

# 高脂血症治療薬の現在と今後

千葉大学附属病院糖尿病・内分泌・代謝内科

**下山 立志**

しもやま たつし

千葉大学附属病院糖尿病・内分泌・代謝内科

**横手 幸太郎**

よこて こうたろう

◎高脂血症は動脈硬化性疾患の重要な危険因子である。病態は高コレステロール血症、高トリグリセライド(TG)血症、および両者の合併例に大別される。

◎LDL-コレステロールの低下が動脈硬化予防に有効であるが、最近ではメタボリックシンドロームが注目され、今後の高脂血症診療では高TG血症にも目を配る必要がある。

◎HMG-CoA還元酵素阻害薬、フィブラート系薬剤、陰イオン交換樹脂、イコサペント酸エチル製剤、ニコチン酸系製剤、プロブコール、デキストラン硫酸ナトリウムイオウを病態に応じて使い分ける。

◎近日発売予定のものにezetimibeがある。現在開発中のものには CETP 阻害性高脂血症治療薬、MTP 阻害薬、PPAR $\alpha$  作動薬、スクアレン合成酵素阻害薬、ACAT 阻害薬などがある。

## Key Words

メタボリックシンドローム

高TG血症

血清LDL-C

HMG-CoA還元酵素阻害薬

フィブラート系薬剤

EPA製剤

【連絡先】 下山 立志

〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

千葉大学附属病院糖尿病・内分泌・代謝内科

## はじめに

高脂血症は高血圧、糖尿病、喫煙などと並ぶ動脈硬化性疾患の重要な危険因子のひとつである。わが国においても食生活の欧米化に伴い、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患の増加が大きな問題となっているが、その背景に脂質代謝異常、特に血清LDL-コレステロール(C)値の上昇が指摘されている。スタチンによる大規模臨床試験は、LDL-Cの低下が動脈硬化予防に有効であることを証明したが、LDL-Cが高くない患者に虚血性心疾患が発症していることも事実である。動脈硬化性疾患ガイドラインでメタボリックシンドロームが取り上げられたのは、このような背景を考慮してのことである。

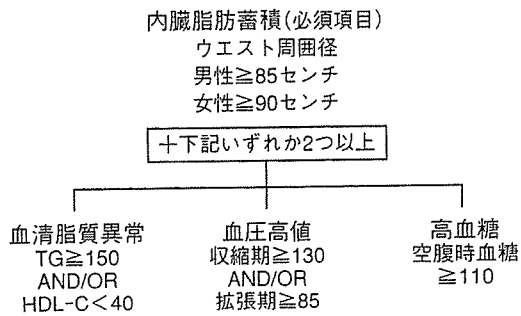
メタボリックシンドロームの診断項目には高LDL-C血症は含まれず、むしろ高トリグリセライド(TG)血症、低HDL-C血症が脂質異常として注目され、その本質的な基盤として腹部肥満、インスリン抵抗性が挙げられている(図1)<sup>1)</sup>。今後の高脂血症診療では高TG血症にも目を配る必要がある。これらのことを踏まえ、高脂血症治療薬の現状について述べたい。

## 各種高脂血症治療薬の効果(表1)

### 1. HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)

スタチンは、家族性高コレステロール血症(FH)を含むすべてのII a型高脂血症に対して第一選択薬である。II b型高脂血症に対しても有用であるが、コレステロールの増加に対してTGの増加のほうが優位な症例にはフィブラート系薬剤を第一

図1 メタボリックシンドロームの診断基準  
(日本内科学会など、2005)(文献1より引用)



選択とし、コレステロールの増加がTGの増加よりも優位な場合にスタチンを用いるようにする。

海外でのスタチンのエビデンスは多く報告されたが、日本人を対象にした最初の大規模無作為化比較試験のManagement of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Studyで、プラバスタチンナトリウム(以下、プラバスタチン)が日本人の通常用量で冠動脈イベントリスクを有意に低下させることが示された<sup>2)</sup>。現在、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物(以下、アトルバスタチン)、ピタバスタチンカルシウム(以下、ピタバスタチン)、ロスバスタチンカルシウム(以下、ロスバスタチン)の6種が市販されているが、主作用であるLDL-Cの低下率の強さ(標準用量)からは、前3者がレギュラースタチン(約25%の低下)、アトルバスタチンとピタバスタチンをストロングス

タチン(約40%の低下)、さらに強力なロスバスタチンはスーパースタチン(50%以上低下)に分類される。

エビデンスが最も豊富であるプラバスタチンは副作用が最も少ないので使用しやすいが、ハイリスク患者では最初からストロングスタチンを使用し、厳格なコントロールを図ることが必要な場合もある。水溶性のプラバスタチンはP450(CYP)による代謝を受けないので、シクロスポリンとの併用で血中濃度が上昇すること以外の他剤による影響はほとんどないと言ってよい。親水性のロスバスタチン、CYPの代謝を受けないピタバスタチンも他剤の影響を受けないと考えられる。また、水溶性スタチンは肝選択性が強く他の臓器に対する影響は少ないが、脂溶性スタチンは血中濃度依存的に肝以外の臓器に対する影響が強くなる。

## 2. フィブレート系薬剤

フィブレート系薬剤は、高TG血症を伴ったIV型およびIIb型高脂血症に第一選択である。本系統薬剤(クリノフィブレート、ベザフィブレート、フェノフィブレート)の作用は、超低比重リポ蛋白(VLDL)の肝における合成抑制、VLDLの異化促進作用が主なものである。HDL-Cの上昇も認められる。強力なコレステロール低下作用、スタチンに匹敵し得る冠動脈イベント抑制作用の報告がある<sup>3)</sup>。低HDL-C血症は重要な危険因子で、フィブレート系薬剤投与が考慮される。HDL-C単独低下症のみならず、動脈硬化惹起性のリポ蛋白

表1 各種高脂血症治療薬の効果

分類	LDL-C	TC	TG	HDL-C	一般名
HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)	↓↓↓	↓↓	↓	↑	プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム
フィブレート系薬剤	↓	↓	↓↓↓	↑↑↑	ベザフィブレート、フェノフィブレート
陰イオン交換樹脂	↓↓	↓	—	↑	コレステチミド、コレステラミン
EPA	—	—	↓	—	イコサペント酸エチル
ニコチン酸誘導体	↓	↓	↓↓	↑	ニコモール、ニセリトロール
プロブコール	↓	↓	—	↓↓	プロブコール
デキストラン硫酸ナトリウムイオウ	↓	↓	↓	↑	デキストラン硫酸ナトリウムイオウ

EPA: イコサペント酸エチル、LDL-C: LDL コレステロール、TC: 総コレステロール、TG: トリグリセリド、HDL-C: HDL コレステロール

であるsmall dense LDLやレムナント粒子の出現に対しても、フィブラート系薬剤が最も強力である。なお、スタチンとの併用は原則禁止である。

クリノフィブラート以外は、腎排泄性のため腎機能障害者では骨格筋障害が出現しやすい。また、ワルファリンの作用増強もあるので注意する。インスリン感受性増強の報告もあり、経口血糖降下薬、インスリン使用中の糖尿病患者ではまれに低血糖を起こすこともある。

### 3. 陰イオン交換樹脂

陰イオン交換樹脂のコレスチラミンやコレスチミドは、コレステロールの代謝産物である胆汁酸の小腸からの再吸収を阻害することにより肝のコレステロール需要を高め、肝細胞のLDL受容体を増加させて血清LDLコレステロールを低下させる。さらに、スタチンとの併用で肝でのLDL受容体増加作用を増強する。

### 4. イコサペント酸エチル製剤

本剤の特徴は、血小板におけるアラキドン酸カスケードをブロックして血小板凝集抑制をもたらし、血栓形成を防止することにある。また、肝でのVLDL合成を抑制することにより血清TG値や総コレステロール(TC)値を低下させる。Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) 試験では、スタチンにイコサペント酸エチル(EPA)製剤を併用することでさらにLDL-Cを低下させ、冠動脈イベントの抑制効果もあることが証明された<sup>4)</sup>。EPAは青身の魚に多く含まれる脂肪酸であり、長期に摂取しても安全性に問題はないとされているが、抗血小板作用を有するため出血傾向例では慎重に投与する。

### 5. ニコチン酸系製剤

わが国ではニコチン酸誘導体であるニセリトロール、ニコモール、ニコチン酸トコフェロールなどが使用されている。肝におけるVLDL合成低下が主な作用であり、II b型の高脂血症患者が適応となる。コレステロール低下作用はそれほど強くないが、ユニークな作用として動脈硬化促進因子と考えられるリポ蛋白[Lp(a)]の低下作用が報告されており、高Lp(a)血症に選択的に利用できる。耐糖能悪化、消化性潰瘍の活動化、尿酸上昇など

に注意する。顔面紅潮もあるがアスピリンとの併用で抑制されるので、動脈硬化予防の面からも勧められる。強いLDL-C低下作用を持つスタチンと、中性脂肪を低下させHDLを上昇させるニコチン酸の併用療法は、スタチン単独療法でLDL-Cがガイドラインの目標値に到達しない例や高TG血症を合併した例に非常に有効である。冠動脈疾患の予防についても効果が認められている<sup>5)</sup>。

### 6. プロブコール

プロブコールの適応は高コレステロール血症(原発性ならびに続発性高コレステロール血症)であり、高TG血症には有効ではない。FHで黄色腫やアキレス腱肥厚の強い症例、すでに狭心症や心筋梗塞を有する症例の二次予防に適している<sup>6)</sup>。

### 7. デキストラン硫酸ナトリウムイオウ

デキストラン硫酸ナトリウムイオウは、リポ蛋白リパーゼや肝性トリグリセリドリパーゼ活性を高めてVLDLや中比重リポ蛋白(IDL)の異化を促進する作用を持ち、高VLDL血症がよい適応となるが、軽度の高カイロミクロン血症にも有効である。抗凝固作用を有するため、出血傾向例では慎重に投与する。ワルファリンカリウムの作用増強もあり、併用には注意する。

## 現在承認申請中の新薬

近日発売予定のezetimibe(シェリング・プラウ)は、空腸の腸細胞の刷子縁に局在するNiemann Pick C1 like 1(NPC1L1)に作用してコレステロール吸収を抑制する。小腸においてコレステロールの吸収だけを選択的に阻害するため、ビタミンの吸収障害などは認めないとされている。ezetimibe 10mg/日の投与では、LDL-Cの低下率は20%弱に過ぎないが、副作用でスタチンを使えない症例への使用が期待される。またezetimibeをスタチンと併用すると、LDL-Cはスタチン単独投与時よりさらに低下する<sup>7)</sup>。同じLDL-C低下率を得るのにスタチンの用量を増やすと、横紋筋融解症を含む合併症の頻度が高まる危険性がある。一方、スタチンとezetimibeの併用療法は、安全かつ確実にLDL-Cを低下させることができる。

## 現在開発中の薬剤

現在開発中の薬剤の概要を以下に示す。

### 1. CETP 阻害性高脂血症治療薬 torcetrapib (Pfizer社)

コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) は血漿糖蛋白であり、HDL-CがLDL-Cへ転換するのを促進するが、本剤はこの化学反応を阻害することでHDL-Cを増加させる。Pfizer社がアトルバスタチンとの配合剤の臨床試験 (phase III) を欧米で進めている。CETP欠損症で動脈硬化が多いという報告があり、CETP阻害薬の使用については慎重な意見もある。

### 2. MTP 阻害薬

ミクロソームトリグリセリド転送蛋白 (MTP) は主に肝と小腸に認められ、アポB含有リポ蛋白の合成に必要な細胞内蛋白である。MTP阻害薬は、アポB含有リポ蛋白の合成を阻害しリポ蛋白の分泌を減少させて血清脂質を改善する。

### 3. PPAR $\alpha$ 作動薬

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR)  $\alpha$  に対する作動薬は、脂質低下とコレステロール逆転送経路の活性化によってHDL-C上昇作用を有し、また動脈硬化を抑制する。

### 4. ACAT 阻害薬

肝や小腸・副腎・マクロファージなどの細胞内に存在する acylcholesterol-acyltransferase (ACAT) を阻害し、リポ蛋白の放出を抑制して血中コレステロールを低下させるほか、血管壁に直接作用してマクロファージの細胞内へのコレステロールエステル蓄積を阻害し泡沫化を抑制するが、多くの薬剤は効果が不十分なことと副腎毒性の問題で開発が中止されている。

### 5. スクアレン合成酵素阻害薬

スクアレン合成酵素阻害薬はコレステロール合成系で、HMG-CoA還元酵素より下流でコレステロールの合成を阻害する。

## 現状の課題と今後の展望

今日、一般的に用いられている脂質代謝異常の治療法のほとんどはLDL受容体を中心としたLDL

代謝系に作用し、血清LDL-C値の低下を促すものであり、これらの薬剤は粥状動脈硬化抑制作用が実証されている。HDL代謝経路、いわゆるコレステロール逆転送経路の研究が進みSR-BIやATP結合輸送膜蛋白 (ABCA1) が同定されているが、その全容は明らかでなく、HDL代謝系に直接作用する薬剤はいまだ実用化されていない。今後この経路に直接働きかける治療法や、メタボリックシンドロームなどを改善させる高脂血症治療薬の開発が期待される。

## 謝 辞

本稿のご校閲を賜りました、齋藤 康教授に御礼申し上げます。

## 文献

- 1) 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診断基準。日本内科学会雑誌，94：794-809，2005。
- 2) MEGA Study Group：Design and Baseline Characteristics of a Study of Primary Prevention of Coronary Events With Pravastatin Among Japanese With Mildly Elevated Cholesterol Levels. *Circ J*，68：860-867，2004。
- 3) Rubins HB, *et al.*：Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*，341：410-418，1999。
- 4) Yokoyama M, *et al.*：Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia；rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J*，146：613-620，2003。
- 5) Davignon J, *et al.*：Comparative efficacy and safety of pravastatin, nicotinic acid and the two combined in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*，73：339-345，1994。
- 6) Yokoi H, *et al.*：Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty；the Probuco Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol*，30：855-862，1997。
- 7) Feldman T, *et al.*：Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol*，93：1481-1486，2003。

特集 / 見直される生活習慣病

メタボリックシンドローム

# メタボリックシンドロームの概念

横手 幸太郎 齋藤 康

## I. メタボリックシンドロームの歴史

メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性や肥満を背景に脂質代謝異常、血圧の高値、耐糖能障害などが1個人に重なる症候群であり、粥状動脈硬化性心血管病や2型糖尿病の発症リスクが高い病態として昨今世界的に注目されている(図1)。メタボリックシンドロームが脚光を集める背景には、世界的な肥満人口の増加がある。これは20世紀後半の社会的変化により、先進諸国において運動不足や食べ過ぎ(高カロリー・高脂肪摂取)が一般的となったことに起因すると考えられている。

高血圧、高血糖、高尿酸血症など複数の心血管リスクファクターが重積した症例は1920年代から報告されていたようだが<sup>1)</sup>、偶発的な合併として

捉えられることが多く、普遍的な疾患概念の形成には至らなかった。一方、1980年代に入り、IGT(impaired glucose tolerance:耐糖能異常)や2型糖尿病など耐糖能障害をもつ人の多くがインスリン抵抗性を有し、ほかに高血圧、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症などの心血管危険因子を合併しやすいことにReavenが着目し、syndrome X(シンドロームX)として提唱した<sup>2)</sup>。複数のリスクファクターが重積して動脈硬化を促進する病態の背景に、インスリン抵抗性を含む共通基盤の存在を見出したことは慧眼と言うべきであろう。ただし同じ頃、冠動脈造影検査では異常を見出すことができない、冠微小循環の障害を原因とする狭心症に対して、既にシンドロームXという名称が循環器分野より与えられていたことから、これをcardiac syndrome X, Reavenの概念をmetabolic syndrome

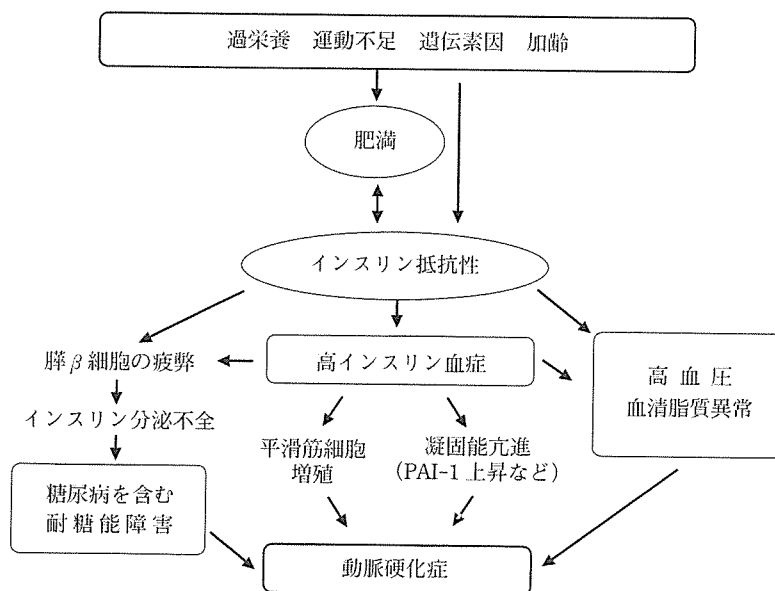


図1 メタボリックシンドロームの病態

Xと呼び分ける必要を生じ、やや紛らわしい側面があった。とはいえ、この metabolic syndrome X という名称が、のちの metabolic syndrome の命名にインスピレーションを与えたことは想像に難くない。

その後、DeFronzo らは、インスリン抵抗性の役割をより重視し、insulin resistance syndrome (インスリン抵抗性症候群) を提唱、2型糖尿病、肥満、高血圧、脂質代謝異常などのリスクファクターと動脈硬化性心血管病が重なり合う病態とした。

この頃、これら代謝性のリスクファクターが重積する共通の基盤として肥満の重要性が認識されるようになった。Kaplan らは上半身肥満、耐糖能障害、高トリグリセライド血症、高血圧という4種のリスクファクターが合併する病態を deadly quartet (死の四重奏) として報告する<sup>3)</sup>。肥満の中でも特に男性に多い上半身肥満の重要性を指摘した点だが、その後の展開に大きな影響を与えている。上半身肥満とはすなわち皮下脂肪でなく腹部内臓脂肪の特異的な蓄積を反映し、Kaplan らはその成り立ちに男性ホルモンの働きが重要と考えた。本邦の松澤らも、独立して内臓脂肪蓄積の病的意義を明らかにし、内臓脂肪症候群として提唱している<sup>4)</sup>。

かくして、その呼び名こそ異なるものの、内臓脂肪、肥満、インスリン抵抗性を基盤として複数のリスクファクターが重積し、相乗的に冠動脈性心疾患の発症リスクを高める病態の存在が広く認められてきたのである。

## Ⅱ. 欧米で提唱されたメタボリックシンドロームの診断基準

このような状況のもと、1998年にWHOがこれらの考え方を metabolic syndrome (メタボリックシンドローム) として統一する提言を行った<sup>5)</sup>。WHOによるメタボリックシンドロームは、①2型糖尿病、IGTかIFG (impaired glucose tolerance)、インスリン抵抗性のいずれかを呈し、さらに②血圧高値、高トリグリセライド血症、中心性肥満 (内臓肥満)、微量アルブミン尿のどれか二つを合併するものを指す。すなわち、インスリン抵抗性と耐糖能障害に重きを置いた基準であった。この提言では、メタボリックシンドロームを心血管病のハイリスクグループとして位置づけると共に、糖尿病を合併していないメタボリックシ

ンドロームは将来2型糖尿病を発症する危険性が極めて高い病態であることに注意を喚起した。と同時に、この基準が発展途上にあることを自ら認め、中心性肥満、インスリン抵抗性、高インスリン血症などに関する国際的なコンセンサスの形成を将来の課題として挙げている。

これに対して、米国NCEP (National Cholesterol Education Panel) によるATPⅢ (Adult Treatment Panel Ⅲ) も独自の立場でメタボリックシンドロームの診断基準を打ち出した。ATPⅢは冠動脈性心疾患発症に最も寄与する要因としてLDLコレステロールを挙げているが、LDLコレステロールの値によらず心血管イベントを増加させるリスク増強因子 (risk enhancer) としてメタボリックシンドロームを位置づけている。ATPⅢの基準では、①腹部肥満、②高トリグリセライド血症、③低HDLコレステロール血症、④高血圧、⑤空腹時高血糖のうち3つ以上を併せもつ場合をメタボリックシンドロームと定めている。さらに、本病態は血栓形成や炎症を促進しやすいことも付記されている。WHO基準に比べると、診断における糖代謝異常の比重が低く抑えられ、本病態を単純にリスクファクターの集合体ととらえた感がある。すなわち、シンドロームXの登場後にわが国でしばしば唱えられた“マルチプルリスクファクター症候群”に近い趣旨といえよう。とはいえ、本基準に基づいて診断されたメタボリックシンドロームも、心血管病だけでなく2型糖尿病発症のハイリスク群であることが実証されており、各種メタボリックリスクファクターと糖代謝の深い関連性を改めて認識させられる。

## Ⅲ. メタボリックシンドロームにみられる地域・民族差

メタボリックシンドロームという同じ名称に対して、WHOとATPⅢが異なる診断基準を用いることは当然混乱をきたしうる。片方の基準ではメタボリックシンドロームと診断され、もう一方の基準を用いばそうでない、という症例が少なからず現れるのである。これまでの議論から明らかかなように、メタボリックシンドロームの診断的意義は、心血管病あるいは2型糖尿病のハイリスクグループを特定し、その予防に役立てることにある。そのような観点で2つの基準を比較すると、例えばフィンランド人男性を対象とした場合にはATPⅢに比べてWHO基準の方が心血管病の発

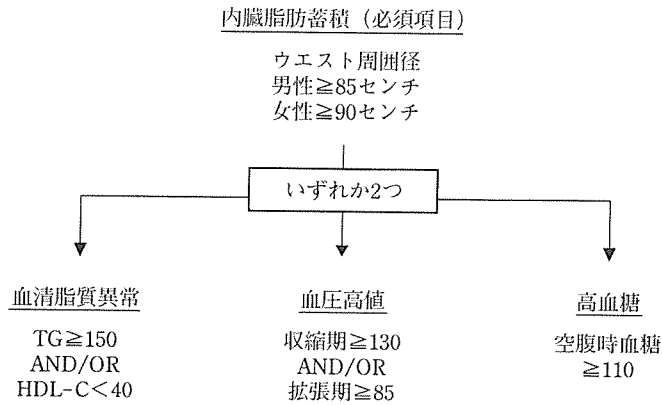


図 2 わが国におけるメタボリックシンドロームの診断基準

症予測により有効であり<sup>6)</sup>、逆にサン・アントニオ研究の対象群では ATPⅢが勝ることなどが示されている。もっとも、心血管病や2型糖尿病の発症に関連する遺伝的背景や環境要因の多様性、さらに民族間あるいは同一民族内でもインスリン抵抗性の程度が様々であることなどを考えると、これは決して不思議なことではない。

このような状況を受け、IDF (International Diabetes Federation) は、どの民族にも通用する実用性を重視したメタボリックシンドロームの診断基準を提案した<sup>7)</sup>。これはウエスト周囲径の測定による内臓肥満の存在を必要条件とし、高トリグリセライド血症、低 HDL コレステロール血症、血圧高値、空腹時高血糖のどれか2つを満たすものをメタボリックシンドロームとした。内臓肥満の検出に用いるウエスト周囲径の基準値を、ヨーロッパ系、南アジア系、中国、日本、中東アメリカ系、アフリカ系、中近東それぞれの民族ごとに分けたことに特徴があり、ヨーロッパ人に比べアジア人は肥満が高度でなくとも2型糖尿病を発症することに配慮した結果といえる。

一方、わが国でも日本内科学会を中心に、日本人を対象としたメタボリックシンドロームの診断基準が作成・発表されたことは周知の通りである(図2)<sup>8)</sup>。近年、分子生物学的知見も含め、明らかにされつつある内臓脂肪組織の機能的重要性を鑑み、本基準では“内臓脂肪蓄積”をメタボリックシンドローム病態の最上流因子として位置づけている。したがって、ウエスト周囲径による内臓肥満をその診断の必須項目とし、さらに脂質代謝異常、血圧高値、空腹時高血糖のうち2項目を満たせば診断確定に至る。閉経前の女性に見られる

肥満は皮下脂肪型がほとんどであることから、内臓脂肪蓄積のスクリーニングに用いるウエスト周囲径を“男性85cm以上”に対して“女性90cm以上”と、女性でより高値に設定したことも、わが国の診断基準の特徴である。

最近、新たに公表された ATPⅢによるメタボリックシンドローム診療指針修正版(2005年)では、腹部肥満の重要性を認識しながらも、単一の要因に重きを置かず、また実地診療における診断プロセスの単純化を目的として、肥満を初めとする各リスクを均等に扱う姿勢を貫いている<sup>9)</sup>。ここでいう“腹部肥満”では、内臓脂肪蓄積と皮下脂肪蓄積の区別を明確化していない点もユニークといえる。このように、“メタボリックシンドローム”の概念は、いまだ世界的に統一されているとは言えず、今後の動向が注目される。

シンドローム X に端を発し、現在のメタボリックシンドロームに至った流れの概略を図3に表す。

#### IV. 今後の課題

最近、米国糖尿病学会ならびにヨーロッパ糖尿病研究学会から、メタボリックシンドロームの概念に対して疑問を投げかける論文が発表された<sup>10)</sup>。それは WHO と ATPⅢによる診断基準に触れ、ある種の心血管リスクファクターが重積しやすい事実は認めながらも、その病因の解明が不完全であるとして、単一の“シンドローム(症候群)”として扱うのは時期尚早と指摘するものであった。また欧米の疫学研究者の間には、メタボリックシンドロームという臨床診断の有用性を疑問視する声も根強い。

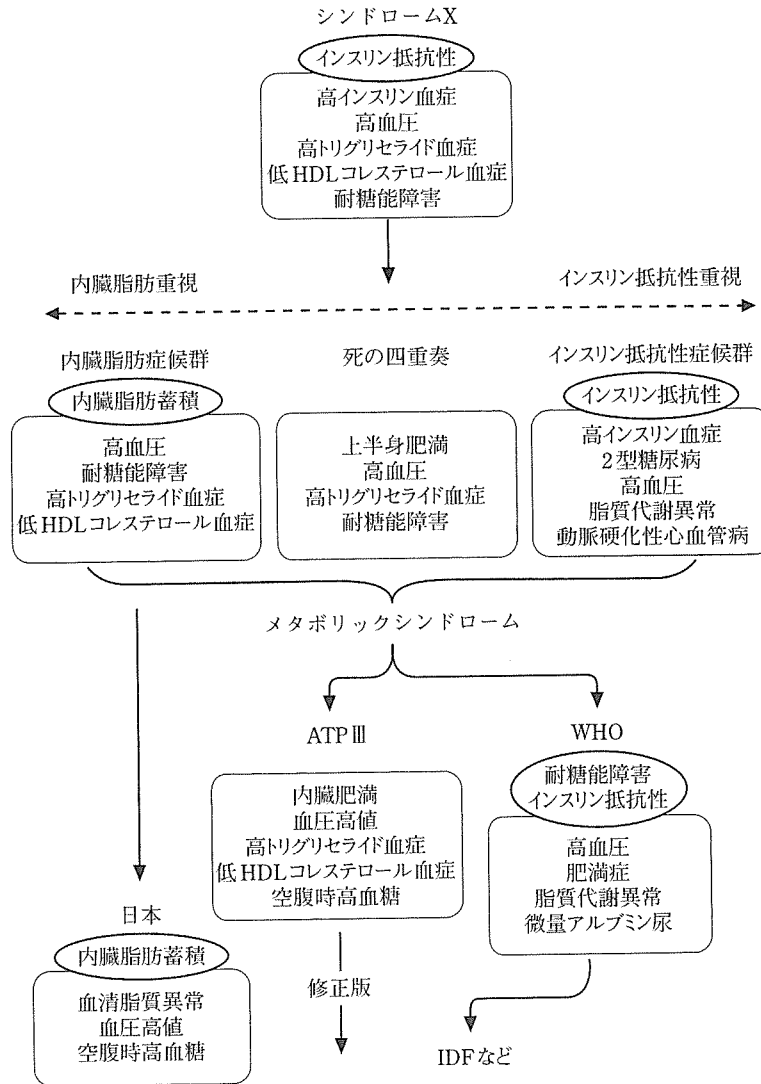


図 3 メタボリックシンドロームの概念成立の系譜

これらはいずれも、今後メタボリックシンドロームの概念が完成されていく過程で乗り越えなければならない課題と考えられる。内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性がメタボリックリスクファクターの重積をもたらす機序、民族や個人により合併しやすいリスクファクターの種類に差異がみられることなどについても、その原因がすべて明らかになったわけではない。その全容の解明には、基礎・臨床の両面から、さらに多くのデータ集積が必要である。メタボリックシンドローム発症の根幹に高カロリー・高脂肪摂取、運動不足、遺伝的要因、加齢の関与があることは疑いなく、食事・運動を中心とした生活習慣の是正が最も自然かつ理にかなった治療法であるが、病因機序の究明は新しい分子標的療法の開発にもつながる。特に視床下部のインスリン抵抗性とエネルギー代

謝・食欲など中枢神経性要因へのアプローチもメタボリックシンドロームの成立を考える上で重要となろう。

メタボリックシンドロームの診断的意義は、患者の心血管病あるいは2型糖尿病発症リスクが、①メタボリックシンドロームでない者に比べてどの程度高まるのか、②メタボリックシンドロームに対する介入により実際に軽減されるか、の2点に尽きるであろう。WHO, ATPⅢ, そしてわが国の診断基準のいずれについても、今後実施が予想される前向き研究の成績からフィードバックを受けるべきであり、その結果としてより良い基準に進化することが期待される。

最後に、内臓脂肪蓄積およびインスリン抵抗性を促進する普遍的な要因の一つとして“加齢”がある。世界的にも例をみない速度で社会の高齢化



が進むわが国は、近い将来メタボリックシンドローム様病態をもつ老人を多数抱える可能性がある。少なくとも現在、高齢者のメタボリックシンドロームがその生命予後やQOL（生活の質）にどのような影響を及ぼすかは不明であり、医療経済的な観点からもその診断の意義と適切な治療法の確立が重要と考えられる。

文 献

- 1) Kylin, E.: Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizin, 44: 105-127, 1923.
- 2) Reaven, G.: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37: 1595-1607, 1988.
- 3) Kaplan, N. M.: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med, 149: 1514-1520, 1989.
- 4) Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., Kotani, K., Keno, Y., Kobayashi, T., Tarui, S.: Simple estimation of ideal body weight from body mass index with the lowest morbidity. Diabetes Res Clin Pract, 10(Suppl 1): S159-164, 1990.
- 5) Alberti, K. G., Zimmet, P. Z.: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med, 15: 539-553, 1998.
- 6) Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J. et al.: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA, 288: 2709-2716, 2002.
- 7) International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April, 2005: [http://www.idf.org/webdata/doc/Metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/doc/Metac_syndrome_def.pdf)
- 8) 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, 94: 794-809, 2005.
- 9) Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C. Jr., Spertus, J. A., Costa, F.: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, 112: 2735-2752, 2005.
- 10) Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E., Stern, M.: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 28: 2289-2304, 2005.

## I. 総論

メタボリックシンドロームにおける  
動脈硬化性疾患発症とその予防対策

Atherosclerotic vascular disease and its prevention in metabolic syndrome

横手幸太郎 齋藤 康

**Key words** : メタボリックシンドローム, 動脈硬化性疾患, 糖尿病, コレステロール, 生活習慣改善1. 動脈硬化性疾患とメタボリック  
シンドローム

心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患(または心血管病)は, 我が国における死因の3割を占める。1990年代までは, 粥状動脈硬化の発症と進展をもたらす危険因子としてコレステロールが最重要視されてきたが, 画期的なLDL低下薬剤であるスタチンの登場などにより, 一般に高コレステロール血症は制御可能な対象と考えられるようになった。一方, 肥満や耐糖能障害を抱える人口の爆発的増加と関連し, コレステロールに取って代わる動脈硬化の危険因子として昨今世界的に注目されているのがメタボリックシンドロームである。

我が国では, 粥状動脈硬化との関連が特にクローズアップされているメタボリックシンドロームだが, 糖尿病を合併していないメタボリックシンドローム患者の場合, 将来の2型糖尿病の発症リスクが特に高いことでも知られる<sup>1,2)</sup>。Sattarらによれば, メタボリックな危険因子を3個重ね持つ患者の心血管病発症リスクは危険因子を持たない者の約3倍であったが, 糖尿病を発症するリスクも約7倍に上った<sup>3)</sup>。糖尿病もまた動脈硬化の重要な危険因子であることを考えれば, メタボリックシンドロームは, 直接

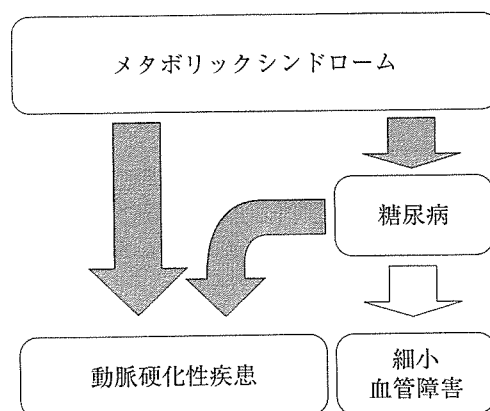


図1 メタボリックシンドロームと心血管疾患

メタボリックシンドロームは, 粥状動脈硬化および糖尿病の発症リスクが高い病態として世界的に注目されている。糖尿病もまた動脈硬化の重要な危険因子であることから, メタボリックシンドロームは直接的あるいは糖尿病の発症を通じて心血管疾患を生じやすい病態ととらえることができる。

的あるいは糖尿病の発症を通じて動脈硬化性疾患を生じやすい病態ととらえることができる(図1)。

具体的には, これまでに欧米で行われた様々な臨床研究から, メタボリックシンドロームと診断される者はそうでない者に比べ, 心血管死亡が1.6-2.5倍, 総死亡にして1.2-1.5倍程度高いことが報告されている<sup>2,4,5)</sup>。我が国でも端野・壮警町研究により, 対象となった40歳以

Koutaro Yokote, Yasushi Saito: Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Chiba University Hospital  
千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科

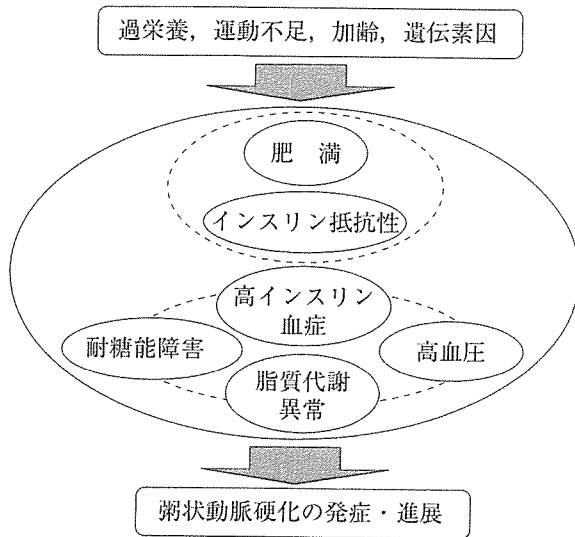


図2 メタボリックシンドロームの病態

メタボリックシンドロームが血管障害を生じる機序としては、肥満やインスリン抵抗性とその下流に位置づけられる耐糖能障害、脂質代謝異常、高血圧など、複数の動脈硬化危険因子の重積が重要と考えられている。

上の男性 808 人のうち 21% が日本のメタボリックシンドローム診断基準<sup>6)</sup>を満たし、8 年間の観察で非メタボリックシンドローム群に比べて 1.8 倍の高率で心血管イベントを発症したことが示されている<sup>6)</sup>。

## 2. メタボリックシンドロームによる粥状動脈硬化促進機序

メタボリックシンドロームは、現代人に特有の運動不足と食べ過ぎ(特に動物性脂肪の過剰摂取)に加齢や遺伝的要因が影響し、腹部肥満やインスリン抵抗性を招来、脂質代謝や糖代謝、血圧などに破綻を来す結果、一個人に複数の動脈硬化危険因子が重積する状態である(図2)。各危険因子は、それぞれ以下に述べるような機序を介して血管障害にかかわると考えられている。

### a. 脂質代謝異常

メタボリックシンドロームにみられる典型的な血清脂質異常は、高トリグリセリド(TG)血症や低HDLコレステロール(HDL-C)血症である。高LDLコレステロール(LDL-C)血症を合併することもあるが、本シンドロームの診断に

は必須ではない。高TG血症は一般的には血中VLDL(超低比重リポ蛋白)の増加を反映するが、肥満やインスリン抵抗性を背景とする場合は動脈硬化惹起性の高いレムナトリポ蛋白も増えていることが多い。レムナトリポ蛋白は動脈壁でマクロファージの泡沫化をもたらすほか、内皮機能の障害にも寄与することが報告されている。また、血中LDL-Cの値が正常範囲でも、small dense LDLといった動脈硬化促進性の高い粒子が相対的に増加しやすい。更に、低HDL-C血症を伴う場合には、血管壁からのコレステロール引き抜きや抗酸化作用といったHDL粒子の抗動脈硬化的効果が発揮されにくく、より粥状動脈硬化が促進されることとなる。

### b. 高血糖

糖尿病発症の有無によらず、耐糖能障害は動脈硬化の促進要因として知られる。持続する高血糖は、動脈壁細胞におけるプロテインキナーゼC経路、ヘキソサミン経路、ポリオール経路などの活性化や酸化ストレスの亢進をもたらす<sup>7)</sup>。また、低分子量G蛋白Rhoの活性化を通じて動脈硬化促進性蛋白の発現増加に寄与することも報告されている。食後高血糖に代表される一過性高血糖も心血管疾患の独立した危険因子であることが明らかになっているが、その機序の一つに内皮機能の変化と血管壁への炎症細胞浸潤の促進が指摘されている。

### c. 高血圧

高血圧は、一般的に血管壁への物理的障害を介して動脈硬化促進的に働くと考えられている。メタボリックシンドロームに合併する場合には、特に血管壁のレニン・アンジオテンシン系の賦活化が想定されている。

### d. インスリン抵抗性と高インスリン血症

インスリン抵抗性は、代償性の高インスリン血症を介した細胞増殖や炎症惹起作用、あるいは血管壁におけるインスリン抵抗性そのものの性質として、動脈硬化を促進することが示唆されている。近年、高インスリン血症に付随する高Cペプチド血症が血管壁の炎症機転にかかわることも報告された<sup>8)</sup>。

### e. 内臓脂肪蓄積

TGを蓄積して肥大化した脂肪細胞は、TNF- $\alpha$ 、レジスチン、PAI(plasminogen activator inhibitor)-Iといった炎症、インスリン抵抗性、血液凝固促進性因子を分泌し、また、抗動脈硬化・抗糖尿病作用を持つアディポネクチンの産生が低下する。これらの液性因子の働きを通じ、内臓脂肪の蓄積は、脂質代謝異常、耐糖能障害、高血圧に影響を及ぼすほか、直接動脈硬化巣に働くことが想定されている。

## 3. ハイリスク群を特定する手段としてのメタボリックシンドロームの意義

インスリン抵抗性と耐糖能障害を基盤に、高血圧、高TG血症、低HDL-C血症などの心血管危険因子を合併しやすい病態としてReavenがシンドロームXを提唱して以来、死の四重奏(deadly quartet)、内臓脂肪症候群、インスリン抵抗性症候群(insulin resistance syndrome)など、病因論を重視した幾つかの概念が提唱されてきた。その後WHOおよび米国NCEP(National Cholesterol Education Program)/ATP III(Adult Treatment Panel III)によりメタボリックシンドロームとして概念の統一が図られた<sup>10)</sup>。特に後者は、メタボリックシンドロームを構成する各危険因子を均等に扱い、その簡便性から日常診療においても使いやすく、心血管疾患の発症を客観的に予測する尺度としての期待がより高まった感がある。また、IDF(International Diabetes Federation)<sup>10)</sup>や我が国の基準では内臓脂肪の蓄積を病態の最上流要因としてとらえていることから、ウエスト周囲径という簡便な指標を用いることで、日常診療において生活習慣へ介入する対象としての意義がより明確化した(図3)。

ただし、先述の端野・壮瞥町研究でも、NCEP/ATP IIIの診断基準を用いると対象者に占めるメタボリックシンドローム患者の割合が25.3%(日本の基準では21%)と上昇し、心血管イベントの発症も非メタボリックシンドローム群に対して2.2倍(日本の基準の場合は1.8%)と、より高くなることが報告されている<sup>11)</sup>。したが

って、心血管病の発症など‘アウトカム’の予測に対する有用性を最重要と考えるならば、より感度と特異度の高い、更に日本人に適した‘メタボリックシンドローム’を探求する必要がある。

## 4. メタボリックシンドロームを通じた動脈硬化性疾患の予防対策

### a. 生活習慣改善の重要性

これまで述べてきたように、メタボリックシンドロームへの介入の目的は動脈硬化性疾患や2型糖尿病の発症予防にあり、運動不足や食べ過ぎと肥満の是正、つまり‘生活習慣の改善’が最も重要な手段となる。

DPP(Diabetes Prevention Program)は、耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)を有する者を対象として、生活習慣への介入またはメトホルミンの投与を行い、2型糖尿病の発症抑制に対する効果を検討した研究である<sup>12)</sup>。その結果によれば、減量(体重の7%減少と維持)と運動(週150分以上)の組み合わせによる生活習慣への介入は、約3年の観察期間に、コントロールに比べて糖尿病の発症を58%減少させた。後の解析によれば、対象者の半数がメタボリックシンドロームであったと報告され<sup>13)</sup>、生活習慣改善群では38%がメタボリックシンドロームを解消することができた。

メタボリックシンドロームの病態の中心に位置する腹部内臓脂肪は、様々な代謝性リスクをもたらす一方、運動や食事療法に反応して減少しやすいことも知られている。生活習慣の改善や肥満の解消は、患者および指導する医師の双方にとって最も難しい作業の一つだが、我が国やIDFのメタボリックシンドローム診断基準の主要項目としてウエスト周囲径の数値が含まれたことは、治療介入の効果を簡便に把握する目的にも有用であると考えられる。

### b. 危険因子への介入

脂質代謝異常、糖尿病または高血圧を併せ持つメタボリックシンドローム患者の場合は、生活習慣への介入に加え、これら危険因子を一つ一つ丁寧に管理することが要求される。厳密に

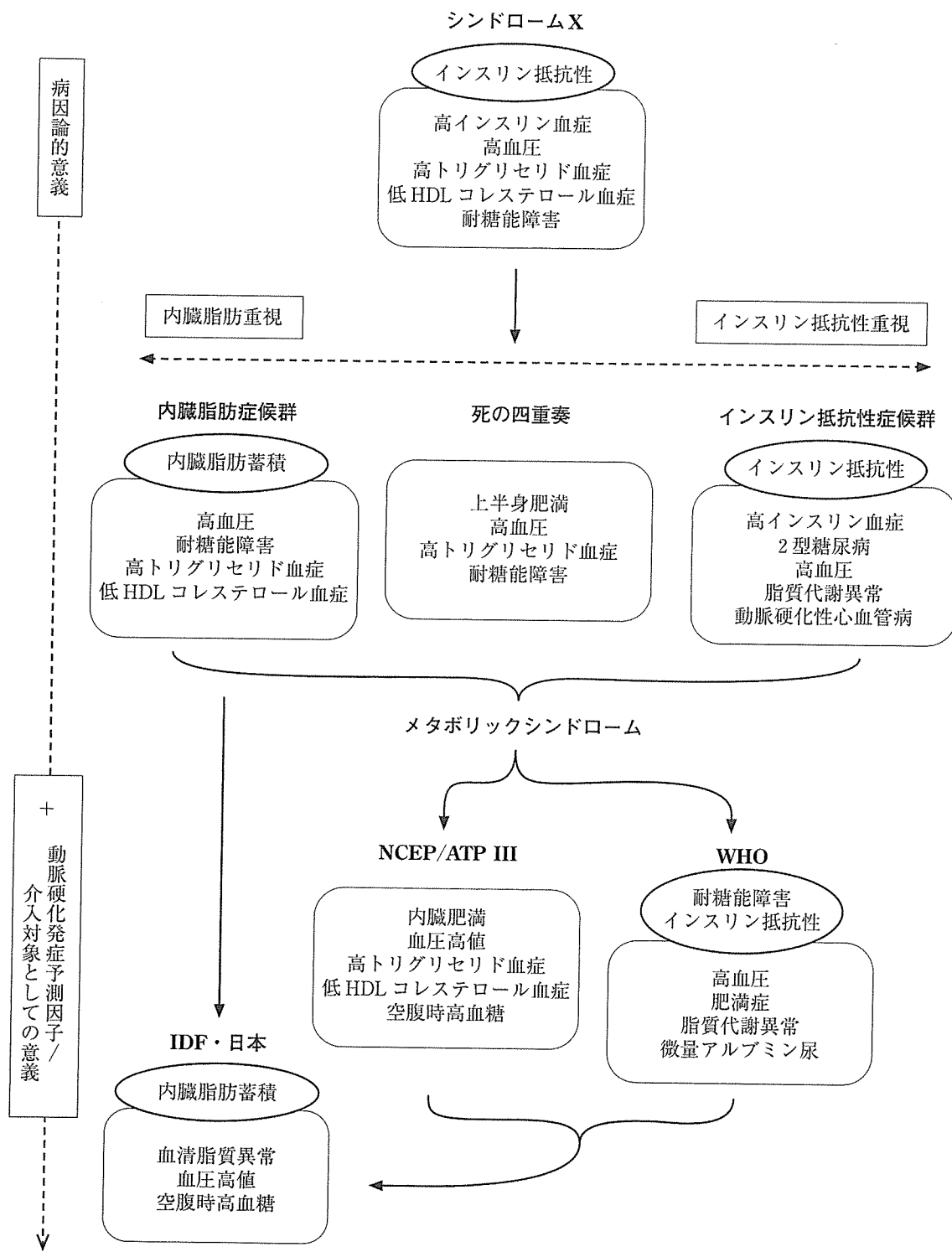


図3 メタボリックシンドロームの概念形成の流れ

シンドローム Xとして、Reavenがインスリン抵抗性のもとに複数の動脈硬化リスクの重積を唱えて以来、内臓脂肪症候群、死の四重奏、インスリン抵抗性症候群など、病因論を重視した幾つかの概念が提唱されてきた。その後メタボリックシンドロームとして統一が図られ、特にシンドロームを構成する危険因子を均等に扱ったNCEP/ATP IIIの登場以来、心血管疾患の発症を客観的に予測する尺度としての期待がより高まった感がある。また、IDFや我が国の基準では内臓脂肪の蓄積を病態の最上流要因としてとらえていることから、ウエスト周囲径という簡便な指標を用いることで、日常診療において生活習慣へ介入する対象としての意義がより明確化した。

は、メタボリックシンドローム患者を対象として薬物介入による心血管イベント抑制効果を検証した成績はまだ十分に蓄積されていない。しかし、少なくともシンバスタチンを用いた 4S やベザフィブラートを用いた BIP 研究のサブグループ解析などで、脂質危険因子への介入の有用性が示唆されている<sup>14,15)</sup>。メタボリックシンドロームの診断基準には LDL-C が含まれていないものの、スタチンによる介入が心血管リス

ク軽減に有効であることは興味深く、ATP III においても薬物治療の第一選択とされている。このほか、ARB(アンジオテンシン II 受容体拮抗剤)や ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害剤を用いたレニン・アンジオテンシン系への介入やチアゾリジン誘導体によるインスリン感受性の改善も、その作用機序から有用性が期待され、大規模臨床試験による実証を待つ状況といえよう。

## ■ 文 献

- 1) Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539-553, 1998.
- 2) Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of evidence. *Diabetes Care* 28: 1769-1778, 2005.
- 3) Sattar N, et al: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108: 414-419, 2003.
- 4) Hunt KJ, et al: National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 110: 1251-1257, 2004.
- 5) Isomaa B, et al: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24: 683-689, 2001.
- 6) 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.
- 7) 横手幸太郎, 齋藤 康: 大血管症の分子機構. 現代医療 35: 2103-2110, 2003.
- 8) Marx N, et al: C-peptide colocalizes with macrophages in early arteriosclerotic lesions of diabetic subjects and induces monocyte chemotaxis in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 540-545, 2004.
- 9) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: 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.
- 10) International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April, 2005. ([http://www.idf.org/webdata/doc/Metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/doc/Metac_syndrome_def.pdf))
- 11) Takeuchi H, et al: Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men—the Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res* 28: 203-208, 2005.
- 12) Knowler WC, et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
- 13) Orchard TJ, et al: The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the diabetes prevention program randomized trial. *Ann Intern Med* 142: 611-619, 2005.
- 14) Pyorala K, et al: Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 27: 1735-1740, 2004.
- 15) Tenenbaum A, et al: Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 165: 1154-1160, 2005.

## Werner 症候群とメタボリックシンドローム

Werner syndrome and metabolic syndrome

横手幸太郎

**Key words** : Werner 症候群, 早老症, ヘリカーゼ, lamin A, 老化

### 1. Werner 症候群とは

Werner 症候群は, 1904 年ドイツの眼科医 Otto Werner により '強皮症を伴う白内障の一例' として初めて報告された代表的な遺伝的早老症である。臨床症状として, ①低身長, ②皮膚の萎縮・角化・潰瘍, ③四肢の筋・脂肪組織の萎縮, ④毛髪の変化(白髪・禿頭), ⑤音声の変化(高調性嗄声), ⑥白内障, ⑦高インスリン血症を伴う耐糖能異常, ⑧性腺機能低下, ⑨軟部組織石灰化, ⑩悪性腫瘍合併, ⑪骨粗鬆症, などが知られ<sup>1)</sup>, 毛髪変化をはじめとする早老様徴候が 20 歳頃からみられるようになる。本症候群は常染色体劣性の遺伝形式をとり, 第 8 染色体短腕に位置する RecQ 型 DNA ヘリカーゼ (WRN ヘリカーゼ) のホモ接合型遺伝子変異が原因である<sup>2)</sup>。DNA ヘリカーゼの異常に起因する疾患としては, ほかに Bloom 症候群, Cockayne 症候群, Rothmund-Thomson 症候群, 色素性乾皮症などがある。

我が国における Werner 症候群の頻度は 100 万人に 1-3 人といわれ, これまでは主に近親婚の多い地域で報告されてきた。しかし, 神奈川県内で行われた研究によると, 対象となった一般住民 1,000 人のうち少なくとも 6 人が WRN 遺伝子の変異をヘテロ接合体として保有しており, 単純に計算すれば, 毎年少なくとも 23 人

のホモ接合体(すなわち Werner 症候群患者)が我が国で出生することが予測される<sup>3)</sup>。

### 2. Werner 症候群と早発性粥状動脈硬化

Werner 症候群患者の平均寿命は 47 歳といわれている。その二大死因は間葉系細胞に由来する悪性腫瘍と心筋梗塞であり<sup>1)</sup>, 本症候群では同年代の健常者に比べて粥状動脈硬化が進みやすいと考えられている<sup>4)</sup>。その機序についてはこれまでに様々な報告がある。例えば, 本症候群の患者では低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体の活性低下により動脈硬化の主要危険因子である高 LDL 血症を伴いやすく<sup>5)</sup>, 血栓形成を促進する PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) や白血球接着分子 ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) の可溶型<sup>6)</sup>, 細胞の遊走や増殖に関与するフィブロネクチンなどがいずれも血中で高値を示す<sup>7)</sup>。

また, Werner 症候群はインスリン抵抗性を伴いやすいことから, 代償性の高インスリン血症やそれに引き続いて生じる糖尿病<sup>8)</sup>もまた動脈硬化の進展に寄与すると考えられる。一方, Werner 症候群ではない心筋梗塞患者を対象とした検討から, ある種の WRN 遺伝子多型が, 糖尿病の合併とは無関係に心筋梗塞のリスク増加と関連することも示されており<sup>9)</sup>, 未知の機序を示唆する成績として興味もたれる。

Koutaro Yokote: Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Chiba University Hospital 千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科



図1 Werner症候群患者の外観

a: 46歳, 女性. 年齢に比べ, 頭髪や眉が薄く白い. 鼻尖や口元がとがって見えることから‘鳥様顔貌’と呼ばれる.

b: 52歳, 男性. 体幹に比べて細い四肢が特徴である.

### 3. Werner症候群にみられるメタボリックシンドローム様の病態

#### a. 腹部に限局した脂肪の蓄積

内臓型肥満とインスリン抵抗性を基盤に耐糖能障害, 血圧高値, 脂質代謝異常など複数の代謝性危険因子を合併し, 粥状動脈硬化や糖尿病の発症リスクが高い病態としてメタボリックシンドロームが注目されている. 一般にWerner症候群患者は枝のように細い上下肢を呈し(図1-b), 体格的には‘肥満(body mass index: BMI  $\geq 25$ )’に該当しないことが多い. しかし, 体幹部の脂肪組織は通常保たれているため, 著者らは, 代謝性危険因子の重積と内臓脂肪蓄積の観点からWerner症候群患者を改めて評価することにした.

遺伝子検索により確定診断を得た当院外来通院中のWerner症候群患者5人を対象に検討したところ<sup>10)</sup>(表1), 全例に高トリグリセリド血症, 高インスリン血症とヘモグロビンA<sub>1c</sub>の高値を認め, うち2例は高血圧を合併していた.

BMIは5例中3例が正常範囲, 2例が18.5以下の低値(すなわち‘やせ’)を示し, 肥満はみられなかった. ところが, 臍高部のX線CT撮影による腹部脂肪の評価では, 5例中3例が内臓脂肪面積100cm<sup>2</sup>以上と内臓型肥満に相当し, 残る2例も内臓脂肪/皮下脂肪面積比(V/S比)が0.4を大きく上回った. したがって, これらの患者は絶対的もしくは相対的な内臓脂肪蓄積状態にあると推察された.

#### b. 血中アディポサイトカイン異常とチアゾリジン誘導体の効果

Werner症候群における代謝性危険因子の重積に, 腹部内臓脂肪蓄積との関連が示唆されたため, 病態を理解する目的で, Werner症候群患者の血中アディポサイトカイン濃度を検討した. すると, 本症候群患者では年齢をマッチさせた健常対照者に比べてTNF- $\alpha$ 値が有意に高いこと(図2-a), 糖尿病を発症した本症候群の患者ではアディポネクチン値が著しい低値を示すことがわかった<sup>11)</sup>. すなわちWerner症候群は, インスリン抵抗性と内臓脂肪の蓄積, 耐糖



表 1 Werner 症候群患者の糖・脂質プロファイルと内臓脂肪

症 例	1	2	3	4	5
年齢(歳)/性別	52/男性	57/女性	54/男性	39/女性	46/女性
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21	17 ↓	20	20	17 ↓
高血圧	あり	なし	なし	あり	なし
T-CHO(mg/dl)	353 ↑	297 ↑	163	210	270 ↑
TG(mg/dl)	530 ↑	340 ↑	180 ↑	410 ↑	300 ↑
FPG(mg/dl)	92	98	128 ↑	210 ↑	198 ↑
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.0 ↑	7.2 ↑	6.8 ↑	7.4 ↑	8.4 ↑
空腹時 IRI( $\mu$ U/ml)	20 ↑	28 ↑	70 ↑	14 ↑	28 ↑
内臓脂肪面積(cm <sup>2</sup> )	175 ↑	96	75	134 ↑	112 ↑
V/S比(基準値<0.4)	1.5 ↑	2.2 ↑	2.6 ↑	0.9 ↑	0.7 ↑

BMI: body mass index, V: 内臓脂肪面積, S: 皮下脂肪面積。  
(文献<sup>10</sup>および未発表データより作成)

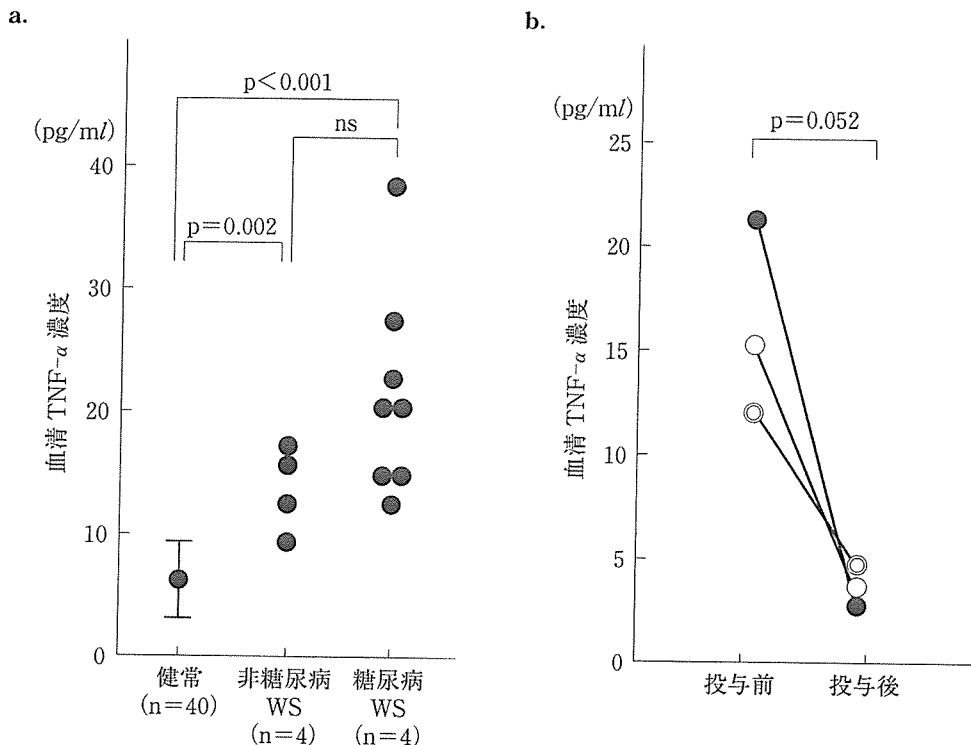


図 2 Werner 症候群患者の血中 TNF- $\alpha$  濃度 (文献<sup>11</sup>および未発表データより作成)

a: Werner 症候群患者 (WS) では, 糖尿病の有無にかかわらず, 健常コントロール (健常) に比べ血中の TNF- $\alpha$  濃度が有意に高値を示した。

b: 糖尿病を合併する Werner 症候群患者 3 症例にピオグリタゾン を 16 週間投与したところ, 血中 TNF- $\alpha$  濃度の低下を認めた。

能障害, 脂質代謝異常と高血圧を合併しやすく, メタボリックシンドロームに類する病態を呈することが明らかとなった。

脂肪細胞の分化を促し, インスリン感受性を

改善させる薬剤として PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) のアゴニストであるチアゾリジン誘導体が用いられている。糖尿病を合併した Werner 症候群患者にピオグリ

タゾン投与し、メタボリックシンドロームの各種コンポーネントに及ぼす影響を検討したところ、インスリン感受性の増加と耐糖能の改善に加え、血清トリグリセリド値、総コレステロール値の低下ならびにHDLコレステロール値の増加がみられた<sup>12)</sup>。またピオグリタゾンは、これらの患者において血清アディポネクチン値の上昇とTNF- $\alpha$ 値の低下(図2-b)をもたらすことも明らかとなった<sup>11)</sup>。

#### 4. 今後の展望

最近著者らは、画像上内臓脂肪の蓄積は認めないが軽度のインスリン抵抗性を示すWerner症候群の若年例(29歳、女性)に遭遇した。最終結論は今後の経過観察に委ねられるが、Werner症候群にみられる複合代謝異常の一次的要因はインスリン感受性の低下にあり、内臓脂肪の増加は代償的高インスリン血症に伴う二次的な変化であることが推察される。WRNヘリカーゼの変異がどのような機序でインスリン抵抗

性をもたらすかは未解明だが、実験的観察事実としてはWerner症候群患者の線維芽細胞において、グルコーストランスポーターGLUT1の細胞膜への移行の障害が報告されている<sup>13)</sup>。

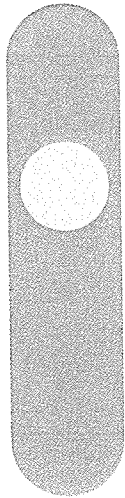
内臓脂肪量の増加とインスリン感受性の低下は、一般的な加齢においても観察される変化である<sup>14)</sup>。近年、Werner症候群と並ぶ代表的な早老症であり、10歳代で心筋梗塞を発症するHutchinson-Gilford症候群の原因がlamin A遺伝子の変異にあると特定された<sup>15)</sup>。lamin Aの変異は、インスリン抵抗性と関連の深い部分的脂肪萎縮症(partial lipodystrophy)の原因としても知られていることから、早老症発生の分子機序に関する研究は、老化-インスリン抵抗性-動脈硬化を結ぶ新たな手がかりを与えてくれることが期待される。

謝辞 ご指導、ご校閲を賜りました齋藤 康教授に感謝申し上げます。

#### ■ 文 献

- 1) Epstein CJ, et al: Werner syndrome: A review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine* 45: 177-221, 1966.
- 2) Yu CE, et al: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 272: 258-262, 1996.
- 3) Sato M, et al: Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. *Lancet* 353: 1766, 1999.
- 4) 森 聖二郎ほか: ウェルナー症候群と動脈硬化. *日老医誌* 25: 486-490, 1988.
- 5) Mori S, et al: Inheritable abnormal lipoprotein metabolism in Werner's syndrome similar to familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 20: 137-142, 1990.
- 6) Murano S, et al: Increased blood plasminogen activator inhibitor-1 and intercellular adhesion molecule-1 as possible risk factors of atherosclerosis in Werner syndrome. *Gerontology* 43(Suppl 1): 43-52, 1997.
- 7) Kanzaki T, et al: Increased plasma fibronectin in Werner syndrome. *Lancet* 339: 1244, 1992.
- 8) Yamada K, et al: All patients with Werner's syndrome are insulin resistant, but only those who also have impaired insulin secretion develop overt diabetes. *Diabetes Care* 22: 2094, 1999.
- 9) Ye L, et al: Association of a polymorphic variant of the Werner helicase gene with myocardial infarction in a Japanese population. *Am J Med Genet* 68: 494-498, 1997.
- 10) Mori S, et al: Enhanced intra-abdominal visceral fat accumulation in patients with Werner's syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 292-295, 2001.
- 11) Yokote K, et al: Dysadipocytokinemia in Werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes Care* 27: 2562-2563, 2004.
- 12) Yokote K, et al: Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J Am Geriatr Soc* 52: 1582-1583, 2004.
- 13) Kausch C, et al: Association of impaired phosphatidylinositol 3-kinase activity in GLUT1-containing vesicles with malinsertion of glucose transporters into the plasma membrane of fibroblasts from a patient with severe insulin resistance and clinical features of Werner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 905-918, 2000.

- 14) Cefalu WT, et al: Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metabolism* 47: 954-959, 1995.
- 15) Eriksson M, et al: Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 423: 293-298, 2003.



## ● 総 説

## 薬 物 療 法

\* 千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科（細胞治療学）

\*\* 同 教授

横手 幸太郎\*      齋 藤      康\*\*

## || 要 旨 ||

メタボリックシンドロームの治療で最も大切なのはライフスタイルの改善だが、現代人の暮らしの中でそれを実践するのは容易でない。また、メタボリックシンドロームは動脈硬化リスクの高い病態であるがゆえに、心血管イベントの発症抑制を目的とした迅速かつ有効な対応が必要となる。本疾患における薬物療法の意義はまさにそこにある。メタボリックシンドロームの病態を考慮した薬物療法について考える。

## はじめに：メタボリックシンドロームの治療目的

メタボリックシンドロームとは、過栄養（高カロリー・高脂肪摂取）、運動不足、加齢や遺伝素因を背景として内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性、耐糖能障害、動脈硬化惹起性リポタンパク異常（以下、脂質代謝異常）、高血圧など複数の動脈硬化危険因子が重積した状態であり（図1）、その治療の主目的は、心血管病の発症リスクを低減させることにある<sup>1)</sup>。したがって、発症の基盤となる生活習慣（ライフスタイル）の改善こそが治療の基本となるわけだが、現代の社会生活では、食べ過ぎを戒め、適度な運動習慣を維持することは決してやさしいことではない。また、動脈硬化リスクの高い病態であるがゆえに、

キーワード：メタボリックシンドローム，インスリン抵抗性，  
マルチプルリスク，集学的治療