

## 14. 代謝性疾患

### 1. 代謝 定義

### 2. 脂質代謝異常

脂質の分類：脂肪酸 リン脂質 中性脂肪 コレステロール  
リポ蛋白  
高脂血症  
脂肪肝 アルコール性肝障害 NASH

### 3. 糖代謝異常

血糖の調節 膵-インスリン  
糖尿病 原因 分類（1型 2型）症状 病理学的変化  
糖原病 Pompe 病

### 4. 蛋白代謝異常

低蛋白血症  
アミロイドーシス アミロイド 原因 症状

### 5. 核酸代謝異常

痛風

### 6. 成人病 生活習慣病 メタボリックシンドローム

## 1. 代謝 定義

代謝とは

物質の吸収、合成、分解のこと

水、無機質、脂質、糖質、蛋白質、核酸

## 2. 脂質代謝異常

脂質 1. 遊離脂肪酸 2. トリグリセリド (中性脂肪) 3. リン脂質

4. コレステロール:

遊離コレステロール コレステロールエステル (脂肪酸と結合)

血中ではこれらと蛋白が組み合わさって→ リポ蛋白

○脂肪酸 ・カルボン酸 ( $R-COOH$ ) の一種

リン脂質 ・脂肪酸 + (グリセリンなど) + リン酸 +  $\alpha$

中性脂肪 ・脂肪酸 + グリセリン ・生体内のエネルギー貯蔵物質

・エネルギー源として基礎代謝の 50% を供給 動脈硬化の発生に深く関与

コレステロール

- ・典型的な動物代謝産物 (卵黄、肉、肝臓などに含まれる)
- ・半分は食事から摂取 半分は生体内で合成 (50% は肝。その他、腸、皮膚)
- ・細胞膜の必須成分
- ・生体内で合成されるステロイド、胆汁酸、ビタミン D のもととなる。
- ・遊離コレステロールと脂肪酸と結合したコレステロール (コレステロールエステル) の 2 種類の形をもつ
- ・中性脂肪とともに、動脈硬化の発生に深く関与

リポ蛋白の種類

- ・蛋白、中性脂肪、コレステロール、リン脂質の割合と大きさとで分類される  
カイロミクロン、VLDL, LDL, HDL
- ・リポ蛋白は、体内での脂質の運搬の役割を果たす。

LDL: コレステロール転送系。肝→末梢組織。(悪玉コレステロール)

HDL: コレステロール逆転送系。末梢組織→肝。(善玉コレステロール)

高脂血症: 血中の脂質濃度が高い状態 現在、「脂質異常症」と改名。

高 LDL コレステロール血症: LDL-C 140mg/dl 以上

低 HDL コレステロール血症: HDL-C 40mg/dl 未満

高トリグリセリド血症: トリグリセリド 150mg/dl 以上

1. 本態性 ・遺伝性・・・家族性高脂血症とも言う

・脂質代謝に関与する酵素、受容体の異常による

2. 続発性 (二次性)

・糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群など

家族性高脂血症

増加するリポ蛋白の種類によって分類する。→ I、IIa、IIb、III、IV、V 型

IIa 型

常染色体優性遺伝 ・ 30 歳前後で発症

LDL 受容体の異常のため、LDL が血液中に蓄積

→血管壁、結合組織などにコレステロールの異常な沈着

高脂血症の病理学的変化

#### 1. 血清の白濁

血清の透明度、クリーム層の有無で高脂血症を分類

クリーム層 (+) →カイロミクロン↑ 血清白濁→トリグリセリド↑

#### 2. 黄色腫 眼瞼、アキレス腱、手掌など

#### 3. 動脈硬化

・ コレステロールの動脈壁（内膜）への沈着（粥腫）

→動脈の内膜の肥厚、硬化、内腔の狭窄

・ 冠動脈硬化→ 心筋梗塞、狭心症 脳動脈硬化→ 脳梗塞

家族性の場合、若年者で発症する。

### 脂肪肝

・ 肝に異常に脂肪が蓄積した状態

・ 原因：・ 肥満 ・ 糖尿病 ・ アルコール性 ・ 栄養障害性 ・ 薬剤性

肉眼像-黄色調を示す、腫大 組織像-肝細胞の脂肪変性

エコー像→輝度が上昇(bright liver) 肝腎コントラストの増大

### アルコール性肝障害

・ アルコール性の脂肪肝、肝炎、肝線維症、肝硬変

・ 発生率は積算飲酒総量と相関する ・ 肝小葉の中心部の障害が強い。

・ 女性は積算量がより少量で、より短期間に肝硬変をきたしやすい。

機序 1. アルコールによる肝細胞の障害 肝細胞での他の代謝の阻害、

中性脂肪の産生↑, 酸素消費↑, 中間代謝産物(アルデヒド)の産生↑

2. アルコールによる線維増生 3. アルコール摂取に伴う栄養障害

NASH: Non-alcoholic steatohepatitis 非アルコール性脂肪性肝炎

・ 飲酒歴のない人に発生する脂肪肝 ・ 脂肪肝の約 10%と云われている

・ 40-60 歳に多い ・ ほとんど症状がない

・ 放置すれば、肝硬変に進行し、肝癌が発生することがある

・ 肥満、糖尿病、脂質異常症の合併が多い

→メタボリック・シンドロームの肝病変ととらえることができる

・ 食餌療法、運動療法で対処

### 3. 糖質代謝

糖質、でんぷん、グリコーゲン

→ グルコース、フルクトース、ラクトース、スクロース

→ 主に小腸で吸収、血中へ

→ インスリンの作用により血中から細胞内に取り込まれる

→ エネルギー源として消費或いは、グリコーゲンとして主に肝、筋肉に貯蔵  
血糖（値）：血液中のグルコースの濃度

#### 血糖の調節機構

##### 1. 自律神経系 迅速な反応

交感神経系・・・血糖↑ 副交感神経系・・・血糖↓

##### 2. 内分泌系 緩徐な反応

インスリン（膵）・・・血糖↓

グルカゴン（膵） 成長ホルモン（下垂体） コルチゾール（副腎皮質）

アドレナリン（副腎髄質）・・・血糖↑

#### 膵の内分泌機能

膵：外分泌機能・・・消化酵素の分泌

内分泌機能・・・各種ホルモンの分泌 ランゲルハンス島

ランゲルハンス島

α細胞-約20%：グルカゴンを分泌 β細胞-約60～80%：インスリンを分泌

δ細胞-約1～8%：ソマトスタチン PP細胞-ごく少数：ポリペプチド

インスリンの作用

同化作用 1. グリコーゲンの合成 2. 脂肪合成 3. 蛋白合成

→細胞内にグルコースを取り込み、グリコーゲン、脂肪

蛋白を合成→血糖↓、体重↑

#### 糖尿病 Diabetes mellitus (DM)

多尿 甘い

インスリンの分泌不足、あるいは標的臓器でのインスリンの反応性の低下により、多尿などの種々の症状が発現する糖質代謝異常。

原因 1. 膵ランゲルハンス島でのインスリン分泌低下

2. 標的臓器でのインスリンに対する反応性低下(インスリン抵抗性)

分類 特発性 1型 2型

二次性 薬剤性 クッシング症候群 末端巨大症 膵炎 など

妊娠性

症状 1. 高血糖

糖尿病の診断 (いずれかを満たす)

・空腹時血糖値が126mg/dl以上 ・随時 200mg/dl以上

・75g グルコース負荷試験で2時間値 200mg/dl以上

・糖尿 ← 腎での糖の排泄↑

・多尿 ← 尿中の糖↑ 浸透圧で水分も尿へ(浸透圧利尿)

・脱水、口渇感、多飲

2. 蛋白分解亢進 → 体重減少

3. 脂肪分解亢進

→ ケトン体の産生↑→ アシドーシス(血液のpH↓)

→ 呼吸中枢刺激(クスマウル大呼吸) 悪心・嘔吐、昏睡

糖尿病性ケトン性昏睡

- ・インスリン投与の不足
- ・感染、ストレスを契機に出現

1 型糖尿病 -インスリン依存性糖尿病-Insulin-dependent DM (IDDM)

病態 膵ランゲルハンス島の $\beta$ 細胞の減少→インスリンの不足

原因 遺伝的素因が大きい

ウイルス感染→自己免疫反応による $\beta$ 細胞の破壊

自己抗体

抗ランゲルハンス島細胞抗体

1) GAD 抗体-GAD(グルタミン酸脱炭酸酵素)は $\beta$ 細胞中の酵素

2) IA-2 抗体- $\beta$ 細胞に発現する受容体の1種

インスリン自己抗体

疫学 全糖尿病の5%以下 アジア人<白人 若年者に発症

臨床像 ・体重は正常からやせ型。

・インスリンに対する反応性は高い

・重症化しやすい 未治療であれば予後不良。

2 型糖尿病 インスリン非依存性糖尿病

(NIDDM;non-insulin dependent DM)

病態 インスリンの不足

インスリン抵抗性(インスリン受容体の減少などによる)

疫学 中高年者に発症。 糖尿病の90%以上を占める。

臨床像 ・肥満を伴う(メタボリック・シンドローム)。

・インスリンに対する治療に抵抗性を示すことがある

・主に食事療法、運動療法 ・家族内発症が多い。

・比較的症状は軽度で、緩やかに進行する。

病理学的変化

1 大血管障害

動脈硬化→ 高血圧、心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症

2 細小血管障害 3大障害:網膜症、腎症、神経症

1) 網膜症

単純性:毛細血管瘤の形成、滲出(白斑)小出血-無症状

前増殖性:血管新生 増殖性:硝子体出血、網膜剥離

2) 腎症

・糖尿病性糸球体硬化症-滲出性病変、結節性病変、

びまん性病変

・細動脈硬化症 症状-蛋白尿、浮腫 進行すれば、腎不全

3) 神経症

末梢神経に障害 知覚・痛覚障害 → 壊疽

自律神経障害 → 排便・排尿障害 性機能障害

### 3 その他の合併症

- ・高脂血症、脂肪肝などの脂質代謝異常  
→メタボリックシンドローム   ・易感染性
- ・大血管障害 糖尿病性神経症 易感染性→ 壊疽

### 糖原病

- ・先天性遺伝性疾患
- ・グリコーゲンの代謝（合成・分解）に関与する酵素の先天的欠損
  - ・肝、筋肉、心臓を中心にグリコーゲンが沈着
  - 心不全、筋力低下、肝腫大・肝障害
  - ・糖新生酵素の欠損のため、低血糖発作をきたす。

糖原病（type II, Pompe 病）の肝組織

細胞内にグリコーゲンが蓄積し、淡明化

## 4. 蛋白代謝異常

### 1 低蛋白血症 血漿蛋白濃度が低い状態のこと

血漿蛋白    アルブミン、グロブリン、フィブリノーゲンなど  
アルブミンは血漿蛋白の大部分を占める。

低蛋白血症→多くは低アルブミン血症のこと

原因   1) 蛋白の摂取・吸収障害

飢餓、悪液質 消化管の吸収不良症候群

2) 蛋白質の合成低下→肝硬変

3) 蛋白質の分解（異化）の亢進→悪液質、甲状腺機能亢進症

4) 蛋白の体外への喪失→ネフローゼ、蛋白漏出胃腸症

症状 浮腫・・・膠質浸透圧の低下による

腔水症（胸水、腹水） るいそう、貧血、免疫能低下

### 2 アミロイドーシス

アミロイドと呼ばれる正常の生体内には存在しない線維性の異常蛋白質が組織に沈着する疾患

アミロイド・さまざまな種類がある。

- ・前駆体物質により分類する。AL-免疫グロブリン軽鎖（骨髄腫）

AA-血清アミロイド A 蛋白（関節リウマチ、結核）

A $\beta_2$ M- $\beta_2$ ミクログロブリン（透析）

- ・コンゴ赤染色で赤染   ・偏光顕微鏡で重屈折性を示す（緑色）

原因による分類    原発性-原因不明。

続発性：骨髄腫-AL   血液透析→A $\beta_2$ M

関節リウマチ、結核、その他感染症、慢性炎症→AA

病変の分布による分類 全身性／限局性

沈着部位と症状

- ・肝、脾（肝脾腫）      ・腎（ネフローゼ、腎不全）      ・膝（糖尿病）
- ・心（心不全）      ・皮膚（皮疹）・神経（神経障害）・舌、滑膜、甲状腺
- ・腸管（下痢、吸収障害）

胃、十二指腸、直腸に沈着することが多いので生検で診断がつくこともある。

手根管症候群・・・透析によるアミロイドーシスに多い

手根管内の結合組織にアミロイドが沈着→正中神経を圧迫→神経症状が出現

## 5. 核酸代謝異常

核酸 DNA、RNA の構成要素

プリン体を含むーアデニン(A)、グアニン(G)

ピリミジン体を含むーシトシン (C)、チミン(T)

・肝で合成

・代謝 ピリミジン体→  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$

プリン体→ヒポキサンチン→キサンチン→尿酸→尿中に排泄

痛風

プリン体の代謝異常の結果、高尿酸血症を来し、尿酸ナトリウムが組織に沈着して障害をきたしたもの

→尿酸は難溶性→血中濃度が高まると組織（特に関節内腔）に結晶が析出

→尿酸結晶に対する異物反応→炎症の誘起

症状 1. 第一足趾近位関節の疼痛（自発痛） [痛風発作]

2. 皮下結節 [痛風結節] 3. 痛風腎 4. 尿酸結石

高尿酸血症の原因

1 プリン体の過剰摂取-多量の肉食

2 核酸の分解亢進-悪性腫瘍（特に白血病）

3 プリン体の合成亢進

レッシュ・ナイハン症候群

・遺伝性疾患（伴性劣性）・プリン体代謝酵素(HGPRT)の欠損

・不随意運動、麻痺、自傷行為      ・高尿酸血症

4 腎からの排泄低下      慢性腎不全

## 6. 成人病 生活習慣病 メタボリックシンドローム

成人病

成人病：がん、脳卒中、心臓病ほか、糖尿病、高血圧など成人に発生が多いことから名称がついた

命名が不適切ではないか？

・疾患の原因は、必ずしも加齢だけが原因ではない

・むしろ生活習慣などの環境要因や遺伝的要因のほうが重要ではないか？

- ・疾患による変化は成人前に既に始まっているのではないか？
- ・二次予防（早期発見、治療）よりも一次予防（健康増進、発病予防）が重要

### 生活習慣病

栄養、休養、運動、アルコール、たばこ、精神的ストレス、などの個人の生活習慣が発症の大きな要因となる疾患群

含まれる疾患：脳出血、脳梗塞、高血圧、心筋梗塞、慢性気管支炎、肺気腫  
肺扁平上皮癌、大腸癌、アルコール性肝炎、糖尿病、高脂血症  
(脂質異常症)、痛風、歯周病

これらの疾患の多く（特に高血圧、糖尿病、脂質異常症）は肥満と深く関係  
内臓脂肪症候群、シンドローム X、死の四重奏、インスリン抵抗性症候群  
特に 1 内臓脂肪蓄積型の肥満 2 インスリン抵抗性を共通の基盤としている。  
近年、これらを「メタボリックシンドローム」として整理し、定義を統一した。

### メタボリックシンドローム

定義 内臓脂肪型肥満（内臓肥満・腹部肥満）に高血糖・高血圧・高脂血症  
のうち2つ以上を合併した状態

肥満 全身の脂肪組織が過剰になった状態

BMI (Body Mass Index) で判定

$$BMI = \text{体重}[\text{kg}] \div \text{身長}[\text{m}]^2$$
 25 以上で肥満

肥満症 肥満に健康障害を伴ったもの

### 内臓脂肪蓄積型肥満

男性型肥満、上半身型肥満、りんご型肥満

(⇔皮下脂肪型、女性型肥満、下半身型肥満、洋ナシ型肥満)

・腹部断面での内臓脂肪面積 100cm<sup>2</sup> 以上

(腹囲で代用 男 85cm 以上、女 90cm 以上)

病態 内臓脂肪蓄積が最も重要であり、肥満が他の病態の原因となっている

脂肪細胞はアディポサイトカインと呼ばれる物質を分泌