

特 集

## メタボリックシンドロームとストレス

獨協医科大学越谷病院 内科 (内分泌代謝・血液・神経)

中野 智紀 犬飼 敏彦

### はじめに

本邦における死因の3大疾患として癌、脳血管障害、虚血性心疾患が挙げられるが、後者の2疾患は動脈硬化性疾患である。従来より、これら動脈硬化性疾患を惹起させる病態として、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、肥満、喫煙等のさまざまな危険因子が着目されていたが、近年、国際的にメタボリックシンドローム (以下MetS) として纏められるトレンドにあり、医療界のみならず、社会的 (先日はマスコミでも話題となったが、...) にも注目を浴びつつある。

本稿で頂いたテーマは「MetSとストレス」であり、比較的扱いやすいテーマの様にも思われるが、MetS自体が極めて新しい概念である為に、ストレスとの関連について概説するには、そのエビデンスに乏しいのが現状である。したがって、MetSを病態の基盤となる糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、肥満に分けて考えることにした。また、ストレスは、一般的には精神的、肉体的ストレスを意味するが、MetSと密接に関連する代謝面での「酸化ストレス」に焦点を当て言及した。最後に、MetSの予防・治療についても概説を試みた。

### 1. MetSとは？

#### 1) マルチプルリスファクター症候群の概念

MetSの概念の誕生は表1の如く、1980年代の後半にマルチプルリスファクター症候群の概念に遡る。これまでの高コレステロール血症を代表とする単一のファクターに焦点を絞った動脈硬化危険因子の概念とは異なり、Reavenによって「シンドロームX」が、Kaplanによって「死の四重奏」という症候群が新たに提唱された<sup>1, 2)</sup>。これらは、耐糖能異常、高トリグリセリド血症、高血圧、肥満等の因子がその程度の軽重によらず、一個人に集積する病態が動脈硬化ハイリスク病態であるとする概念である。その後、同様の病態をDeFronzoが「インスリン抵抗性症候群」として提唱し、動脈硬化発症要因としてインスリン抵抗性が重要視された<sup>3)</sup>。一方、肥満における病態の研究から、腹腔内内臓脂肪の蓄積が動脈硬化成因

の基盤として重要であることが明らかとなり、松沢らにより、「内臓脂肪症候群」が提唱された<sup>4)</sup>。

このように、1990年代初頭まではマルチプルリスファクター症候群の概念が定着していた。

#### 2) MetS誕生の経緯とその定義

時の変遷に連れ1990年代後半になり、上記のマルチプルリスファクター症候群をまとめる形で、米国ではNational Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) において、高コレステロール血症の治療指針の中で、一方の欧州ではWHO諮問会議が糖尿病の診断基準に盛り込む形でMetSを表2の如く定義することとなった。すなわちNCEPでは、高コレステロール、高LDLコレステロール血症以外の5つの因子のうち3つ以上が重なる病態と定義されており、WHOの基準は将来に糖尿病・耐糖能異常の基盤の上に因子が重なる病態とされている。

#### 3) 日本におけるMetS診断基準の考え方

日本人は欧米人に比べ、肥満の程度は軽いが、その割には糖尿病等の疾病頻度はあまり変わらないことが特徴である。その為に、欧米で用いられている診断基準をそのまま日本人に適用することは実際的ではなく、わが国独自の基準を設ける必要性が叫ばれていた。

そこで、国内の8学会による診断基準検討委員会による検討の結果、2005年4月に、わが国におけるMetSの診断基準が提言された (表3)。その内容は、腹部肥満、内臓脂肪蓄積を必須項目として基盤に置き、高血圧、脂質代謝異常 (高トリグリセリド血症かつ/または低HDLコレステロール血症)、高血糖のうち2項目以上存在する場合、MetSと診断することになった。必須項目としての腹部肥満については、BMIの基準はなくウエスト径のみで判定する。本邦では、腹部CT検査で判定した内臓脂肪蓄積の基準である100 m<sup>2</sup>に相当するウエスト径が基準となっており、男性85 cm以上、女性90 cm以上を腹部肥満と判定している。更に、2005年のほぼ同時期にIDFからも日本の診断基準と同様、ウエスト

表1 マルチプルリスファクター症候群の概念

シンδροーム X (Syndrome X) Reaven GM (1988)	死の四重奏 (Deadly quartet) Kaplan NM (1989)	インスリン抵抗性症候群 (Syndrome of insulin resistance) DeFronzo ら (1991)	内臓脂肪症候群 (Visceral fat syndrome) Matsuzawa Y ら (1987)
インスリン抵抗 高インスリン血症 耐糖能異常 高VLDLトリグリセリド血症 低HDLコレステロール血症 高血圧	上半身肥満 耐糖能異常 高トリグリセリド血症 高血圧	肥満 インスリン非依存型糖尿病 高血圧 動脈硬化性疾患 脂質代謝異常 高インスリン血症	内臓脂肪肥満 耐糖能異常 高脂血症 高血圧

表2 欧米におけるメタボリックシンδροームの概念

WHO Consultation (1998)		NECP-ATP III (2001)	
危険因子	基準値	危険因子	基準値
◎耐糖能異常 2型糖尿病 耐糖能低下 and/or ◎インスリン抵抗性 インスリンクランプ法等	FPG $\geq 126$ mg/dl or PG <sub>120</sub> (OGTT) $\geq 200$ mg/dl FPG $\geq 110$ mg/dl or PG <sub>120</sub> 140 ~ 199 mg/dl	①腹部肥満 (ウエスト径)	男性 $\geq 102$ cm 女性 $\geq 88$ cm
①腹部肥満 (ウエスト/ヒップ比) 男性 $\geq 0.90$ 女性 $\geq 0.85$ and/or BMI $\geq 30$		②血清トリグリセリド値 $\geq 150$ mg/dl	
②血清トリグリセリド値 $\geq 150$ mg/dl and/or HDLコレステロール値 男性 $< 35$ mg/dl 女性 $< 39$ mg/dl		③HDLコレステロール値 男性 $< 40$ mg/dl 女性 $< 50$ mg/dl	
②高血圧 $\geq 160 / \geq 90$ mmHg		④高血圧 $\geq 130 / \geq 85$ mmHg	
③微量アルブミン尿 尿中アルブミン排泄率 $\geq 20$ $\mu$ g/min アルブミン/クレアチニン比 $\geq 20$ mg/g.Cr.		⑤空腹時血糖値 $\geq 110$ mg/dl	
メタボリックシンδροームの診断: ◎耐糖能異常 and/or インスリン抵抗性に加え, 他の4項目中2項目以上		メタボリックシンδροームの診断: 5項目中3項目以上	

周囲径を必須項目とする基準が発表されている。危険因子の中で空腹時血糖値のレベルを10 mg/dl下げ、100 mg/dl以上としているのが特徴的である。

以上、MetSの概念が登場した経緯およびその診断基準につき概説した。この新しく設定された診断基準を基に、有効な予防対策や治療法の確立が速やかに進展することが期待される。

## 2. ストレスとホルモン反応

ストレス刺激を理解する際にホルモン反応は不可欠であるので、ここで整理してみる。

生体にストレスが加わると、内分泌系では視床下部—下垂体—副腎系 (HPA axis) が活性化することは良く知られている。この結果、視床下部よりCRHが下垂体に作用し、下垂体からACTHの分泌が亢進し、ACTHに

表3 日本人におけるメタボリックシンドローム診断基準

危険因子	基準値
①腹部肥満 ウエスト径 男性	≧ 85 cm
女性	≧ 90 cm
②血清トリグリセリド値 かつ/または HDLコレステロール値	≧ 150 mg/dl < 40 mg/dl
③血圧 収縮期血圧 かつ/または 拡張期血圧	≧ 130 mmHg ≧ 85 mmHg
④空腹時血糖値	≧ 110 mg/dl
メタボリックシンドローム判定基準： ①腹部肥満（必須項目）に加え②から④の2項目以上	

よって刺激を受けた副腎は副腎皮質ホルモンを放出する。下垂体または副腎を除去した動物に、正常血中濃度を維持できるグルココルチコイドを投与しても、有害刺激によってこの動物は死亡してしまうことより、この反応は生命維持に不可欠であると考えられる。

グルココルチコイドはHPA axisの最終効果因子であり、全身ホメオスターシスとストレスに対する組織反応のコントロールに関わっている。グルココルチコイドは糖新生を促進し、免疫系を抑制する。ストレス状況では、血糖値の上昇、リンパ球および好酸球の減少が生じる。また、グルココルチコイドは視床下部、下垂体に抑制的に働くことにより、HPA axisの基本的活性と、ストレス反応の調節において重要な働きを担っている（図1）<sup>6)</sup>。

### 3. MetSにおける酸化ストレスの役割

MetSでの動脈硬化症発症には酸化ストレスが重要な役割を果たしている。血管での活性酸素の産生源としてNADH/NADPHオキシダーゼは最も重要であり、各種サイトカイン、血管作動性物質、shear stressなどの刺激により活性化される。産生された活性酸素は細胞の増殖・肥大・遊走およびアポトーシスなどを惹起し動脈硬化の発症、進展へと繋がる。

本稿では、Metsにおける動脈硬化症発症の要因に深く関与する高血圧、糖尿病、肥満、脂質代謝異常に着目し、それらの病態における酸化ストレスの役割につき概説してみたい。尚、高血圧については、他稿で専門的立場より採り上げられる予定であり、本稿では割愛したい。

#### 1) 糖尿病

糖尿病においては高血糖により酸化ストレスの亢進をきたすことが知られている。その結果、血管内皮機能障害（NO産生低下）が生じ、動脈硬化症が発症する。活性酸素種は産生されたNOをごく短時間で不活性化する。急性高血糖状態下では、ヒト大動脈培養血管内皮細胞において、eNOSの発現およびNOの基礎産生、アゴニスト刺激時のNO産生とも増加しているものの、同時に活性酸素の産生も増加する<sup>7)</sup>。活性酸素増加の程度はNO産生増加の5~6倍も大であり、その結果として惹起される「酸化ストレス」によるNOの生物学的活性低下が糖尿病や健康人の高血糖モデルにおける内皮依存性血管拡張反応減弱に関連していると考えられる。一方、慢性高血糖下ではeNOS自体の活性は低下しており、NO産生も低下していると考えられている。実際、内皮依存性血管拡張反応減弱は抗酸化剤であるビタミンCの同時投与により回復する。

糖尿病において酸化ストレスをきたす機序としては終末糖化産物（AGE）、ポリオール代謝、DAG-PKC経路の関与が考えられている。

最初に、AGEは血管内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージ、Tリンパ球などに存在するAGE受容体に結合すると主にNADH/NADPHオキシダーゼの活性化を介して活性酸素を発生させる。更にレドックス感受性転写因子であるNF- $\kappa$ B、AP-1あるいはHIF-1などの活性化により、種々のサイトカインあるいは接着因子のレドックス感受性遺伝子を発現させ、炎症あるいは動脈硬化の誘発に繋がる。またAGEは活性酸素過剰産生によるNOの不活性化を介して血管内皮機能障害にも働いていると考えられている。

次に、ポリオール代謝に関しては、高血糖下では細胞内グルコース濃度が高値となり、アルドース還元酵素（AR）が活性化されてポリオール代謝が亢進される。本代謝系の亢進に伴い産生されるソルビトールは細胞内に蓄積され、直接の細胞毒性（細胞内浸透圧上昇）を有する。更にソルビトールはフルクトースへと変換される。この際、NADP/NADPH比とNADH/NAD<sup>+</sup>比の増大が認められる。このような状態下ではNADPHが消費されて減少するため、過酸化水素の分解抑制による活性酸素過剰状態（酸化ストレス）となる。更に、フルクトース産生増加はAGE産生に繋がる可能性も考えられている。AR阻害薬は糖尿病ラットの血管内皮機能異常を改善すること、逆にNOS合成阻害薬はこの改善効果を消去することが確認されている<sup>8)</sup>。

更に、高血糖によるポリオール代謝系の亢進は細胞内ジアシルグリセロール（DAG）産生を増加させ、PKC

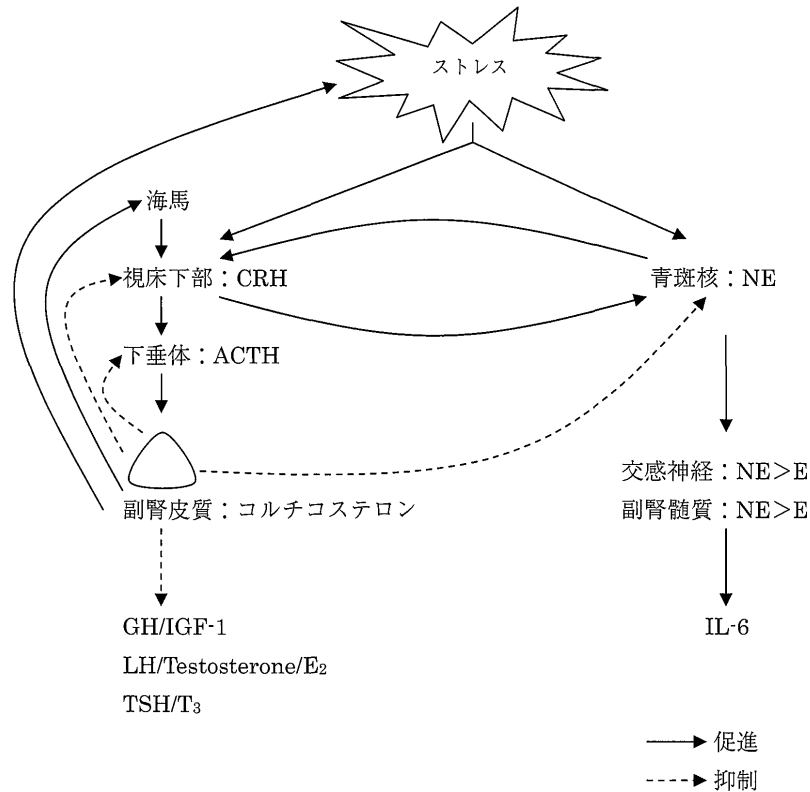


図1 ストレスシステムの概要 (文献6を改変)

活性を亢進させる。PKCを活性化するホルボールエステルはブタ培養血管内皮細胞でのNO産生を抑制する。健常人において高血糖下での内皮依存性血管拡張反応の減弱は、PKC阻害薬の投与により正常血糖下の反応レベルと同等と回復することが示されている。近年、PKC活性化に伴う血管内皮機能障害の機序として、血管壁細胞のNADH/NADPHオキシダーゼ活性化を介して活性酸素産生を増加させることが報告されている<sup>9)</sup>。また、PKC活性亢進によるNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase活性の低下あるいはトロンボキサンA<sub>2</sub>、AII、エンドセリンIなどの血管収縮物質の産生増加も想定されている。

最後に、糖尿病状態では酸化ストレス抑制に作用する抗酸化酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)やカタラーゼが糖化されることから、酵素の活性自体が低下することも実証されている。

## 2) 肥満

インスリンは単独で選択的に動脈内に投与すると血流量を増加させる。つまりインスリン自体はNO産生増加などを介して血管拡張作用を有する。しかし、インスリン抵抗性を有する肥満者では、非肥満者に比べて内皮非依存性血管拡張作用も減弱している。この機序として、肥満の存在によりeNOSの活性低下、NO産生減少さらに活性酸素産生増加によるNO不活性化などが想定され

ている。eNOSの不活性化はmRNA発現に変化がないことより、蛋白レベルの問題ではなく、補酵素の一つであるテトラヒドロピオプテリンの欠乏による可能性が指摘されている。また、活性酸素産生増加の理由として、過剰なインスリンが血管内皮細胞や平滑筋細胞に存在するNAD(P)Hオキシダーゼ活性を亢進することが考えられている。また機序は不明であるが、不活性化されたeNOSからも活性酸素の過剰産生が認められる。

しかしながら、インスリン抵抗性状態において活性酸素消去酵素であるSODやカタラーゼ活性に関しては一定の見解は得られていない。最近、培養細胞のみならず、ヒトにおいても肥満自体が酸化ストレスを亢進させ、血管内皮機能障害に関連することの報告が散見される<sup>10)</sup>。

## 3) 脂質代謝異常

インスリン抵抗性に基づく脂質異常代謝では、中性脂肪の上昇、HDL-コレステロールの低下、VLDLの増加、レムナントリポ蛋白の増加、小型LDLの出現を特徴とする。

血中のLDLは血管内皮細胞下に侵入して酸化ストレスによる変性を受け、酸化LDLとなる。特に、小型LDLは内皮下に侵入し易く、酸化を受け易いという性質もっている。酸化LDLは血管内皮細胞において単球遊走因子であるMCP-1を発現誘導し、更にICAM-1、



態において、酸化ストレスによる動脈硬化発症の機序に関し、既報の内容を参考にして図2に概示した。いかに、MetS、酸化ストレス、動脈硬化の病態が複雑にまた密接に関連しているかがお分かり戴けよう。

#### 4. 糖尿病と精神的ストレス及び抑うつ

「ストレス」と云うと、一般的には精神的ストレスを指すことが多い。そこでMetsと関連の深い病態である糖尿病と精神的ストレス及び抑うつとの関連につき考察してみたい。

糖尿病と精神疾患の合併、殊に抑うつとの合併が、近年特に注目されている。最近の研究によると、抑うつが2型糖尿病発症に影響を与える可能性が指摘されており、現に、うつ病患者において2型糖尿病の発症頻度が高いことが報告されている<sup>12)</sup>。現在、大うつ病や抑うつ状態を合併あるいは併存する糖尿病患者は20%前後で正常人の2.2倍と考えられている。現在のところ糖尿病患者における抑うつ発症の機序について、十分な解明はなされていない。

抑うつと血糖コントロールの悪化についても多くの報告がなされている。Lustmanらはメタアナリシスによって、2型糖尿病患者における抑うつは、血糖コントロール不良と有意な関連があることを示した<sup>13)</sup>。これらの病態については未だ十分な理解がなされていないが、抑うつやストレスに対する反応として視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能が亢進し、インスリン抵抗性を招くと考えられている。最近、非糖尿病患者において、心理的ストレスが膵β細胞機能やインスリン抵抗性に与える影響を指摘するものもある<sup>14)</sup>。

抑うつは糖尿病の慢性合併症にも影響を与える。Kovacsららうつ病であった時期の長さが網膜症の危険因子となることを報告している<sup>15)</sup>。抑うつは、脳卒中や虚血性心疾患の危険因子にもなる。更に、抑うつは虚血性心疾患発症後の予後も悪化させる。Shiotaniらは心筋梗塞後に生じた抑うつが12ヶ月後の心血管イベントを予測することを報告している<sup>16)</sup>。

糖尿病患者は、ライフストレスだけでなく、日々の生活の中で多くの治療的要求に応え、成功と失敗体験を繰り返すことを通じ、糖尿病治療に特異的なストレスにも晒されている。合併症に対する恐怖や不安、セルフケアを実行できなかった際の罪悪感や自尊心の低下や怒り、合併症が進展したことに対する挫折感や悲哀、糖尿病であることに対する怒りや憂うつなどは、2型糖尿病患者において散見される感情である。さらに、主治医との関係や家族機能などの社会的問題も、糖尿病患者に強い心理的ストレスを与えることとなる<sup>17)</sup>。

合併症、特に重症合併症が一次的あるいは二次的に心理的負担となることが知られている。例えば、増殖性網膜症や失明はそれ自体がストレスであるが、失業や経済状態の悪化、家族関係の変化など、二次的なライフイベントを増加させ、心理的負担の増大を招く。人工透析の導入は約30%以上の患者がうつ状態となり、自殺する患者も増える。

糖尿病治療を行うことはそれ自体が心理的ストレスであり、ストレス障害やうつ病の発症、あるいはQOLの低下を引き起こす原因となる可能性が考えられる。抑うつを合併した糖尿病患者のQOLに対する影響は、これまでいくつかの研究で指摘されている。Robertらは、抑うつはQOLに痛烈な影響を与える重大な共存症であることを示した上で、注意深い管理の必要性を指摘している<sup>18)</sup>。

抑うつを合併した糖尿病患者に対する治療に関して、薬物療法や認知行動療法の効果が認められている。しかしながら、2型糖尿病患者においては、三環系抗うつ薬の抗コリン作用や心毒性などの副作用のために、SSRIを用いることが多い。Lustmanらは抑うつを合併する2型糖尿病患者にFluoxetineを用い、プラセボ群に比し体重の変化に依存することなく血糖コントロールを改善したことを報告している<sup>19)</sup>。

以上より、糖尿病の罹患や治療による負担が、抑うつの発症の可能性を高めるだけでなく、抑うつの発症は糖尿病治療のあらゆる側面においても、経過や予後、そしてQOLに強い影響を与えることがわかる。従って、糖尿病診療にあたる際には常に患者の感情や行動に注意を払い、抑うつを示す患者を適切に診断することが重要であろう。

#### 5. MetSへの対応策

##### 1) 生活習慣の改善

Metsは、飽食と運動不足によって起きる過栄養を基礎にした心血管病を発症し易い病態である。したがって、適正な食事と運動の励行が肝心である。食事と運動は、個人個人の生き方、ライフスタイルと密接につながっている。現在の生活習慣を見直し改善することで、飽食と運動不足を解消することが可能である。具体的な食事療法として、全体の摂取エネルギーを減らすとともに、獣肉、スナック菓子、アイスクリーム、甘味飲料水などのカロリーの高い脂肪や甘い砂糖を減らし、緑黄色野菜などの繊維類を多く摂取することが提唱されている<sup>20)</sup>。他方、運動療法としては、一日30分以上の速歩などの有酸素運動及び、四肢、体幹の筋力トレーニングなどによるレジスタンス運動の組み合わせが推奨されている。そ

の他、禁煙、心理社会的ストレスの軽減の重要性も指摘されている。これらの生活習慣の改善が、Metsの構成要素である肥満、高血圧、高脂血症、高血糖の改善に繋がるものと考えられている。

## 2) 薬物療法

MetSの最上流には内臓肥満があることより、MetSに対する薬物療法としては、内臓肥満を改善し、高血糖、高脂血症、高血圧のすべてを改善するような夢の新薬が理想的である。しかしながら現状では、個々の患者のMetSのコンポーネントのうち、どのようなリスクを有するかを評価し、治療の対象とする。したがって、多くの患者では降圧薬、血糖降下薬、抗高脂血症薬などの複数の薬物が必要となるが、MetSの治療に当たっては、これら薬剤の主たる薬物効果に加えて、降圧薬の糖・脂質代謝に及ぼす影響や、血糖降下薬の脂質代謝や血圧への影響や、抗高脂血症薬の糖代謝や血圧への影響を理解しておく必要がある。すなわち、各薬剤のプラスアルファの薬効を上手に使うことが薬剤の投与量や薬剤数の増加を防ぎ、MetS患者のトータルケアに繋がると云える。本稿では、各薬剤の具体的な解説は紙面の都合により、割愛する。

## おわりに

世の中の風潮は、情報化・コンピューター化社会が加速化し、世界規模のグローバリゼーションが進行しつつあり、人々の精神的、肉体的ストレスは日々増大している。このような環境の中で、ストレス軽減の為の適度な「relaxation」が極めて重要であり、その心構えが必ずやMetSの予防に繋がるであろう事を強調して、稿を閉じたい。

## 文 献

- 1) Reaven GM. : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, **37** : 1595-1607, 1988.
- 2) Kaplan NM. : The deadly quartet : Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, **149** : 1514-1520, 1989.
- 3) DeFronzo RA, Ferrannini E. : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, **14** : 173, 1991.
- 4) Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura, T et al : Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Diabetes Res Clin Pract*, **24**(Suppl) : S111-116, 1994.
- 5) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会 : 松澤祐次 他 : 新しい肥満の判定と肥満症の判断基準. *肥満研究*, **6** : 18-28, 2000.
- 6) Tsigos C, Chrousos GP. : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*, **53** : 865-871, 2002.
- 7) Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, et al : High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*, **96** : 25-28, 1997.
- 8) Keegan A, Jack AM, Cotter MA, et al : Effects of aldose reductase inhibition on response of the corpus cavernosum and mesenteric vascular beds of diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, **35** : 606-613, 2000.
- 9) Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al : High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, **49** : 1939-1945, 2000.
- 10) Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al : Low body mass index is a risk factor for impaired endothelium-dependent vasodilation in humans : role of nitric oxide and oxidative stress. *J Am Coll Cardiol*, **42** : 256-263, 2003.
- 11) Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, et al : Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation*, **96** : 3287-3293, 1997.
- 12) 山家邦章, 岡島美朗, 加藤敏 他 : 精神神経学雑誌, **104** : 417-426, 2002.
- 13) Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, et al : Depression and poor glycemic control : a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*, **23** : 934-942, 2002.
- 14) Eli S, Shula W, Yehuda A, et al : Effect of acute psychotic stress in nondiabetic subjects on  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, **26** : 1462-1467, 2003.
- 15) Kovacs M, Mukerji P, Drash A, et al : Biomedical and psychiatric risk factors for retinopathy among children with IDDM. *Diabetes Care*, **18** : 1592-1599, 1995.
- 16) Shiotani I, Sato H, Kinjo K, et al : The Osaka acute coronary insufficiency study (OACIS) group. *J Cardiovasc Risk*, **9** : 153-160, 2002.

- 17) Polonsky WH, Fisher L, Earles J, et al : Assessing psychosocial distress in Diabetes. *Diabetes Care*, **28** : 626-631, 2005.
- 18) Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, et al : Diabetes, depression, and quality of life. *Diabetes Care*, **27** : 1066-1070, 2004.
- 19) Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, et al : Fluoxetine for depression in diabetes : a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, **23** : 618-623, 2000.
- 20) 徳永勝人, 酒井尚彦 : 肥満症・メタボリックシンドロームの治療. 食事療法の原則. *医学のあゆみ*, **213** : 605-609, 2005.