

# 生活習慣病からの循環器病克服戦略

## —糖尿病と高脂血症, メタボリックシンドローム—

吉政康直

IRYO Vol. 62 No. 3 (130-134) 2008

### 要 旨

循環器病の発症, 進展による死亡の低減はエビデンスに基づいた治療と危険因子の早期からの管理によってもたらされることを示す知見が増えており, このことを考えると糖尿病とメタボリックシンドロームおよび脂質異常症の基礎的臨床的研究はますます重要であり, その要点を示した。

キーワード 2型糖尿病, 脂質異常症, メタボリックシンドローム, 心血管病

### 糖尿病とハイリスク群の対策

#### —ゲノムから生活習慣まで視野に入れて—

#### 1. 背景

糖尿病は狭心症, 心筋梗塞, 脳卒中, 閉塞性動脈硬化症などの循環器病の発症, 進展に大きく寄与している。また, 糖尿病患者の死因, およびQOL(生活の質)の低下の大きな理由は腎症などの血管合併症とともに循環器病によるものである。現在, 糖尿病とその予備群は約1,620万人と報告され(平成14年度糖尿病実態調査, 厚生労働省), 車社会に象徴される運動不足, 脂肪摂取過剰, 過食, 高齢化などの社会環境, 生活習慣を背景に今後着実に増加することが推定される。また, 運動不足, 過食による肥満の増加は糖尿病のリスクを高めている。したがって, 循環器病の発症, 再発, 慢性化の予防のためには, 糖尿病とそのハイリスク群(メタボリックシンドローム, 肥満)の実態, 病態の把握, 早期の発見, 治療の有効な方策の確立は重要な課題である。

多くの研究より, 糖尿病が動脈硬化を進展させる

理由は複雑であること(multifactorial)が示されている。予備群と軽症糖尿病の段階ですでに動脈硬化が進んでいることが示され, 食後高血糖, インスリン抵抗性などの病態がその原因であることが明らかにされている。また, 糖尿病には, 高血圧, 肥満(内臓肥満), 脂質代謝異常が合併する頻度が高く, これらの動脈硬化危険因子の重積(多危険因子病)が動脈硬化の進展に重要である。さらに, これらの危険因子は, 糖尿病が明らかになる前から, 一個人に重積することが明らかにされている。現在, この病態はメタボリックシンドロームと総称され, 肥満(内臓肥満)に基づく脂肪細胞機能異常がその基盤にあることが解明されつつある。メタボリックシンドロームを有する者は, 糖尿病のハイリスク群であるとともに, 心筋梗塞, 脳卒中のハイリスク群であることが欧米においては明らかにされつつある。わが国においても, 生活習慣の変化により, その有病率が増加していることは容易に推定され, メタボリックシンドロームを糖尿病のハイリスク群であると位置づけその実態, 病態の把握は重要である。

国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科

別刷請求先: 吉政康直 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号  
(平成19年6月1日受付, 平成20年2月15日受理)

Strategy for Overcoming Lifestyle-related Cardiovascular Diseases: Diabetes, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome  
Yasunao Yoshimasa

Key Words: type 2 diabetes, dyslipidemia, metabolic syndrome, cardiovascular disease

これらを背景に次の事柄を実行することの必要性はきわめて高い。

- 1) 糖尿病のハイリスク群の実態、病態を明らかにし、早期発見と生活習慣の改善などの早期介入の方策を確立すること。
- 2) 糖尿病とハイリスク群の成因、病態についての基礎研究をさらに進めるとともに、糖尿病とハイリスク群に合併する循環器病の臨床研究を進めること。
- 3) 糖尿病と動脈硬化危険因子の重積の病態を明らかにするとともに、循環器病の発症、進展について臨床研究を行い、多危険因子管理の根拠を明らかにし、臨床ガイドラインを策定すること。
- 4) 糖尿病とハイリスク群に関するゲノム科学をさらに進め、糖尿病とハイリスク群の発症予知、予防の個別化（テーラーメイド化）を行う。それに基づき、循環器病発症リスクのテーラーメイド化を行い、循環器病の1次予防を推進する。
- 5) 糖尿病とハイリスク群に関するタンパク質科学（プロテオーム）を進め、糖尿病とハイリスク群の成因、病態に関する有用なバイオマーカーを同定し、循環器病発症リスクの予知に応用する。
- 6) 糖尿病とハイリスク群のリスクと関連する生活習慣の改善の方策を包括的に確立すること。とくに、食事（食品）と運動について、社会的、政策的に推進し、啓蒙、教育を系統的に行うこと。

## 2. 現在の問題点と展望

糖尿病とハイリスク群の成因、病態に関する基礎研究では、着実にオリジナルな成果がでており、また、その遺伝的素因（ゲノム基盤）の研究においても、日本人のSNP、ハプロタイプに基づいて関連研究が進められている。したがって、これらの基礎研究をさらに推進するとともに、糖尿病とハイリスク群の発症予知、予防についてのテーラーメイド医療を実現するとともに、創薬に向けて展開することが期待される。また、プロテオームの発展により、糖尿病とハイリスク群および循環器病のリスクを予測できるバイオマーカーの同定と開発が可能になっている。一方、臨床研究においても内臓脂肪症候群と動脈硬化に関する臨床研究、糖尿病の血管合併症についての疫学研究においてわが国固有のエビデンスが収集されつつあり、この種の臨床、疫学研究を

さらに推進する必要がある。しかしながら、糖尿病のハイリスク群の臨床、疫学研究は緒についたばかりであり、また、多危険因子の介入をめざした大規模介入試験による循環器病予防に関するわが国のエビデンスはまだ乏しく、今後、この分野における進歩が期待される。

また、糖尿病とハイリスク群の個々の病態（食後高血糖、インスリン抵抗性、アディポサイトカインの異常など）に注目した循環器病の発症、進展に関する臨床研究の展開が必要であり、この成果を介して有効な薬物療法、介入方法が見出されることが考えられる。

また、糖尿病とハイリスク群のゲノム基盤の解明により、生活習慣と遺伝的体質との相互作用を検討する分子疫学が可能になり、その成果は糖尿病とハイリスク群および循環器病の予防に新しい展望をひらくことが期待される。

近年のわが国の生活習慣の変化により、糖尿病とハイリスク群の有病率は増加し、循環器病の有病率も増加しているとともに、その病態は変化している。したがって、リスクとなる生活習慣（過栄養、運動不足、喫煙、ストレス）を改善する有効な方法を確立することが重要なのは論を待たないが、現状は個々の医療者、医療機関と関連の施設に任されている。したがって、循環器病のリスクを低減する生活習慣改善のガイドラインの策定とそれを展開する政策の立案が不可欠である。

## 3. 研究課題

### 1) 基礎研究と展開研究

糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームの病因、病態についての基礎研究では、オリジナルな成果が集積されており、今後、基礎研究をさらに推進し、新規の分子、シグナル経路、転写調節ネットワークを明らかにすることが課題である。また、炎症、脂肪細胞科学（アディポミクス）の分野の基礎研究の進歩も期待される。これらの研究により得られたバイオシーズをもとに、創薬、有効なバイオマーカーの同定などの展開研究も重要な課題である。

ゲノム科学の進歩により、日本人のSNP、ハプロタイプなどのゲノム情報が集積され、糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームの疾患感受性を決定、修飾する遺伝子の解明が進行している。この成果を発展させるとともに、SNP、ハプロタイプなどのゲノム情報をデータベース化すること、より詳細な臨

床情報を用いた症例対照研究を行うことが課題である。展開研究として、診断用バイオチップの開発はこれら疾患、病態のテーラーメイド医療のための重要な一歩である。また、これらのゲノム情報は今後の生活習慣と遺伝的体質の相互作用を解明する分子疫学の基礎になるものであり、大規模なコホートにおいて検討することが重要である。また、プロテオームも進展しており、糖尿病とハイリスク群の成因、病態、リスク判定に関するバイオマーカーを解明し、循環器病の発症リスクの判定のための基盤的成果を得ることも重大な課題である。

従来より、基礎研究を展開研究につなげる研究体制について多くの提言がなされ、一定の成果が得られているが、今後、さらに豊富な症例と臨床情報を有するナショナルセンターの意義は大きく、インフラストラクチャーの整備、人材の確保は急務である。

## 2) 疫学研究と臨床研究

糖尿病とハイリスク群の実態、病態および血管合併症に関するいままでの多施設臨床研究を進展させるとともに、以下の研究が重要になってくると考えられる。

(i) 糖尿病のハイリスク群の実態、病態を明らかにする疫学、臨床研究を進める。これらの病態が循環器病のハイリスクであることの日本人のエビデンスを集積し、早期発現、早期介入の方策を確立すること。

(ii) 糖尿病とハイリスク群に合併する循環器病の臨床研究を進めること。とくに、個々の病態（食後高血糖、インスリン抵抗性、アディポサイトカインの異常など）に注目した循環器病の発症、進展に関する臨床研究の展開が必要である。

(iii) 糖尿病とハイリスク群のリスクを高める生活習慣の疫学研究を進め、生活習慣の改善の方策を包括的に確立すること。

---

## 高脂血症の対策

---

### 1. 背景

フラミンガム研究を代表とする疫学研究により明らかにされているように、高コレステロール血症は高血圧、喫煙と並んで冠動脈疾患、脳卒中の古典的な危険因子である。イギリスで行われた糖尿病患者を対象に高血糖の是正が心血管病のリスクの抑制になるかを検証した大規模臨床研究（UKPDS）においても、高コレステロール血症は高血糖（糖尿病）

と並んで、心血管病の危険因子であることが示されている。

近年のわが国における、動物性脂肪の摂取の増加を含めた食生活の変化は高コレステロール血症の高有病率に拍車をかけている（約2,430万人、循環器疾患基礎調査報告、1990年）。わが国における心血管病に関する代表的な疫学研究である久山町研究の比較的最近の調査（第3集団）においても、心血管病発症に対して高血圧の寄与度よりも、高コレステロール血症、糖尿病、肥満の寄与度が大きいことが示されている。この知見は、一般集団においても、高コレステロール血症が心血管病の危険因子であることを示すとともに、近年のわが国の生活習慣の変化により、心血管病の危険因子として耐糖能障害、肥満がクローズアップされてきたことを示したことにおいて注目される。

一方、国立循環器病センターの吹田研究、上述の久山町研究においても、肥満（内臓脂肪肥満）、耐糖能障害、脂質代謝異常、高血圧症などの病態を一人の個人に重積するメタボリックシンドロームの有病率が増加していることが示されている。メタボリックシンドロームを有する人は、欧米において心血管病のハイリスク群であることが示されており、この症候群に内在する脂質代謝異常の病態の把握は重要である。すなわち、低HDL血症（古典的危険因子）とともに、高中性脂肪（TG）血症、高VLDL血症、高small dense LDL血症がメタボリックシンドロームに特徴的な脂質代謝であり、心血管病発症のリスクとしてその新しい評価は重要である。また、この脂質代謝異常は糖尿病、肥満にともなう脂質代謝異常と病態的には同じであると考えられ、糖尿病、肥満の有病率の増加を考慮すると、さらに、その病態の理解と対策は重要である。

スタチン系薬剤（HMGCoAリダクターゼ阻害薬）によりLDLコレステロールを低下させることで心血管病の発症を抑制できるかを検討した多くの大規模臨床研究は、すべてスタチンによるLDLコレステロールの低下は心血管病イベントを有意に抑制できることを示している。さらに、スタチンは急性冠症候群の再発の抑制、急性冠症候群の原因である冠動脈の動脈硬化性プラークの破綻の抑制効果も示され、適正なLDLコレステロール低下療法の重要性を示唆している。また、これらの臨床研究は、心血管病のハイリスク群（糖尿病、冠危険因子の重積、メタボリックシンドロームなど）および、冠動

脈疾患、脳卒中の既往のある者に対してより厳格な管理目標値を設定する根拠を示した。このことは、心血管病の1次予防、2次予防に関して重要なメッセージを提供している。

わが国で行われた大規模な調査（J-LIT）においても、コレステロール値と心血管病のリスクについては欧米と同様な結果が示され、日本人の管理目標値のひとつのエビデンスとされている。

原発性高脂血症（遺伝性高脂血症）も心血管病の発症の原因として重要である。その中で家族性高コレステロール血症と家族性複合型高脂血症が、発症頻度が高いこと、若年性動脈硬化をもたらす点で重要である。家族性高コレステロール血症は、LDLコレステロール代謝に不可欠なLDL受容体遺伝子変異によってもたらされ、その発症頻度は500人に1人であり、若年性冠動脈疾患の大きな原因となっている。家族性複合型高脂血症をもたらす遺伝的素因は現在まだ解明されていないが、その頻度は家族性高コレステロール血症と同等かそれ以上と報告されており、若年性動脈硬化症の原因として大きな位置を占めている。また、家族性複合型高脂血症は特徴的な脂質代謝異常を含め、その病態はメタボリックシンドロームに類似しており、その病因、遺伝的基盤の解明は“ありふれた（common）”症候群であるメタボリックシンドロームの病態、遺伝的基盤の理解につながるものが考えられる。したがって、原発性高脂血症の病態、遺伝的基盤のさらなる解明は“ありふれた”高脂血症および動脈硬化症の病因の理解、治療法の開発につながると考えられる。

これらを背景に次の事柄が課題になると考えられる。

(i) 高脂血症の検診体制はほぼ確立した感があるが、さらに心血管病のリスク評価を適正に行う方策を確立すること。すなわち、リスクの程度に応じて管理目標値を設定し、具体的な治療プロトコルを確立すること。

(ii) 糖尿病とそのハイリスク群に合併する脂質代謝異常の病因、病態の解明を進め、現在の薬物療法に加え新規の治療法を開発すること。

(iii) 原発性高脂血症の病態、遺伝的基盤の研究をさらに進め、早期発見の有効な方法、遺伝的素因に基づいた治療法を確立すること。また、この成果を、“ありふれた”高脂血症の病態の理解、治療法の開発につなげること。

(iv) 高脂血症治療と心血管病発症の予防に関する

わが国における生活習慣の改善を含めた多施設ランダム化介入臨床試験を実施し、日本人における治療ガイドラインを再評価すること。

## 2. 現在の問題点と展望

高脂血症の成因、病態に関する基礎研究では、LDLレセプターの同定と家族性高コレステロール血症における遺伝子変異の同定などの先進的な成果を受け、わが国独自の業績は着実に発表されてきた。また、この分野より、メタボリックシンドロームの成因に関するひとつの新しい知見が生まれつつある。疫学研究、臨床研究においても、日本動脈硬化学会、厚生労働省原発性高脂血症調査研究班などを核に、わが国独自のエビデンス、診断基準、治療ガイドラインが策定されてきた。国立循環器病センターにおいても、原発性高脂血症の病態の解明と遺伝子診断、治療法の開発などにその貢献は大きい。

したがって、今後これらの基礎、疫学、臨床研究をさらに展開し、高脂血症の成因、病態、遺伝的基盤に関する知見を集約し、心血管病のリスク評価、発症予知、予防について、包括的な方策を確立することが課題である。

## 3. 研究課題

### 1) 基礎研究と展開研究

コレステロール代謝、中性脂肪代謝に関与する多くの分子、レセプター、転写因子ネットワークは近年飛躍的に解明され、高脂血症の成因、病態の理解が深まったばかりでなく、糖代謝（糖尿病）、肥満、メタボリックシンドローム、およびそれらに合併する高脂血症の成因、病態の解明に大きく貢献している。わが国においても、着実に成果がでており、これらの基礎研究をさらに進展させることが課題である。展開研究においても、スタチン系薬剤の開発などわが国の研究によりもたらされており、上記の基礎研究の進展とともに、高脂血症のより成因に根ざした診断、新規薬剤の開発が課題である。とくに、高脂血症の発症の基盤に存在する病態の理解と、それに関与する分子、遺伝子をシードにした創薬を中心とした展開研究は、動脈硬化症の有効な予防法の確立につながるものが期待される。

高脂血症の成因に関与する遺伝子の多くは同定され、その機能解析により、原発性高脂血症を含めた高脂血症の病態の理解は大きく進歩するとともに、わが国においても、ミレニアムゲノムプロジェクト



の下に、脂質代謝に関連する遺伝子のSNP、ハプロタイプなどのゲノム情報が蓄積されてきた。今後、まだその遺伝的素因が解明されていない家族性複合型高脂血症などの原発性高脂血症の原因遺伝子を同定すること、“ありふれた”高脂血症の遺伝的基盤の解明を上記の基礎研究の成果を踏まえて行うことが課題である。展開研究として高脂血症の遺伝的素因の診断用チップの開発など、動脈硬化症の早期のリスクの判定に有効な手段の開発が期待される。

## 2) 疫学研究と臨床研究

欧米においては、多くの大規模ランダム化臨床試験により、スタチンによるLDLコレステロール低下療法は心血管病の抑制をもたらすことが明らかにされている。また高脂血症を合併した心血管病発症のハイリスク群（糖尿病、メタボリックシンドローム）においても、抑制効果は有意であり、より厳格な管理基準が提唱されている。わが国においても、高脂血症と心血管病リスクとの関連に関する臨床研究（J-LIT）が行われ、これらを基に、日本人における高脂血症治療ガイドラインが策定され、治療に大きく貢献している。久山町研究においても、高コレステロール血症は、日本人心血管病の独立したリスクファクターであることが示されている。今後、今までのわが国の疫学、臨床研究を踏まえ、以下の

(i) 高脂血症患者を対象に、ランダム化介入臨床試験を行い、より適正な日本人の高脂血症治療のエビデンスを確立すること（1次予防）。

(ii) 心血管病のハイリスク群（糖尿病、メタボリックシンドローム、心血管病、とくに急性冠症候群をすでに有する者）においても、ランダム化介入試験を行い、同様のエビデンスを確立すること（2次予防、3次予防）。

(iii) 動脈硬化危険因子の多因子管理の心血管病抑制に対する有効性を高脂血症治療の観点から明らかにすること。

---

### [参考文献]

- 1) 平成14年度糖尿病実態調査報告 平成16年6月厚生労働省健康局, 2004.
- 2) 厚生労働科学研究研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究（JDCStudy）」平成15年度 総括・分担研究報告書, 2003.
- 3) 動脈硬化性疾患診療ガイドライン. 2002年版. 日本動脈硬化学会, 2002.
- 4) 日本動脈硬化学会. 高脂血症治療ガイド 2004年版東京, 南山堂, 2004.
- 5) 厚生労働省特定疾患原発性高脂血症調査研究班報告書.