

メタボリックシンドロームとは？

——動脈硬化症や睡眠時無呼吸症候群との関連について——



独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター
代謝研究部 臨床代謝栄養研究室長 佐藤 哲子

1. メタボリックシンドロームとは？

近年、過剰な栄養摂取や運動不足に象徴される生活習慣の悪化により、肥満人口が急増している。この肥満、特に内臓肥満を基盤として高脂血症、高血圧、高血糖などが発症し、各々の程度は軽くても一個人に多数集積することにより、動脈硬化の強い危険因子になるということがわかり世界的に注目されている。従来この病態は、「シンドロームX」「死の四重奏」「インスリン抵抗性症候群」「マルチプレリスクファクター症候群」といった様々な名称で呼ばれてきたが、最近、世界保健機関（WHO）や米国のコレステロール教育プログラム（NCEP）ATP-PanelⅢなどにおいて「メタボリックシンドローム（Metabolic Syndrome）」と命名され、その診断

基準が提示された。日本でも2005年4月に国内のメタボリックシンドローム診断基準が新しく設定された（表1）。

2006年5月厚生労働省より、日本の成人ではメタボリックシンドロームの有病者が約1300万人、その予備群も約1400万人存在すると発表され、生活習慣の改善が警鐘された。欧米では、メタボリックシンドロームによる冠動脈疾患死はメタボリックシンドロームでない群よりオッズ比で3.77倍高く、心血管死はオッズ比で3.55倍高いと報告されたが、日本でも5年間の調査では、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に比較して心血管疾患発症の相対危険度が2.1倍であり、危険因子が増えるほど冠動脈疾患発症の相対危険度は上昇することが報告されている。

表1 メタボリックシンドロームの国内外の診断基準

	WHO1999	NCEP-ATPⅢ2001※1	IDF2005※2	日本（2005）※3
	糖尿病、IGT、IFG、 インスリン抵抗性のいずれ かと下記の2つ以上	下記の3つ以上	①腹囲内脂肪蓄積 + ②～④の2項目以上	①腹囲内脂肪蓄積+ ②～④の2項目以上 （高TGと低HDL-Cは 脂質代謝異常として1 項目とする）
①（腹部）肥満	BMI>30kg/m ² or ウエスト・ヒップ比>0.9 （男性） ウエスト・ヒップ比>0.85 （女性）	ウエスト周囲径 >102cm（男性） >88cm（女性）	ウエスト周囲径 ≥94cm（男性） ≥80cm（女性）	（腹囲内脂肪蓄積） ウエスト周囲径 ≥95cm（男性） ≥90cm（女性）
②中性脂肪	≥150mg/dL	≥150mg/dL	≥150mg/dL	中性脂肪≥150mg/dL かつまたは HDL-C<40mg/dL
③HDL-C	<35mg/dL（男性） <39mg/dL（女性）	<40mg/dL（男性） <50mg/dL（女性）	<40mg/dL（男性） <50mg/dL（女性）	
④血圧	≥140/90mmHg	≥130/85mmHg	≥130/85mmHg	≥130/85mmHg （かつまたは） ≥110mg/dL
⑤空腹時血糖		≥110mg/dL	≥100mg/dL	≥110mg/dL
尿中微量アルブミン	>20 μg/分 or 30 μg/g/分			

※1 NCEP-ATPⅢ（米国コレステロール教育プログラム-成人治療基準（第3次改訂版））
※2 国際糖尿病連合コンセンサス会議
※3 国内の基準は、動脈硬化学会、肥満学会、糖尿病学会、高血圧学会、循環器学会、内科学会、腎臓病学会、血栓止血学会の8学会の合同診断基準検討委員会にて策定。

2. 脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの異常分泌が生活習慣病の発症に大きく関与する！

従来、単なるエネルギーの貯蔵場所として考えられてきた脂肪組織は、近年の分子細胞学的研究の発展により、様々なホルモンや生理活性物質（アディポサイトカイン）を活発に分泌する生体内最大の臓器であることがわかってきた。この脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの産生調節異常（分泌過剰と分泌不全）が、脳、肝臓、筋肉、血管、脂肪組織などに作用して、メタボリックシンドロームの病態形成の上で密接に関与している。

特に内臓脂肪から放出された遊離脂肪酸(FFA)は、門脈を介して直接肝臓内へと流入し、脂肪合成の亢進やインスリン感受性低下を誘発する、このため、高脂血症や高血糖、高血圧の発症にかかわり、悪影響を及ぼす。また、TNF α やレジスチンといったアディポサイトカインはインスリン抵抗性を促進し、レプチンやアンジオテンシノーゲンといったアディポサイトカインは血圧上昇に関与する。また、血栓形成促進因子のPAI-1は、特に内臓脂肪から過剰分泌され動脈硬化を促進する。現在わかっている中では、唯一アディポネクチンのみが、インスリン感受性を上昇し、動脈硬化を抑制するという良い効果を有している。しかし、内臓脂肪が蓄積するとこのアディポネクチンは分泌が低下するため、この低アディポネクチン血症がインスリン抵抗性、高血糖、高血圧さらには動脈硬化の発症を促進することになる。

以上より、脂肪組織、特に内臓脂肪が蓄積すると、上記のアディポサイトカインの産生・分泌が異常になり、高脂血症や高血糖、高血圧といった多数の危険因子を発症させ、メタボリックシンドロームの病態を進展させ、動脈硬化の強力な引き金として働いていく(図1)。よって、一番上流に位置する内臓脂肪の蓄積を予防・治療することが、心血管死の予防に極めて重要となってくる。

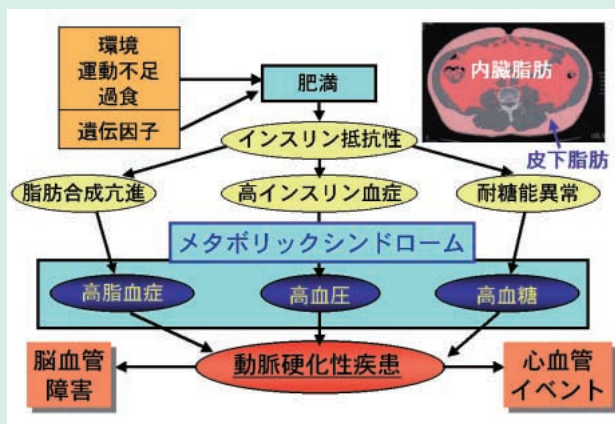


図1 メタボリックシンドロームと動脈硬化症

3. メタボリックシンドロームと動脈硬化症

近年わが国では脂肪摂取率増加など食生活の欧米化に伴い、動脈硬化性疾患罹患率は急増し、前述からのメタボリックシンドロームが動脈硬化を発症、進展させていくものとして注目されている。

動脈硬化症とは、動脈壁が限局的に肥厚増殖し、ここに脂質やカルシウム塩などが沈着し血管壁の弾性線維が破壊されて、血管の弾力性が消失した状態のこと

をいう。動脈硬化は老化現象の1つであり、誰でも10代、20代より徐々に進行するが、問題はそれが年齢に応じた生理的範囲を大きく超えて進行する場合である。

動脈硬化に大きく関与するのは、特に血液中のコレステロールと酸化ストレスである。よって、動脈硬化の最大の原因は高脂血症である。生体維持に必要なコレステロールを全身の細胞に運ぶLDLコレステロール(悪玉コレステロール)が過剰になったり、余分なコレステロールを回収し肝臓に戻すHDLコレステロール(善玉コレステロール)が少なすぎるとコレステロールが動脈壁にたまりやすく、それが活性酸素にさらされると次第に動脈硬化が発症する。動脈硬化の初期病変では、単球が血管内皮細胞に接着して内膜下に浸潤し、活性化マクロファージが炎症を惹起し動脈硬化が進展する。このように脂質などが沈着して血管が狭窄、閉塞することにより、組織や臓器全体に血行障害を起こすことが動脈硬化症の終末像である。メタボリックシンドロームにおいても、脂肪組織を中心とした全身性慢性炎症の活性化していることが注目されている。

よって、メタボリックシンドロームでは、内臓肥満に伴うインスリン抵抗性の増悪を背景とした脂質代謝異常、高血圧、高血糖の危険因子が複雑に相互作用することのみならず、肥満に伴って惹起される炎症性変化も動脈硬化症形成に寄与していると考えられる。

4. メタボリックシンドロームの診療における動脈硬化の検査の重要性

動脈硬化では、血管内部がももとの25%程度にまで狭くなっても、自覚症状が無いため何の変調も感じない人が多い。メタボリックシンドロームが提唱されて以来、その危険因子が多くなるほど、動脈硬化に関する炎症反応指標・高感度CRPが劇的に上昇すること、頸動脈エコーによる血管内膜肥厚や脈波伝播速度などの動脈硬化の指標がメタボリックシンドロームで高値であることなどが報告されてきている。

我々も既に脈波伝播速度の測定が、肥満症・糖尿病・メタボリックシンドロームの動脈硬化の評価や治療の指標として有用であることを発表してきた。既に、代表的アディポサイトカインであるアディポネクチンは抗動脈硬化作用を、レプチンは動脈硬化促進作用を有することが基礎研究より証明されていた。そこで我々はメタボリックシンドロームの症例において、そのレプチンとアディポネクチンの比(レプチン/アディポネクチン)を測定し、その比が脈波伝播速度と有意な相関を示し、新しい動脈硬化の生化学指標となりうる可能性を報告し

た。また、糖尿病症例においては、インスリン抵抗性改善薬が血糖を低下させるのみならず、高感度CRPや脈波伝播速度を有意に低下して抗炎症・抗動脈硬化作用を発揮することを臨床的に初めて報告した。

当院を中心とした国立病院機構ネットワークにおける肥満症研究班(10関連施設)では、肥満症を共同で登録し、全例、心臓足首血管指数 Cardio Ankle Vascular Index:CAVI (フクダ電子製 脈波伝播速度検査装置・VS-1000) を非血圧依存の動脈硬化指標として測定している。現在までに登録された380例の肥満症において、メタボリックシンドロームでは、非メタボリックシンドローム症例に比較して有意にCAVIが高値であった(図2)。

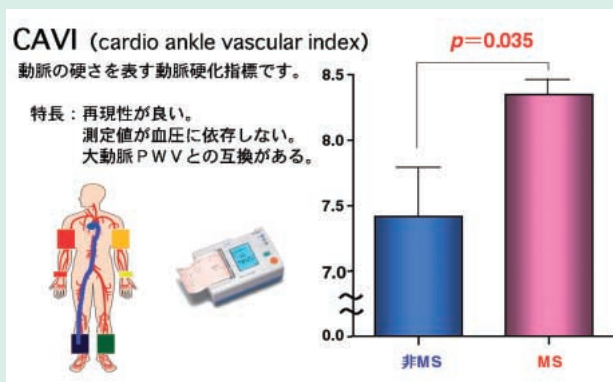


図2 国立病院機構：肥満症ネットワーク登録症例における非MSとMSにおける心臓足首血管指数(CAVI)

また当院においては、外来の個別指導ではなかなか減量できない肥満症の患者さんに対して、月1回の「集団肥満教室」を開催している。その肥満教室では半年間で平均約5kgの体重減少を認め、同時にCAVIが8.4→7.8と有意に低下し、減量とともに顕著な動脈硬化の改善を認めている。この結果は、肥満症の患者さんは、血管年齢が若返ったという喜びが加わり、更に減量しようと意欲が向上し、リバウンド防止に役立っている。

以上より、動脈硬化性疾患を前段階で治療するために生まれた概念であるメタボリックシンドロームの予防・治療のためには、動脈硬化症の測定・評価は不可欠であると考えられる。

5. メタボリックシンドロームと睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome:SAS)

睡眠時無呼吸症候群(SAS)とは、睡眠中に10秒以上の呼吸が停止し、1時間に無呼吸が5回以上繰り返

される病態である。主に、いびきや昼間の眠気、熟睡感がない、起床時の頭痛などの症状がある。また、SASは肥満と密接に関係しており、放置すると生命の危険に及ぶこともあり、またSASによる眠気は交通事故を引き起こす危険もあり、最近社会的にも注目されている。食生活の欧米化による肥満症の増加に伴い、日本でもSASが男性で約3.3%、女性で0.5%と急増している。7、8割に肥満が認められ、特に日本人は下顎が小さいので軽度の肥満でもSASの割合が多い。

最近の国内外の研究からも、このSASがメタボリックシンドロームと密接に関係があることがわかってきた。SAS入院患者では、肥満70%、高血圧50%、高血糖60%、高トリグリセライド血症55%ぐらい合併しており、これら4つの危険因子を全部有するメタボリックシンドローム<死の四重奏>患者が17%存在したという報告もある。特に就寝中の無呼吸は交感神経の緊張を惹起し、夜間高血圧ひいては昼間の高血圧との関連が深い。このように夜間の交感神経活動が亢進していると、夜間にストレスホルモンが過剰に分泌され、インスリンに対する感受性が低下し(インスリン抵抗性)、糖代謝や脂質代謝異常も起こり、更に動脈硬化が進展する。

以上、SASはメタボリックシンドロームの病態に密接に関連しており、合併しやすい。SASも含めて<死の五重奏>という呼び方もあり、SASとメタボリックシンドロームは同時に治療していくことが肝要である。その治療の基本はやはり、食事・運動療法などの生活習慣改善による減量治療である。当院の集団肥満教室は、減量成功により睡眠時無呼吸の病態の改善のみならず、血圧の著明な低下を認めた患者さんもある。

現在、日本人の死亡原因の3分の1は、脳梗塞や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患である。その最大の根源である肥満やメタボリックシンドロームの患者さんには減量指導が困難な人も多い。当院では、医師・栄養士や看護師などのチーム医療により、食行動質問表¹⁾やグラフ化体重日記¹⁾などの行動療法的アプローチを駆使して指導・治療している。更に多くの患者さんにメタボリックシンドロームの危険性を啓発し、最大の合併症である動脈硬化症及びSASの正しい評価とその予防・進展阻止に努めることが重要である。

〈参考文献〉

1) 吉松博信、坂田利家：肥満の行動療法. 日本内科学会雑誌 90:12-22, 2001

連絡先 〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1
TEL 075-641-9161(内線 7604)
E-mail: nsato@kyotolan.hosp.go.jp

メタボリックシンドロームの 病態把握のための 動脈硬化検査の有用性について

フクダ電子株式会社 予防検査営業部 原田 昌明

メタボリックシンドロームの実態

近年、動脈硬化性疾患が急増しており、その背景にはライフスタイルの変化に伴う、生活習慣病、メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)の急激な増加がある。メタボリックシンドロームとは、内臓脂肪の蓄積をベースに高血圧、脂質代謝異常、高血糖を複数合併することで、動脈硬化が進行し、脳梗塞や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の発症リスクが高まっている病態と定義される(図1)。

2006年5月の厚生労働省の発表によると、40歳以上の男性では2人に1人、女性では5人に1人が該当すると言われている。メタボリックシンドロームは、心血管疾患(心筋梗塞など)や脳血管疾患(脳梗塞など)の発症リスクが高く、現在、疾患を発症していなくても、判定基準にある危険因子が複数合併することで動脈硬化が進行している可能性がある。



図1 メタボリックシンドローム判定基準

動脈硬化検査の必要性

まずは動脈硬化の進行状態を検査し、その結果に応じた予防・治療を行っていくことが重要と言われている。血圧脈波検査装置・VS-1000は、CAVI(キャビ)という非血圧依存の動脈硬化指標により動脈硬化の程度を測定することで、再現性の良い結果が得られており、臨床的な有用性も高く評価されている。

東邦大学佐倉医療センターにおいて、50歳以上かつメタボリックシンドロームの診断基準の1つの項目である内臓脂肪面積100cm²以上(ウエスト周囲径がほぼ男性85cm以上、女性90cm以上に相当)の症例(平均年齢62.7歳)でCAVIを測定すると、メタボリックシンドロームの残りの診断項目である脂質代謝異常、高血圧、高血糖を多く併せもつ症例ほどCAVIの値が高く、動脈硬化が進行していることがわかった(図2)。

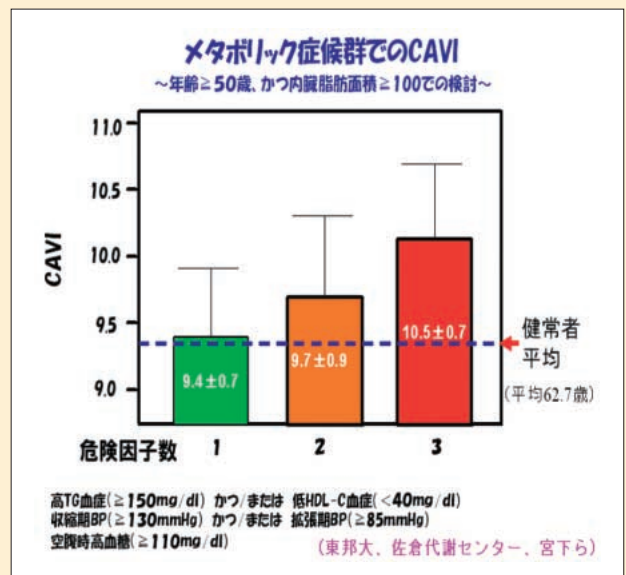


図2 メタボリックシンドロームにおけるCAVI

簡単・迅速な検査で動脈硬化を評価

VS-1000による動脈硬化検査は、患者様の手足にカフ、両手首に心電電極、胸に心音マイクを装着するだけの簡単測定であり、また、測定時間もわずか5分である(図3)。

また、CAVIのほかにも動脈の詰まり具合をみるABI測定も行い、下肢動脈の狭窄・閉塞の疾患である閉塞性動脈硬化症(ASO)の鑑別診断・重症度判定も可能である。

動脈硬化の状態を“血管年齢”で表し、患者様に動脈硬化の進行状況をわかりやすいレポートで出力し、先生の診断をサポートしている(図4)。



図3 簡単・迅速な動脈硬化検査

健全な高齢社会に向けて…

日本人の3大死因は、がん、心臓病、脳卒中であり、死亡率のトップはがんであるが、心臓病、脳卒中を合わせた死亡率はがんに並ぶ。これらの疾患は動脈硬化が主な原因で発症する疾患である。さらに末梢血管障害(PAD)なども含めるとこれらの動脈硬化性疾患が日本人の生活や生命に大きな影響を与えていると考える。

そのような意味で、動脈硬化の進行をより正確に、より再現性高く、より簡単に測定することを可能にした血圧脈波検査装置 VaSera VS-1000 CAVIは、高齢化社会に向けた検査としてニーズが高まっている。

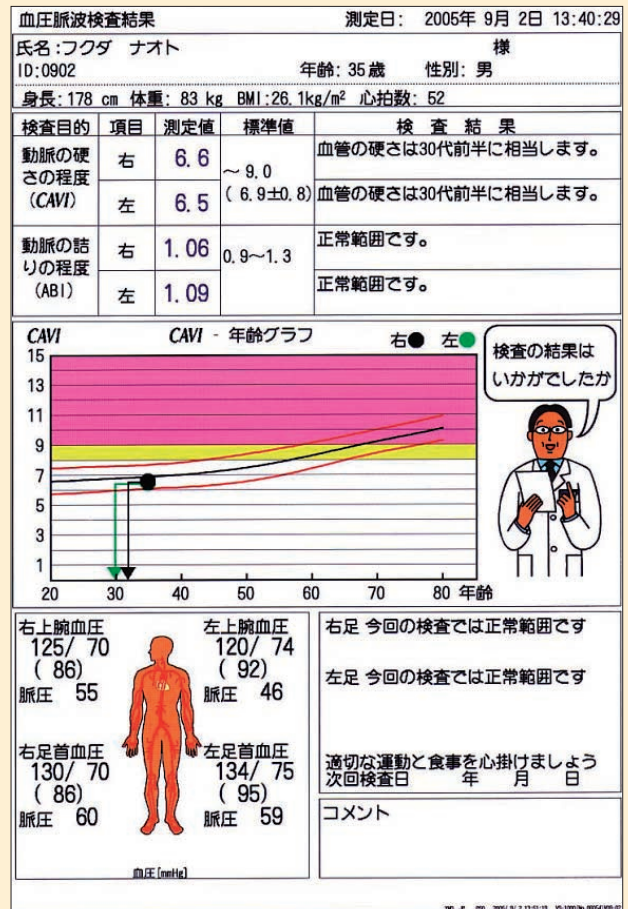


図4 血管の硬さを“血管年齢”でわかりやすく説明する被検者用レポート。患者様に親しみやすいイラストを入れ、グラフや文字を大きくして見やすくした。



メタボリック症候群と 睡眠時無呼吸症候群

フクダライフテック株式会社 HMV推進部 高原 勝

日本人の三大死因は、癌・心臓病・脳卒中となっているが、心臓病と脳卒中を合わせた循環器病を引き起こす原因は「動脈硬化」と言われている。動脈硬化による循環器病は、働き盛りに突然発症することが多く、生命に関わる重大な病気である。この動脈硬化と大きく関係しているのが、「メタボリック症候群」と「睡眠時無呼吸症候群」である。

睡眠時無呼吸症候群の患者の多くは、高血圧、心臓疾患、脳卒中、糖尿病といった生活習慣病を合併しており、睡眠時無呼吸症の男性50%に、女性30%に、メタボリック症候群が合併しているとの報告もある。メタボリック症候群は、内臓肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症を抱え「死の四重奏」と呼ばれているが、最近ではこれに無呼吸症候群を加えて「死の五重奏」と呼ぶ医師もいる。

メタボリック症候群と睡眠時無呼吸症候群は相互に深い関係があり、いずれも自覚症状が乏しいにも関わらず、放置すると死を招くような重大な病気に発展する危険性の高い病気である。

また、慢性心不全の状態が招く特徴的な睡眠時無呼吸として、チェーンストークスパターンを示す中枢性無呼吸(CSR-CSA)があり、その合併率は40%もあると言わ

れている。CSR-CSAを説明する発生機序の一つとして、心不全状態が心拍出量を低下させ、循環時間の遅延を招き、その結果、換気応答のズレが周期的な異常呼吸につながると説明されている。閉塞型無呼吸(OSA)と同様に心拍数(HR)や血圧(BP)の変動を示し、これもともと低下している心機能をさらに低下させる一因になると言われている。慢性心不全にこのタイプの無呼吸が合併した時の生命予後は、大変悪いとの報告もある。

循環と呼吸は、様々な因子が相互に関係しており、睡眠時無呼吸低呼吸(SAHS)を診断する場合においても多方面から生体情報を収集することが重要である。現在発売されている診断装置の中には、多機能でかつ循環器分野からもアプローチできるものがある。今回は、その一部を紹介させていただく。

(1) 携帯型睡眠ポリグラフ スリープテスタ LS-300

スリープテスタLS-300は、SpO₂に加えて鼻口呼吸・イビキ・努力呼吸・心電2ch・体動・体位などを測定することができる。無呼吸が招く循環器分野への影響や慢性心不全からくるCSR-CSAを評価することが可能である。

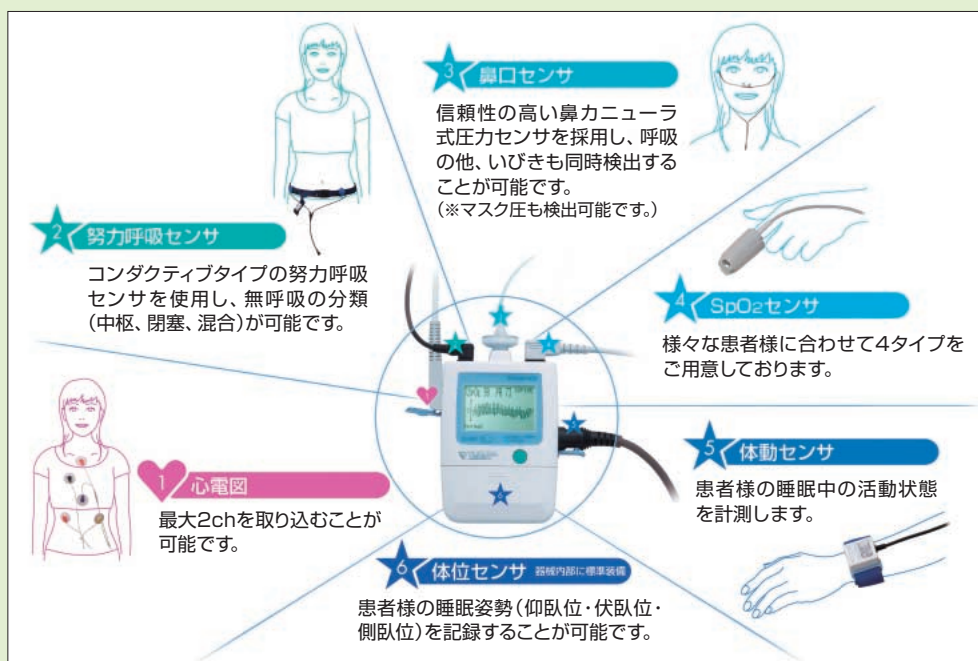


図1 スリープテスタLS-300の機能

図2で示すように、CSR-CSAの特徴的な中枢性の呼吸パターンや、無呼吸に関係したと思われる心拍変動を確認することができ、閉塞型無呼吸の特徴であるイビキも、その症状が無いことで中枢性無呼吸を裏付けるパラメータとして評価できる。

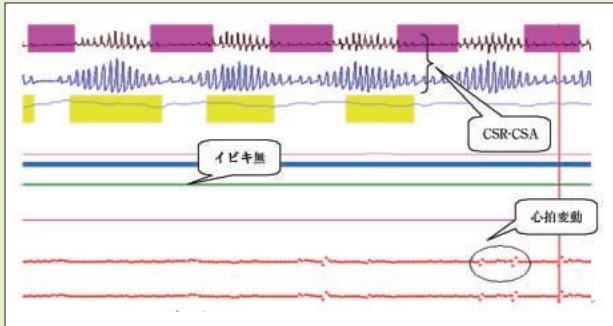


図2 LS-300のトレンド記録

(2) デジタルホルター記録器 FM-800

ホルター記録器FM-800は、24時間心電図、非観血血圧、SpO₂の収録を1台で実現し、加速度センサによる体動状態も記録できるマルチホルターである。不整脈・虚血検査、高血圧、低酸素血症などの循環・呼吸分野の検査に役に立つ手のひらサイズのコンパクトな器械である(図3)。



図3 デジタルホルター記録器 FM-800

低酸素血症、覚醒度上昇に伴った交感神経系の活動性の変化による血圧との関連性を判定することができ、Non-Dipperの判定も可能になる(図4)。

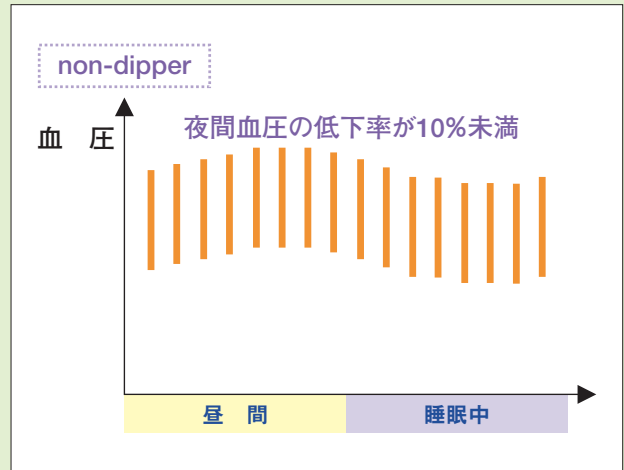


図4

今後ますます、循環器分野からSAHSへの診断治療の方向性が示されると思われる。より早い段階で診断され、深刻な疾患に発展しないよう予防することが大切である。

「メタボリック症候群」と「睡眠時無呼吸症候群」は、共に、より早く、より多くの潜在患者に検査されることが、個人の健康上の問題のみならず、社会の損失の軽減につながると思われる。

呼吸器分野と循環器分野をカバーする簡易PSGの新たな可能性！

多彩な測定
9項目

重量わずか
140g

高精度
デジタル
記録

睡眠評価装置
Sleeptester スリープテスタ
医療機器承認番号: 21700BZZ00245000

LS-300



SASと慢性心不全を
1台で検査。

FUKUDA DENSHI 本社/東京都文京区本郷3-39-4
フクダ電子ホームページ <http://www.fukuda.co.jp>



株式会社よんやく

株

株式会社よんやくは、昭和24年に松本薬品株式会社を設立し医薬品卸の会社としてスタートした。今では医療機関向けの医薬品のみならず薬局・薬店対象の大衆薬品全般を販売し、さらには院内で使われるさまざまな医療器材や病院設備・備品関係、医療機器に至るまで、提案から納入、アフターケアまで一貫して行っている。まさに四国を代表する総合健康関連企業として発展している会社である。

巨大な物流センターを兼ね備えた松山支店を訪ね、メディカル関連営業部の光田正重部長にお忙しい中お話を伺った。



光田正重部長

メディカル関連部門は、昭和47年に隼英医療器株式会社として誕生し、51年にはコーワシステム株式会社となり、松本薬品の100%子会社の医療機器専門会社として活動されて、今日まで至っている。今では器械メーカーだけでも100社以上の取引先があるそうで、他の医薬品卸会社のイメージとは違うように思われた。

当時は器械メーカーが少なく、病院設備や備品の商談受注が多かったようだ。病院設備担当の専任技術者をもち、CADを使ってオペ室のレイアウト設計から医療ガスの配管工事・保守管理までを一貫して行っている。愛媛県では8割以上の受注があり一手に引き受けているようだ。医薬品卸会社が医療ガスの管理まで手がけるのは非常にめずらしいケースと言える。創業当初から、技術者を育てサポート体制をしっかりとやった上で販売しアフターサービスも欠かさないと一貫した姿勢は、ユーザーのみならずメーカーからの信頼も絶大だ。

「四国は市場も小さくだからこそ競争も激しい。今の時代は薬だけでは生き残れない。さまざまな相談が飛び込

んでくるので全てに対応できるように取り組んでいます」とのこと。「会社の方針である『地域社会の医療と健康の発展に安定的・持続的に貢献できる会社を目指す』ためにトントンお付き合

いする、開業の相談から備品の選定、機器の商談、最終的には薬品の納入までつなげていくというスタンスでやっています。確かに高額な医療機器を売れば利益がですが、良いとこ取りは許されないのです」とおっしゃっていた。

「社内の他部門からの情報源を共有するだけでなく、多くのメーカーとのネットワークを大事にし、いい関係を築いていくことがこれからの時代には重要なことです」という光田部長の言葉には、技術屋らしい懐の深い心意気を感じた。



松山支店

会社概要

本社：〒761-0301 香川県高松市林町1183番地
TEL 087-869-4891(代)
愛媛：〒791-2111 愛媛県伊予郡砥部町八倉83番地
TEL 089-958-4141(代)
徳島：〒770-8558 徳島県徳島市中吉野町1丁目13番地
TEL 088-655-6727(代)
資本金：119百万円
売上高：670億円(平成17年度実績)
従業員：486名(平成18年8月現在)
沿革：大正7年 愛媛県伊予郡にて松本武次郎商店を開業
昭和24年 松本薬品株式会社を設立
平成11年 サンエイ薬品(徳島市)と合併し株式会社よんやく発足(本社高松市)
平成16年2月 株式会社メディセオホールディングスと業務提携
10月 中澤氏家業株式会社(高知市)と事業持株会社「四国薬業株式会社」を設立
ホームページ <http://www.yonyaku.com>

生命の息吹・つたえる・企業。
これからもディーラーの皆様とともに…

FUKUDA DENSHI 本社/東京都文京区本郷3-39-4
フクダ電子ホームページ <http://www.fukuda.co.jp>

Heart Net No.23

発行日 2007年1月31日

発行人 原口輝夫

編集人 黒川康宏

株式会社 エム・イー・タイムス

〒113-0033 東京都文京区本郷3-13-6

TEL. 03(5684)1285

FAX. 03(5684)1308

<http://www.me-times.co.jp/>

印刷所 三浦印刷株式会社