Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2026-11-24

生活習慣病とメタボリックシンドローム : 生活習慣病の新しい側面（トピックス）

藤岡, 由夫
石川, 雄一

(Citation)
神戸大学医学部神緑会学術誌, 21:107-110

(Issue Date)
2005-08

(Resource Type)
departmental bulletin paper

(Version)
Version of Record

(JaLCDOI)
https://doi.org/10.24546/81007878

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/81007878

KOBE UNIVERSITY

トピックス——生活習慣病Ⅵ

生活習慣病とメタボリックシンドローム

～生活習慣病の新しい側面～

神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学　藤岡由夫（61年卒）
神戸大学医学部保健学科　石川雄一（47年卒）

メタボリックシンドロームとは？

かつて動脈硬化性疾患やがん，糖尿病，高血圧症，高脂血症などの病気は「成人病」と呼ばれて加齢とともに発症・進行すると考えられていた．しかし近年，個々の生活習慣の因子が深く関わっていることが明らかになり，1996年，当時の厚生省「公衆衛生審議会」が生活習慣に着目した生活習慣病という概念を導入した．すなわち過栄養や運動不足，喫煙，飲酒などの生活習慣によって引き起こされる病気を「生活習慣病」と呼ぶようになった．このなかでもインスリン抵抗性，リポ蛋白異常，血圧高値を呈し，狭心症や心筋梗塞など動脈硬化性疾患を引き起こす病態がメタボリックシンドロームである．従来，冠疾患の最も強力な危険因子として高コレステロール血症が認識され，low density lipoprotein（LDL）と動脈硬化発症との関連が解明され，そしてスタチン製剤の治療効果も確立された．しかしコレステロールだけで急性心筋梗塞の成因を語ることはできず，コレステロール低下だけでは冠疾患発症抑制は不十分であった．そして耐糖能異常や高トリグリセリド（TG）血症，低high-density lipoproeins（HDL）コレステロール（HDL-C）血症，高血圧症，肥満などの集積するマルチプルリスクファクター症候群も大きなウエイトを占めることが80年代後半から疫学的に明らかになってきた．Reavenによる「シンドロームX」，Kaplanによる「死の四重奏」，DeFronzoによる「インスリン抵抗性症候群」などの提唱が注目を集め，インスリン抵抗性の概念が知られるようになった．松澤らは「内臓脂肪症候群」として腹腔内内臓脂肪の蓄積がさまざまな代謝異常を引き起こし，インスリン抵抗性の上流に位置する概念を提唱した．90年代末には「メタボリックシンドローム」（表1）としてWHOの基準[1]やNational Cholesterol Education Program（NCEP）のAdult Treatment Panel III（ATP III，文献2）の基準などが発表されたが，WHOの基準が耐糖能異常の存在が基盤にある概念である一方，ATP IIIでは相対的に内臓肥満の蓄積に比重が重くなり，診断項目や基準値の違いが統一されていない状況であった．

日本人のためのメタボリックシンドロームの定義

このような流れの中で2005年4月に日本人のためのメタボリックシンドロームの診断基準が発表され，内臓肥満の蓄積を必須項目とし，高TG血症かつ／または低HDL-C血症，高血圧症，高血糖のうち，2項目以上を有することと定義された（文献3，表1）．インスリン抵抗性と他の因子の分子機構に不明な点が多く，一方内臓脂肪蓄積によってそれぞれの危険因子を

表1　メタボリックシンドロームの診断基準
（文献3より改変）

内臓脂肪（腹腔内脂肪）蓄積
ウエスト周囲径　男性≧85cm 女性≧90cm （内臓脂肪面積　男女とも≧100cm²に相当）
上記に加え以下のうち2項目以上
高トリグリセリド血症≧150mg/dl かつ／または 低HDLコレステロール血症＜40mg/dl 男女とも
収縮期血圧≧130mmHg かつ／または 拡張期血圧≧85mmHg
空腹時高血糖≧110mg/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．
＊　ウエスト周囲径は立位，軽呼気時，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は肋骨下縁と前上腸骨棘の中点の高さで測定する．
＊　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TG血症，低HDL-C血症，高血圧，糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は，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．

引き起こすことが多くの報告から明らかになっていることから，内臓脂肪の蓄積を中心に考えようとする概念である．糖尿病であっても，他項目の基準を満たせばメタボリックシンドロームと診断できる．またウエスト周囲径が基準を満たさない症例でもこれらの代謝異常を持つ場合はメタボリックシンドロームに準じた管理を必要としている．耐糖能異常の基準としては簡便さを重視し空腹時高血糖のみを採用しているが，食後高血糖も動脈硬化発症に強く関わることから，メタボリックシンドロームと診断された場合はできるだけ糖負荷試験を施行し耐糖能異常の判定をすることを薦めている．この発表のすぐ後に開催された International Diabetes Federation（IDF）でもメタボリックシンドロームの診断基準が発表された[4]．同じく中心性肥満を必要条件として，高TG血症，低HDL-C血症，高血圧症，高血糖のうち2つ以上の因子を保有すると定義している．

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には，複数のメカニズムが関わっている（図1）．内臓脂肪である腸間膜の脂肪は皮下脂肪と比べて脂肪合成および分解の活性が高く，脂肪組織から分泌される遊離脂肪酸（free fatty acids, FFA），アディポネクチンを含むさまざまなサイトカインやplasminogen activator inhibitor-1（PAI-1）などは多くの生理活性作用を持ち，これらの分泌異常が複数の代謝異常を引き起こすと考えられる．

メタボリックシンドロームではインスリン作用不足によってホルモン感受性リパーゼの活性化を来たし，脂肪分解とFFA産生増加をきたす．肝臓に流入するFFAの増加により肝臓でのvery-low-density lipoproteins（VLDL）合成が増加し，VLDLはTGに富むリポ蛋白（TGrichリポ蛋白）であるために血中TG値が高値になる[5]．また内臓脂肪におけるtumor necrosis factor-α（TNF-α）産生亢進は，VLDLやカイロミクロンのTGを分解するリポ蛋白リパーゼ（lipoprotein lipase, LPL）の蛋白合成を抑制し，またインスリン作用不足はLPLの活性を低下させることによって，リポ蛋白のTG分解が遅延することになる．TGrichリポ蛋白の異化遅延は高TG血症，そしてレムナントと呼ばれる動脈硬化惹起性の強いリポ蛋白の増加として認められる[6]．酸化変性を受けやすく動脈硬化惹起性が強い小型で比重の高いLDL（small dense LDL）も同様にメタボリックシンドロームでは上昇している．脂質異常のもう一つの特徴は低HDL-C血症である．TGrich蛋白が加水分解を受けると表層からHDLが生じるため，TGrich蛋白の異化遅延によりHDL粒子の減少を来す．またコレステロールエステル（CE）転送蛋白活性亢進によりCE含量の多いHDL$_2$粒子はTGrich蛋白にCEを渡してTGを受け取り，肝性リパーゼの良い基質になって，より小さな粒子であるHDL$_3$になり，結果として低HDL-C血症をきたす．

循環血漿中に放出されたFFAは，膵臓のβ細胞からのインスリン分泌を抑制し，骨格筋におけるブドウ糖の取り込みを抑制する．さらに肝臓においては糖新

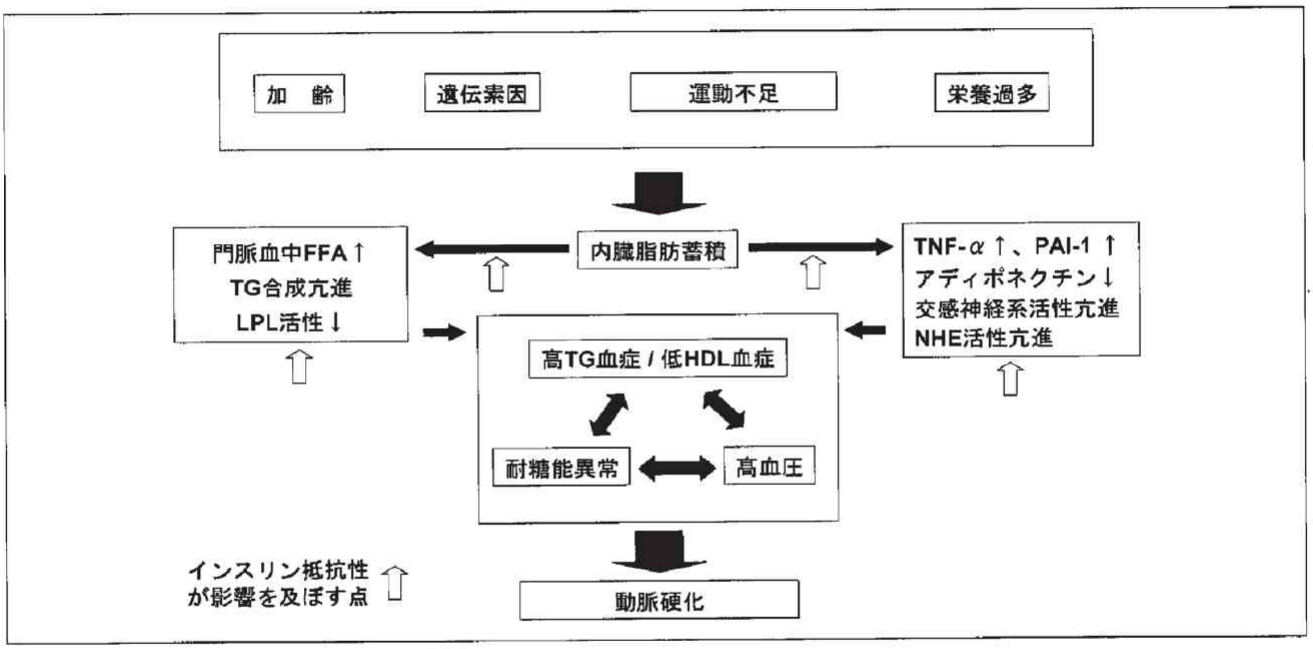

図1　メタボリックシンドロームの病態
FFA；free fatty acids, TG；triglycerides, LPL；lipoprotein lipase, HDL；high-density lipoproteins, TNFα；tumor necrosis factor-α, PAI-1；plasminogen activator inhibitor-1, NHE；Na^+/H^+ exchanger

生を促進して放出を亢進させる．骨格筋や肝臓の脂肪蓄積も招く．その結果インスリン抵抗性や耐糖能異常を招くことになる．TNFαは筋肉や肝臓においてIRS-1のセリン残基をリン酸化することでインスリン抵抗性を引き起こし，後述のアディポネクチン産生低下も来す．

メタボリックシンドロームにおける血圧上昇の機序は高インスリン血症や高レプチン血症による交感神経活性亢進，Na^+/H^+ exchangerの活性亢進とNa再吸収による循環血漿量の増加，血管平滑筋細胞内Ca上昇による末梢血管抵抗増大，細胞増殖による血管リモデリングと血管壁肥厚などが考えられる．また食塩感受性はインスリン抵抗性およびNa^+/H^+ exchangerの活性にも関連している[7]．

近年多くの臨床データが蓄積され注目されているのが，アディポサイトカインの一つであるアディポネクチンである[8]．血中アディポネクチン濃度は肥満度と逆相関する．アディポネクチンは骨格筋と脂肪組織においてAMPキナーゼを活性化させて脂肪酸β酸化を増加させ，組織内のTGの蓄積を抑制する．さらに血管内皮細胞における単球接着の抑制や平滑筋細胞増殖抑制，マクロファージ泡沫化の抑制など直接の抗動脈硬化作用を有する．またIRS-1を介するPI3キナーゼ活性上昇と糖輸送亢進によりインスリン感受性を高める．今後，低アディポネクチン血症の改善がメタボリックシンドロームの治療目標となる可能性がある．

メタボリックシンドロームでは血栓形成や血管リモデリングに関わるPAI-1が増加する（易血栓性状態）．PAI-1の合成は肝臓だけでなく，脂肪細胞や血管内皮細胞からの分泌が重要である．発現調節には酸化ストレス，レニン・アンジオテンシン系，インスリンやグルコース，VLDLやレムナント[9]など複数のメカニズムが関与している．また高感度CRPやinterleukin-6，TNFαの上昇を来たし（易炎症性状態），これらは複合的に動脈硬化の進展に関わると考えられている．

メタボリックシンドロームの治療

メタボリックシンドロームの治療は内臓肥満を減少させることが基本である．カロリー制限を主体とする食餌療法やアルコール制限，運動療法などライフスタイルの改善が第一目標である．これらによって耐糖能異常や高脂血症，高血圧症が改善することも確認されている．重要な点は，総合的に病態を評価することが要求され，一つの危険因子の治療に終わらないことである．薬物療法としてインスリン抵抗性の改善にはメトフォルミンとチアゾリジン誘導体，高脂血症においてはフィブラート製剤，スタチンで効果が期待できる．フィブラート製剤はperoxisome-proliferator activated receptor-αのリガンドであり，この刺激によってHDLの構成蛋白であるアポ蛋白A-1やLPLの合成が高まる．その結果，高TG血症，高レムナント血症，低HDLコレステロール血症，small dense LDL上昇が改善する．我々は高TG血症の軽症高血圧患者にフィブラート製剤を投与し，脂質改善と共に耐糖能異常の改善と降圧を確認している[10]．最近の強力なスタチンでは高TG血症や高レムナント血症に対する効果も報告されており，LDLコレステロールが高い状態では考慮すべきである．高血圧症ではまずしっかり降圧させることが大切であるが，レニン・アンジオテンシン抑制薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシンII受容体拮抗薬）はインスリン抵抗性を改善させ，高感度CRPやPAI-1を低下させる．今後はメタボリックシンドロームを対象とした心血管イベント一次および二次予防試験が待たれるところである．

文　献

1）World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes and its complications : report of a WHO Consultation. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus. Genova, Switzerland : World Health Organization ; 1999.

2）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). Final report. Circulation 2002 ; 106(25) : 3143-3421.

3）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.

4）1st International congress on "prediabetes" and the metabolic syndrome. http : //www.globalnews.idf.org/2005/04/1 st_internation.html

5）山下静也．ミクロソームトリグリセリド転送蛋白（MTP）．脂質・リポ蛋白代謝の分子機構．日本臨床　2001；59（増刊号2）：p226-235.

6）藤岡由夫，谷口隆弘，石川雄一，横山光宏．高TG-richリポ蛋白血症の動脈硬化発症機序　循環器科　2004；55：22-29.

7）Masai M, Fujioka Y, Fujiwara M, Morimoto S, Miyoshi A, Suzuki H, Iwasaki T. Activation of Na+/H+ exchanger is associated with hyperinsulinemia in borderline hypertensive rats. Eur J Clin Invest 2001 ; 31 : 193-200.

8) Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circ J 2004 ; 68 : 975-981.
9) Morimoto S, Fujioka Y, Hosoai H, Okumura T, Masai M, Sakoda T, Tsujino T, Ohyanagi M, Iwasaki T. The renin-angiotensin system is involved in the production of plasminogen activator inhibitor type 1 by cultured endothelial cells in response to chylomicron remnants. Hypertens Res 2003 ; 26 : 315-323.
10) Kim JI, Tsujino T, Fujioka Y, Saito K, Yokoyama M. Bezafibrate improves hypertension and insulin sensitivity in humans. Hypertens Res 2003 ; 26 : 307 -313.