

メタボリックシンドロームの概念と臨床診断基準

山田 信博

要 旨：現代の疾病構造をみると、心筋梗塞や脳卒中などの動脈硬化性疾患と糖尿病の重要性が急速に増加し、国民の健康を障害する大きな要因となっている。危険因子の重複はフラミンガム研究より、心血管事故に最も密接に関連する病態として注目され、マルチプルリスクファクター（危険因子重複）症候群あるいはメタボリックシンドロームの概念へと発展してきた。マルチプルリスクファクター症候群では喫煙も含めて危険因子の重複の意義を重視しているが、メタボリックシンドロームは共通の病態基盤を有する危険因子を重複する疾患として考えられており、偶発的な危険因子の重複とは一線を画している。（J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 417-422）

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, diabetes, hyperlipidemia

はじめに

メタボリックシンドロームを構成する高血糖、高脂血症、高血圧、肥満はその程度が軽い場合でも、重複した場合には虚血性心疾患や脳卒中、さらには糖尿病発症のリスクが飛躍的に増大することが多くの疫学調査により示されている。メタボリックシンドロームの最も重要な特徴は高血糖、高トリグリセリド（TG）血症 / 低HDL（high density lipoprotein）血症、高血圧の重複にあり、診断基準はこの原点を反映するべきである。病態基盤の特徴は高血糖、高脂血症、高血圧が肥満、インスリン抵抗性と関連することであるが、その関係は多様である。共通の病態基盤により危険因子が重複することから、互いのリスクの重みも重複しており、メタボリックシンドロームの心血管事故に対するリスクは急激に増加することはなく、内外の成績からみてもそのリスクの増加は2～3倍である。

病態概念の提唱

Reavenらは、米国糖尿病協会のBanting lectureで冠危険因子の重複状態としてシンドロームXを提唱し、これが現在のメタボリックシンドロームへと連なっている。Reavenらは、インスリン抵抗性を基盤として耐糖

能異常、高血圧、高TG血症、低HDL-C血症、高インスリン血症が合併しがちなことを指摘して、終局的には虚血性心疾患にいたりやすいことを発表した¹⁾。

当時、わが国でも、海外においても、これは単に危険因子を羅列しただけではないか、危険因子の重複から虚血性心疾患を生じやすいのはすでに明らかである、したがって症候群というような疾患概念を作る必要はないという大きな批判が起きた。この中で、シンドロームXの病態には、インスリン抵抗性に代表される共通の病態基盤が存在して、危険因子が重複し動脈硬化症を進展させることを初めて主張したReavenの果たした先駆的役割は特筆に値する。本症候群には確立したリスクであるLDL（low density lipoprotein）を含まないことも特徴であり、耐糖能異常、高血圧、高TG血症、低HDL-C血症、高インスリン血症は互に関連したリスクグループを形成するが、LDLは別の独立した危険因子であることを明確にした概念である（Fig. 1, Table 1）。わが国のデータでも同様の結果が得られている²⁾。また、インスリン抵抗性の役割も含めて疾患概念化した歴史的意義は大きく、オリジナルとしての意義は今後も尊重されるべきである。

後にDeFronzoらは、インスリン抵抗性を基盤として危険因子が重複する病態をインスリン抵抗性症候群と

筑波大学大学院人間総合科学研究科内分泌代謝・糖尿病内科

2006年6月13日受理

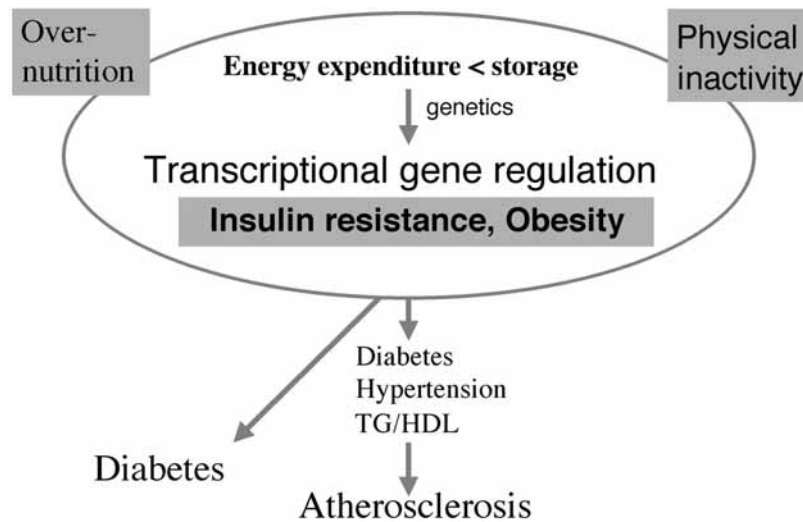


Figure 1 Pathophysiology of metabolic syndrome.

Table 1 Metabolic syndrome: summary

1. Primary cause: life style such as over-nutrition, high lipid/sugar diet, physical inactivity
2. Clinically related to insulin resistance and obesity
3. Co-existence of hyperglycemia, hypertension, high TG, low HDL
4. High risk for atherosclerotic disorders and diabetes
5. Beyond LDL

して位置付け、インスリン抵抗性の役割を強調した。一方、肥満を基礎病態として危険因子が重複して高率に虚血性心疾患を発症することから、Kaplanらは、耐糖能異常、高TG血症、高血圧、上半身肥満の4つの危険因子を合併する病態をdeadly quartet(死の四重奏)として提唱した³⁾。いずれも、危険因子が重複して、相乗的に虚血性心疾患を発症を促進してくる病態であり、病態に共通する臨床的背景は内臓脂肪、肥満およびインスリン抵抗性である。

メタボリックシンドロームと共通の病態背景を有するその他の危険因子として、ホモシスチン、炎症に関与する高感度CRP(C-reactive protein)、血栓形成に関与するフィブリノーゲン、PAI(plasminogen activator inhibitor)1など、いずれも動脈硬化の発症機序と密接に関連するとされる因子があげられている。食後高血

糖についてもエビデンスが蓄積しつつあり、インスリン抵抗性との関係が注目されている。食後高血糖の是正が、独立して心血管事故の抑制に有効であるかについて、さらにエビデンスの蓄積が期待される。

病態 (Fig. 2, 3)

生活習慣の欧米化、特に過食、高脂肪、高単純糖質食、と運動不足は体内のエネルギー代謝バランスをエネルギー消費というよりはエネルギー貯蔵の方向に傾け、これが俟約遺伝子仮説にあるように転写調節因子の支配を受けながら種々の糖・脂質調節に関与する遺伝子群や脂肪組織などから分泌される生理活性物質の発現を変化させることになる。もちろん、この遺伝子発現調節は素因や加齢の影響を受けながら修飾され、個体により同じ生活習慣の影響でも代謝異常を生じる場合もあれば生じない場合もありうる。その対象臓器も肝臓、筋肉、脂肪組織、脳、血管など広い範囲に及ぶ。またエネルギー代謝への生活習慣による反応性は極めて多様であることは強く認識すべきであろう。生活習慣の変化に端を発したエネルギー代謝の変化は臨床的に評価できる形としてインスリン抵抗性や内臓肥満を生じ、メタボリックシンドロームの病態基盤が形成される。肥満が生じない場合もしばしば存在し、そのうえで素因や生活習慣に基づいて、インスリン抵抗性、高脂血症、高血糖、高血圧が加齢とともに重複し

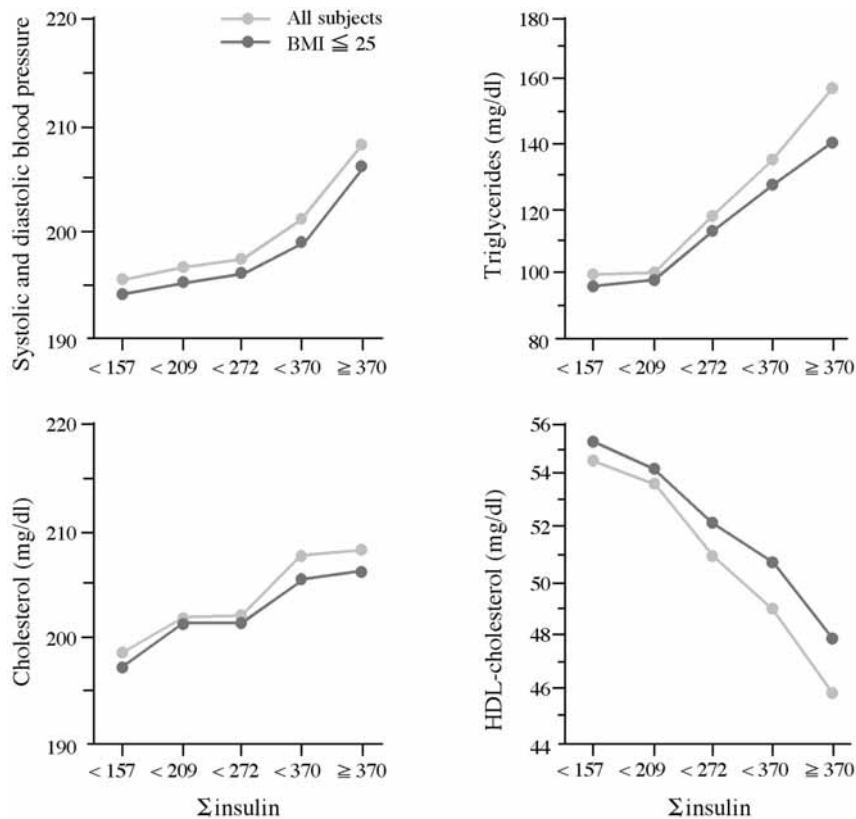


Figure 2 Relationships between coronary risk factor and Σ insulin.

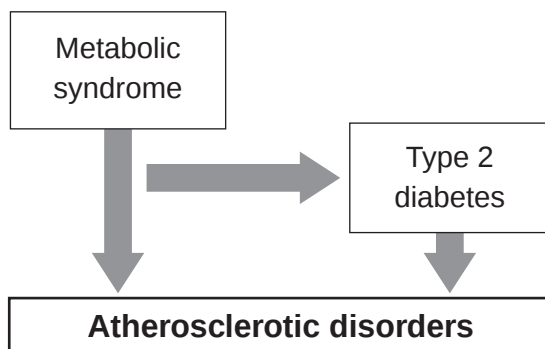


Figure 3 Metabolic syndrome as a risk factor for both atherosclerotic disorders and type 2 diabetes.

て発症し、メタボリックシンドロームは完成する。肥満や内臓脂肪、インスリン抵抗性と関連した病態(高血糖、高TG血症/低HDL血症、高血圧の重複)であるが、これらは内臓脂肪、インスリン抵抗性により一元的に

病態を説明できる訳ではない。

脂肪組織から分泌される生理活性物質は筋肉や肝臓に作用して、インスリン抵抗性の発現などに与与することが主としてマウスを用いた研究により示されている。これらの因子のヒトの病態形成における詳細な意義や役割については、治療介入による今後のエビデンスの蓄積が期待される。

beyond LDLの考え方

従来より多くの危険因子が提唱され、その有効性が大規模臨床研究により検証されてきた。高LDL血症についてはすでにEBM(evidence-based medicine)が確立し、ガイドラインが示されていることから、高LDL血症の次に来るハイリスクグループとしてメタボリックシンドロームが提案された(Fig.3)。メタボリックシンドロームでは心血管事故の最も重大なリスク因子であるLDLが含まれていないことが大きな特徴である。

LDL代謝は転写因子SREBP(sterol regulatory element binding protein)の支配を受けることにより, TG, HDL, 糖代謝, 血圧, インスリン抵抗性とは比較的独立していることによる。たとえば, インスリン抵抗性は是正により必ずしも高LDL血症は改善しないことは, 診断基準や病態を議論するうえで重要なポイントである。一方, 肥満の是正はしばしば高LDL血症を改善する。高血圧についてはインスリン抵抗性との関連が多く報告されているが, 糖代謝やTG, HDL代謝ほどにインスリン抵抗性とは密接ではなく食塩摂取など多くの他の因子の影響も受けている。私たちの検討でも, インスリン抵抗性とコレステロールの間に有意な相関関係はなかった(Fig. 4)。日本人のように肥満の少ない民族においてもインスリン抵抗性とリスク重積との関係は不変であった。

インスリン抵抗性は糖代謝異常の主要な病態であることから, 高血糖とはきわめて近い関係にあることはいうまでもない。したがって, インスリン抵抗性と高血糖ではリスクが強く重複していることを考慮しなければならない。もちろん, インスリン抵抗性や肥満は共通の病態因子であるので, そのリスクの中には下流の高血糖, 脂質代謝(TG/HDL)異常, 高血圧のリスクを含むことはいうまでもない。メタボリックシンドロームはbeyond LDLなはずであるにもかかわらず, 診断基準にある肥満のリスクにはLDLのリスクも包含してしまうことを留意しておくべきである。

診断基準と展望

危険因子を重複して持つ症候群は, 共通してインスリン抵抗性や肥満を中心病態として, 高率に虚血性心疾患を発症するハイリスクグループであることから, 国際的に呼称の統合が進み, 現在のメタボリックシンドロームに至っている。わが国でも8学会が中心となってIDF(International Diabetes Federation)基準と矛盾のない形で診断基準が作成された。肥満者の増加が国際的にも大きな健康問題であること, 病態の基盤に内臓肥満やインスリン抵抗性が存在することなどから, 日本肥満学会の定める内臓肥満の基準である臍周囲径が必須項目として取り上げられている⁴⁾。インスリン抵抗性は重要な病態であるが, インスリン抵抗性の一般臨床における評価が容易でないことや, 実用的見地から今回は内臓肥満を基本とした診断基準が作成され

Energy imbalance

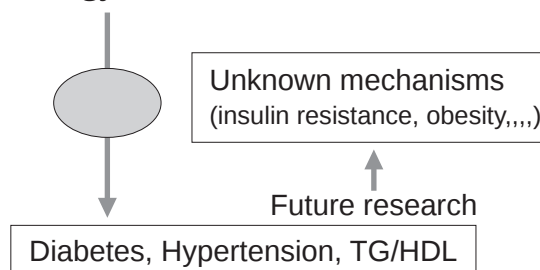


Figure 4 Future research in metabolic syndrome.

た。内臓肥満を中心に, 他に高脂血症, 高血圧, 高血糖のいずれか2つを持つ場合をメタボリックシンドロームとしている。肥満の基準を満たさないが, 高血糖, 高TG血症/低HDL血症, 高血圧を重複している場合はメタボリックシンドロームと診断されないことは現行の診断基準の最大の問題である。ハイリスク者をスクリーニングするという診療の目的から考えても, 今後の見直しが期待される(Fig. 5)。内臓肥満は国際的な基準の統一がなされていないことや男女差が大きいことが大きな課題であるが, 民族差や社会環境の相違もあり, 現状では各国の判断に委ねられている。特に女性の肥満は皮下脂肪型であることに留意すべきである。ADA(American Diabetes Association)では高血糖の基準を100mg/dl以上としており, この数値が国際的には用いられている。広くハイリスク者や食後高血糖をスクリーニングするという立場からは妥当な数値である。

最近のATPIII(Adult Treatment Panel III)の基準では病態の分子基盤が十分に解明されていないこと, 肥満のみに集約されないことから, 1つの項目のみを必須項目としてウェイトを置くべきではないという立場をとっている。高血糖, 高血圧, TG, HDL, 肥満のうち3つが揃えばメタボリックシンドロームとするという見解を堅持している⁵⁾。この基準では肥満がなくても, 高血糖, 高TG血症/低HDL血症, 高血圧が揃えば, メタボリックシンドロームと診断される。

病態概念に基づいて診断基準が提案され, その有用性が今後評価されることになるが, 肥満にしろインスリン抵抗性にしろ, 過食, 高脂肪食, 運動不足を上流とするエネルギー代謝異常を中心にした病態を考えた場合, いずれも上流にある現代の生活習慣によるエネ

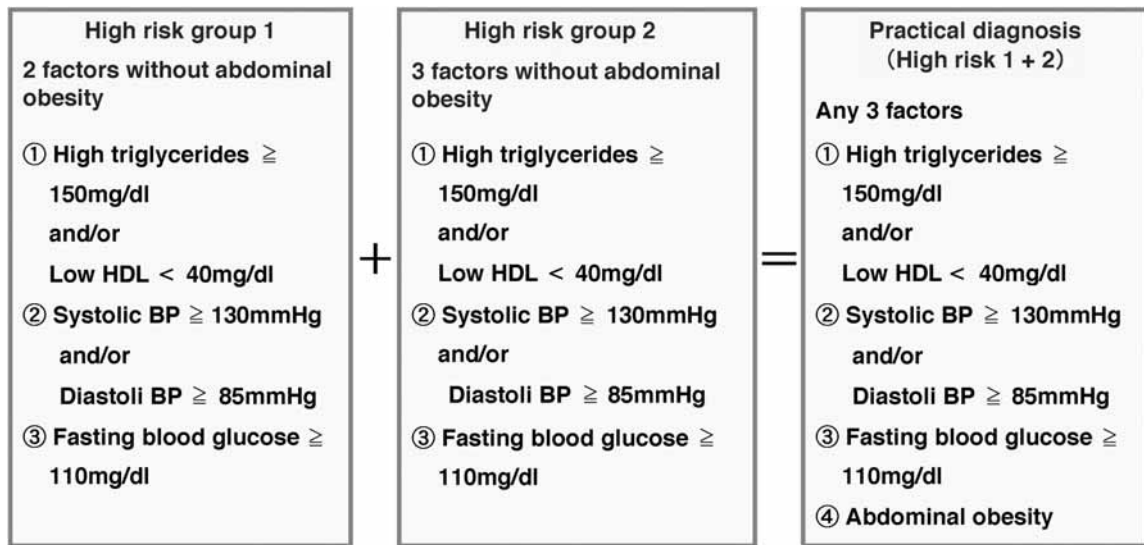


Figure 5 Practical diagnosis of metabolic syndrome.

ルギー代謝の破綻の下流にある1つの臨床的表現形に過ぎない。今後、診断基準に対して、リスクの重積や心血管事故に対しての感受性および特異性の吟味が行われるべきである。

包括的診療の考え方

メタボリックシンドロームでは高血糖、高TG血症/低HDL血症、高血圧を重積することにより、従来と比較してコレステロールに富む、柔らかい動脈硬化プラークが形成されやすいことが特徴であり、その診療ターゲットは粥状動脈硬化症に基づく虚血性心疾患や脳血管障害である。最近ではさらにメタボリックシンドロームは糖尿病発症の重大なリスクとされ、糖尿病発症予防も重要なターゲットとなっている。多くの報告によれば、心血管イベントのリスクは約2~3倍増加し、糖尿病発症は約5倍増加する。メタボリックシンドロームの管理は動脈硬化性疾患および糖尿病発症予防の両面から期待されている(Fig. 1)。

危険因子個々の診療による心血管事故抑制に対する有効性や特異性は、低いといわざるをえないが、各々の危険因子を適正に治療した場合の診療全体の有効性や特異性は格段と上昇する⁶⁾。また1つでも疎かにすれば、粥状動脈硬化症診療の有効性は低下してしまう。

正確なリスク評価には、フラミンガム研究で示されるように喫煙やLDLも含む個々のリスクの積み上げが有用であり、個々のリスク管理が動脈硬化診療では行われてきた。一方、メタボリックシンドロームの考え方は従来の個々の危険因子の管理を超えて、共通の病態に基づく包括的な診療を意識していることも重要な特徴である。生活習慣の是正に始まり、ポリファーマシーというよりはオリゴあるいはモノファーマシー、さらに最適な薬物療法を展望する考え方である。

終わりに

メタボリックシンドロームの考え方を活用することにより、従来の高脂血症、高血圧、糖尿病などの縦割りのガイドラインではカバーしていない各々の因子が境界域にあるハイリスク者を、包括的な立場からスクリーニングすることが可能となる。メタボリックシンドロームの背景には、生活習慣の欧米化(高カロリー、高脂肪、高単純糖質、運動不足)が重要な役割を果たすことから、生活習慣の改善が基本的な治療である。薬物療法が必要な場合には、インスリン抵抗性の改善や糖尿病、心血管事故の発症予防を意識した最適な薬物選択を考慮すべきである。

メタボリックシンドロームの病態を解明することは、先進国で増え続ける動脈硬化性疾患と糖尿病の予

防と包括的治療の突破口になることが期待されている。メタボリックシンドロームはpolygenicな素因に基づく多様な病態であることから、1つの分子基盤で単純に理解することは困難であるが、食生活の欧米化や運動不足によって生じる複雑なエネルギー転写調節・遺伝子発現カスケードに基づく慢性病態としてのエネルギー代謝異常であり、その病態基盤に根ざした治療法の開発が期待されている。

文 献

- 1) Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, **37**: 1595–1607.
- 2) Yamada N, Yoshinaga H, Sakurai N et al: Increased risk factors for coronary artery disease in Japanese subjects with hyperinsulinemia or glucose intolerance. *Diabetes Care*, 1994, **17**: 107–114.
- 3) Kaplan NM: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 1989, **149**: 1514–1520.
- 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．日本内科学会雑誌，2005，**94**：794–809．
- 5) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005, **112**: 2735–2752.
- 6) Gaede P, Vedel P, Larsen N et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**: 383–393.

Metabolic Syndrome: Concept and Diagnosis

Nobuhiro Yamada

Metabolism, Endocrinology, and Atherosclerosis, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, diabetes, hyperlipidemia

The metabolic syndrome has been proposed to indicate people with the coexistence of two or more risk factors that could precipitate ischemic cardiac disease, although each risk factor may not be individually serious nor life-threatening. This condition is accompanied by certain concomitant factors such as obesity, hypernutrition, insufficient exercise, and genetic predisposition, and are closely related to insulin resistance. Insulin resistance synergistically augments the potency of individual risk factors and thus accelerates atherosclerosis. (*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 417–422)