

米国第三次国民栄養調査および日系米人におけるメタボリックシンドローム

葛谷 信明*

要 旨

米国における全国健康栄養調査では、メタボリックシンドロームを呈する者が20歳以上の米国民全体の23.7%に達すること、男女ともに加齢とともにその頻度は増えて60歳代で40%を超えることが報告された。NCEP ATP IIIの診断基準によるメタボリックシンドロームを構成する因子を一つも所有しない者はわずかに28.8%だけであった。メタボリックシンドロームは、糖尿病や動脈硬化性心血管障害の発症のリスクを増加させる。メタボリックシンドロームが広範にみられることは、糖尿病や動脈硬化性心血管障害のリスクを持つ者が高頻度になっているということである。

日系米人の糖尿病発症の prospective な研究からメタボリックシンドロームの意義が明らかにされている。動物性脂肪や動物性蛋白質の摂取過剰、身体活動の減少、インスリン初期分泌不全、内臓脂肪の増加、インスリン抵抗性が将来の糖尿病発症と関連している。また高血糖、高血圧、内臓脂肪蓄積は動脈硬化性心血管障害と関連している。生活習慣の欧米化の進行とともに、メタボリックシンドロームが近年増加している日本においても、生活習慣改善や肥満防止の方策を作成し軌道にのせていくことが必要である。

米国におけるメタボリックシンドロームの疫学調査—The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) の結果から—

1988～1994年にかけて、米国で The Third National Health and Nutrition Examination

Survey が行われ、メタボリックシンドロームの頻度について、またその健康への影響についての結果が報告されている。

表1¹⁾は年齢調整した20歳以上の成人調査対象者8814名の中での、メタボリックシンドロームの構成因子である内臓肥満、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高血圧または降圧薬服用者、空腹時高血糖または糖尿病薬剤服用者の

表1 20歳以上の成人米国人(8814人)におけるメタボリックシンドロームの構成因子ごとの頻度(年齢補正後)

	調査対象者	内臓脂肪肥満	高中性脂肪血症	HDL コレステロール低値	高血圧または降圧薬服用	空腹時高血糖または血糖降下薬服用
全 員	8814	38.6 (0.8)	30.0 (1.1)	37.1 (1.2)	34.0 (0.8)	12.6 (0.5)
男 性	4265	29.8 (1.2)	35.1 (1.7)	35.2 (1.5)	38.2 (1.4)	15.6 (0.8)
女 性	4549	46.3 (1.2)	24.7 (0.9)	39.3 (1.4)	29.3 (0.8)	10.0 (0.6)

% (SE)

*KUZUYA Nobuaki 国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院〔〒247-8581 横浜市栄区桂町132〕

表2 20歳以上の成人米国人(8814人)におけるメタボリックシンドロームの構成因子の数ごとの頻度(年齢補正後)

	構成因子の数 % (SE)				
	一つ以上	二つ以上	三つ以上	四つ以上	五つ
全 員	71.2 (1.0)	43.9 (1.1)	23.7 (0.8)	10.4 (0.5)	2.7 (0.3)
男 性	71.5 (1.2)	44.9 (1.3)	24.0 (1.1)	11.1 (0.9)	2.4 (0.4)
女 性	70.9 (1.2)	42.7 (1.3)	23.4 (0.9)	9.6 (0.5)	2.9 (0.3)

頻度を示している。

診断基準はNCEPのATP IIIによるものを用いている。すなわち、空腹時血糖値110 mg/dl以上、血中中性脂肪濃度150 mg/dl以上、HDLコレステロール濃度40 mg/dl以下(男性)または50 mg/dl以下(女性)、収縮期血圧130 mmHg以上または拡張期血圧85 mmHg以上、ウエスト周囲径102 cm以上(男性)または88 cm以上(女性)の五つの基準のうち三つ以上を有する場合にメタボリックシンドロームと診断した。対象者全体における年齢調整後のメタボリックシンドロームの頻度は23.7%だった。この数字がNHANES IIIが行われた1990年代初頭の時期の米国人成人におけるメタボリックシンドロームの頻度であると考えられる。

表2はメタボリックシンドロームを構成する因子を所有する数で群分けして、その頻度を示したものである。因子をどれか一つ有する者は71.2%の高頻度に達している。すなわち、最近の米国においては、メタボリックシンドロームの構成因子をまったく持たない者は全体のわずか28.8%しかないことになる。メタボリックシンドロームの診断基準である五つの基準のうち三つ以上を持つものの頻度は23.7%で、五つの基準すべてを超える値を呈した者の頻度は2.7%であった。

図1は年齢ごとのメタボリックシンドロームの頻度を男女別に示している。加齢とともにメタボリックシンドロームの頻度は男女ともに増加することが示されており、60歳代でピークに達し40%を超える頻度になっている。

この調査では心筋梗塞(MI)既往または脳卒中(Stroke)既往と、メタボリックシンドロームとの関連についても分析が行われた²⁾。表3はMIまたはStrokeの既往(MI/Stroke)、MIだけの既

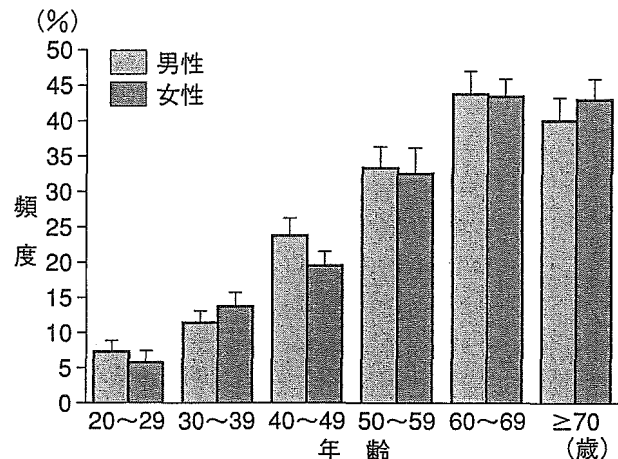


図1 20歳以上の成人米国人(8814人)におけるメタボリックシンドロームの年齢別/男女別の頻度(%±SE)

往、Strokeだけの既往とメタボリックシンドローム、人種、喫煙、年齢、性、メタボリックシンドロームの構成因子それぞれとの間の相関を示したものである。メタボリックシンドロームはMI/Stroke, MI, Strokeのどれとも有意に相関を認めた。

これらの結果は、米国人にとってメタボリックシンドロームが大きな健康上の課題になっており、動脈硬化性心血管障害の重要な原因となっていることを示唆している。

さらに、1999~2000年にかけて行われたNHANES (NHANES 1999-2000)の結果との比較により、メタボリックシンドロームの頻度の最近の変化が報告されている³⁾。NHANES 1999-2000における年齢補正後のメタボリックシンドロームの頻度(NCEP ATP IIIの診断基準による)は全体としては有意の増加ではなかったが、女性では23.5%の有意な増加が認められた。女性におけるメタボリックシンドローム構成因子の増加は、高血圧、ウエスト周囲径、血中中性脂肪濃

表3 メタボリックシンドロームやその構成因子とMIまたはStrokeの相関(断面調査による)

	MI or Stroke			MI			Stroke		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Syndrome model									
Metabolic syndrome	2.05	1.64~2.57	<0.0001	2.01	1.53~2.64	<0.0001	2.18	1.48~3.16	0.0002
Race (vs non-Hispanic white)									
Non-Hispanic black	1.36	1.06~1.76	0.0177	1.18	0.84~1.67	0.3316	1.49	1.03~2.17	0.0358
Mexican-American	0.81	0.56~1.18	0.2881	0.82	0.54~1.24	0.3484	0.91	0.58~1.42	0.6746
Other	1.44	0.71~2.92	0.2996	1.00	0.38~2.64	1.0000	2.11	0.94~4.74	0.0704
Smoking (never=reference)									
Current	2.17	1.49~3.14	0.0001	2.49	1.58~3.92	0.0002	2.13	1.36~3.32	0.0013
Past	1.60	1.24~2.07	0.0006	1.98	1.46~2.70	<0.0001	1.35	0.90~2.04	0.1428
Age (1-year difference)	1.08	1.07~1.09	<0.0001	1.08	1.07~1.09	<0.0001	1.08	1.06~1.09	<0.0001
Sex (female vs male reference)	0.48	0.38~0.61	<0.0001	0.40	0.29~0.54	<0.0001	0.94	0.65~1.38	0.7667
Components model									
Syndrome components									
Abdominal obesity	1.11	0.88~1.42	0.3719	1.15	0.86~1.54	0.3475	0.97	0.58~1.64	0.9154
High triglycerides	1.66	1.20~2.30	0.0030	1.51	1.04~2.20	0.0311	1.87	1.22~2.87	0.0052
Low HDL-C	1.35	1.05~1.74	0.0199	1.41	1.03~1.95	0.0353	1.18	0.73~1.90	0.5012
Hypertension	1.44	1.00~2.08	0.0510	1.42	0.94~2.15	0.0947	1.56	0.94~2.59	0.0827
Insulin resistance	1.30	1.03~1.66	0.0298	1.25	0.92~1.71	0.1461	1.36	0.93~1.98	0.1119

度における増加が著しかった。

さらに、すでに糖尿病を発症した者(糖尿病の既往者または空腹時血糖値が126 mg/dl以上の者)を除くと、年齢補正後のメタボリックシンドロームの頻度は有意に増加した。

メタボリックシンドロームは心血管障害や2型糖尿病発症のリスクか?

1988年から米国 Wisconsin 州の Beaver Dam の住民に対して、メタボリックシンドロームの予後を prospective に観察する調査が施行された⁴⁾。

この研究ではメタボリックシンドロームの構成因子としては、高血糖(随時血糖値140 mg/dl以上またはHbA_{1c}7.0%以上)、高血圧(収縮期160 mmHg以上または拡張期90 mmHg以上)、高脂血症(総コレステロール濃度200 mg/dl以上またはHDLコレステロール濃度35 mg/dl未満[男性]、39 mg/dl未満[女性]またはその比(総コレステロール/HDLコレステロール)5.7以上[男性]、5.9以上[女性])、肥満(BMI 30 kg/m²以上)、高尿酸血症(7.0 mg/dl以上)、および蛋白尿(30 mg/dl以上)とした。

調査開始5年後に、これらの指標を再調査するとともに、この間の心筋梗塞、脳卒中、狭心症の発症を被験者から聴取した。心筋梗塞は3.0%、脳卒中は1.5%、狭心症は4.0%の者に発症した。これらの全体を心血管障害(CVD)としてまとめてendpointとした。表4は調査開始時のメタボリックシンドロームの構成因子の保有数とその後のCVDおよび糖尿病の発症率の関係を示している。CVDの発症率は構成因子の保有数が多いほど高率で四つ以上では14.9%に達した。糖尿病の発症率もメタボリックシンドロームの構成因子の保有数と相関して増加した。この解析は中性脂肪のかわりにコレステロールが用いられており、近年のメタボリックシンドロームの診断基準とは異なるが、複合リスクの重要性を示している。

Seattle 在住の日系米人におけるメタボリックシンドロームと糖尿病発症および動脈硬化性心血管障害

近年の日本における糖尿病や高脂血症、高血圧、肥満など生活習慣病の著しい増加は、生活習慣の欧米化が大きな影響を与えていると考えられている。

表4 メタボリックシンドロームの構成因子の数と CVD および糖尿病の発症率

	構成因子の数	人数	発症率 (%)	Odds ratio (95% CI)	p
CVD の発症	0	318	2.5	1.0	
	1	1,182	5.0	1.95 (0.91~4.16)	0.08
	2	885	6.1	2.05 (0.96~4.40)	0.06
	3	424	7.8	2.70 (1.22~5.98)	0.01
	4+	148	14.9	5.86 (2.51~13.66)	<0.001
糖尿病の発症	0	338	0.6	1.0	
	1	1,291	1.1	1.75 (0.39~7.72)	0.47
	2	977	3.9	5.99 (1.44~24.98)	0.01
	3	492	5.9	9.37 (2.22~39.59)	0.002
	4+	173	17.9	33.67 (7.93~142.96)	<0.001

日系米人は、日本から米国に比較的短期間 (1885~1924 年) に移住し、日本に在住している日本人と異なる大きな社会文化的・経済的变化を経験した。米国人と比べれば日系米人は、住環境や人種的一体性の点で明らかに異なっているが、これらの特徴を除けば彼らの社会経済的状态 (教育・職業・収入) は米国白人と同じである。遺伝的には日本人と同じであるが、生活環境は欧米化をより以前から強く体験している集団である。米国で生まれ育った日系米人においては、糖尿病の頻度が日本に住む日本人や米国の白人よりもっと高いことが知られている。このような日系米人における糖尿病発症や動脈硬化性心血管障害についてなされたいくつかの研究においても、メタボリックシンドロームの重要性が浮かび上がってくる。

Washington 大学の Fujimoto らは、糖尿病発症にかかわる環境因子と遺伝因子を解明するために、Seattle 近郊の日系米人二世男性 (調査開始時点で 45~74 歳) を対象に耐糖能検査 (75 gOGTT を行い 1980 年の WHO 基準で判断)、食事調査 (頻度調査)、運動量調査 (アンケートによる)、皮脂厚や CT による肥満の評価、その他の調査を行った⁵⁾。

229 名のボランティアのうち、75 g OGTT により 79 名は正常耐糖能 (NGT)、72 名は耐糖能異常 (IGT)、78 名は糖尿病 (DM) であった。IGT 群と DM 群は、BMI など全身的な肥満度を表す指標では NGT 群と比べて太っているという結果は得られなかったが、過去の最大既往 BMI や CT による内臓脂肪の蓄積は有意に多かった⁶⁾。

栄養摂取を調査すると、DM 群は NGT 群と比べて総摂取カロリー数は変わらなかったが、動物性蛋白質と動物性脂肪摂取量がより多かった。

調査開始時の虚血性心疾患 (CHD) スクリーニングにより 54 名の CHD 患者が見いだされた。CHD を有する頻度は NGT 群 (9.1%)、IGT 群 (27.0%)、DM 群 (39.7%) と有意に増加した。図 2 は CHD を有する者と有しない者の各 OGTT カテゴリ別の空腹時インスリン濃度、空腹時 C ペプチド濃度、中性脂肪濃度、内臓脂肪面積の値を示している。IGT 群および DM 群において、CHD を有する者は有しない者よりも、どの値も高値であることがわかる⁷⁾。

調査開始時に DM でなかった NGT 群と IGT 群の計 146 名を、2.5 年後に 75 gOGTT で調査した。15 名の新たな糖尿病発症者が見いだされた。この 15 名の糖尿病発症者と 131 名の糖尿病非発症者を分別できる調査開始時の検査所見として、高年齢、75 gOGTT の 2 時間血糖値高値、空腹時 C ペプチド濃度高値、および内臓脂肪面積増大が認められた。空腹時 C ペプチド濃度は内臓脂肪面積と相関がみられ、内臓脂肪面積はインスリン抵抗性と関連すると推定された。インスリン抵抗性、インスリン分泌増加、インスリン初期分泌低下および内臓脂肪面積増大が糖尿病発症に先んじて認められた⁸⁾。

さらに、調査開始 5 年後に再び 75 gOGTT を行ったところ、新たに 10 名の糖尿病発症者が見いだされた。この 10 名の調査開始時の検査値を分析すると、インスリン初期分泌低下は開始時からみられたが、空腹時 C ペプチド濃度高値や内臓脂肪

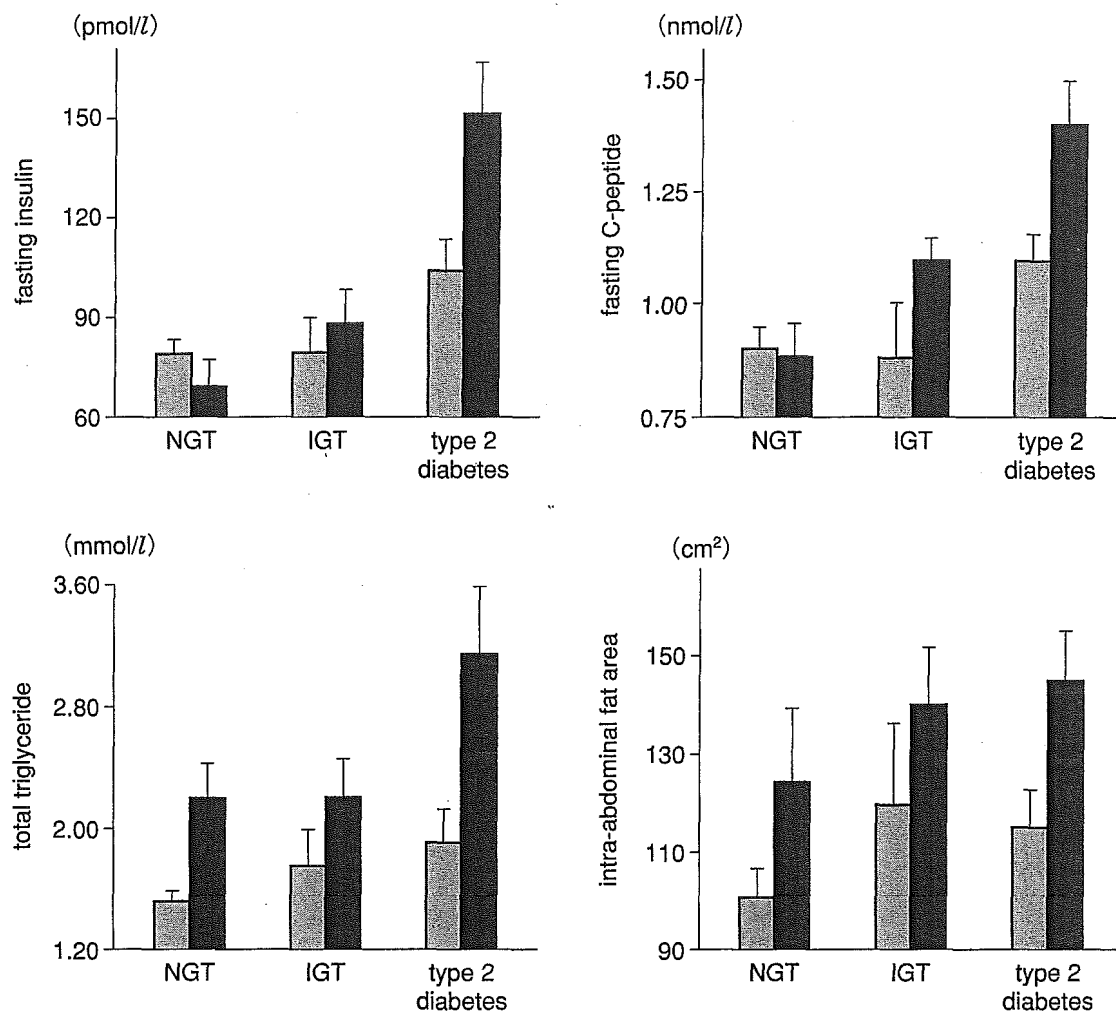


図2 各 OGTT カテゴリーにおける虚血性心疾患 (CHD) を有しない者■と有する者■の空腹時インスリン濃度, 空腹時 C ペプチド濃度, 総中性脂肪値および内臓脂肪面積 (文献⁹⁾より引用し改変)

ANOVA インスリン: main effects ; $p < 0.001$, coronary heart disease ; $p = 0.03$, glucose tolerance ; $p < 0.001$, interaction ; $p = 0.06$, Values are mean $\pm$ SEM

C ペプチド: main effects ; $p < 0.001$, coronary heart disease ; $p = 0.001$, glucose tolerance ; $p < 0.001$, interaction ; $p = 0.168$, Values are mean $\pm$ SEM

中性脂肪: main effects ; $p < 0.001$, coronary heart disease ; $p < 0.001$, glucose tolerance ; $p = 0.125$, interaction ; $p = 0.581$, Values are mean $\pm$ SEM

内臓脂肪: main effects ; $p < 0.001$, coronary heart disease ; $p = 0.004$, glucose tolerance ; $p = 0.09$, interaction ; $p = 0.89$, Values are mean $\pm$ SEM

面積増加は認められなかった。5年後の発症後の検査では内臓脂肪面積増大がみられたが、インスリン分泌増加はみられなかった。発症2.5年前の者においてはインスリン抵抗性、インスリン分泌増加、インスリン初期分泌低下および内臓脂肪面積増大がみられたが、発症5年前の者においてはインスリン抵抗性も内臓脂肪面積増大もみられず、インスリン初期分泌低下とインスリン分泌低

下のみが認められた。糖尿病を発症した日系米人において、インスリン初期分泌低下が内臓脂肪面積増大に先んじて認められることがわかった⁹⁾。

さらに、調査開始時に CHD を有しなかった175名を10年間追跡したところ、50例 (28.6%) に CHD が発生した。調査開始時に DM 群であった54名からは44.4%が CHD を発症したが、それ以外の群の121名からは21.5%にすぎなかつ

た。調査開始時の検査値のうち、multiple logistic regression analysis により内臓脂肪面積と空腹時血糖値および収縮期血圧が独立した CHD の予測因子であった。これらの因子はメタボリックシンドロームの構成因子である。この 175 名では中性脂肪濃度と HDL コレステロール濃度の CHD 発症への効果は、内臓脂肪面積により説明可能であった。インスリン濃度は CHD 発症の予測因子ではなかった¹⁰⁾。

おわりに

以上のように、米国では肥満とメタボリックシンドロームを呈する頻度が高く、大きな社会問題である。高カロリー食品や精製食品の摂取（メガサイズのファーストフードや糖質に富むドリンクなど）、および身体活動レベルの低下（テレビやゲームやコンピュータにつききり）が原因と考えられているが、その対策は米国ではいまだ成功していない。日本人は少量の肥満でも、内臓脂肪が増えてインスリン抵抗性が増大しやすいと考えられている。今後の生活習慣病やメタボリックシンドローム発症を予防し動脈硬化性心血管障害を減少させるためにも、日系米人における prospective な糖尿病発症とメタボリックシンドロームに関する研究などの結果を参考にしながら、生活習慣改善や肥満防止の方策を作成し軌道にのせていくことが必要である。

文 献

- 1) 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 287 : 356-359, 2002
- 2) Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al : Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 109 : 42-46, 2004
- 3) Ford ES, Giles WH, Mokdad AH : Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. Diabetes Care 27 : 2444-2449, 2004
- 4) Klein BEK, Klein R, Lee KE : Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. Diabetes Care 25 : 1790-1794, 2002
- 5) Fujimoto WF, Leonetti DL, Kinyoun JL, et al : Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among second-generation Japanese-American men. Diabetes 36 : 721-729, 1987
- 6) Fujimoto WF, Bergstrom RW, Newell-Morris L, et al : Nature and nurture in the etiology of type 2 diabetes mellitus in Japanese Americans. Diabetes Metab Rev 5 : 607-625, 1989
- 7) Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris LL, et al : Association of plasma triglyceride and C-peptide with coronary heart disease in Japanese-American men with a high prevalence of glucose intolerance. Diabetologia 33 : 489-496, 1990
- 8) Bergstrom RW, Newell-Morris LL, Leonetti DL, et al : Association of elevated fasting C-peptide level and increased intra-abdominal fat distribution with development of NIDDM in Japanese-American men. Diabetes 39 : 104-111, 1990
- 9) Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, et al : Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. Diabetes Care 18 : 747-753, 1995
- 10) Fujimoto WF, Bergstrom RW, Boyko EJ, et al : Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American community diabetes study. Diabetes Care 22 : 1808-1812, 1999



今月の問題点・鼎 談



石橋 俊

ISHIBASHI Shun
自治医科大学内科学
内分泌代謝学部門

葛谷 信明

KUZUYA Nobuaki
横浜栄共済病院

木原 進士

KIHARA Shinji
大阪大学
内分泌代謝内科学

日本における新しいメタボリック シンドロームの診断基準

葛谷 本号はメタボリックシンドロームの特集です。メタボリックシンドロームは、糖尿病、高脂血症、高血圧、肥満など複数の動脈硬化の危険因子が重積する病態を表す言葉として臨床研究の面から注目されてきましたが、最近日本における診断基準が発表され、臨床の場で流行ともいえるくらいさまざまな場面で使われるようになってきました。この背景には、近年、日本では糖尿病、高脂血症、高血圧、肥満症といった、いわゆる生活習慣病と総称される患者さんが非常に増えており、それとともに動脈硬化性の疾患も大きな医療問題になっていることがあげられます。しかしながら、メタボリックシンドロームは横文字の名前のためか、その内容についてはいまだとっつきにくいと感じられている方も少なくないのではない

日本における新しいメタボリックシンドロームの診断基準

- ✕ 高脂血症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意義は
- ✕ 診断基準の使い方
- ✕ メタボリックシンドローム診断の実際
- ✕ 内臓脂肪蓄積とメタボリックシンドロームの治療

でしょうか。

しかし、生活習慣病や動脈硬化性疾患をどうとらえどう治療していくかを考えるうえで、メタボリックシンドロームという概念が重要であることは世界的にも認識されてきています。これからcommon diseaseである生活習慣病の患者さんの増加とともにますます注目されていくと思われま

す。

このようにメタボリックシンドロームは広い範囲の疾病と関連する新しい概念ですが、本日は石橋俊先生、木原進士先生にお出でいただいて、“メタボリックシンドロームとは”をテーマにそれぞれのご専門の立場からお話いただき鼎談を行っていききたいと思います。

最初に、本年4月にメタボリックシンドロームの日本における診断基準が決まりました(表1)。今までWHOとか、米国の高脂血症治療ガイドライン(National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III)からそれぞれの定めたメタボリックシンドロームの診断基準(表2,3)が提唱されていましたが、日本人の基準が決まったということで画期的だと思います。この新しい診断基準について、木原先生からその特徴や設定にいたる経緯をお話し願えますでしょうか。

木原 メタボリックシンドロームは、今おっしゃられたように横文字の名前ですが、この名称で統一する方向です。この診断基準で非常に重要なこととしては、必須項目に身長と体重から求めるBMI(body mass index)ではなく、ウエストの周囲径が入っていることだと思います。

表1 メタボリックシンドロームの診断基準

必須項目	内臓脂肪蓄積
	ウエスト周囲径 男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm
	(CTによる内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm ² に相当)
選択項目	これらの3項目のうち2項目以上
	1. 高トリグリセリド血症 ≥ 150 mg/dl かつ/または 低HDLコレステロール血症 < 40 mg/dl
	2. 収縮期(最大) 血圧 ≥ 130 mmHg 以上 かつ/または 拡張期(最小) 血圧 ≥ 85 mmHg
	3. 空腹時高血糖 ≥ 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。

*ウエスト周囲径は立ったまま、軽く息をはいた状態で臍周りを測定する。

*高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症、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。

(日内会誌 94 (4) : 188, 2005)



石橋氏

疫学的にウエストが大きいタイプの肥満が悪いことは、古くからわかっていたのですが、われわれの研究室で松澤らを中心にして、CTを用いた脂肪分布の研究が始まりまして、その本態である内臓脂肪蓄積の重要性が今や世界的に認知されたといえると思います。

その内臓脂肪蓄積の日常臨床におけるパラメータがウエストの周囲径であり、内臓脂肪の蓄積を前提に置いた診断基準ができたというわけです。また、基準値は若干違いますが、その直後に発表されたIDFの診断基準においても中心性肥満を必須として、さらにリスクが重なりと悪いという診断の流れができ上がったことが、新しい点だと考えています。

葛谷 この診断基準は日本肥満学会、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

表2 メタボリックシンドロームの定義 (WHO)

以下のうち少なくとも一つ

2型糖尿病
耐糖能異常
インスリン抵抗性

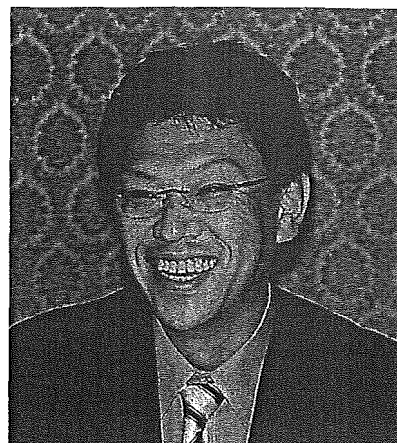
さらに、

以下のうち少なくとも二つ

高血圧
肥満
脂質代謝異常(高トリグリセリド血症、
低HDLコレステロール血症)
微量アルブミン



葛谷氏



木原氏

会、日本内科学会の8学会が一緒になって作った基準ですね。世界的にもメタボリックシンドロームの診断基準は、内臓脂肪を重視した基準を作ったという流れができてきたのですね。

木原 そうです。肥満というのは非常に身近で、とらえどころがなかったのですが、急性冠症候群のベースになる病態を見いだそうと、内臓脂肪を切り口にした研究が急速に進んできたことによって、広く世界に認められたのだと考えております。

葛谷 従来はシンドローム X とか、死の四重奏とか、インスリン抵抗性を中心に据えたいくつかの似た概念が動脈硬化の危険因子の集積する病態として提唱されていたと思いますが、それらとの関連についてはいかがでしょうか。

木原 メタボリックシンドロームに統一されたわけですが、従来、シンドローム X や死の四重奏、内臓脂肪症候群、それとマルチプルリスクファクター症候群と呼ばれてきたものとほぼ同じ概念と

考えていいと思います。若くして戦争で亡くなった方に動脈硬化が進行していたことから、まず高コレステロール血症がやり玉にあがったのですが、コレステロールを治療してもまだ十分に冠動脈疾患が減らなかったことからクローズアップされた病態というところも、もう一つのポイントであると思います。

名前の由来としては、Reaven のシンドローム X をカルディアックシンドローム X と区別するところからメタボリックシンドローム X になって、そこからさらに X がとれてメタボリックシンドロームになったのです。片仮名で長いのですが、代謝症候群と訳すと意味が不明になってしまっていて良くないと思います。

葛谷 なるほど、メタボリックシンドロームの名称の由来はそういうことなのですね。インスリン抵抗性は臨床的に簡便なマーカーが少なく、なかなかとらえにくい概念ですが、メタボリックシンドロームにおいて内臓脂肪とともに重要な働きをしており、その病因上の関与については今後さらに研究も必要と思います。

表3 NCEP ATP IIIによるメタボリックシンドロームの診断基準 (2001)

以下の5項目中3項目以上を有する時

腹部肥満 (ウエスト周囲径)	男性 > 102 cm 女性 > 88 cm
トリグリセリド	≧ 150 mg/dl
HDL コレステロール	男性 < 40 mg/dl 女性 < 50 mg/dl
血圧	systolic ≧ 130 mmHg diastolic ≧ 85 mmHg
空腹時血糖	≧ 110 mg/dl

高脂血症とメタボリックシンドローム

葛谷 ところで、今お話がでしたが、動脈硬化の危険因子としてもっとも重要視されてきたのはコレステロールであることは、どなたも認識していると思うのですが、ではコレステロールとメタボリックシンドロームとの関係はどうか、また高脂血症からみた時にメタボリックシンド

ロームの動脈硬化への位置づけについてはどうか、石橋先生お願いいたします。

石橋 動脈硬化が現代人の死因の中で非常に大きくなってきました。欧米はもともと高いのですが、日本人でも徐々に欧米化が進んできたという流れがあると思うのです。そこで、未然に動脈硬化を予防するという診療が内科に求められてきていることが前提としてあると思います。動脈硬化は虚血性心疾患、脳血管障害(脳出血・脳梗塞)、閉塞性動脈硬化の三つに分かれていて、それぞれに危険因子があります。その中で、われわれの生命予後の決定因子として重要な虚血性心疾患のリスクとしてはLDL コレステロールが、脳血管障害は血圧が重要といわれてきました。

そのような背景のもとに、メタボリックシンドロームという概念が新たに出てきたのです。そこで取り上げられている脂質リスクは、トリグリセリド(TG)とHDL コレステロールです。LDL コレステロールをなぜ取り上げなかったのかが、議論的になります。動脈硬化の予測法にはいろいろな考え方がありますが、例えばメタボリックシンドロームの診断基準で予測する方法以外に、統計的に危険因子の重みづけをしてスコア化して予測するという考え方があります。その代表例がFramingham Risk Scoreです。そこでは、LDL コレステロールの重みが多くて、その次はHDL コレステロールで、TGの扱いは比較的難しいといえますか、序列からいうと低く扱われてきた経緯があったのだと思います。

木原先生がお話になられましたように、肥満、糖尿病、インスリン抵抗性を伴うような動脈硬化性疾患が増えてきたのですが、その症例を細かくみてみますと、インスリン抵抗性や内臓脂肪型肥満を伴うような方はTGも高く、またマーカーとして肥満やインスリン抵抗性に密接に関連するのです。これまで過小評価されてきたTGやHDL コレステロールの重要性をもう一度、再認識させる意味が“メタボリックシンドローム”という概念の重要性の一つだと思います。しかも、診断が比較的簡便である点も重要なポイントだと思います。

ただし、本当に正確に動脈硬化のリスクを評価しているかといいますと、まだ多くの批判があると思います。LDL コレステロールを入れてなければ予知力が劣るのです。動脈硬化を予知するための概念ではありますが、それとは別にインスリン抵抗性を伴う肥満、生活習慣病的なもののまとまりを評価する、動脈硬化予知指標との考え方とオーバーラップしますが、少し違う部分もあるという概念ではないかと考えています。

そこではTG、HDL コレステロールが取り上げられています。HDL コレステロールの低い方が動脈硬化が進むことに関しては、分子レベルでの因果関係が証明されてきていますが、TGとの関係ははっきりわかっていません。直接的な因果関係というよりは、バイスタンダーといえますか、マーカー的な形ではないかと考えられています。

HDL コレステロールとTGにスポットライトが当たったことによって、こういった脂質パラメータを下げる治療法にも注目が集まっています。今まではスタチンが非常に重要視されていましたが、それ以外にHDL コレステロールやTGにも好影響があるような薬物治療を重視する傾向が生まれてくると思います。

葛谷 そうしますと、従来の外国から提唱されてきたシンドロームXとか死の四重奏のようなインスリン抵抗性を中心に置いた概念とはかなり重なりがあるかもしれませんが、別の概念としてさらに動脈硬化の危険因子としてのLDL コレステロールを中心に置いた概念とはまったく別の概念として、メタボリックシンドロームの診断基準ができてきたということだと思います。

✕✕ ✕✕ メタボリックシンドロームの意義は ✕✕ ✕✕

葛谷 どうしてメタボリックシンドロームという概念が重要なのか、もう少し詳しくお話をうかがいたいと思います。木原先生の所属される大阪大学のグループからは、今までこの病態についてさまざまな報告がなされてきたと思います。今までの研究の結果から、メタボリックシンドロームはどのような意義を持った疾患であるかと考えられているのでしょうか。

木原 今、石橋先生からもお話しがありました

ように、高コレステロール血症は非常に強い動脈硬化の規定因子だと思います。メタボリックシンドロームの診断基準を、すべての人に対して、これだけスクリーニングをすれば動脈硬化が予知できるように扱えば、大きな間違いが出てくると思います。高脂血症や糖尿病や高血圧は、それ自体で強い動脈硬化のリスクになります。

メタボリックシンドロームとは、それらとは部分的にももちろん重なってはおりますが、従来見落としていた動脈硬化になりやすいグループを内臓脂肪の面から見いだすところに意義があると考えております。

私どもは脂肪細胞が分泌する因子を研究してきたのですが、メタボリックシンドロームにおいて、脂肪細胞が分泌する因子であるアディポサイトカインを考えた場合に、高脂血症で悪玉のLDLコレステロールレベルと善玉のHDLコレステロールを考えるのと同じような意味で病態がはっきりしてくるのではないかと考えています。

葛谷 いわゆるアディポサイトカインがメタボリックシンドロームの背景で重要な役割をしているのですね。

木原 内臓脂肪が蓄積していることによって、悪玉の炎症性アディポサイトカインが増加して、善玉のアディポネクチンが低下している病態があるのです。それが測れるようになれば、今までの一般臨床検査で見落とされていた動脈硬化のリスクが高い人を新たに見つけ出すのに非常に役立つのではないかと思います。メタボリックシンドロームの重要性とは、従来の危険因子のみで考えていたのでは見落としがちであったハイリスク群を、一つのシンドロームとして規定したところにあると考えています。

石橋 木原先生がおっしゃられたとおりだと思います。動脈硬化のある意味でのリスクマーカーであると同時に、まだ糖尿病を発症していない方にとっては、糖尿病発症のリスクでもあることがわかっていますので、そういった二重の意味合いが臨床的にはあるのだと思います。

例えば、米国やスカンジナビアなどの臨床研究の結果によりますと、メタボリックシンドロームを構成する高血圧、高脂血症、耐糖能異常、肥満

の一つひとつは独立して有意なリスクにならなくても、シンドロームとして規定すると、約2~3倍くらいに虚血性心疾患でも脳卒中でもリスクが上がるようなデータが出ていますので、一つひとつはちょっと弱くても、まとめることで強いリスクとして拾ってくる。しかも簡単に拾ってくるという簡便さがあると思います。

内臓脂肪を重要視している点に関しては、単なる肥満ではなくて、内臓脂肪、ウェストにみなさんの注意を向けさせて、ウェストで自分の健康を測るような健康意識の変容をもたらす可能性が高いので、そういった点も重要な点ではないかなと思います。

葛谷 メタボリックシンドロームという概念は、それぞれの構成因子の程度が軽度であっても、重複することによって動脈硬化の進展が非常に促進されやすい一まとまりの症候群を指すということや、2型糖尿病の発症の予知につながる病態であるところにも臨床的な意義があることをお話いただいたと思います。さらに、さまざまな疾患において脂肪細胞が病態に及ぼしている役割をとらえなおすきっかけになるという点にも重要な意義があるということですね。



診断基準の使い方



葛谷 さて、今お話が出たように、メタボリックシンドロームは構成する病態それぞれについて一定の基準の組み合わせで診断される疾患です。新しい診断基準ができ、次にはその使い方ということになると思います。今までにメタボリックシンドロームの構成因子となっているおのおのの病態については、それぞれに疾患としての診断基準ができています。それらと比べますと、メタボリックシンドロームの診断基準は一つひとつのリスクは比較的軽くてもそれらが重積することが問題であるという立場からか、個々の構成因子の疾患としての診断基準よりも軽度の状態から異常ととる決められていると思います。

この診断基準の整合性の相違という点については、糖尿病、高脂血症に関して、石橋先生、いかがでしょうか。

石橋 メタボリックシンドロームの診断基準で

は、空腹時血糖 110 mg/dl 以上を一つのクライテリアに取り上げています。一般に糖尿病の診断では、空腹時血糖値 126 mg/dl 以上を糖尿病と定義しています。110 mg/dl という、より低い値にカットオフ値が設けられているのです。一般に、耐糖能を評価するには空腹時も当然大事ですが、この辺りの軽症例では 75 gOGTT の 2 時間血糖値を重要視して、IGT が動脈硬化と関係が強いことが従来いわれてきました。そういった流れからしますと、空腹時だけで切ってしまうのは確かにちょっと大雑把だなという批判は当然あると思います。この診断基準が空腹時だけを取り上げた大きな理由は、やはり診断の簡便さに尽きるのではないかと思います。

正確さを追求するのであれば、ブドウ糖負荷試験をして、負荷後 2 時間値をみてとなるべきだと思うのですが、空腹時だけで一発で診断しようという点が、実際われわれが糖尿病の方を診断する際に使う診断体系と違ってきている一つのポイントではないかと思います。

高脂血症に関しては、HDL コレステロールのカットオフ値を 40 mg/dl として、TG のカットオフ値を 150 mg/dl としており、日本動脈硬化学会で提唱しているカットオフと同じ値となっていますので、これに関しては整合性が保たれていると思います。糖尿病に関してはより簡素化して、高脂血症に関してはまず整合性を保った形になっているのではないかと思います。

葛谷 高血圧、肥満に関しては木原先生、いかがでしょうか。

木原 高血圧に関しては、メタボリックシンドロームの診断基準に入っている値は正常高値血圧のレベルです。もちろん、それをもう少し高いあるいは低いレベルに置いたらどうかというのは、今、石橋先生がおっしゃられたのと同じような議論が高血圧にもあるとは思いますが。

しかし、日本でも小児肥満が増えておりますし、子供の頃から欧米化した食生活を送った人が増えていくことも考えますと、若年でメタボリックシンドロームの病態になった人から、従来、欧米であったように高頻度に冠動脈疾患が出てくる可能性も考えられます。したがって、若年者にも当て

はまるような高血圧の基準を持つのは妥当なことではないかと思います。

肥満に関しましては、ただ単に太っているだけの肥満と、病気としての肥満症を分けるためのフローチャートが日本肥満学会から 2000 年に発表されております。そこで内臓脂肪の蓄積を CT で評価し、内臓脂肪面積の 100 cm² に相当する男性で 85 cm、女性で 90 cm というウエストの基準が出ております。このように、ウエストの基準が内臓脂肪を根拠にして科学的になされたのは日本だけだと思います。IDF での他の国のウエストの基準は、BMI 30 に相当する平均ウエスト径であるとか、人口の何割にフィットするところから決められておりますので、そのような意味で日本のメタボリックシンドロームの診断基準は、より科学的であると考えております。

葛谷 そうしますと、一部の診断基準は同じではないものの、診断名としてはこれからは個々の患者さんを糖尿病、高脂血症、高血圧、肥満症という個々の疾患として診断していくことも大事だし、同時に糖代謝や血圧については異常が軽度であつてもメタボリックシンドロームとして診断できるのではないかという視点でも判断して、複眼的に診断していくことが大事だということですね。

メタボリックシンドローム診断の実際

葛谷 では、実際にはメタボリックシンドロームはどのように診断していったら良いのでしょうか。診断を進めていくうえで注意すべき点はどこでしょうか。

木原 先ほど石橋先生もおっしゃられたように、日常臨床の中でウエストの周囲径を測ることが今まではほとんどなされてこなかったのだろーと思います。私どもは今までの研究の関係上、いろいろな部分の脂肪の厚みを測ったり、ウエストを測ったりすることを比較的以前からやっておりました。今後ウエストの周囲径を測ることがもっと一般的に広まっていったら、その疫学が日本の中で出てくれば、ウエストがどれくらいの相対リスクになるのか、今後重要視していくべきか、ウエストの周囲径が大きくて軽いリスクの重複がある

人から日本人でどれぐらい冠動脈疾患が出ているかが、今後さらに検討されていくことになると思います。

葛谷 ウエスト周囲径が大きいことが診断基準の中で一番の基本で、あとは構成する三つの病態の基準のうち二つ以上が基準を超えているかどうかですね。

木原 そうですね。ウエスト周囲径を測って、そこに対して食事、運動療法を含めていろいろなインターベンションをかけます。そして、それがどれくらい日本人の冠動脈疾患を減らすパワーを持っているのかを明らかにすることも、この診断基準の大きな意義であろうと思います。

葛谷 では、メタボリックシンドロームと診断が付いた時には、どのような検査をしていくことが必要でしょうか。

石橋 診断に必要な検査は、空腹時血糖と空腹時TGとHDLコレステロールと血圧を測って、臍周囲径を測ることが必要な検査になりますが、そこから先ですね。

これは、保険診療の中で行われているものとそうでないものとに分けて考えないといけないと思います。メタボリックシンドロームであると診断が付いた場合に、それに付随する合併症として一番大事な動脈硬化、それ以外に脂肪肝などの肝疾患、整形外科的な病気、婦人科的な病気など、メタボリックシンドロームに合併しやすい病気についてもう少し突っ込んで検査をしていくことが大切になってくると思います。

もっとも大事なのが、冠動脈疾患がないかどうかをもっと突っ込んで検査することだと思いますので、その意味で一番簡便には安静時の心電図が当然来ますし、できれば負荷心電図を行います。

場合によっては、間接的ですが頸動脈エコーなどで動脈硬化の程度を把握したいですね。メタボリックシンドロームという診断だけでは、脂質の低下治療の目標値はそれほど低く設定しなくても良い場合もありますが、狭心症が隠れている場合には、より積極的な治療が必要になりますので、その辺りが大事な検査になってくると思います。脂肪肝などは肝機能を当然とられていると思いますので、それをみながら検討し検査をしていきま

す。

メタボリックシンドロームに付随して上昇したり減ったりするパラメータがたくさんあります。それを組み合わせることで、さらにこういった疾患の臨床的意味合いが強まるかどうかの問題があると思うのです。

例えば高感度CRP、アディポネクチン、PAI-1とか、いろいろなマーカーがありますが、それらもやはり間接的な意味での動脈硬化のマーカーとして認識されつつあります。特に高感度CRPとアディポネクチンは、臨床研究者の間ではかなり広くその重要性が叫ばれていますので、これらの意味づけがもう少し進んで、検査されて、診断された後の治療の目安に使われるようになれば非常に良いのではないかと思います。

葛谷 メタボリックシンドロームが疑われた時には、動脈硬化性の疾患に関する進行具合をみるための検査が必要になるということですね。最近の日本では、どれくらいの頻度でメタボリックシンドロームの患者さんがいるのでしょうか。

木原 まだ日本全体では正確にわかっていないと思います。私どもの関係した比較的都市部の健康診断で、メタボリックシンドロームの診断基準をそれに当てはめると、だいたい男性の25~30%、女性の5~10%ぐらいが入ってくるというところでしょうか。

葛谷 今やかなり多くの方がこの疾患を有しているということで、十分に注意して対応しなければいけない疾患ですね。

石橋 米国の基準とかでやれば2~3割だったのですが、今度は内臓脂肪が必要条件になりました。それによって、だいたい1/3ぐらいに減るのではないですか。2型糖尿病の方で調べると、それぞれの5項目のうち3項目以上みたいなNCEP ATP IIIに準じた診断法で用いると、5割ぐらいが該当するのですが、新しい日本の基準だとどうしても内臓脂肪が絶対なければいけないことになりますから、だいたい2割近くに有病率が落ちます。日本の基準は特に厳格な基準になっているのではないかと思います。

葛谷 私どもの外来では、糖尿病の患者さんで高血圧を合併している人は5割以上いると思いま

すし、高脂血症を合併している人も3割とか4割いると思うのですが、これらの生活習慣病を複数合併している患者さんでも内臓脂肪がもし多くなければ、そういう人はどのように考えるのでしょうか。

石橋 ウエスト周囲径が85~90 cm以上なければ一応この基準からは外れていくのです。それが本当にいいかどうかは、木原先生がお詳しいから……。

木原 メタボリックシンドロームを上位に持ってくると混乱が起きると思いますので、高脂血症であるとか、高血圧であるとか、糖尿病というのは独立した重要な危険因子ですから、そのような病気がはっきりある場合にはメタボリックシンドロームは補助的といいますか、そういう役になると思います。メタボリックシンドロームが重なれば、さらにリスクが上がるという意味もありますが、むしろ高脂血症や高血圧や糖尿病のどれも病気としてきちんと診断・治療されないような人の中にメタボリックシンドロームが今まで見落とされてきて、そのような方から冠動脈疾患が起こっていたことをこの診断基準で再認識するところが重要だろうと考えます。

葛谷 確かにその点では予備軍というような比較的あいまいとした考え方で指導したり、患者さんにも受け取られてきたところがありました。動脈硬化のリスクの高いことや糖尿病のリスクの高いことをよりしっかりと認識してもらうことは非常に大事なことでと思います。

先生方はこういう診断基準となって、日常臨床の仕方が何か変化したでしょうか。

木原 やはりウエストを測るようになりました。診療しておりましても身長、体重をその場で測る方が面倒なので、ウエストというのはメジャー一つあれば、目の前で患者さんに立っていただければすぐ測れます。実際にウエストを測ってみて、自己申告されるウエストと10 cmとか、だいぶ違うことを経験いたします。ベッドサイドでウエストを測りますと、気にされている方が多いので、話に乗ってこられますし、その変化から動機付けができるところはあります。

葛谷 着衣の上からでも良いのですか。

木原 やはり脱衣で、測り方は臍の高さで立位、呼吸でとなっております。

石橋 臍回りにどうしても視線が行くようになることだと思いますが、肥満に対する認識も日本動脈硬化学会でも従来の危険因子の中には入ってなかったですね。ですから、リスクとして拾い上げられませんでした。今回、肥満がだいぶクローズアップされたなという感じがします。動脈硬化のリスクとして肥満、特に内臓脂肪型肥満が一挙に市民権を得たという印象があります。

それは先ほど申し上げたように動脈硬化に限らず、糖尿病のリスクとしても重要なのですから、肥満は生活習慣で、言うのは簡単ですが治療、予防可能な疾患でありますので、高い薬を使わずに生活習慣の改善で肥満を改善することで、他のもろもろのメタボリックシンドロームに伴う諸症候を改善していくという治療法へのシフトを促すと思います。

もちろん生活習慣は大事であることは、各疾患の診療ガイドラインはうたっているのですが、血圧が高ければ血圧の薬を出すのではなくて、メタボリックシンドロームの場合には、肥満の成因として生活習慣がかなり重要な領域を占めていることがはっきりしてきましたので、その意味で生活習慣の重要性が、より強調されてきたのではないかと考えています。

葛谷 二次予防的な感じで一つでも重症な疾患を持っている患者さんで、メタボリックシンドロームの構成要素があった時の対応とか、認識の仕方はどうでしょうか。

木原 中等度以上の糖尿病、高脂血症、高血圧と診断されている方は、リスクが高いことがはっきりしていますので、あえてメタボリックシンドロームという必要はないという意見もあると思います。ただ私たちのところで家族性高コレステロール血症の患者さんをたくさんみておりまして、遺伝的な高コレステロール血症の中でも内臓脂肪の多い方は少ない方に比べて、若年から重症の冠動脈疾患を起こしています。したがって、重症な疾患にメタボリックシンドロームが重なれば、もう少しリスクが高まると考えるのは意味があると思います。

内臓脂肪蓄積とメタボリックシンドロームの治療

葛谷 石橋先生のご指摘のように内臓脂肪を中心としてリスクの集積を考えていった時には、生活習慣の重要性が特にクローズアップされてくると思います。内臓脂肪の蓄積の機序とか、内臓脂肪を減らすことに関してはどの程度までわかっているのですか。

木原 食事、運動療法をすれば一番初めに減ってくるのが内臓脂肪です。内臓脂肪の特性としまして、蓄積しやすいのですが分解もされやすいことがありますので、食事、運動療法で大きく変化します。それに伴ってPAI-1, CRP, アディポネクチンなどが正常化してくるのです。つまり、脂肪組織の機能の正常化が動脈硬化の予防につながるのではないかと私どもは考えております。

葛谷 従来からいわれてきた食事療法、運動療法は比較的軽度の病態を呈した患者さんにもしっかりと適用していくことが、今後の方向になるということですね。

木原 そうですね。

葛谷 それでうまく効果が出てこなかった時に、薬を使うことが当然考えられるのですが、メタボリックシンドロームの患者さんに良い薬はあるのでしょうか。

石橋 肥満を中心に考えた場合には、当然、抗肥満薬は考えなくてはいけないのですが、現時点で簡便に使える抗肥満薬が非常に少ないのです。それぞれ副作用が非常に多いことがありますし、日本の市場に出ている抗肥満薬はマジンドールしかないのですが、シブトラミンとか、米国で使われている抗肥満薬とかをみても、副作用の問題がありますので、薬よりも安全である生活習慣の改善になると思います。

その他の合併疾患に関しては、生活習慣の改善が一番大事であることがこの概念のポイントですが、それでも下がらない場合に、その全体を改善しうる薬として核内受容体のPPARに作動する薬があります。PPAR γ アゴニストやPPAR α アゴニストでは、耐糖能も改善するし、TGを下げてHDLコレステロールを上げるように働きます。

また、PPAR γ については血圧に対しても好影響があるというデータがありますので、そういった薬がわりと注目されるのかなと思います。降圧薬もたくさんありますが、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系をブロックするような薬、昔からあるACE阻害薬、あるいは近年のアンジオテンシン受容体拮抗薬は脂肪組織の炎症を抑えるデータもありますし、降圧作用を超えて、例えば糖尿病の新規発症を抑制するデータもありますので、メタボリックシンドロームの方には優先順位が高くなるのではないかと感じております。

木原 まさにおっしゃるとおりだと思います。メタボリックシンドローム自体が冠動脈疾患に対する基盤病態でもありますので、その治療薬として使われているものはやはり血管に対する一次予防、二次予防のエビデンスを持っていることが非常に重要であると思います。もちろんPPAR γ のligandはもともとインスリン抵抗性改善薬として出てきたのですが、その他の薬剤でもそのpleiotropic作用としてインスリン抵抗性改善であるとか、糖尿病の新規発症抑制であるなどといった作用がわかっているような薬剤が好ましいであろうと考えております。そのような薬剤でアディポネクチンの血中濃度が上がることが、いろいろな施設から最近報告されてきておりまして、pleiotropic作用のパラメータになりうるのではないかと考えております。

葛谷 治療目標はやはり診断基準の値を下回るレベルをめざすことが目標になりますか。

木原 今は新しい概念ができて、それに基づいてこれからインターベンションをかける時期なのだろうと思います。高コレステロール血症の概念ができてコレステロールに対するインターベンションで冠動脈疾患が減ったと同様なことが今後起こせるのかどうか、重要な展望だと思います。

葛谷 臨床的、疫学的にインターベンションの効果がはっきりするかどうかということですね。

木原 何か新しい概念ができてそれによる一次予防を検討するのが、動脈硬化研究の一つの大きな流れだと思います。

葛谷 石橋先生は、将来像に関してはどのように考えておられますか。

石橋 肥満が非常に増えてきたことは、日本人の健康問題に大きな影を落としています。激増している医療費のかなりの部分が生活習慣病関連です。生活習慣を改善して昔の食生活なり運動習慣に戻せば、現代人が抱えているこういった疾患をかなり減らせるのではないかと皆が考えています。もう一つのメタボリックシンドロームのリスクである高齢化についてはしょうがないのですが、それ以外の生活習慣にかかわる面が強調されて、昔と同じようにはいかないかもしれませんが、できるだけヘルシーな食事、それから運動を今後われわれに再認識させていくのではないかと思います。

ただこれがオールマイティーの概念というわけではなくて、一つの新しい切り口であるに過ぎないところもありますし、そのような概念ができた時には新鮮ですが、すぐ一種の独断と偏見といたしますか、ドグマになっていってしまいます。われわれの究極目標は動脈硬化なり糖尿病なりを減ら

すことにありますので、エビデンスのある薬という意味ではスタチンとかも非常に重要ですから、トータルに患者さんの将来を見据えた治療を心掛けていくことが大事かなと思います。

葛谷 本日の鼎談でお話いただいたように、メタボリックシンドロームは、日本人に増えてきている動脈硬化の高いリスクを持つ者を新しい切り口で軽症または予備軍的な見方をされていた者の中から上手につかみあげ、その人たちの病態がより悪化したり、動脈硬化性合併症がひどくなるのを防ぐ、そういう意義があると思います。

これからの臨床の中でウエスト周囲径をぜひ測って、メタボリックシンドロームを疾患単位として診断・治療の対象とし、生活習慣病に対してより進んだ治療や予防をすることに努力していきたいと思います。

本日はお忙しい中をどうもありがとうございます。

(終わり)



今月の問題点・鼎 談

生活習慣病を防ぐための食事とサプリメント



江崎 治

EZAKI Osamu
国立健康・栄養研究所
生活習慣病研究部

飯野 靖彦

IINO Yasuhiko
日本医科大学腎臓内科

葛谷 信明

KUZUYA Nobuaki
横浜栄共済病院

飯野 江崎 治先生、葛谷信明先生、本日はお忙しいところをご出席いただきありがとうございます。

生活習慣病には、食事が非常に関係しております。最近の食事を鑑みますとコンビニエンスストア（コンビニ）の弁当をはじめ栄養的に偏りの多いものもありますので、その辺も踏まえてディスカッションしたいと思います。

最初に、江崎先生に生活習慣病に関係する因子として、どのようなものが重要かをお話しいただきたいと思います。

禁煙、運動、食事が重要
—アスベストよりも怖いタバコ—

江崎 生活習慣病を起こす因子はたくさんあり、その中の重要度も、大規模疫学スタディの結果からわかっています。生活習慣病を肥満・糖尿病のみならず、より広くとらえ、癌、脳卒中、心筋

- ✕ 禁煙、運動、食事が重要
- ✕ 食事中的脂肪
- ✕ 食物繊維の重要性
- ✕ 日系2世から学ぶ
- ✕ 日本食と欧米食
- ✕ 理想的な食事は
- ✕ 長生きのための食事
- ✕ 必要な栄養素
- ✕ コンビニ食の害
- ✕ メタボリックシンドローム

梗塞を含め、最後に死亡率を含めて計算しますと、一番重要なのは喫煙です。喫煙は全癌の30%、心筋梗塞の最大（5倍のリスク）の危険因子（図1）、脳梗塞の危険因子、女性では早産の原因にもなります。また、閉塞性肺疾患の主要な原因になりま

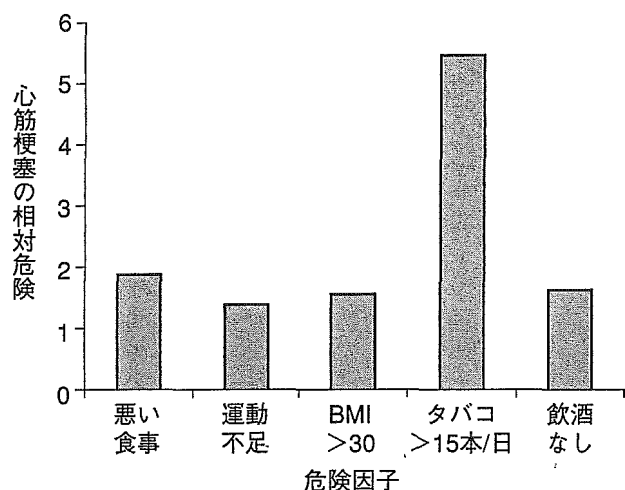


図1 心筋梗塞危険因子の寄与率 (Nurses' Health Study) (Stampfer MJ: N Engl J Med 343: 16-22, 2000)

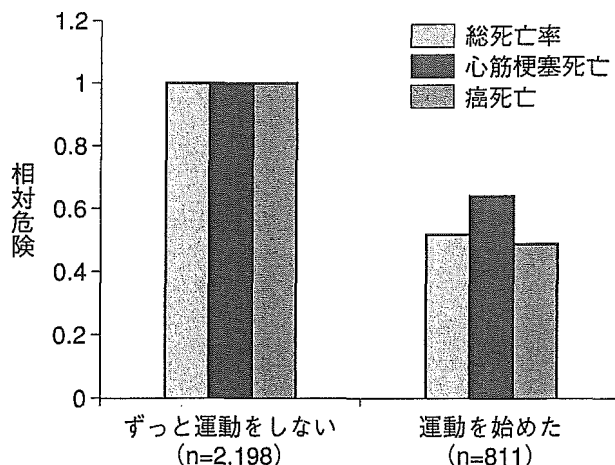


図2 運動をしていない65歳以上の女性が運動(歩行を中心)を始めてから7年間の死亡率 (Gregg EW, et al: JAMA 289: 2379-2386, 2003)

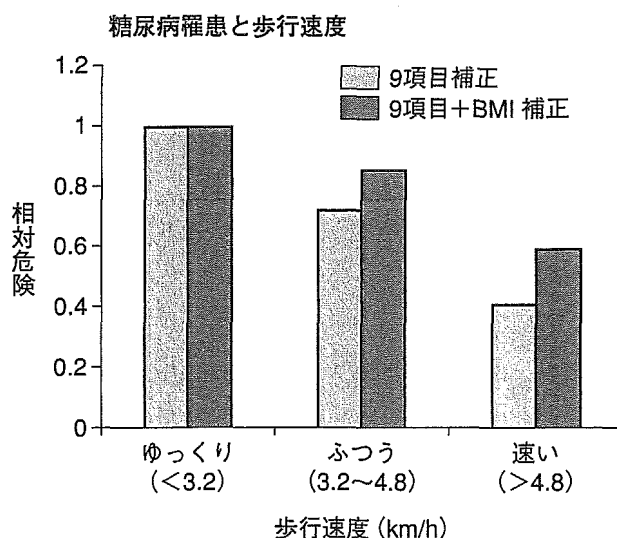
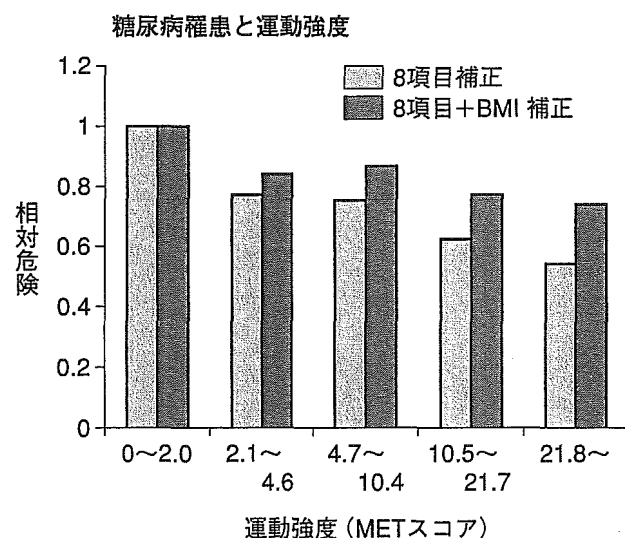


図3 運動中のBMI変動と運動習慣の糖尿病罹患減少効果 (Hu FB, et al: JAMA 282: 1433-1439, 1999)

す。喫煙者が禁煙をすることは、食事療法や運動療法を行うよりもより大切です。喫煙の凄いリスクを知っている人は、とてもタバコを吸えるものではありません。ある意味ではアスベストより怖いかもしれません。

2番目に大事なことは運動です。例えば、運動をしない65歳以上の女性をたくさん集めてきて、65歳から運動しはじめた人と、ずっとしない人とを7年間比べた場合、運動しはじめた人は、しない人に比べ、癌も、虚血性心疾患も、死亡率も半分ぐらい下がります(図2)。他のスタディでも同じよ

うな報告が出ていまして、運動に非常に強い生活習慣病予防効果があることが知られています。

運動の程度ですが、生活習慣病の予防効果は運動量に比例しますが、そうはいつてもなかなかできないので、少なくとも1日に30分ぐらい早足で歩くことを勧めます。5 km/h ぐらいのスピードで歩くと50%程度、糖尿病罹患頻度が下がります(図3)。実際には、地図で家から2.5 km ぐらいの距離を測り、いいコースを選んでいただいて、それを30分で歩けば良いと思います。

それほどのスピードで歩けない足腰の弱い人で

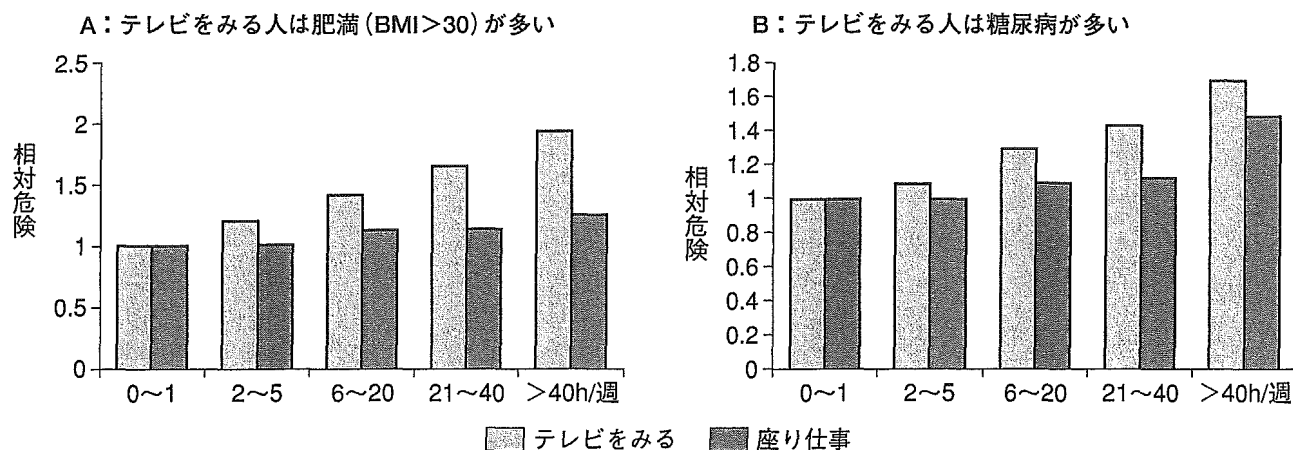


図4 テレビを長くみる人は生活習慣病が多い (Nurses' Health study) (Hu FB: JAMA 289: 1785-1791, 2003)

も、ゆっくりでも歩いた方が、糖尿病の発症を減らすことがわかっています。通勤の人は、上手に30分ぐらいだったら時間をみつけ、例えば手前の駅からスピードを上げて歩いたり、廊下を早く歩いたり、いろいろと工夫することが大切です。どこに行くにも車を使用している方は、特に運動時間の取り方に気を配る必要があります。

最近の研究で、運動をしないこと自体も積極的な運動とは別に、肥満・糖尿病罹患のリスクになることがわかってきました。テレビを長くみている人、例えば1週間で40時間以上みている人はみない人に比べて肥満・糖尿病の発症頻度が2倍ぐらい増えます(図4)。これは日常行っている運動量の影響を除いても認められました。

特にテレビの場合はただ座っているよりも肥満・糖尿病の発症頻度が高いことが示されています。その理由として、テレビをみているうちに心がそこにいってしまい、いろいろなおいしいものを食べてしまって、食事のパターンが乱れてしまいます。それからテレビでは、いろいろおいしいものを宣伝しています。

テレビの時間は週10時間以下が良いと思われれます。週10時間といいますが、1日では大体1時間半ぐらい、朝30分ぐらいニュースをみて、夜1時間ぐらいみる程度です。それぐらいだったら良いのですが、夜ご飯を食べて3時間とかずっとテレビをみていると、やはりその間に肥満のリスクが出てきます。テレビ好きの方には週10時間はちょっと厳しいかもしれません。

飯野 テレビをみる行為は、食事にも関係があるのですね。大変興味のわく点ですね。

江崎 そうですね。

食事の中の脂肪

江崎 食事についてですが、飽和脂肪酸の摂取量が多いと肥満・糖尿病になりやすいことが知られています。日本人の場合、飽和脂肪酸の摂取量は総摂取エネルギーの7%未満にするのが良いと思われます。飽和脂肪酸は、LDL コレステロール値を増加させます。

飯野 飽和脂肪酸といいますと肉類ですね。

江崎 そうです。ただ気をつけないといけないのは、逆に飽和脂肪酸をとらないと、今度は他の病気が出てきます。脳出血の頻度が増えてきます(図5)。ですから、肉類はとりすぎてもとらなくても良くないのです。

飯野 どの程度が良いのでしょうか。

江崎 『2005年版食事摂取基準』には、「飽和脂肪酸の摂取量は総摂取エネルギーの4.5%以上7%未満が良い」と書いてあります。飽和脂肪酸の多い欧米の食事は心筋梗塞・肥満が増加するので、日本食を好む人がいますが、日本食の特徴は炭水化物が多くて脂肪、蛋白質が少なくなっています。このような食事を続けると、脳出血のリスクが増えます。実際、昔の日本では脳出血が多く、大変でした。脳卒中は寝たきりになることが多く、QOLが低くなるので重要な疾患です。ですから、極端に脂肪を嫌わないで肉も食べていただきたい

のです。



食物繊維の重要性



江崎 食物繊維も大切です。欧米での多くの研究で、食物繊維を多く摂取すると、糖尿病の発症頻度を30%ぐらい減少できることが知られています(図6)。

食物繊維は精製されていない穀類に多く含まれています。食物繊維は、米国ではシリアルで摂取することが多いのですが、日本では玄米をご飯に入れるとか、麦飯を食べるようにするのが良いと思います。これらの食事は白米に比べて、あまりおいしくないで、たまには食べられますが、ずっと続けると飽きてきます。持続させるためには工夫が必要で、今ではいろいろなシリアルも売られていますので、ミルクをかけて召し上がるのも良い方法と思います。

食事摂取基準には「1000 kcal の食事当たり、大体8g ぐらいの食物繊維をとってください」と記載してあります。一口に食物繊維といっても、いろいろな種類があります。食物繊維はシリアル、フルーツ、野菜の三つに含まれていますが、米国の研究では、シリアルからの食物繊維が糖尿病発症を予防することが示されています。日本食メニューですと、穀類由来の食物繊維に糖尿病予防効果が期待されます。

ソフトドリンクは要注意です。ソフトドリンクにはスクロース、すなわち砂糖が入っています。砂糖は2糖類で、フラクトースとグルコースからできています。フラクトース、すなわち果糖は血糖値を上げないのですが、血中中性脂肪値を上げ、肥満をきたしやすいので要注意です。米国のスタディでソフトドリンクをたくさん飲む人は肥満になりやすいし、糖尿病になりやすいというデータが出ています(図7)。

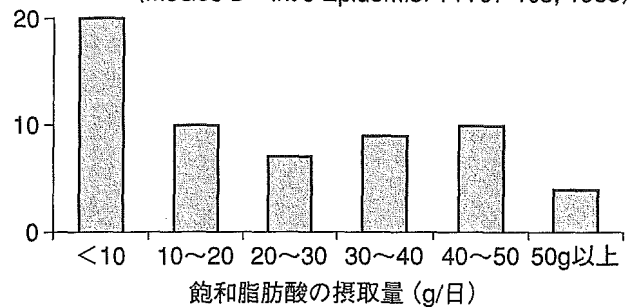
国民栄養調査では、果糖の摂取量を調べることはできないため、日本で果糖摂取量の増加が生じているかどうかは不明です。これは成分表に果糖含有量が記載されていないためです。調べないといけないのですが、データがないのです。

小児の肥満が増えていますが、その一つの原因にソフトドリンクの多飲があるかもしれません。

A: 10年間の脳卒中死亡者数(1,000人当たり)

(Honolulu Heart Program, 1985)

(McGee D: Int J Epidemiol 14: 97-105, 1985)



B: 飽和脂肪酸摂取量と脳出血罹患

(Iso H: Am J Epidemiol 157: 32-39, 2003)

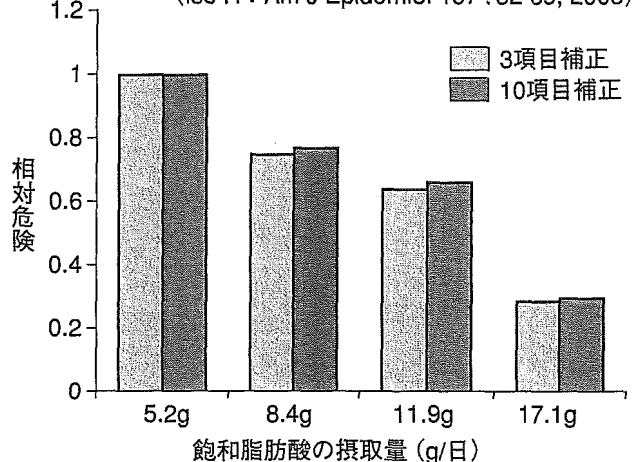


図5 飽和脂肪酸摂取が少ない人は出血が多い

小児肥満の原因にはもう一つ、座ってずっとテレビをみてしまうことがあると思われます。

日本での観察研究がないのでまだ証明されていませんが、可能性は高いと思われます。子供の時から、よく体を動かして、ソフトドリンクをたくさん飲まないようにして、喉が乾いたら、お茶とかお水にして、3度の食事をきちっと食べる習慣が大切と思われます。

飯野 生活習慣病とかかわることで、禁煙が大切、運動が大切、食事の中でも飽和脂肪酸と食物繊維、ソフトドリンクの問題点をあげていただきましたが、葛谷先生、いかがでしょうか。



日系2世から学ぶ



葛谷 今いわれたとおりで、最近、食品や食事成分の生活習慣病に対しての科学的な研究がどんどん進んできていると思います。

代表的な生活習慣病である糖尿病を対象にした