

第3章

メタボリックシンドローム

1 メタボリックシンドロームの概念と診断基準

Statement

1. メタボリックシンドロームは内臓脂肪蓄積が中心的な役割を果たし、高血糖や脂質代謝異常、血圧高値などの心血管疾患の危険因子が重積した病態である。 Level> I

2. わが国のメタボリックシンドロームの診断基準は、ウエスト周囲長基準（内臓脂肪蓄積）を必須項目とする。 Level> I

表3-1 メタボリックシンドロームの診断基準

1. 必須項目:内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積
ウエスト周囲長 男性 ≥ 85 cm, 女性 ≥ 90 cm(内臓脂肪面積男女とも ≥ 100 cm²に相当)
2. 上記1に加え、以下の3項目のうち2項目以上を満たすものをメタボリックシンドロームと診断する
 - 1) 脂質異常
トリグリセライド値 ≥ 150 mg/dL かつ/または
HDL-C値 < 40 mg/dL(男女とも)
 - 2) 血圧高値
収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または
拡張期血圧 ≥ 85 mmHg
 - 3) 高血糖
空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dL

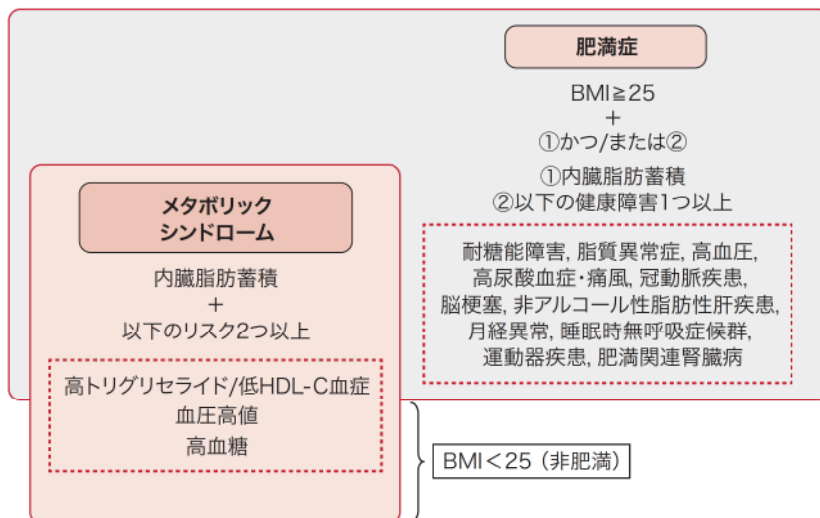
- *CT スキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。
 - *ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。
脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨弓下縁と上前腸骨棘の midpoint の高さで測定する。
 - *メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。
 - *高トリグリセライド血症、低HDL-C血症、高血圧、糖尿病に対する薬物治療をうけている場合は、それぞれの項目に含める。
 - *糖尿病、高コレステロール血症の存在はメタボリックシンドロームの診断から除外されない。
- メタボリックシンドローム診断基準検討委員会, 日内会誌, 2005;94:794-809.¹⁾

わが国におけるメタボリックシンドロームの概念と診断基準

わが国では2005年に、日本内科学会をはじめとする8学会からメタボリックシンドローム診断基準策定委員会が結成され、メタボリックシンドロームの診断基準が発表された¹⁾。表3-1に示すように、ウエスト周囲長の増大で評価される内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積を必須項目として、高血糖、脂質代謝異常、血圧高値の3項目のうち2項目以上を満たす場合にメタボリックシンドロームと診断する。脂肪組織は遊離脂肪酸(FFA)を放出するだけでなく、TNF- α 、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1(PAI-1)、レジスチン、アンジオテンシノーゲン、レプチン、アディポネクチンなど、アディポサイトカインと総称される生理活性物質を分泌する活発な内分泌臓器であり、内臓脂肪が蓄積する病態では種々のアディポサイトカイン産生調節異常を伴う。こうした病的状態では、高血糖、脂質代謝異常、血圧高値などの各種代謝異常のリスクが増大し、心血管疾患の発症リスクも高い。メタボリックシンド

ロームは、心血管疾患発症リスクを考える際に、内臓脂肪蓄積状態を上流に位置づけ、その下流に各種代謝異常、さらには心血管疾患発症が繋がっていくことを捉えた疾患概念である^{1,2)}。内臓脂肪蓄積が減少するような生活習慣是正により、その下流に位置する各種代謝異常、心血管疾患発症リスクの改善が期待されることから、メタボリックシンドロームの診断基準は、その病態のみならず、介入を見据えた概念であるといえる。内臓脂肪蓄積とそれに伴うアディポサイトカイン産生調整異常は、代謝異常の重積を招くような病的状態の7割を説明するという報告もある³⁾。一方で、こうした「代謝異常

図3-1 肥満症とメタボリックシンドロームの関係



の重積を招くような病的状態」が各代謝異常（高血糖、脂質代謝異常、血圧高値など）を説明する割合は代謝異常ごとに異なることも指摘されている³⁾。したがって、たとえば生活習慣指導の場面で、内臓脂肪の蓄積あるいは減少に伴い種々の代謝異常が同時に悪化、改善する、というような説明の仕方は正確ではなく、代謝異常によって反応の違いがみられることを念頭に置き、丁寧に説明、指導することが求められる。

なお、海外のメタボリックシンドロームの診断基準にもウエスト周囲長の増大が含まれるが、必須項目とはなっていない⁴⁾。代謝異常の集積した者が皆ウエスト周囲長の増大を呈するわけではない⁵⁾。このため、ウエスト周囲長の増大を伴わない者もメタボリックシンドロームと診断される者の中に含まれることになり、わが国のメタボリックシンドロームの診断基準とは異なることに注意が必要である。

肥満症とメタボリックシンドロームの概念の位置づけ

肥満症とメタボリックシンドロームの概念の関係を図3-1に示す。BMI ≥ 25 の肥満のなかで、肥満に伴う11項目の健康障害を1つ以上合併するか、合併しなくとも内臓脂肪蓄積を伴う高リスク肥満であれば肥満症と診断される⁶⁾。一方、メタボリック

シンドロームは、内臓脂肪過剰蓄積があり、それに加えて、高血糖、脂質代謝異常、血圧高値のうち、2つ以上の危険因子が集積している病態を指す。肥満の基準 (BMI ≥ 25) を満たすかどうかは問わない。すなわち、肥満症と診断される者のなかにはメタボリックシンドロームの診断基準を満たさない者も含まれ、逆に、メタボリックシンドロームと診断される者のなかには肥満症の基準を満たさない者も含まれる。肥満症が、肥満に伴う種々の健康障害を減量によって改善することに着目した疾患概念である一方、メタボリックシンドロームは、とくに心血管疾患発症リスクに着目し、その上流に内臓脂肪蓄積が位置するという点を重視した疾患概念であるといえる(表3-2)。

メタボリックシンドロームの診断基準におけるウエスト周囲長基準の考え方

メタボリックシンドローム診断基準策定委員会では、内臓脂肪蓄積の判定として、日本肥満学会の肥満症診断基準における内臓脂肪蓄積過剰の基準値(男女とも内臓脂肪面積 100 cm^2 以上)⁷⁾を採用したが、実地医家や健診などでも診断することができるように、その簡易マーカーとして、これに相当するウエスト周囲長(男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上)を設定した¹⁾。ウエスト周囲長は、立位、軽呼

表3-2 肥満症の診断と治療 肥満症とメタボリックシンドローム

内臓脂肪蓄積	健康障害 あるいは心血管危険因子		非肥満 BMI < 25	肥満 25 ≤ BMI < 35	高度肥満 BMI ≥ 35	
	あり	あり	心血管危険因子2つ以上	非肥満内臓脂肪蓄積	肥満症	
健康障害1つ以上			非肥満内臓脂肪蓄積	肥満症	高度肥満症	肥満症
なし		健康障害なし	非肥満内臓脂肪蓄積	肥満症	高度肥満症	
なし	あり	健康障害1つ以上	非肥満	肥満症	高度肥満症	
	なし	健康障害なし	非肥満	肥満症でない肥満	肥満症でない高度肥満	

メタボリックシンドローム(赤枠):内臓脂肪の過剰蓄積があり,かつ心血管危険因子(空腹時高血糖,高トリグリセライド血症かつ/または低HDL-C血症,血圧高値)2つ以上

気時,臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合にのみ肋骨弓下縁と上前腸骨棘の midpoint の高さで測定する(第2章 図2-1)。なお,海外ではウエスト周囲長の測定部位は臍の位置によらず肋骨弓下縁と腸骨稜上縁の midpoint と定めており⁸⁾,その測定方法はわが国のものと同一ではない。したがって,ウエスト周囲長の国際比較は慎重にすべきである。

ウエスト周囲長は簡易なマーカーとして実地医家や健診において大変有用であるが,内臓脂肪面積とウエスト周囲長の相関にはばらつきがあることも指摘されており,可能なかぎりCTスキャンによる腹腔内脂肪量測定を行うことが望ましいとしている¹⁾。CTスキャンを施行した際,ウエスト周囲長による判定と内臓脂肪面積による判定が一致しない場合には,内臓脂肪面積による判定を優先することが妥当である。

上述のとおり,わが国のメタボリックシンドロームの診断基準において,ウエスト周囲長の基準値(男性85cm,女性90cm)は,内臓脂肪面積100cm²に対応する値として定められている¹⁾。内臓脂肪面積100cm²という基準値自体は,男女とも1つ以上の代謝異常が存在する絶対リスクに相当する⁷⁾。わが国の人間ドック学会の,多数例(男性10,080人,

女性2,363人)を分析したデータによると,内臓脂肪面積の増大は代謝異常保有数の増加と直線的な関連を示すのに対し,皮下脂肪面積の増大にはこうした関連がみられないことが明らかとなっている⁹⁾。一般に女性は男性よりも皮下脂肪が多いことから,内臓脂肪面積が同じであった場合,女性は男性よりも皮下脂肪面積の分だけウエスト周囲長が大きくなることは感覚的にも理解しやすい。なお,海外に目を向けると,ウエスト周囲長の基準値の定め方は国により異なっている。たとえば欧米では,BMIとの関連性に着目し,BMIとウエスト周囲長のあいだの回帰式を求めたうえで,BMI25あるいは30に相当するウエスト周囲長を基準値として定めている^{4,8)}。一方,代謝異常重積の予測精度に着目し,代謝異常重積の有無をアウトカムとしたROC曲線を描いて内臓脂肪面積やウエスト周囲長の基準値を求めた報告もある¹⁰⁻²²⁾。基準値の求め方が異なると,得られる基準値も当然異なる²³⁾。各国で用いられているウエスト周囲長の基準値をくらべる際には,測定方法(臍レベルなのか,肋骨弓下縁と腸骨稜上縁の midpoint なのか,など)に加え,それぞれの国の診断基準がどのような概念に基づいて定められたのか,その背景にまでさかのぼったうえで解釈する必要がある。

2 メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪(蓄積)の重要性

Statement

1. 体脂肪分布の評価のため、BMIに加えてウエスト周囲長を測定する。 Grade A Level I

2. 内臓脂肪面積とともに心血管疾患危険因子数(高血糖、高トリグリセライド・低HDL-C血症、血圧高値)は上昇する。 Level I

3. 内臓脂肪蓄積に伴う病態として、脂肪組織における脂肪酸代謝異常、慢性炎症、アディポサイトカイン分泌異常などがある。 Level II

4. メタボリックシンドロームは、動脈硬化性心血管疾患の発症リスクを増加させる。 Level I

5. メタボリックシンドロームの治療では、食事療法、運動療法などの生活習慣改善により、体重および内臓脂肪を減少させる。 Grade A Level I

6. 減量治療の目標は現体重の3%以上の体重減少とする。 Grade B Level II

7. 生活習慣改善により、体重、ウエスト周囲長が減少することで、メタボリックシンドロームの構成要素である高血糖、脂質異常、血圧高値が改善される。 Grade A Level I

8. 減量治療による高血糖、脂質代謝異常、高血圧などの改善効果が不十分であれば、個々の因子に対する治療を追加する。 Grade A Level III

BMIと内臓脂肪面積・ウエスト周囲長

肥満の判定はBMIでなされるが、病態把握にはウエスト周囲長や内臓脂肪面積の測定による体脂肪分布の評価が重要である²⁴⁻²⁶。肥満には糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧を伴いやすく、欧米とくらべるとごく軽度の肥満でもこれらを伴うというのがわが国の特徴である²⁷。

1980年代に腹部CTを用いた分析により、内臓脂肪型肥満のほうが皮下脂肪型肥満よりも生活習慣病、冠動脈疾患を合併する高リスク肥満であるという「内臓脂肪型肥満」の概念が提唱された^{24,25}。その後の人間ドック受診者を対象にした研究では、内臓脂肪面積の増加とともに心血管疾患危険因子数が増加するが、皮下脂肪面積とは関連しないことが示されている⁹。一方、BMI<25の非肥満者でも、内臓脂肪蓄積者には冠動脈疾患患者が多い²⁸。日本人には非肥満例のなかにも内臓脂肪蓄積のみられる例が相当数存在する²⁹。また、非肥満の健診受診者において、内臓脂肪面積が危険因子の集積と関連していると報告されている³⁰。

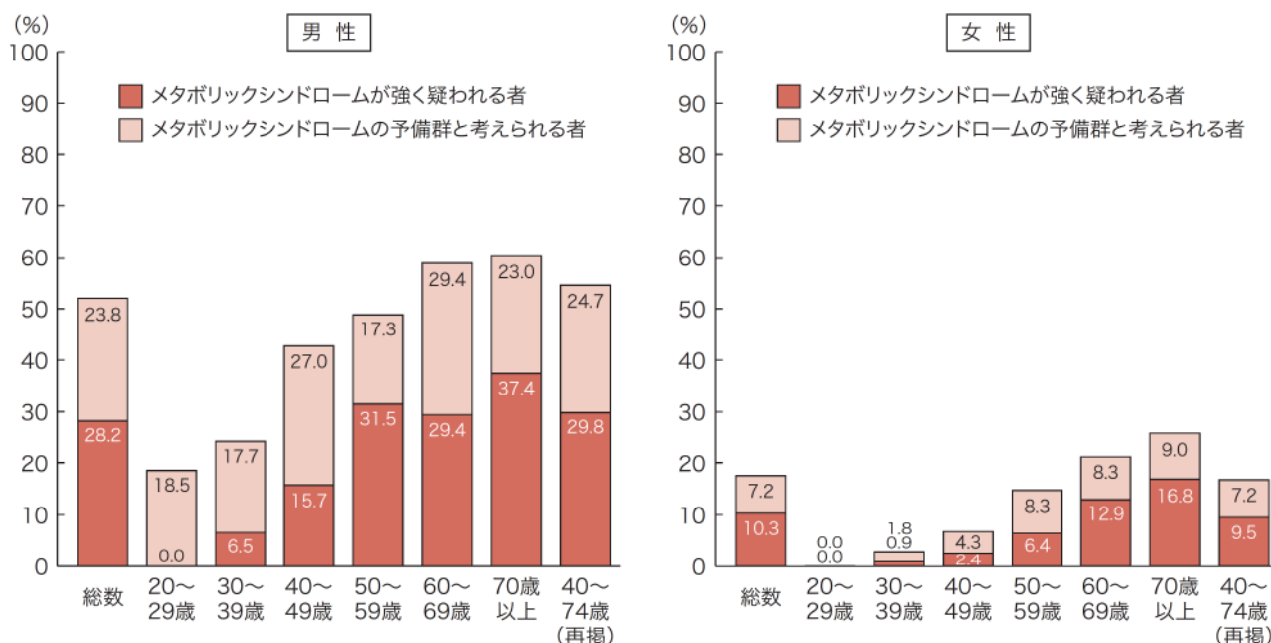
このように、非肥満であっても内臓脂肪蓄積をベースにした病態が存在すると考えられ、肥満の有無にかかわらず、内臓脂肪蓄積の評価が重要である。このBMIに加えてウエスト周囲長を測定し心血管代謝リスクを評価する意義については、最近発表された国際動脈硬化学会(International Atherosclerosis Society: IAS)および心血管代謝リスクに対する国際チェア(International Chair on Cardiometabolic Risk: ICCR)によるコンセンサスステートメントにおいても強調されている²⁶。ウエスト周囲長(内臓脂肪面積)は食事、運動で減少するhighly responsive vital signとして記述されており、日本が発信してきた肥満症の概念がベースのひとつとなっている^{26,31}。

内臓脂肪蓄積の病態

内臓脂肪は、消化管から肝臓に至る血管が通っている腸間膜や大網に付着している脂肪組織である。内臓脂肪は、皮下脂肪にくらべて脂肪合成・分解活性が高く^{32,33}、絶食時や飢餓時などに、貯蔵しているトリグリセライドを分解し、遊離脂肪酸とグリセロールの形で門脈を介して肝臓に供給するため、消化管から吸収したエネルギーの一時的備蓄や供給に重要な役割を果たす。しかし、過剰な内臓脂肪蓄積

図3-2 年代別のメタボリックシンドロームの割合

メタボリックシンドロームが強く疑われる者と予備群と考えられる者の年代別の割合を示す。ただし国民健康・栄養調査の血液検査は随時採血例が含まれるため、糖代謝異常としてHbA1c値(6.0%以上)を、脂質異常としてHDL-C値(40 mg/dL未満)を判定に用いている。



厚生労働省、令和元年国民健康・栄養調査報告⁴⁵⁾より作図

時には、同時に起こる脂肪分解により大量の遊離脂肪酸とグリセロールが肝臓に流入する。脂肪酸はVLDLの過剰な合成分泌を増加させ、脂質異常症(高トリグリセライド血症, 低HDL-C血症)を惹き起こす。グリセロールは糖新生の基質になり、その過剰が高血糖につながる³⁴⁾。

さらに、脂肪組織はアディポサイトカイン/アディポカインと総称される生理活性物質を産生する内分泌臓器である。内臓脂肪細胞は皮下脂肪細胞とくらべると、増殖よりも肥大によって過栄養に対応し³⁵⁾、低酸素、高酸化ストレス状態となる。そして、炎症細胞の浸潤が生じ³⁶⁻³⁸⁾、炎症性サイトカイン・ケモカイン(TNF- α , IL-6やMCP-1)の増加や低アディポネクチン血症といったアディポサイトカイン/アディポカインの産生・分泌異常を惹き起こすと想定されている³¹⁾。その結果、内臓脂肪蓄積者における血中アディポネクチン値は低値を、血中PAI-1濃度、酸化ストレス指標は高値を示し³⁹⁻⁴¹⁾、動脈硬化性心血管疾患や血栓形成との関連も報告されている⁴²⁻⁴⁴⁾。ただし、これらの因子の測定は、現在のところわが国では保険適用外である。

メタボリックシンドロームの疫学と心血管疾患リスク

令和元年(2019年)国民健康・栄養調査におけるメタボリックシンドロームが強く疑われる者とその予備群の割合を図3-2に示す。男性の方が女性よりも多く、年代別にみると男性では40歳代以降、女性は50歳代以降に多い⁴⁵⁾。

メタボリックシンドロームは、高血糖、脂質異常、血圧高値を有することから、心血管疾患発症の高リスク群として重要である。延べ951,083人を対象とした87件の縦断研究のシステマティックレビューでは、メタボリックシンドロームでは対照群と比較して、心血管疾患の発症リスクは約2倍、全死亡率は約1.5倍に増加する⁴⁶⁾。

わが国の大規模なコホート研究である端野・壮瞥町研究では、メタボリックシンドロームは非メタボリックシンドロームと比較して心血管疾患の相対リスクが2.2に増加することが示されている⁴⁷⁾。久山町研究では、心血管疾患のハザードは男性1.86倍、女性1.7倍に、冠動脈疾患は男性で1.94倍、女

性で2.86倍に増加している⁴⁸⁾。企業労働者約12万人を対象にした労働省作業関連疾患総合対策研究班の調査では、危険因子の保有数に応じて虚血性心疾患の相対リスクが増加し、保有数3以上では約11に増加した⁴⁹⁾。NIPPON DATA 80でも、危険因子保有数の増加に応じて、冠動脈疾患や脳卒中による死亡のハザードがそれぞれ約8倍、約5倍に増加していた⁵⁰⁾。さらに最近、わが国の2008年～2015年の特定健診受診者664,926人を対象にした調査では、メタボリックシンドロームにおける心血管死のハザードは、非メタボリックシンドロームにくらべて1.39倍であったことが報告されている⁵¹⁾。

メタボリックシンドロームの予防と指導

動脈硬化性心血管疾患の予防については、高血圧、喫煙、高コレステロール血症といった単一の心血管疾患危険因子とともに、内臓脂肪蓄積を基盤とする

病態（メタボリックシンドローム）を評価する¹⁾。メタボリックシンドロームでは、個々の危険因子それぞれの治療を優先させるのではなく、第一に食事、運動を含めた生活習慣改善指導を通じて病態の基盤である内臓脂肪の減少を目指す。これにより異所性脂肪の減少も期待でき、複数の危険因子の包括的な改善が期待できる^{29,52)}。健診・保健指導、医療の現場などで、それぞれの疾病としては軽度であっても複数の危険因子を合併する例について、肥満・内臓脂肪蓄積を基盤とした病態（メタボリックシンドローム）を評価し保健指導・療養指導につなげるものである。内臓脂肪は20歳代から30歳代で増加し、男性では40歳代で平均内臓脂肪面積が100 cm²を超え、女性では50歳代以降に100 cm²に近づくことが報告されている⁹⁾。また、国民健康・栄養調査において、男性ではメタボリックシンドローム予備群と考えられる者が20歳代から存在する（図3-2）⁴⁵⁾。将来のメタボリックシンドローム予防のために、よ



低アディポネクチン血症

アディポネクチンは、1) 脂肪細胞から特異的に分泌されるにもかかわらず、肥満とくに内臓脂肪蓄積によりその血中濃度が低下する、2) 血中濃度はμg/mLオーダーであり、他のホルモンやサイトカインの10³～10⁶倍の高濃度で存在している、という大きな特徴を有する¹⁾。また、アディポネクチンは抗糖尿病・抗動脈硬化など多彩な作用を有することが実験医学的に示されてきた²⁾。

臨床研究においては、血中アディポネクチン値はBMIが同程度の非糖尿病患者にくらべて2型糖尿病で有意に低いことや、インスリン抵抗性と逆相関することが横断研究により示されている。また、ベースラインの血中アディポネクチン値が高いほど、2型糖尿病発症率が低いことなども示されている。血中アディポネクチン値は、インスリン抵抗性とは独立して高血圧患者で有意に低いこと、BMIとは独立して、トリグリセライド値とは負に、HDL-C値とは正に相関する。血中アディポネクチンが4 μg/mL未満の症例では、メタボリックシンドロームの構成因子数が有意に多いことも報告されている。このように、アディポネクチン低値は心血管疾患危険因子である耐糖能異常、高血圧、脂質異常などの発症・進展に関与することが示されてきた。

さらに、既知の危険因子を介さずに、アディポネクチンは直接心血管疾患発症に関与することも複数の横断的・縦

断的研究により明らかとなっている。Health Professional Follow-up StudyやFramingham Offspring Studyなど大規模コホート研究においても、血中アディポネクチン低値が心血管疾患発症の独立した危険因子となることが示された。日本人2型糖尿病患者においても、ベースラインの血中アディポネクチン値がその後の虚血性心疾患発症の独立した危険因子となることも報告されている。

このように「低アディポネクチン血症」はメタボリックシンドロームの病態形成において中心的な役割を担っている^{1,2)}。「低アディポネクチン血症」は耐糖能異常、高血圧、脂質異常などを介して間接的に、そしてこれら危険因子を介さず直接的に動脈硬化症の発症・進展に関与している。実臨床において、個々の危険因子の有無に注目するのみならず、その上流に位置する「低アディポネクチン血症」を念頭において診療にあたりたい。

文献

- 1) Maeda N, et al. Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. *Atherosclerosis*. 2020; 292: 1-9. PMID: 31731079
- 2) Straub LG, et al. Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nat Metab*. 2019; 1: 334-339. PMID: 32661510

り若い世代へのアプローチが必要と考えられる。

メタボリックシンドロームの予防と指導は、健康診断で行われるものと、医療機関における診療で行われるものに大別される。健康診断で行われるメタボリックシンドローム対策として、わが国では平成13年度(2001年度)から労災保険二次健康診断等給付事業が施行されている。労働安全衛生法に基づく一般健康診断で「死の四重奏」と診断された場合には、微量アルブミン尿検査、HbA1c、頸動脈エコー、負荷心電図、胸部超音波検査などの二次健康診断と特定保健指導を受診できる⁵³⁾。平成20年度(2008年度)からは、医療保険者が40～74歳の加入者を対象として、メタボリックシンドロームに着目した「特定健康診査(特定健診)」を施行している。内臓脂肪蓄積の程度と危険因子の数に着目したリスクの高さと年齢に応じて階層化され、レベル別の特定保健指導(情提提供・動機付け支援・積極的支援)が行われる⁵⁴⁾。

一方、医療機関でのメタボリックシンドロームの診療では、すでに高血圧、糖尿病、脂質異常症や心血管疾患のいずれかの疾患において、治療を必要とする病状で受診することが多い。内臓脂肪蓄積を基盤にこれらの疾患を発症している場合には、顕在化した疾患のみを個別に治療するだけでなく、ウエスト周囲長の測定・評価と生活習慣への介入による内臓脂肪蓄積の減少により、メタボリックシンドロームの病態進展を防ぐことが重要である。減量治療による高血糖、脂質代謝異常、高血圧などの改善効果が不十分であれば、個々の因子に対する治療を追加する。

減量の方法及び治療目標

メタボリックシンドロームの治療では食事療法と運動療法により生活習慣を改善し、体重および内臓脂肪を減少させる。減量により、内臓脂肪は皮下脂肪にくらべ減少しやすい^{55,56)}。メタボリックシンドロームの減量治療目標については、これまで日本ではエビデンスが少ない。最近の特定保健指導対象者で積極的支援を行った3,480人を対象とする研究では、1～3%の体重減少でトリグリセライド、LDL-

C, HDL-C, HbA1c, 肝機能について、また3～5%の体重減少で収縮期・拡張期血圧、空腹時血糖、尿酸値について有意な改善が認められた⁵⁷⁾。

米国では摂取エネルギー制限と運動による体重減少を目標とした生活習慣介入により、心血管疾患の発症や死亡が減少するかを検討する長期無作為化比較試験Look AHEADが45～75歳の肥満2型糖尿病患者5,145人を対象として実施された。その結果、積極的な生活習慣介入群では最初の1年間で8.6%の体重減少がみられ、対照群と比較して有意なウエスト周囲長の減少、身体活動量の改善、HbA1cの改善を認めた⁵²⁾。

したがって、本ガイドラインでは引き続き肥満症治療ガイドライン2016を踏襲し、メタボリックシンドロームの減量治療目標を「現在の体重から3～6ヵ月で3%以上の減少、高度肥満症では「現在の体重から3～6ヵ月で5～10%減少」とし、減量による肥満症の健康障害への改善効果を合わせて評価することを推奨する。

生活習慣介入による体重・内臓脂肪の減少のメリット

生活習慣改善による体重減少に伴って、メタボリックシンドロームの構成要素である高血糖、脂質異常、血圧高値などの心血管疾患危険因子の改善がみられる。耐糖能異常のある肥満欧米人3,234人を対象とした無作為化比較試験Diabetes Prevention Program(DPP)では、体重7%減少を目標とした生活習慣への介入により、メタボリックシンドロームの新規発症が有意に抑制された⁵⁸⁾。わが国においては、尼崎市の職員3,174人に対してメタボリックシンドロームに着目した健診と保健指導を施行したコホート研究がある。保健指導の介入により、ベースラインでメタボリックシンドロームであった人のウエスト周囲長は、2003年から2005年にかけて男性で2.5 cm、女性で3.9 cm減少し、メタボリックシンドロームの該当者が減少した⁵⁹⁾。また、内臓脂肪量が減少した群では、4年間の追跡期間における心血管疾患の新規発症が有意に抑制された⁶⁰⁾。

2008年度の特定保健指導の対象者のうち、保健

指導に参加した群 (31,790 人) は、参加しなかった群 (189,726 人) と比較して、体重およびウエスト周囲長の減少が3年間持続した⁶¹⁾。その後の検診 (2013 年～2017 年) でも、特定保健指導に参加した者では、体重、腹囲、BMI、血圧など多くの項目で保健指導後の検査値の改善が認められ、その改善は初めて特定保健指導に参加した場合にもっとも大きかった⁶²⁾。

一方、前項で述べた Look AHEAD 試験では、最終的には一次エンドポイントである心血管疾患発症

抑制効果は証明されなかったが⁶³⁾、その理由として、対照群にも一定の教育や介入が行われたこと、積極的介入群における 8.6% の体重減少が持続しなかったことなどが考えられている。

このように、生活習慣介入による体重、内臓脂肪の減少やそれに伴う心血管疾患リスク軽減については短期的には効果が出ている報告が多いが、その持続や心血管疾患抑制のエビデンスについては今後の蓄積がまつられる。

第3章の文献

- 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. 日本内科学会雑誌. 2005; 94: 794-809.
- 2) Matsuzawa Y, et al. The concept of metabolic syndrome: Contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18: 629-639. PMID: 21737960
- 3) Takahara M, et al. Contribution of visceral fat accumulation and adiponectin to the clustering of metabolic abnormalities in a Japanese population. *J Atheroscler Thromb*. 2014; 21: 543-553. PMID: 24477029
- 4) Alberti KG, et al. 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. PMID: 19805654
- 5) Takahara M, et al. High prevalence of normal waist circumference in Japanese employees with a cluster of metabolic abnormalities. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20: 310-312. PMID: 23154576
- 6) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会. 肥満症診断基準 2011. 肥満研究. 2011; 17 臨時増刊: 1-78.
- 7) 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*. 2002; 66: 987-992. PMID: 12419927
- 8) Alberti KG, et al. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23: 469-480. PMID: 16681555
- 9) Hiuge-Shimizu A, et al. Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann Med*. 2012; 44: 82-92. PMID: 20964583
- 10) Hara K, et al. 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. PMID: 16644651
- 11) Nishimura R, et al. Prevalence of metabolic syndrome and optimal waist circumference cut-off values in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 78: 77-84. PMID: 17467105
- 12) Nakamura K, et al. Optimal cutoff values of waist circumference and the discriminatory performance of other anthropometric indices to detect the clustering of cardiovascular risk factors for metabolic syndrome in Japanese men and women. *Environ Health Prev Med*. 2011; 16: 52-60. PMID: 21432217
- 13) Lee JS, et al. BMI specific waist circumference for detecting clusters of cardiovascular risk factors in a Japanese population. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17: 468-475. PMID: 20057171
- 14) Lee JS, et al. Effective cut-off values of waist circumference to detect the clustering of cardiovascular risk factors of metabolic syndrome in Japanese men and women. *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4: 340-345. PMID: 18158705
- 15) Satoh H, et al. Waist circumference can predict the occurrence of multiple metabolic risk factors in middle-aged Japanese subjects. *Ind Health*. 2010; 48: 447-451. PMID: 20720336
- 16) Miyatake N, et al. Re-evaluation of waist circumference in metabolic syndrome: A comparison between Japanese men and women. *Acta Med Okayama*. 2007; 61: 167-169. PMID: 17593953
- 17) Ogawa D, et al. Optimal cut-off point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in Japanese subjects. *J Diabetes Investig*. 2010; 1: 117-120. PMID: 24843418
- 18) Kobayashi J, et al. Generation and gender differences in the components contributing to the diagnosis of the metabolic syndrome according to the Japanese criteria. *Circ J*. 2007; 71: 1734-1737. PMID: 17965493
- 19) Arai H, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13: 202-208. PMID: 16908953
- 20) Miyawaki T, et al. Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2005; 81: 471-479.
- 21) Oka R, et al. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79: 474-481. PMID: 18031862

- 22) Hayashi T, et al. Minimum waist and visceral fat values for identifying Japanese Americans at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007; 30: 120-127. PMID: 17192344
- 23) Takahara M, et al. Statistical reassessment of the association between waist circumference and clustering metabolic abnormalities in Japanese population. *J Atheroscler Thromb*. 2012; 19: 767-778. PMID: 22653166
- 24) Fujioka S, et al. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*. 1987; 36: 54-59. PMID: 3796297
- 25) Tokunaga K, et al. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes*. 1983; 7: 437-445. PMID: 6642855
- 26) Ross R, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16: 177-189. PMID: 32020062
- 27) Huxley R, et al.; Obesity in Asia Collaboration. Ethnic comparisons of the cross-sectional relationships between measures of body size with diabetes and hypertension. *Obes Rev*. 2008; 9 Suppl: 53-61. PMID: 18307700
- 28) Taguchi R, et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2001; 157: 203-209. PMID: 11427222
- 29) Okauchi Y, et al. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2392-2394. PMID: 17563343
- 30) Miyawaki T, et al. Contribution of visceral fat accumulation to the risk factors for atherosclerosis in non-obese Japanese. *Intern Med*. 2004; 43: 1138-1144. PMID: 15645647
- 31) Neeland IJ, et al.; for the International Atherosclerosis Society and the International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 715-725. PMID: 31301983
- 32) Ostman J, et al. Regional differences in the control of lipolysis in human adipose tissue. *Metabolism*. 1979; 28: 1198-1205. PMID: 229383
- 33) Shimomura I, et al. Rapid enhancement of acyl-CoA synthetase, LPL, and GLUT-4 mRNAs in adipose tissue of VMH rats. *Am J Physiol*. 1996; 270: E995-1002. PMID: 8764184
- 34) Kuriyama H, et al. Coordinated regulation of fat-specific and liver-specific glycerol channels, aquaporin adipose and aquaporin 9. *Diabetes*. 2002; 51: 2915-2921. PMID: 12351427
- 35) Tchkonja T, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab*. 2013; 17: 644-656. PMID: 23583168
- 36) Weisberg SP, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1796-1808. PMID: 14679176
- 37) Kolak M, et al. Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. *Diabetes*. 2007; 56: 1960-1968. PMID: 17620421
- 38) Suganami T, et al. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol*. 2010; 88: 33-39. PMID: 20360405
- 39) Arita Y, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257: 79-83. PMID: 10092513
- 40) Cigolini M, et al. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 368-374. PMID: 8630661
- 41) Fujita K, et al. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J*. 2006; 70: 1437-1442. PMID: 17062967
- 42) Shimomura I, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med*. 1996; 2: 800-803. PMID: 8673927
- 43) Pischon T, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291: 1730-1737. PMID: 15082700
- 44) Thøgersen AM, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: Evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation*. 1998; 98: 2241-2247. PMID: 9826309
- 45) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. (令和2年12月) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/r1-houkoku_00002.html (2021年5月31日閲覧)
- 46) Mottillo S, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1113-1132. PMID: 20863953
- 47) Takeuchi H, et al. 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. PMID: 16097362
- 48) Ninomiya T, et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama study. *Stroke*. 2007; 38: 2063-2069. PMID: 17525396
- 49) Nakamura T, et al.; Group of the Research for the Association between Host Origin and Atherosclerotic Diseases under the Preventive Measure for Work-related Diseases of the Japanese Labor Ministry. Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: A case-control study. *Jpn Circ J*. 2001; 65: 11-17. PMID: 11153815
- 50) Nakamura Y, et al.; for the NIPPON DATA 80 Research Group. Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J*. 2006; 70: 960-964. PMID: 16864925
- 51) Iseki K, et al. Impact of Metabolic Syndrome on the Mortality Rate among Participants in a Specific Health Check and Guidance Program in Japan. *Intern Med*. 2020; 59: 2671-2678. PMID: 32669499
- 52) Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: One-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1374-1383. PMID: 17363746
- 53) 厚生労働省. 特定健康診査・特定保健指導の円滑な実施に向けた手引き(第3.2版). (2021年2月) <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000172888.html> (2021年5月31日閲覧)
- 54) 日本医師会. 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. 労働調査会. 2001.
- 55) Fujioka S, et al. Improvement of glucose and lipid metabolism associated with selective reduction of intra-abdominal visceral

- fat in premenopausal women with visceral fat obesity. *Int J Obes*. 1991; 15: 853-859. PMID: 1794928
- 56) Chaston TB, et al. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 619-628. PMID: 18180786
- 57) Muramoto A, et al. Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract*. 2014; 8: e466-e475. PMID: 25263836
- 58) Orchard TJ, et al.; for the Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 611-619. PMID: 15838067
- 59) Ryo M, et al. Health education "Hokenshido" program reduced metabolic syndrome in the Amagasaki visceral fat study. *Three-year follow-up study of 3,174 Japanese employees. Intern Med*. 2011; 50: 1643-1648. PMID: 21841320
- 60) Okauchi Y, et al. 4-year follow-up of cardiovascular events and changes in visceral fat accumulation after health promotion program in the Amagasaki Visceral Fat Study. *Atherosclerosis*. 2010; 212: 698-700. PMID: 20627199
- 61) Tsushita K, et al. Rationale and Descriptive Analysis of Specific Health Guidance: the Nationwide Lifestyle Intervention Program Targeting Metabolic Syndrome in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25: 308-322. PMID: 29238010
- 62) 厚生労働省. 特定健診・保健指導の医療費適正化効果等の検証のためのワーキンググループ 2019年度 取りまとめ. (2020年3月) https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203534_00001.html (2021年5月31日閲覧)
- 63) Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 145-154. PMID: 23796131