

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

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 $25 \text{ BMI (body mass index)} < 30$ の場合， $25 \text{ kcal/kg標準体重 (標準体重 (kg))} = \text{身長 (m)}^2 \times 22$ とする³⁾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 20 kcal/kg標準体重 で計算し，1,000～1,400 kcal/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

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)

2006年7月11日受理

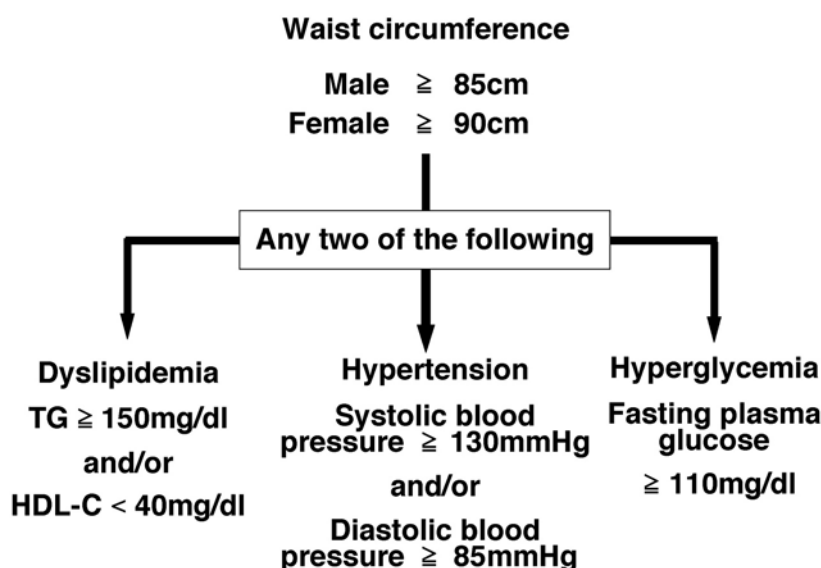


Figure 1 Diagnostic criteria for metabolic syndrome. Based on reference 1.

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ため、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.

ポーツ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ス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

患者が「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(食べ物を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に報酬(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

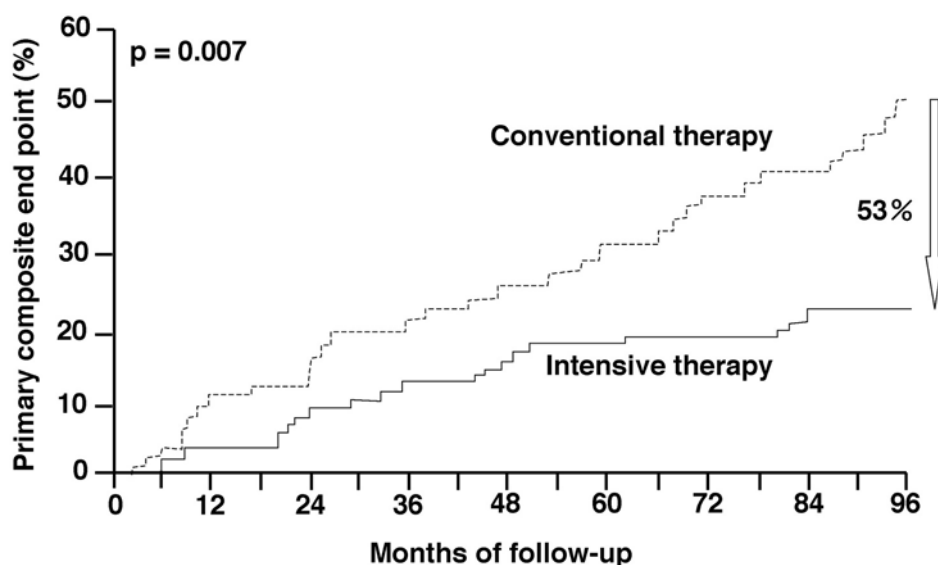


Figure 2 Comparison of cardiovascular event rate in Steno-2 study. Based on reference 6.

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、HbA1c6.5%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・ピグアナイド系薬剤・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、糖尿病合併例にはピグアナイ

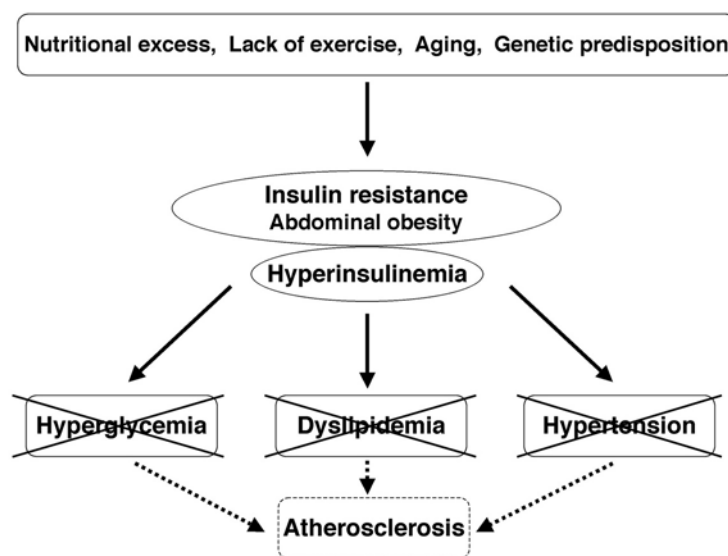


Figure 3 Risk factor management for pharmacologic therapy. Based on reference 7.

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も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-アンジオテンシン系 (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, 2006