

平成25年度青森県臨床内科医学会 青森県大会

日時：平成25年12月7日（土）午後3時45分～

場所：ホテル青森 3階 「あすなろの間」

教育講演

座長 中園クリニック院長 中園誠

「メタボリックシンドロームを再考する」

弘前大学大学院医学部研究科内分泌代謝内科学講座准教授 松井淳先生

中園先生

それでは、教育講演の座長を務めさせていただきます八戸の中園です。今日は 八戸はまだ雪が降って
いなかったんですが、こちらに来て、雪でびっくりしました。本日の教育講演は弘前大学大学院医学部研
究科内分泌代謝内科学講座の准教授であります松井淳先生から「メタボリックシンドロームを再考する」
というタイトルでお話を伺いたいと思います。今日は時間の関係で講師のご紹介は割愛させていただきます
ですが、お手元のプログラムの後ろのほうにですね、各講師の先生方のご略歴は掲載されておりますので、
ご参照いただければと思います。松井先生は今年のこの会の総会でも講演されておりますし、弘前大学で
糖尿病については、非常に幅広く研究されている先生でありまして、皆さんもご存知だと思います。それ
では松井先生、早速よろしくお願いたします。（拍手）

松井先生

中園先生、ご紹介ありがとうございます。只今ご紹介いただきました松井でございます。本日は先生方、
十分ご存知のメタボリックシンドローム、その問題点と現状という事で、少し私からお話をさせていただ
きたいと思います。まず最初のスライドですが、メタボリックシンドローム、その背景に肥満があるわけ
なんです、肥満は本当に病気がちなのかどうかという事を少し考えてみたいと思います。これは40歳

病、心血管疾患-メタボリックシンドロームは、これがターゲットになりますが、このようなものがあげられます。一方低栄養が関連するものとしては呼吸器感染症、エイズ、周産期疾患、下痢を伴う感染症、結核、小児疾患、外傷、このようなものがあります。日本でいいますと、50年以上前の日本は過栄養ではなく、低栄養が関連するものが多かったのですが、その後、国が富むに従っていまは過栄養が関連するものが増えてきていることは、先生方もご存じの通りかと思います。ですので、過栄養、肥満が関係してくるのは、やはり先進国、そして途上国の中でも発展の著しい中国、或はインド、ブラジルといったあたりが、問題になりますが、それ以外の発展途上国はやはりいまだに低栄養に関連する疾患が大きな問題となっています。以上から、肥満が全世界的な問題かといえますと、やはり問題になってきますのは、今言った先進国、或は発展の著しい中国、インド、ブラジルといった国々がやはり問題になってくるのだと思います。ではその肥満ですが、今お示ししましたように、肥満、過栄養が関連するものとして、癌をあげました。これは肥満と悪性腫瘍の関係をみたものになります。悪性腫瘍発症の相対危険度をみていますが、大腸癌、子宮体癌、腎細胞癌、胆嚢がん、これは肥満の程度が強くなるほど、その危険度が高くなることが示されております。では、肥満が果たしてどのような形で悪性腫瘍の発症に繋がるかといえますと、先生方ご存知の通り、末端肥大症という内分泌疾患は成長ホルモン分泌の増加とこのIGF-1が増えることによる増殖刺激、PI3K、Akt、mTORを介した腫瘍の増殖が知られています。実際、末端肥大症には大腸がんなどの悪性腫瘍が多いという事が知られています。実は肥満によって起るインスリン抵抗性状態では、インスリンのシグナルがこの増殖の刺激をより強めて、どうも腫瘍の増殖を強められるのではないかと考えられています。そして、糖尿病の治療薬であるビグアナイドはこのAMP活性化プロテインキナーゼを活性化することで、このmTORを抑制して、腫瘍の増殖を抑えるという事が、実験的に証明されています。そして、先生方ご存知の通り、最近ビグアナイトは糖尿病よりも癌に対する抑制治験が積極的に行われています。これは横浜市立大学の消化器グループが報告したものになります。何をみたかといえますと、大腸ポリープのある方で、糖尿病でない方を対象に、その方にメトホルミンを1日1錠250ミリを飲ませて、1ヶ月後の増殖のマーカーを見ています。詳しいことは私も分からないの

高血圧、脂質異常症、耐糖能障害などの動脈硬化の危険因子が集簇した病態ということで、ご存知の通りマルチプルリスクファクター症候群という概念が提唱されてきました。代表的なものとして“シンドロームX”“死の四重奏”“内臓脂肪症候群”“インスリン抵抗症候群” こういうものが提唱されてきました。

ただ、内容をみていただきますと、これらの表現型はかなり重なっておりまして、ある程度同じものを見ているということがお分かりになるかと思えます。そのような中でいろいろな議論を踏まえて、共通のコンセンサスを得て、現在このメタボリックシンドロームという疾患概念が確立されてきました。では、メタボリックシンドローム、本当に心血管イベントのリスクかどうか、ということですが、これは久山町研究、福岡県で行われている日本を代表する臨床研究の結果になります。メタボリックシンドロームの有無で虚血性心疾患と脳卒中の発症をみていますが、虚血性心疾患を見てみますと、男性であれば大体メタボリックシンドロームがあれば2倍、女性であれば3倍なりやすいという事が示されております。一方、脳卒中についてはメタボリックシンドロームの方は、男性であれば1.8倍、女性であれば1.5倍位なりやすくなります。このように心血管イベントの発症が多い、特に虚血性心疾患の発症が多いということが、日本人のデータに示されております。ですので、確かにメタボリックシンドロームというのは、心血管イベント特に虚血性心疾患の非常に強いリスクであるという事が明らかになっています。では、そのメタボリックシンドロームの発症には、これまでお話した肥満というものが大きく関わっていますが、その肥満はいろんな要因が重なって発症します。例えば遺伝的素因を背景にしたエネルギー代謝調節機構の破綻、インスリン感受性の低下、糖・脂質代謝異常といった代謝要因、そして過食、間食、運動不足といった行動要因、或はライフスタイルの変化、食生活環境の変化、車社会、ストレスといった環境要因、これらが重なりあう事で、肥満が発症するということが明らかになっています。特に今日はこの中で遺伝的素因、食生活の問題について少し触れてみたいと思います。まず遺伝的素因についてですが、これは我々人類の歴史を示したものになります。350万年前に猿人が現れて、その後原人、旧人、新人、現在の我々であるホモ・サピエンス・サピエンスが現れたわけになります。そして、この人類の歴史、350万年前、最近はこれよりもっと古いのではないかとされていますが、これを24時間とした場合、我々日本人が飢

かなりエネルギーを使っている状況になります。こういう状態で、同じような食事療法をさせますと、非
儉約型は8キロ位体重が減るのに対して、儉約型は5キロぐらいの体重減少にとどまっていた。この
ように、実は我々の太りやすさというのは、ある程度遺伝的に規定されているというふうに考えられてい
ます。ですので、患者さんの中には、「私はあまり食べていない。食事療法をちゃんと守っているのに、
中々痩せない」という方がおりますが、その言葉を信じれば、ある程度その言葉は正しいと考えられます。
実際に我々日本人は、先ほどお示ししたとおり、非常に儉約遺伝子を多く持っていることがわかっています。
日本人だけではなくて、アジア人、韓国人といったモンゴロイドをは儉約遺伝子を多く持っています。
先生方ご存知のグレートジャーニー。グレートジャーニーというのは、ベーリング海峡を渡って北米大陸、
南米、そしてその先端まで到達したわけですが、それを成し遂げたのは実はモンゴロイドです。というこ
とで、実はモンゴロイドはこの儉約遺伝子を多く持っていることから飢餓に強く長い期間の移動に耐えた
のではないかと考えられています。実際にベーリング海峡を渡る時には30日以上絶食で渡りきったと
考えられています。実はアメリカのネイティブアメリカンはかなり儉約遺伝子を持っていて、部族によっ
ては非常に糖尿病になりやすいということもわかっています。ですので、儉約遺伝子というのは、飢餓の
時代であれば、わずかの栄養、これを非常時のエネルギーとして貯えて、飢餓に耐えて生き延びたので
すが、飽食の時代では過剰な栄養が内臓脂肪として蓄積して、そしてメタボリックシンドロームになると考
えられます。ですので、人生50年の時代であれば、儉約遺伝子を持つ人は長寿であったと考えられま
すが、人生80年の時代では、50代ぐらいでメタボリックシンドローム、或は糖尿病になって、80に達
しない前に亡くなってしまわないかというふうに考えられます。ただ、遺伝だけで肥満が決まるわ
けではないという事はお話した通りです。これはエネルギーの摂取栄養別摂取構成比の年次推移を示した
ものになります。国民栄養調査から抜粋したのですが、日本人の摂取カロリーは1970年の2200
キロカロリーをピークとしてだんだん減ってきています。大体现在は1900キロカロリー位の平均値に
なります。このように、300キロカロリーほど減っているのにも関わらず、肥満は上昇の一途です。原
因としては当然運動不足もありますけれども、それとほぼ軌を同一にしているのが、この栄養素に占める

とによってアンジオテンシンノーゲンを分泌します。その結果レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を活性化して高血圧を発症すると考えられています。ですので、脂肪細胞は肥大することによって同時に耐糖能障害、脂質代謝異常、高血圧を起こす。また逆に脂肪細胞が小型化しますとこれらの表現型は改善するという事が明らかになってきています。ではそのメタボリックシンドロームの定義ですが、このようになっています。高コレステロール血症とは独立した動脈硬化のハイリスク状態である。そして糖尿病、脂質代謝異常、高血圧が1個人に集積する複合型リスク症候群である。そしてその上流に過栄養と運動不足による内臓脂肪の蓄積があり、これが一番の原因となります。そして動脈硬化性疾患予防のための疾患概念、すなわちメタボリックシンドロームは、今そこに病気があるわけではなくて、将来何かが起こりますという予防のための疾患概念、というのがこの病気の特徴であるかと思います。そしてこれが先生方ご存知のとおり、わが国の診断基準であります。必須項目は腹腔内の脂肪蓄積の証明です。これはウエスト周囲径を指標としています。男性が85センチ以上、女性が90センチ以上ですが、ご存知の通り世界では体格のいい男性に対して女性が高く設定されているところはありません。全世界で日本だけということになります。非常に面白い設定をしています。そしてこの必須項目を満たした上で、以下の3つの表現型の2つを満たすと、メタボリックシンドロームという診断になります。それは脂質異常症として中性脂肪が150以上、且つ又はHDLコレステロールが40未満、高血圧として収縮期血圧が130以上、且つ又は拡張期血圧が85以上、そして高血糖として空腹時血糖が110以上、これらのうち2つを満たせばメタボリックシンドロームという診断になります。そしてこのウエスト周囲径の基準は何をもとに出しているかといいますと、ご存知の通り内臓脂肪面積が100平方センチメートル以上に相当するウエスト径をもって、病的な内臓脂肪蓄積が存在するという判定をしています。これが、男性だと85センチ以上、女性であれば90センチ以上になります。ちなみにこちらが内臓脂肪蓄積型の肥満になります。これが腹腔内になりますが、この黒い部分が脂肪ということになります。一方、こちらは皮下脂肪蓄積型の肥満になりますが、腹腔内の脂肪がほとんどなくて、ほぼ皮下脂肪であるというこういうタイプの肥満はあまりリスクではないということも明らかになっています。この様に日本ではCTで切り取ったこの腹腔内

低くて100となっています。世界的にはやはり110ではなくて100というのが流れになっています。それに対して今お話した通り、あくまでも肥満を基盤とした危険因子の重積を重視する考えを堅持して、世界の流れと少し違った方向に流れているのが日本の現状になります。では、ウエスト周囲径は本当に必要な項目かどうかということですが、これは63ヶ国、16万8000人の検討から得られた結果になります。ウエスト周囲径と心血管疾患、糖尿病の発症をみているわけですが、こちらが男性、女性です。共に心血管疾患、糖尿病はウエスト周囲径が増えれば増えるほど、発症が多くなっています。ですので、ウエスト周囲径というのは、心血管疾患、或は糖尿病といったものの非常に重要なリスクであるという事は、このように明らかにされていますので、ウエスト周囲径を危険因子として採用するという事には問題がないのかと思います。ただ問題は、そのウエスト周囲径を幾つに設定するかによって、メタボリックシンドロームの頻度はかなり変わってきます。これは同じく久山町研究から得られたものですが、日本の基準、IDFの基準、NCEPの基準でいいますと、男性はそれほど変わらないのですが、女性の頻度はかなり変わります。日本の基準でいけば10%ほどなの、IDFの基準でいきますと35%、NCEPでも30%ですので、かなりその頻度は変わってしまうという問題があります。そしてこれはウエスト周囲径の基準別にみた心血管疾患発症の相対危険度になります。これは同じく久山町研究から得られたものです。日本の基準は男性は85センチですけれども、85センチ以上と85未満の人、そのリスクは大体1.2倍位の増加にとどまっています。ところがIDFのアジアの基準は90ですので、これで見ますと90未満に対して、90以上は大体そのリスクは1.8倍に上がるという事が分かります。一方、女性は日本は90を用いていますが、90以上と90未満はほぼほぼ変わりありません。それに対してアジアのIDF基準である80で見ますと、80未満に対して80以上は大体1.5倍にリスクが上がります。どうもこのリスクの相対危険度の増加をみる限りはIDFのアジアの基準を用いた方がいいのではないかという結果になります。ただこれは相対危険度でみた場合ですので、これを相対危険度ではなくて、絶対危険度からみるとこのようになります。先生方ご存知の通り、心血管の発症は男女でかなり違うということがわかります。男性の大体85センチ位の発症の割合が大体女性のどこら辺に相当するかというと、

事療法、運動療法によって体重を減らす。マイナス5%を目標として体重を減らすということが現状の治療になるかと思えます。これはサイエンスからもってきたものですが、30%摂食制限を20年間続けたサルは若いし長生きであると報告しています。こちらがいわゆる腹7分目で生きたサル、こっちは好きなだけ食ったサルになりますが、腹7分目の方がシャキッとした顔で毛艶が非常にいいということがわかんと思えます。よく腹8分目がいいと言いますが、これは腹7分目で生きたサルですが、このように精悍な顔で毛艶が良く、ある程度摂食を制限した方が長生きで元気ではないかという事を示すものになっています。そして、こちらは日本人、日系人の脂肪、その他の摂取量、血清脂質及び、虚血性心疾患死亡の死亡率の比較になっています。日本は広島県人、ハワイとカリフォルニア日系人は広島出身の日系人になります。つまり、遺伝的背景は全く同じですから、違うのは生活習慣だけという事になります。日系人はやはり日本人に比べますと、少し体重が多い。しかし、摂取エネルギーはそれほど違いがありません。せいぜい100kcal位の違いです。内容はかなり違いますが、脂肪の摂取量はやはり日系人は日本人の2倍から3倍多い。一方、炭水化物の摂取は逆に日系人は少ないという形になっています。その結果、虚血性心疾患の死亡率が2倍から3倍に増えています。遺伝的背景は同じですから、違いはその生活環境、とくに食習慣の違いになります。脂肪が多くてやはり炭水化物が少ない食事、いわゆる食の欧米化に伴う肉食中心の食事、そして脂の多い食事というのは、どうも虚血性心疾患の発症にかなり深く関わっているのではないかという事が、ここから示されているかと思えます。そして、こちらが世界と日本における急性心筋梗塞の発症率をみたものになります。こちらが男性、こちらが女性になります。男性、女性共に上位にあるのが北ヨーロッパ、北米になります。そして日本は先進国では一番少ないという事が示されています。北ヨーロッパ、北米はやはり、野菜が乏しく、肉食が中心になります。そして日本はご存知の通り、腹8分目でご飯を中心に野菜や魚を摂る食事になります。そしてこの中間にあるのが、フランス、イタリアの地中海諸国です。これらの国も豊富な野菜と魚介類、そしてオリーブオイル、赤ワイン、或はパスタなどの炭水化物もちゃんととりますので、どちらかといえば、北ヨーロッパ、北米よりも日本に近い食生活になっています。以上から、日本人の元々の食生活であるご飯を中心にして野菜、魚介類を摂る食事という

して取り込むのを阻害してあげる薬になります。体重がどれだけ減るかと言いますと、せいぜい2キロちょっと位です。いずれにしても劇的に体重が減るわけではないのですが、先ほど言った通りにメタボリックシンドロームでは、マイナス5%の減量が目標ですから、やはり2キロ減るという事は、それなりに意味があるのかと思います。そしてこちらはあくまでも動物実験のデータですが、PPAR α アゴニスト、薬としてはリピディル、或はベザトールといったお薬ですけれども、このお薬は摂食量を抑制しないで体重増加を抑制するという事が動物の実験で分かっています。これは当科の田辺先生のデータになりますが、肥満2型糖尿病モデルラット、ZDF-PMラットというのをを用いまして、ピオグリタゾン、アクトスのませた群、フェノフィブラート、リピディルをのませた群、両者をのませた群、そして治療をしなかった群に分けて検討しています。先生方ご存知の通り、アクトスをのませますとこのように体重が増えます。一方、リピディルをのませますと、実は体重が少し減ります。そしてこの両者をのませますと、このアクトスで増えた分の体重がキャンセルされて、少し減ったような状態になります。現在このPPAR α と γ のデュアルアゴニストは開発中ですが、もし臨床に出てきますと、体重を増やさずに糖と脂質代謝の両方を改善する可能性があるお薬になるのではと思います。残念ながらいろいろと研究が行われていますが、まだ臨床にはでてきていません。しかし、将来的にはこの α と γ のデュアルアゴニストは臨床に出てくるのではないかと期待しています。そしてメタボリックシンドロームのもう一つの標的としてはインスリン抵抗性があります先ほどお話した通り、脂肪細胞からはアンジオテンシンノーゲンが分泌されてレニン-アンジオテンシン系が活性化されるという事が分かっていますが、このアンジオテンシンIIは、実は高血圧だけではなくてインスリン抵抗性にも関わっているという事が分かってきています。脂肪前駆細胞はこのようにアンジオテンシンIIが働きますと、分化が抑制されて大型の脂肪細胞になります。その結果アンジオテンシンノーゲンを分泌してアンジオテンシンI、IIとなって、又更にこの分化を抑制するという悪循環を起こします。その結果、TNF- α これはインスリン抵抗性に働きます一方アディポネクチン、これはインスリン感受性に働くのですが、TNF- α の分泌が増えてアディポネクチンの分泌が減る事によって、インスリン抵抗性となります。一方、この流れをARB、或はACE阻害薬で遮断してあげますと、

男性の85は問題ないのですが、女性は多分80位がいいかと思います。絶対危険度でいえば男性の85に相当するのは90位ですので、90の設定でも多分いいのだと思います。そしてウエスト周囲長を必須項目とするのか。世界の流れはあくまでも危険因子の一つという流れですので、日本は従来通りこれを必須項目とするのか、こういう問題があります。そして先ほどお話した通り、特定健診においては、二重基準が存在します。いわゆるウエスト周囲で評価する場合とBMIで評価する場合、この二つの基準を用いておりますので、これをこのまま使うべきなのか、或は日本の基準に統一すべきなのか、或は世界の流れに合わせるのか。こういった問題を今後解決していく必要があるのかと思っています。一応本日はメタボリックシンドロームの問題、そして現状という事で、もう先生方は十分ご存知かと思いますが、これまでのまとめということでお話をさせていただきました。ご清聴ありがとうございました。（拍手）