

第6章 代謝障害

肥満や動脈硬化症、脂質異常症、糖尿病、痛風などは、生活習慣病として、相互に密接にかかわっている。

A 脂質代謝障害

脂質は、**トリグリセライド（中性脂肪）**や**コレステロール**、**リン脂質**など。血液中には、タンパク質と結合した**リポ蛋白質**として存在している。

密度・比重により、

超低密度リポ蛋白質 (VLDL)、

低密度リポ蛋白質 (LDL)、

高密度リポ蛋白質 (HDL)などに分類される。

メタボリックシンドローム：**内臓脂肪型肥満**（腸間膜に多量の脂肪が蓄積）では、**脂質異常症**、**高血圧**、**糖尿病（高血糖）**などの生活習慣病やその準備状態が合併し、**動脈硬化症**を促進し、**心筋梗塞**や**脳梗塞**の**危険性を高める**ことが知られ、**メタボリックシンドローム**と呼ばれる。

A 脂質代謝障害

① **肥満**：過剰に摂取されたエネルギーの一部はグリコーゲンに、大部分は脂肪として蓄えられる。この**体内脂肪蓄積量**が一定量を越えた場合に**肥満 (obesity)**と定義。

肥満の判定基準

体格指数 (body mass index: BMI)

$$= (\text{体重: kg}) / (\text{身長: m})^2 > 25$$

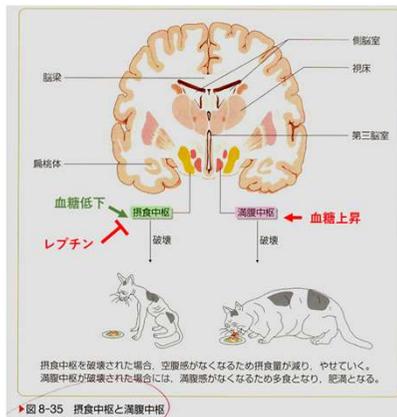
単純性肥満：

原因となる疾患がない肥満。

症候性肥満：

原因となる基礎疾患のある肥満。
中心性（内臓脂肪型）肥満。

肥満とレプチン：**レプチン遺伝子の異常が高度肥満の原因である例もあるが、肥満の発生には食事習慣などの環境因子が強く関与している。**



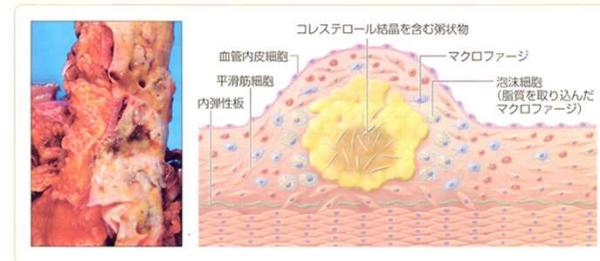
▶ 図 8-35 摂食中枢と満腹中枢

脂肪細胞から分泌されるレプチンは、充分な脂肪の蓄積で分泌され、視床下部の摂食中枢を抑制する。

A 脂質代謝障害

② 動脈硬化症（粥状硬化症）

動脈壁が強く肥厚して、弾力が低下した状態。血液中の脂質濃度の上昇が関与し、動脈の内膜直下に脂質が沈着して、動脈硬化が生じる。脂質を取り込んだマクロファージは泡沫細胞になり、寄り集まって粥腫（アテローム）を形成する。



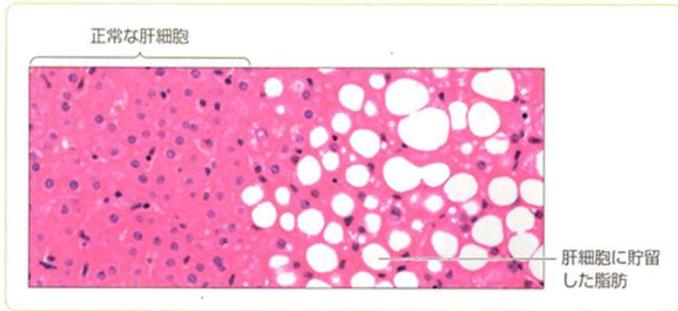
▶ 図 6-1 動脈硬化

続発症：最終的に、線維化も加わり、動脈内腔の狭窄が生じ、**狭心症**、**心筋梗塞**、**脳梗塞**が生じる。粥腫の壊れると**血栓形成**を伴い、また、動脈壁が壊れると**動脈瘤**が出来る。

危険因子：脂質異常症、高血圧、糖尿病、喫煙。

A 脂質代謝障害

③ 脂肪肝：肝細胞が脂肪を取り込み、大量の脂肪が沈着した状態。



▶ 図 6-2 脂肪を取り込んだ肝細胞(脂肪肝)

肝細胞障害、全身の脂肪合成の増大、肝臓からの脂肪搬出の減少。慢性消耗性疾患（悪性腫瘍など）による低栄養状態、酸素不足、アルコール・毒物・薬物などによる肝細胞の障害、肥満、糖尿病などで生じる。

A 脂質代謝障害

④ 脂質異常症

従来、血中のコレステロールとトリグリセリド（中性脂肪）の一方ないし両方の増加した状態を高脂血症と呼んでいた。しかし、LDL（低密度リポ蛋白コレステロール）が動脈硬化に関与し、HDL（高密度脂蛋白）コレステロールが低いほど心筋梗塞の発症リスクが増大することが判明して、まとめて脂質異常症と呼ぶようになった。

▶ 表 6-1 脂質異常症の診断基準

LDL コレステロール	140 mg/dL 以上	高 LDL コレステロール血症
	120~139 mg/dL	境界域高 LDL コレステロール血症
HDL コレステロール	40 mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセリド	150 mg/dL 以上	高トリグリセリド血症

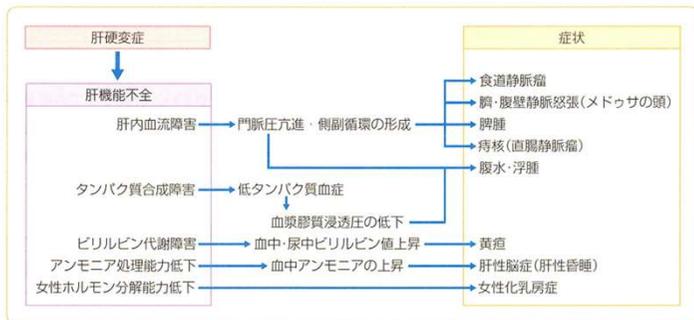
家族性高コレステロール血症：LDL受容体を調節する遺伝子の異常による常染色体優勢遺伝する。LDLの細胞内輸送と異化（分解）の障害で、血中にLDLが蓄積する。全身に黄色腫を形成。動脈硬化の原因となり、心筋梗塞や虚血性心疾患を高頻度に合併する。

続発性高コレステロール血症：原発性胆汁性胆管炎、肥満、ネフローゼ症候群などに見られる。

B タンパク質代謝障害

① 高アンモニア血症：消化管でタンパク質の異化に伴い生じたアンモニアは、毒性が高く、肝臓で尿素に変換されて、腎臓から排泄される。

肝細胞の障害や門脈の側副血行路から肝臓を経由せずに、消化管で生じたアンモニアが循環血液に入ると高アンモニア血症が生じ、脳を障害し、意識障害を示す肝性脳症、肝性昏睡を生じる。



▶ 図 13-11 肝硬変症の病態生理

B タンパク質代謝障害

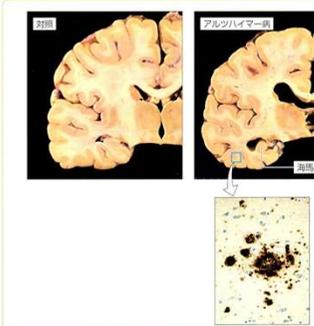
② アミロイドーシス（アミロイド症）

アミロイド（類デンプン質）と云う特殊な蛋白が、全身のさまざまな場所に沈着した状態を云う。

▶ 表 6-2 全身性アミロイドーシスの分類

病型	アミロイドを構成するタンパク質
原発性アミロイドーシスおよび多発性骨髄腫に伴うアミロイドーシス	免疫グロブリンのL鎖
続発性アミロイドーシス（慢性消耗性疾患に随発）	アミロイド関連タンパク質
家族性（遺伝性）アミロイドーシス	トランスサイレチン変異タンパク質 ¹⁾
透析アミロイドーシス	β ₂ -ミクログロブリン

1)トランスサイレチンは、サイロキシン結合プレアルブミンともよばれる。



アルツハイマー病では、脳が萎縮し、脳室が拡大している。

アミロイドが腎に沈着し腎不全が生じ、腎不全はアミロイドーシスの最も多い死因となる。

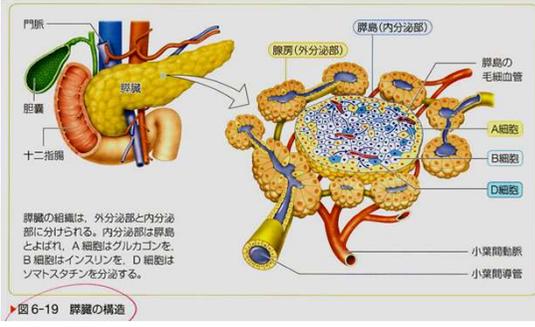
アルツハイマー病の老人斑は、アミロイド（アミロイド前駆蛋白の分解物）が神経組織に沈着したものである。

▶ 図 16-7 アルツハイマー病

C 糖尿病 膵島（ランゲルハンス島）：**A細胞：グルカゴン** **B細胞：インシュリン** **D細胞：ソマトスタチン**（ソマトスタチンは、A細胞とB細胞の内分泌機能を調節する。）

インシュリンの絶対的ないし相対的な不足によるグルコース（ブドウ糖）の利用障害と高血糖が一定期間以上持続する疾患。

高血糖が数年以上持続すると、全身の血管が傷害され、**眼、腎臓、末梢神経の合併症**が生じる。また、**全身の動脈硬化**が進行し、**心筋梗塞や脳梗塞の発症リスク**が高まる。



膵臓の組織は、外分泌部と内分泌部に分けられる。内分泌部は膵島とよばれ、A細胞はグルカゴンを、B細胞はインシュリンを、D細胞はソマトスタチンを分泌する。

図 6-19 膵臓の構造

型	原因等（遺伝的要因と環境要因が発症に関与する多因子遺伝病）
1型糖尿病	B細胞が破壊され十分なインシュリンが産生されない。自己免疫性と特異性がある。最終的にはインシュリン依存状態になる。
2型糖尿病	インシュリン分泌が出来ないが、インシュリンへの反応性の低下によるもの。遺伝的な要因と肥満などの後天的要因の両者が関与。
その他の糖尿病	他の疾患に伴ったもの、薬物投与に伴うもの。妊娠中に明らかになったものは、胎児への影響を考慮して別に扱う。

C 糖尿病
糖尿病の診断

以下の1～4の1つで糖尿病を疑う	
1	空腹時血糖が126mg/dL以上
2	75g糖負荷試験の2時間値が200mg/dL以上
3	随時血糖値が200mg/dL以上
4	HbA1cが6.5以上
1～4が一定期間以上の持続で診断	

HbA1cは、糖が結合したヘモグロビンの通常のヘモグロビンに対する比率(%)を云う。

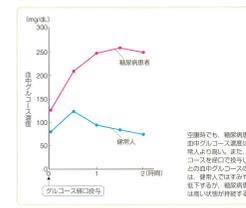


図 6-20 糖尿病者の血中グルコース濃度の変化

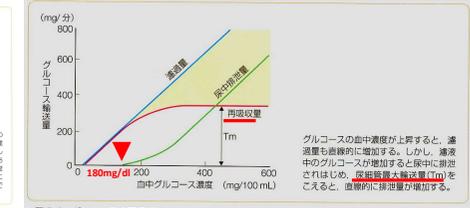


図 5-8 グルコースの再吸収

グルコースの血中濃度が上昇すると、濾過量も比例的に増加する。しかし、濾液中のグルコースが増加すると尿中に排泄されはじめ、**血糖値が200mg/dL**をこえると、**血中の排泄量が増加する**。

C 糖尿病

糖尿病の合併症：高血糖が長期間持続すると、細胞内に糖が沈着したり、細胞表面や細胞外の種々の蛋白に糖が結合して、特に、小さな血管を傷害して**(糖尿病性)細動脈硬化症**を生じる。

糖尿病の代表的合併症	特徴等
糖尿病性網膜症	糖尿病性微小血管症で網膜の虚血が生じ、毛細血管瘤、斑状出血、網膜浮腫などが生じる。進行すると、血管新生、網膜剥離が生じる。糖尿病性網膜剥離症は後天性失明の原因の第1位。
糖尿病性腎症	糖尿病性微小血管症で、糸球体障害が生じる。進行すると腎不全になる。新規血液透析の導入疾患の第1位。
糖尿病性神経障害	糖尿病性微小血管症による代謝障害、血管障害、局所的な栄養血管の循環障害で生じる。末梢神経障害では、しびれ感、疼痛、温痛覚障害などの知覚障害が生じる。自律神経障害では、起立性低血圧、発汗障害が生じる。



糖尿病性神経障害や血行障害で、**下肢に皮膚・軟部組織の感染を伴った壊疽**を生じることがある。

a. 糖尿病性壊疽
下肢を栄養する動脈が動脈硬化症、血栓症で閉塞し、足の先端部が壊死に陥っている。患者は下肢の手術を受けた。

D その他の代謝障害

① 糖原病

先天性の酵素欠損により生じる**グリコーゲン(糖原)**の代謝異常疾患。

表 6-3 糖原病の種類

病型	グリコーゲンの蓄積する臓器
I型(フォンギールケ von Gierke 病)	肝臓・腎臓
II型(ポンベ Pompe 病)	全身性(心筋・骨格筋・肝臓)
III型(コリ Cori 病)	肝臓、骨格筋、心筋
IV型	肝臓、心筋、骨格筋
V型	骨格筋
VI型	肝臓
VII型(ランタン Tanui 病)	骨格筋
VIII型	肝臓、(骨格筋)

② 痛風

血液中の尿酸値が高い状態を**高尿酸血症**と云い、高尿酸血症が持続して、関節や皮下などの組織に尿酸塩が沈着し、それが急激な関節炎が生じる**痛風**が発症する。

尿酸は、核酸を構成するプリン体の代謝産物で、最終的には尿酸塩として腎臓から排泄させる。尿酸の過剰産生や、腎からの尿中排泄低下で生じる。プリン体が、ビールに多く含まれる。

治療は、非ステロイド系抗炎症剤による鎮痛とコルヒチンが用いられ、尿酸排泄剤や生成阻害剤が用いられる。

D その他の代謝障害

▶表 8-6 新生児に対するマススクリーニングが行われている疾患

分類	疾患
代謝異常	フェニルケトン尿症、メーブルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症
内分泌異常	クレチン症(先天性甲状腺機能低下症)、先天性副腎過形成症

③ 先天性代謝異常症

代表的な新生児に見る代謝障害	特徴
フェニルケトン尿症	フェニルアラニンをチロシンに代謝する酵素の機能低下で、フェニルアラニンが増加すると、ネズミ尿臭のフェニルケトン体として尿に排泄され、中枢神経系に沈着すると精神発達障害を生じ、チロシンが少なくなると毛髪や皮膚が白くなる。精神発達障害が生じる年代までの低フェニルアラニン食で治療される。
メーブルシロップ尿症	分枝鎖アミノ酸のバリン、ロイシン、イソロイシンの分解過程の酵素の異常で、異常代謝産物が蓄積する。哺乳力低下、不機嫌、嘔吐、進行すると、意識障害、痙攣、呼吸困難糖を生じる。早期の食事療法、肝移植、血液透析等の加療を要する。新生児のマススクリーニング疾患のなかで、最も死亡率が高く、後遺症を残すことも多い。
ホモシスチン尿症	メチオニンの代謝産物のホモシスチンが血中に蓄積する病気。3つの原因に異なる型がある。マススクリーニングの対象であるI型は、シタチオンβ合成酵素の欠損で生じる。メチオニン制限食療法等で加療され、知的、生命予後は良好。
ガラクトース血症	ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症。知的障害や肝障害を生じる。適切な治療を要する。

D その他の代謝障害

④ 黄疸

▶図 6-3 **ビリルビンの代謝経路と腸肝循環**

D その他の代謝障害

④ 黄疸

黄疸		原因や特徴
溶血性黄疸	肝前性黄疸	溶血によるヘモグロビン分解の亢進、間接型ビリルビンの増加。新生児の溶血性黄疸では、 毒性のある間接型ビリルビンが神経核に濃染し、傷害する(核黄疸) 。光線療法が行われる。
肝性黄疸	肝細胞性黄疸	肝細胞の障害によるビリルビン代謝の障害。一般に、直接型優位のビリルビン上昇。
閉塞性黄疸	肝後性黄疸	胆道の閉塞によるビリルビン排泄の障害。直接ビリルビンが上昇。便は灰白色になり、 胆汁中の胆汁酸による皮膚掻痒が生じる。

D その他の代謝障害

⑤ 結石：胆嚢や胃などの中腔臓器の内腔（胆石、胃石、尿管結石）や、唾液腺や膵臓の外分泌排泄腔内等（唾石、膵石）に、分泌物や無機・有機の物質が析出して石のように固い固形物となったもの。

▶図 6-4 摘出された胆嚢と胆石