

[総 説]

症候の病態生理に関する最近の知見

—スポーツ医学的な面から生活習慣病としての肥満, 糖尿に関する
2, 3の新しい知見とその対策—

中野 昭 一*

(平成12年11月7日受付, 平成12年11月7日受理)

Current Issues in Patho-physiology of Various Syndromes

—Several New Knowledge on Obesity and Glucose Urine as
Lifestyle-related Diseases and Their Measures from the
View Point of Sports Medicine—

Shoichi NAKANO

はじめに

運動生理学やスポーツ医学的な面からよく見られる病気の症候としては、必ずしも直接特定の疾病につながるというものは少なく、単に一時的な生理機能の失調としてみられるものが多い。しかし、症候の病態生理とは、一つの症候が必ずしも一つの生理機能の変調のみによって起きているものではなく、いくつかの生理機能が程度の差こそあれ同時に変調をきたした場合、あるいは一つの働きの異常が他の機能に影響を与え、その症候が強く現れてくる場合などがあり、必ずしもこれらを一元的に解釈することは難しい。

さて、疾患別病態生理が、その疾患によって障害されたであろう特有の臓器・組織の機能障害による症状から、その障害状態の程度を解明しようとするものであるのに反し、症候の病態生理とは、その症候がどの生理機能あるいはどれとどれの生理機能などの複合的な変調によって現れてくるものか、それぞれの機序や経過を捉え、その解明を試みる難しさがある。

一方、近年、多くの疾患のリハビリテーションとして運動療法が行われてきている。しかし現在は、むしろ病気にならない工夫、ことにいわゆる生活習慣病の予防として日常の運動が注目されてきており、その最たるものが、病気の予備群ともいえる肥満状態であろう。すなわち、それが引き金となって、糖尿から糖尿病、高脂血症、高血圧などが招来されることに問題がある。

また、全身運動からみると、からだの生理機能すべて

を動員しているといっても過言ではないほど、体の働きすべてに影響を与えることは言うまでもない。したがって、からだの状態にそくした運動負荷の方法、強度、持続時間などを調節することによって、運動療法の目的を達することが可能となるわけである。

ここでは、紙面の都合もあって、症候として近年、2, 3の新しい知見が報告されている肥満と糖尿を選び、その症候の病態生理から考えてみたい。

I. 肥満 Obesity

1. 肥満とその判定

肥満とは、一般に「体内の貯蔵脂肪が、体重の約30%以上を占めた場合」と言われており、したがってその判定には体脂肪量の測定が必要であるが、実際に体脂肪を測ることはなかなか難しい。

表1に、体脂肪量をもっとも精確に測定できるといわれている水中体重法、一般によく用いられていた標準体重と比較する方法、簡易計算法などを示してある。なお、近年、生体インピーダンス法、近赤外分光法などがよく用いられるようになってきており、国際的には肥満の指標として、比較的簡便で、体脂肪とよく相関するといわれる体重(kg)を身長²(m)で除するBody Mass Index(BMI)が広く用いられてきている。なお、図2に示すとおり、藤岡、松沢^{1, 2)}らは、多くの健康診断の検査結果から10種類の疾患別のBMIの測定値から、その有病率との関係が、男性ではBMI 22.2、女性ではBMI 21.9で最

* 大学院健康科学・スポーツ医科学系, 大学院体育科学研究科長

表1 肥満の判定

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|----|----------|------|-----------|----|------|------|-----------|----|----------|
| 1. 体脂肪の測定：体重と体重比から計算する法 | | $\frac{\text{非脂肪部分の比重} - 1}{\text{体重比}} \quad \left[\begin{array}{l} \text{脂肪の比重は } 0.9 \\ \text{非脂肪部分の比重は } 1.1 \end{array} \right]$ | | | | | | | | | | |
| ① 体重比 = $\frac{\text{空気中の体重} - \text{水中の体重}}{\text{そのときの水中における水の密度}}$ | ② 体脂肪量 = $\frac{\text{非脂肪部分の比重} - 1}{\text{脂肪部分の比重}}$ | | | | | | | | | | | |
| 2. 標準体重と比較する法 被検者の体重を、性別あるいは身長別の標準体重と比較して、肥満や“やせ”の判定の基準としようとする方法、 肥満度(%) = $\frac{\text{測定体重} - \text{標準体重}}{\text{標準体重}} \times 100$ | | <table border="1"> <tr> <td>肥満</td> <td>20%以上の超過</td> </tr> <tr> <td>体重増加</td> <td>10~20%の増加</td> </tr> <tr> <td>正常</td> <td>±10%</td> </tr> <tr> <td>体重減少</td> <td>10~20%の減少</td> </tr> <tr> <td>やせ</td> <td>20%以上の減少</td> </tr> </table> | 肥満 | 20%以上の超過 | 体重増加 | 10~20%の増加 | 正常 | ±10% | 体重減少 | 10~20%の減少 | やせ | 20%以上の減少 |
| 肥満 | 20%以上の超過 | | | | | | | | | | | |
| 体重増加 | 10~20%の増加 | | | | | | | | | | | |
| 正常 | ±10% | | | | | | | | | | | |
| 体重減少 | 10~20%の減少 | | | | | | | | | | | |
| やせ | 20%以上の減少 | | | | | | | | | | | |
| 3. 生体インピーダンス法 | | | | | | | | | | | | |
| 4. 近赤外分光法 | | | | | | | | | | | | |
| 5. 皮下脂肪の厚さを測定する法 皮脂厚計により簡単に測定することができるためによく用いられ、一般に、上腕の中央部、腹壁、背部などで測定される。 | | | | | | | | | | | | |
| 6. 簡易、肥満、“やせ”判定法 身長、体重、胸囲、腹囲その他の計測を行い、計算式に入れて簡単に肥満の指数や、やせの程度を判定する方法。 | | | | | | | | | | | | |
| ① Devenport 指数 = $\frac{\text{体重}}{\text{身長}^2} \times 10^4$ | | ② Rohrer 指数 = $\frac{\text{体重}}{\text{身長}^3} \times 10^7$ 〔一般に110~115までを正常、150以上を肥満傾向、200以上を肥満とする。〕 | | | | | | | | | | |
| 7. 簡易計算法 | | | | | | | | | | | | |
| ① Broca 法：身長(cm) - 100 = 体重(kg) | | 〔ただし、日本人では身長165cmまでは105を、165cm以上では110をひくか、あるいは100をひいた値の90%が妥当とされている。〕 | | | | | | | | | | |
| ② Oeder 法：2×頭頂から恥骨までの距離(cm) - 100 = 体重(kg) | | | | | | | | | | | | |
| ③ 桂法：身長(cm)の下2桁×0.9 = 体重(kg) | | | | | | | | | | | | |

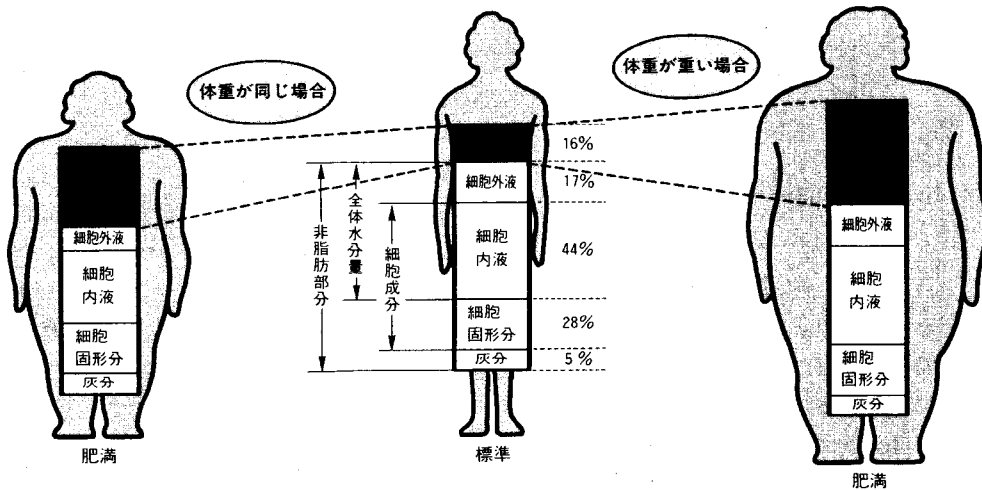


図1 肥満：体脂肪の割合

低になること、また、日本肥満学会でも標準体重（理想体重）(kg) = 22 × 身長² (m) の式を挙げ、肥満度が +20% 以上、すなわち、BMI 26.4以上になると合併症が多くなってくるとしている。なお、一般に、肥満による生理機能の異常あるいはそれによる合併症を有する場合、肥満症といっている。

2. 肥満の要因と最近の知見

肥満とは、体重に占める体内貯蔵脂肪が増加した状態と定義されている。本来、貯蔵脂肪は、皮下や内臓の周囲などに蓄えられ、ある程度、体外からの衝撃を緩和して、体を守る働きをしているが、しかし、これが過剰になると、主として体内中間代謝、ことに脂質代謝の変調を引き金として、種々の生活習慣病や多くの障害を誘発

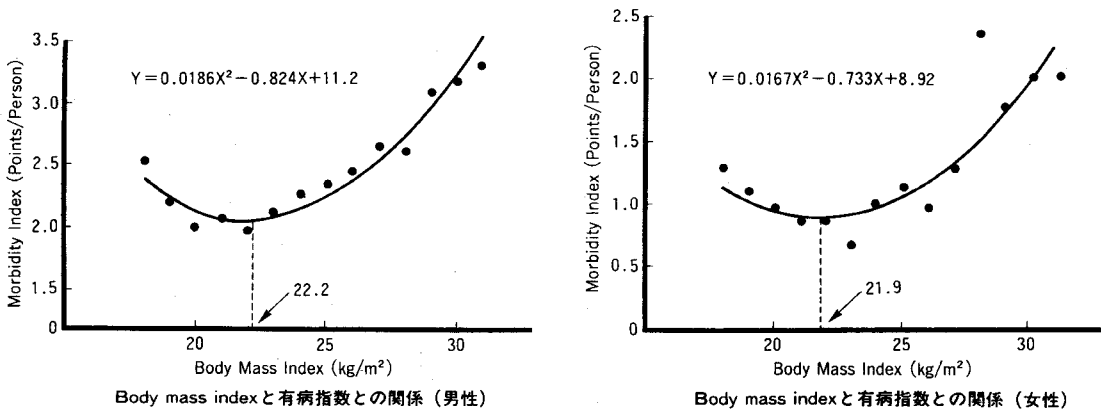


図2 有病率からみた理想体重^{1,2)}

することになる。

1) 肥満の第1の要因

肥満の第1の要因は、基本的に栄養の過剰摂取によるエネルギーが、体内の消費エネルギーを上回り、普通、脂質や脂肪の形で体内貯蔵エネルギーとして蓄えられることにある。

この場合、その脂質の蓄積部位が問題であり、後述のように、構成脂質として血管壁や肝臓などに蓄積すればそれらの機能障害を、中性脂肪として皮下などに蓄えられた場合には肥満の結果として2次的な生理機能の障害を来すことになる。

2) 肥満の第2の要因

従来、肥満の原因となる過食の要因としては、大脳視床下部に存在する食欲中枢と満腹中枢とのバランスの問題、あるいはそれぞれ個々の中枢に作用する多くの因子が挙げられている。

すなわち、1950年代には、Lipostatic Theory が提唱され、体内に脂肪が蓄積されると、そこで何らかの体液性因子が生成され、これが食欲中枢に作用して食物摂取を抑制するといわれていたが、1970年代に先天的肥満マウス (*ob/ob* マウス) が開発され、このマウスと正常マウスとの筋膜縫合による実験により、肥満マウスの体内に脂肪量を調節する体液性因子およびその受容体の存在することが示唆されたのである。

その後、1994年には肥満遺伝子 (*ob* 遺伝子) が、1995年には *ob* 遺伝子受容体が発見された⁴⁾。その後ヒトの肥満遺伝子蛋白質として発見されたのがレプチン leptin である。現時点で判明しているサイトカインとしてのレプチンの体内における作用、ことに自律神経系およびその受容体などとの関係を簡単に示したのが図3の向かって右側である。すなわち、レプチンは体内の脂

肪細胞から NPY, TNF- α などのサイトカインあるいは副腎皮質ホルモンのグルココルチコイド、膵臓ランゲルハンス島 β 細胞から分泌されるインスリンなどの作用によって誘導される。その主たる作用を要約すると、下垂体前葉の ACTH 分泌を抑制するが、TSH の分泌を促進する結果、体内の代謝を亢進させ、結果的にエネルギー消費を増大させる。また、下垂体中葉の MSH の分泌を促し、一方、神経内分泌調節としての NPY の分泌を抑制して食欲を抑制することになる。結果的には、エネルギー消費の増大、脂肪の分解を促進し、体内脂肪の蓄積を抑制するとともに食欲をも抑制して、肥満の解消に役立っていると考えればよい。

なお、肥満を招来する仕組みとしては、図3の向かって左側に示した経過をとることになる。すなわち、レプチンの発現異常あるいはレプチンに対する摂食中枢受容体の異常などによって食欲が亢進し、過食となり、その結果、高血糖を招来し、さらに TNF- α との協調作用ともあいまってインスリン抵抗性となり、結果的に高インスリン血症から肥満をきたさせることになる。さらに、 β -アドレナリン受容体の異常が交感神経作用を抑え、脂肪分解を抑制して体脂肪の蓄積を促し、肥満を助長することになる。この *ob* 遺伝子受容体についても現在、分子生物学的な研究が盛んに行われており、日々、多くの成果が報告されており、今後の研究に待つところが大きいといえよう。

なお、図4は Body Mass Index (BMI) と血中レプチン濃度との間に明らかな相関のあることを示したものである⁶⁾。

なお、レプチンは、下垂体前葉から FSH, LH, PRL などの分泌を促し、特に女性の生殖機能の調節にも関与している。

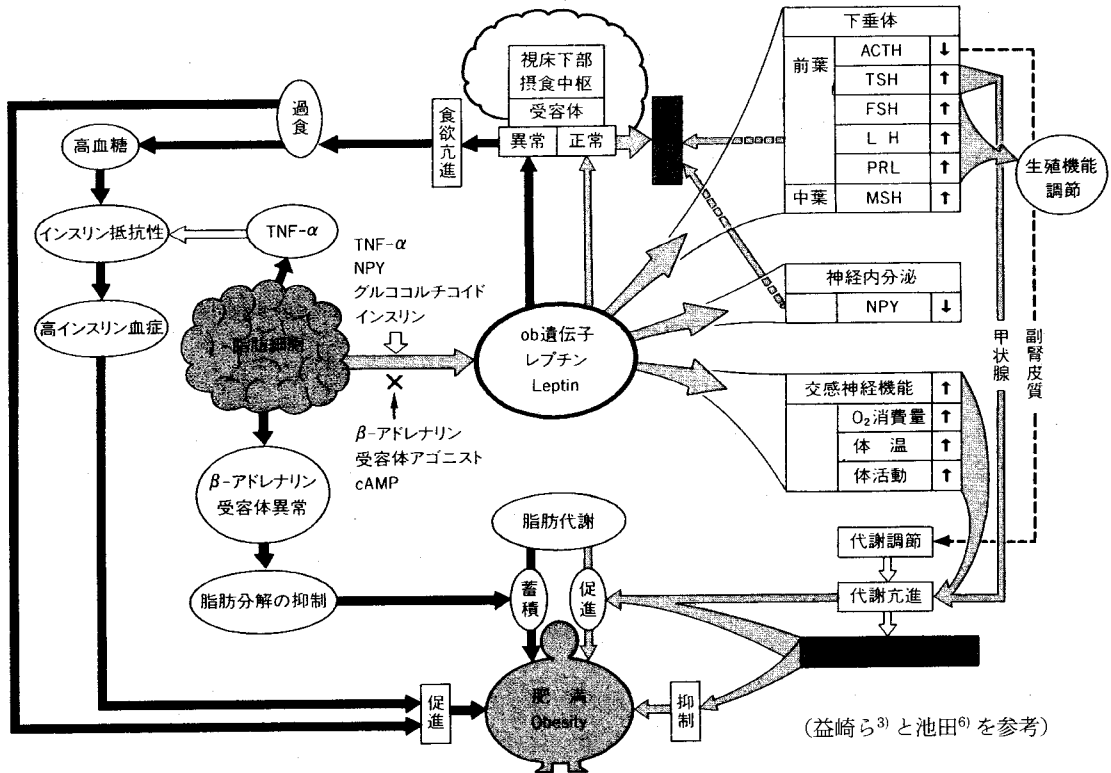


図3 レプチンの作用と肥満

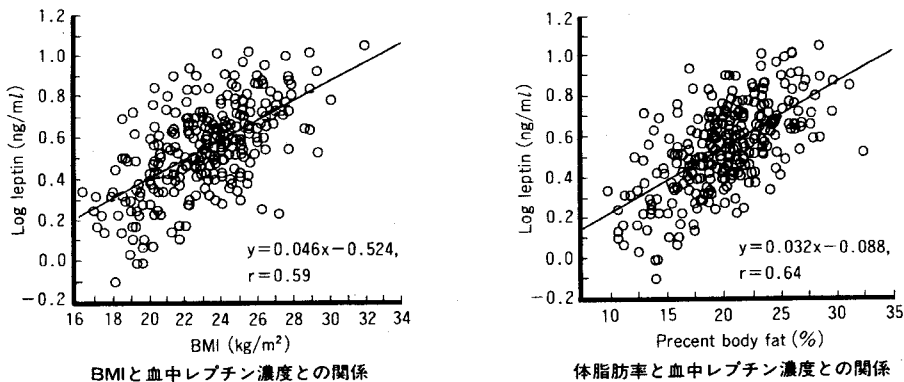


図4 BMI, 体脂肪率とレプチン濃度⁶⁾

3. 肥満者に見られる異常

肥満者は、正常者比べて体内脂肪代謝異常の直接あるいは間接的な障害と、過剰の脂肪沈着による体重の増加のために生理機能に負担をかけ種々の障害がみられてくる。

1) 生理機能に及ぼす影響

(1) 心臓に及ぼす影響: 体重の増加は、その分だけ血

液を要求する組織が増加することとなり、心臓からの送血量の増加が要求され、心臓に余計な負担がかかることになる。また、心臓自身にも脂肪沈着をきたし脂肪心となり、冠状動脈の硬化も伴って心筋梗塞や狭心症などを誘発する危険がある。

(2) 血管系に及ぼす影響: 血中コレステロール、低比重リポ蛋白、中性脂肪などの増加によって、血管壁内へ

の脂肪沈着などから動脈硬化を起こしやすくなり、血圧の上昇をきたしてくる。一般に体重4kgの増加は、最大血圧約15mmHgの上昇をみるといわれる。

(3) 代謝に及ぼす影響：脂肪代謝亢進による異常などから血中遊離脂肪酸の増加、高脂血症、動脈硬化などに陥りやすい。また、インスリンの消費を増大させるため相対的インスリン不足の状態をもたらす、糖代謝の変調をきたさせる。また、過食などの影響ともあまって耐糖能の低下、高血糖、尿糖の出現などのみられることが多く、インスリン依存性糖尿病の誘発要因になることも多い。

(4) 肝臓に及ぼす影響：ほとんどの例で脂肪肝がみられ、コレステロール代謝障害から胆嚢炎、胆石症などを招来することがある。

(5) 脂肪沈着による影響：胸部縦隔内、腹腔内、腹壁などの脂肪沈着により胸郭が圧迫され、呼吸が浅く頻数となり、肺の血液循環が障害されて慢性気管支炎、肺炎などにかかりやすくなる。また、体重や体脂肪の増加による運動制限、不足は、さらに肥満を助長することとなる。

(6) 性機能の障害、その他：不妊、月経不順、性欲減退、性器の短小なども肥満の一つの兆項である。また、感染に対する抵抗が低くなり、多くの化膿性疾患にかかりやすくなる。

2) 肥満に合併しやすい疾患と病態

肥満に関連する内科、整形外科、婦人科、皮膚科、外科など各科別の疾患およびそれらの病態を表2に示した⁷⁾。

3) BMI別有病率

図5は、松沢らによって行われた男子約3,600名、女

子約1,000名の年齢別健康診断受信者を対象とした診断成績から10種類の疾患を選別し、BMI別に分類したものである⁸⁾。前述のように、もっとも疾病率の少ないといわれるBMI22を基準にしてみると、高血圧症、高脂血症、高尿酸血症では、BMIが増加するにしたがい明らかに有病率が増加し、肝機能障害、耐糖能異常でも同様の傾向がみられている。一方、肺疾患、消化器疾患、貧血などではそれほどBMIとの関連がみられておらず、心疾患および胃疾患ではBMIとは無関係にほぼ一定値を示している。

4. 肥満の型

一般に肥満は、その原因から単純性肥満と二次性肥満とに分けて考えられているが、実際に問題となるのは、肥満が他の疾患の症候として現れたものであるかどうか、あるいは肥満による合併症を有しているか否かであろう。

近年、X線CT(Computed Tomography)やMRI(Magnetic Resonance Imaging)などの方法で、体幹の横断面を撮影することによって、図6のように脂肪が皮下に多く蓄積されている皮下脂肪型肥満と、内臓およびその周囲に多く蓄積されている内臓脂肪型肥満とに分けられている。なお、肥満のヒトの外観から、脂肪が上半身につくタイプ(りんご型)と下半身につくタイプ(洋梨型)とに分けて考えることが、肥満による異常や、合併症を推定する意味で重要であるといわれている。すなわち、統計学的には、りんご型あるいは内臓脂肪型の肥満のほうが、高血圧症や動脈硬化、心筋梗塞や糖尿病など、生活習慣病を合併しやすいといわれている。

表2 肥満に合併しやすい疾患・病態⁷⁾

| | | |
|-----------------|-------------|----------------|
| I. 内科的疾患 | 3. 消化器疾患 | III. 産婦人科的疾患 |
| 1. 内分泌・代謝疾患 | ①脂肪肝 | ①卵巣機能障害 |
| ①高インスリン血症 | ②胆嚢疾患(胆石症) | 月経異常, 不妊症 |
| インスリン非依存型糖尿病 | ③膵炎 | ②子宮体がん |
| ②高脂血症 | 4. 呼吸器疾患 | ③妊娠・分娩合併症 |
| 低HDLコレステロール血症 | ①肺胞性換気障害 | IV. 皮膚科的疾患 |
| ③高尿酸血症(痛風) | Pickwick症候群 | ①皮膚線条 |
| ④成長ホルモン分泌低下 | ②睡眠時無呼吸症候群 | ②偽性黒色表皮腫 |
| ⑤17OHCS排泄増加 | II. 整形外科的疾患 | ③皮膚炎 |
| 2. 循環器疾患 | ①変形性関節症 | ④多汗症, 汗疹 |
| ①動脈硬化症 | ②脊椎すべり症 | V. 外科的疾患 |
| 冠動脈疾患, 脳血管障害 | | ①ヘルニア, 静脈瘤, 痔核 |
| ②高血圧症, 心肥大, 心不全 | | ②麻酔, 手術時の合併症 |
| ③慢性腎炎, 蛋白尿 | | VI. その他 |
| ④静脈血栓症 | | ①扁桃肥大, 耳下腺腫脹 |
| | | ②易疲労性, 事故死 |

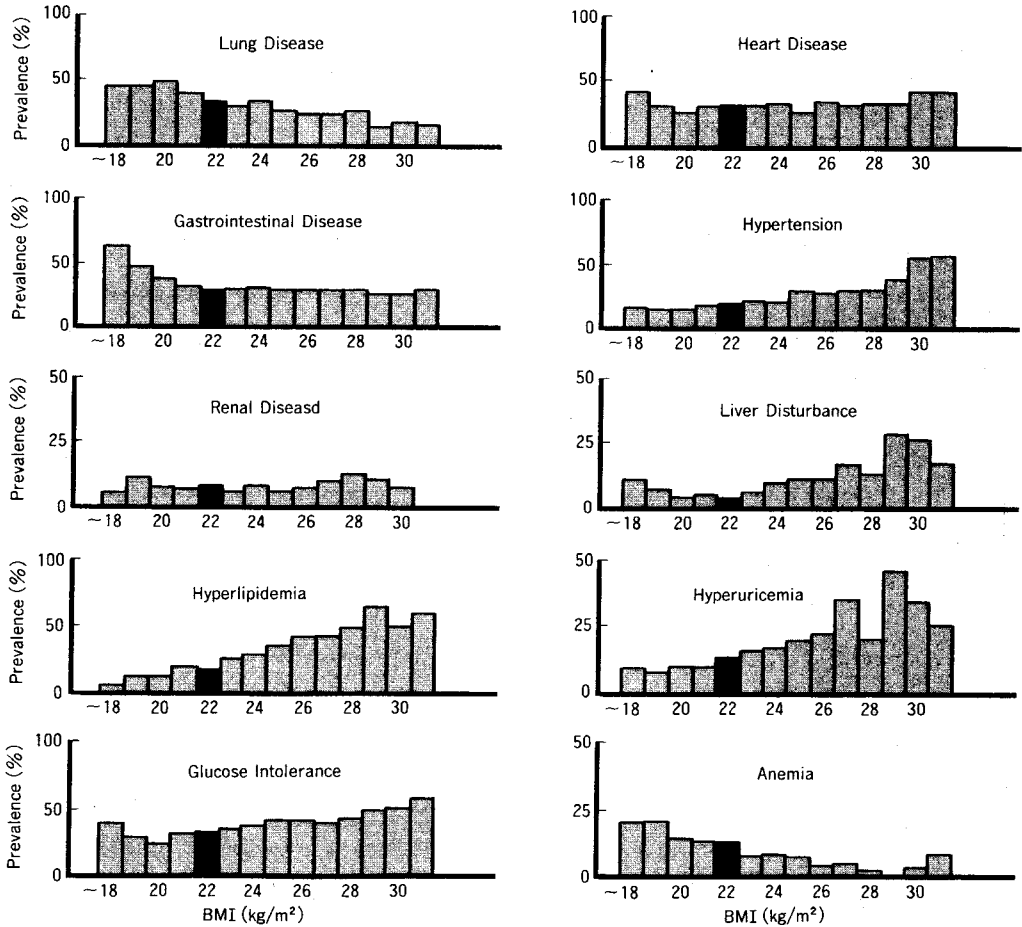


図5 主要10疾患（肺疾患，心疾患，上部消化管疾患，高血圧，高脂血症，腎疾患，肝疾患，高尿酸血症，耐糖能異常，貧血）のBMI別の有病率⁸⁾

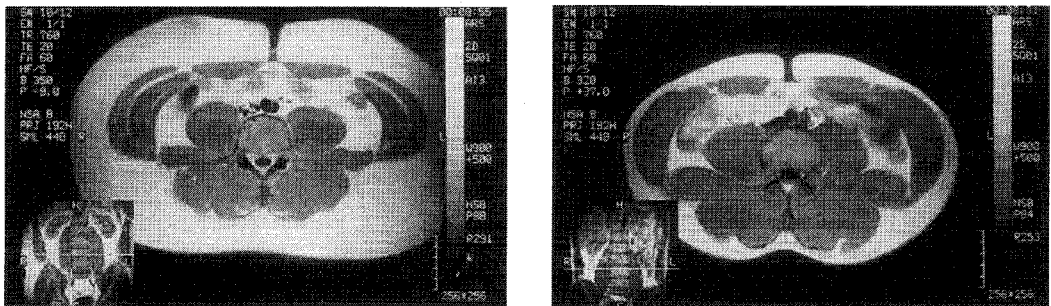


図6 皮下脂肪型肥満と内臓脂肪型肥満

5. 肥満の対策

肥満は、きわめて多くの要因が相互に作用して生じてくるものであるが、一般に、ホルモンの失調や視床下部の障害などによるものはまれで、過食による単純性肥満

が一番多い。いずれにしても体重の減少を図ることが第一であり、これには食事療法，運動，薬物療法などが考えられる。

1) 食事の制限

食事の制限は、肥満の対策として第一に行われるべきことで、体重を標準体重まで減少させることを目的として行われる。しかし、生理機能を正常に保ち、体構成蛋白質の崩壊を防ぐという意味からも窒素平衡を保った低エネルギー食が用いられ、努めて体脂肪の燃焼を促進する努力がされている。表3は食餌療法の種類と、その原則を示したものである⁹⁾。普通、高蛋白・低糖質・低脂肪・低エネルギー食が用いられる。総エネルギーでいうと、体内の脂肪1kgを減らすためには約6,000kcalの消費を必要とするといわれ、仮に最低2,000kcalの食事を摂っていたとして、1週間に1kgやせるためには、 $6,000 \div 7 = \text{約} 860 \text{ kcal}$ 少ない、1日1,140kcalの食事

にしなければならない。この計算でいくと1週間に2kgやせるためには1日約300kcalの食事ということになり、これでは生体の機能を維持することが不可能であり、基礎代謝を考えてみても1日最低900~1,000kcalが必要である。いずれにしても、からだを構成する蛋白質の平衡を維持して、長時間かけて徐々に減量することが望ましい。

その他、実際には食物繊維の多い食物、蛋白ことに大豆蛋白などの減量に及ぼす影響なども考えなければならない。いずれにしても毎日の食事の栄養素組成の検討が必要である。

2) 運動

体重を減少させるための重要な一つの対策として運動が勧められる。もちろん、運動は、呼吸・循環、神経などの機能を賦活し、生理機能の維持向上につながる利点がある。しかし、運動はこれらの機能に大きな負担を強いることも事実で、このためには、事前に図7に示すような運動のための Medical Check¹⁰⁾ を行い、ことに心肺機能の働きが、その運動に十分対応し得るか否かの検査を行っておかなければならない。運動によるエネルギー消費は意外に少なく、普通の歩行で前述の6,000kcalを消費するためには、計算上飲まず食わずで約96kmも歩かなければならない。歩けば空腹となり食欲は亢進し、体内代謝過程も促進させているわけで、この状態で食事を摂ればきわめて効果的な栄養となり、体重の減少につながることは望み薄である。

しかし、運動をすればエネルギーを消費し、減量につながることも事実であり、また、週に500kcal以上の運動を行った場合、行わなかった場合に比較し、BMIその他の減少がみられたという報告もある。このため運動の基本としては、毎日規則正しく、過労にならない程度の運動と食事制限とを平衡して行うことが第一の条件となる。この場合、運動の種類としては、同時に全身持久性、すなわち呼吸・循環機能を鍛錬するような運動を選ぶべきで、軽い走り方(ジョギング)、あるいは全身を使

表3 肥満の食事療法⁹⁾

1. 食事療法の種類

- | | |
|-----------------------|--------------------|
| 1. 減食療法 | 1,200~1,800 kcal/日 |
| 2. 低エネルギー食療法 | 600~1,000 kcal/日 |
| 1) 通常(バランス)食低エネルギー食療法 | |
| 2) 特殊食低エネルギー食療法 | |
| 高脂肪食低エネルギー食療法 | |
| 高蛋白質食低エネルギー食療法 | |
| 3. 超低エネルギー食療法 | 200~600 kcal/日 |

2. 食事療法の原則

- 適切な摂取エネルギーの決定
標準体重×20~25 (kcal/日)
- 適切な栄養素の配分
蛋白質 標準体重×1.0~1.2 (g/日)
糖質 80~100 (g/日)
脂肪 20 (g/日)
必須脂肪酸
脂溶性ビタミン (A, D, E, K)
ビタミン
ミネラル
- 食習慣の改善
規則的3食制

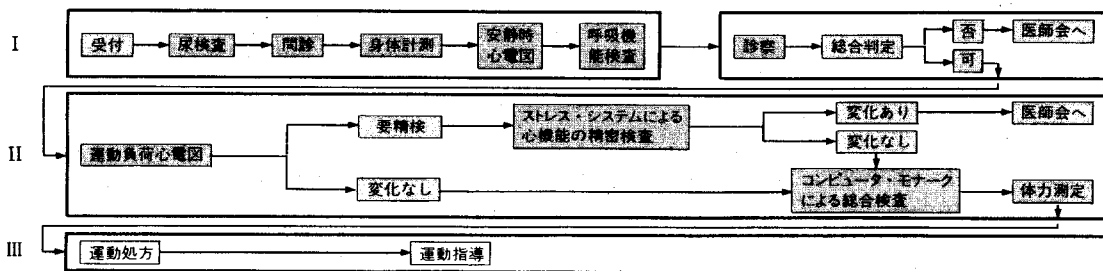


図7 Medical Check の一例¹⁰⁾

う運動としての水泳などが勧められる。また、運動家のいうインターバルトレーニング法などがよいとされている。

3) 薬物療法

自律神経安定剤、鎮静剤、食欲抑制剤および代謝亢進剤などがある。しかし、肥満が生命に影響を及ぼさない限り薬物を用いるべきではない。ことに甲状腺ホルモン製剤は、確実に代謝を促進し体重の減少にもつながら、多くの副作用があり、その効果も持続的で、単に体重の減少を目的とする場合には厳に使用を慎むべきである。

なお、近年、新しい抗肥満薬が報告され、その有用性が報告されているが、まだ研究途上にあり、その使用に際しては、各症例別にその適応、時期、服用量およびその期間について検討が必要である。

II. 糖尿 Glucose Urine

尿中に排出される糖質は、一般に単糖類6炭糖のブドウ糖で、尿中に排出される仕組みには、腎臓から排出される機構と、そこにブドウ糖を供給する血中ブドウ糖の調節機構が関与している。

1. 尿糖発生の仕組み

食物として体内に取り入れられた糖質は、肝臓や筋肉グリコーゲンとして、あるいは脂肪組織内に蓄えられ、多くの中間代謝を経て血液中にブドウ糖として供給される。正常な血糖値は60~80 mg/dlである。この血中ブドウ糖は腎臓の糸球体でそのほとんどがろ過されるが、正常の場合主として近位尿細管でそのすべてが再吸収されて尿中に排泄されないのが普通である。しかし、この近位尿細管におけるブドウ糖の正常再吸収能力は血糖値にして160~190 mg/dlぐらいで、これを糖排出閾値といい、尿細管の平均正常のブドウ糖再吸収量 Transport maximum glucose (TmG) は1分間250~550 mg、平均300 mg/分ぐらいである。これ以上高濃度のブドウ糖がろ過されると、その際吸収能力を超えるために尿中にブドウ糖が出現してくることになる。これらの関係を簡単に示したのが図8である。

すなわち、尿糖発生の直接的な原因となる腎臓の糖排出閾の絶対的低下は腎機能障害時にみられる現象で、その相対的低下は原因の如何にかかわらず、糖排出閾値を超える高血糖の血液が腎臓に流れてくれば尿中にブドウ糖が出現する。

2. 血中ブドウ糖調節の仕組み

血液中のブドウ糖 (blood glucose, BG) は、日常生活で糖質の食べ過ぎ、過度の緊張や激しい運動など、から

だの内外からの刺激があっても一時的に高血糖 hyperglycemia や低血糖 hypoglycemia がみられるのみで、速やかに60~80 mg/dl ぐらいの正常な血糖値に調節されている。すなわち、体内には常に血糖値を一定の正常範囲に保とうとする仕組みが働いているのである。

1) 糖値に対する体内代謝の影響とホルモンによる内分的調節

図8の上部に示すように、毎日、一定の食物を摂取し、これが消化管内で管腔内消化を受けて分解されて、小腸上部で膜消化された後吸収され、糖質と蛋白質は直ちに肝臓に運ばれ、脂肪はリンパ管系に入り、左鎖骨下で直接静脈に入り、その後、肝臓などに運ばれて代謝される。図8には肝臓における代謝過程の概要を示してある¹¹⁾が、基本的に糖質は肝臓グリコーゲンに合成され血糖として供給される。この血糖の代謝過程としては上述の肝臓グリコーゲンの生成と分解、筋肉グリコーゲンとしての貯蔵、脂肪組織の糖質としての合成が行われていることになる。ここで問題なのは、この血糖値が常に60~80 mg/dlの濃度で動的平衡が取られていることである。

実際にこれらの微妙な調節を行っているのは、種々の器官より分泌されるホルモンである。これを血糖の内分泌調節といい、生体内で血糖値を下げようと努力しているのがインスリンであり、一方、血糖値を高めようと働いているホルモンは図9のように数多く存在する¹²⁾。この両者のバランスがとられて常に血糖値が正常に保たれているのである。

すなわち、膵臓ランゲルハンス島β細胞から分泌される分子量約6,000、アミノ酸59個、一般にその2倍体、4倍体として存在するインスリン insulin が、主として肝臓に対してブドウ糖の酸化促進、筋肉内へのブドウ糖の取り込み、筋肉グリコーゲンの増量、および他のホルモンによる肝臓グリコーゲン分解を抑制する作用などを行っており、結果的に血中ブドウ糖量を減少させる働きをしている。一方、副腎髄質から分泌されるアドレナリン adrenalin は、肝臓グリコーゲンを分解し血糖値を高め、筋肉グリコーゲンを分解して乳酸を産生し、結果的にエネルギーの生成に役立っている。なお、膵臓のランゲルハンス島α細胞から分泌されるグルカゴン glucagon は、肝臓グリコーゲンを分解し血糖を高め、インスリンによる血中ブドウ糖の筋肉内への取り込みを助長しているといわれる。その他、下垂体前葉ホルモン、とくに成長ホルモン growth hormone (GH) は、糖消費の抑制、抗インスリン作用があり、副腎皮質刺激ホルモンは二次的に副腎皮質グルココルチコイド glucocorticoid

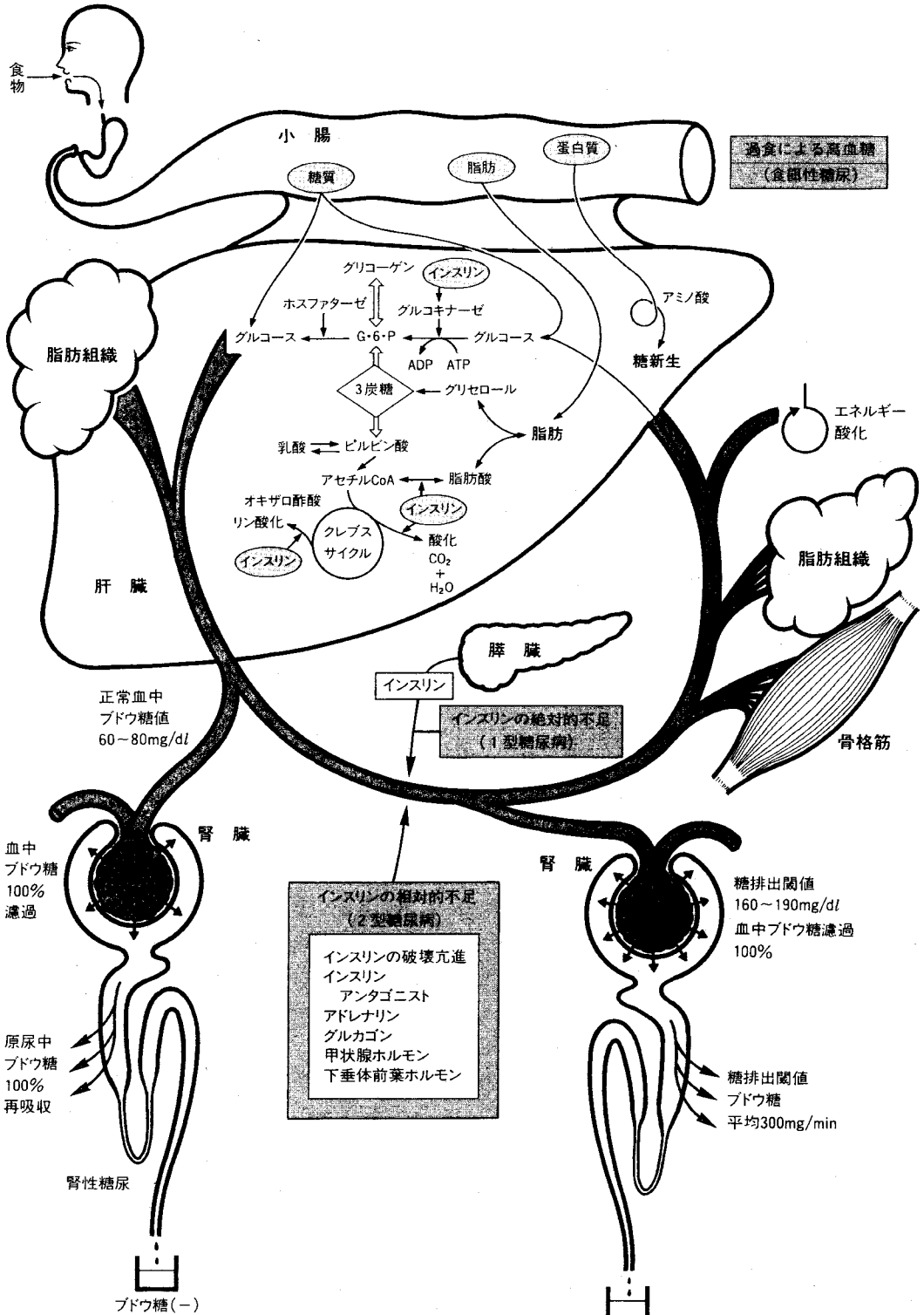


図 8 尿糖の発生¹⁾

の作用によって血糖値を増加させる。また、副腎皮質ホルモン、とくにグルココルチコイド（コルチゾール cortisol など）は、糖新生、血糖の利用抑制などの作用、成長ホルモンとの協調作用などによって血糖を上昇させる働きをしている。また、甲状腺ホルモン thyroxin は、全身の細胞の代謝を高める結果、血糖の増加をきたすことになる。すなわち、血中ブドウ糖は、図9のように、血糖を下げようとして働いているインスリンと、血糖を上げようとして働いている複数のホルモンとの働きによって、常に動的平衡がとられていることになる。

2) 細胞膜におけるブドウ糖の取り込み

血液中のブドウ糖が血液循環中に種々の組織の細胞に取り込まれる機構としては、近年、種々の細胞膜に糖を輸送する糖輸送担体（グルコーストランスポーター）という蛋白質の存在が明らかにされている。基本的にはこの蛋白質が表4の模式図のように膜を12回通り抜け、

その両端にアミノ基とカルボキシル基が存在し、その一部がループ状となっている。なお、担体によっては糖鎖が付着している部位の異なっている種類があると考えられている。また、基本的に、この担体には、主としてNa⁺と共役して行われる能動輸送を司るものと、促進拡散などの受動輸送を担当すると思われるものなどがあり、ことに後者にはそれらがクローニングされ図に示すように組織によって種々のGLUT（糖輸送担体）1~5などと名づけられた担体のあることが明らかにされてきている。

3) インスリンの分泌とその作用

インスリンは、図9に示したように血糖の内分泌的調節として体内で血液中のブドウ糖を下げる唯一のホルモンである。その主たる作用は、血糖を筋肉内へ、さらに肝臓、脂肪へ取り込むこと、あるいは酸化促進させてエネルギーとして利用させる作用がある。

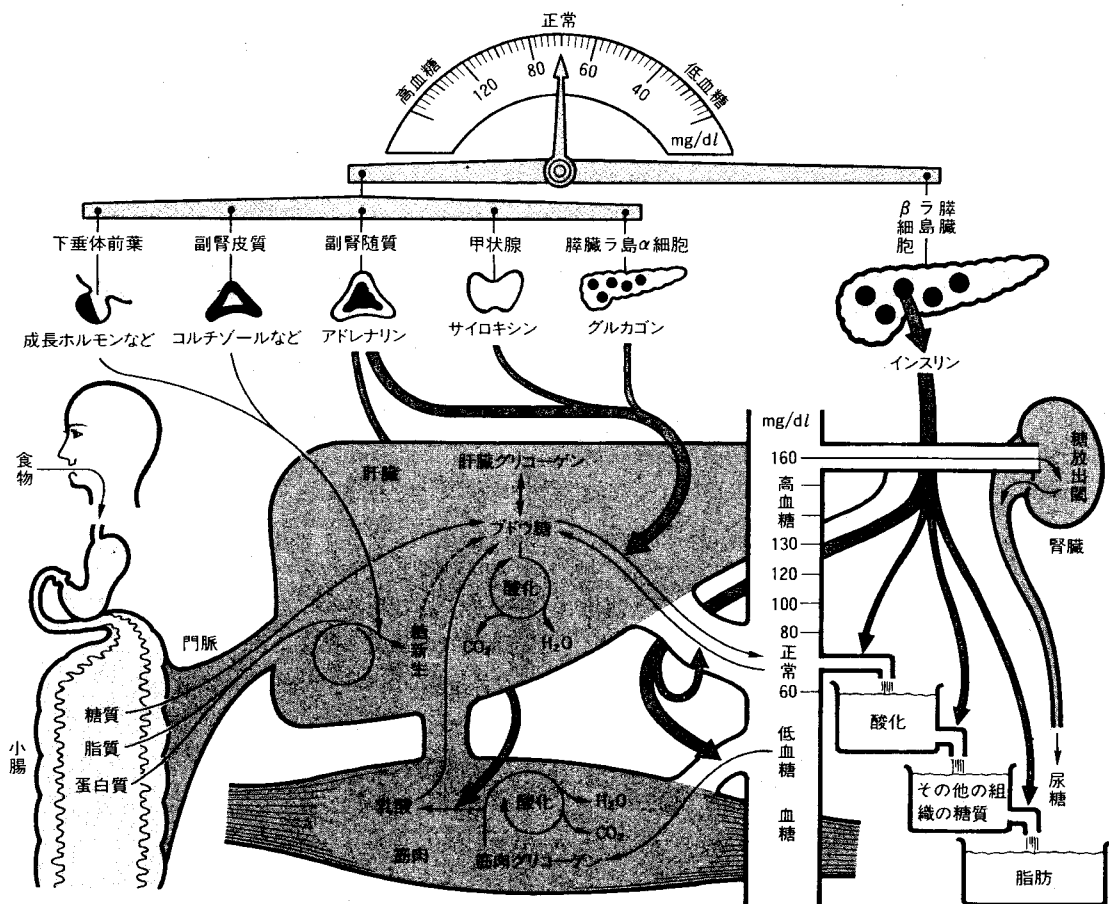
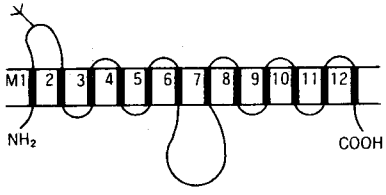
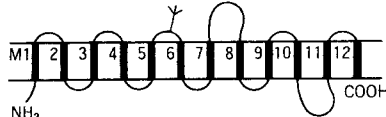


図9 血糖の調節¹²⁾

表4 糖輸送担体の種類、構造、特性および臓器分布¹³⁾

| | | アミノ酸数 | 染色体 | 特性 | 分布 |
|---|-----|-------|--|---------------------------|----------------|
| <p>1) 促進拡散グルコーストランスポーター (受動輸送タイプ)</p>  <p>細胞外 細胞膜 細胞内</p> <p>Y : 糖鎖が付着していると推定される部位</p> | | | | エネルギー非依存性に糖の濃度差に従って働く | |
| i) GLUT 1 | 492 | 1 | グルコースに対する K_m 1~5 mM | 赤血球, 胎児組織, 脳, 腎, その他多くの組織 | |
| ii) GLUT 2 | 524 | 3 | グルコースに対する K_m 20~40 mM | 肝, 膵β細胞, 腎, 小腸 | |
| iii) GLUT 3 | 496 | 12 | グルコースに対する K_m 1~5 mM | 脳, 胎盤, 腎, 肝, 脂肪組織, 小腸 | |
| iv) GLUT 4 | 509 | 17 | グルコースに対する K_m 2~10 mM. 主としてインスリン感受性組織に存在する | 骨格筋, 心筋, 脂肪組織 | |
| v) GLUT 5 | 501 | 1 | フルクトースを輸送する | 小腸, 精子 | |
| <p>2) Na⁺/グルコース共役トランスポーター (能動輸送タイプ)</p>  <p>細胞内 細胞膜 細胞外</p> | | | | エネルギー依存性輸送 | 小腸, 腎尿管に特異的に分布 |
| i) SGLT 1 | 664 | | | | |

なお、ブドウ糖による膵臓ランゲルハンス島β細胞からのインスリンの主たる分泌機序としては、図10の上図のようにブドウ糖が細胞内に存在する GLUT 2 の働きによって細胞内に取り込まれ、細胞内の解糖および酸化過程による代謝によって ATP (アデノシン-3-リン酸) が生成される。この ATP が、一方では細胞膜のカリウム ATP チャンネルを閉鎖し、一方では Ca²⁺ チャンネルを開放して、細胞内 Ca²⁺ を増量させ、ATP との協調作用によってインスリン分泌顆粒を刺激し、インスリンが細胞外へ内分泌される。なお、インスリンが末梢組織細胞に到達すると、その細胞膜に存在するインスリン受容体に作用し、図10の下図のように細胞内で GLUT 4 を活性化し、細胞外からブドウ糖を取り込ませる働きをするとともに、グリコーゲン合成酵素系を刺激してグリコーゲンの合成を促進させることになる。

3. インスリン不足を来す仕組み

前述のようにインスリンは膵臓のランゲルハンス島β

細胞で作られ、血中に分泌されて、筋肉などの受容臓器で血中ブドウ糖を取り込ませるように働いている。したがって、この過程のいずれかに何らかの障害があれば、インスリンの不足をきたすことになる。すなわち、インスリンの生成障害、血行中での作用喪失、作用臓器の障害など、あるいはこれらの仕組みに障害がなくても血糖上昇性のホルモンが過剰に存在すれば、相対的なインスリン不足状態となる。なお、血液中にはホルモン以外にもいわゆるインスリン・アンタゴニストと総称されるインスリン作用と拮抗あるいは阻害する物質があり、これらの過剰はインスリン不足を招来することになる。当然、血糖値が増加し、前述の腎臓における糖排出閾値を超えれば糖尿が発生する。

4. 糖尿と糖尿病の新しい分類と診断基準

糖尿病 diabetes mellitus の diabetes とは多量の尿, mellitus とは甘いという意味で、これを糖尿病と呼んでいるわけである。したがって、甘い尿が多量に出れば全

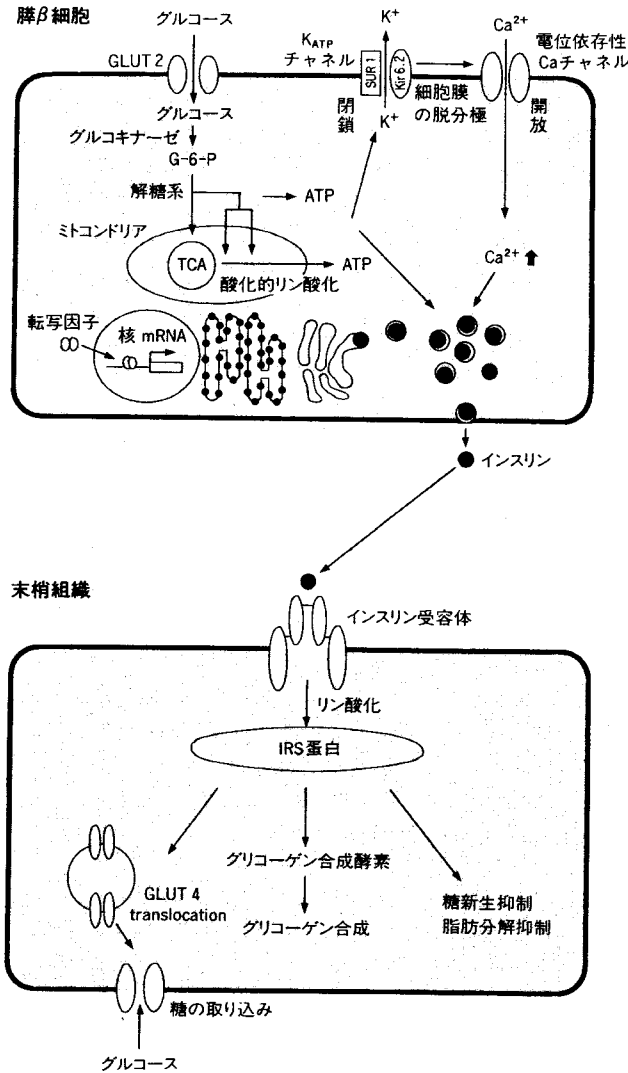


図10 インスリンの分泌およびその作用¹⁴⁾

て糖尿病ということになるが、甘いものを大量に食べれば、一時的に腎の糖排出閾を超えるブドウ糖が小腸より吸収され、正常のヒトでも尿中にブドウ糖が排出される(食餌性糖尿)。診断名である糖尿病とは、従来“インスリンの絶対的あるいは相対的不足によって引き起こされた代謝の異常状態”(Conn & Fajans)という考え方から、基本的には、糖尿病をインスリン依存性糖尿病 (insulin-dependent diabetes mellitus: IDDM), インスリン非依存性糖尿病 (non-insulin dependent diabetes mellitus: NIDDM), 栄養不良関連性糖尿病 (malnutrition-related diabetes mellitus: MRDM), その他の糖尿

病 (other type) の4型に分類し、正常群と糖尿病群の間に impaired glucose tolerance (IGT) 群を設け、さらに妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus: GDM) などを分ける考え方がなされていたのである。

しかし、この分類には、臨床的な面と、糖尿病の成因の面からとの分類が混在しているとの指摘があり、1997年 ADA (米国糖尿病学会) から¹⁴⁾、従来いわれていた IDDM および NIDDM は糖尿病の病態を表す言葉として考え、実際にはその成因とは無関係に、それぞれ 1型糖尿病 (type 1), 2型糖尿病 (type 2) とに包括することとされた。

WHO でも糖尿病の基準を発表しており、その骨子を示したのが表 5¹⁵⁾で、①多尿、口渇、体重減少の状態です。随時血糖値 200 mg/dl 以上、②空腹時血糖値 126 mg/dl 以上、③75 g ブドウ糖経口負荷試験 (OGTT) 2 時間後の血糖値が 200 mg/dl 以上と定められ、また、空腹時血糖値異常 (impaired fasting glucose, IFG) が 110~125 mg/dl のとき、WHO では OGTT 2 時間後の血糖値が 140 mg/dl 未満であること、耐糖能異常 (impaired glucose tolerance, IGT) が空腹時血糖値 125 mg/dl 以下で、OGTT の 2 時間後の血糖値が 140~199 mg/dl のとき、とされており、正常血糖値は空腹時で 109 mg/dl 以下、OGTT の 2 時間値が 139 mg/dl 以下であるとされている。

表 5 ADA と WHO の新しい診断基準¹⁵⁾

| | |
|-------------------------------|---|
| A. 糖尿病の診断基準 | |
| 1. | 糖尿病の症状 (多尿、口渇、説明できない体重減少) をもち、随時血糖値が 200 mg/dl 以上のとき、または、 |
| 2. | 空腹時血糖値が 126 mg/dl 以上のとき (空腹時とは最低 8 時間カロリー摂取がないこと)、または、 |
| 3. | OGTT の 2 時間値 (2 hPG) が 200 mg/dl 以上のとき (なお、明らかな高血糖と急性の代謝異常が認められなければ、後日再検査を行うこととする) |
| B. 空腹時血糖異常 (IFG) と耐糖能異常 (IGT) | |
| IFG: | 110~125 mg/dl のとき、なお、WHO の基準では OGTT を行ったときに 2 hPG が 140 mg/dl 未満であること。 |
| IGT: | 空腹時血糖値は 125 mg/dl 以下で、OGTT の 2 hPG が 140~199 mg/dl のとき |
| C. 正常血糖 | |
| | 空腹時血糖値は 109 mg/dl 以下であり、OGTT の 2 hPG が 139 mg/dl 以下であるとき |

5. 糖尿病の症候と、その病態生理

糖尿病、ことに 1 型の場合には、インスリン不足による代謝障害そのものに起因する種々の症状と、代謝障害の結果、二次的に招来されてくる血管や神経の障害などによる症状がみられてくる。これらの自覚症状、臨床検査、合併症などを簡単に図 11 に示してある¹⁶⁾。

1) 糖尿病の主な自覚症状

主たる自覚症状としては、一般に頻(口)渇、多飲、多食、多尿、全身倦怠感、体重減少などがある。しかし、必ずしも常にこれらの症状がみられるとは限らず、無自覚、無症状のことも多い。

一方、多角的な身体的症状も、急性の重症例を除けば、一般に所見の少ないのが常である。

2) 糖尿の主な臨床検査

糖尿病の本態は、インスリンの絶対的あるいは相対的不足にあるので、安静時、食事後、運動後などの血中インスリンの動態が問題となる。

すなわち、空腹時血糖値、血中インスリン値、尿中ブドウ糖などを測定し、高血糖、低インスリン血症、尿糖の証明などが行われる。これらがすべて糖尿病の病態を示すならば、インスリン分泌の動態を検討する目的でブドウ糖負荷試験 glucose tolerance test, GTT による血糖曲線が測定され、その糖尿病型推移、初期血中インスリン上昇反応の低下などを確認しなければならない。

なお、高血糖値が持続すると、ブドウ糖が血中へヘモグロビンの蛋白質部分と結合したグリコヘモグロビン (HbA1C) となる。一般にその正常値は 6% 以下で赤血球の平均寿命が約 120 日ということを考えると、HbA1C の増量は、およそ 1~2~3 カ月ぐらい前の血糖値を反映していることになる。また、フルクトサミン、1,5-アンピトログルコシドールなども 2~4 週間前の体内におけるブドウ糖の動態を推定する手段として用いられている。

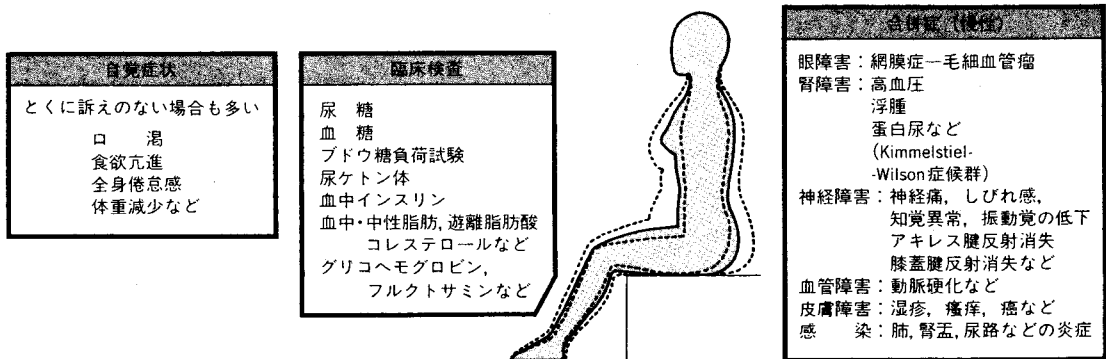


図 11 糖尿病の症候と合併症¹⁶⁾

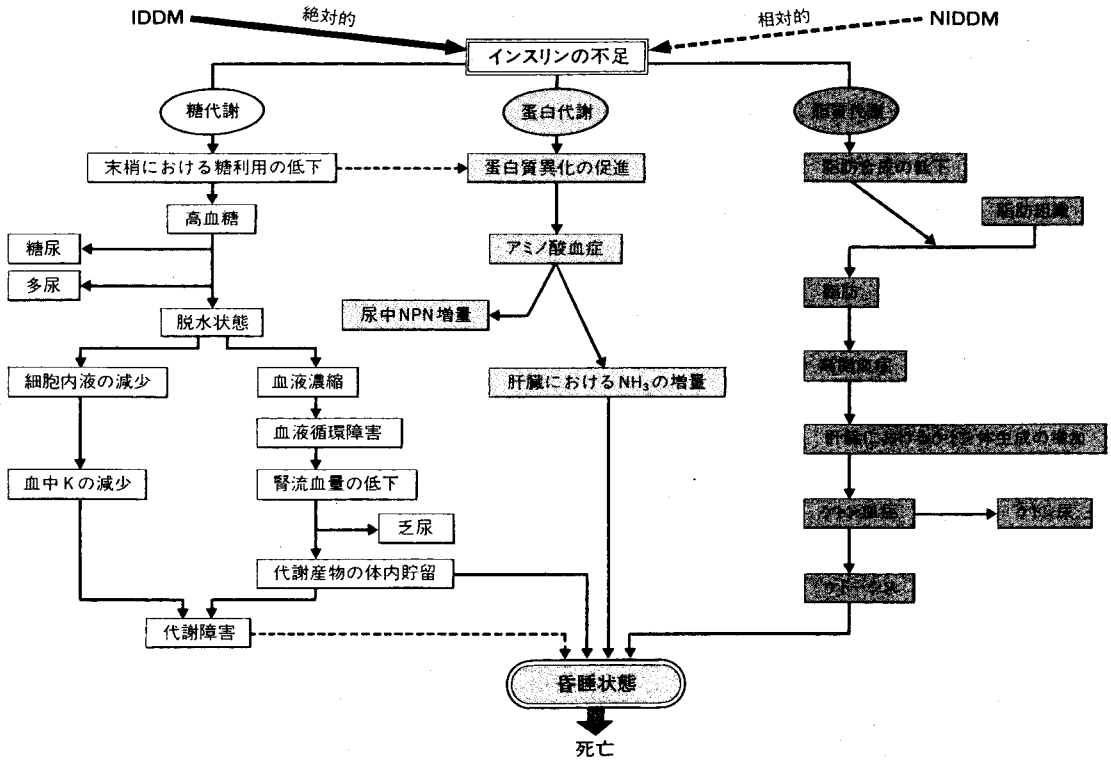


図12 インスリン不足の病態¹⁷⁾

3) インスリン不足の病態

絶対的あるいは相対的インスリン不足によって招来される糖尿病の病態は、前述のインスリンの生理作用が円滑に発揮されなくなった状態と考えればよい。したがって、一義的には体内におけるブドウ糖の利用が阻害されてくることになる。これらの関係を示したのが、図12である¹⁷⁾。

すなわち、その原因はともあれ、生体内におけるインスリン不足の状態は、糖代謝はもちろんのこと、三大栄養素すべての代謝に影響を与え、糖代謝障害の結果として脱水状態、代謝産物の体内貯留を起こさせ、蛋白代謝でも同様に肝臓におけるアンモニアの増量を、脂肪代謝ではケトン体生成、ケトーシスと、いずれにしても昏睡状態を惹起するような物質が生成され、生体にとって重篤な症候を呈してくる危険があるわけである。もちろん、代謝障害はこの図のようにきわめて明確に分けられてくるというものではなく、その途中でも相互に関連して作用し、複雑な代謝機能の形態をとり、したがって患者に現れてくる症候や、臨床検査所見も多岐にわたってくる。

以上、本稿では、いくつかの生理機能の総合として現

れてくる症候の病態生理として、特にスポーツ医学にも関わりの深い肥満と糖尿を取り上げ、どのような生理機能が、どのように変化して、それらの症候を呈してくるか、さらにこれらの症候に対して現在どのような対処が行われているかなどを、最近の知見を加えて解説を試みたのである。

もちろん、紙面の都合もあって、これらのすべてを解説することは不可能であり、もし、この総説を読まれることによって生理的あるいは病的な現象に限らず複数の生理機能の複合として現れてくるであろう症候について少しでも興味をもたれ、より深く学問的な追究がなされるようならば、望外の喜びである。

なお、本稿を書くに当たり、中野昭一編著、病気の成立ちとからだ(I)医歯薬出版1999の図表を引用した。ここにこれに関わられていた医歯薬出版の諸姉に深く感謝する次第である。

文 献

- 1) 藤岡滋典: 肥満症の診断. からだの科学, 肥満症, 184, 26-29 (1995).
- 2) 松沢祐次, 小谷一晃, 徳永勝人: 有病率が最も低

- くなる理想体重. (4)1 (臨時増刊), 65-69 (1998).
- 3) 益崎裕章, 小川佳宏, 中尾一和: 肥満の分子機構, 門脇 孝編, 糖尿病の最前線, pp. 106-125, 羊土社 (1997) (改変).
- 4) Zang, Y., *et al.*: Nature, **372**, 425-432 (1994).
- 5) Artaglia, L. A., *et al.*: Cell, **83**, 1263-1271 (1995).
- 6) 池田義男: 健康医学から見た肥満の予防: 肥満研究, **4**(2), 6・図 2 (1998) (改変).
- 7) 藤岡滋典: 肥満症の診断, からだの科学, **184**, 28・表 1 (1995).
- 8) 松沢祐次, 小谷一晃, 徳永勝人: 有病率が最も低くなる理想体重. (4)1 (臨時増刊), 66・図 1 (1998).
- 9) 辻 正富, 井上修二: 減量をめぐる医学—最近の進歩, a 減量と食事, 臨床スポーツ医学, **15**(5), 458・表 3, 4 (1988).
- 10) 中野昭一編著: 図説・運動・スポーツの功と罪, 医歯薬出版, p. 220. 図 V-1 (1997).
- 11) 中野昭一 編著: 図説・病気の成立ちとからだ [I], p. 108. 図 III-45, 医歯薬出版 (1999. 5. 12).
- 12) 中野昭一編著: 図説・病気の成立ちとからだ [I], p. 110. 図 III-46, 医歯薬出版 (1999. 5. 13).
- 13) 岡 芳知, 浅野知一郎, 片桐秀樹, 石原寿光: 糖輸担体—構造と機能, 糖尿病学, p. 91・図 2, 診断と治療社 (1993).
- 14) 古田浩人, 三家登喜夫, 南條輝志男: NIDDM における遺伝子の異常とその病因的役割 特集: 臨床糖尿病学, 日本臨床, **57**(3), 57(547)・図 1 (1999).
- 15) 山下亀次郎: 米国糖尿病学会および WHO による診断基準改訂の背景とその意義 特集: 臨床糖尿病学, 日本臨床, **57**(3), 67・表 1 (1999).
- 16) 中野昭一編著: 図説・病気の成立ちとからだ [I], p. 114・図 III-48, 医歯薬出版 (1999. 5).
- 17) 中野昭一編著: 図説・病気の成立ちとからだ [I], p. 114・図 III-49, 医歯薬出版 (1999. 5).