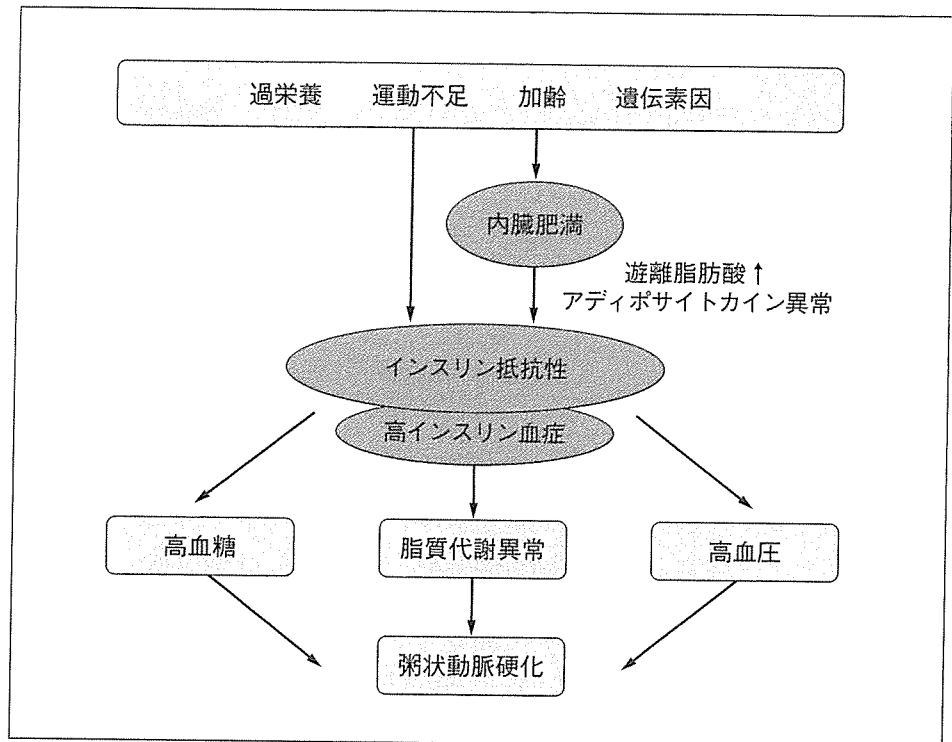


図1 メタボリックシンドロームの病態



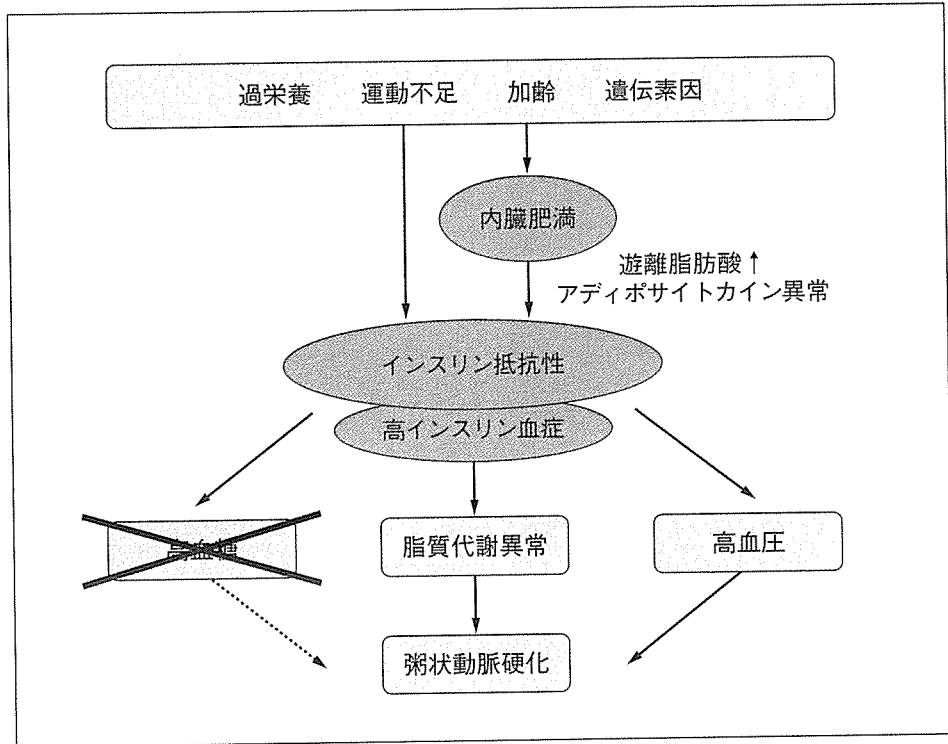
メタボリックシンドロームは、その根本的な原因となる ① 過栄養・運動不足・加齢・遺伝素因などの背景因子、その結果として生じる ② 肥満およびインスリン抵抗性、そして ③ 高血糖（耐糖能異常）、脂質代謝異常、高血圧といった直接的な血管障害因子（危険因子）から構成され、粥状動脈硬化症を促進する。

それを少しでも軽減させるための迅速かつ有効な対応が必要となる。そして、メタボリックシンドロームに対する薬物療法の意義はまさにそこにある。本稿では、メタボリックシンドロームの病態の各要素に着目し、薬物による管理とその有効性について論じる。

マルチプルリスクを標的とした薬物治療の考え方

メタボリックシンドロームは、複数の動脈硬化リスクが重積した状態であることから、その単一リスクの管理に成功しても、他のリスクの管理が十分でなければ、最終的なアウトプットである粥状動脈硬化やその結果として生じる心血管イベントを抑制することが難しい。その好例として、UKPDS の知見が挙げられる²⁾。すなわち、メタボリックシンドロームを示すことが多い2型糖尿病患者において高血糖の管理を徹底した場合、網膜症や腎症など細小血管障害の発症と進展を抑制することはできたが、心筋梗塞や脳卒中の発症を有意に防ぐこ

図2 単一のリスクを管理しただけではメタボリックシンドロームの血管障害は防ぐことができない

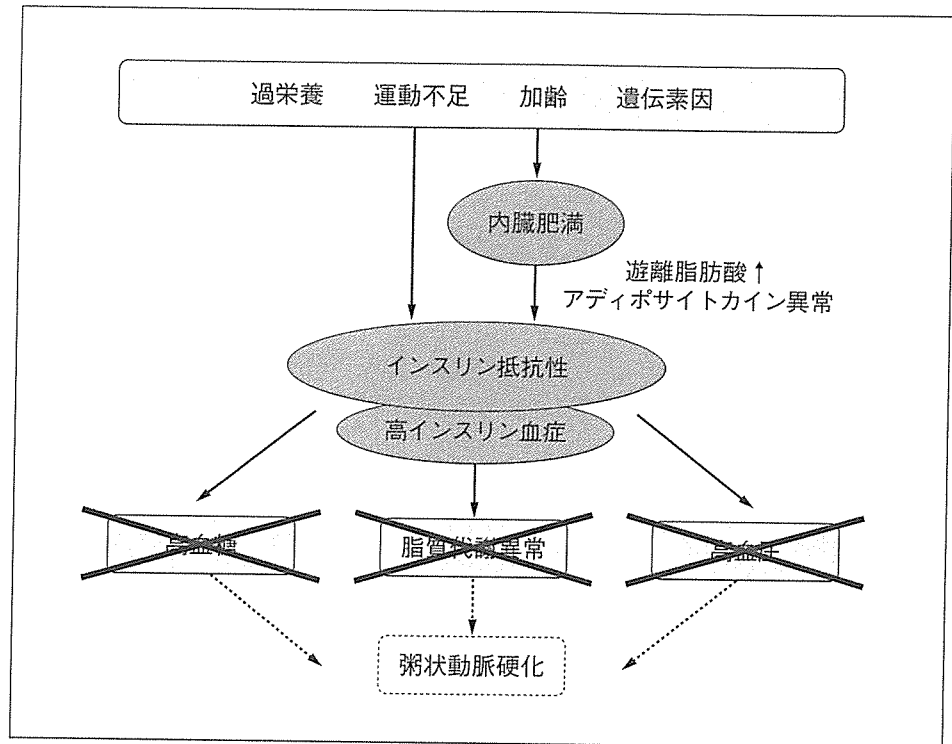


メタボリックシンドロームをリスクの重積という観点でとらえると、例えば“高血糖”だけを是正したところで、最終的なアウトプットである粥状動脈硬化を防ぐことはできない。2型糖尿病患者における高血糖の是正が、細小血管障害を予防することはできても、心血管イベントを抑制しえなかった事実は、このような病態を反映している可能性がある。

とはできなかった。これをメタボリックシンドロームの病態にあてはめて解釈すると図2のようになる。つまり、高血糖だけを抑制しても、脂質代謝異常や高血圧の管理が不十分であれば動脈硬化を予防することはできない。これは1つの考え方に過ぎないが、メタボリックシンドロームや2型糖尿病における動脈硬化の成因を考察するうえで示唆的と思われる。

では、重なるリスクを1つずつ管理すれば心血管イベントを防ぐことができるのだろうか？ Steno-2 study の成績がその答えを暗示していると言えよう³⁾。デンマークで行われたこの臨床研究は、アルブミン尿を伴う2型糖尿病患者 315 人を2群に割り付け、強化集学的療法（以下、強化療法と略）または通常療法のいずれかを実施したものである。ここで言う強化療法とは、全例にアスピリンとアンジオテ

図3 重積する危険因子を標的とした薬物療法



各種の降圧薬，高脂血症治療薬，そして経口血糖降下薬やインスリン製剤を用いることにより，メタボリックシンドロームにみられる複数の危険因子を1つずつ管理することができる。特に，HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）や長時間作用型カルシウム拮抗薬，アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬などの開発により，脂質ならびに血圧の管理は日常診療においても比較的容易となっている。2型糖尿病患者においては，重積するリスクを万遍なく管理することで心血管イベントの有意な抑制を得られることが実証されている。

略語：巻末の「今号の略語」参照

ンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）を投与し，さらに血圧値を130/80 mmHg未満，ヘモグロビンA_{1c}（HbA_{1c}）値を6.5%未満，総コレステロール（TC）値を175 mg/dl未満，トリグリセリド（TG）値を150 mg/dl未満に至らしめるよう生活指導と薬物投与による総合的な治療を施すという徹底したものであった。そのような強化療法にもかかわらず，結果的にHbA_{1c}値は通常療法群との間に有意差をもたらしえなかったのだが，TC値および収縮期血圧値については強化療法群で有意な低下がみられた。このような管理状況のもと，平均7.8年の追跡を経た結果は，強化療法群において心血管イベントが53%抑制されるという衝撃的なものであった。つまり，図3にその概念を示すように，重積するリスクを1つずつ丁寧に管理する努力

を重ねれば、一定以上の効果をもって粥状動脈硬化の進展を抑制できるらしい。

Steno-2 study の強化療法群において血清 TC 値と収縮期血圧値に有意な低下がみられた背景に、薬物療法の有効性があったことは想像に難くない。すなわち、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）に代表される脂質低下薬と、カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）に代表される降圧剤など、副作用が少なく、薬効の強い薬剤の貢献である。

そこで次に、マルチプルリスクを標的とした薬物治療について、もう少し具体的に述べてみたい。

マルチプルリスクを標的とした薬物治療の実際

1. 高血糖（耐糖能障害）

Steno-2 の成績にも反映されているように、現在用いることのできる種々の薬物療法を駆使しても血糖管理は難しい。2型糖尿病に対する決定的な治療薬・予防薬がない現状では、インスリン分泌不足の患者にはスルホニル尿素（SU）剤やグリニド系薬剤、インスリン製剤、インスリン抵抗性が強い患者にはビグアナイド系薬剤やチアゾリジン誘導体といった、個々の患者の病態特性を考慮した薬剤選択と積極的な併用療法が血糖管理の基本となる。インスリン感受性を標的とした治療については後述する。

糖尿病には至らない耐糖能異常における動脈硬化進展の機序として、食後高血糖の関与が指摘されている⁴⁾。食後高血糖を標的とした治療薬である α グルコシダーゼ阻害薬アカルボースを耐糖能異常の患者に対して投与すると、2型糖尿病の新規発症を減少させ、心血管疾患の発症リスクならびに内中膜複合体厚（IMT）の増加を抑制することが STOP-NIDDM 試験で報告されており、注目される⁵⁾。

2. 脂質代謝異常

メタボリックシンドロームで問題となる脂質代謝異常は、血中 TG、アポ B、小型低比重リポタンパク質（LDL）粒子の増加や高比重リポタンパク質コレステロール（HDL-C）の低下をその特徴とする。元来、高 LDL コレステロール（LDL-C）血症を標的とした治療薬

であるスタチンは、血中のアポB含有リポタンパクの減少を通じてメタボリックシンドロームに相当する患者の心血管リスクを低下させることが数多くの大規模臨床試験の結果から示唆されている⁶⁾ため、メタボリックシンドロームに対しても有効な治療手段と考えられる。

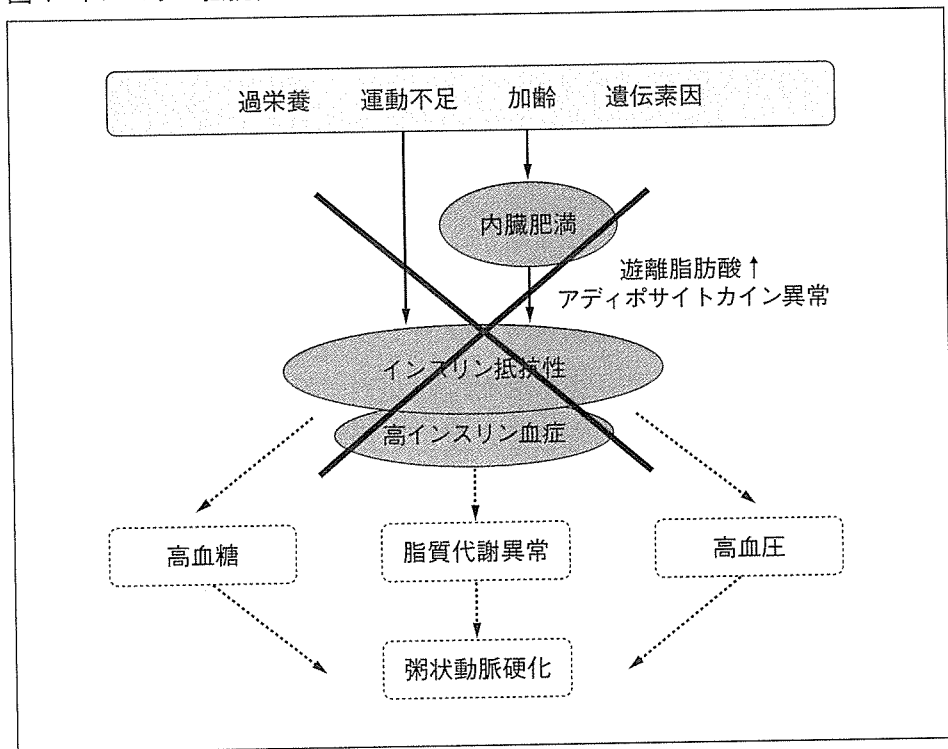
ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR)- α のアゴニストであり、血中 TG 低下作用, HDLC 増加作用, LDL 粒子サイズの改善作用を併せ持つフィブレート系薬剤は、メタボリックシンドロームに対する使用が理にかなった薬剤と言える。そして、これまでに行われた臨床研究の成績もその有効性を示唆する⁷⁾。

糖尿病合併例など、メタボリックシンドロームに高 LDL-C 血症を伴う場合には、スタチンとフィブレートの併用も推奨される。スタチン・フィブレート併用療法では、副作用として横紋筋融解症の危険性が懸念されるが、欧米で豊富な使用症例数を誇るジェムフィブロジルと比較して、我が国で用いられるフェノフィブレートはスタチンとの併用による筋障害発現の頻度が低い⁸⁾。したがって、腎機能障害例など副作用発現リスクが大きい場合を除き、心血管疾患予防を目的とした治療の有用性が高いと判断された症例では、躊躇なく併用療法を選択すべきである。

3. 高血圧

軽症高血圧の場合には、減量・運動・塩分制限といった生活習慣への介入により十分な改善効果を得られる場合がある。一方、薬剤による高血圧治療が心血管疾患の発現を有意に抑制しうることも、すでに数多くの大規模臨床試験により実証されている⁹⁾。臓器保護作用が期待される ACE 阻害薬や ARB などレニン・アンジオテンシン (RAS) 系の阻害薬は、糖尿病患者において他の降圧薬に比べて心血管イベントの発症抑制に有効であるとの成績も得られているが、メタボリックシンドロームに対する降圧薬種類の優劣については結論が得られていない。最近では、薬剤の種類によらず、有効な降圧の達成こそが合併症の予防をもたらすとの考え方もあるため¹⁰⁾、副作用の予防およびコンプライアンスに配慮した併用療法も推奨される。興味深いことに、これら RAS 系の阻害薬には、2型糖尿病の新規発症を低下させる作用があるとの成績も示されており、さらに広い視野での検討が必要か

図4 インスリン抵抗性および肥満を標的とした薬物療法



チアゾリジン誘導体は、PPAR γ の活性化を通じて脂肪細胞を分化誘導し、インスリン抵抗性を軽減させ、耐糖能や脂質プロファイルの改善をもたらす。また、ビグアナイド剤も細胞内 AMP キナーゼの活性化を通じてインスリン感受性を改善することが知られている。肥満をターゲットとした幾つかの薬剤も開発されている。これらは血管障害因子の上流でメタボリックシンドロームを治療する手段といえる。

略語：巻末の「今号の略語」参照

もしれない¹¹⁾。

内臓肥満・インスリン抵抗性を標的とした薬物療法

メタボリックシンドロームの病態の中心をなす内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性を是正できれば、理論的には、その下流のリスクや動脈硬化の懸念を一掃できるはずである (図4)。現在、組織のインスリン感受性改善効果が期待できる薬剤としては、ビグアナイドとチアゾリジン誘導体の2系統のみが臨床使用可能である。メトホルミンに代表されるビグアナイド剤の主たる作用臓器は肝であるのに対し、チアゾリジン誘導体は脂肪および骨格筋に働くとされる¹²⁾。前者は少なくともその作用の一部を AMP (アデノシン 5'-リン酸) キナーゼに依存し、後者は PPAR- γ の活性化を介して効果を発現すると考えら

れている。

耐糖能異常を示す患者にメトホルミンを投与すると、2型糖尿病の発症頻度を有意に低下させられることが報告されている¹³⁾。その効果は特に、若年の肥満者の場合に顕著であった。また、United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34 において、メトホルミンは通常療法（食事・運動療法のみ）に比べ、糖尿病関連死亡、糖尿病関連エンドポイント、心筋梗塞のいずれについても相対リスクを有意に低下させた¹⁴⁾。これに対してインスリンやSU剤を用いた治療群では、心血管疾患リスクの減少がみられなかったことから、メトホルミンのインスリン感受性増強作用あるいはその他の効果（例えば、血管壁細胞に対する直接作用）がイベントの予防に有効だった可能性がある。

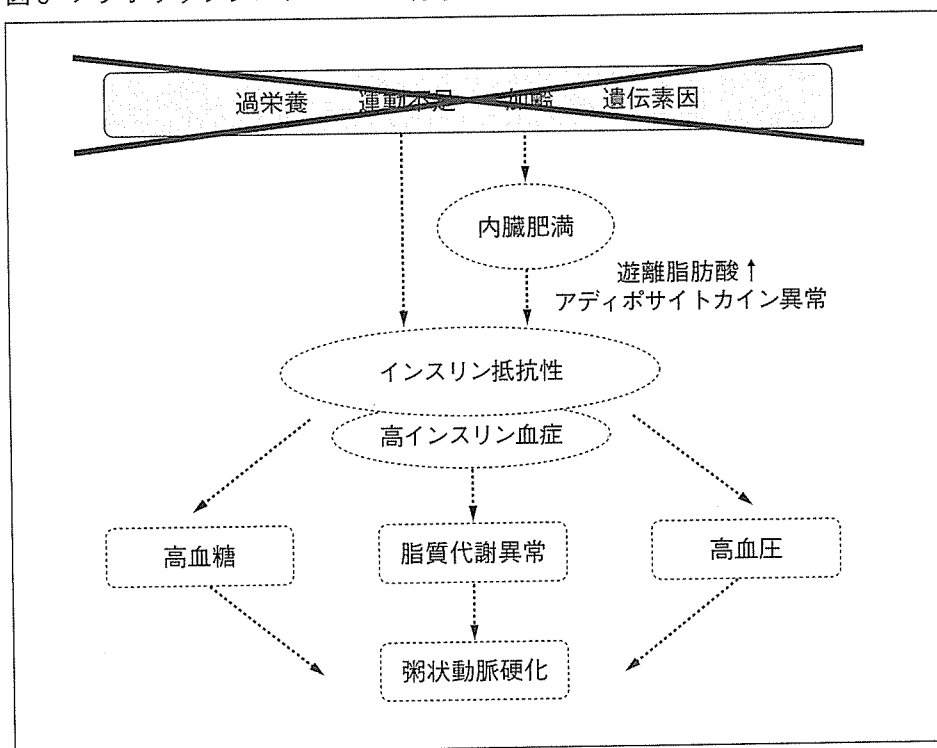
チアゾリジン誘導体は、脂肪細胞の分化を介してインスリン感受性を改善する薬剤であることから、メタボリックシンドロームの根幹を標的とした薬剤と言えるかもしれない。この系統の薬剤は、2型糖尿病の発症を遅延させる可能性に加え、血圧降下、HDL-Cの上昇、LDL粒子の組成変化など複数の代謝パラメーターに好影響を与えることが報告されている¹⁵⁾。最近報告されたPROactive研究は、動脈硬化性疾患を有する2型糖尿病患者においてピオグリタゾンが新たな心血管イベントの発生を抑制しうることを示しており、今後の展開が期待される¹⁶⁾。

ただし、これらの薬剤は現在のところ“糖尿病”患者に対してのみ保険適応となっているため、非糖尿病のメタボリックシンドローム患者には使用できないことに注意が必要である。

おわりに：今後の課題

メタボリックシンドロームの発症に、過栄養、運動不足、加齢や遺伝素因が深くかかわっている以上、その治療の基本はあくまで食事・運動を中心としたライフスタイルの是正にあり、薬物治療は補助手段ととらえられるべきである。一方、ビッグアナイド剤などは食欲抑制作用を有し、また骨格筋細胞内のAMPキナーゼを活性化して運動に似た分子作用をもたらすことから、過栄養や運動不足を標的とした薬

図5 メタボリックシンドロームの背景因子に対する薬物療法



メタボリックシンドロームの発症に、過栄養、運動不足、加齢や遺伝素因が深くかかわっている以上、その治療の基本はあくまで食事・運動を中心としたライフスタイルの是正にある。と同時に、分子機序の解明がさらに進展すれば、これらの要因を標的とした新しい薬物療法が開発できるかも知れない。

物の性質も備えていると言えるかもしれない。さらに、加齢や遺伝素因など、現在は介入方法がない要因についても、これらがメタボリックシンドロームの成立にかかわる具体的な分子機序が解明されれば、将来的に新しい薬物治療法が開発されるかも知れない (図5)。

文 献

- 1) 横手幸太郎, 他: メタボリックシンドローム: 概念と今後の展開. *Mebio* 23: 66-71, 2006.
- 2) UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
- 3) Vedel P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
- 4) Tominaga M, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *The Funagata Diabetes*

- Study. *Diabetes Care* 22: 920–924, 1999.
- 5) Delorme S, et al: Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol* 5: 184–189, 2005.
 - 6) Pyorala K, et al: Reduction of cardiovascular events by simvastatin in non-diabetic 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.
 - 7) 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.
 - 8) Bergman A J, et al: Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol* 44: 1054–1062, 2004.
 - 9) Chobanian A V, et al: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1206–1252, 2003.
 - 10) Casas J P, et al: Effect of inhibitors of the rennin–angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta–analysis. *Lancet* 366: 2026–2033, 2005.
 - 11) Scheen A J: Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin–Angiotensin system. *Drugs* 64: 2537–2565, 2004.
 - 12) Rosenson R S: New approaches in the intensive management of cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Curr Probl Cardiol* 30: 241–278, 2005.
 - 13) 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.
 - 14) UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood–glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865, 1998.
 - 15) Ghazzi M N, et al: Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. *Diabetes* 46: 433–439, 1997.
 - 16) Dormandy J A, et al: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279–1289, 2005.

Drug Therapy

Koutaro Yokote, Yasushi Saito

Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology,
Department of Internal Medicine, Chiba University Hospital

メタボリックシンドローム治療

佐藤 誠也 前澤 善朗 横手幸太郎 齋藤 康

要 旨：近年、運動不足や食生活の変化により肥満症が増加している。内臓脂肪蓄積に高血圧・高脂血症・糖尿病などの疾患群を合併した病態として、メタボリックシンドロームが注目されている。メタボリックシンドロームは心血管疾患の発症リスクを大幅に上昇させるため、日本においても診断基準が設けられ、包括的・抜本的な治療戦略が求められている。本稿ではメタボリックシンドロームの治療について、生活習慣改善を中心に解説する。
(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 475-480)

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, diet therapy, exercise therapy, lifestyle modification

はじめに

近年、運動不足や食生活の変化(過栄養)などの生活習慣により、肥満の発症が増加している。そして主に内臓脂肪蓄積型の肥満には、高血圧・高脂血症・糖尿病のような心血管危険因子が集積しやすく、それら疾患群を有する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(**Fig. 1**)¹⁾。メタボリックシンドロームは心血管疾患の発症リスクを大幅に上昇させるため、個々の危険因子に対する治療のみならず、包括的・抜本的な治療戦略が必要になってくる。本稿では内臓脂肪の削減を主眼に置いた包括的治療について解説する。

メタボリックシンドロームの包括的治療

メタボリックシンドロームの背景因子としてストレス・加齢・遺伝的要因などがあるが、なかでも最も重要な要因が内臓脂肪蓄積による肥満である。抜本的な治療とはこの内臓脂肪蓄積を解消することにあるが、治療としては食事・運動による生活習慣の改善が主体となり、補助的に行動療法が用いられることがある。喫煙は強い心血管リスクであることが証明されていることから、禁煙指導も重要である。このような生活習慣の改善を行っても、内臓脂肪蓄積や各種危険因子の

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)

コントロールがつかない場合は、薬物療法の適応となる。それらを包括的に行うことによって、各リスクファクターの管理とインスリン抵抗性の改善を果たし、メタボリックシンドロームから脱却することにより、心血管疾患の危険性が減ると期待される。

(1) 食事療法

日本人の食生活はこの30年あまりの間に大きく変化し、食の欧米化といわれる食事内容の変化に伴い肥満症人口が増加傾向にある。実際の摂取カロリーには大きな変化はないが、食事に占める脂質の割合が過去50年に3.2倍に増加し、米を中心とする炭水化物の割合が27%減少²⁾している。また動物性タンパク質の摂取量も増えており、食生活の変化は量的なものよりも質的な変化が大きいのといえる。そこで食事療法をするにあたって、質的变化を見直し摂取カロリーを減らすことが求められる。

摂取カロリーの算出は $25 \leq \text{BMI (body mass index)} < 30$ の場合、 25kcal/kg 標準体重[標準体重(kg) = 身長(m) 2×22 とする]で計算し1,200~1,800kcal/dayの範囲で行われることが多い。またBMI 30以上の高度な肥満を認める場合は 20kcal/kg 標準体重で計算し、1,000~1,400kcal/dayの範囲で行う。食事の内容とともに「間食をしない」や「食事の時間を規則正しくする」などの食習慣の指

2006年7月11日受理

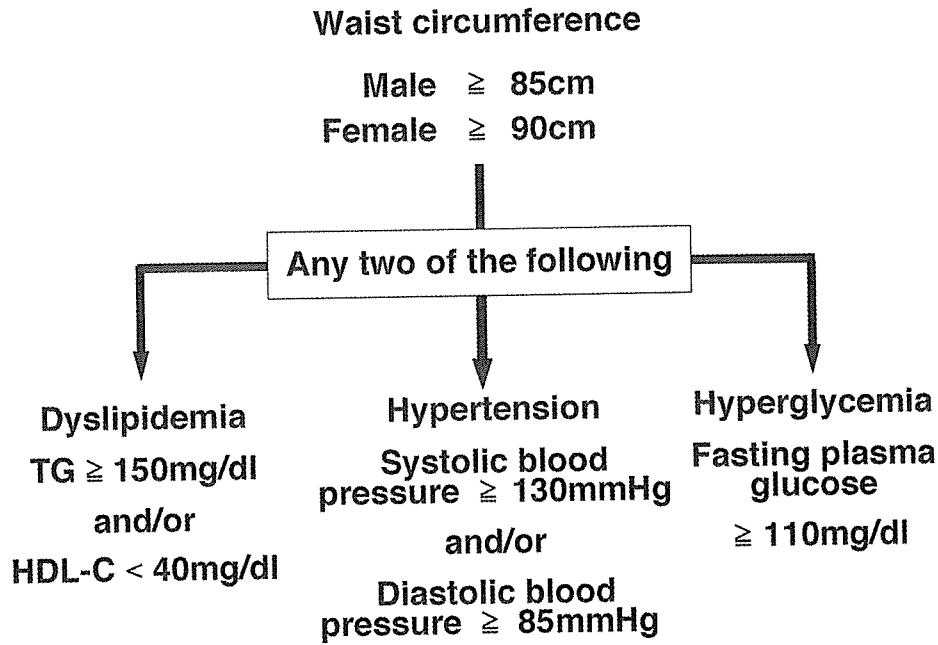


Figure 1 Diagnostic criteria for metabolic syndrome. Based on reference 1.

導も合わせて行う³⁾。摂取カロリーが少ない時は蛋白質やビタミンなどの栄養素も不足しがちになるため、栄養士とよく相談し、これらを積極的に摂取するよう心がける。内臓脂肪蓄積型の肥満症では体重を数kg減少させるだけで、糖・脂質代謝異常、高血圧などが著明に改善することがわかっている⁴⁾。それによりメタボリックシンドローム患者の減量は、「現在の体重の5%を3~6カ月かけて減量する」を初期目標とすることが多い。

(2) 運動療法

現代社会は行動範囲が広がっている半面、身体運動によるエネルギー消費は逆に減少してきており、肥満症の増加の一因となっている。運動療法は食事療法と同じく、メタボリックシンドロームに対する基本的な治療法である。普段の生活に運動を取り入れることにより、肥満の回避・健康増進などが期待される。内臓脂肪は代謝回転が早いので、運動療法を行ったときには主に内臓脂肪が消費される。このため内臓脂肪蓄積型のメタボリックシンドローム患者には運動療法が効果的である。運動療法の目的はエネルギー消費とインスリン抵抗性の改善にあり、主に筋組織に作用する。運動療法を行うことによりインスリン抵抗性が改善されるが、その効果は3日経過すると低下し始め、約1

週間で消失してしまうといわれている。そのため運動療法の効果を持続的に得るためには、週に3日は運動することが望ましい³⁾。また有酸素運動により脂肪燃焼を促進させ、内臓脂肪を減少させるために、20分以上の運動が必要になってくる。強い負荷をかける必要はないが、中等度の負荷で全身の筋肉を使った運動を行うとよい。散歩やジョギング、自転車、水泳などの全身を使った有酸素運動を、心拍数120/分(60歳未満)または100/分(60歳以上)を目安に1日10~30分行う。これを週3回以上続けることで内臓脂肪の燃焼が促進する(**Table 1**)。綱引きのような無酸素運動と比べて、ウォーキングのような有酸素運動はインスリン抵抗性の改善に効果がある。

しかし、なかには体重を落とすことのみを考えて、絶食や極端な食事制限といった方法で減量する人もいるが、実際には脂肪以外の筋肉などが分解された結果であることが多い。エネルギー消費を行う筋組織の減少は、脂肪燃焼に逆効果であり、かつインスリン抵抗性の改善にもつながらないので、正しい減量指導が必要になる。

運動療法は継続して行うことがなかなか難しく、中断や脱落してしまう患者も多い。「時間が取れない」「面倒くさい」などの理由で続けられないことがある。そのような場合は運動に対して特別に時間を割いたり、ス

Table 1 Exercise therapy

Item	Stretch, Walking, Jogging, Bicycle, Swimming
Intensity	50% of max intensity (LT intensity) (such as brisk walking) General Heart rate 120/min Age > 60 100/min
Duration	10-30 (60) minutes
Frequency	more than 3-5 times/week

LT: lactate threshold
Based on reference 3.

ポークラブに行くのではなく、日常生活の中に運動を取り入れていくことを目指す。自動車で行っていたスーパーに歩いていく、または駅1つ分歩くなど、移動手段を変更し普段の生活のなかで運動量を増やすことを考える。一般的に運動療法は成人の場合12週以上継続しないと血液検査の数字に表れてこないと言われており、食事療法と合わせて辛抱強く行う必要がある。後述するが、行動療法などの助けを借りてそのような努力を積み重ねることにより、内臓脂肪の減少についてはインスリン抵抗性の改善を成しえる。

(3) 行動療法

行動療法はさまざまな治療を行ううえで、患者にその必要性を理解してもらい、患者が主体性を持ちながら継続して治療が行えるようにするために、必須な治療法である。そのため治療を開始する時から同時に行っていくことが必要である。肥満症治療ガイドライン³⁾の行動療法を参考に、以下の7項目をここで紹介する。

1) セルフモニタリング

体重・食事・運動・日常の生活行動などを記録する。どこに問題点があり、どのように対処すれば減量できるかなどを、患者自身で考えられるようにすることが目的である。

2) ストレス管理

ストレスの有無やその内容を把握し、それぞれの対処法について患者が気付くようにする。運動・食事療法自体がストレッサーになることもあるため、注意する必要がある。

3) 先行刺激のコントロール

身の回りにお菓子があつたり、テレビでグルメ番組を見るなどの刺激が誘引となって、間食や過食が誘発さ

れる。これらの誘発刺激を防止することが重要である。

4) 問題点の抽出と解決

患者には間食や運動不足などの減量を阻害するような問題点が多く見られる。そのような問題点を抽出し、実施可能な解決策を、患者とともに考え工夫していく。

5) 修復行動の報酬による強化

行動を変えていく場合、適切な報酬を与えて患者の治療意欲を高め、修復行動がより強固に実践できるようにする。治療者側による褒め言葉などはその代表である。

6) 認知の再構築

患者は「目の前の好物は、どうしても全部食べないと気がすまない」などの誤った考えを持ち、その概念のもとに行動していることがある。それを患者に気付かせ、修復を図ることが重要である。

7) 社会的サポート

家族・友人・職場の同僚などによる励ましは、強力な治療的報酬となり、その強化につながる。グループ療法や家族と一緒に行動する減量プログラムは、この利点を最大限に利用している。

以上の点を組み合わせて、患者の意欲を維持させながら減量を図る。

治療の最初のステップは、肥満の原因や治療の妨げとなる問題点を見つけることにある。問題点の多くは運動不足や間食などで、それらについて実施可能な改善策を考える。また、それに加え体重測定を日常的に行うことで、減量が視覚的に認知され、重要な動機付けとなる。次のステップはその問題点を改善し、実行に移す段階である。日常生活に適度な運動を取り入れたり、1日の摂取カロリーを計算し、それに見合う3度の食事を心がける。それらの改善策を行いつつ、同時にストレスの回避や先行刺激のコントロール(食べ物に近くに置かないなど)が行われる。しかし、実際に努力してもその後報酬(喜び)がなければとても続かない。そのため次のステップとして報酬による意欲の継続が挙げられる。努力した結果、体重減少・身体変化(かがんでもお腹がつかえない)などがあれば、自分が行ってきた努力が無駄ではなく、正しいことだという認識から治療に対する信頼も得られる。また、そのような喜びからやる気が増進され、意欲の継続に結びつく。最終段階は目標体重を維持することである。食生

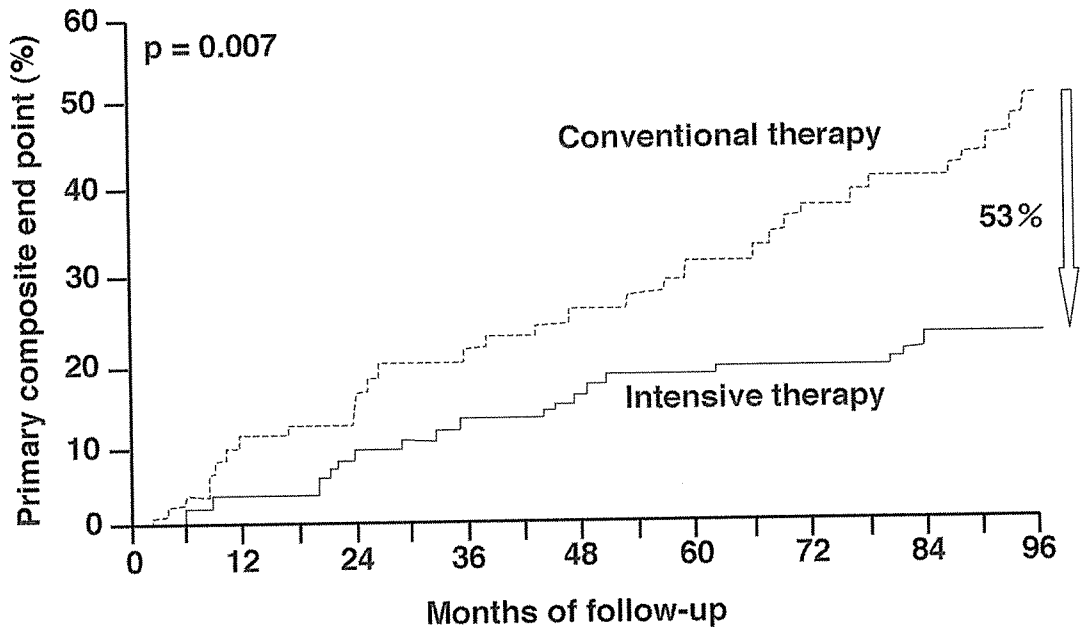


Figure 2 Comparison of cardiovascular event rate in Steno-2 study. Based on reference 6.

活や運動習慣がいつもの日常生活として受け入れられるように、意識を変革することが重要である。いつもの生活習慣と考えられれば、「～療法を行っている」というプレッシャーもなくなり、ストレスから回避できる。

行動療法を行ううえでの注意点は、実現可能な範囲で目標設定し、対応策を考えることである。無理な目標設定は逸脱・中断しやすく、リバウンドを起こす危険が高まる。医療者や栄養士などと十分に相談し、難しい時には途中で目標設定を変更しながら、適切な目標設定に近づけていくことも大切である。

(4)薬物療法

メタボリックシンドロームの主要因は内臓脂肪蓄積であることから、治療の主な部分は生活習慣の是正となる。しかし、それだけで内臓脂肪の減少や各危険因子のコントロールが十分となる場合は実際には多くなく、その場合は薬物療法の適応となる。海外の研究で2型糖尿病患者の血糖コントロールを厳格に行っても、心筋梗塞などの心血管イベントの発症予防は不十分だったとの報告がある⁵⁾。つまりメタボリックシンドロームにおいて、血糖コントロールのみ行っても、その他の高血圧・脂質代謝異常に対する治療が不十分な場合、粥状動脈硬化が進行してしまう可能性が高い

と考えられる。一方、デンマークで行われたSteno-2 Study⁶⁾では、高血糖・高血圧・脂質代謝異常といった危険因子すべてに介入することで、心血管イベントの発症率がどうなるかを検討している。315人の2型糖尿病患者を2群に割り付け、強化集学的療法と通常療法をそれぞれ実施した。強化集学的療法群には収縮期血圧130mmHg未満、拡張期血圧80mmHg未満、HbA1c 6.5%未満、血清総コレステロール175mg/dl未満、血清トリグリセリド150mg/dl未満を目標とし、全例にアスピリンとACE阻害剤の投与を行った。その結果、7.8年の観察期間で強化集学的療法群の心血管イベントは、通常療法群と比べて53%も抑制できたと報告している(Fig. 2)。メタボリックシンドロームの治療に置き換えて考えれば、糖尿病・高血圧・高脂血症を合併している患者はすべての疾患について治療を行うことで、心血管疾患のリスクをかなり下げることができると考えられる(Fig. 3)⁷⁾。

1)糖尿病

現在、糖尿病患者に対しては状態に応じて、スルホニル尿素剤・インスリン製剤・ビグアナイド系薬剤・チアゾリジン系薬剤・αグルコシダーゼ阻害薬などが用いられている。メタボリックシンドロームはインスリン抵抗性が強いいため、糖尿病合併例にはビグアナイ

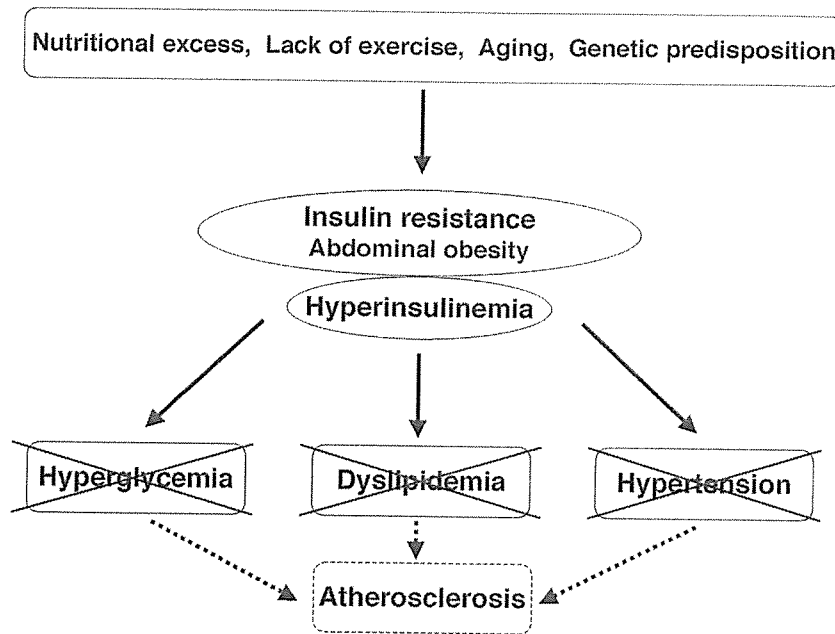


Figure 3 Risk factor management for pharmacologic therapy.
Based on reference 7.

ド系薬剤・チアゾリジン系薬剤が用いられるケースも多く、実際に理にかなっていると思われる。Diabetes Prevention Program (DPP) trialでは耐糖能異常の522人(53%がメタボリックシンドローム)を対象に、メトフォルミン+食事・運動療法群とプラセボ+食事・運動療法群に分け比較しているが、メトフォルミン群のほうが糖尿病発症率で31%低かった⁸⁾。また、若い肥満患者にその傾向が高かった。このためメトフォルミンのインスリン抵抗性の改善は、特に若い肥満患者の糖尿病への進展を抑制し、心疾患の発症抑制に効果があると期待される。

2) 高脂血症

メタボリックシンドローム患者の脂質代謝異常の特徴として、VLDL(very low density lipoprotein)・LDL(low density lipoprotein)コレステロールの増加、HDL(high density lipoprotein)コレステロールの減少がある。スタチンは、LDLコレステロールを大幅に下げることがある。実際にメタボリックシンドローム患者にスタチンを用いたところ、主な心疾患イベントのリスクを48%減少させた^{9,10)}との報告があり、スタチンが有効であると思われる。またフィブラート系薬剤は肝臓において、核内レセプター転写因子であるPPAR α を活性化し、TG(トリグリセリド)・レムナントの減少やHDLコ

レステロールの上昇をもたらす。またPPAR(peroxisome proliferator-activated receptor) α の活性化は血管においてNF κ B(nuclear factor kappa B)を抑制し、炎症性遺伝子発現の抑制に関与すると考えられている¹¹⁾ことから、TG・レムナントの減少などとともに粥状動脈硬化の抑制が期待される。

3) 高血圧

メタボリックシンドローム患者はインスリン抵抗性が強く、高インスリン血症を呈することが多いといわれている。高インスリン血症は交感神経を刺激し¹²⁾、レニン-アンギオテンシン系(RAS)を活性化させると考えられ、ACE(angiotensin-converting enzyme)阻害剤やARB(angiotensin II receptor blocker)が主に使用されている。実際にACE阻害剤を内服している2型糖尿病患者は、インスリン抵抗性が改善することがわかっており¹³⁾、糖尿病を合併していることの多いメタボリックシンドローム患者に効果が期待される。

最近ではメタボリックシンドローム患者の降圧目標として、2型糖尿病患者と同じ130/80mmHg以下に設定することが一般的になりつつある。

4) その他

わが国では、BMI>35の強度の肥満症に対して唯一マジンドールが使用可能となっている。しかしはっき

りとした効果は期待できず、運動・食事療法に勝るものは現在のところないのが現状である。

おわりに

メタボリックシンドロームは内臓脂肪蓄積から始まる、糖尿病・高血圧・高脂血症(生活習慣病)などが組み合わさった疾患である。生活習慣に深い関わりがあり、その改善だけで疾患自体も良くなることが多い。まだ生活習慣病を発症していない人は、日常生活において運動を取り入れ食生活の見直しを図ることで、生活習慣病ひいてはメタボリックシンドロームの予防も期待できる。生活が便利になり、糖尿病・高血圧・高脂血症などの生活習慣病が年々増加している現在、運動・食事療法による予防医学の啓蒙・実践が、今後の医療において重要な意味を持つと考えられる。

文 献

- 1) 横手幸太郎, 齋藤 康: メタボリックシンドロームの治療戦略. 医薬ジャーナル, 2005, **41**: 2485-2490.
- 2) 健康栄養情報研究会: 国民栄養の現状-平成13年厚生労働省国民栄養調査結果. 第一出版, 東京, 2003.
- 3) 肥満症治療ガイドライン2006. 肥満研究, 2006, **12**, 臨時増刊号: 16-41.
- 4) 藤岡滋典, 徳永勝人: 多数の健康診断例による体重変動と生活習慣病有所見率の変化に関する検討. 肥満研究, 2002, **8**: 178-182.
- 5) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**: 837-853.
- 6) Gaede P, Vedel P, Larsen N et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**: 383-393.
- 7) 横手幸太郎, 齋藤 康: メタボリックシンドローム(前篇). 最新医学, 2006, **61**, 3月増刊: 91-100.
- 8) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**: 393-403.
- 9) Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ et al: Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation*, 2001, **104**: 3046-3051.
- 10) Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B 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*, 2004, **27**: 1735-1740.
- 11) Staels B, Koenig W, Habib A et al: Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature*, 1998, **393**: 790-793.
- 12) Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW et al: Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest*, 1991, **87**: 2246-2252.
- 13) Lind L, Pollare T, Berne C et al: Long-term metabolic effects of antihypertensive drugs. *Am Heart J*, 1994, **128**: 1177-1183.

Metabolic Syndrome Therapy

Seiya Sato, Yoshiro Maezawa, Koutaro Yokote, and Yasushi Saito

Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine,
Chiba University Hospital, Chiba, Japan

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, diet therapy, exercise therapy, lifestyle modification

Metabolic syndrome, defined by the presence of impaired glucose tolerance and/or type-2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, and abdominal obesity, has recently been recognized as an important risk for atherosclerotic cardiovascular disease. With the diagnostic criteria for metabolic syndrome established in Japan, and the fundamental as well as comprehensive therapy is recommended. In this chapter, therapeutic approaches for metabolic syndrome with special emphasis on life-style modifications are discussed. (*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 475-480)

Online publication September 14, 2006

脈管学 Vol. 46 No. 4

合併症のある例の高齢者糖尿病の管理

6) 肥満・メタボリックシンドロームを合併した例

曾根崎桐子*

横手幸太郎*

KEY WORD

高齢者肥満
メタボリックシンドローム
インスリン抵抗性

POINT

- 糖尿病やメタボリックシンドロームは心血管病の危険因子だが、高齢者糖尿病に肥満やメタボリックシンドロームが合併した場合には、さらにその発症リスクが高まるのか否かは未だ十分に検討されていない。高齢者のQOLやADLを考慮し、症例ごとにその治療の有益性を十分に検証することが大切である。
- 肥満やメタボリックシンドロームを有する高齢者糖尿病においては、BMIよりも内臓脂肪を治療のターゲットにすることが望ましいと思われ、体重の数値に固執せず、「筋力を維持しつつ内臓脂肪蓄積量を減らしていくこと」を目標とする。
- 肥満による合併症を有し身体機能の低下がQOLやADLに影響を与えている場合は、減量による様々なデメリットに留意しつつも、まず、体重の減量に重点を置く。

0387-1088/06/500/論文/JCLS

はじめに

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は、心血管病ならびに2型糖尿病の発症リスクが高い病態として近年、世界的に注目されている¹⁾。この病態を「メタボリックシンドローム」という(表1)。

2型糖尿病、高齢者はいずれもインスリン抵抗性の高まる状態であり、特に高齢糖尿病患者はメタボリックシンドロームを合併しやすいと

考えられる。メタボリックシンドロームは心血管病の危険因子であるが、一方、糖尿病そのものが既に独立した強力な危険因子であるとされている²⁾。しかし、高齢者糖尿病に肥満やメタボリックシンドロームが上乘せされた場合に、さらにそのリスクが高まるのかどうかはまだ十分に検討されていない。

本稿では、現在得られるいくつかの知見から高齢者肥満について概説した上で、高齢者糖尿病患者における肥満やメタボリックシンドロームの治療方針について提言したい。

*そねざき きりこ, よこて こうたろう: 千葉大学医学部付属病院糖尿病・代謝・内分泌内科

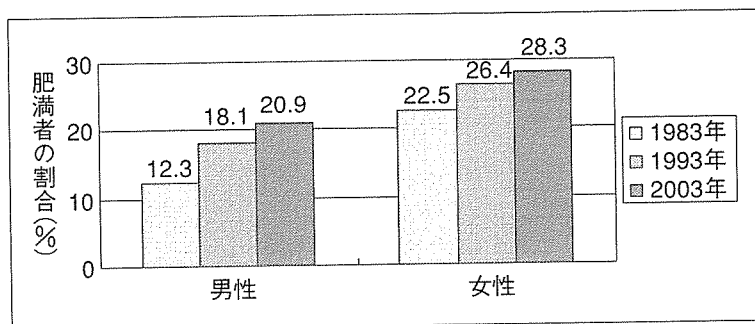


図1 70歳以上高齢者に占める肥満者(BMI \geq 25)の割合
—年次推移—(文献4より引用改変)

70歳以上の高齢者に占める肥満者の年次推移をみると、10年前および20年前の調査に比べ、その割合が増加している。

表1 メタボリックシンドロームの診断基準

2005年4月、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発表された。この基準は内臓脂肪蓄積に重点をおいたものとなっている。ウエスト周囲径による内臓脂肪型肥満を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に至る²⁾

腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 \geq 85cm 女性 \geq 90cm (内臓脂肪面積 男女とも \geq 100cm ² に相当)
上記に加え以下のうち2項目以上	
高トリグリセライド血症 かつ/または	\geq 150mg/dL
低HDLコレステロール血症	<40mg/dL 男女とも
収縮期血圧 かつ/または	\geq 130mmHg
拡張期血圧	\geq 85mmHg
空腹時高血糖	\geq 110mmHg

*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。

*ウエスト径は立位、軽呼吸時の、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は、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。

*高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症、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。

■ 加齢による内臓肥満とインスリン抵抗性の増加

厚生労働省が公表した平成15年国民栄養調査⁴⁾によると、男性女性とも60歳以上の人口の2~3割に肥満(BMI \geq 25)がみられている。70歳以上の高齢者に占める肥満者の割合を年次推移でみると、10年前および20年前の調査に比べ、その割合が増加している(図1)。

高齢者では若年者に比して皮下脂肪が減少し、内臓脂肪が増加するという体脂肪の分布の変化^{5,6)}がみられる。「内臓脂肪型肥満の診断基準」は、男性はウエスト周囲径85cm以上、女性は90cm以上としている⁷⁾が、70歳以上の男性では約5割、女性では約3割が、基準のウエスト周囲径を超えており(図2)、内臓脂肪型肥満と診断される。

このような内臓脂肪蓄積が基盤となり、インスリン抵抗性が増加するとされている。内臓脂肪の増加は、遊離脂肪酸やLeptin・TNF- α などの分泌亢進、adiponectinの産生低下を介して、インスリン抵抗性に寄与することが知られている。

また、加齢に伴う毛細血管密度低下による筋血流量の減少⁸⁾や日常生活の活動低下による骨格筋量の減少は、筋肉での糖の取り込みを低下させ⁹⁾、インスリン抵抗性をさらに高めている。

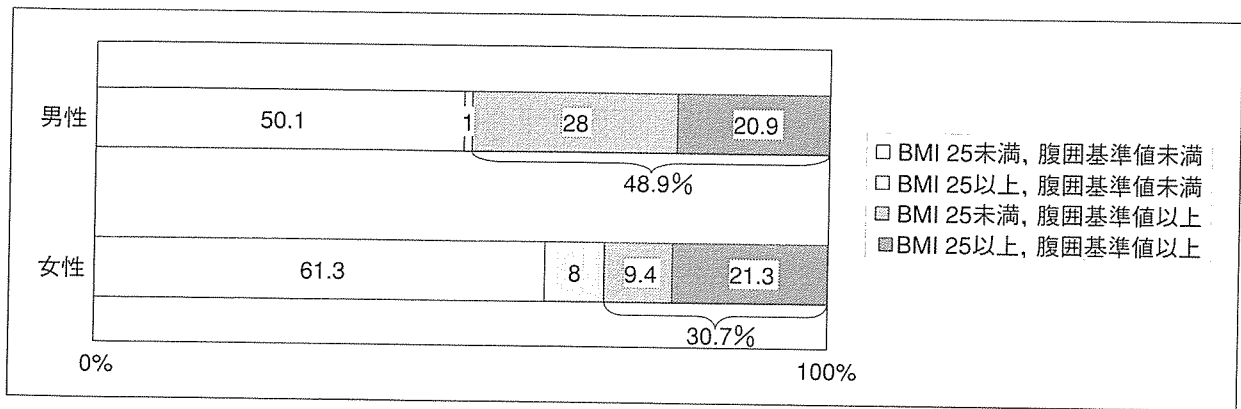


図2 BMIと腹囲計測による肥満の状況(70歳以上)(文献4より引用改変)

BMIにかかわらずウエスト周囲径が下記の基準値を超えている高齢者の割合は、70歳以上男性で48.9%、同じく女性で30.7%であった。

(参考)内臓脂肪型肥満の診断基準：

- ・BMI 25以上で、男性のウエスト周囲径85 cm以上、女性のウエスト周囲径90 cm以上を上半身肥満の疑いとする。
- ・上半身肥満の疑いと判定され、腹部CT法による内臓脂肪面積100 cm²以上(男女とも)を内臓脂肪型肥満と診断する(日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会, 2000年)。

治療意義に関する検討—高齢者でも減量させた方がよいのか？

メタボリックシンドロームの治療目的は、心血管病の発症リスクを低減させることにある。しかし、その背景因子である内臓脂肪やインスリン抵抗性と心血管リスクとの関連を、高齢者において明確に示した成績はそう多くはない。70歳以降の15年間の心血管イベント発生率を調査したスウェーデンの報告では、男性のウエスト周囲径の太い群は、イベント発生の相対危険度を増加させていた¹⁰⁾。また、中年から高齢の健常女性を対象に体格と心血管リスクの関連を検討した米国の調査では、心血管死と最もよく相関したのはウエスト-ヒップ比であった¹¹⁾。女性は高齢期になると腰部の皮下脂肪が減少し、内臓脂肪蓄積を反映するウエスト径が増加する。つまり、ウエスト周囲径/ヒップ周囲径が増加するが、その増加が心血管死の相対危険度を上昇させていたことになる。

一方、高齢者におけるある一定期間内の体重の変化と総死亡との関連を調査すると、体重減少群では、不変群・増加群に比し総死亡の相対危険度はむしろ上昇していた^{12,13)}。また、BMIと死亡との関係を調査し年代別に解析すると、

BMIの上昇と総死亡・心血管死亡の相対危険度との関係は、加齢に伴い希薄になっていった^{14,15)}(図3A, B)。ただし、これらの調査結果を「高齢者は太っている方が長生きする」と解釈するのは早計である。なぜならば、前者においては、種々の致死性疾患による体重減少が結果に影響を与えている可能性があり、後者においては、死亡リスクの高い中年期の肥満者が早期に死亡¹⁶⁾してしまい、もはや高齢者の統計に反映されていない可能性があるからである。

以上より、高齢者においては、総死亡・心血管リスクの予測因子としてのBMIの価値は決して高くないことが示され、相関の高い因子として内臓脂肪の重要性が指摘されていることがうかがわれる。

高齢者肥満に対する治療の指針と注意点

これらを踏まえ、肥満やメタボリックシンドロームを合併した高齢者糖尿病の管理を検討するに当たっては、BMIそのものよりも内臓脂肪を治療のターゲットにすることが望ましいと思われる。メタボリックシンドロームの背景にある肥満やインスリン抵抗性を是正することに

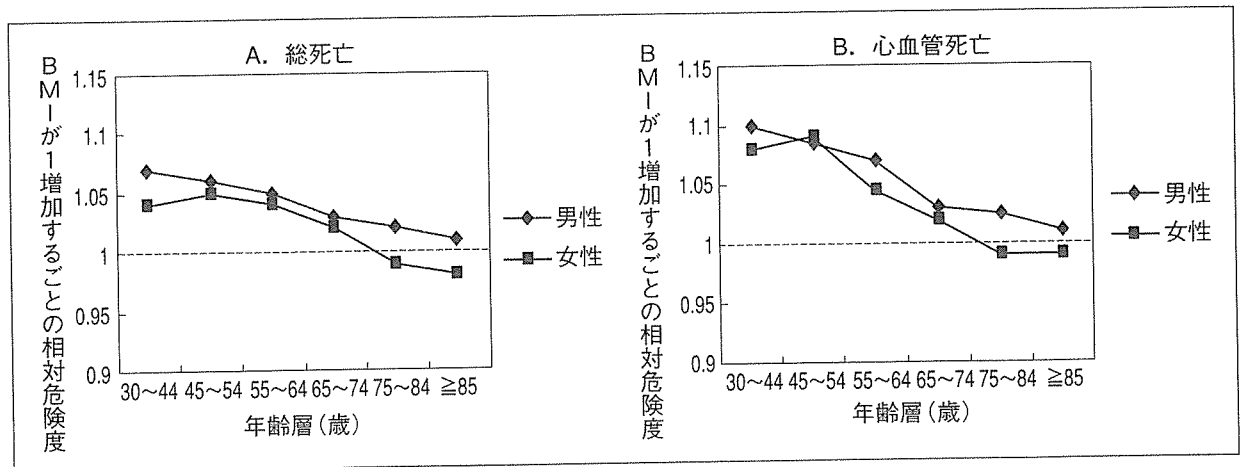


図3 健常男女における総死亡・心血管死に対する相対危険度(文献15より改変引用)

総死亡(A)または心血管死(B)の「BMIが1増加することによる相対危険度」を年齢層別に示したものである。加齢に伴いBMIの上昇が総死亡と心血管死亡に与える相対危険度は低くなる^{14,15}。特に女性はその傾向が顕著で、75歳を過ぎるとその相対危険度は1.0を下回る¹⁵。

より、重積している各心血管危険因子の総合的な治療を目指す。とりわけ治療の意義が高いと思われる症例としては、①冠動脈性心疾患など動脈硬化性疾患の既往を有する例、②動脈硬化性疾患の既往はなくても、危険因子の重積や頸動脈エコー検査所見などからハイリスクと考えられる症例、③実年齢にかかわらず若年者と同等のADL(日常生活活動度)が保たれている症例が挙げられる¹⁷。肥満の解消に際しては、体重計の数字に固執せず、「筋力を維持しつつ内臓脂肪蓄積量を減らしていくこと」を目標とする。日常診療においては、ウエスト径の変化に気を配ってもよいだろう。極端にバランスが崩れた食事は是正する必要があるが、どちらかという運動療法を重点的に指導し、インスリン抵抗性の改善を目指す。過栄養や運動不足の是正が困難な例では、インスリン抵抗性改善薬を積極的に考慮する。

ただし、高齢者糖尿病の中でも、肥満による合併症を有し身体機能の低下によりQOL(生活の質)やADLに影響を与えている例¹⁸に対しての治療アプローチとしては、やはりまず、体重の減量に重点を置いた方がよいだろうと思われる。体重そのものが、変形性関節症や肺機能障害(低喚気症候群・睡眠時無呼吸症候群)といった病態を引き起こしているからである。これらの障害は、日常の身体活動を低下させ、さらに

肥満を助長するという悪循環を生じさせている。減量には食事のカロリー制限が必須で、運動療法は補助的に慎重に追加していく(食事療法・運動療法の詳細については別項をそれぞれ参照されたい)。

ところが、体重の数字の変化のみにこだわって、思わぬ落とし穴にはまる。高齢者では、悪性腫瘍などの疾患による体重減少も十分考えられるからである。また減量には、低栄養や骨密度低下のリスクがあり、これによる意欲の低下や骨折は、高齢者のQOLやADLを大幅に低下させる。活動性低下による骨格筋量減少は、インスリン感受性の低下を招くほか、直接転倒による骨折のリスクをも増大させる。これを防ぐため、特に運動療法不可例では、骨粗鬆症予防薬などの投与も考慮する。このように、高齢者の肥満治療の際には、隠れた疾患はないか、低栄養になっていないか、骨格筋量・骨密度の低下はないかということに留意する必要がある。

■ おわりに

高齢者医療では、QOLやADLは、生命予後の改善と同じくらい重要である。長年慣れ親しんできた生活習慣を是正することで、精神的または身体的苦痛を招くようでは、その治療意義