

## メタボリックシンドロームに潜む健康リスク

金藤 秀明

大阪大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科

(平成 25 年 3 月 6 日受付)

**要旨：**肥満は様々な病気の危険因子になりますが，そこに高血圧，糖尿病，脂質異常症などの疾患が重なると，動脈硬化，さらに心筋梗塞，脳梗塞などの心血管イベントの危険度が相乗的に増えます。こうした中で，メタボリック症候群の概念が生まれ，その基準が決められました。実際，食生活の欧米化などに伴って肥満者は増加しており，メタボリック症候群を有する者はかなり多くなっています。メタボリック症候群は，食事の偏りや欧米化，肥満，運動不足，ストレスなどの生活習慣が元になっており，早期からの生活習慣の改善が重要です。また，糖尿病患者数も非常に増加していますが，病院などを受診していない方が多いのが現状です。糖尿病は 1 型糖尿病と 2 型糖尿病に分類されますが，日本人の約 95% は 2 型糖尿病であり，患者数が急増しているのは 2 型糖尿病です。2 型糖尿病は遺伝的素因に過食，肥満，運動不足などの種々の環境因子が加わって発症する疾患であり，その特徴としては膵β細胞におけるインスリンの生合成，分泌の低下および肝臓や末梢組織（筋肉，脂肪）でのインスリン抵抗性の増加が挙げられます。糖尿病の慢性合併症は，細小血管障害と大血管障害に大別されます。細小血管障害は糖尿病に特異的な障害であり，網膜症，腎症，神経障害が糖尿病 3 大合併症です。大血管障害としては狭心症，心筋梗塞，脳梗塞，脳出血，下肢壊疽などが挙げられますが，これらは糖尿病以外の疾患によっても引き起こされます。その危険因子としては，糖尿病の他に，高血圧，脂質異常症，高尿酸血症，喫煙，性別（男性）などが挙げられます。大血管障害を予防するためには，これらの危険因子を減らすあるいは食事・薬物療法などにてできるだけ正常化させることが重要です。特に男性では注意が望まれます。メタボリック症候群や糖尿病は早期には自覚症状が出にくいので，まずは勤務先での健康診断をきちんと受けてもらうこと，またその結果に異常がある場合には必ず産業医あるいは専門医の先生などに相談してもらうことが最も重要です。

(日職災医誌, 61: 295—299, 2013)

### —キーワード—

メタボリック症候群，糖尿病

#### 1. はじめに

肥満を有する方に高血圧，糖尿病，脂質異常症などの疾患が重なると，動脈硬化，さらに心筋梗塞，脳梗塞などの心血管イベントの危険度が相乗的に増えます。こうした中で，メタボリック症候群の概念が生まれ，メタボリック症候群の基準が決められました。また，食生活の欧米化などに伴って，日本国内の糖尿病患者数が非常に増加しており，今や国民病と考えられています。糖尿病を有すると，心筋梗塞，脳梗塞などの心血管イベントを引き起こす確率が増加し，平均寿命は約 10 歳短くなります。また，糖尿病は腎症，網膜症など様々な合併症を引き起こしますので，早い段階で治療介入をすることが重

要です。

#### 2. メタボリック症候群

肥満は様々な病気の危険因子になりますが，そこに高血圧，糖尿病，脂質異常症などの疾患が重なると，動脈硬化，さらに心筋梗塞，脳梗塞などの心血管イベントの危険度が相乗的に増えます。このようなイベントを避けるためには，その危険因子をできるだけ減らすことが重要です。こうした中で，メタボリック症候群の概念が生まれ，国内の 8 学会で審議され，メタボリック症候群の基準が決められました（図 1）。実際，食生活の欧米化などに伴って肥満者は増加しており，メタボリック症候群を有する者はかなり多くなっています。また，肥満にも

### ・腹腔内脂肪蓄積

ウエスト周囲径

男性  $\geq 85$  cm

女性  $\geq 90$  cm

(内臓脂肪面積 男女とも  $\geq 100$  cm<sup>2</sup>に相当)

上記に加え以下のうち2項目以上

・脂質	高トリグリセライド血症 かつ/または 低HDLコレステロール血症	$\geq 150$ mg/dL  < 40 mg/dL	
・血圧	収縮期血圧 かつ/または 拡張期血圧	$\geq 130$ mmHg  $\geq 85$ mmHg	男女とも
・血糖	空腹時高血糖	$\geq 110$ mg/dL	

図1 メタボリック症候群の診断基準

上半身肥満と下半身肥満があり、上半身肥満は悪玉である内臓脂肪の蓄積によることが多いです。メタボリック症候群は、食事の偏りや欧米化、肥満、運動不足、ストレスなどの生活習慣が元になっており、早期からの生活習慣の改善が重要です<sup>1)2)</sup>。

血圧の管理目標は、病態によって少し異なり、若年、中年者は135/85mmHg未満、高齢者は140/90mmHg未満、糖尿病合併例では130/80mmHg未満、糖尿病腎症合併例(尿タンパク $\geq 1$ g/日)では125/75mmHg未満となっています。血圧に関しては、定期健診だけでなく、自宅などでも測定することが望ましいです。生活上の注意としては、やはり塩分制限(漬物、汁物、調味料などを控える)、禁煙、また(勤労者に溜まりやすい)ストレスの軽減も重要です。食生活の改善などによっても高血圧が続くような場合は、カルシウム拮抗薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬などによる治療を介入します。また、2次性高血圧の可能性も考える必要があり、特に原発性アルドステロン症、クッシング症候群、褐色細胞腫などに関する検査を施行する必要があります。

脂質の管理目標は、一般的には悪玉であるLDLコレステロール140mg/dL未満ですが、やはり病態によって少し異なり、糖尿病を有する場合は120mg/dL未満、冠動脈疾患を有する場合は100mg/dL未満とより厳格なコントロールが必要となってきます。生活上の注意としては、やはり脂質摂取量を減らす(揚げ物、油物、卵類などを減らす)ように教育することが基本ですが、家族歴を有する場合は生活習慣の改善だけでは正常化しないことも多く、スタチン製剤などによる積極的な治療介入が必要となる場合もあります。

### 3. 糖尿病の現状と病態

糖尿病患者数が非常に増加しており、日本では2,210万人が糖尿病あるいはその予備軍と推定されています

(890万人および1,320万人)。ただ、糖尿病患者さんの中で半分程度は、病院などを受診していないのが現状です。糖尿病を有すると、心筋梗塞、脳梗塞などの心血管イベントを引き起こす確率が約3倍程度増加し、平均寿命は約10歳短くなります。さらに、糖尿病は腎症、網膜症など様々な合併症を引き起こしますので、早い段階で治療介入をすることが重要です。現在、糖尿病が原因で年間16,000人の方が新規に透析導入、3,000人以上の方が失明、また3,000人以上の方が下肢切断に至っています。ただ、糖尿病は早期には自覚症状が出にくいので、まずは勤務先での健康診断をきちんと受けてもらうこと、またその結果に異常がある場合には必ず産業医の先生などに相談してもらうことが重要です。

糖尿病は1型糖尿病と2型糖尿病に分類されますが、日本人の約95%は2型糖尿病であり、患者数が急増しているのは2型糖尿病です。2型糖尿病は遺伝的素因に過食、肥満、運動不足などの種々の環境因子が加わって発症する疾患であり、その特徴としては膵β細胞におけるインスリンの生合成、分泌の低下および肝臓や末梢組織(筋肉、脂肪)でのインスリン抵抗性の増加が挙げられます(図2)<sup>3)4)</sup>。多くの場合は、まず過食、肥満、運動不足などに伴って脂肪、肝臓、筋肉などにおいてインスリン抵抗性が生じます。インスリンはその標的臓器(脂肪、肝臓、筋肉など)に存在するインスリン受容体に結合後、シグナル伝達を開始されますが、この伝達が障害されることをインスリン抵抗性と呼びます。初期には、このインスリン抵抗性存在下においても血糖を正常に維持するために、膵β細胞の過形成が認められ、より多くのインスリンが生合成、分泌されます。しかしながら、この状態が続くと、膵β細胞は疲弊して、正常血糖値を維持するに足りだけのインスリンを分泌できなくなり、糖尿病が顕著化します。また肥満に伴って、内臓脂肪の増大、脂肪細胞の大型化が認められ、大型脂肪細胞から分泌する遊離脂肪酸などが、膵β細胞機能を徐々に低下させま

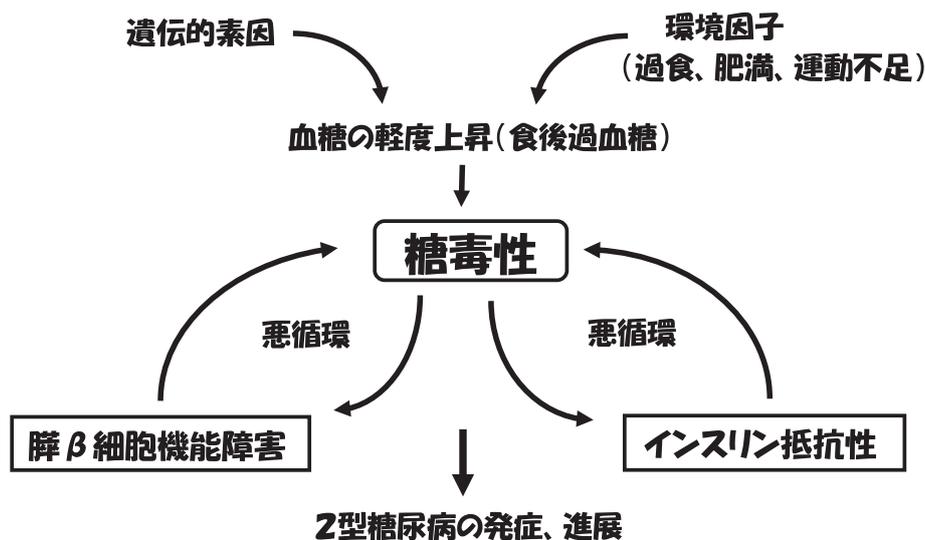


図2 2型糖尿病の病態

### 作用特性と臨床的特徴

- インスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制させて、血糖を低下させる。
- 血糖依存的にインスリン分泌を促進するために、単独では低血糖はほとんどない。
- 直接的な膵β細胞保護効果が期待される。
- 高血糖改善作用以外に様々な効果が期待される。  
動脈硬化抑制作用  
GLP-1アナログは食欲抑制作用も有する
- 日本人は欧米人に比してインスリン分泌障害が特徴なので、よい効果が期待できる。
- 極度に膵β細胞が疲弊した症例には不適切である。

### 使用上の注意点

- SU薬との併用では低血糖に注意が必要である。
- 消化器症状(吐気、便秘など)の副作用が出現することがある。
- 膵炎、膵癌を併発あるいはその既往を有する症例には不適切である。

図3 インクレチン関連製剤の特性と注意点

す。この現象は「脂肪毒性」と呼ばれています。また、いったん糖尿病が顕著化して膵β細胞が慢性的に高血糖にさらされると、膵β細胞機能はさらに低下し、インスリン抵抗性は増悪します。この現象は「ブドウ糖毒性」として臨床的にも広く知られています。特に膵β細胞の「ブドウ糖毒性」は臨床的にも広く知られており、初期にはグルコース応答性インスリン分泌が低下し、その後インスリンの生合成も低下し、さらに進行すると膵β細胞の数も低下します。この結果、初期には空腹時血糖値は正常であるにもかかわらず食後(負荷後)高血糖が認められ、進行していくと空腹時血糖値も上昇します。さらに、食事などを経口摂取すると、吸収されたブドウ糖が膵β細胞を直接刺激してインスリン分泌を促進しますが、それとは別に、経口摂取に伴い、小腸が刺激されインクレチン(GLP-1およびGIP)が分泌され、そのインクレチンが膵β細胞を刺激してさらにインスリンを分泌

します。この効果は「インクレチン効果」と呼ばれていますが、糖尿病状態においてはこのインクレチン効果が低下します。インクレチン効果の減少も2型糖尿病の病態の進行に関連していると考えられます。

## 4. 糖尿病の治療法

糖尿病治療の基本は食事療法と運動療法ですが、これらにて血糖コントロールが得られない際に薬物療法が必要となります。上記のように2型糖尿病の2大特徴はインスリン抵抗性と膵β細胞機能障害であり、治療薬もインスリン抵抗性改善剤と膵β細胞からのインスリン分泌促進剤に大別されます。インスリン抵抗性改善剤としては、チアゾリジン誘導体、ビッグアナイド製剤などがあり、インスリン分泌促進剤としては、スルフォニル尿素剤、グリニド製剤などがあります。また、食後高血糖を是正するための薬剤として、アルファグルコシダーゼ阻

害剤などがあります。さらに、上記のように糖尿病状態ではインクレチン効果が低下しているため、その効果を上げる薬剤としてインクレチン関連製剤が注目されています。インクレチン関連製剤には、DPP-IV 阻害剤(DPP-IV を阻害することによって活性型 GLP-1 濃度を増加させる薬剤)や GLP-1 受容体アナログ (GLP-1 受容体に直接結合する注射薬)があります。その特性としては、インスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制させて、血糖を低下させること、血糖依存的にインスリン分泌を促進するために単独では低血糖はほとんどないこと、直接的な $\beta$ 細胞保護効果が期待されること、さらに高血糖改善作用以外に様々な効果(動脈硬化抑制作用、食欲抑制作用など)を有することが挙げられます(図3)<sup>5)</sup>。薬物療法としては、このような経口血糖降下剤に加えてインスリン療法があります。インスリンにはその作用時間によって、超速効型、速効型、中間型、持効型、混合製剤など様々な種類のものがあります。1型糖尿病の際にはインスリン療法が必須ですが、2型糖尿病の場合は必要に応じて使用します。例えば、経口血糖降下剤では十分な血糖コントロールが得られない場合、腎機能あるいは肝機能が悪く(腎不全、肝硬変など)経口血糖降下剤の使用が難しい場合などに使用します。

### 5. 糖尿病の慢性合併症

糖尿病の慢性合併症は、細小血管障害と大血管障害に大別されます。細小血管障害は糖尿病に特異的な障害であり、網膜症、腎症、神経障害が糖尿病3大合併症です。網膜症の所見としては点状・斑状出血、硬性・軟性白斑などが挙げられますが、自覚症状が出現しにくいので定期的な眼底検査が重要です。網膜症が進展すると、光凝固療法が必要となります。腎症は、微量アルブミン期、蛋白尿期、腎不全期と進行し、最終的には透析導入に至ります。新規透析導入の原因疾患としては糖尿病が最も多いです。腎症に対しては、血圧、血糖の管理が重要であり、また食事療法として蛋白制限、塩分制限が重要です。神経障害の症状としては両手足先のしびれなどが典型的であり、症状の出現部位から手袋靴下型とも呼ばれています。その他の症状として、立ちくらみ、便秘、こむら返りなどが認められます。大血管障害としては狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、脳出血、下肢壊疽などが挙げら

れますが、これらは糖尿病以外の疾患によっても引き起こされます。その危険因子としては、糖尿病の他に、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、喫煙、性別(男性)などが挙げられます。大血管障害を予防するためには、これらの危険因子を減らすあるいは食事・薬物療法などにてできるだけ正常化させることが重要です。

### 6. まとめ

食生活の欧米化などに伴って、日本国内の肥満者、メタボリック症候群を有する方、糖尿病患者数が非常に増加しています。糖尿病を有すると、心筋梗塞、脳梗塞などの心血管イベントを引き起こす確率が増加し、平均寿命は約10歳短くなります。また、糖尿病は腎症、網膜症など様々な合併症を引き起こしますので、早い段階で治療介入をすることが重要です。ただ、メタボリック症候群や糖尿病は早期には自覚症状が出にくいので、まずは勤務先での健康診断をきちんと受けてもらうこと、またその結果に異常がある場合には必ず産業医あるいは専門医の先生などに相談してもらうことが最も重要です。

### 文 献

- 1) Funahashi T: Definition of metabolic syndrome in Japan: concept and perspective. *Nihon Rinsho* 65(Suppl 7): 84-90, 2007.
- 2) Nishizawa H, Shimomura I: Concept and molecular mechanism of metabolic syndrome. *Nihon Rinsho* 70(Suppl 3): 47-50, 2012.
- 3) Kaneto H: Oxidative stress and ER stress in diabetes. *Nihon Rinsho* 69(Suppl 1): 171-175, 2011.
- 4) Kaneto H, Matsuoka T: Involvement of oxidative stress in suppression of insulin biosynthesis under diabetic conditions. *Int J Mol Sci* 13: 13680-13690, 2012.
- 5) Kawamori D, Kaneto H: Effects of incretins on the regulation of  $\beta$ -cell mass, proliferation and survival. *Nihon Rinsho* 69: 821-825, 2011.

別刷請求先 〒565-0871 吹田市山田丘 2-2  
大阪大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科  
金藤 秀明

### Reprint request:

Hideaki Kaneto

Department of Metabolic Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2, Yamadaoka, Suita, 565-0871, Japan

## Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes

Hideaki Kaneto

Department of Metabolic Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

The number of obese subjects is markedly increasing together with the induction of western life style. Obesity leads to the onset a variety of diseases. Accumulation of hypertension, diabetes or dyslipidemia in obese subjects increases the risk of cardiovascular events such as angina pectoris, myocardial infarction and stroke. Under such situations, the concept of metabolic syndrome was built up. The number of subjects with diabetes especially with type 2 diabetes is also markedly increasing due to overeating, obesity, and decrease of exercise. Type 2 diabetes is one of the most prevalent and serious metabolic diseases, and the hallmarks of type 2 diabetes are pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance. Diabetes leads to a variety of complications such as retinopathy, nephropathy, neuropathy, angina pectoris, myocardial infarction, stroke and gangrene. Therefore, it is very important to treat diabetes and other risk factors as early as possible.

(JJOMT, 61: 295—299, 2013)