

---

---

シンポジウム

---

---

## 様々な領域でのメタボリックシンドロームの頻度と管理

### Prevalence and Managements of Metabolic Syndrome

#### 第 630 回新潟医学会

日 時 平成 19 年 4 月 21 日 (土) 午後 2 時から  
場 所 新潟大学 有壬記念館

司 会 相澤義房教授 (第一内科), 伊藤正毅特任教授 (第一内科)  
演 者 宮腰将史 (長岡赤十字病院内科), 野本 実 (第三内科), 斎藤亮彦 (機能分子医学), 高野弘基 (神経内科), 広野 暁 (第一内科)

#### 1 メタボリックシンドロームと糖尿病の係わり (メタボリックシンドロームの概念, 診断基準とその背景も含めて)

宮腰 将史・星山 彩子・鴨井 久司・金子 兼三  
長岡赤十字病院 糖尿病内分泌センター

#### The Relationship Between Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus “Including conception, criteria and background of metabolic syndrome”

Masashi MIYAKOSHI, Ayako HOSHIYAMA,  
Kyuzi KAMOI and Kenzo KANEKO

*Department of Diabetes and Endocrinology,  
Nagaoka Red Cross Hospital*

---

Reprint requests to: Masashi MIYAKOSHI  
Department of Diabetes and Endocrinology  
Nagaoka Red Cross Hospital  
2 - 297 - 1 Senshyu,  
Nagaoka 940 - 2085 Japan

別刷請求先 : 〒 940 - 2085 長岡市千秋 2 - 297 - 1  
長岡赤十字病院内科 宮腰 将史

## 要 旨

メタボリックシンドロームは、平安時代から存在し、1980年代から指摘されていた病態である。近年、脂肪摂取量の増加や運動不足の増加により、内臓脂肪型肥満が増加している。このために、分かりやすい診断基準が必要となり、この度メタボリックシンドロームという新たな診断基準が設けられた。

診断基準はウエスト周囲径を必須項目とし、脂質、血圧、血糖のうち2項目以上を満たすものと定められた。ウエスト周囲径の基準については、女性が甘めに設定されているため、まだまだ議論の余地があり、不十分な基準である。

内臓脂肪型肥満によって惹起される高血圧、高脂血症、高血糖の病態はたとえそれぞれの症状が軽微であっても心血管系疾患の発症リスクが増加する。そのため、ハイリスクでありながら見過ごされていた症例の早期介入が必要になる。

耐糖能異常のある男性の7割以上がメタボリックシンドロームとなっており、糖尿病と関連が深いと考えられている。よって、メタボリックシンドロームの症例では糖負荷試験を施行することが推奨されている。

メタボリックシンドロームの病態の主体は、脂肪細胞の分泌臓器としての役割である。脂肪細胞はアディポサイトカインと呼ばれる多彩な生理活性物質を分泌しており、過栄養により分泌異常を引き起こす。脂肪細胞の肥大化により、善玉アディポサイトカインが減少し、悪玉アディポサイトカインが上昇をする。その結果、動脈硬化のリスクが高まる。

治療は、食事療法と運動療法が柱である。内臓脂肪を減少させる薬物療法はないが、メタボリックシンドロームに有効と報告されている薬剤はあり、今後も開発が期待される。

内臓脂肪蓄積が主病態の糖尿病患者が増加している。メタボリックシンドロームの治療は、糖尿病の新規発症予防だけでなく、有効な治療と成り得る。メタボリックシンドロームの適切な診断と治療法の確立、更なる病態解明、十分なPRと理解、有効な治療薬の開発が大いに期待される。

キーワード：メタボリックシンドローム、内臓脂肪、ウエスト周囲径、アディポサイトカイン、糖尿病

## メタボリックシンドロームの歴史

栄華を誇った藤原一族は口渴、多尿を主徴とする飲水病(消渴)を患っていた。藤原伊尹、藤原道隆、藤原伊周と続き、藤原道長はまさに典型。平安期の典型的な糖尿病患者であると認定され、1994年の第15回国際糖尿病学会で記念切手にデザインされた。朝夕1日2回の食事が原則で、その他に間食と夜食が加わり、かつ3日に1回は宴会を開いていた。

この過飲過食と遺伝的素因(藤原一族)、ストレス(権力闘争)に加え、非活動的な貴族の衣装と生活による運動不足、つまり今日言われている糖尿病発症因子が、道長ひいては平安朝貴族には備わっていた<sup>1)</sup>。

メタボリックシンドロームの概念は、1980年代から指摘されていた。Syndrome X、死の四重奏、インスリン抵抗性症候群、内臓肥満症候群などの名称で呼ばれてきたが、近年になりメタボリックシンドロームとして統一されている。

肥満が増えている理由について、食生活と運動量の変化が関係している。

日本人の摂取カロリーは近年少しずつ減ってきているが、脂肪摂取量(特に飽和脂肪酸)は増加し続けている。人類の歴史を振り返ってみると、長い飢餓の時代は、人間は脂肪を蓄積し生き延びてきた。もともと日本人は農耕民族であり、余分なエネルギーは倉庫に貯蔵していた。現在は飽食の時代、しかも脂肪摂取量は増加している。そのため、脂肪の蓄積が肥満となり問題となっている。

運動量の減少も特に30歳台の若年で著しい。車の普及で歩く機会が減少している。また、リモコンの普及で家の中での運動量も減少している。更に、携帯電話の普及でポケットに手を入れるだけで何でもできる時代になってきた。運動しようという意思がないと運動できない社会が、肥満を増加させる一因である。

メタボリックシンドロームは昔から存在する病態で1980年代から指摘されていた。近年肥満の増加でメタボリックシンドロームが問題視され、より分かりやすい基準が必要とされたのである。

### メタボリックシンドロームの診断基準

基準値については、日本人のエビデンスに基づいた診断基準を設定する必要性に迫られていた。そこで、2004年より、日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本肥満学会、日本循環器学会、日本腎臓病学会、日本血栓止血学会、日本内科学会が合同でメタボリックシンドローム診断基準検討委員会を構成した。2005年4月に腹部肥満を必須とする新診断基準が示された。メタボリックシンドロームの診断基準を示す<sup>2)</sup>(図1)。

腹囲に関する日本人のデータは欧米人に比べて圧倒的に不足している。男性の85cmは妥当であるが、女性の90cmは大きすぎるといった意見が多い。必須項目の腹囲については議論の余地があり、まだ不十分な基準であるといえる。

フィンランドの45-64歳の地域住民2049人を対象で耐糖能異常のある男性で70%以上がメタボリックシンドロームである<sup>3)</sup>。耐糖能異常とメタボリックシンドロームの関係は深い。

心血管イベントのリスクはメタボリックシンドロームの危険因子が、1つで5倍、2つで10倍、3-4つで30倍もの心血管イベントの発症リスクが高まる<sup>4)</sup>。内臓脂肪型肥満によって惹起される高血圧、高脂血症、高血糖の病態は、たとえそれぞれの症状が軽微であっても心血管系疾患の発症リスクが増加する。これまでハイリスクでありながら「ちょっと気をつけましょう」しか言われなかった症例の早期介入を可能にするものとして、

内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積	必須項目
ウエスト周囲径	男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$
(内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)	
上記に加え以下のうち2項目以上	
①高TG血症	$\geq 150\text{mg/dl}$
かつ/または	
低HDL-C血症	$< 40\text{mg/dl}$
②高血圧 収縮期血圧	$\geq 130\text{mmHg}$
かつ/または	
拡張期血圧	$\geq 85\text{mmHg}$
③空腹時血糖	$\geq 110\text{mg/dl}$

図1 メタボリックシンドロームの診断基準

この診断基準は大変有用となっている。

### メタボリックシンドロームの病態

メタボリックシンドロームの病態にはアディポサイトカインが重要なキーワードである。

脂肪細胞はアディポサイトカインと呼ばれる多彩な生理活性物質を分泌している<sup>5)</sup>(図2)。栄養状態に敏感に反応してその分泌量に変化する。内臓脂肪は分泌活性が高く、過栄養により分泌異常を引き起こす。アディポネクチン、レプチン、TNF- $\alpha$ 、レジスチン、PAI-1、アンジオテンシノーゲンなどが代表的なものである。それぞれ固有の作用を有し、インスリン抵抗性や動脈硬化に係わっている。脂肪組織は生体内最大の分泌臓器である。脂肪細胞の肥大化により、善玉アディポサイトカインが減少し、悪玉アディポサイトカインが上昇をする。その結果、動脈硬化のリスクが高まる。メタボリックシンドロームでは高血圧、高脂血症、耐糖能異常といった動脈硬化のリスクファクターを合併するのみではなく、より直接的なアディポサイトカイン分泌異常を伴うことにより動脈硬化のリスクを高めている。

### メタボリックシンドロームの治療

内臓脂肪削減を目標にした食事療法は、基本的には糖尿病食と同じである。食品別では、酒、油

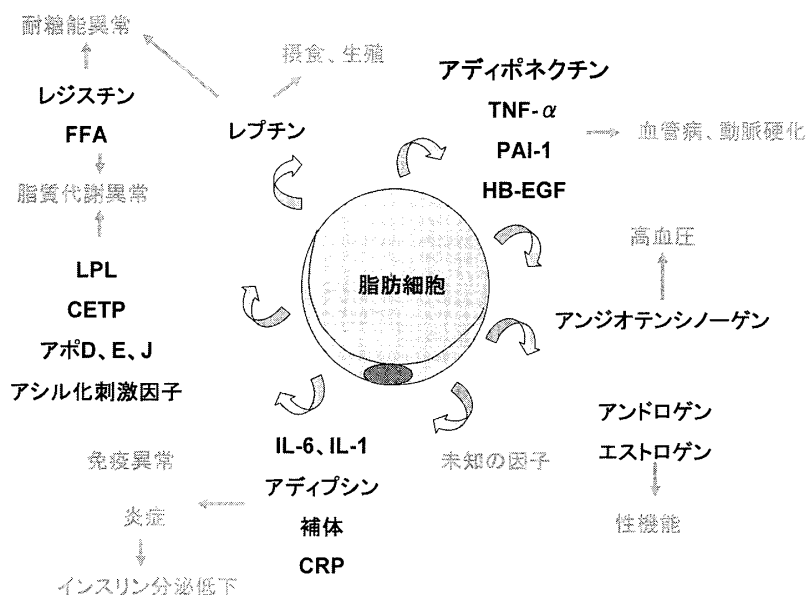


図2 分泌臓器としての脂肪細胞

脂、麺類は内臓脂肪増加に働き、野菜、海藻は内臓脂肪減少に働く<sup>6)</sup>。

運動も内臓脂肪減少に効果的である。強度の運動ほど内臓脂肪減少効果が高い<sup>7)</sup>。また、心肺機能が低いものほど、運動効果が高い<sup>8)</sup>。

内臓脂肪を減少させる薬剤はない。しかし、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、長時間作用型 Ca 拮抗剤、 $\alpha$  遮断薬などの降圧薬、チアゾリジン系薬剤 (TZD)、ビグアナイド薬 (BG)、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ -GI) などの血糖降下薬、フィブラート系薬剤、スタチン系薬剤などの高脂血症薬の有効性が報告されている。

チアゾリジン系薬剤 (TZD) は、脂肪細胞の核内受容体型転写因子 PPAR  $\gamma$  に結合し、脂肪細胞の分化を促進する。その結果、肥大した脂肪細胞を更に分化させ、インスリン抵抗性を改善させるといわれている。PROactive では、脳心血管イベント発症の抑制効果が報告されている<sup>9)</sup>。

ビグアナイド薬 (BG) は DPP study において、メタボリックシンドローム発症の抑制効果が報告されている。特に肥満症例において、糖尿病の発症抑制効果が強い<sup>10)</sup>。

$\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ -GI) は、食後血

糖の上昇を抑制する。食後高血糖は動脈硬化を促進させる<sup>11)</sup>。 $\alpha$ -GI は、食後血糖抑制効果とインスリン抵抗性改善効果がある。

また、新しい糖尿病治療薬として、GLP-1 (Glucose-like Peptide1)<sup>12)</sup> は初期のインスリン分泌の改善、ランゲルハンス島の保護作用、体重減少効果などから、Interleukin-1-R antagonist<sup>13)</sup> は内臓脂肪から分泌された悪玉アディポサイトカインにより生じる過剰の Interleukin-1 による  $\beta$  細胞の障害抑制効果から注目されており、今後も更なる開発が期待される。

#### メタボリックシンドロームの症例

〔症例1〕37歳、男性。

【主訴】口渇、多飲多尿。

【家族歴】糖尿病なし。

【既往歴】特記すべきことなし。

【プロフィール】最高体重 92kg (19歳)、20歳時体重 85kg、喫煙歴：30本/日、飲酒歴：なし、仕事：機械のオペレーター (夜勤あり)。

【現病歴】平成18年秋より、口渇、多飲多尿あり。12月の健診で尿糖 2+ を指摘された。平成19年2月、近医で 75gOGTT を施行され、糖尿病型

であった。2月13日、当院内科外来紹介受診。血糖152mg/dl, HbA1c12.0%と糖尿病, 血糖コントロール不良と診断。入院を勧めたところ承諾。3月8日, 血糖コントロール目的に入院した。なお, -5kg/6ヶ月の体重減少あり。

【身体所見】 血圧: 106/82mmHg, 脈拍 60/min 整, 体温 36.7度, 身長 175.7cm, 体重 74.9kg, BMI24.3kg/m<sup>2</sup>, 腹囲 98.5cm, 体脂肪 23.4%, 肺: ラ音なし, 心: 心雑音なし, 腹部: 平坦・軟, 圧痛なし, 前脛骨浮腫なし, 神経学的所見: 振動覚 (上肢 15s, 下肢 13s), アキレス腱反射: +/+

【検査所見】 T-chol 165mg/dl, TG 372mg/dl, HDL-C 36mg/dl, LDL-C 97mg/dl, BG 121mg/dl, HbA1c 10.2%, u-CPR 162.2, 124.2, 130.0 μg/day, 空腹時血糖 109mg/dl, IRI 4.1 μU/ml, CPR 1.9ng/ml, HOMA-R1.1, CPI 0.017, 腹部 US: 脂肪肝, 腹部 CT: 内臓脂肪 151.44cm<sup>2</sup>, 皮下脂肪 223.84cm<sup>2</sup>。

【メタボリックシンドロームの診断基準】 ウエスト径, 脂質, 血糖の3項目を満たしている。

【経過】 入院時, 空腹時血糖は 100mg/dl 台前半, 食後血糖が 200mg/dl 台前半と比較的良好であった。食事療法のみで経過観察とすると, 速やかに血糖コントロールは良好となった。インスリン分泌は過剰であり, インスリン抵抗性が示唆された。また腹部 CT 上内臓脂肪が多いことから, インスリン抵抗性が高いことが推測された。このまま食事療法と運動療法で治療する方針となった。教育についても比較的眞面目に取り組まれていた。内臓脂肪など身体の仕組みをよく質問されていた。試験外泊でも特に問題なし。検査, 教育も一通り終了し, 3月22日退院した。

【本例のまとめ】 血糖コントロール不良→肥満 (内臓脂肪蓄積) によるインスリン抵抗性が主病態→食事療法と運動療法で速やかに血糖コントロール改善。

〔症例2〕 63歳, 男性。

【主訴】 血糖コントロール目的。

【家族歴】 父親: 糖尿病。

【既往歴】 H17.2月: 拡張型心筋症, H17.9月うつ病。

【プロフィール】 最高体重 74kg (40歳), 20歳時体重 52kg, 喫煙歴: なし, 飲酒歴: なし。

【現病歴】 平成12年9月, 糖尿病と診断。当院内科外来にて内服薬で治療。平成15年9月, 近医へ転医。平成17年2月, 心不全で当院循環器内科入院。以後, 糖尿病も当院で加療。内服薬で血糖コントロール悪化。平成17年11月, 外来でインスリン導入。インスリン単位を増量しても, 血糖コントロール不良。平成18年10月17日, 血糖コントロール目的に入院。インスリンを増量するも血糖コントロールはあまり改善せず。外来でインスリン増量するも血糖コントロール不良が続くため, 平成19年1月30日, 血糖コントロール目的に再入院。入院時は lispro (30-30-30-0), N (0-0-0-40) で治療中。

【身体所見】 血圧: 126/78mmHg, 脈拍 72/min 整, 体温 35.7, 身長 167cm, 体重 66.2kg, BMI 23.7kg/m<sup>2</sup>, 腹囲 91.8cm, 体脂肪 22.6%, 肺: ラ音なし, 心: 心雑音なし, 腹部: 平坦・軟, 圧痛なし前脛骨浮腫なし, 神経学的所見: 両下肢しびれあり振動覚 (上肢 17s, 下肢 14s) アキレス腱反射: -/-。

【検査所見】 T-chol 221mg/dl, TG 649mg/dl, HDL-C 42mg/dl, LDL-C 122mg/dl, BG 110mg/dl, HbA1c 8.1% u-CPR 73.8, 67.3, 148.8 μg/day, 空腹時血糖 233mg/dl, IRI 17.3 μU/ml, CPR 2.9ng/ml HOMA-R10.0, CPI 1.2, インスリン抗体 総 145 μU/ml, 遊離 143 μU/ml, 結合率 9.0%, F-T3 2.75pg/ml, F-T41.06ng/dl, TSH 4.00IU/ml, GH<0.1ng/ml, ソマトメジン C 110ng/ml LH1 1.7 μU/ml, FSH23.5 μU/ml, PRL 20.4ng/ml コルチゾール 14.3 μg/dl, ACTH 45.1pg/ml グルカゴン 111pg/ml, 遊離テストステロン 15.0pg/ml, 尿中 MN0.10mg/day, NMN 15.0mg/day, 腹部 CT (図3): 内臓脂肪 129.2cm<sup>2</sup>, 皮下脂肪 101.4cm<sup>2</sup>。

【メタボリックシンドロームの診断基準】 ウエスト径, 血圧, 脂質, 血糖の4項目を満たしている。

【経過】 インスリン分泌過剰で, HOMA-R10.0と強いインスリン抵抗性が示唆された。また, 腹部 CT でも内臓脂肪が 129.2cm<sup>2</sup>であったため, 内

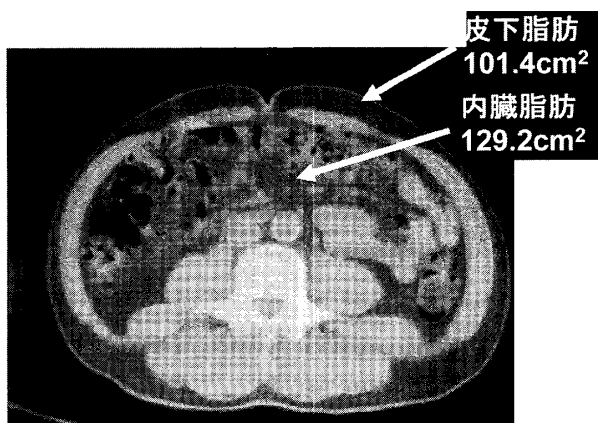


図3 腹部CT (臍レベル)

臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性が主病態と考えた。心機能が良好であることを確認し、2月7日よりピグアナイド薬とベッドサイドでの運動療法を開始。血糖は徐々に低下し、インスリン単位を減量することができた。教育は食事療法のみ確認。リハビリも順調に継続。以後は外来でインスリン単位を調節する方針となり、2月19日、退院した。

【本例のまとめ】強いインスリン抵抗性→インスリン単位を増量するも血糖は下がらず→インスリン抵抗性の原因は内臓脂肪と判明→ピグアナイド薬による薬物療法と運動療法開→血糖は速やかに低下。

### ま と め

内臓脂肪蓄積が主病態の糖尿病患者の増加している。治療の主は食事療法、運動療法である。メタボリックシンドロームの治療は、糖尿病の新規発症の予防だけでなく、有効な治療となり得る。メタボリックシンドロームの適切な診断と治療法の確立、更なる病態解明、十分なPRと理解、有効な治療薬の開発が大いに期待される。

### 文 献

- 1) 篠田達明：平安貴族のメタボリックシンドローム：Nikkei Medical p226, 2006.
- 2) 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 94: 188-203, 2005.
- 3) Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Hamalainen H, Keinanen - Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Aunola S, Sundvall J, Valle T, Lahtela J, Unsitupa M and Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevalence of the metabolic syndrome and its components: Findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 27: 2135-2140, 2004.
- 4) Nakamura T, Tsubono Y, Kameda - Takemura K, Funahashi T, Yamashita S, Hisamichi S, Keita T, Yamamura T and Matsuzawa Y; Group of 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 Cir J* 65: 11-17, 2001.
- 5) 松澤佑次, 船橋 徹：メタボリックシンドローム実践マニュアル, p47-59.
- 6) メタボリックシンドローム：日本臨床 64 巻増刊号 9: p553-557, 2006.
- 7) Slentz CA, Aiken LB, Houmard JA, Bales CW, Johnson JL, Tanner CJ, Duscha BD and Kraus WE: Inactivity, exercise, and visceral fat. STR RIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol* 99: 1613-1618, 2005.
- 8) Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R and Lakka TA: Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 285: 1612-1618, 2002.
- 9) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standle E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge

- J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Moka M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U and Taton J; PROactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomized controlled trial. *Lancet* 366: 1279 - 1289, 2005.
- 10) Knowler WC, Barrett - Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA and Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393 - 403, 2002.
- 11) Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 354: 617 - 621, 1999..
- 12) Doyle ME and Egan JM: Glucagon - like peptide - 1. *Recent Prog Horm Res* 56: 377 - 399, 2001.
- 13) Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehses JA, Seifert B, Mandrup - Poulsen T and Donath MY: Interleukin - 1 - Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 12: 1517 - 1526, 2007.

## 2 生活習慣病と肝疾患

野本 実

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学

(主任：青柳 豊教授)

### Life Style Related Liver Disease

Minoru NOMOTO

*Department of Gastroenterology and Hematology*

*Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences*

*(Director: Prof. Yutaka AOYAGI)*

#### はじめに

飽食の時代と言われて久しく、また、車をはじめとする生活環境の変化の中で、摂取エネルギーの過剰、消費エネルギーの減少による体内エネルギー蓄積により肥満を来し、これを起点に様々な

めとする生活環境の変化の中で、摂取エネルギーの過剰、消費エネルギーの減少による体内エネルギー蓄積により肥満を来し、これを起点に様々な

**Reprint requests to:** Minoru NOMOTO  
Department of Gastroenterology and Hematology  
Niigata University Graduate School of Medical  
and Dental Sciences  
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学  
野本 実