

メタボリックシンドロームの臨床的診断に関係する 諸因子の基準値に対する考察

横山 裕一* 広瀬 寛* 神田 武史*
河邊 博史* 齊藤 郁夫*

1) メタボリックシンドロームとその臨床的診断基準

近年、肥満が高血圧、耐糖能異常、高脂肪血症（またはHDLコレステロールの低下）をもたらし、さらに心血管イベントを惹起するという一連の経緯が明らかになり、それらを総称したメタボリックシンドローム（MetS）という概念が確立した⁽¹⁾。その病態の根底として、内臓脂肪細胞の変化が想定されている。内臓脂肪は、肥満の進展に伴い脂肪を取り込み、しだいに大型化するが⁽²⁾、それに伴い、同細胞から分泌される種々のアディポサイトカインの分泌動態が変化する⁽³⁾。その変化の中で、アディポネクチンの分泌低下は諸臓器のインスリンの利用効率低下をもたらし、インスリン抵抗性を惹起する⁽⁴⁾。また、脂肪細胞の大型化には限度があり、その限度を超えて脂肪が生体に吸収された場合、脂肪細胞に蓄えきれなくなった脂肪が脂肪酸の形で血液中に溢れ出すとされ、その脂肪酸は脂肪細胞や諸臓器に集積したマクロファージからのTNFの産生を促す⁽⁵⁾。TNFは諸臓器の炎症をもたらすのみならず、インスリン抵抗性の形成にも関与する⁽⁶⁾。これらの変化がMetSの病因と想定されている。

公衆衛生および医療経済の観点から、心

血管イベントの発症の予防は重要であるため、その発症の一因であるMetSを有する者を特定し、その改善のための医学的介入を行うことは意義がある。2001年に米国のthe National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII)は、MetSの患者を絞り込むための臨床診断基準を提唱した⁽⁷⁾。また、International Diabetes Federation (IDF)によって、診断項目の基準値の人種差を考慮した、世界的診断基準も作成された⁽⁸⁾。しかし、MetSの臨床診断基準については、まだ統一見解が得られていない。本稿は、MetSの診断基準について、筆者らの近年の研究成果を基に考察するものである。

2) 基準値の決定

基準値は、reference interval (RI) または clinical decision limit (CDL) から決定される⁽⁹⁾。前者は、健常者における対象検査値の95%信頼区間のことで、その上限（または下限）がその基準値となる。一方後者は、diagnostic threshold (DT), treatment threshold (TT), prophylactic threshold (PT) に分類される。DTは、ある疾患の有無に対して決定される基準値で、疾患の有無を正確に決定できる検査結

* 慶應義塾大学保健管理センター

果に対する対象検査値の閾値を意味する。値の決定には、疾患の有病率、偽陰性率、偽陽性率が加味される。TTは、医学的な緊急介入が必要であるとされる対象検査値の閾値で、これは、「高カリウム血症で緊急対応が必要な値」など、臨床経験の積み重ねで決定されている。PTは、ある疾患の発症予測に対して決定される基準値で、縦断的な疫学検査から算出された将来的な疾患の発症率に対する対象検査値の閾値を意味する。

3) MetSの診断に対する生活習慣の影響

上述のように、MetSは、肥満、即ち、内蔵細胞の変化を基盤とする疾患である。しかし、現在、MetSかどうかは、臨床的診断基準を用いた場合、肥満、高血圧、糖尿病、高脂肪血症の程度で決定してしまう。即ち、そのクライテリアを使用する限り、肥満とは関係なく高血圧、糖尿病、高脂肪血症を惹起する病態が誤ってMetSと診断される可能性がある。

過剰飲酒は、多くの場合、肥満と関係なく高血圧、糖尿病、高脂肪血症を惹起する。筆者らは、日本人において一日20グラム以上の飲酒をする者と、そうでない者を比べた場合、前者でMetSと診断される者の割合が有意に多いことを示した⁽¹⁰⁾。しかし、更なる検討で、MetSと診断された過剰飲酒者の中には、MetSの進展に高頻度で合併する脂肪肝の進展、即ち、AST/ALT比の低下を伴っていない者が含まれており、その群では、血清中のアディポネクチンの低下が起こっていないことも示した⁽¹¹⁾。よって、その群における高血圧、糖尿病、高脂肪血症の進展は、MetS特有の肥満や内臓脂肪細胞の変化に起因するものでなく、飲酒特有の機序によるものと考えるのが妥当である。このような一群は、MetSの診断基準は満たしてもMetSとは考えにくく、筆者らは、このよう

な群をMetSアルコール(+)として、純粋なMetSと分けて考えるべきであると提唱している⁽¹¹⁾。さらに、このMetSアルコール(+)を除外すると、過剰飲酒群と非過剰飲酒群におけるMetS患者の頻度の有意差はなくなった⁽¹¹⁾。さらに筆者らは、別の検討で、社会生活を通常に営める程度の飲酒はレプチン動態に変化を与えないことも報告している⁽¹²⁾。即ち、過剰飲酒に伴う高血圧、糖尿病、高脂肪血症の発症にレプチンは関与しておらず、レプチン抵抗性を基盤にするMetSとは違った病態であると推察している。

過剰飲酒は脳卒中発症を増加させるものの、適度な飲酒はその発症を抑制することがmeta-analysisで示されている⁽¹³⁾。また、適度な飲酒は、飲酒量に比例し、インスリン抵抗性を改善し⁽¹⁴⁾、心筋の虚血性イベント発症を抑制することも知られている⁽¹⁵⁾。よって、MetSアルコール(+)は、高血圧、高脂血症、糖尿病を合併していても、インスリン抵抗性の進展や心血管イベントの発症について、純粋なMetSとは違う臨床経過をとる可能性がある。よって、両者を同一のものと考えた場合、MetSの全体像が変わってしまう可能性がある。

喫煙もまた、脳卒中、心疾患の発症を高める⁽¹⁶⁾。しかし、喫煙は寧ろ体重を減少させる。よって、喫煙はMetSの進展と独立に心血管イベントを増加させる可能性があり、MetSの臨床経過を修飾する可能性がある。

近年、睡眠障害が肥満を惹起し、やはり高血圧、糖尿病、高脂肪血症を増悪させる可能性が指摘されている⁽¹⁷⁾。筆者らも同様の知見を得ており、さらに、睡眠障害は血清中のアディポネクチンを低下させることも併せて示している⁽¹⁸⁾。よって、睡眠障害による諸病変はMetSの一部と考えられなくもない。しかし、睡眠障害による高血圧、糖尿病、高脂肪血症の病態の

根底には自律神経異常, 特に交感神経の過緊張が想定されており, 厳密には, 内臓脂肪の変化に起因するという MetS の病態とは違ったものである可能性がある。近年, 睡眠がレプチンを低下させ, それが睡眠障害による肥満の原因となっている可能性が指摘されている⁽¹⁹⁾。そのことを考慮すると, レプチン抵抗性を基盤にし, レプチン濃度は少なくとも減少しない MetS⁽²⁰⁾ と睡眠障害が引き起こす病態は異質のものである可能性もある。

本邦の, MetS の臨床的診断基準⁽²¹⁾では, 肥満の程度を反映する腹囲基準を満たしていることが MetS 診断の必須項目となっている。しかし, NCEPATPIII および最新の IDF の診断基準では, 腹囲基準を必須項目から外しており, これらの臨床診断基準では, 本来の MetS と違う病態のものを MetS と診断してしまう可能性がより大きくなっていると推察される。また, MetS の統計学的な検討を行う場合は, これらの生活習慣の影響を考慮に入れることが必須であると考える。

4) 本邦の MetS 診断基準の RI からの検証

一般的に MetS の臨床的診断基準の基準値の決定には, PT を用いることが最適であるとされている。しかし, MetS の進展は, ドミノ理論, 雪崩理論などが提唱されていることから理解できるように, 肥満を基盤に起こる小さな変化が相俟って, それがだんだんと大きな変化になっていき, 最終的には, 心血管イベントに至るというものである。そのことを鑑みると, MetS の診断基準に含まれる諸項目の検査値が健常人の基準値を越えた時に, すでに, MetS の vicious cycle が始まっているとも考えられる。即ち, MetS の診断基準に含まれる諸項目の基準値を, 各々の RI の限界値にすることは決して的外れではないと考える。

近年, 筆者らは, MetS の診断基準に含まれる諸項目の RI を検討し, 現在の本邦の MetS の診断基準値と比較を行い, その観点から MetS の診断基準を検証した⁽²²⁾。RI は, National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) が定める方法⁽²³⁾に準じ, 健常者における mean \pm 2SD を RI とした。NCCLS は, 健常者の抽出に際し, 諸疾患に罹患していないことに加え, 生活習慣の健全性も考慮すべきであるとしている。よって, 健診において, 既往歴, 現病歴から先天性疾患, 悪性疾患, 自己免疫疾患, 脂肪肝以外の肝臓疾患, 脳心臓血管疾患に罹患している者, さらに妊婦を除き, 生活習慣の問診から, 平均で一日 20 グラムを超える飲酒者, 喫煙常習者 (本数によらない) を除き, さらに健診結果より MetS の診断基準の各項目に一つも該当しない者を健常者と定義した。MetS の統計学的検討に, 生活習慣の調整は必要である可能性を述べたが, この検討では, 少なくとも飲酒, 喫煙の影響は排除されている。種々の条件付けにより抽出されたサンプルの分布は非正規性を示す可能性もあるため, mean \pm 2SD の決定に際しては, cutting correction⁽²⁴⁾を導入し, 仮想の正規分布を構築し, 各々の RI を決定した。一方 RI には明らかな男女差, 年齢差が存在することも示した。〔表 1〕

40 歳以上を対象とした場合, 男女の HDLC 値, 空腹時血糖値, 女性の中性脂肪値を除いて, 各項目の RI から算定した基準値と本邦の MetS の診断に用いる基準値はほぼ一致していた。特に, 近年議論になっている本邦の腹囲基準については, RI から求めた基準値は, IDF のアジア人のための基準より, 現行の本邦の診断基準に近かった。血糖の基準値は, 現行の本邦の MetS の診断基準では, 110 mg/dl が採用されているが, 本邦で実施している MetS 患者を絞り込む健診 (特定健診) では 100 mg/dl

表1 メタボリックシンドロームの臨床的診断に関係する諸因子の男女別、年齢別の正常範囲

年 齢 対 象 数	男 性		女 性	
	40歳未満 302	40歳以上 168	40歳未満 936	40歳以上 310
臍 周 囲 経 (cm)	67-85	70-87	62-77	65-88
収縮期血圧 (mmHg)	101-132	101-132	92-124	100-131
拡張期血圧 (mmHg)	60-83	63-85	55-78	53-83
中 性 脂 肪 (mg/dl)	39-122	36-149	28-83	30-110
H D L C (mg/dl)	46-81	46-81	56-94	56-94
空腹時血糖 (mg/dl)	79-100	79-100	80-100	80-100

が採用されている。よって、筆者らが算定した RI に基づく血糖の基準値は妥当であると考ええる。また現行の HDLC の基準値の決定根拠の一つになっている、Kitamura らの論文⁽²⁵⁾では、HDLC の40mg/dl は、著明な心血管イベント発症率の増加に対応する HDLC レベルである。同論文では、HDLC が50mg/dl 程度でも、心血管イベント発症率の軽度の増加が示されている。よって、筆者らが RI 値から算定した男女各々の HDLC の基準値、即ち46mg/dl、56mg/dl も、理解不能な値ではない。40歳以上の女性の中性脂肪値における RI から求めた基準値と現行の MetS の診断基準の基準値との乖離については、今後の検討が必要である。

5) 本邦および IDF の MetS 診断基準における腹囲基準の不一致に対する考察

現在の本邦の MetS の診断基準で最も問題になっている点は、腹囲基準が IDF が定めるアジア人の基準と大きく異なる点である。即ち、前者では、男性85cm 女性90cm 以上を異常としているのに対し、後者では、各々90cm、80cm 以上を異常と定めている。特に、本邦の

基準以外の基準で、女性の基準が大きく設定されているものがないため、本邦の基準がおかしいとする意見が多い。しかし、上述のように、筆者らが RI から決定した腹囲の基準値は、むしろ現行の本邦の腹囲基準に近く、IDF 基準とは異なっていた⁽²²⁾。よって、筆者らは、現行の日本の腹囲基準には十分正当性があると考えているが、なぜ、それが IDF 基準と一致しないのかは不明である。

現在、腹囲の測定方法は、肋骨下縁、最小部分（最小法）、肋骨下縁と腸骨上縁の中間（中間法）、および腸骨の直上で測定する4種類が知られている⁽²⁶⁾。各々は、Anthropometric Standardization Reference Manual (ASM)、World Health Organization (WHO)、National Institutes of Health (NIH)、National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) が推奨している。これとは別に、臍周囲で測定する方法（臍周囲法）があるが、上述の4つの方法の中では腸骨直上で測定するものと最も近い。ここで重要なことは、本邦の腹囲基準は明らかに臍周囲法の基準であり、IDF の基準は中間法が採択されているという点である。よって、

筆者らは、両基準の不一致は単に腹囲の定義の違いによるものと仮定した。その仮説を検証するために、健診受診者を対象に、腹囲を臍周囲法と中間法の 2 点で測定し、各々の RI を決定した⁽²⁷⁾。臍周囲法で測定した腹囲には男女差、年齢差があったため、各々を考慮して、40歳未満および40歳以上の男女 4 群で検討を行った。

Spearman の順位相関は、その 4 群において、臍周囲法の腹囲と中間法の腹囲の高い相関関係を示した。各々の RI は、40歳以上を対象とした場合臍周囲法の腹囲は、男性 86.4cm、女性 87.9cm で、前回の我々の検討結果⁽²²⁾ が再現された。また、40歳以上を対象とした場合中間法の腹囲の RI の上限は、男性 84.6cm、女性 78.4cm であり、少なくとも女性においては、IDF の基準と矛盾しないものであった。一方、男性においては、中間法で測定した腹囲の RI の上限は、IDF が定める 90cm と開きがあった。しかし、近年、アジアの諸国から中間法で求めた腹囲基準は 85cm が最適であるとする検討結果が立て続けに報告されている^(28, 29, 30, 31)。また、男性の腹囲基準 90cm を支持する論文はない。よって、男性においても筆者らの算定は妥当であると考え。これらの結果は、40歳以上を対象とした場合、IDF の診断基準に変更を加えれば、IDF の診断基準は中間法の診断基準として、本邦の診断基準は臍周囲法の診断基準として矛盾無く両立することを示唆する。

本邦の基準と変更を加えた IDF 基準による腹囲診断の一致率は、各群で 90% 以上であった。中間法の測定の手技はやや複雑で、健診など決められた時間内で多くの対象の腹囲を測定する必要があるケースには不向きであると考え。もし、両者の診断に大きな差がないのであれば、筆者らは少なくとも健診現場では臍周囲法の方が有利であると考え。

6) 小児期、思春期の MetS の診断基準および若年成人の MetS 診断基準

当初 MetS は、成人を対象とした疾患概念であったが、肥満は、成人に限らず、小児期、思春期の間でも重要な問題であり、近年、小児期、思春期の MetS の疾患概念およびいくつかのその診断基準の試案が提唱されている^(32, 33, 34)。仮に本稿では、それらを第一世代の小児期、思春期の MetS の診断基準と定義する。第一世代の基準では、肥満、血圧、脂肪、耐糖能について、これらの年代の成長曲線を勘案した上で、90パーセンタイルを超える場合を異常とし、それを基に MetS を診断するものである。このコンセプトは、MetS の診断基準を RI から決定するとする筆者らの試み^(22, 27) のコンセプトと同じものである。

筆者らは成人を対象とした場合、MetS の診断基準の各項目の RI には年齢差があることを報告し、成人では、40歳未満（若年成人）と40歳以上（成人）で別の診断基準を設けることが望ましいことを提唱している⁽²²⁾。その RI から求めた若年成人の MetS の診断基準の各項目の基準値は、第一世代の小児期、思春期の MetS の診断基準と成人の診断基準の中間のレベルになっている。成人の MetS 診断基準を若年成人にあてはめると当然 MetS の有病率は低く算定される。すると、MetS の有病率は、第一世代の小児期、思春期の MetS の診断基準および成人の診断基準を用いて検討した場合、小児期、思春期の有病率が、若年成人で一度減少し、40歳を過ぎると再度上昇するという U 字曲線を示すことになる。この矛盾は、若年成人に対し、若年成人の MetS 診断基準をあてはめることで解消される。第一世代の小児期、思春期の MetS の診断基準が導入されるのであれば、筆者らが算定した若年成人に対する MetS 診断基準の導入も必須であると考え。

筆者らの検討では、若年成人と成人の腹囲の RI 値の違いが女性で顕著であった。このことは、近年、本邦の下着メーカーのワコール社による女性では30代後半になると体型が変わり、ウエスト値が増えるという報告と合致するものである⁽³⁵⁾。女性では、女性ホルモンの減少により脂肪分布に変化が起こり、大腿部の皮下脂肪が減り、腹部の皮下脂肪が増えるとされる⁽³⁶⁾。このホルモン変化に伴う脂肪の再分布は、主に皮下脂肪での事象であるため、この変化に伴う腹囲増加は、MetS の進展と関係のある内臓脂肪の変化と無関係であると推察される。これらのことは、若年成人と成人で違った腹囲基準を設けることの妥当性を支持する。

一方、最新の IDF の小児、思春期の MetS の臨床診断基準⁽³⁷⁾では、第一世代の小児期、思春期の MetS の診断基準による over diagnosis を懸念し、比較的緩やかな基準値が設定されている。また、16歳以上では、成人の診断基準を使用することが推奨されている。この IDF の基準が用いられた場合は、MetS の有病率は各年代一律にかなり低くなり、世代別の有病率が U 字曲線を描くような矛盾も無くなる。また、この基準が採用された場合は、筆者らが作成した若年成人の診断基準は、16-19歳までの診断基準より厳しいものになり、導入するとかえって矛盾が生じる。しかし、若年成人基準を導入しない場合は、少なくとも上述の本邦で観察される40歳前の女性の体型の変化⁽³⁵⁾が反映されなくなり、20-39歳の女性の腹囲基準に大きな矛盾が生じる。小児期、思春期の MetS の診断基準および、若年成人の MetS 診断基準については今後の議論が必要である。実際、IDF は、現在発表している IDF の小児期、思春期の基準が将来的に見直される可能性にも言及している。

7) MetS 診断基準への脂肪肝基準、アディポサイトカイン基準の導入の可能性

MetS は肥満を基盤にした疾患である。しかし、現在の MetS の臨床的診断基準では、肥満を基盤にしない疾患の存在により偽陽性になる可能性があることは上述した。よって、より MetS を特異的に診断する基準の設定が今後必要であると考えられる。

MetS の病態の根底は、内臓脂肪に脂肪が沈着し、同細胞の形態や機能が変化することである。内臓脂肪の沈着程度は、腹囲測定によって評価されているが、画像診断などで、その程度を厳密に評価すれば診断精度は上がると考える。しかし、簡便に MetS を診断するという臨床的診断基準の目的にはそぐわない。一方、内臓脂肪細胞の機能の変化を評価する目的で、血液中のアディポサイトカイン測定が推奨される。筆者らは、アディポサイトカインの一種のアディポネクチンの測定が、MetS と MetS アルコール (+) の鑑別に使用できる可能性を示した⁽¹¹⁾。しかし、血清中のアディポサイトカイン測定はまだ一般的な tool ではなく、やはり簡便性という観点から臨床的診断基準への採択は難しい。

近年脂肪肝と MetS の緊密な関連性が提唱されている⁽³⁸⁾。筆者らは、肥満に伴う脂肪肝の発症、進展を反映する AST/ALT 比が、やはり、MetS と MetS アルコール (+) の鑑別に有益である可能性を提唱した⁽¹¹⁾。また、過剰飲酒者、喫煙者を除いた場合、血清のアディポネクチン値が減少するに伴い、AST/ALT 比の低下を含めた肝機能マーカーが悪化することを示している⁽³⁹⁾。さらに、MetS の早期には AST/ALT 比の低下が AST, ALT, γ GTP よりも、MetS の程度を反映するマーカーになりうることも示している⁽⁴⁰⁾。このことから、AST/ALT 比を MetS 診断基準に導入することは、MetS 診断

の精度をさらに上昇させる可能性がある。しかし, AST/ALT 比は, 肥満に伴う単純性脂肪肝から non alcoholic steato-hepatitis (NASH) が発症してくると, 肝線維化に伴い上昇してくるとされる⁽⁴¹⁾。よって, AST/ALT 比を MetS 診断の tool に用いるためには, 厳密な NASH の除外診断を併せて行う必要がある。

(まとめ)

MetS の臨床的診断に関与する諸因子の基準値に対する考察を行った。

- 1) MetS の特性を鑑みると, MetS の臨床診断に関与する諸因子の基準値は, RI から決定できる可能性がある。
 - 2) MetS の臨床的診断に関与する諸因子の基準値を決定する際には, 種々の生活習慣の影響を排除する必要があると推察される。
 - 3) MetS の臨床的診断に関与する諸因子の基準値には, 男女差のみならず年齢差が存在する可能性がある。
 - 4) 近年, 本邦の腹囲基準と IDF の腹囲基準の不一致が問題になっているが, 腹囲の測定方法の違いがその不一致の少なくとも一部を説明する。さらに, 基準値の決定に際して, 基準値の年齢差が考慮されてこなかったことが, その議論を複雑にしていた可能性がある。
 - 5) 現行の MetS の臨床的診断基準に, 血中アディポサイトカイン基準や脂肪肝基準などを導入することで, 現行の MetS の臨床的診断基準が補完される可能性がある。
- 3) PJ Havel: Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 53 (Suppl) : S143-S151, 2004
 - 4) T Kadowaki et al. : Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116: 1784-1792, 2006
 - 5) T Suganami et al. : Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Luukoc Biol* 88: 33-39, 2010
 - 6) SE Borst: The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine* 23: 177-182, 2004
 - 7) 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* 285: 2486-2497, 2001
 - 8) KG Alberti et al.: Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23:469-480, 2006
 - 9) EA Sasse: Reference Intervals and Clinical Decision Limits. In *Clinical Chemistry : Theory, Analysis, Correlation* (4 HAR/CDR) Kaplan LA, Kazmierczak, SC, Pesce A (eds), Mosby Inc. USA pp362-378, 2002
 - 10) H Yokoyama et al. : Effects of excessive ethanol consumption on the diagnosis of the metabolic syndrome using its clinical diagnostic criteria. *Intern Med* 46: 1345-1352, 2007
 - 11) H Yokoyama et al. : Two types of unsafe drinker judged to have metabolic syndrome: typical metabolic syndrome or alcohol-related syndrome? *Med Sci Monit* 15: PH57-PH64, 2009
 - 12) H Yokoyama et al. : Associations between serum leptin levels and transaminase activities and the status of lifestyle in Japanese workers. *Alcohol Clin Exp Res* 28 (Suppl 8): 159S-163S, 2004
 - 13) K Reynold et al.: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 289: 579-588, 2003
 - 14) M Stampfer et al.: A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 319:267-273, 1988
 - 15) JR Greenfield JR et al.: Beneficial postprandial effect of a small amount of alcohol on diabetes

文 献

- 1) RH Eckel et al.: The metabolic syndrome. *Lancet* 375: 181-183, 2010
- 2) DB Hausman et al: The biology of white adipocyte proliferation. *Obesity Reviews* 2: 239-254, 2001

- and cardiovascular risk factors: modification by insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 661-672, 2005
- 16) WHO homepage: http://www.wpro.who.int/media_centre/fact_sheets/fs_20020528.htm
- 17) E Van Cauter et al. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 9 (Suppl 1): S23-S28, 2008
- 18) 横山裕一 他: 睡眠とメタボリックシンドローム。慶應保健研究 27: 21-30, 2009
- 19) STaheri S et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 1: e62, 2004
- 20) T Kelesisis et al. Narrative review: the role of leptin physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 152: 93-100, 2010
- 21) P Zimmet et al. : The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 12: 295-300, 2005
- 22) H Yyokoyama et al.: Characteristics of reference intervals of metabolic factors in healthy Japanese: a proposal to set generation- and gender-specific diagnostic criteria for metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 16: 113-120, 2009
- 23) PA Villanova :NCCLS C28-A2: How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory-Second edition-Approved Guideline. In National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000
- 24) RG Hoffmann RG: New Clinical Laboratory Standardization Methods. Exposition Press, New York, 1974
- 25) A Kitamura et al.: High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 89: 2533-2539, 1994
- 26) J Wang et al. Comparison of waist circumference measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 77: 379-384, 2003
- 27) H Yokoyama et al: The relationship between waist circumferences measured at the umbilical level and midway between the ribs and iliac crest: A solution to the debate on optimal waist circumference standards in the diagnostic criteria of metabolic syndrome in Japan. (in press)
- 28) K Hara et al.: A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care* 29: 1123-1124, 2006
- 29) SH Park et al.: Waist circumference and waist-to height ratio as predictors of cardiovascular disease risk in Korean adult. *Circ J* 73:1643-1650, 2009
- 30) F Wang et al.: Waist circumference, body mass index and waist to hip ratio for prediction of the metabolic syndrome in Chinese. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19: 542-547, 2009
- 31) ZS Lee et al.: Obesity and cardiovascular risk factors in Hong Kong Chinese. *Obes Rev* 3:173-182, 2002
- 32) S Cooks et al.: Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157: 821-827, 2003
- 33) ML Cruz et al.: The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 108-113, 2004
- 34) SD deFerranti et al.: Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 110: 2494-2497, 2004
- 35) Wacoal Home Page <http://www.wacoal.jp/bodyageing/ageing/>
- 36) P Björntorp : Adipose tissue distribution and function. *Int J Obes* 15 (Suppl 2): 67-81, 1991
- 37) International Diabetes Federation Home Page. <http://www.idf.org/node/1398?unode=CF99300B-ACEF-4970-B59D-F11A5306427B>
- 38) P Loria et al. : Review article : the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 22 (Suppl 2): 31-36, 2005
- 39) H Yokoyama et al.: Inverse association between serum adiponectin level and transaminase activities in Japanese male workers. *J Hepatol* 41: 19-24, 2004
- 40) H Ohgo et al.: Significance of ALT/AST ratio for specifying subjects with metabolic syndrome in its silent stage. *Diabetes Met Synd: Clin Res Rev* 3: 3-6, 2009
- 41) Angulo P et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 45: 846-854, 2007