

冠動脈疾患のリスク管理：メタボリックシンドローム

中辻 秀朗, 船橋 徹

Nakatsuji H, Funahashi T: Risk management of metabolic syndrome patients with coronary heart disease. J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 159-165

I. はじめに

現在、全世界的に過栄養、運動不足に基づく心血管疾患が増加しており、その予防対策が求められている。そのようななかで、動脈硬化性心血管病の発症要因として、内臓脂肪蓄積を上流に耐糖能異常・高脂血症・高血圧等の危険因子が集積する病態が注目され、メタボリックシンドロームと定義された。喫煙や高LDLコレステロール血症とは独立した心血管病予防の新たなターゲットである。健診で見出される例から、医療機関通院例、すでに動脈硬化が進行している例まで、様々な段階での対策が必要である。心血管病の発症には、食生活や身体活動が深く関係し、そのライフスタイル改善による予防活動が効力を発揮する。予防医学の見地からも、必ずしも薬剤を使用しなくても効果があがる効率のいい対象として認識され、昨年4月より「メタボリックシンドローム」の概念を取り入れた特定健診・特定保健指導が開始された。

本稿ではメタボリックシンドロームにおける冠動脈疾患のリスクとその管理について概説する。

II. メタボリックシンドロームの概念の成立

先進国だけにかかわらず発展途上国を含めた全世界において、心血管病が死因のなかで大きな位置を占め、大きな問題となっている。Framingham Studyでは、動脈硬化性疾患の独立した危険因子として、高コレステロール血症・高血圧・喫煙などが同定された。そして高コレステロール血症は最も大きな危険因子であるとされ、これまで様々な研究・介入がなされてきた。国民啓発の普及、LDLおよび酸化LDLをめぐる動脈硬化の成因の分子レベルでの解明、そしてスタチンをはじめとするコレステロール低下薬剤の開発によって、どの程度是正すれば心血管病の発症が抑制されるかが確立されてきた。しかし同時に心血管病予防は必ずしも高コレステロール血症対策だけでは不十分であることが明らかになった。

そこで、肥満および一個人に複数のリスクが集積した病態が注目された。肥満が心血管疾患の危険状態であることは古くから認識されていた。しかし脂質・血糖・血圧の異常を除いた肥満は、危険因子としてそれほど強くないことがフラミンガム研究などにより明らかとなり、肥満を十把ひとからげにした対策では不十分であった。その後CTスキャン分析により肥満の分布が重要であり、内臓脂肪蓄積型の肥満が糖脂質代謝や血圧異常を合併しやすいことが明らかになった¹⁾。また冠動脈疾患例の分析では、肥満度が高なくても冠動脈疾患のない例に比べて内臓脂肪蓄積量が有意に多く、複数の危険因子をもつことがわかった²⁾。さらに冠動脈疾患発症前状態を分析した全国12万人の調査で、耐糖能異常・脂質異常・高血圧・肥満など単一の危険因子を基盤に起こす例もあるが、もっと多くはこれらの因子が、その程度の軽重によらず一個人に集積する病態であることがわかった³⁾。

これらの知見を踏まえて2005年に内科系8学会合同委員会により、内臓脂肪蓄積に加え、血糖・脂質・血圧の異常を複数合併する状態をメタボリックシンドロームと定義し、心血管疾患予防のための診断基準が作成された。これにより食事・運動療法を行い内臓脂肪を減少させる目的が明らかになった⁴⁾。

メタボリックシンドロームの診断基準を一般臨床や健康診断の場で用いることが可能なように、現時点では内臓脂肪蓄積の指標として、ウエスト周囲径を基準として用いることとしたが、メタボリックシンドロームの診断する過程では可能な限りCTスキャンなどによる内臓脂肪量測定を行うことが望ましいと思われる。将来的に検診など多数例を対象に用いることが可能なように腹部インピーダンスを用いた内臓脂肪量測定装置も開発が進められている。

内臓脂肪量とLDLコレステロール値の関係は強くなく診断基準には含まれないが、メタボリックシンドロームに高LDLコレステロール血症を伴う場合も少なくなく、心血管疾患のさらにハイリスク状態として注意しなければならない。

大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学(〒565-0871 吹田市山田丘2-2)

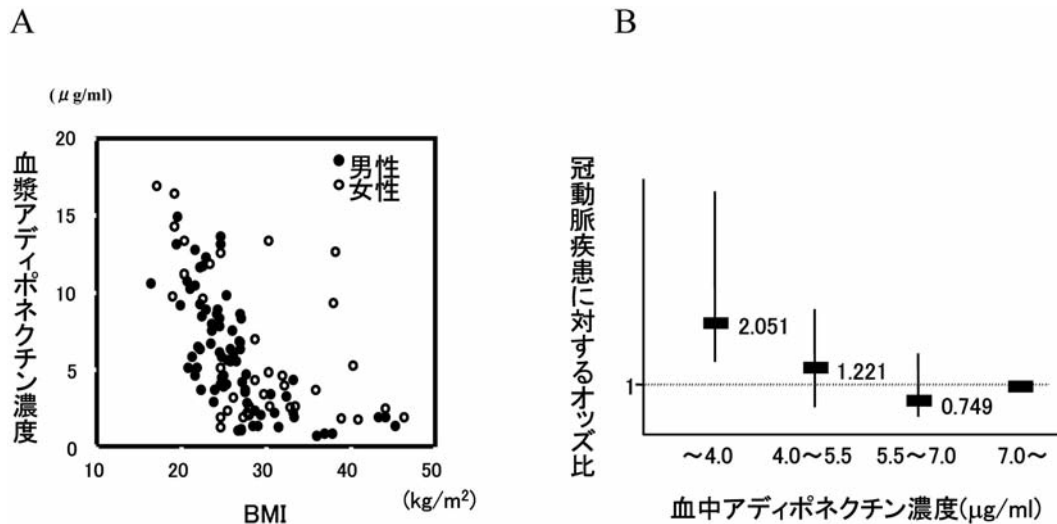


図1 血中アディポネクチン濃度
 A: アディポネクチンとBMIとは逆相関している(文献9)より引用一部改変).
 B: 血中アディポネクチン濃度が4.0 μg/ml未満の症例では, 冠動脈疾患のオッズ比が約2倍に増加する(文献12)より引用一部改変).

© 1999 Elsevier Inc. All rights reserved. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83. Fig. 3

© 2003 American Heart Association, Inc. All rights reserved. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-89. Fig. 2

III. メタボリックシンドロームの分子基盤としてのアディポサイトカイン(adipocytokine)

内臓脂肪蓄積病態の分子メカニズムとして, 脂肪細胞からの分泌因子の異常が明らかとなっている. 従来脂肪組織は人体における主要なエネルギー貯蔵臓器であり, エネルギー代謝にかかわる遺伝子群が多く発現していると考えられていた. しかし, ヒトゲノムプロジェクトの一環としてヒト脂肪組織発現遺伝子の解析が行われた結果, 発現遺伝子の約30%がホルモン・増殖因子・サイトカインといったいわゆる分泌蛋白であることがわかった. つまり脂肪組織が生体最大の内分泌臓器であることが明らかとなった. このような脂肪組織由来内分泌因子は総称してアディポサイトカインと概念づけられた⁵⁾.

アディポサイトカインはいずれもなんらかの生理的作用を有し, 恒常性の維持に関わっていると考えられる. 肥満時つまり脂肪蓄積状態においては, 脂肪細胞の分化・肥大化とともに脂肪細胞機構が変化し, アディポサイトカインの産生・分泌が過剰あるいは過少となり, このバランスの破綻が様々な疾患の発症と結びついていることが明らかとなってきた. アディポサイトカインはメタボリックシンドロームの病態の物質的基盤となっている.

例えばPAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)は線溶活性を低下させ, 血栓形成傾向に作用し, ヒトにおける検討で血中PAI-1濃度は心血管イベントとその死亡率と相関することや, 血中PAI-1濃度が冠動脈疾患の独立した危険因子であることが報告されている⁶⁾. 脂肪蓄積, 特

に内臓脂肪蓄積において, 脂肪組織でのPAI-1遺伝子発現量が上昇し, さらにこの上昇に比例して血中PAI-1濃度も上昇することがわかっている⁷⁾.

一方, アディポネクチンは, ヒト脂肪組織発現遺伝子解析プロジェクトのなかでヒト脂肪組織に最も多く発現している遺伝子産物として同定されたアディポサイトカインである⁸⁾. 抗動脈硬化作用や抗糖尿病作用を有し, 血中には多量体を形成して5~30 μg/mlと高濃度で存在する. アディポサイトカインのなかでは唯一, 肥満・内臓脂肪蓄積者で血中濃度が低下(図1A)し, 減量によってその濃度は増加する⁹⁾. また肥満度が同じであっても, 糖尿病合併例では血中濃度が低下し, 冠動脈疾患を合併するとさらに低下する^{10, 11)}. 血中アディポネクチンが4.0 μg/ml未満では冠動脈疾患のオッズ比が約2倍に増加する¹²⁾(図1B). 低アディポネクチン血症は, 喫煙や高LDL血症とは独立した冠動脈疾患の危険因子である. アディポネクチンはメタボリックシンドロームの心血管病予防におけるバイオマーカーとして注目されている.

1. アディポネクチンと急性冠症候群(ACS)

ACSにおけるアディポネクチンの心保護的な効果が報告されている. Case-control studyで, 入院時にACSと診断された症例は, 安定狭心症(SAP)と診断された症例に比べて, 血中アディポネクチン濃度が有意に低値であった(ACS 6.5±3.0 μg/ml, SAP 11.3±5.9 μg/ml; p<0.01)¹³⁾. さらに prospective studyにおいて, 血中アディポネクチン濃度が高い男性では, 低い男性に比べて心筋梗塞の新規発症の危険度が有意に低下していた¹⁴⁾. 実際に細胞実

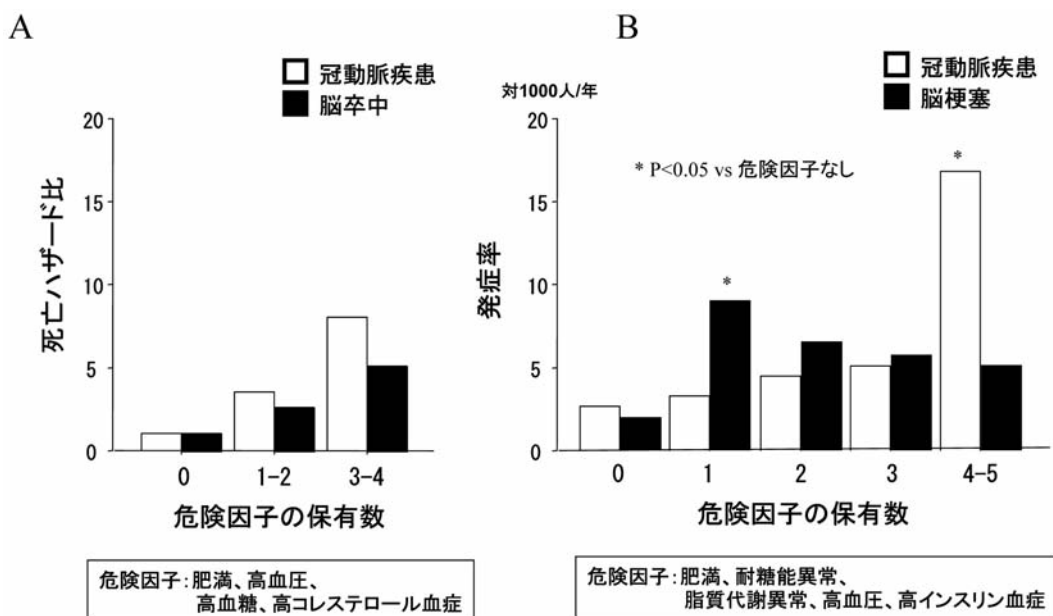


図2 心血管病のリスクと保有危険因子数との関係
 A: 冠動脈疾患と脳卒中での死亡は、保有リスク合併数が増加するに連れて上昇する(NIPPON DATA 80, 30歳以上の男女9462名, 追跡14年).
 B: 冠動脈疾患と脳梗塞の発症率は、保有リスク合併数が増加するに連れて上昇する(久山町研究, 60歳以上の男女1097名, 追跡5年)(文献21)より引用一部改変)
 © 2007 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年度版, 26-27, 日本動脈硬化学会. Fig. 5, 6

験において、動脈硬化巣でのプラークを安定化させる作用を有していることが明らかとなっている¹⁵⁾。また動物実験においては、アディポネクチン欠損マウスと野生型マウスに冠動脈(左前下行枝)の結紮、再灌流実験が行われた。アディポネクチン欠損マウスでは野生型マウスに比して心筋梗塞サイズの有意な増大を認めたが、アデノウイルスによるアディポネクチン補充によりこの心筋梗塞サイズの増大は野生型マウスのレベルにまで改善した¹⁶⁾。アディポネクチンは、動脈硬化の発症や進展を抑制する効果を有し、さらにはプラークを安定化し急性冠症候群の発症に対しても抑制的に働くと考えられている。

2. アディポネクチンと高感度CRP

近年、動脈硬化は慢性炎症の病態として捉えられるようになってきている。高感度CRPは大規模臨床試験で心血管イベントの独立した予測因子であることが明らかとなっている。

冠動脈疾患症例において、高感度CRPとアディポネクチンの血中濃度とは有意な逆相関を示す。CRPは肝臓や単球マクロファージで産生されると考えられてきたが脂肪組織においても産生され、さらにヒト脂肪組織中のアディポネクチンとCRPの遺伝子発現量とが逆相関していることが明らかとなった¹⁷⁾。このことは血中濃度の逆相関の機序のひとつと考えられている。

3. アディポネクチンとナトリウム利尿ペプチド

アディポネクチンは肥満状態で血中濃度が低下し、メタボリックシンドロームの心血管病発症の分子基盤のひ

とつとなりうる。アディポネクチン欠損マウスに心不全を生じる負荷をかけると、野生型マウスに比べて心不全がより悪化することが明らかになっている¹⁸⁾。しかし一方で、心不全においてアディポネクチンの血中濃度は上昇する¹⁹⁾ことから、解釈がやや複雑になっている。心不全でアディポネクチン濃度が上昇する機序のひとつとして、cardiac cachexiaに伴う分泌増加が考えられている。最近、アディポネクチンとナトリウム利尿ペプチドの直接的な作用を示す報告がなされた。うっ血性心不全患者でhANP治療によって血中アディポネクチン濃度が上昇すること、またヒト脂肪組織においてANP, BNP添加によりアディポネクチン分泌が上昇することが示され、ナトリウム利尿ペプチドによるアディポネクチン上昇作用が明らかになった²⁰⁾。心不全状態では、血中のアディポネクチンおよびナトリウム利尿ペプチドは代償的に上昇していると考えられる。

IV. 心血管疾患予防におけるメタボリックシンドロームの意義

糖尿病・高コレステロール血症・高血圧・肥満といった危険因子が一個人に複数存在するいわゆる“マルチプルファクター症候群”は、冠動脈疾患のハイリスク群である。保有危険因子数の増加に伴い冠動脈疾患のリスクは増大し、3つ以上の合併でそのリスクは著増する(図2A, B)²¹⁾。また冠動脈疾患患者に行われた腹部CTスキャンによる脂肪分布評価により、その半数が内臓脂肪蓄積例

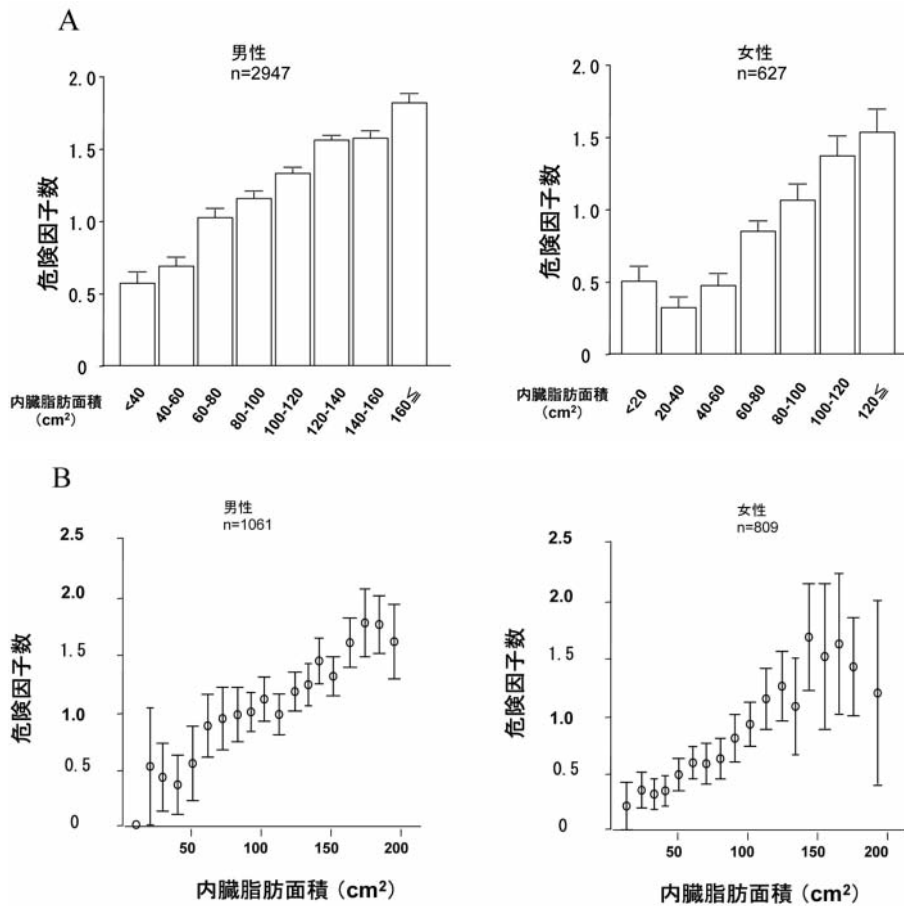


図3 内臓脂肪蓄積と保有危険因子数との関連
A, B: 内臓脂肪量が増加するにつれて, 保有危険因子数は増加する(文献 22), 23)より引用一部改変).

© 2005 日本学士院. Miyawaki T, Hirata M, Moriyama K, et al: Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography. Proc Japan Acad 2005, 81: 471-479, Fig. 2

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Oka R, Kobayashi J, Yagi K, 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, Fig. 2

であり, 多くが複数の危険因子を合併していることがわかった²⁾. さらに内臓脂肪蓄積量が多いほど血糖・脂質・血圧異常の合併数は増加することも示された(図3)^{22, 23)}. 内臓脂肪蓄積を病態の上流にもつ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に比して, 総死亡率のみならず心血管病での死亡率が高い(図4)²⁴⁾. 蓄積内臓脂肪の減量により合併した危険因子数は減少する(図5)²⁵⁾ことが明らかになっており, メタボリックシンドロームの概念を用いた心血管予防は効率的かつ効果的であるといえる.

わが国の「平成18年国民健康・栄養調査」の概要によると, 40歳以上の成人約5700万人のうち約960万人がメタボリックシンドロームであり, さらに約980万人が腹囲基準と脂質異常・高血圧・耐糖能異常のうちひとつを有するいわゆる「メタボリックシンドローム予備群」であった.

心筋梗塞や脳卒中例の多くは働き盛りの世代に突然発

症し, しかも発症前に医療機関を受診していない例が少なくない. つまり普通に生活する人々のなかから健診によりメタボリックシンドロームさらには予備群を見出し, 自身の状態を知っていただきライフスタイルを見直すことが望ましい.

V. 冠動脈疾患予防におけるメタボリックシンドロームへの治療介入

メタボリックシンドロームの治療は, 心血管病合併の有無に関わらず(一次予防, 二次予防ともに), その病態の最上流に位置する蓄積内臓脂肪の減量が基本となる.

メタボリックシンドロームの心血管病の発症には食生活や身体活動が深く関係しているため, ライフスタイル改善による予防活動が効力を発揮する. しかし多くの生活習慣病は自覚症状がなく, 機会がなければ自身の状態を知ることはない. このことから昨年より開始された

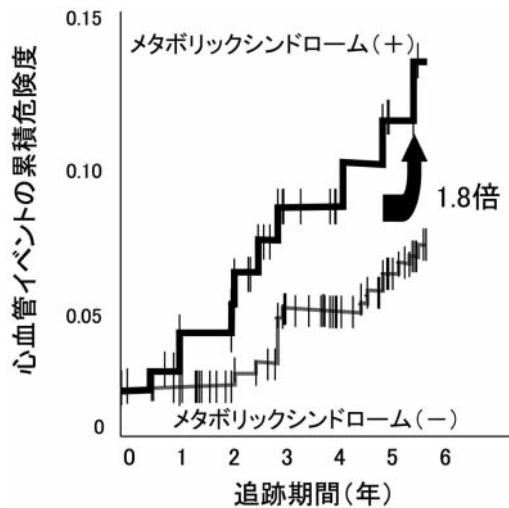


図4 メタボリックシンドロームにおける心血管イベントのリスク
 メタボリックシンドロームを有する場合はメタボリックシンドロームを有さない場合に比して、心血管イベント発生頻度が高くなる(端野・壮警町研究, 40歳以上の男性808名)(文献24)より引用一部改変).
 © 2005 日本内科学会. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準, 日本内科学会雑誌 2005; 94: 794-809, Fig. 3

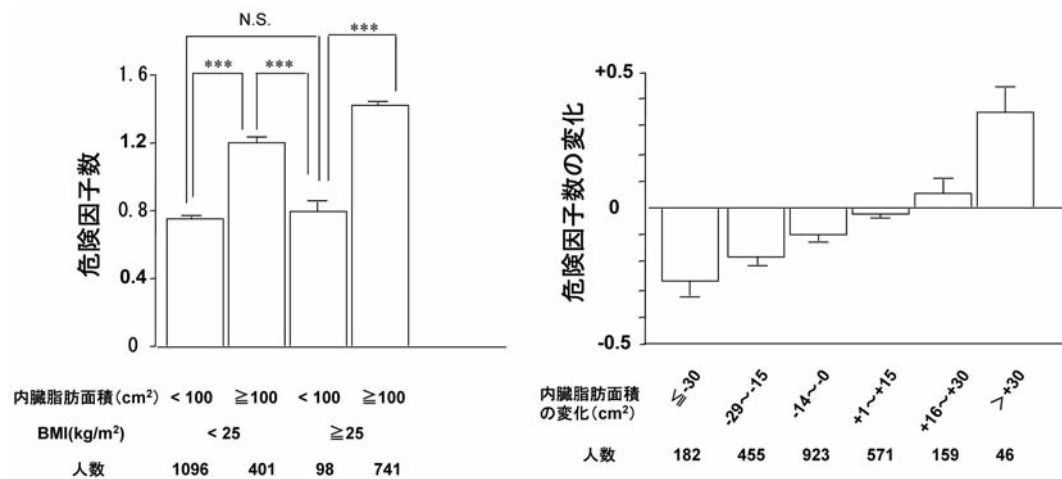


図5 内臓脂肪量が減少するにつれて、保有危険因子数は減少する(文献25)より引用一部改変).
 © 2007 The American Diabetes Association. All rights reserved. Okauchi Y, et al: Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. Diabetes Care 2007; 30: 2392-2394, Fig. 1-A, B

メタボリックシンドロームの概念を取り入れた特定健診・特定保健指導への期待は大きい。心血管病ハイリスク群を効率よく抽出し、一般臨床医・産業医・保健師・栄養士が積極的なライフスタイルの改善の保健指導が行えれば、生活習慣のみならず動脈硬化性疾患の減少につながるであろう。

健診で見出される例から医療機関通院例、すでに動脈硬化が進行している例まで、様々な段階で対策が必要である。治療対象者には、例え現時点で自覚症状はなくても、自身の体は動脈硬化が促進され最終的には心血管病に至るハイリスク状態にあることをわかりやすく説明

し、内臓脂肪軽減の重要性・有用性を十分に認識していただいた上で治療に取り組むことが大切である。

まずは非薬物的治療としてのライフスタイルの改善、食事・運動療法とそれを長期間維持するための行動療法を行う。そしてある程度の時点でその内容についての達成度を評価し、各個人に応じたメニューを作成することが望ましい。ライフスタイルの変容にても効果がみられない時には、薬物療法の併用を検討する。薬物療法は各学会のガイドラインに基づいて行うが、その際にも内臓脂肪の減量療法を継続することを忘れてはならない。

層別化

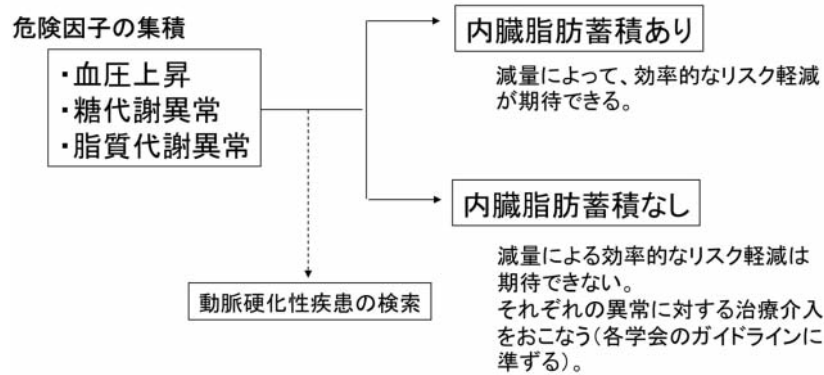


図6 メタボリックシンドロームの概念に基づいた心血管病の予防
リスク集積例には、動脈硬化性疾患の検索が不可欠である。減量によって効率的にリスク軽減が期待できる内臓脂肪蓄積者と、必ずしもそうではない内臓脂肪非蓄積者が存在するため、この両者を層別化して治療介入していく必要がある。

VI. 治療介入にあたっての注意点

近年、腹囲の基準をめぐっては様々な議論がなされている。最終評価は各学会の判断に委ねるが、重要なことは心血管病ハイリスクである内臓脂肪蓄積者を簡便かつ的確に抽出し、治療介入していくことであり、このことは世界共通の概念である。わが国では心血管病予防の観点からメタボリックシンドロームの概念を取り入れた特定健診・特定保健指導が開始されたが、減量によりリスク軽減が期待できる内臓脂肪蓄積者と、必ずしもそうではない内臓脂肪非蓄積者を層別化して、効率的な保健指導対象者を明確にすることが重要なのである(図6)。

内臓脂肪の蓄積を伴わないが高血圧や糖・脂質代謝異常を有する症例がしばしば存在する。特に日本人に多いとされる。こういった症例に関しては減量を強いるのではなく、適切なエネルギー摂取や栄養バランスを考慮し、それぞれに対する治療を中心に行う。

低身長などで体格が小さい場合や糖尿病が進行して体重減少(腹囲減少)を来している場合などでは、腹囲基準を満たさない場合がある。BMIや過去の最高体重などを参考に評価する必要がある。内臓脂肪蓄積が疑われた際にはその減量を試みる。

VII. 最後に

メタボリックシンドロームの概念から、冠動脈疾患予防に関する治療介入上のポイントを概説した。小太りで働き盛りの世代に突然、心血管病が発症する。このような無症候性ハイリスク群を効率よく抽出するためにつくられた概念がメタボリックシンドロームである。昨年開始された特定健診により『メタボ』の名称は一般人にまで十分に普及した。今後、正確な概念の理解・普及による心

血管病の発症予防が期待される。

文 献

- 1) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; **36**: 54-59
- 2) Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Islam AH, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, et al: Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994; **107**: 239-246
- 3) Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, Funahashi T, Yamashita S, Hisamichi S, Kita T, Yamamura T, Matsuzawa Y; 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
- 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. *日内会誌* 2005; **94**: 794-809
- 5) Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y: Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999; **38**: 202-206
- 6) Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, Hallmans G: 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
- 7) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Take-

- mura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; **2**: 800-803
- 8) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; **221**: 286-289
 - 9) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoaka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **257**: 79-83
 - 10) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein, adiponectin. *Circulation* 1999; **100**: 2473-2476
 - 11) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 1595-1599
 - 12) Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Study Group: Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 85-89
 - 13) Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, Kataoka T, Kamimori K, Shimodozono S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J: Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004; **90**: 528-533
 - 14) Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; **291**: 1730-1737
 - 15) Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, Maeda K, Nagaretani H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; **109**: 2046-2049
 - 16) Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, Ouchi N, Walsh K: Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005; **11**: 1096-1103
 - 17) Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; **107**: 671-674
 - 18) Fujita K, Maeda N, Sonoda M, Ohashi K, Hibuse T, Nishizawa H, Nishida M, Hiuge A, Kurata A, Kihara S, Shimomura I, Funahashi T: Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 863-870
 - 19) George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Peleg E, Kamari Y, Grossman E, Sheps D, Keren G, Roth A: Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; **92**: 1420-1424
 - 20) Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, Okazaki H, Asai M, Nagamachi Y, Maeda N, Shintani Y, Minamino T, Asakura M, Kishimoto I, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M: Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 2070-2077
 - 21) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年度版, 26-27
 - 22) Miyawaki T, Hirata M, Moriyama K, Sasaki Y, Aono H, Saito N, Nakao K: Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography. *Proc Jpn Acad* 2005; **81**: 471-479
 - 23) Oka R, Kobayashi J, Yagi K, Tani H, Miyamoto S, Asano A, Hagishita T, Mori M, Moriuchi T, Kobayashi M, Katsuda S, Kawashiri MA, Nohara A, Takeda Y, Mabuchi H, Yamagishi M: 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
 - 24) 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. 日内会誌 2005; **94**(4) : 188
 - 25) Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, Kihara S, Iwahashi H, Yamagata K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y: Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care* 2007; **30**: 2392-2394