLBI ガイドラインは腹囲 ≥ 94 cm (男性), ≥ 80 cm (女性) を認定している。

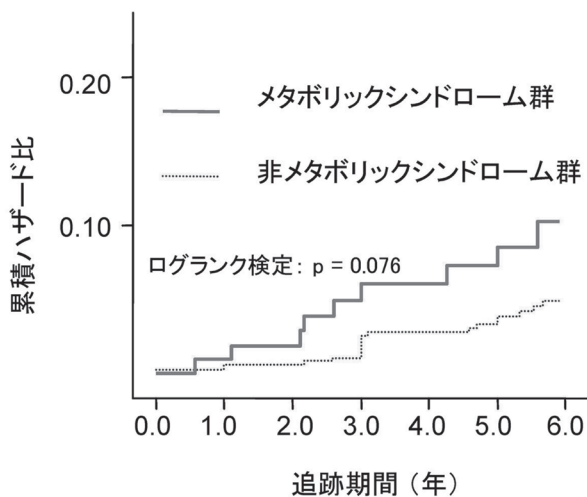
断基準値と, IDF, WHO アジアの基準などのもう一つの大きな相異点は, HDL-コレステロールの女性の基準値である。この点についても, 今後本邦の基準を考える上で議論されることになろう。

本邦におけるメタボリックシンドロームの疫学

1. 頻度

本邦の診断基準によるメタボリックシンドロームの頻度については, 平成 16 年の国民健康・栄養調査の成績より算出した厚労省の成績では, 加齢と共に男女共に頻度は増し, 40 歳以上の男性で 26%, 女性で 10% であった。平成 20 年の成績も男性 27%, 女性 12% でほぼ同様である。端野・壮瞥町研究の対象で, メタボリックシンドロームに関する本邦の診断基準を用いて, 端野・壮瞥町研究の対象において疫学解析を施行した。端野・壮瞥町研究^{13,14)}で, 降圧薬, 抗糖尿病薬, 抗脂血症薬を服用していない 40 歳以上の男性における 4 つの危険因子の頻度をみると, 血圧高値 56%, 腹

部肥満 53%, 高中性脂肪血症あるいは低 HDL コレステロール血症 34%, 高血糖 11% であった (表 4)。血圧高値のうち 140/90 mmHg 以上の高血圧は 46% であった。薬剤服用者も含めると血圧高値 69%, 腹部肥満 60%, 脂肪代謝異常 38%, 血糖高値 19% であった。女性の成績では, 新しい基準によるメタボリックシンドロームの頻度は, 40 歳以上の男女で降圧薬, 抗糖尿病薬, 抗高脂血症薬を服用していない比較的健常と思われる対象では各々 18%, 6% であった¹¹⁾。一方, 薬剤服用者を血圧や血糖高値として診断基準 (+) とみなすとメタボリックシンドロームの頻度は男女で 26%, 9% と国民健康・栄養調査の成績と同じであった。メタボリックシンドロームと判定された男性対象において, 4 つの危険因子をどの程度有するかをみると, 当然腹部肥満は 100% となり, 脂質代謝異常は 89%, 血圧高値は 88% であり, 血糖高値は 36% であった¹⁵⁾。このようにメタボリックシンドロームにおいて, 高血圧は頻度の面から重要な構成因子であることが明らかにされている。



Coxハザード比 (95% 信頼区間)

非メタボリックシンドローム群	1.00
メタボリックシンドローム群	1.87 (0.87-4.00)

年齢、喫煙、総コレステロールで補正後の値

エンドポイント: 狭心症、心筋梗塞および心不全の発症
 またはそれらによる死亡

図1 端野・壮瞥町の男性における日本基準のメタボリックシンドロームの心イベントに対するリスク¹¹⁾.

表3 女性のメタボリックシンドロームが心血管疾患発症に及ぼす影響の検討: 端野・壮瞥町研究¹²⁾.

日本基準による検討 (女性)		
腹囲	Cox ハザード比 (95% CI)	p 値
90 cm	3.28 (0.08-8.93)	NS
80 cm	2.31 (1.06-4.51)	$p < 0.05$

表4 端野・壮瞥町研究対象者における我が国の新しい診断基準によるメタボリックシンドローム各危険因子の頻度 (治療者除く / 治療者含む)¹⁴⁾.

男性	
腹部肥満	53.2%/59.7%
高 TG 血症または低 HDL 血症	33.9%/37.8%
血圧高値	56.2%/68.5%
高 FPG 血症	11.1%/19.2%

Metabolic Syndrome = 17.6%/26.4%

女性	
腹部肥満	18.3%/26.2%
高 TG 血症または低 HDL 血症	16.7%/18.2%
血圧高値	45.0%/59.7%
高 FPG 血症	4.5%/10.0%

Metabolic Syndrome = 5.5%/8.8%

2. メタボリックシンドロームにおける心血管疾患発症

本邦の診断基準によるメタボリックシンドロームの予後を見ると、われわれの端野・壮瞥町研究では、メタボリックシンドロームを有するものは、ないものに比して、心血管疾患で、男性1.9倍 (図1)¹¹⁾、女性では前述のように、80 cmのカットオフ値を用いて2.31倍 (表3) であった¹²⁾。糖尿病新規発症

もメタボリックシンドローム群で、2.2倍有意に大であったことが判明している¹⁶⁾。

一方メタボリックシンドロームでは高血圧発症率は高値を示し、Cox 比例ハザードモデルにおいては、年齢、性別、糖尿病の有無、総コレステロール値、喫煙、飲酒、推定糸球体濾過値で補正後のハザード比は1.61 (95% CI: 1.16-

表 5 コックスの比例ハザード回帰解析.
(非 MS 群に対する各危険因子の心疾患発症リスク)¹⁸⁾.

ハザード比 (95%信頼区間)	
非 MS	1.0
HT(+)	2.37 (1.18 - 4.78) $p = 0.016$
腹部肥満 (+)	2.04 (0.96 - 4.34) $p = 0.064$
高 TG 血症 (+)	2.20 (0.82 - 5.90) $p = 0.117$
低 HDL 血症 (+)	2.07 (0.88 - 4.86) $p = 0.095$
高 FPG 血症 (+)	2.20 (0.82 - 5.90) $p = 0.117$

年齢, 喫煙, 総コレステロールで補正.

表 6 メタボリックシンドロームの構成要素と CHD の Hazard Ratios (ARIC study)¹⁹⁾.

	Women (n = 6,881)	Men (n = 5,208)
高血圧	2.89 (2.18 - 3.80)	1.55 (1.32 - 1.83)
低 HDL-C 血症	1.70 (1.30 - 2.22)	1.59 (1.34 - 1.88)
高 TG 血症	1.22 (0.84 - 1.50)	1.00 (0.84 - 1.19)
空腹時高血糖	0.99 (0.69 - 1.42)	1.13 (0.91 - 1.39)
ウェスト径増大	1.05 (0.79 - 1.39)	0.93 (0.78 - 1.11)

Data are means \pm SD.

* 年齢, 人種, LDLコレステロール, 喫煙で補正.

2.25) であった. Kaplan-Meier 法による累積発症曲線に関して男女別に検討したところ, 男女共メタボリックシンドローム群で有意に高血圧発症率は高値を示した¹⁷⁾.

高血圧を含むメタボリックシンドローム構成因子4つのうち, どの要因が心血管疾患発症に大きな影響を与えるかを検討したわれわれの端野・壮瞥町研究の成績を表5に示す. 高血圧を必須としたメタボリックシンドロームの場合の心血管疾患発症率は2.34倍で唯一有意な要因であった. 同様の検討は米国のARIC研究においてもされている. 表6に示すように, 男女共に高血圧とHDLコレステロールが心筋梗塞発症の有意な要因となっていた. メタボリックシンドローム構成因子の中で, 高血圧は頻度的にも予後的にも極めて重要な因子であることが示されている.

おわりに

危険因子が集積した状態にあるメタボリックシンドローム

では, 心血管系疾患発症も有意に高く, これらの危険因子の程度は軽い場合でも, 集積した状態に対する留意が必要となる. 一方, メタボリックシンドロームの診断基準を構成する要因の中で高血圧は頻度も高く, 心血管疾患発症リスクとしても重要な要因であり, メタボ対策における血圧対策の重要性が示唆される. そして, 血圧なら130-139/85-89 mmHgの疾患まではっていないものでも他の危険因子, 特に腹部肥満がある場合には心血管疾患の一次予防上生活習慣改善を中心にした介入が必要である. メタボリックシンドロームの診断基準においては, 腹部肥満を必須とするか, 腹囲男性85 cm, 女性90 cmの基準値が適切かどうかなど今後の課題である.

文献

- 1) World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1:

- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
- 2) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the 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). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
 - 3) International Diabetes Federation. IDF Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: <http://www.idf.org/node/1271?node=1429>.
 - 4) 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 2005; 94: 188-203.
 - 5) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and international association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120: 1640-1645.
 - 6) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diabetes and management of Metabolic Syndrome An American Health Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Statement. Circulation 2005; 112: 2735-2752.
 - 7) Miyawaki T, Hirata M, Moriyama K, Sasaki Y, Aono H, Saito N, Nakao K. Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography. Proc. Japan Acad 2005; 81 (Ser B): 471-479.
 - 8) Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T, Tanaka H, Kadowaki T. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. Diabetes Care 2006; 29: 1123-1124.
 - 9) Eguchi M, Tsuchihashi K, Saitoh S, Odawara Y, Hirano T, Nakata T, Miura T, Ura N, Hareyama M, Shimamoto K. Visceral Obesity in Japanese Patients with Metabolic Syndrome: Reappraisal of Diagnostic Criteria by CT Scan. Hypertens Res 2007; 30: 315-323.
 - 10) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuruyuya K, Iida M, Kiyohara Y. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in general Japanese population: the Hisayama study. Stroke 2007; 38: 2063-2069.
 - 11) 大西浩文, 齋藤重幸, 高木覚, 加藤伸郎, 赤坂憲, 森満, 島本和明. 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. 医学のあゆみ 2006; 219: 807-808.
 - 12) 赤坂憲, 齋藤重幸, 大西浩文, 他. 女性のメタボリックシンドロームが心血管疾患発症に及ぼす影響の検討: 端野・壮瞥研究. 第32回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 (平成21年). 大津. Pp.213.
 - 13) 竹内宏, 他. 日本人男性における Metabolic Syndrome とインスリン抵抗性の検討 - 端野・壮瞥町研究 -. 糖尿病 2003; 46: 739-744.
 - 14) 竹内宏, 他. NCEP-ATP III. Metabolic Syndrome とインスリン抵抗性の関連. 男女別検討 - 端野・壮瞥町研究 -. 第7回心血管内分泌代謝学会 Program. Abstracts. p104, 2003
 - 15) 島本和明. 特集: 糖尿病とメタボリックシンドローム. メタボリックシンドロームの疫学. プラクティス 2006; 23: 151-156.
 - 16) Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Katoh N, Chiba Y, Akasaka H, Nakamura Y, Shimamoto K. Incidence of type 2 diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. Diabetes Care 2006; 29: 1128-1129.
 - 17) Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Furugen M, Furukawa T, Mori M, Shimamoto K. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in a rural Japanese population: the Tanno and Sobetsu study. Hypertens Res 2008; 31: 1385-1390.
 - 18) Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isobe T, Shimamoto K. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men—the Tanno and Sobetsu Study. Hypertens Res 2005; 28: 203-208.
 - 19) McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care 2005; 28: 385-390.