

〈連載〉 症例検討

脂質代謝異常症 への 多角的アプローチ 107

著明な高インスリン血症と 異所性脂質蓄積を伴った肥 満2型糖尿病の1例

琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 助教 砂川 澄人
同 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 新垣多賀子
同 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 助教 平良伸一郎
同 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 教授 益崎 裕章

はじめに

内臓脂肪・皮下脂肪のみならず、第3の脂肪とよばれている異所性脂質が注目されている。異所性脂質とは、肝臓・骨格筋・心臓や脾臓など、正常ではごく少量の脂肪しか含まれない非脂肪組織において蓄積した脂質を指す。これら異所性の脂質蓄積、特に肝臓や骨格筋における過剰な脂質蓄積が糖尿病・高血圧症・心血管病の発症や進展に関与することが注目されている¹⁾。

今回われわれは、著しい高インスリン血症をきたした肥満2型糖尿病の1例を経験した。その発症要因の1つとして肝臓や骨格筋の脂質蓄積過剰が関与する可能性について考察を踏まえ報告する。

症 例

66歳女性。既往歴：後天性聾啞(幼少時の高熱を機に発症)。13年前にバセドウ病と診断、現在寛解中。1年前に無症

候性ラクナ梗塞にて抗血小板薬を内服中。家族歴：母と同胞が高血圧。糖尿病の家族歴なし。現病歴：30歳代より肥満症、高血圧症、脂質異常症にて通院。54歳時、減量目的に入院するもその後体重維持できず現在まで増加傾向。58歳時に非アルコール性脂肪肝炎の診断。その後も体重増加を続けたことや、高インスリン血症の指摘があり、精査と減量を目的として紹介入院。

入院時現症

身長155.8cm、体重75.7kg、BMI 31.2。血圧140/70mmHg、脈拍72/分、体温36.3度。頭頸部、胸部に異常所見なし。腹部は肥満・軟、肝脾の触知なし。下腿浮腫(+)。神経学的異常所見なし。明らかなクッシング徴候なし。

入院時検査所見

尿一般：比重1.013、蛋白(-)、糖(-)、潜血(-)、ケトン体(-)。血算：WBC

4,500/ μ L、Hb 12.8g/dL、HCT 39.0%、Plt 25.6万/ μ L、ESR 13mm。生化学：TP 7.9g/dL、Alb 4.3g/dL、BUN 19mg/dL、Cre 0.52mg/dL、Na 142mEq/L、K 3.9mEq/L、Cl 103mEq/L、AST 41IU/L、ALT 35IU/L、ALP 165IU/L、LDH 198IU/L、 γ -GTP 28IU/L、ChE 259IU/L、CPK 58IU/L。脂質代謝：TG 128mg/dL、LDL-C 113mg/dL、HDL-C 43mg/dL(フェノフィブラート200mg/day内服中)。甲状腺機能：TSH 4.0 μ IU/mL、FT3 3.0pg/mL、FT4 1.53ng/mL(内服なし)。糖代謝：FPG 92mg/dL、FIRI 29 μ IU/mL、HbA1c 5.7%(NGSP値)、尿中CPR 90 μ g/day。

75g糖負荷試験(OGTT)の血漿血糖値は60分で頂値220mg/dL、インスリン値は120分で頂値493 μ IU/mLとインスリンの過剰・遅延分泌が明らかとなり、開始後220分に反応性低血糖をきたした(表1)。空腹時のプロインスリン/インスリンモル比は178と著明に高

表① 入院時の75g糖負荷試験(OGTT)

時間(分)	0	30	60	90	120	180	220
PG (mg/dL)	91	175	220	213	167	89	40
IRI (μ IU/mL)	29	181	252	380	493	196	57
プロインスリン (mmol/L)	37.2				307		

値を示した。OGTTの判定では耐糖能障害と診断されたが、その後、食後血糖値で複数回200mg/dL以上を示し、2型糖尿病と診断した。

副腎皮質系ホルモンの評価では、朝8:00から夜間23:00までの日内変動が保たれていなかったため、デキサメタゾン抑制試験を実施した。その結果、コルチゾールは抑制されておりコルチゾールの過剰病態は否定された(表②)。

腹部単純CT画像

両側副腎の腫大なし。脂肪肝の所見(内部CT値平均47.0HUと明らかに低下しており脂質沈着が示唆される)。臍高レベル皮下脂肪面積458cm²、内臓脂肪面積329cm²と著明な内臓脂肪型肥満。内臓脂肪の蓄積に加えて腸腰筋や背筋などの骨格筋に脂質蓄積を認めた(図、表③)。

入院後経過

入院1ヵ月間で入院時体重の5%の減量(3.8kg)を目標に、糖尿病食1,500kcal(28.4kcal/kg)の食事療法を開始。運動療法(平地歩行や座位での上半身エアロビクス運動)を併用しながら食事量を漸

減し、1,300kcal(24.3kcal/kg)にて継続した。入院後1ヵ月で4.1kgの減量となり、ほぼ目標を達成した。2型糖尿病に関しては食事療法や運動療法に加え、反応性低血糖の予防を意図してボグリボース0.9mg/dayを開始。その後インスリン抵抗性改善を目的にメトホルミン750mg/dayを追加した。治療開始32日後にはFPG 87mg/dL、FIRI 15.6 μ IU/mL、食後インスリン頂値45.7 μ IU/mLと明らかな改善を示した。

考 察

過栄養や運動不足によって余分なエネルギーが生じた場合でも、皮下脂肪への蓄積能力が十分にある場合は内臓脂肪の増加や異所性脂質蓄積は生じない。しかし皮下脂肪蓄積能力が低下している場合、内臓脂肪蓄積と異所性脂質蓄積が増加する²⁾。

内臓脂肪における肥大した脂肪細胞は、TNF- α や遊離脂肪酸(FFA)などに代表されるアディポサイトカインの分泌を介して、インスリン抵抗性を引き起こす³⁾。本症例では内臓脂肪型肥満に加えて肝の脂質蓄積(非アルコール性脂肪肝炎)および腸腰筋を含めた骨格筋の

表② 副腎皮質系のホルモン検査

	8:00	15:00	23:00
ACTH (pg/mL)	17.6	11.3	6.8
コルチゾール (μ g/dL)	13.7	7.6	5.5
PAC (pg/mL)	71.4	67.9	63.4
PRA (ng/mL/hr)	0.5	0.8	1.0
PAC/PRA比	143.0	84.9	63.4

デキサメタゾン0.5mg抑制試験:コルチゾール1.45 μ g/dL

デキサメタゾン1.0mg抑制試験:コルチゾール0.92 μ g/dL

PAC:血漿アルドステロン濃度、PRA:血漿レニン活性

過剰な脂質蓄積を認めた。異所性脂肪が蓄積する原因として、内臓脂肪組織からの高遊離脂肪酸血症および高インスリン血症による各臓器の脂肪合成の亢進が原因と考えられている。肝臓や骨格筋、血管や脾臓、心筋などの臓器に脂質が過剰に蓄積することにより、脂肪毒性が生じ、インスリン抵抗性や血管内皮機能障害、 β 細胞機能低下を招来する⁴⁾。本症例では無症候性ラクナ梗塞の既往があり、脂肪毒性が大血管合併症の発症進展に一部、関与した可能性が示唆される。

肝の脂質蓄積と骨格筋の脂質蓄積の病態の違いに関して、以下のような報告がある。Kubotaらは遺伝的肥満モデルマウス(ob/ob mice)に対するピオグリタゾン投与で肝、骨格筋のインスリン抵抗性が改善したのに対し、アディポネクチンを欠損させたob/ob miceでは骨格筋でのみインスリン抵抗性が改善したことを報告した⁵⁾。骨格筋における

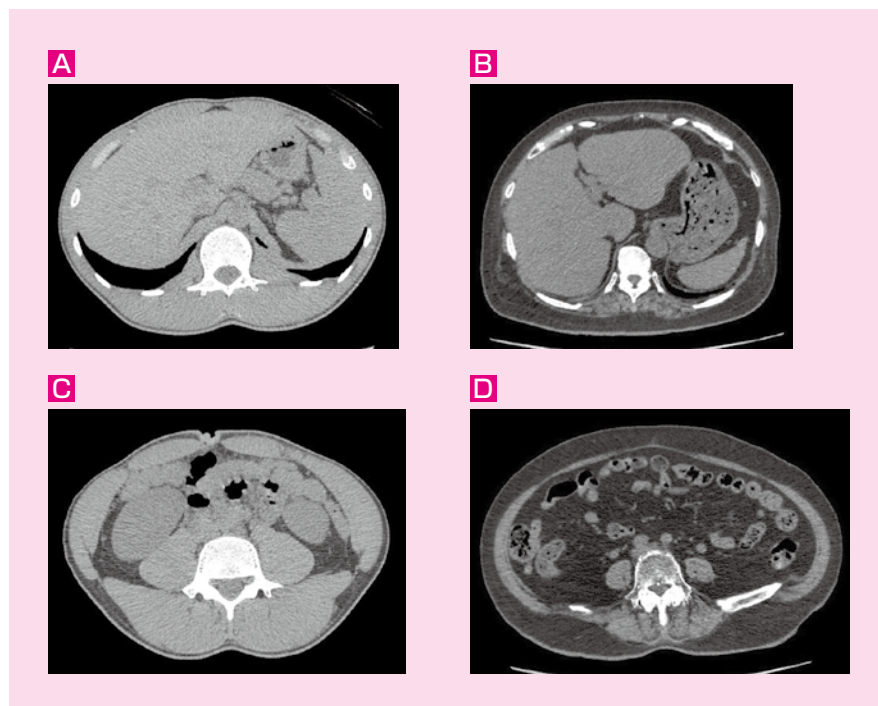


図 23歳男性健常人と本症例の腹部単純CT画像

肝臓レベルの水平断画像: 健常人 (A) と本症例 (B)
 臍部レベルの水平断画像: 健常人 (C) と本症例 (D)

表③ 23歳男性健常人 (BMI 19 kg/m²) と本症例の臍高レベル脂肪面積および骨格筋の平均CT値

	健常人	本症例
内臓脂肪面積	23 cm ²	329 cm ²
皮下脂肪面積	14 cm ²	458 cm ²
肝臓CT値	67 HU	47 HU
腸腰筋CT値	59 HU	31 HU
背筋CT値	58 HU	31 HU
腹直筋CT値	53 HU	22 HU

脂質蓄積は脂肪肝や非アルコール性脂肪肝炎など肝における脂質蓄積とは異なる経路でインスリン抵抗性を惹起している可能性も示唆される。

おわりに

内臓脂肪蓄積に加え、非アルコール性脂肪肝を伴う肝の脂質蓄積や骨格筋の脂質蓄積を合併し、著しい高インスリン血症・インスリン抵抗性をきたした2型糖尿病の1例を経験した。骨格筋や肝臓における過剰な脂質蓄積がインスリン抵抗性や血管機能障害に及ぼす

インパクトを簡便に評価する臨床指標の開発が期待される²⁾。

■文 献

- 1) Despres JP, Lemieux I : Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* **444** (7121): 881-887, 2006
- 2) Taira S, Shimabukuro M, Higa M et al : Lipid deposition in various sites of skeletal muscle and liver exhibits a positive correlation with visceral fat accumulation in middle-aged Japanese men with metabolic syndrome. *Intern Med* **52**: 2013, in press

- 3) Yudkin JS : Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* **39** (10): 707-709, 2007
- 4) 島袋充生, 山川 研, 益崎裕章 ほか: 肥満症と異所性脂肪, 脂肪毒性. 日本内科学会雑誌 **100** (4): 983-988, 2011
- 5) Kubota N, Terauchi Y, Kubota T et al: Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and-independent pathways. *J Biol Chem* **281** (13): 8748-8755, 2006