

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし①



日本臨床検査専門医会

佐藤 尚武

近年の医療やヘルスケア分野での話題といえば、真っ先に上がるのがメタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）ではないでしょうか。「メタボ」などと略称されることも多く、一般の方にも広く浸透しているようです。今年度と来年度はこのメタボリックシンドロームをテーマとして取り上げ、臨床検査の観点から様々な話題を提供していく予定です。

ところで、このメタボリックシンドロームはなかなか皮肉な病気です。結局のところ栄養のとり過ぎ、過食によって起こる病態なのですが、創造主というものが存在するならば、このようなことは想定していなかったのかも知れません。人類を含む動物は、有史以来ほとんどの時代を飢餓との戦いの中で過ごしてきました。ですから食物から得る余分なエネルギーは、少しでも効率よく体に蓄積できる個体が生存に適していたわけです。長い間の淘汰と適者生存の結果、現代人の多くはそのような特質を備えるようになったと考えられます。ところが人類の歴史上、突然（一部の人々だけですが）飽食の時代が出現したのです。そうなると、エネルギーを効率よく蓄積するという（これまで）生存に適していた特性が、一転してメタボリックシンドロームになりやすいというマイナス要因に変わってしまったのです。皮肉な病気というのはそういう意味です。

メタボリックシンドロームと 臨床検査

表 メタボリックシンドロームの診断基準

① 腹部肥満	② 血清トリグリセリド (中性脂肪) 値
ウエスト径	150mg/dl以上
男性 85cm以上	かつ/または
女性 90cm以上	HDLコレステロール値
	40mg/dl未満
③ 血圧	④ 空腹時血糖
収縮期血圧	
130mmHg以上	110 mg/dl以上
かつ/または	
拡張期血圧	
85mmHg以上	

さて、メタボリックシンドロームは、かなり進行するまではっきりした症状が出ないことが知られています。ですから症状以外の指標で診断し、治療しなければならない病気なのです。日本内科学会が提唱したメタボリックシンドロームの診断基準を表に示します。みな検査に関係した項目です。特に血清トリグリセリド値/HDLコレステロール値と空腹時血糖は臨床検査の中の検体検査の項目です。

ほとんど症状がないメタボリックシンドロームの診療においては、臨床検査が診断や治療の指標として大変重要視されているのです。診断基準にあるもの以外でも、メタボリックシンドロームに関連した検査、診断や治療に利用される検査は色々あります。次回以降、メタボリックシンドロームとの関係で、これら種々の検査を解説していきますので、期待してください。



日本臨床検査専門医会

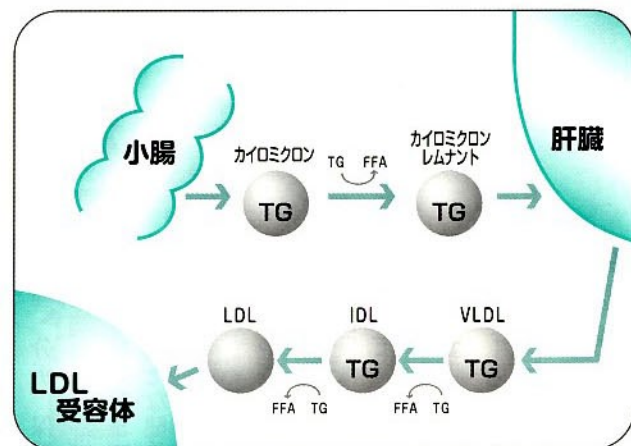
三宅 紀子

メタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積を必須項目とし、これに高血糖、高血圧、脂質代謝異常のうち2つ以上存在する場合をいいます。メタボリックシンドロームの脂質代謝異常は高トリグリセリド(TG)血症、低HDLコレステロール血症でこれらは動脈硬化症の危険性を引き起こす原因の1つとして重要です。

中性脂肪にはモノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド(TG)がありますが、血液中に存在する中性脂肪の大部分はTGです。このため、中性脂肪とTGは同義語として使用される場合が多いです。また、血液中のTG、コレステロール、リン脂質はアポ蛋白という蛋白とともに球形のリポ蛋白粒子として存在します。リポ蛋白にはカイロミクロン、VLDL、IDL、LDL、HDLの5種類があります。このうち、カイロミクロンとVLDLはTGが多く含まれます。カイロミクロンは食事で摂取された脂質成分が小腸から吸収される際に形成され、血液中に流れ込んだもので、代謝されて肝臓に取り込まれます。また、カイロミクロンに含まれたTGは遊離脂肪酸(FFA)に代謝され食事摂取量が過剰な状態が繰り返されると脂肪細胞や肝臓は肥満や脂肪肝となります。肥満や脂肪肝ではカイロミクロンの代謝は低下し、食後TGは持続的に高値となります。

VLDLは肝臓で産生されますが、肥満や脂肪肝ではVLDLの産生量が増加するとともにVLDLに含まれるTGが増加します。VLDLに含まれるTGはFFAとなりエネルギーとして消費され、TGは次第に減少し

メタボリックシンドロームと血清トリグリセリド値



IDLを経てコレステロールの豊富なLDLとなります。しかし、肥満や脂肪肝で産生されるVLDLはTGが豊富でIDL、LDLへの代謝速度が遅くなります。さらに、TGの豊富なVLDLから代謝されたIDLやLDLの代謝速度も低下し、血液中での停滞時間が延長し、血液検査ではTGとともにコレステロール高値となります。代謝速度の低下したLDLは血液中に存在するブドウ糖や酸素の影響で変性し、血管壁に沈着しやすくなり、動脈硬化症の原因となります。

脂肪細胞のうちメタボリックシンドロームに関連性の強いのは内臓脂肪です。内臓脂肪の増加はTGの増加だけでなく糖尿病との関連性も強く、糖尿病はTG代謝が低下する要因です。しかし、内臓脂肪は運動や食事量の変化に敏感に反応します。そこで日常生活で運動を心掛け、食事量を控えることを持続することで内臓脂肪の肥大化が軽減し血液中のTG値は改善傾向となります。特に食事ではインスリン分泌量の増加を促進する炭水化物やブドウ糖や果糖などの過剰摂取は脂質摂取量過剰とともに高TG血症と関連性があるため、摂取総カロリーを控えるとともに脂質、炭水化物、糖類の摂取を控える必要があります。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし③



日本臨床検査専門医会

太田 善夫

メタボリックシンドローム（以下、MS）は内臓脂肪の蓄積、糖尿病、高血圧、高脂血症等の危険因子を一人の患者が複合して有している状態で、これらの危険因子を2つ持つ人は危険因子を有しない人に比べて狭心症や心筋梗塞等の心臓病発症リスクが10倍に、さらに3個以上持つ人のリスクは30倍以上あるといわれています。そこで、平成17年の日本内科学会総会で、日本人のためのMSの診断基準が発表されました。MS診断基準はウエスト径が男性で85cm以上、女性で90cm以上に加えて、

1. 収縮期血圧が130mmHg 以上か
拡張期血圧が85mmHg 以上
2. 空腹時の血糖値が110mg/dl以上
3. 中性脂肪が150mg/dl以上か
HDLコレステロールが40mg/dl未満

となっており、MSの診断基準の中でもウエスト径が必須項目となっています。

では、何故ウエスト径が重要なのでしょうか？この理由は、腹部CT検査で精密に内臓脂肪を測定した場合、内臓脂肪が100cm²以上になると、合併する健康障害の割合が1.5倍以上になるというデータがあり、これに相当するウエスト径が男女それぞれ85cm、90cmとなることから判断基準となりました。ところで、肥満にも『内臓脂肪型肥満』と『皮下脂肪型肥満』の2つのタイプがあり、MSで問題になるのは前者のタイプです。これは食べすぎや運動不足等で増加した脂肪が主として腸と腸の間にある腸間膜内に蓄積した状態を指します。最近の研究から、脂肪細胞からは

メタボリックシンドロームと ウエスト径



様々な内分泌物質が分泌されていることが明らかにされてきました。このうち主として皮下脂肪から分泌されるアディポネクチンには、インスリン感受性促進作用、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用があり、内臓脂肪が蓄積することによってアディポネクチンの血中濃度が低下し、インスリンの抵抗性や動脈硬化を引き起こすことが明らかになってきました。これらのことから、内臓脂肪の蓄積がMSの主役を演じていることがお分かり頂けると思います。

さて、皆さんのウエスト径は何cmあるでしょうか？実際には、立ったまま、軽く息をはいた状態で、へその高さで測ります（腰周りではありません）。基準を上回っている場合には、お近くの病院や医院に行き、是非、検査を受けて下さい。上記の空腹時血糖値、トリグリセライド（中性脂肪）、HDLコレステロールの他、ヘモグロビンA1c、負荷心電図、心エコー検査、アルブミン尿検査等を受けることによってご自身のMSの状態をより詳しく知ることが出来、これらの結果を元に、それぞれに合った治療（食事療法、運動療法、ストレスマネジメント療法、薬剤療法等）によってMSを克服し、動脈硬化性疾患の予防をすることが可能となります。



日本臨床検査専門医会

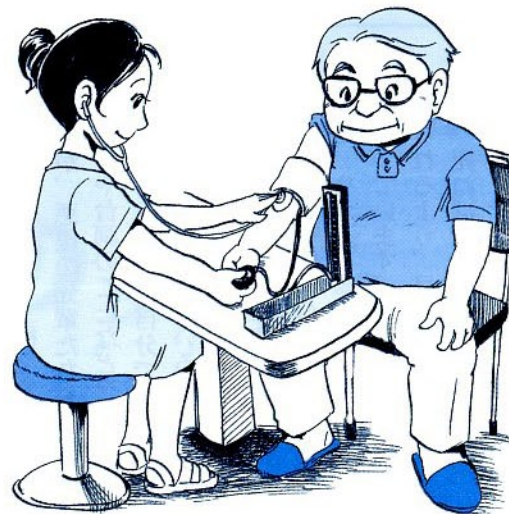
東條 尚子

血圧が高くなると、血管の中を血液が流れるとき、血管壁に強い圧力がかかります。血管は年とともに老化し、しなやかさが失われますが、高血圧の状態は血管に絶えず大きな負荷がかかるため、血管壁の老化現象は速くなります。いわゆる動脈硬化が進み、脳梗塞や心筋梗塞、狭心症などの病気を引き起こします。

高血圧の原因は2つあります。ひとつは塩分の取りすぎによる血液量の増加です。塩分を取ると血液中のナトリウム濃度が高くなります。これを一定に保つために水分が血液に移行し血液量が増え（水分貯留）、血圧が高くなります。もうひとつは交感神経の働きが亢進です。ストレスが多いと交感神経の働きが活発となり、心臓が強く収縮して高血圧となります。肥満、とくに内臓脂肪型肥満は水分貯留と交感神経亢進の両方に関係します。内臓脂肪が過剰に溜まると脂肪細胞がアディポサイトカインを異常分泌して、インスリンの働きを弱くします。するとインスリンの働きを補うために、膵臓からインスリンが大量に分泌されます。インスリン抵抗性による高インスリン血症は、ナトリウム排泄を抑制し、交感神経の働きを高める作用もあるので血圧が高くなります。

メタボリックシンドロームは過剰に溜まった内臓脂肪が原因で、複数の生活習慣病やその予備群が重複して動脈硬化を進行させる病態です。個々の異常の程度は軽くても、これらの異常が重なると動脈硬化の進行

メタボリックシンドロームと 高血圧



が相乗的に速くなります。診断基準は、内臓脂肪蓄積による腹部肥満を必須項目とし、血圧のほかに、血清脂質、血糖値の検査が含まれています。高血圧でメタボリックシンドロームに当てはまる場合は、より軽症の血圧異常も無視できません。血圧基準は一般の診断基準より厳しく設定されています。高血圧治療のガイドライン（日本高血圧学会）は、収縮期血圧140mmHg以上あるいは、拡張期血圧90mmHg以上を高血圧の基準としています。メタボリックシンドロームでは、収縮期血圧130mmHg以上あるいは、拡張期血圧85mmHg以上が基準です。

治療は、まず減塩です。そして、ストレスや肥満の解消、とくに内臓脂肪を減らすことです。これらの生活習慣を改善しても目標血圧まで下がらないときは、降圧剤を内服してコントロールします。

専門医のはなし⑤



日本臨床検査専門医会

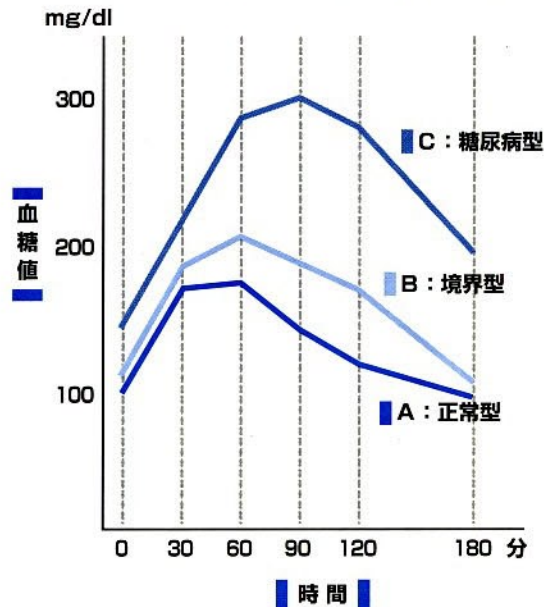
石井 周一

今回のテーマはメタボリックシンドロームの診断基準のひとつに挙げられている空腹時血糖です。糖尿病は血糖値が異常に高くなる慢性疾患で、糖尿病性網膜症、腎症、末梢神経障害など、糖尿病に特有の合併症が怖い病気ですが、加えて、動脈硬化が進みやすく、虚血性心疾患（心筋梗塞や狭心症）や脳血管障害（脳梗塞や脳出血）を起こしやすい病気でもあります。さらに内臓脂肪型肥満や高血圧、高脂血症などの病気を併せ持つとその危険は一層高まり、これこそがまさにメタボリックシンドロームというわけです。

ところで、血糖値は血液中のブドウ糖（グルコース）濃度の中で、ホルモンや食事などの影響を受けて変動します。図は食事ではなく、一定量（75グラム）のブドウ糖液を飲用し、その前後における血糖値の変化を調べるブドウ糖負荷試験の結果を示したものです。食事前やブドウ糖液飲用（糖負荷）前の、いわば基礎的な状態の血糖値が空腹時血糖です。健常人では70～110mg/dl未満ですが、110mg/dl以上の場合にはメタボリックシンドロームの診断基準項目のひとつに該当することになります。ブドウ糖自体はヒトが活動し、生きていくための大事なエネルギー源であり必要なものですが、糖尿病では慢性的な異常な高血糖状態により全身にさまざまな障害がもたらされます。

図のAは健常人の結果で、正常型（空腹時110mg/dl未満かつ負荷2時間後140mg/dl未満）です。飲用したブドウ糖が吸収されることにより血糖値

メタボリックシンドロームと 空腹時血糖



は糖負荷1時間後にかけて上昇しますが、やがて2～3時間後にかけて下降～平坦になります。これは血糖値の上昇に反応して膵臓から分泌されるインスリンというホルモンの働きによります。実は糖尿病は、このインスリンの分泌が不足したり、分泌されてもその働きが何らかの原因により妨害されたりして、十分に働かないことが大きく関わっています。ブドウ糖負荷試験は血糖と同時にインスリンも測定される場合が多く、血糖値と併せてインスリンの分泌量や働き具合を調べることにより、糖尿病やその予備軍の診断、治療にあたり重要な情報が得られます（インスリンについては10回目の本欄で予定）。図のCは糖尿病型（空腹時126mg/dl以上または負荷2時間後200mg/dl以上）です。図のBは正常型にも糖尿病型にも属さない境界型で、いわば糖尿病の予備軍です。境界型のすべてがやがて糖尿病になるわけではありませんが、その危険性が高い群といえますし、メタボリックシンドロームは予備軍の状態から関わりますので要注意です。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし⑥



日本臨床検査専門医会

清島 満

血液中のコレステロール、中性脂肪、リン脂質などの脂質は、いわゆる脂であり、そのままでは溶けないのでリポ蛋白という極小の球状粒子を形成して全身に運ばれています。LDLやHDLは、そのリポ蛋白の1つです。ですからLDL-コレステロールというのは、LDLというリポ蛋白に含まれているコレステロール量を示しています。このLDL-コレステロールこそがあの有名な「悪玉コレステロール」なのです。これが多過ぎるとどうなるのでしょうか？余分なコレステロールが全身の動脈にまき散らされて、動脈壁にプラークという盛り上がり（粥腫）が形成されます。こうなると、この粥腫が破裂しないかとヒヤヒヤしてしまいます。破れると一瞬のうちに血栓が生じて、その動脈は閉塞して心筋梗塞や脳血栓など、大変なことになってしまうからです。

動脈内のイメージ



メタボリックシンドロームと

LDL-コレステロール

さて、今年4月に出された「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」ではLDL-コレステロールの管理目標値は高血圧などの危険因子が全くない時で160 mg/dl、危険因子が増えるに従って140、120 mg/dlと低値になり、以前に心筋梗塞などを起こしたことがある人はさらに100mg/dlという低い数字に設定してあります。ところがメタボリックシンドロームの診断基準には中性脂肪とHDL-コレステロールの項目はありますが、このLDLコレステロールの項目は含まれていません。どうして？と思うかも知れませんが、動脈硬化の危険因子としては、このLDL-コレステロールはチャンピオンの存在であり、内臓肥満を契機に発症するメタボリックシンドロームの他の項目とは独立して別格の扱いにしてあるのです。しかし、このLDL-コレステロールは体質的（遺伝的）に高い人の他に、乱れた食生活から高くなっている人もいますので、確かに診断には無関係ですが、メタボリックシンドロームの治療を行っていくうえでは合わせて考えていくべきでしょう。LDL-コレステロールもメタボリックシンドロームも動脈硬化を促進して様々な疾患を引き起こすという点では同じなのですから。そしてLDL-コレステロールは総コレステロールからHDL-コレステロールと中性脂肪の5分の1の値を引いて計算していましたが、現在では自動分析装置で正確に直接測定できるようになっていますので、一度測定して自分の値を知っておきましょう。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし⑦

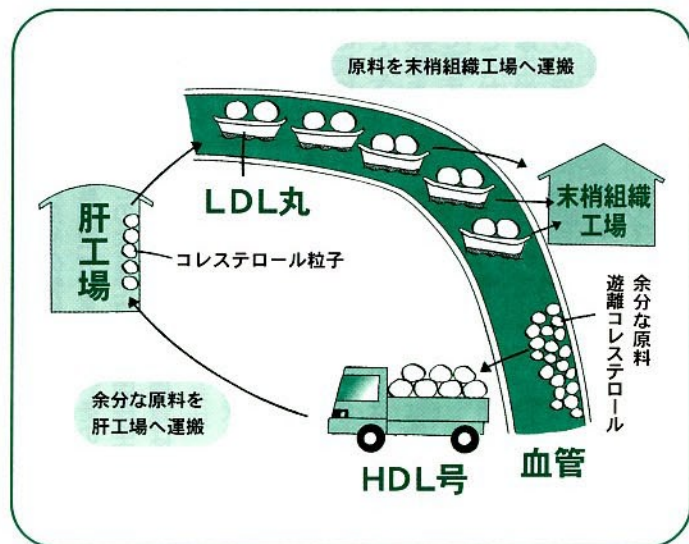


日本臨床検査専門医会

下 正宗

メタボリックシンドロームを考えるうえでは、脂肪代謝が重要です。脂肪代謝関係の検査項目は総コレステロール、中性脂肪、そして、HDL-コレステロールが代表的なものです。最近ではLDL-コレステロールも測定できるようになりました。血液は水です。脂肪は油です。普通は水に溶けません。血液中では脂肪は蛋白質と結合して水に溶ける形となって存在しています。身近な例では牛乳の乳脂肪も蛋白質結合脂肪です。実際に異常に脂肪が多い血液では、牛乳のような白い血漿（血球成分を除いた水の部分）になります。この脂肪結合蛋白質をリポ蛋白質とよび、その比重の違いにより分類されています。HDLは、High Density Lipoproteinの略で、比重の高いリポ蛋白質という意味です。粒子中の蛋白質の成分が多く粒子径が小さくなっているため重くなっています。粒子中の蛋白質をアポ蛋白質といい、アポ-A1、A2という成分がHDLの主成分になります。HDL-コレステロールは末梢の組織から肝臓へコレステロールを運搬する役割があります。一方、LDL-コレステロールは肝臓から組織にコレステロールを運搬しています。コレステロールはホルモンの原料、細胞膜の成分として重要な成分ですが、多すぎたり、HDL-コレステロールの量が減ってくると末梢血管に余分なコレステロールが沈着し、脂肪成分が酸化され動脈硬化を促進するようになります。

メタボリックシンドロームとHDL-コレステロール



一般的に「善玉＝HDL」、「悪玉＝LDL」といわれていますが、末梢細胞の余分な脂肪を回収し動脈硬化という健康に直接被害を与える状態を防ぐという点ではHDL-コレステロールが善玉と呼ばれるにふさわしいと思います。また、HDL-コレステロールの高い家系は長寿であるともいわれています。一方、LDLにも原料運搬役としての重要な役割があります。しかし、回収能力がただで悪玉というのは少し言い過ぎのような気がします。

HDL-コレステロールを増やすには、ビタミンCやパントテン酸（納豆や鰹節など）、EPA、DHA（青魚）を多く摂取することが勧められています。また、油ではα-リノレン酸含有の食用油の使用がよいとされていますが、カロリーが過剰にならないバランスの良い食事、適度な運動が基本となることはいまでもありません。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし⑧



日本臨床検査専門医会

宮崎 彩子

体内に存在する脂質にはコレステロール、中性脂肪、リン脂質などがありますが、脂質は水に溶けにくいので体内ではアポ蛋白と呼ばれる蛋白質の袋のようなものに包まれて血中を流れています。アポ蛋白に包まれた脂質をリポ蛋白と呼びます。リポ蛋白は比重（重さ）によってカイロミクロン、VLDL、LDL、HDLに分けられ、機能や中に含まれる各脂質の割合がそれぞれ違います。

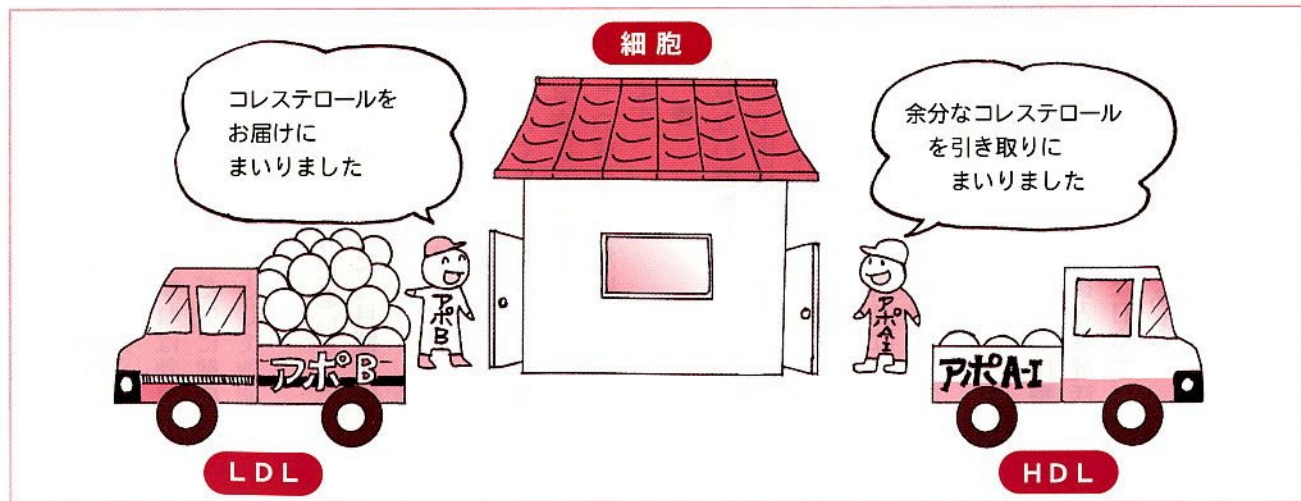
リポ蛋白のひとつ、LDLは肝臓で合成されたコレステロールを体中の細胞に運ぶ働きをしています。血中のコレステロールの約75%はLDLとして存在しています。コレステロールは細胞の膜やホルモンを作る材料となるので、人体にはなくてはならないものです。しかし、多すぎるLDLはコレステロールを血管壁に沈着させ、動脈硬化の原因となります。LDLで脂質を包んでいるアポ蛋白がアポBです。アポBの増加はLDLの増加を意味します。

HDLはLDLとは逆に末梢の組織からコレステロールを肝臓

アポB メタボリックシンドロームと

に運ぶ働きをしています。このためHDLの低下は、動脈硬化を促進します。HDLで脂質を包んでいるのは主にアポA-Iと呼ばれる蛋白質で、アポA-Iの低下はHDLの低下を意味します。

高脂血症の治療にはリポ蛋白に含まれるコレステロール（LDL-コレステロールやHDL-コレステロール）を測定するよりも、リポ蛋白に含まれるアポ蛋白（アポBやアポA-I）を測定した方が、LDLやHDLの増減を敏感に反映するので、よりの確な治療が行えるといわれています。また、アポB/アポA-I比は動脈硬化の指標であり、0.8以上で心筋梗塞や狭心症を発症する危険性が高くなります。最近の研究では、アポB/アポA-I比の上昇は、高血圧・糖尿病・ウエスト周囲計高値と関連があることがわかってきました。



“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし 9



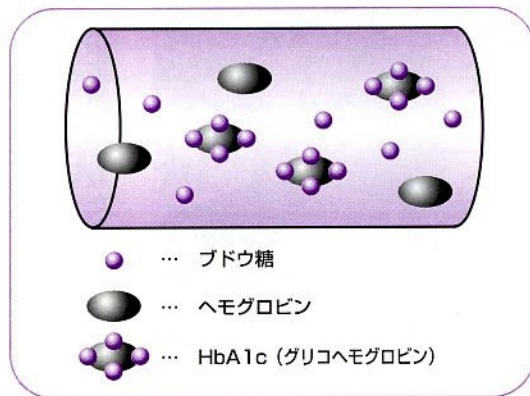
日本臨床検査専門医会

深津 俊明

1. HbA1cとは？

ヘモグロビン(色素、Hb)は赤血球の中に含まれる蛋白質のひとつで、酸素と結びつき全身に酸素を送る働きをしています。赤血球は生まれてから約120日の間、血管を巡って最後に脾臓で壊されてその生涯を終えます。この120日間のうちにヘモグロビンは血液中のブドウ糖と結合していきます。ヘモグロビン(Hb)とブドウ糖が結合したものがグリコヘモグロビンです。このグリコヘモグロビンには何種類もあり、糖尿病と密接な関係を有するものが、HbA1c(ヘモグロビン・エイワンシー)で、総Hbに占める割合(%)で結果を示します。一旦結びついたブドウ糖はヘモグロビンから離れにくく、結合の割合はブドウ糖の濃度と時間に依存するので、高血糖が長く続けばそれだけHbA1cが高くなります。採血時からさかのぼって過去1～2ヶ月間の実測血糖値の平均がHbA1cの値と相関しています。HbA1cは血糖値と違い、食事の影響を受けないため食前・食後を問わずいつでも検査ができます。したがって、糖尿病の患者さんは常日頃から摂生していないと検査の前だけ食事を控えてもこの検査をすれば日頃の不摂生がバレてしまいます。基準値は4.3～5.8%で、6.5%以上であればほぼ糖尿病と判断して良いことになっています。

メタボリックシンドロームと
HbA1c



2. 高血糖が長期間続くと？

糖尿病は、高血糖が長期間持続することにより、眼の障害(網膜症)、腎機能低下(腎症)、神経障害や動脈硬化など種々の合併症をおこします。個人差はありますが、一般に糖尿病になってから10～30年後に症状が出現します。怖いのは、糖尿病で高血糖があっても、またこれらの合併症がある程度進んでいても、自覚症状がなく、知らず知らずに進行してしまう例が多いということです。高脂血症(血液中のコレステロールや中性脂肪が増える病気)、高血圧、高血糖、肥満はお互いに関連しあい、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患をひきおこします(メタボリックシンドローム)。

3. 血糖コントロールの指標

HbA1cを常に6.5%以下にきちんとコントロールできていると、網膜症・腎症・神経障害・動脈硬化といった糖尿病による合併症をかなり防ぐことができます。HbA1c値 6.5%未満、空腹時血糖値 130 mg/dl未満、食後2時間血糖値 180 mg/dl未満が糖尿病治療の第一目標です。第一目標が達成できたら、さらにHbA1cの基準値(5.8%未満)を目指しましょう。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし⑩

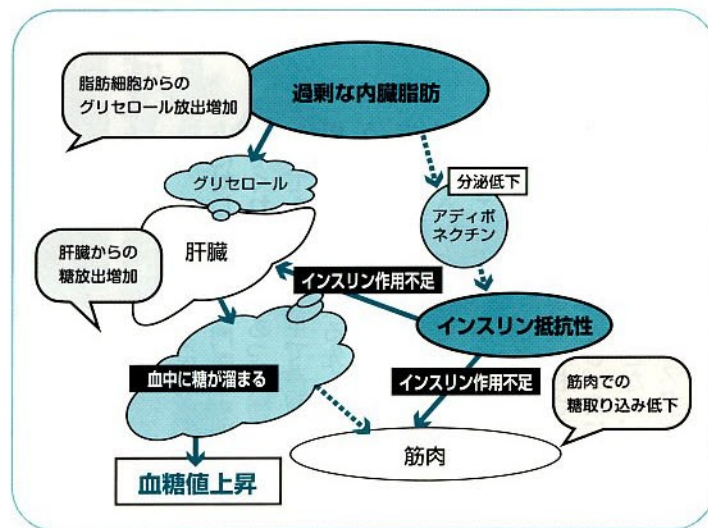


日本臨床検査専門医会

水野 昭

「肥満・高脂血症・高血圧・高血糖」という動脈硬化促進の危険因子を複数併せ持った状態を「メタボリックシンドローム」といい、これらが起こる背景には食べすぎや運動不足などの生活習慣があるため、生活習慣病ともいわれます。食べすぎや運動不足の生活を送っていると次第に肥満になり、血中脂質・血糖値・血圧が上昇し、動脈硬化が急速に進展します。メタボリックシンドロームでの肥満の特徴は内臓脂肪の蓄積であり、内臓への脂肪蓄積にインスリンが関与します。インスリンは血糖値をさげるホルモンですが、余剰エネルギーを脂肪に変えて蓄積する作用も有しています。メタボリックシンドロームでの空腹時血糖値は境界型(110mg/dl~125mg/dl)にあります。内臓脂肪型肥満では食後血糖値が高く、これにともなう食後の過剰インスリン分泌を生じます。内臓脂肪がたまるとなぜ血糖値が上昇するのかというと、イラストで示したように糖の原料は脂肪分解で作られた「グリセロール」であり、グリセロールは肝臓で糖に作り換えられ、血液中に送られます。血液中の糖はインスリンの作用により筋肉などの全身の組織に取り込まれエネルギーとして使われますが、内臓脂肪型肥満ではインスリンの働きが悪く、このため糖が十分に利用されずに血液に溜まって来るため、食後血糖値の上昇を招きます。このインスリンの働きを活性化しているのが脂肪細胞から分泌される「アディポネクチン」ですが、過剰な内臓脂肪の蓄積はこのアディポネクチン分泌を低下さ

メタボリックシンドロームとインスリン



せますので、インスリンの働きが低下して糖の処理が悪くなります。この状態を「インスリン抵抗性」といいます。またアディポネクチンには血管壁を健全に保つ作用もあるため、アディポネクチンの分泌低下は動脈硬化の直接原因ともなります。このような生活習慣病患者での抹消インスリン抵抗性を簡単に知る方法としてHOMA-IR値があり、内臓脂肪型肥満者で明らかに高値となります。さらに、インスリン分泌能の簡単な指標であるHOMA-β値を同時に算出すると、肥満を伴う糖尿病患者では明らかに低値となり、単にインスリン抵抗性のみの内臓脂肪型肥満者では低下しないことより、インスリン抵抗性にインスリン分泌不全が加わることによって2型糖尿病が発症することが明らかにされています。メタボリックシンドローム患者においても早期のインスリン分泌障害の有無が将来2型糖尿病を発症するか否かの重要な決定因子であることが判明し、あらためて経口ブドウ糖負荷試験を行い、耐糖能の有無の把握することの重要性が再認識されています。



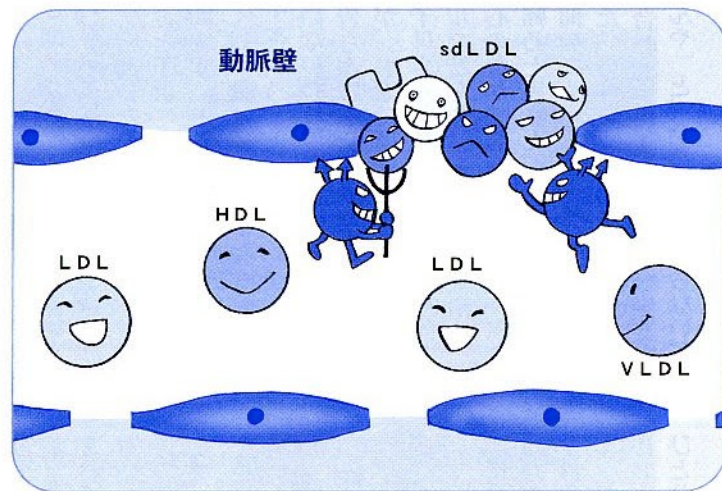
日本臨床検査専門医会
福地 邦彦

メタボリックシンドロームの重大な病態である動脈硬化と冠動脈疾患の危険因子としてLDL-コレステロール (LDL-C) が、悪玉コレステロールとして知られています。しかし、最近の疫学調査により、LDL-C値が正常であっても冠動脈疾患を発症する例が報告されました。メタボリックシンドロームでの脂質代謝異常は、トリグリセリドの増加、HDL-Cの低下およびLDLの小型化で特徴付けられます。この過程で生じる小型で高密度のLDLがスモールデンズLDL (small dense LDL, sdLDL) であり、極めて動脈硬化惹起性が強く、冠動脈疾患患者で高濃度に存在していることから、「超悪玉コレステロール」と称されています。

【sdLDLが超悪玉である理由】

sdLDLは、LDL受容体と結合親和性が悪く、粒子サイズが小さいため、血管内皮細胞の間隙を通過して、動脈壁に容易に浸透します。sdLDLに含まれるコレステロールはエステル型が減少し遊離型が多いため酸化されやすく、また、抗酸化物質のビタミンEや、Coenzyme Q10の含有量も少ないため、活性酸素による攻撃を受けやすいという性質を持ちます。さらにsdLDLはLDL受容体経路で処理されにくいいため、血中に長くとどまる性質を有します。血管壁に侵入した酸化sdLDLがマクロファージに取り込まれると、マクロファージが泡沫細胞となり、動脈硬化の原因となります。

メタボリックシンドロームと スモールデンズLDL



【sdLDLはどのような状況で増加するのか、そして低下させるにはどうしたらよいか】

メタボリックシンドロームではインスリン抵抗性が基盤となり、連鎖的な機構で糖質および脂質代謝異常が起こります。インスリン抵抗性となると、脂肪細胞において脂肪分解の抑制が効かなくなるため血液中に遊離脂肪酸が増加し、肝臓におけるトリグリセリド合成の材料となります。トリグリセリドが過剰生産されるとトリグリセリドが豊富でコレステロールの少ないVLDLが大量に分泌され、このVLDLから肝でのトリグリセリドリパーゼの作用でトリグリセリドが除かれると、コレステロールの含有量が少ないsdLDLが生じます。

sdLDLが増加する状態には、高トリグリセリド血症、肥満とくに内臓脂肪蓄積型、および2型糖尿病などがあります。減量によるsdLDLの減少が報告されており、適度な運動と食事コントロールが冠動脈疾患の予防に有用となる裏づけとなります。



日本臨床検査専門医会

吉田 博

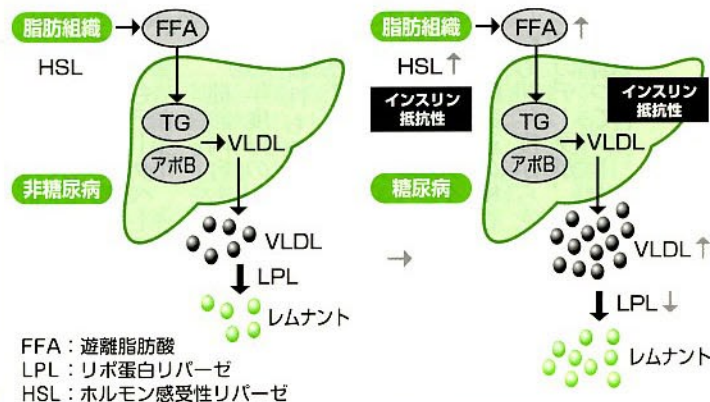
平成20年度から開始される特定健診・特定保健指導では、高LDLコレステロール血症以外に、その他の脂質代謝異常、糖代謝異常や高血圧などの危険因子が重なることで、心血管疾患（心筋梗塞、脳梗塞など）の発症リスクが増大することが注目され、心血管疾患予防のためにメタボリックシンドロームを管理することが重要な課題となっています。これまでの心血管疾患のリスクに関する研究成績では、低HDL血症の有無に関わらず、高トリグリセリド(TG：中性脂肪)血症そのものが心血管疾患の発症リスクを高める要因であるとされ、メタボリックシンドロームにおける脂質異常症の診断基準に高TG血症(TG \geq 150 mg/dl)か、または低HDL血症(HDLコレステロール $<$ 40 mg/dl)が示されています。

しかしながら、高TG血症では低HDL血症が伴うことが多く、高TG血症だけが心血管疾患の発症リスクを高める要因であるとは限りません。HDLコレステロールは、動脈硬化に対して抑制的に機能しますので、HDLコレステロールの減少も高TG血症と共に心血管疾患の発症リスクを高める要因であることは否めません。また、TGを豊富に含有するリポ蛋白は多様であり、実際にTGが2000 mg/dl以上になるような高カイロミクロン血症では心血管疾患の発症リスクが高くありません。

実際にメタボリックシンドロームや2型糖尿病では、TGリッチリポ蛋白の代表的なレムナントリポ蛋白（主に食事から摂取される脂肪のカイロミクロンと肝臓で合成されるVLDLの粒子がリポ蛋白リパーゼにより分解された結果、小さな粒子サイズになったTGリッチリポ蛋白）が高く（図1）、臨床試験の成績から、高TG血症よりもレムナントリポ蛋白が冠動脈疾患の再発リスクをよく反映していること、冠動脈疾患の患者ではTGが正常範囲内でもレムナ

メタボリックシンドロームと トリグリセリドリッチリポ蛋白

図1 インスリン抵抗性・2型糖尿病に伴うTGリッチリポ蛋白代謝異常



ントリポ蛋白が比較的高いことなどが知られています。このレムナントリポ蛋白は、LDLコレステロールのように酸化変性を受けた後マクロファージに取り込まれるのではなく、酸化変性の有無に関係なくマクロファージに取り込まれ、動脈硬化病変の基礎病態である泡沫細胞形成（血管内壁にコレステロールの塊が形成される）が促進されますので、動脈硬化を起し易くします。

現在ではレムナントリポ蛋白コレステロールの測定は、自動分析装置対応の試薬も運用されていて、保険診療においては3ヶ月に1回の保険算定が認められています。その他として、アポ蛋白B48測定、VLDL-TG測定さらにはHPLC法によるリポ蛋白分離定量などの新たなTGリッチリポ蛋白の評価法が開発されています。

このようにメタボリックシンドロームにおける異常なTG代謝の管理状況のモニターとしてもレムナントリポ蛋白を代表としたTGリッチリポ蛋白の測定は意義深いのですが、まだ、健診センターや登録衛生検査所におけるレムナントリポ蛋白測定の普及率が高いとはいえません。このため、現段階ではメタボリックシンドロームの診断基準の項目とされている高TG血症の評価により、特定健診・特定保健指導において生活習慣の改善を図り、心血管疾患の発症リスクを抑えることが重要であると考えられます。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし 13



日本臨床検査専門医会
狩野 有作

国民の高齢化および食生活の欧米化により、肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症（高脂血症）などの生活習慣病は増加の一途を辿っています。これらは動脈硬化症の代表的な危険因子で虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症など）、脳血管疾患（脳梗塞、脳出血、血管性痴呆など）などの動脈硬化性疾患は、わが国の死亡原因の上位（2、3位）を占めています。

生活習慣病のなかでも、複数の危険因子を有する状態をメタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）といい、単一の危険因子を有する場合に比べ動脈硬化が著しく進展します。

メタボリックシンドロームでは、内臓脂肪が過剰に蓄積することで脂肪細胞から分泌される抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンが減少し、血糖を低下させるインスリンの働きが減少します。そして、血管内の糖が上昇し、動脈硬化を進展させる原因の一つとなると考えられています。そこで、わが国でも2005年にメタボリックシンドロームの診断基準が確定され、脂質、血圧および血糖管理の重要性が明確にされました。さらに、今年4月より医療保険者（国保・被用保険者）に対し、40歳から74歳の加入者（被保険者・被扶養者）を対象としたメタボリックシンドローム予防のための特定健康診査の実施が義務化され、行政の観点からも動脈硬化症の予防対策が推進されることになりました。

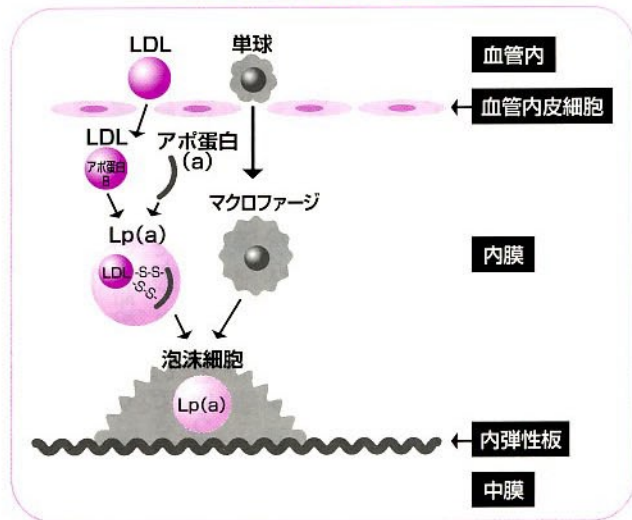
その健診項目は、問診、身体計測（身長、体重、BMI、腹囲）、理学的検査（身体診察）、血圧測定ならびに血液検査八項目（中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、AST、ALT、 γ -GT、空腹時血糖（またはHbA1c）、尿検査（蛋白、糖）となっています。

メタボリックシンドロームでは肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの治療を行いながら定期的な検査を行い、早期に変化を見つけ、動脈硬化性疾患の予防および治療を行うことが重要です。

さて、リポ蛋白(a) (Lp(a)) は、悪玉コレステロールとして知られているLDLの構成成分であるアポ蛋白Bとアポ蛋

メタボリックシンドロームとLp(a)

〈Lp(a)と動脈硬化症〉



白(a)が結合（S-S結合）したリポ蛋白で、脂質と蛋白の複合体です。一般的に30mg/d以下が基準範囲とされています。Lp(a)の構成成分であるアポ蛋白(a)は、血栓の構成成分である線維素を溶解する酵素のプラスミノゲンと構造的に類似してプラスミノゲン受容体においてプラスミノゲンと競合してプラスミノゲンの活性を低下させます。それによって血中のLp(a)が増加すると、血栓を構成する線維素を溶解する作用が低下する可能性が示唆されています。さらにLp(a)は、酸化されると大食細胞であるマクロファージに貪食され、マクロファージが泡沫細胞となり、動脈硬化病変（動脈硬化性粥腫：プラーク）の形成に関与することが明らかにされています。

このようにLp(a)は、これまでに述べた危険因子から独立した動脈硬化症の危険因子であると考えられています。実際、Lp(a)は虚血性心疾患、脳血管疾患、閉塞性動脈硬化症などで高値を示し、心臓の経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術後の高値例では冠動脈の再狭窄率が上昇することが報告されています。さらに、動脈硬化病変の血管壁の組織内にLp(a)が蓄積することが、組織学的に認められています。

このようにLp(a)は動脈硬化症の発症及び進展に関与する可能性が高く、動脈硬化症の指標の一つとして期待されています。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし 14



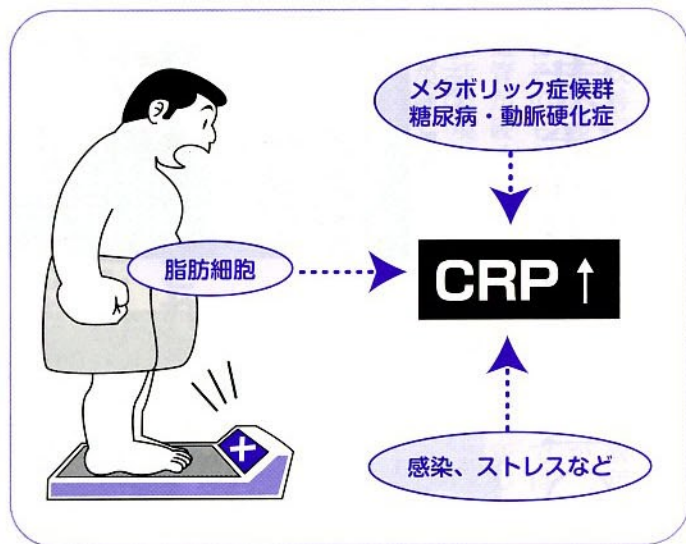
日本臨床検査専門医会
山田 俊幸

CRPは血液中にある蛋白質の一つで、炎症があるとその重症度に応じて濃度が高くなることから、炎症の診断や治療の効果をみるために広く使われてきた検査です。この場合の炎症とは、肺炎、腸炎などの感染症や心筋梗塞のような臓器の傷害のことです。CRPの濃度は、はっきりとした炎症のない状態では0.01から0.1mg/dlとかなり微量で、通常の、あるいは若干古い測定法では感度不足のため測定できず、例えば0.2mg/dl以下などと報告されます。肺炎などはっきりとした炎症では1～30mg/dlの濃度になりますから、微量な値までだす必要がないのです。

ところが、最近の測定技術の進歩で、微量なCRP濃度を測定できるようになりました。この高感度に測定したCRPを特に高感度CRP（hsCRP）と呼ぶこともあります。多くの研究の結果、炎症がなく、一見健康に見える人であっても、肥満、耐糖能障害（糖尿病の前段階）、脂質異常症、高血圧症など、現在メタボリック症候群と呼ばれている状態で、微妙ながら、このCRPが高めであることが分かってきました。肥満が高度な人、糖尿病を発症した人、狭心症など動脈硬化症になった人ではさらに高い値になります。

肥満では肥満細胞（体脂肪のもと）が増えます。この細胞から産生される因子が炎症で産生される因子と同じもので、CRPの増加をもたらします。肥満が改善すると肥満細胞も減りCRPも低下します。メタボリック症

高感度CRP メタボリックシンドロームと



候群では脂肪細胞の関与だけでなく、ひそかに進んでいる動脈硬化そのものが炎症であるため、CRPの微妙な増加をもたらします。悪玉コレステロールが動脈硬化に関連する、というのは昔からよく知られた事実ですが、CRPはコレステロールとは独立した意義をもつとされています。

このようにCRPは、肥満、メタボリック症候群とその結果である動脈硬化症をチェックする目的で、糖や脂質の検査のように今後はより多く検査されることが予想されます。ただし、ここで注意したいのはCRPの値そのものは、これまで述べてきた要因のほかに、年齢、ピロリ菌感染のような潜在感染症、歯科疾患、疲労、広い意味でのストレスなど多くの要因の影響を受けることです。一回の測定の値に振り回されず、採血されたときの状態も考慮し、値の変化をみるのが肝要です。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし⑮



日本臨床検査専門医会

菊池 春人

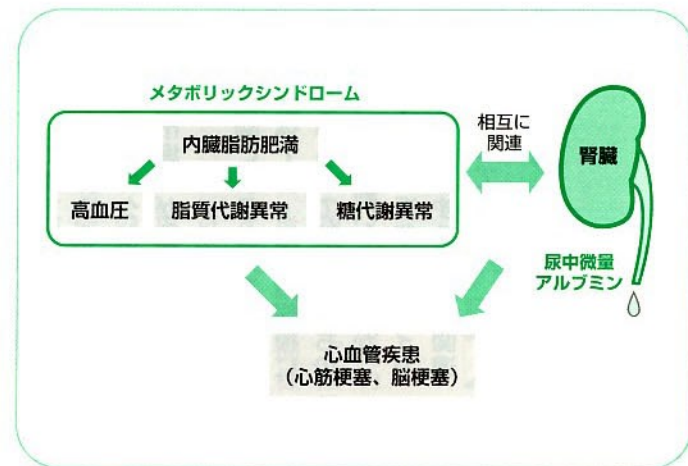
1. 尿中微量アルブミンとは

腎炎などの腎疾患では、尿中に蛋白が多く排泄されるようになりますが、そのなかで最も多いのがアルブミンという蛋白です。健康診断で尿蛋白を試験紙で検査する時にもアルブミンを主に検出しています。糖尿病の合併症のひとつとして腎臓の障害(糖尿病性腎症)があり、障害が進行すると尿蛋白が多く出るようになりますが、試験紙による尿蛋白検査で陽性となってしまった段階では、腎臓の障害をもとに戻すことがなかなか困難です。そこでより早期に糖尿病性腎症を発見するための検査として用いられているのが尿中微量アルブミンです。この検査では微量の蛋白尿を発見できるので、尿中微量アルブミンが増加してきた段階で糖尿病をきちんと管理すれば腎臓の障害を未然に防ぐことができます。そのため早期糖尿病の患者さんの定期的な検査のひとつとして広く行われています。

2. メタボリックシンドロームと尿中微量アルブミン

メタボリックシンドロームは内臓脂肪肥満を背景として、高血圧、糖尿病(糖代謝異常)、脂質異常を合併した症候群で、心筋梗塞や脳梗塞などの心血管疾患発症の原因として問題となっています。メタボリックシンドロームでは糖尿病や高血圧以外の要因でも腎臓の障害を引き起こすことがわかっていて、慢性腎臓病から最終的に血液透析を必要とするような末期腎障害になってしまう頻度や慢性腎臓病の早期段階である尿中微量アルブミンが

メタボリックシンドロームと尿中微量アルブミン



増加している割合が多くなっています。一方、腎臓の障害があって尿中微量アルブミンが増加している場合にはメタボリックシンドロームで問題となる心筋梗塞や脳梗塞などの心血管疾患の発症が多いことが知られています。つまり、尿中微量アルブミン増加は心血管疾患の危険因子ということになります。このことから1999年の世界保健機関(WHO)によるメタボリックシンドロームの診断基準のなかには、微量アルブミン尿が含まれています。

3. メタボリックシンドロームにおける尿中微量アルブミン検査

このようにメタボリックシンドロームと尿中微量アルブミンはお互いに関連が深いものです。しかしながら、現在のところ尿中微量アルブミンの検査が健康保険で認められているのは尿蛋白陽性になる前の早期糖尿病に限られている(3ヶ月に1回)ため、メタボリックシンドロームであっても糖尿病でない場合には検査をすることができません。今後検査できる対象が広がっていくことが望まれます。



日本臨床検査専門医会
小園 亮次

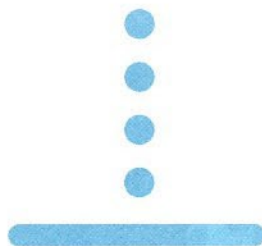
アンジオテンシンとは

アンジオテンシン、正確にはアンジオテンシンⅡ (Ang II) は体内で産生されるホルモンで、腎臓に働き塩分 (NaCl) の排出をおさえると同時に、副腎のアルドステロンの分泌を刺激し体内に塩分を保持するよう働きます。また血管を収縮させ血圧を上昇させます。Ang IIは、その前駆体であるアンジオテンシノゲンが切断されて生成されますが、その経路にレニン、およびアンジオテンシン変換酵素という2つの酵素が関与しています。これらをまとめてレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系と呼びます。RAA系の亢進もしくはAng IIの過剰は高血圧の原因のひとつと考えられており、事実、アンジオテンシンの働きを抑えるアンジオテンシン受容体遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬は主要な降圧薬として広く用いられています。

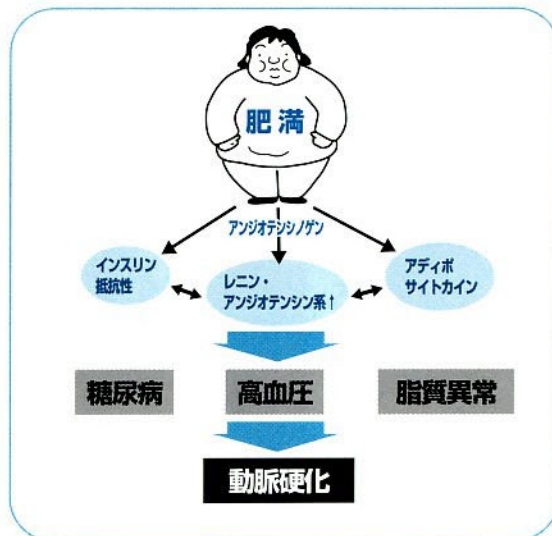
RAA系とメタボリックシンドロームの関連

このようにRAA系の亢進は高血圧の原因の一つですが、同時にメタボリックシンドロームの成立そのものに深く関わっています (図)。メタボリックシンドロームにおいて肥大化した脂肪細胞はアディポサイトカイン (図) といわれる様々なホルモンを分泌し、動脈硬化や血栓症を起こしやすくなりますが、アンジオテンシノゲンはこのアディポサイトカインのひとつです。つまり、メタボリックシンドロームでは、RAA系が必要以上に活性化されていると考えられています。

メタボリックシンドロームでは、肥満のため、インスリンの血糖を下げる効果が減弱した状態 (インスリン抵抗性) になっています (図)。インスリン抵抗性になると血中インス



メタボリックシンドロームと アンジオテンシン



リン濃度が上昇し、インスリンは①交感神経を活性化、②腎臓にはたらき体液量を増やす、また③脂肪組織でアンジオテンシノゲンの発現をさらに増やすため、結局高血圧をひきおこします。つまり一見関係なさそうな高血圧とインスリン抵抗性、その延長にある糖尿病は合併しやすく、その背景にはRAA系の関与があるということになります。

これらを裏付けるように、最近の大規模臨床研究において、RAA系を抑える降圧薬を長期服用すれば糖尿病の発生が減少するという結果が相次いで発表されています。

アンジオテンシンの検査

Ang IIを含むRAA系の各因子の血中濃度は簡単に測定することができます。ただし、それらの血中濃度は必ずしもRAA系の活性度を反映しませんので、解釈は高血圧の専門家に相談してください。

RAA系の活性度は遺伝的に決定されますので、これを評価する方法が模索されています。アンジオテンシノゲン遺伝子を調べると、高血圧になりやすいか、食塩の摂取過剰で血圧が上がりやすいか、また、アンジオテンシン変換酵素遺伝子を調べると心筋梗塞や糖尿病性腎症になりやすいか、といった遺伝的素質が判定できます。これも専門医にご相談を。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし⑰

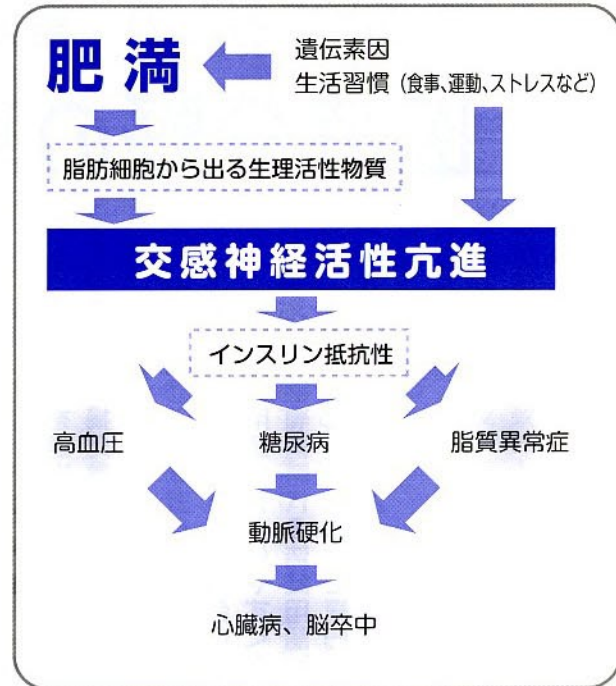


日本臨床検査専門医会
高橋 伯夫

メタボリックシンドロームという病気が話題になっていますね。「特定健診（別名、メタボ健診）を受けて、この病気を発見し、早いうちに保健指導や治療を受けて、恐ろしい心臓病や脳卒中を予防して医療費の増加を抑制する」というのが厚生労働省の計画です。メタボリックシンドロームでは、“交感神経”という自律神経（自分の意のままに動かない神経）が、わずかですが活性化されています。交感神経は、恐怖を感じたときに興奮する神経のことで、冷や汗がでたり、脈拍数が増えると同時に血圧が著しく高くなったりします。その度に血管の壁に傷ができ、動脈硬化になり易くなりますので、健康維持のためにはこの神経をあまり刺激したくないものです。交感神経末端からノルエピネフリン（別名、ノルアドレナリン）というホルモンを分泌することでその神経活動を伝達します。ノルエピネフリンが増加すると、血管を収縮したり、心臓の活動を活発にしたりして血圧を高めると同時に、血糖値を下げるインスリンの作用に拮抗するので、血糖値が高まり糖尿病や脂質異常症にもなり易くなります。メタボリックシンドロームと交感神経が関係している証拠に、肥満者ではノルエピネフリンの分泌が増えていて、逆に体重を減らすと、血圧は下降して糖尿病も改善しますが、併せてノルエピネフリンが低下します。定期的な運動をすることでも交感神経活性が低下します。交感神経活性の目安としての臨床検査としてはノルエピネフリンやその代謝物、ノルメタネフリンの血中濃度測定あるいは尿中排泄量を測定することができます。類似したホルモンのエピネフリンやドーパミンの測

メタボリックシンドロームと交感神経活性

メタボリックシンドロームと交感神経活性との関係



定も参考になります。また、筋電図という検査と同様に、足の筋肉に分布する交感神経近傍に微小電極（針）を刺入して神経が発する電氣的活動の変化を、増幅器を通して直接記録する方法、24時間心電図を携帯型記録器で測定するホルター心電計で記録した心電図の心収縮を示す波形間の時間を測定し、定期的に速くなったり遅くなったりする心拍動の周波数変化を解析して交感神経活動成分の強さを評価する方法などがあります。ただし、これらの指標はメタボリックシンドロームで顕著に変化するものではありませんので、個々の方で測定しても意味がある結果を得るのは困難で、普段は研究的に行われていて、健診や一般の診療では測定されることはありません。

肥満した人では、食事の量を減らして定期的に運動すること、ストレスを避けて減量することが大切な理由がお分かりいただけましたでしょうか？

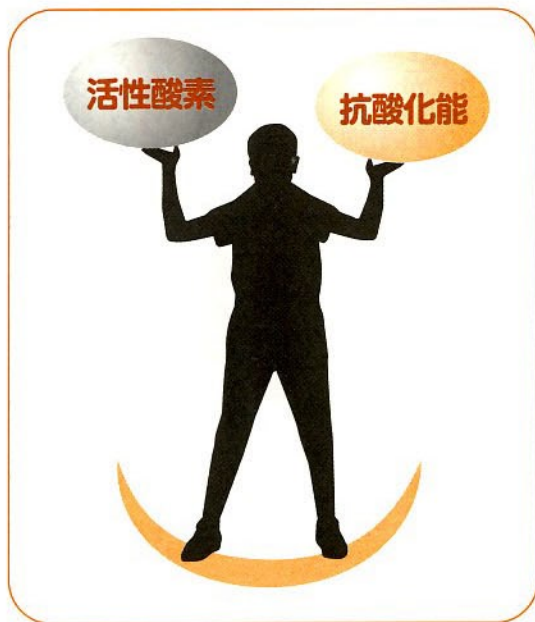


日本臨床検査専門医会

西園寺 克

メタボリックシンドロームと臨床検査の話の中で、今回は少し毛色が変わったお話です。

ストレスという受験勉強のような精神的ストレスを想像しますが、酸化ストレスは生化学的な概念です。ここでの酸化は、アルカリ性や酸性ではなくて、細胞内のミトコンドリアから始まる一連の流れの活性酸素産生を意味しています。生体には活性酸素を打ち消す機構が存在していて、酸化ストレスは活性酸素産生能と抗酸化能との均衡状態を意味しています。(図)



もう一つの活性酸素の産生は免疫系の細胞である単球(マクロファージ)や好中球・好酸球が微生物を攻撃する

場合にも局所で起きます。活性酸素自体は毒性が強いので発生しても、ミトコンドリア内、細胞内で非常に短時間で処理されてしまいます。そのために生体内で直接、測定することはできません。

活性酸素によって変化した生体成分を測定する方法もありますが一般的ではありません。活性酸素の産生が高い状態にあると、それに対抗するために抗酸化能が上昇するという仮説があります。

日常的な生化学検査で抗酸化能と関係するのは痛風と関係する尿酸です。尿酸はメタボリックシンドロームの診断基準の中性脂肪が高い人では高値傾向となります。その理由の一つは、メタボリックシンドロームで内臓脂肪が中性脂肪を多く蓄えた状態が起きています。この中性脂肪が分解してできる脂肪酸とグリセリンは体全体を循環する前に、消化器系と肝臓を結ぶ門脈という血管系を通じて肝臓に運ばれます。肝臓に大量の脂肪酸が到達すると脂肪酸を処理するために肝臓での代謝が上昇して、肝臓での活性酸素産生も当然増加します。肝臓での活性酸素の消去能力(抗酸化能)は高いので酸化ストレスが直ちに増加した状態とはなりません。脂肪酸から中性脂肪を作る時に使う代謝経路は尿酸の元となるプリン体の産生にも使う経路のためにプリン体産生が上昇して代謝産物の尿酸が増加します。

もう一つの理由は、メタボリックシンドロームではインスリン産生が上がっている状態にあります。その割には血糖が高いのでインスリン抵抗性という言い方をします。インスリンは腎臓に作用すると腎臓からの尿酸の排泄を抑制します。内臓脂肪が多い人は潜在的に酸化ストレスが高く高尿酸血症になり易いこととなります。

メタボリックシンドロームでの尿酸値を根本的に下げするためには痛風の治療薬を使うのではなく、酸化ストレス増加の背景にある内臓脂肪を減少させる事が重要です。

メタボリックシンドロームと酸化ストレス

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし 19



日本臨床検査専門医会

谷 直人

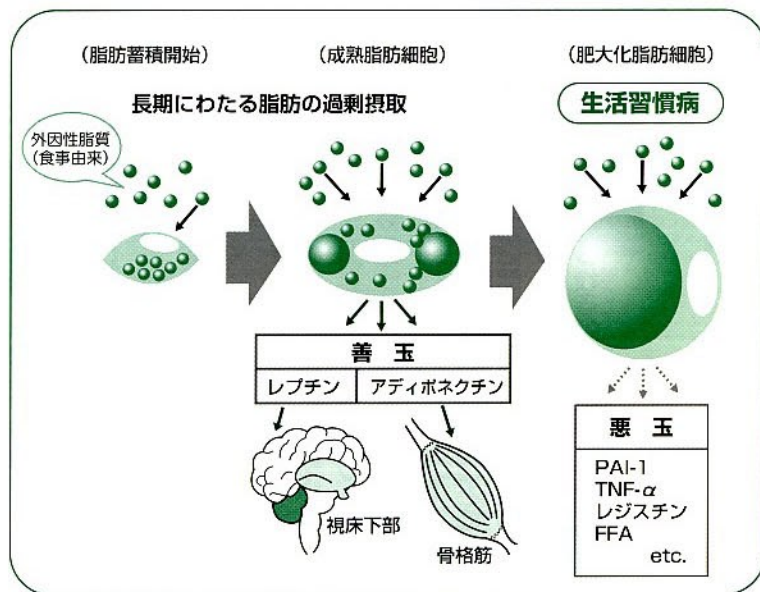
レプチン(leptin)は肥満遺伝子の研究の際に発見された物質で、その名の由来は「やせる」を意味するギリシャ語のレプトス(leptos)です。代表的なアディポサイトカインのひとつであるレプチンは、脂肪細胞から分泌されるペプチドホルモンで、脳の視床下部を介して肥満の状態をコントロールする働きがあります。レプチンは生体の栄養状態あるいは体脂肪を反映して血中を循環し、視床下部に作用して満腹感を感じさせることで摂食を抑制させたり、エネルギー代謝亢進によって体脂肪を減少させて体重を適正に保つようになっています。すなわち血中レプチンが多いとやせる仕組みになっているのです。

レプチンが分泌されるには、食べてから20~30分ほどかかります。そのため早食いは肥満細胞がレプチンを分泌する前に食べ物を平らげてしまうので、つい食べ過ぎてしまうのです。これが肥満には早食いがいけない理由のひとつです。特に高カロリーで柔らかいものをアルコールやジュースで流し込むような食べ方はよくありません。

レプチンは脂肪がたまったことを脳に伝えるために、たくさん食べた分だけ忠実に分泌されます。やせ型はレプチンに対する感受性が強いのですが、肥満の人では血中のレプチン濃度が高くても摂食の抑制が起きません。だから肥満の人ではレプチンが増加しているにもかかわらず肥満が改善されないのです。これは、レプチン抵抗性(レプチン作用の低下)があり「食欲をコントロールしなさい」「脂肪を燃焼させなさい」というレプチンの指令に反応しないのです。その原因としては、レプチンの血

レプチン

メタボリックシンドローム



図：脂肪細胞の発育過程

液脳関門通過障害やレプチン受容体の発現低下などが考えられています。

先天的にレプチンを欠損する場合には満腹感を自覚することなく食べ続けるため著しい肥満となります。このような小児の肥満にレプチンを投与(皮下注射)する肥満治療も行われていますが、効果のある児とない児があるようで、肥満治療の切り札とまでは行かないようです。

レプチンの減少は、血圧の上昇、中性脂肪の増加、脂肪肝を引き起こします。また過激なダイエットで生理が止まるのもレプチンが少なくなったためです。一方、レプチンが多いと骨粗鬆症が進行するようで、食欲以外にもいろいろな役目を担っているようです。

なお、レプチンは皮下脂肪から出されるため単純な肥満であればレプチン量が参考になりますが、内臓脂肪によるかくれ肥満はわかりにくいのです。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし 20



日本臨床検査専門医会

岩谷 良則

近年、脂肪組織は、単なる脂肪の貯蔵庫ではなく、アディポサイトカインと呼ばれる様々な生理活性物質（アディポネクチンやTNF- α 、MCP-1、レジスチン、レプチン、PAI-1、アンジオテンシノーゲンなど）を産生して生体を調節する人体最大の内分泌臓器であることが明らかになってきました。

アディポネクチンは、そのアディポサイトカインの中で最も多い分泌蛋白です。血中には高分子（12-18量体）、中分子（6量体）、低分子（3量体）の3種類のアディポネクチンが存在します。アディポネクチンは、肝臓での糖の合成を抑制し、骨格筋への糖の取込みを促進してインスリンの必要量を減らします。さらに脂肪酸の燃焼を促進して中性脂肪の含量を低下させます。その結果、インスリン抵抗性（インスリンが効きにくくインスリンの必要量が増える状態で、糖尿病や動脈硬化が発症・進展しやすい状態）を改善します。また炎症性サイトカインの産生や血管平滑筋の増殖を抑制し、マクロファージの泡沫化を抑制して、動脈硬化を直接抑制する作用ももっています。

アディポネクチンの血中濃度は、遺伝因子と生活環境因子によって決定されています（図）。遺伝因子には、アディポネクチンの遺伝子多型（遺伝子の塩基配列の個体差）があり、日本人の約40%がアディポネクチン低値のタイプです。一方、生活環境因子には、肥満を来す生活習慣である栄養過多、高脂肪食、運動不足があり、これらはアディポネクチンの血中濃度を低下させます。そして、アディポネクチンが低下すると、内臓脂肪やインスリン抵抗性が増加し、2型糖尿病や

メタボリックシンドロームとアディポネクチン

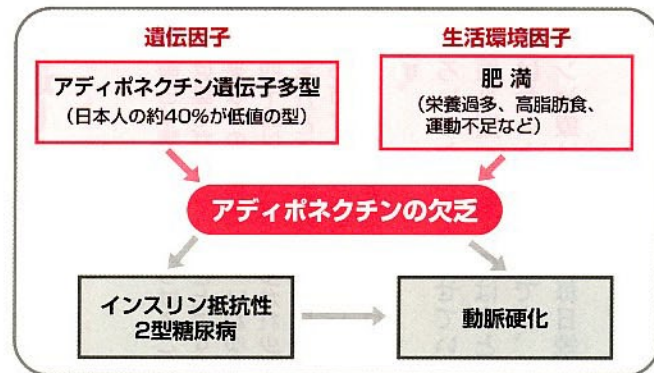


図 メタボリックシンドロームのアディポネクチン欠乏仮説
(アディポネクチンの遺伝的・後天的欠乏がメタボリックシンドロームの主な原因)
(門脇孝、アディポサイトカイン、メタボリックシンドローム Up to date、
日本医師会雑誌 第136巻・特別号(1)、S73、2007より改変)

動脈硬化症が発症・進展しやすくなります。すなわち、メタボリックシンドロームになりやすくなります。したがって、残念ながら、約半数の日本人は、少し太って内臓脂肪が少し蓄積するだけでもアディポネクチンの血中濃度は低下しやすく、メタボリックシンドロームになりやすいといえます。

現在、高分子アディポネクチンの量を増加させるチアゾリジン誘導体や、アディポネクチンと同様にアディポネクチン受容体に作用するオスモチンなどが、メタボリックシンドロームに効果のある薬剤の候補として注目されています。さらに、アディポネクチンの遺伝子多型やアディポネクチンの血中濃度、特に高分子アディポネクチンの血中濃度が、メタボリックシンドロームの正確かつ簡便な臨床検査として注目されています。

今後、アディポネクチンを中心にメタボリックシンドロームの病態が明らかにされ、それぞれの遺伝子多型のデータをもとに、個別の効果的な生活習慣病の予防法が開発されるだろうと期待されています。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし²¹



日本臨床検査専門医会
渡邊 眞一郎

■メタボリックシンドロームはなぜ怖いのでしょうか？

それは、内臓脂肪が蓄積されると脂質異常症（高脂血症）、2型糖尿病（血中のインスリン濃度が高くても血糖値が下がらないためインスリン抵抗性といわれる）、高血圧症などの複数の危険因子が重なって、一つひとつの重症度はそれ程でなくとも心筋梗塞や脳梗塞などの重篤な血栓性疾患を引き起こすリスクが高くなるからです。そして、PAI-1（プラスミノゲン アクチベータ インヒビター-1）は、この血栓性疾患を引き起こす極めて重要な因子と考えられています。

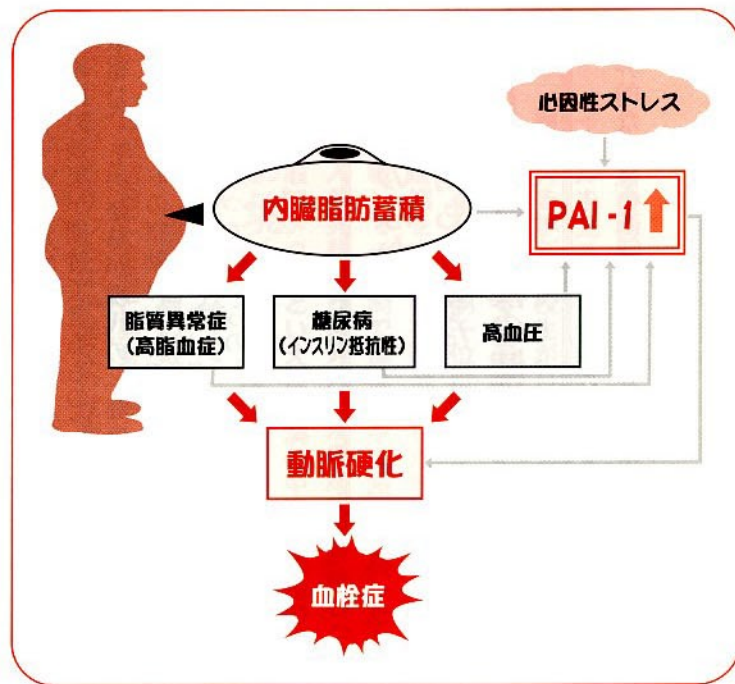
■PAI-1の増加は、なぜ血栓症を引き起こすのでしょうか？

私たちの体内の血管では、様々な傷害によって出血が起きます。この時、血栓ができることによって出血を抑えます。しかし、血栓が必要以上に大きくなると血管をふさいでしまいますから、止血という目的を果たした後はできた血栓は除去されます。これは、プラスミノゲン アクチベータがプラスミンという酵素を生成することによって血栓を溶解する反応です。一方、PAI-1はこの反応を抑制し血栓を安定化します。ですから、PAI-1が増加すれば心筋梗塞や脳梗塞などの血栓症を発症するリスクが高くなるのです。血栓症の血栓は健康な血管にはできにくく、動脈硬化のある血管にできることが分かっていますが、PAI-1は動脈硬化を促進する重要因子としても知られています。

■メタボリックシンドロームでPAI-1が注目されているのはなぜでしょう？

メタボリックシンドロームの発症に重要な役割を果たしているのは、代謝異常に伴って肥大化する大型脂肪細胞

メタボリックシンドロームと
PAI-1



胞です。近年、脂肪細胞は単に中性脂肪の貯蔵所であるばかりでなく、多くの生理活性物質を産生、分泌することが明らかになってきました。PAI-1もそのひとつです。そして、脂肪細胞から分泌されるTNF- α 、TGF- β のほか、インスリン（2型糖尿病で高値になる）、アンジオテンシン（高血圧で高値になる）、ストレスホルモン（心因性ストレスで高値になる）はすべて脂肪細胞からのPAI-1の産生・分泌を増加させることが分かってきました。つまり、メタボリックシンドロームによって引き起こされる病態はすべてPAI-1を増加させ、血栓症のリスクを上げてしまうのです。

以上のことにより、PAI-1の血中濃度（総PAI-1で基準範囲50ng/ml以下）を知ることは、メタボリックシンドロームの発症予知、重症度評価などに有用なマーカーになると期待されています。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし²²



日本臨床検査専門医会

大島 哲也

BNPとは脳性ナトリウム利尿ペプチドの略です。その由来は1988年に、この物質がブタ脳より分離されたことによりますが、その後、主として心臓で合成され分泌されるホルモンであることが判明しました。BNP以外にも心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、C型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）が発見され、これらを合わせてナトリウム利尿ペプチドファミリーと呼びます。特に心房から分泌されるANPと心室から分泌されるBNPは心臓ホルモンとも呼ばれています。つまり、心臓は血液を全身に送り出すポンプ機能だけでなく、ホルモンを作って分泌する内分泌臓器でもあることが分かりました。

BNPの生体内での薬理作用は利尿作用と血圧降下作用です。BNPは心臓に負荷がかかると増加します。つまり、心臓のポンプ機能が低下する心不全や左室の壁が厚くなる心肥大があると著明に増加します。腎不全や心筋梗塞でも心臓に負荷がかかるのでBNPは増加します。

心臓病は日本の3大死因の1つです。高齢化社会では心不全の有病率が増加しています。心不全はあらゆる心疾患の終末像ですが、高血圧症が何らかの影響を与えているものが70%を占めます。メタボリック症候群の中では高血圧自体が直接に心肥大や

BNP
メタボリックシンドロームと



心不全をもたらします。また、間接的にも高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満などにより動脈硬化が起きると冠動脈の狭窄や閉塞が生じ、心筋梗塞など虚血性心疾患により心不全を起こすことがあります。

心不全は早期に正確に診断し適切に治療することが必要です。心不全の診断のゴールドスタンダードは心エコーです。収縮機能障害は簡単に判断できますが、拡張機能障害の検査はかなりの熟練を要します。さらに心不全の初期の自覚症状の無い潜伏期では心エコーでも発見されにくいようです。その点、BNPは初期の心不全でも鋭敏に検出できる血液検査です。非常に簡単で便利な心不全のマーカーとして循環器領域にはなくてはならない検査です。



日本臨床検査専門医会

松野 一彦

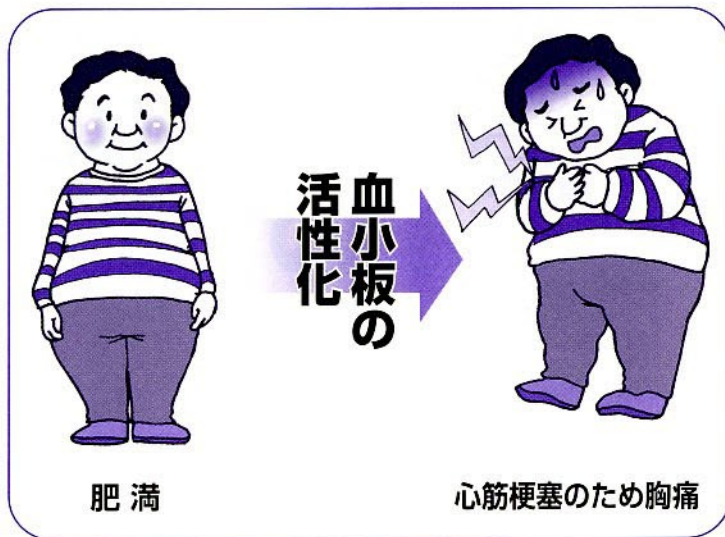
メタボリックシンドロームでは、脂質代謝異常、耐糖能異常（糖尿病）、高血圧および内臓脂肪蓄積があると動脈硬化が進み、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈血栓症発症の危険性が高まると考えられています。動脈血栓症の発症には、根底に動脈硬化があり、そこに血小板の活性化が関与しているとされています。

血小板は、赤血球、白血球とともに循環血液中を流れる、直径2 μ mほどの円盤状の小型の血球です。血管が破れて出血が起こった際に、血小板は直ちに出血部位のコラーゲン線維に粘着し、血小板内に含有されている生理活性物質を放出し、集合して血小板凝集塊（血小板血栓ともいう）を形成して、止血に重要な役割を果たしています。ですから一定以下に血小板数が減少すると、皮膚に紫斑ができたり鼻出血が出やすくなったりします。通常は流血中で血小板が血栓を作ることはありませんが、動脈硬化性の強い部位では血小板の活性化が起こり血小板の凝集塊が形成されそれに凝固反応が加わって血栓の形成が起こり動脈血栓症が発症します。血小板の活性化が起こると、血小板は放出や凝集などの働きを活発に行うようになります。

悪玉コレステロールであるLDL-コレステロールは様々な刺激で酸化されやすく、これらの酸化LDLは血小板の活性化を促進することが知られており、逆にメタボリックシンドロームで減少する善玉コレステロールであるHDL-コレステロールは血小板活性化を抑制します。つまりメタボリックシンドロームの状態では、LDL-コレステロールが増加し、HDL-コレステロールが減少するため、血小板が活性化状態となりやすく、これは血栓症を引き

血小板

メタボリックシンドロームと



起こしやすい状態と考えられます。

また、高血糖状態が持続すると、血小板の働きに関係する細胞内の代謝が亢進し、容易に血小板は凝集塊を形成しやすくなります。血管の一番内側にある内皮細胞はプロスタグランジン₂などの物質を放出して血小板の働きを抑制しています。高血圧状態が続くと次第に血管内皮細胞が傷害され血小板機能を抑制する物質の放出が阻害されるため、血小板機能亢進状態になると考えられます。さらに肥満で増加した脂肪細胞はレプチンなどの物質を産生・放出しますが、これらも血小板活性化に作用するとされています。

すなわち、メタボリックシンドロームの状態はいずれも血小板機能を亢進させると考えられ、その結果として致命的な血栓症を引き起こす可能性があります。この進行を止めるためには、1) 内臓脂肪を減らして肥満の解消、2) 脂質代謝異常の改善、3) 耐糖能異常の改善、4) 高血圧の是正を図るとともに（血小板活性化の亢進が疑われる場合には）主治医と相談して血小板機能を抑制する抗血小板剤の服用などが勧められます。

“メタボ”と検査がよく分かる

専門医のはなし²⁴



日本臨床検査専門医会

渡辺 清明

昨年4月より『メタボ健診』が新たに始まりました。

『メタボ健診』では我が国で死亡率の高い脳卒中、心筋梗塞、腎不全などの生活習慣病予防のために、その前段階であるメタボリックシンドロームを予防することを目的にしています。

『メタボ健診』には腹囲などの健診項目がありますが、かなりの数の血液検査があります。

基本的な血液検査と判定値は表に示した通りです。つまり、**血液検査が非常に生活習慣病予防に重要な**のがお分かり頂けると思います。この中でも、**中性脂肪、HDL-コレステロール、空腹時血糖（又はHbA1c）が最も重要**であり、保健指導への階層化のリスク因子となっています。

したがって、血液検査が正確に測定されることが受診者の皆様の健康判定に極めて重要です。

しかし、これらの**血液検査は、受診者の皆様の検査前のいろいろな条件で変動**します。とくに、食事の影響は血液検査データに影響を与える可能性が高いのです。そのため『メタボ健診』を受ける方には「このようにしなさい」との留意点が示されています。

まず健診前日の夕食についてですが、中性脂肪が確実に影響を受けます。しかし、それ以外の血液検査はほとんど影響がありません。ただ、中性脂肪の値は夕食後10時間で変動が非常に軽度となりますので、健診前日の夕食から10時間以上空腹にすれば影響はありません。

また『メタボ健診』では午後に受診される方もいますので朝食の影響も重要です。ごく普通の朝食を摂ると中性脂肪の値が増加しますが、6時間後にはほぼ空腹時の値



メタボ健診を 受診する前の注意 (血液検査について)

表 メタボ健診の血液検査と判定値

	検査項目	保健指導*	受診勧奨*	単位
1	中性脂肪	150	300	mg/dℓ
2	HDLコレステロール	39	34	//
3	LDLコレステロール	120	140	//
4	空腹時血糖	100	126	//
5	HbA1c	5.2	6.1	%
6	AST (GOT)	31	61	IU/ℓ
7	ALT (GPT)	31	61	//
8	γ-GTP	51	101	//

* 保健指導：食事や運動の改善が必要なレベル、* 受診勧奨：医療機関への受診が必要なレベル

に戻ります。したがって、午後健診を行う際は普通の朝食を摂って6時間以上空腹とすれば特定健診の血液検査に大きな影響はありません。また、血糖値は食後に変動がありますので、午後健診を受ける場合は食事の影響を受けないHbA1cで血糖値を判定すべきかもしれません。

以上をまとめると以下が健診者への食事に関する事前注意事項です。

- 1) 健診前10時間以上は、水以外のすべての飲食物を摂取しないようにすること
- 2) 午後健診の場合は、朝食はやや軽めとして、食後6時間以降に健診を受診し、それまでは水以外の飲食物は摂取しないこと
- 3) アルコールの摂取、激しい運動は健診前日は控えること
ただし、健診の10時間前でも暴飲暴食をすると検査結果に影響がでますし、朝食も多く摂ると午後健診の検査結果に変動が生じますので、注意して頂きたいと思います。

『メタボ健診』は健康維持に大切な健診ですが、このように正しい血液検査値を得るには検査前の食事に注意が必要です。是非宜しくお願い致します。

なお、表の判定値はご自分の健診成績をご覧になる時に参考にして下さい。