

肥満症に合併する疾患の疫学・成因・予防・治療

1 肥満症の診断に必要な健康障害

1 耐糖能障害 (2型糖尿病・耐糖能異常など)

Statement

1. 肥満、特に内臓脂肪型肥満は、糖尿病の発症と病態の進展、さらに合併症を助長する因子である。 **Level> I**

2. 境界型への食事療法および運動療法による生活介入は、薬物介入と同等かそれ以上に糖尿病の発症リスクを低下させる。 **Grade> A Level> I**

3. 肥満糖尿病患者では、第一に食事療法と運動療法による減量を図る。それでも血糖コントロールが不十分な場合は、薬物療法を開始するが、体重を増加させないよう生活習慣への介入、治療薬の選択、低血糖への配慮を行う。 **Grade> B Level> III**

・スルホニル尿素薬とインスリンの使用は必要最小限にとどめる。 **Grade> C Level> III**

・GLP-1受容体作動薬およびSGLT2阻害薬は減量が期待できるため、肥満糖尿病患者にはよい適応である。 **Grade> B Level> II**

4. 高度肥満の糖尿病患者では、内科治療以上に肥満外科療法が有効である。 **Grade> B Level> I**

合併リスクを高め、メタボリックシンドロームの原因となる。また、メタボリックシンドロームでは、非メタボリックシンドロームにくらべて2型糖尿病の発症リスクが3～6倍上昇する¹⁾。日本人成人では、軽度の肥満から、耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)などの代謝異常のリスクが高まる²⁾ことが知られている。米国で行われたDiabetes Prevention Program (DPP)では、耐糖能異常を示す症例に食事および身体活動度に関する生活指導の強化を行い7%減量すると、プラセボ投与+従来生活群と比較し約3年後の糖尿病への移行リスクを58%減少させることができた³⁾。

糖尿病患者において、肥満は高血圧や脂質異常症とともに心血管疾患の発症・進展のリスクを高め、減量は血糖コントロール、インスリン抵抗性、高血圧、脂質異常症を改善する^{4,5)}。しかしながら、Look AHEAD試験では、9.6年間の生活習慣への介入強化により、高い減量効果が示されたものの心血管イベントの有意な発症抑制効果は認められなかった⁶⁾。このため、薬物療法や外科的治療を含めた包括的な治療が必要である。

診断基準と検査^{7,8)}

血糖値について、空腹時血糖(FPG) < 110 mg/dL かつ 75 g 経口ブドウ糖負荷試験(75g OGTT) 2時間値 < 140 mg/dL を「正常型」と判定する。そして、①空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL、②75g OGTT 2時間値 ≥ 200 mg/dL、③随時血糖値 ≥ 200 mg/dL、④HbA1c ≥ 6.5%のいずれかの場合を「糖尿病型」と判定する。糖尿病の診断は、A)異なる日に行った検査で血糖値が2回以上糖尿病型、B)血糖値と

耐糖能異常・糖尿病と肥満との関係

肥満、特に内臓脂肪型肥満は、インスリン抵抗性を背景に糖代謝を悪化させ、高血圧、脂質異常症の

図9-1 血糖コントロール目標

65歳以上の高齢者については「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」を参照

コントロール目標値 ^{注4)}			
目標	血糖正常化を 目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防 のための目標 ^{注2)}	治療強化が 困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満をおおよその目安とする。

注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4) いずれも成人に対する目標値であり、妊娠例は除くものとする。

日本糖尿病学会編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、文光堂、2022⁸⁾より

HbA1cのいずれでも1回は糖尿病型、C) 糖尿病型の血糖値および糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿、体重減少）、D) 糖尿病型の血糖値および糖尿病網膜症が認められる場合、のいずれかに該当する必要がある。正常型と糖尿病型のいずれにも属さない場合を「境界型」と判定する。WHO分類ではさらに空腹時血糖のみが高値の群を空腹時血糖異常 (impaired fasting glucose: IFG) に、 $140 \text{ mg/dL} \leq 75\text{g OGTT 2 時間値} < 200 \text{ mg/dL}$ の群を IGT に分ける。

インスリン抵抗性の病態評価として、早朝空腹時の血中インスリン値 (FIRI) $\geq 15 \mu\text{U/mL}$ 、HOMA-IR (FIRI \times FPG/405) で評価する。HOMA-IR は 1.6 以下を正常とし、2.5 以上の場合にインスリン抵抗性が存在すると考えられる。インスリン分泌能の指標として 75g OGTT での 0 分から 30 分のインスリン増加量と血糖値増加量の比であるインスリン分泌指数 (insulinogenic index) が用いられる。糖尿病患者では多くの場合この値が 0.4 以下となり、境界型でも 0.4 以下のものは糖尿病への進展率が高い。

糖尿病治療の目標

糖尿病治療の目的は、高血糖に起因する代謝異常を改善することに加え、糖尿病に特徴的な合併症、および糖尿病に起こりやすい併発症の発症・増悪を防ぎ、健康人と変わらない生活の質を保ち、健康人と変わらない寿命を全うすることにある⁸⁾。

1) 血糖コントロール⁸⁾

網膜症や腎症などの細小血管症の発症予防や進展の抑制には、低血糖を起こさず、 $\text{HbA1c} < 7\%$ を目指す (図 9-1)。また、適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、あるいは薬物療法でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合は 6.0% 未満を目指す。低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合は 8.0% 未満を目標とする。ただし、65 歳以上の高齢者では、認知機能、ADL、および併存症により患者の健康状態を分類し、さらにインスリン製剤やスルホニル尿素 (SU) 薬、グリニド薬などの使用による重症低血糖のリスクを考慮して目標とする HbA1c を設定する⁹⁾。

2) 体重管理

目標体重は年齢や合併症に応じて設定する。65 歳未満では (身長 [m])² \times 22 kg、高齢者 (65 歳以上) では (身長 [m])² \times 22 ~ 25 kg とする。

75 歳以上の後期高齢者では現体重に基づき、フレイル、ADL、併存症、体組成、代謝状態などの評価をふまえ、目標体重を適宜判断する。肥満者で減量が必要な場合は、目標体重を目指さなくとも、耐糖能や血清脂質値、血圧の改善が期待される現体重の 3% の減量を目指す。

3) 血圧・脂質管理

診察室血圧は 130/80 mmHg 未満を、家庭血圧では 125/75 mmHg を目指す¹⁰⁾。75 歳以上の高齢者

では、140/90 mmHg 未満を目指し、忍容性があれば個別に判断して 130/80 mmHg 未満を目指す。微量アルブミン尿や蛋白尿がある場合には、ACE 阻害薬または ARB を第一選択とする。

血清脂質は、LDL-C < 120 mg/dL, HDL-C \geq 40 mg/dL, 空腹時トリグリセライド < 150 mg/dL を目指す¹¹⁾。冠動脈疾患がある場合は LDL-C < 100 mg/dL, より冠動脈疾患の再発リスクが高いと考えられる場合は 70 mg/dL 未満を考慮する。

45～69 歳で高血圧か脂質異常症のある 2 型糖尿病を対象とした無作為化比較試験 J-DOIT3 では、従来のガイドラインに基づく治療 (HbA1c < 6.9%, 血圧 < 130/80 mmHg, LDL-C < 120 mg/dL) よりも、厳格な管理 (HbA1c < 6.2%, 血圧 < 120/75 mmHg, LDL-C < 80 mg/dL) を目指した場合、心筋梗塞、脳卒中、血行再建の複合エンドポイントに減少傾向 (P = 0.094) を認め、脳血管イベント、腎症、網膜症はそれぞれ 58%, 32%, 14% 抑制された¹²⁾。

食事療法・運動療法^{8,9)}

肥満を伴う糖尿病では、食事療法および運動療法により生活習慣を積極的に改善し、減量に努めることが重要である。高齢糖尿病患者の場合も、減量により健康障害の改善が期待される肥満症は、食事療法・運動療法の介入対象となる。

1) 食事療法

食事療法では、適切なエネルギー摂取量と栄養素のバランスを取ることが重要である。エネルギー摂取量は性、年齢、肥満度、身体活動量、病態、患者のアドヒアランスなどを考慮して、目標体重と身体活動度を反映するエネルギー係数から算出し、体重変化を評価しながら適正体重の個別化を図る。エネルギー摂取量 = 目標体重 × エネルギー係数で、エネルギー係数の目安は、軽い労作が 25～30 kcal/kg 目標体重、普通の労作が 30～35 kcal/kg 目標体重、重い労作が 35～kcal/kg 目標体重である。

栄養素の組成は、指示エネルギーの 40～60% を炭水化物で摂取し、蛋白質は 20% まで、残りを脂質とする。顕性アルブミン尿 (\geq 300 mg/gCr) や持

続性蛋白尿があれば、蛋白制限 (0.8～1.0 g/kg 目標体重) を考慮してもよい。高齢者では、フレイル予防のため、重度の腎機能障害がなければ、十分なエネルギーと蛋白質の摂取が望ましい。

2) 運動療法

運動療法は急性効果として血糖値が低下し、慢性効果としてインスリン抵抗性が改善する。エネルギー摂取量と消費量のバランスが改善され、減量効果がある。高血圧や脂質異常症の改善にも有効である。有酸素運動とレジスタンス運動はともに血糖コントロールに有効であり、その併用ではさらに効果がある。両者の特徴を兼ね備えた水中歩行は、膝にかかる負担が少なく、肥満糖尿病患者に安全かつ有効である。有酸素運動は中強度 (目安として 50 歳未満で心拍数 100～120 拍/分、50 歳以上で 100 拍/分未満) で週に 150 分以上、回数は週 3 回以上で 2 日以上空けないよう行い、レジスタンス運動は連続しない日程で週 2～3 回が勧められる。

薬物療法

食事療法、運動療法の実施下で代謝コントロールが不十分な場合、薬物療法を開始する。糖尿病治療薬は作用機序の点からインスリン分泌非促進系、インスリン分泌促進系、インスリン製剤に大別される (表 9-1)⁸⁾。インスリン分泌促進系はさらに血糖依存性と非依存性に分けられる。

肥満 2 型糖尿病ではインスリン抵抗性がその主病態を成すことが多く、ビッグアナイド薬が体重増加を起こしにくく、心血管疾患の予防にも有効であったとする報告がある¹³⁾。しかし、メタアナリシスの結果からは、必ずしも心血管疾患の予防効果が示されず、年齢、腎機能、その他の臓器障害を考慮すべきである¹⁴⁾。また、インスリン抵抗性を改善するチアゾリジン薬は、体液貯留作用に加え、脂肪細胞の分化を促進し脂肪を蓄積しやすくするため体重増加を来しやすく、注意を要する。

SGLT2 阻害薬は体重低下が期待され、肥満糖尿病患者はよい適応と考えられる。また、RCT のメタアナリシスから SGLT2 阻害薬はプラセボや DPP-4

阻害薬と比較して、全死亡や心血管死を有意に減少させた¹⁵⁾。

インスリン製剤および血糖非依存性インスリン分泌促進系のSU薬とグリニド薬は、体重増加を来しやすく、食事療法および運動療法の遵守が求められる。血糖依存性インスリン分泌促進薬であるDPP-4阻害薬は、血糖コントロール改善に際して体重にはあまり影響を与えない。また、GLP-1受容体作動薬は、食欲抑制作用や消化管運動抑制作用があり、体重の低下作用が認められる。GLP-1受容体作動薬の心血管イベントをエンドポイントとした大規模臨床試験のメタアナリシスでは、GLP-1受容体作動薬は全死亡、心血管死を有意に減少させた¹⁶⁾。また、基礎インスリン製剤とGLP-1受容体作動薬の配合注射薬は、低血糖および体重増加を抑えながら血糖コントロールを改善することが期待できる。

肥満外科手術

肥満外科手術は目的に応じ、減量を主目的とした減量手術 (bariatric surgery) と、糖尿病を含む併発症の改善・治療を目指す減量・代謝改善手術 (metabolic surgery) にカテゴリー化される。海外において肥満外科手術として、おもに調節性胃バンディング術、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術、ルーワイ胃バイパス術が行われている。いずれの術式も内科的治療と比較して、体重減少効果、糖尿病改善効果、糖尿病治療薬の減少効果¹⁷⁻¹⁹⁾、さらに糖尿病網膜症の発症予防²⁰⁾においても優れていることが報告されている。最長15年間の前向きコホート Swedish Obesity Subjects Study では、外科的手術は内科的治療とくらべて有意な糖尿病発症の抑制や、糖尿病の寛解とともに、細小血管症について約40%の発症抑制効果が示された²¹⁾。また11の無作為化比較試験のメタアナリシスの結果から、肥満外科手術の血糖



脂肪萎縮症

脂肪萎縮症は、摂取エネルギー量と無関係に脂肪組織が萎縮し、脂肪組織の減少・消失に伴って重度のインスリン抵抗性、糖尿病、高トリグリセライド血症、脂肪肝などさまざまな代謝異常を合併する疾患群のことをいう¹⁾。脂肪萎縮症においてみられる代謝異常の多くは肥満症に合併する代謝異常と酷似していることから、正常な機能を有する脂肪組織が適切な量で存在することが、代謝異常の発症阻止に重要であると理解される。脂肪萎縮症では、1) 脂肪組織のエネルギー貯蔵庫としての機能の低下と、2) レプチンなどのアディポサイトカインの分泌低下、の2つの機序により、異所性脂肪蓄積やインスリン抵抗性、食欲亢進、性腺機能低下などを発症すると考えられている¹⁾。

脂肪萎縮症の診療では、まず脂肪萎縮以外の身体的徴候の有無で老年症候群や自己炎症症候群に伴う脂肪萎縮症を診断する。これらを認めない場合は、発症時期や家族歴、既往歴などにより先天性か後天性か、また、脂肪萎縮の分布によって全身性、部分性、限局性のいずれであるかを診断する¹⁾。全身性脂肪萎縮症の診断においては、2021年に保険収載された、ELISA法による血中レプチン濃度測定が補助手段として有用である¹⁾。

脂肪萎縮症の治療は、A) 脂肪萎縮回復のための治療と、B) 脂肪萎縮に起因する代謝異常に対する治療に大別され

る¹⁾。Aについては形成外科的治療や脂肪組織由来幹細胞を用いた治療を目指した研究が行われているが、効果や安全性のエビデンスは十分ではない。代謝異常に対しては、食事療法、運動療法、薬物療法が行われる¹⁾。食事・運動療法の効果が不十分な場合は、薬物療法として2013年に本邦で世界に先駆けて承認されたレプチンアナログ(メトレプチン)が使用可能であり¹⁾、効果と安全性が示されている²⁾。

体脂肪の過剰な蓄積を主徴とする肥満症と、脂肪組織の萎縮を主徴とする脂肪萎縮症は、正反対ともいえる外見上の所見を呈する一方で、合併する代謝異常の病態は極めて類似しており、いずれも脂肪細胞機能異常に起因すると考えられていることから、脂肪萎縮症研究のさらなる進歩は、肥満症の病態理解にも貢献するものと期待される。

文献

- 1) Tanaka T, et al. Practice guideline for lipodystrophy syndromes-clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES). *Endocr J.* 2021; 68: 1027-1042. PMID: 34373417
- 2) Ebihara K, et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 532-541. PMID: 17118991

表9-1 2型糖尿病の血糖降下薬の特徴

機序	種類	おもな作用	単独投与による低血糖のリスク	体重への影響	
インスリン分泌非促進系	α-グルコシダーゼ阻害薬(α-GI)	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による食後血糖上昇の抑制	低	なし	
	SGLT2阻害薬	腎臓でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	低	減少	
	チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓でのインスリン抵抗性改善	低	増加	
	ビッグアナイド薬	肝臓での糖産生抑制	低	なし	
インスリン分泌促進系	血糖依存性	イメグリミン	血糖依存性インスリン分泌促進 インスリン抵抗性改善作用	低	なし
		DPP-4阻害薬	GLP-1とGIPの分解抑制による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	なし
		GLP-1受容体作動薬	DPP-4阻害薬による分解を受けずにGLP-1作用増強により血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	減少
	血糖非依存性	スルホニル尿素(SU)薬	インスリン分泌の促進	高	増加
		速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善	中	増加
製剤 インスリン	①基礎インスリン製剤(持効型溶解インスリン製剤, 中間型インスリン製剤) ②追加インスリン製剤(超速効型インスリン製剤, 速効型インスリン製剤) ③超速効型あるいは速効型と中間型を混合した混合型インスリン製剤 ④超速効型と持効型溶解の配合溶解インスリン製剤	超速効型や速効型インスリン製剤は, 食後高血糖を改善し, 持効型溶解や中間型インスリン製剤は空腹時抗血糖を改善する	高	増加	

食事、運動などの生活習慣改善と1種類の薬剤の組み合わせで効果が得られない場合、2種類以上の薬剤の併用を考慮する。作用機序の異なる薬剤の組み合わせは有効と考えられるが、一部の薬剤では有効性および安全性が確立していない組み合わせもある。詳細は各薬剤の添付文書を参照のこと。

改善効果や糖尿病の寛解率は、BMI < 35であっても35以上の場合と同様であることが示されている²²⁾。

日本において、2014年より腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が保険適用となり、6ヵ月以上の内科的治療で効果不十分なBMI ≥ 35の肥満者で、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、または睡眠時無呼吸症候群のいずれか1つを有する場合に適応がある。2022年の

保険改定以降、併発症への治療として、BMI 32.0 ~ 34.9の場合であっても、HbA1c ≥ 8.0%の糖尿病、収縮期血圧 ≥ 160 mmHgの高血圧、LDL-C ≥ 140 mg/dL または non-HDL-C ≥ 170 mg/dLの脂質異常症、無呼吸低呼吸指数(AHI) ≥ 30の睡眠時無呼吸症候群のうち2つ以上を合併している者も対象となった。

日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝

	おもな副作用	禁忌・適応外	使用上の注意	おもなエビデンス
	胃腸障害, 放屁, 肝障害	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①低血糖時にはブドウ糖などの単糖類で対処する。 ②1型糖尿病患者において、インスリンとの併用可能	
	性器, 尿路感染症, 脱水, 皮疹, ケトーシス	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①1型糖尿病患者において、一部の製剤はインスリンとの併用可能 ②eGFR 30未満の重度腎機能障害の患者では、血糖降下作用は期待できない	①心・腎の保護効果がある ②心不全の抑制効果がある
	浮腫, 心不全	心不全例, 心不全既往例, 膀胱がん治療中の例, 1型糖尿病例, 経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①体液貯留作用と脂肪細胞の分化を促進する作用があり, 体重増加や浮腫を認める ②閉経後の女性では骨折のリスクが高まる	HDL-Cを上昇させ, トリグリセライドを低下させる効果がある
	胃腸障害, 乳酸アシドーシス, ビタミンB ₁₂ 低下	透析例, eGFR 30 mL/分/1.73 m ² 未満例, 乳酸アシドーシス既往例, 大量飲酒例, 1型糖尿病例, 経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①eGFRごとのメトホルミン最高用量の目安 (30 ≤ eGFR < 45: 750 mg, 45 ≤ eGFR < 60: 1,500 mg) ②eGFR 30~60の患者では、ヨード造影剤検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止する。ヨード造影剤投与後48時間はメトホルミンを再開せず、腎機能の悪化が懸念される場合にはeGFRを測定し腎機能を評価した後に再開する	肥満2型糖尿病患者に対する大血管症抑制効果がある
	胃腸障害	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①eGFR < 45の患者には推奨されない ②メトホルミンとの併用で消化器症状の頻度増加	
	SU薬との併用で低血糖増強, 胃腸障害, 皮膚障害, 類天疱瘡	1型糖尿病例 経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SU薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SU薬やインスリンの減量を考慮する	
	胃腸障害, 注射部位反応(発赤, 皮疹など)	1型糖尿病例 経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SU薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SU薬やインスリンの減量を考慮する	心・腎の保護効果がある
	肝障害	1型糖尿病例 経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①高齢者では低血糖のリスクが高いため少量から投与を開始する ②腎機能や肝機能障害の進行した患者では低血糖の危険性が増大する	
	肝障害	1型糖尿病例 経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SU薬とは併用しない	
	注射部位反応(発赤, 皮疹, 浮腫, 皮下結節など)	当該薬剤に対する過敏症の既往例	①超速効型インスリン製剤は、食直前に投与 ②速効型インスリン製剤は、食前30分前に投与	

*経口糖尿病薬に共通する禁忌例:

重症ケトーシス例, 意識障害例, 重症感染症例, 手術前後の例, 重篤な外傷例, 重度な肝機能障害例, 妊婦または妊娠している可能性のある例, 当該薬剤に対する過敏症の既往例

日本糖尿病学会編・著, 糖尿病治療ガイド2022-2023, 文光堂, 2022⁸⁾より

改善手術の適応基準については、日本肥満症治療学会・日本糖尿病学会・日本肥満学会の3学会合同委員会よりコンセンサスステートメントが作成され、糖尿病の治療の選択肢に外科療法が加えられた²³⁾。受診時にBMI ≥ 35の2型糖尿病で、糖尿病専門医や肥満症専門医による6ヵ月以上の治療でもBMI ≥ 35が継続する場合には、血糖コントロールの如何

に関わらず減量・代謝改善手術が治療選択肢として推奨されている。また、受診時にBMI ≥ 32の2型糖尿病では、糖尿病専門医や肥満症専門医による治療で、6ヵ月以内に5%以上の体重減少が得られないか、得られても血糖コントロールが不良(HbA_{1c} ≥ 8.0%)な場合には、減量・代謝改善手術を治療選択肢として検討することが提案されている。

2 脂質異常症

Statement

1. 肥満（内臓脂肪蓄積）に伴いトリグリセライドは上昇、HDL-Cは低下する。 **Level** I

2. 減量治療は脂質異常症を改善する。 **Grade** B **Level** I

肥満症の合併症としての脂質異常症の特徴

国内外の疫学研究から、BMIが増加するほどトリグリセライド（TG）は増加し、HDL-Cは低下し、一方で、血清総コレステロール（TC）およびLDL-Cとは弱い相関のみであることが示されている^{24,25}。すなわち、肥満に起因する脂質異常症は高TG血症と低HDL-C血症が特徴である。これらは内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性により肝臓から過剰にリポ蛋白が産生され、リポ蛋白を代謝するリポ蛋白リパーゼなどの酵素作用が減弱し、TGを多く含むリポ蛋白の代謝が遅延することによる。また、量的異常とともに質的異常も伴い、レムナント、酸化LDL、small dense LDLなどの動脈硬化惹起性リポ蛋白が増加し、食後高脂血症が起きやすい。わが国の疫学成績では、非空腹時TG高値による冠動脈疾患発症リスク上昇を認めており、非空腹時TG \geq 115 mg/dLからリスクが高くなり、166 mg/dL以上ではリスクが3倍以上となる²⁶。

肥満症の合併症としての脂質異常症の治療のポイント

脂質異常症における治療の基本は生活習慣指導であり、総エネルギー摂取量を減らし身体活動量を増やして標準体重の維持を目指す。体重目標値をただちにBMI $<$ 25に設定すべきではなく、3～6ヵ月間で体重やウエスト周囲長の3%減を目標とし、その達成を継続的に維持することが推奨される¹¹。わが国におけるメタボリックシンドロームを対象にし

た積極的保健指導プログラムの成績報告から、3%以上の体重減少で、高TG血症、低HDL-C血症改善が明らかとなった²⁵。また、わが国における肥満患者を対象とした減量治療の成績報告から、3ヵ月間で3%以上の体重減少による酸化LDLの改善²⁷や1年で5%以上の体重減少によるsmall dense LDLの改善も報告されている²⁸。肥満に起因する脂質異常は、減量治療により早期から改善することが見込まれ、これら早期からの効果発現は肥満症患者が治療を継続する動機づけになる。長期的な効果についても研究間の差異はあるが、長期の体重やウエスト周囲長の減少とともにHDL-Cは上昇し、LDL-C、TGは低下する²⁹⁻³²。長期ではプログラム遵守率などによる影響が強くなる傾向にあり²⁹⁻³²、治療へのアドヒアランスを高めることが重要である。

肥満症に合併する一般的な脂質異常症の治療は日本動脈硬化学会による動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022版に基づいて行うことが妥当である¹¹。

1) 食事療法

適正な総エネルギー摂取量のもとで脂肪エネルギー比率を制限することは血清脂質の改善に有効である。糖質の過剰摂取はインスリン分泌を促進し、インスリンはブドウ糖からTGの合成を増やすことで脂肪が蓄積される。肥満に合併した脂質異常症に対する適切なエネルギー配分について統一見解はないが、従来からの脂肪エネルギー比率20～25%、糖質50～60%が推奨される¹¹。血中LDL-C低下には脂肪エネルギー比率の制限が有効であり、高TG、低HDL-C血症では糖質の比率をやや低めに設定することが推奨される。野菜、果物、海藻類、大豆の摂取量を増やすことが推奨されるが、過剰摂取には留意が必要である¹¹。適正な総エネルギー摂取量のもとで飽和脂肪酸・トランス脂肪酸の減少、また飽和脂肪酸の多価／一価不飽和脂肪酸への置換は冠動脈疾患発症予防に有効である¹¹。ただし、飽和脂肪酸摂取の極度な制限は、脳内出血発症と関連する可能性がある。n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量増加には、TG低下や冠動脈疾患発症の抑制が期待できる¹¹。総じて、日本食パターンの食事（The Japan Diet: 肉の脂身や動物脂を控え、大豆、魚、野

菜、海藻、きのこ、果物を取り合わせ、雑穀や未精製穀類を取り入れる食べ方)は、動脈硬化性疾患予防が期待される³³⁾。また、食事療法にフォーミュラ食を取り入れることで、TG値およびHDL-C値の改善が促進されるとの報告がある³⁴⁾。

2) 運動療法

運動療法には有酸素運動とレジスタンス運動があり、脂質代謝改善には有酸素運動が有効である³⁵⁻⁴³⁾。日本人を対象とした系統的レビューにて、もともとよく観察される運動効果はHDL-Cの増加^{35-41, 44)}であり、無作為化比較試験を対象としたメタアナリシスでも有酸素運動によるHDL-C増加が報告されている⁴⁰⁾。運動内容として、中強度以上の有酸素運動(通常速度のウォーキングに相当)を1日合計30分以上を週3日以上(可能であれば毎日)、または週に150分以上実施が推奨される¹¹⁾。また、できるだけ座ったままの生活を避けること(こまめに歩くなど)が推奨される¹¹⁾。座位行動の問題点については第5章「運動療法」p.58参照。筋肉量が低下している高齢者の場合、軽度のレジスタンス運動を併用することも有用である⁴⁴⁾。慣れない運動や激しい運動には、骨関節疾患や心筋梗塞などのリスクもあるため個人の身体活動状況に応じた運動の選択が必要である。

3) 薬物療法

生活習慣改善のみでは脂質管理が不十分な場合、絶対リスクに応じて脂質異常症を是正する薬物療法を考慮する¹¹⁾。高LDL-C血症治療薬としてはスタチンが推奨される。低HDL-C血症を伴う高TG血症は、リスクの重みに応じてフィブラート系薬や高純度EPA製剤⁴⁵⁾などの薬物療法を考慮する。薬物療法開始後は薬物の効果とともに副作用を調べる必要がある。一般的に最初の3ヵ月間は毎月、その後は少なくとも3ヵ月ごとの検査が望まれる¹¹⁾。

4) 禁煙指導

喫煙はHDL-Cの低下、TGの上昇を伴い、他の動脈硬化の危険因子と相乗的に作用する¹¹⁾。動脈硬化性疾患予防の観点から、すべての年齢層に対して

禁煙を勧めるべきである。

3 高血圧

Statement

肥満症では高血圧合併率が高く、肥満を伴う高血圧症では、食事療法や運動療法による3%以上の減量で有意な降圧効果が期待できる。

Grade B Level III

肥満と高血圧

肥満症において合併率の高い疾患のひとつが高血圧である¹⁰⁾。高血圧は心血管病の代表的な危険因子であり、生命予後や健康寿命を保つために肥満症の高血圧の治療・管理は極めて重要である。一方で肥満は高血圧発症の背景因子であり、減量は降圧の主要な治療法である。肥満を伴う高血圧の成因に交感神経系、ナトリウム貯留/食塩感受性、インスリン抵抗性の関与が指摘されている⁴⁶⁾。また、肥満症では睡眠時無呼吸症候群を伴うこともあり、睡眠時無呼吸症候群が高血圧の発症や増悪の原因となることもある。

疫学

国民栄養調査の成績では、肥満者では非肥満者に比較して高血圧の割合が2～3倍多く、若年からの肥満傾向が高血圧進展に関与することが観察されている。また、BMIなどの体格指数で表現した肥満の高血圧進展への寄与率は最大20%程度である。さらに、同程度のBMIでも内臓脂肪が多い者では血圧が高いとする報告があり⁴⁷⁾、地域住民の検討から、ウエスト周囲長は有意な高血圧進展の関連因子であり、この関連はBMIで補正しても保たれ、高血圧進展への寄与はウエスト周囲長がBMIより大きいことが報告されている⁴⁸⁾。

表9-2 成人における血圧値の分類

分類	診察室血圧(mmHg)			家庭血圧(mmHg)		
	収縮期血圧	かつ	拡張期血圧	収縮期血圧	かつ	拡張期血圧
正常血圧	<120	かつ	<80	<115	かつ	<75
正常高値血圧	120~129	かつ	<80	115~124	かつ	<75
高値血圧	130~139	かつ/または	80~89	125~134	かつ/または	75~84
I度高血圧	140~159	かつ/または	90~99	135~144	かつ/または	85~89
II度高血圧	160~179	かつ/または	100~109	145~159	かつ/または	90~99
III度高血圧	≥180	かつ/または	≥110	≥160	かつ/または	≥100
(孤立性)収縮期高血圧	≥140	かつ	<90	≥135	かつ	<85

日本高血圧学会, 高血圧治療ガイドライン2019, ライフサイエンス出版, 2019⁴⁰⁾より

予 防

肥満の進展を抑えることは高血圧の予防につながる。日本人住民 14,078 人を対象とした 15 年間の縦断研究では⁴⁹⁾、非肥満者の BMI ≥ 0.5 増加群での収縮期血圧値 (SBP) の上昇は 6.2 ~ 9.2 mmHg であり、肥満者の BMI ≥ 0.5 増加群での SBP の上昇は 8.8 ~ 21.8 mmHg であることが示された。また、減量の降圧効果は確立されており、大規模臨床試験のメタアナリシスでは 4 ~ 5 kg の減量で有意な降圧を来すことが報告されている⁵⁰⁾。減量には、降圧薬の投与量を減じたり、種々の代謝指標や炎症反応の亢進や血管内皮機能異常の改善をもたらすという成績もあり、高血圧では予後の改善に重要である。

診 療

1) 高血圧の診断¹⁰⁾

① 血圧測定

肥満者の上腕での血圧測定で、もっとも重要な点は適切なサイズのカフ (肥満者用や太腕用など) を用いることである。通常、それぞれのカフに上腕周囲長についての測定可能範囲が記載されている。肥満者の上腕周囲長は通常カフの対象を外れる場合があり、その時は本来の血圧より高く評価され、偽陽性が増えることが知られている。

血圧の測定は、診察室においては、精度が担保された上腕式の医用電子血圧計、電子圧力柱血圧計を用い、カフの位置を心臓の高さに保って測定する。

アネロイド圧力計は構造的に衝撃や経年変化で誤差が生じやすい。測定は 30 分以内のカフェイン含有物の摂取および喫煙がない条件下で、少なくとも 5 分間以上の安静座位の状態後に行う。高齢者、糖尿病合併例などでは適宜、臥位および立位で血圧を測定する。

② 血圧分類

表9-2 に高血圧治療ガイドライン 2019 に示された血圧分類を示す。SBP ≥ 140 mmHg あるいは拡張期血圧 (DBP) ≥ 90 mmHg が高血圧であるが、SBP 130 mmHg 台かつ / または DBP 80 mmHg 台は高値血圧であり、血圧管理の対象となりうる。また、家庭血圧の結果を用いて高血圧の分類を行う。

③ 高血圧の管理

肥満は脳心血管病の危険因子であり、その他の多くの危険因子を合併することも多く、高血圧に対しても適切な治療が求められる。図9-2⁵¹⁾を基に、個々の患者の降圧目標を設定し、その値を患者と共有して積極的に目標達成を図ることが推奨される。

2) 生活習慣の修正¹⁰⁾

肥満症合併高血圧では特に生活習慣の修正は重要であり、減量と適正体重の維持を行う。肥満を伴う高血圧症では、食事療法や運動療法による 3% 以上の減量で有意な降圧効果が期待される。平均体重減 4 kg で SBP は平均 4.5 mmHg 以上、DBP は平均 3.2 mmHg の降圧が期待できる⁵²⁾。高血圧治療におけ

図9-2 年齢・病態別の降圧目標

		診察室血圧	家庭血圧
75歳未満	目標	130/80mmHg未満	125/75mmHg未満
	ただし、以下の病態では、右の値を目標とする ●脳血管障害 (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり、または未評価) ●尿蛋白陰性のCKD	140/90mmHg未満 130/80mmHg未満への降圧は個別に判断	135/85mmHg未満 125/75mmHg未満への降圧は個別に判断
75歳以上	目標	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満
	ただし、以下の病態では、右の値を目標とする ●脳血管障害 (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし) ●冠動脈疾患 ●尿蛋白陽性のCKD ●糖尿病 ●抗血栓薬内服中	忍容性があれば 130/80mmHg未満	忍容性があれば 125/75mmHg未満

日本高血圧学会. 高血圧診療ガイド2020. 文光堂, 2020.⁵¹⁾より

る生活習慣の修正については、「高血圧治療ガイドライン2019」¹⁰⁾を参照されたい。

3) 薬物療法¹⁰⁾

高血圧治療ガイドライン2019では、降圧薬治療全般において、積極的適応がない場合にはARB、ACE阻害薬、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬のいずれかを第一選択薬として推奨している。糖代謝異常/インスリン抵抗性改善の面からはARB、ACE阻害薬が考慮される。CASE-J⁵³⁾では、ARBカンデサルタン群はCa拮抗薬アムロジピン群にくらべて糖尿病の新規発症は有意に低率であり、抑制効果はBMI \geq 25の肥満群で顕著であった。肥満を伴う高血圧では治療抵抗性高血圧が稀ではなく、ARB、ACE阻害薬で十分な降圧が得られない場合は、長時間作用型Ca拮抗薬またはサイアザイド系利尿薬(常用量の半量)の併用を積極的に考慮する。配合剤が使用可能な場合は配合剤の使用が推奨される。

4 高尿酸血症・痛風

肥満と高尿酸血症

肥満症患者では高率に高尿酸血症の合併が認められる。健常人においても内臓脂肪面積と血清尿酸値および24時間尿中尿酸排泄量とのあいだには正の

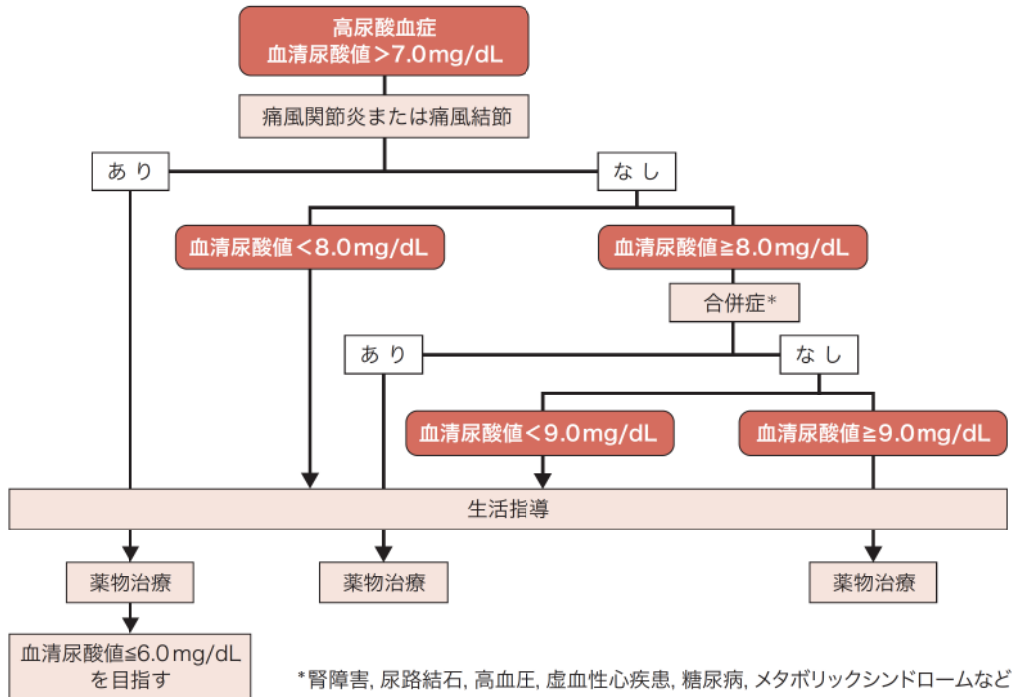
Statement

1. 食事・運動・薬物療法による血清尿酸値の管理を行う。 **Grade>A** **Level>III**
2. 高尿酸血症の治療目的は、痛風関節炎、尿路結石などの発症および進展を予防することである。痛風関節炎を発症した症例や痛風結節を認める症例は、血清尿酸値を6.0mg/dL以下に維持することが望ましい。 **Grade>A** **Level>II**
3. 3%以上の減量で有意な尿酸値の低下が期待できる。 **Grade>B** **Level>II**
4. 1日30分以上の有酸素運動が有用である。 **Grade>B** **Level>III**

相関が、尿酸クリアランスとは負の相関がみられる⁵⁴⁾。その機序のひとつとして、尿酸トランスポーター1 (URAT1)を介した尿酸再吸収亢進があげられる。URAT1は主として腎尿細管に分布し尿酸再吸収に関与しており、肥満症・メタボリックシンドローム患者においては、インスリン抵抗性によりURAT1が活性化され高尿酸血症が促進されると考えられている⁵⁵⁾。一方、内臓脂肪型肥満者の約40%に尿酸産生過剰型を認めることも報告されている⁵⁶⁾。

高尿酸血症・痛風の治療目的は、痛風関節炎、尿路結石などの発症および進展を予防することである。

図9-3 高尿酸血症の治療指針



日本痛風・尿酸核学会ガイドライン改訂委員会, 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版, 診断と治療社, 2018, p.116.⁵⁶⁾より
改変

①痛風関節炎または痛風結節の既往がある症例, ②痛風関節炎・痛風結節の既往がなく血清尿酸値 ≥ 8.0 mg/dL かつ合併症がある症例, ③血清尿酸値 ≥ 9.0 mg/dL の症例では薬物療法を考慮する。上記以外で血清尿酸値 > 7.0 mg/dL では生活指導のみで経過を観察する。痛風関節炎・痛風結節を認める症例では血清尿酸値 < 6.0 mg/dL とすることが望ましい(図9-3)⁵⁷⁾。

食事療法・運動療法

6ヵ月間の生活指導による3%の体重減少で血清尿酸値の有意な改善が認められたことが報告されている⁵⁸⁾。肥満症に対する食事療法は、第5章2「食事療法」で述べられている通り、標準体重と身体活動量から1日のエネルギー所要量を算定する。減量が得られない場合は超低エネルギー食(VLCD)も考慮されるが、VLCDでは一過性に血清尿酸値が上昇することがあるため注意を要する⁵⁹⁾。アルコール摂取は内因性プリン体分解の亢進^{60,61)}、アルコール飲料中に含まれるプリン体の負荷⁶²⁾などの機序に

より血清尿酸値を上昇させる。特にビールはプリン体を多く含み、他の酒類より高エネルギー飲料であるため肥満を助長する可能性がある。また、果糖入り飲料も肥満、高尿酸血症のリスクを上昇させる⁶³⁾。

過度のレジスタンス運動は、プリンヌクレオチド分解が亢進して尿酸産生が増加し、血清尿酸値が上昇するため避ける。有酸素運動は血清尿酸値に影響せず、メタボリックシンドロームの種々の病態を改善する。10分以上の有酸素運動を1日合計30分以上行うことが有効である。なお、運動療法を指導する前に心機能の評価をすることが望まれる。

食事および運動療法を組み合わせると、より効果的である。

薬物療法

食事および運動療法でも血清尿酸値の有効な低下が得られない場合には、薬物療法を追加する。尿酸降下薬は尿酸生成抑制薬、尿酸排泄促進薬、尿酸分解酵素薬の3つのカテゴリーに分類される。

尿酸生成抑制薬としては、キサンチン酸化還元酵

素 (XOR) 阻害薬であるアロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットがあげられる。尿酸排泄促進薬としては尿酸再吸収阻害薬であるベンズブロマロン、プロベネシドや選択的尿酸再吸収阻害薬 (URATI 選択的) であるドチヌラド、作用機序詳細不明のブコロームがあげられる。

高尿酸血症の病型は腎負荷型 (従来の尿酸産生過剰型)、尿酸排泄低下型、および混合型に大別され、従来は腎負荷型には尿酸生成抑制薬を、尿酸排泄低下型には尿酸排泄促進薬を使用することが推奨されていたが、近年、尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬の併用療法の有用性や、尿酸排泄低下型にも尿酸生成抑制薬が有効であるという報告もなされてきている⁶⁴⁾。

尿酸排泄促進薬は、中等度以上の腎障害では作用が減弱し、尿路結石の既往・保有例では、これらの合併症を増悪させるため、尿酸生成抑制薬を用いる。上記にあてはまらない症例で尿酸排泄促進薬を使用する際も、尿路結石予防のために十分な水分摂取を行い、尿をアルカリ化させるための食品摂取の指導を同時に行うことが望ましい。

5 冠動脈疾患

Statement

1. 肥満による内臓脂肪、異所性脂肪の蓄積は、動脈硬化を進展させ、心筋梗塞・狭心症の発症リスクを増加させる。 **Level** I
2. 生活習慣の改善による適正体重の維持、肥満の是正は、内臓脂肪蓄積の是正とともに、心筋梗塞・狭心症のリスクを減少させる。 **Grade** A **Level** I

肥満と動脈硬化性心臓血管病

動脈硬化性心臓血管病 (atherosclerotic cardiovascular disease: ASCVD) には、動脈硬化で起こる急性冠症候群、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、血管形成術の施行、末梢動脈疾患、大動脈瘤などが含まれる⁶⁵⁾。

米国のガイドラインでは、ASCVD に合併し予後に影響する慢性心不全、心房細動、心臓突然死を ASCVD に包括して述べることが多く⁶⁵⁾、本稿もこれに準ずる。

肥満が、加齢、喫煙、脂質異常症、高血圧、糖尿病などとは独立した心筋梗塞・狭心症の危険因子であることが、1983年 Framingham 研究で示された⁶⁶⁾。2015年2月までの95コホートのメタアナリシスでは、冠動脈疾患の年齢調整発症ハザード比 (HR) は、BMI ≥ 25 で、男性 1.22 (95%信頼区間 [CI] 1.12 ~ 1.32)、女性 1.20 (1.12 ~ 1.29)、BMI ≥ 30 で、男性 1.60 (1.43 ~ 1.79)、女性 1.61 (1.42 ~ 1.82) であった⁶⁷⁾。日本を含む東アジアと南アジアの Asia Cohort Consortium でも、BMI ≥ 25.0 は、心臓血管死、冠動脈死、虚血性脳卒中の危険因子であった⁶⁸⁾。

局所的な体脂肪分布の違いは ASCVD の発症予測に有用である。ウエスト周囲長や内臓脂肪面積で診断される内臓脂肪型肥満は、BMI ≥ 25 の有無にかかわらず ASCVD の発症基盤になることが初めてわが国で報告され⁶⁹⁾、国際ワーキンググループで追認された⁷⁰⁾。2021年4月改訂の米国心臓協会 (AHA) による肥満と心血管疾患に関するステートメントでは、BMI に加えて局所的な体脂肪分布を、肥満関連心血管合併症の危険因子として評価すべきとしている⁷¹⁾。

内臓脂肪型肥満に関連する冠危険因子の個数から判定するメタボリックシンドロームは、ウエスト周囲長、内臓脂肪面積単独の判定よりも、冠動脈疾患予測能が高い。吹田研究では、ウエスト周囲長の心筋梗塞+脳卒中の年齢調整 HR は、男性 (85 cm 以上、日本基準) では有意ではなく、女性 (90 cm 以上) で 1.64 (1.09 ~ 2.46) と有意に大きかった⁷²⁾。メタボリックシンドロームの ASCVD の年齢調整 HR は、男性は 65 歳未満でのみ有意で (HR 2.92, 95% CI 1.54 ~ 5.55)、女性は 65 歳未満 (HR 5.39, 95% CI 1.82 ~ 15.98, P = 0.002)、65 歳以上 (HR 1.83, 95% CI 1.05 ~ 3.18) いずれも有意に大きかった⁷²⁾。久山町研究でも、メタボリックシンドローム (ウエスト周囲長: 男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 80 cm) の冠動脈疾患の年齢調整 HR は、男性で 1.94 (95% CI 1.19 ~ 3.17)、女性で 2.86 (95% CI 1.56 ~ 5.24) と有意に大きく、メタボリックシンドロームの因子 (血

圧高値、高トリグリセライド血症、低 HDL-C 血症、高血糖)の個数とともに HR が増加した⁷³⁾。わが国の 10 のコホートを含めた統合解析 (29,288 名, 40 ~ 74 歳)で、メタボリックシンドロームの因子 (血圧高値、高トリグリセライド血症、低 HDL-C 血症、高血糖)がある場合はそうでない場合とくらべ、非肥満でも肥満と同様に、心臓血管病 (冠動脈疾患、脳卒中)の性・年齢調整 HR が増えることが示された⁷⁴⁾。

異所性脂肪、すなわち脂肪肝や脂肪筋は、インスリン分泌障害やインスリン抵抗性に伴う糖脂質代謝異常を惹き起こし、ASCVD の基盤となる^{70, 71, 75)}。心臓周囲脂肪はアディポサイトカインの供給源となり、血管内プラークの増大、不安定化に関わると想定される⁷⁶⁾。

欧米を中心に、肥満を「代謝疾患を合併しない肥満 (metabolically healthy obesity : MHO)」と「代謝疾患を合併する肥満 (metabolically unhealthy obesity : MUO)」に分ける考えも以前から提唱されている⁷⁷⁾。わが国の保険診療のデータベースを用いた解析では、MHO かつ内臓肥満があると、非肥満・非内臓肥満にくらべ、心筋梗塞・狭心症の HR が上昇すると報告されている⁷⁸⁾。

冠動脈疾患の二次予防患者を対象としたメタアナリシスでは、非肥満にくらべて肥満が良好な予後を示す (obesity paradox)⁷⁹⁻⁸¹⁾。高齢化に伴うやせ、フレイルが交絡している可能性がある⁸²⁾。26 試験の急性冠症候群患者のメタアナリシスでは、過体重から高度肥満は、非肥満例にくらべ全死亡率は低く⁷⁹⁾、また 11 試験の冠動脈形成術後症例のメタアナリシスでも、BMI \geq 25.0 で予後良好で、BMI < 18.5 でもっとも予後が悪かった (vs BMI 22.5 ~ 24.9)⁸³⁾。二次予防患者で非肥満は予後不良のため治療介入における肥満評価は慎重であるべきだが、冠動脈疾患病初期における肥満の関与を否定するものではない。

肥満 (BMI \geq 25) は、心不全の危険因子である ASCVD、高血圧症、心肥大、心房細動それぞれの危険因子であり、心不全発症の HR を増加させる^{84, 85)}。BMI \geq 25 とは対照的に、内臓脂肪型肥満は心不全の予測因子とならないとする報告が多い^{86, 87)}。心臓周囲脂肪量が BMI \geq 25 より強く心不全に関与する⁷¹⁾、あるいは BMI が身体能力 (physical fitness) 低下に

よる左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction) と強くリンクするなどの理由が推定されている^{88, 89)}。心不全にも "obesity paradox" がある。すなわち、肥満 (BMI \geq 25 または \geq 30) や内臓脂肪型肥満で心不全症例の生命予後がよく、左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction) で顕著とするものである⁸⁵⁾。また、75 歳以上の心不全例で BMI \geq 25 の生命予後がよいと報告されている⁹⁰⁾。一方、MHO かつ内臓肥満では、非肥満・非内臓肥満にくらべ、心不全の HR が上昇すると報告されている⁷⁸⁾。理由は不明だが、心臓周囲脂肪量と除脂肪体重 (骨格筋、骨、臓器重量) の多さが高度心不全患者の生命予後改善と関連する⁷¹⁾。以上、心不全の発症や生命予後に及ぼす肥満の影響の評価はさらに検討が必要である。

肥満は、短期および長期に心房細動の発症を増加させる⁹¹⁻⁹³⁾。米国 Women's Health Study の新規心房細動の多変量調整 HR (平均年齢 54.6 歳、平均 12 年間) は、BMI \geq 25 で 1.22 (95% CI 1.02 ~ 1.45)、BMI \geq 30 で 1.65 (95% CI 1.36 ~ 2.00) であった⁹²⁾。新潟市の健診データ (平均 59 歳) では新規心房細動の性・年齢調整 HR は、BMI \geq 25 で 1.64 (95% CI 1.26 ~ 2.15) であった⁹³⁾。浜松市の人間ドックの新規心房細動の多変量調整 HR (5.5 年観察) は、BMI \geq 25 では男女とも有意でなく、男性では BMI \geq 25 の有無にかかわらずウエスト周囲長 \geq 85 cm で有意に大きく (BMI < 25: 1.46, BMI \geq 25: 1.53)、女性では、BMI \geq 25 のとき有意であった (BMI \geq 25: 3.19)⁹⁴⁾。63 試験のメタアナリシスによる心房細動新規発症の 1 標準偏差増加ごとのオッズは、BMI (1.22, 95% CI 1.17 ~ 1.27) やウエスト周囲長 (1.32, 95% CI 1.25 ~ 1.41) にくらべ心臓周囲脂肪量 (2.61, 95% CI 1.89 ~ 3.60) で大きかった⁹⁵⁾。日本人での解析では、心臓周囲脂肪量は 65 歳未満の心房細動発症に関与しており⁹⁶⁾、治療抵抗性因子であるとされる⁹⁷⁾。

肥満は、心臓血管死の半分を占める突然死の危険因子である⁷¹⁾。BMI が 5 上昇すると 16% 突然死が増加する⁹⁸⁾。内臓脂肪型肥満⁹⁹⁾ や心臓周囲脂肪量⁷¹⁾ は、BMI と独立して突然死を増やす。肥満による解

剖学的要因（左心肥大，左室拡張，心筋線維化），交感神経活性化，電気生理学的異常（致死性不整脈の基質など）の関与が示唆される^{71, 100}。肥満は，内臓脂肪型肥満あるいは心臓周囲脂肪蓄積とともに，ASCVD，心房細動，心不全を介して間接的に，また直接的に致死性不整脈を惹起している可能性がある⁷¹。

内科的減量による肥満是正の 心血管イベント抑制効果

減量を目指した行動療法は，食事療法，運動療法が主体である。グラフ化体重日記による体重変化の可視化や咀嚼回数記録による満腹感の達成など，実践的減量プログラムが有効である¹⁰¹。しかし，内科的減量でASCVD発症が減少するというエビデンスは乏しい^{6, 71}。肥満糖尿病患者5,145名でのLook Ahead試験（観察期間中央値9.6年）によれば，強化生活習慣介入は，体重や代謝マーカーは改善する

が心臓血管病を減らさなかった⁶。ただし，post hoc解析において，10%以上の減量を達成できた群では心臓血管病（心臓血管死，心筋梗塞，脳卒中，狭心症入院）の減少が認められた¹⁰²。肥満における内科的減量の効果を検証した54試験のメタアナリシスでは，全死亡は減少するが（リスク比0.82，95% CI 0.71～0.95），心血管死（0.93，95% CI 0.67～1.31）は有意でなかった¹⁰³。減量で心不全の生命予後が改善されるというエビデンスは乏しいが，運動耐容能などのQOLは明らかに改善する^{71, 84, 88, 89}。減量は心房細動の発生を抑制し，洞機能維持に有効である^{104, 105}。10%の減量は3%未満の減量にくらべて5年後の心房細動患者の洞調律維持率が6倍になると報告されている¹⁰⁴。

減量・代謝改善手術による 肥満是正の心血管イベント抑制効果

減量・代謝改善手術は，糖尿病や肥満関連疾患の



膵臓・冠動脈における異所性脂肪

肝臓や骨格筋など非脂肪組織への脂肪蓄積を異所性脂肪とよび，これら臓器における異所性脂肪の病態生理学的意義は明らかにされつつある。一方，膵臓や冠動脈における脂肪蓄積は近年検討され始めた新たな異所性脂肪といえる。

膵臓における異所性脂肪は，組織学的には脂肪細胞浸潤や細胞内脂肪滴で評価され，CTやMRIなどの画像検査によっても評価される。膵臓における異所性脂肪は，非糖尿病患者における膵臓切除術後の血糖コントロールの悪化¹，2型糖尿病患者における経時的なインスリン分泌能の低下²に関わることから，病態増悪因子として関与している可能性がある。

さらに，難治性冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者において，冠動脈CT画像のCT値を用いた冠動脈壁の解析により，CT値の低いトリグリセライド蓄積を疑う領域が血管中膜領域を中心に認められることが報告された³。これは，2型糖尿病患者に特徴的な枯れ枝状の難治性冠動脈疾患の本態が血管中膜における異所性脂肪蓄積であり，高コレステロール血症患者でみられる内膜を中心とする粥状動脈硬化とは病態が異なることを示唆するものである。

2型糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬の投与が，肝臓

のみならず膵臓における異所性脂肪の減少に寄与する可能性も報告されており⁴，今後，SGLT2阻害薬のみならず，GLP-1受容体作動薬，PPAR α 作動薬などによる治療の介入前後において，膵臓や冠動脈壁における脂肪蓄積と病態の変化を評価することで，異所性脂肪軽減による新たな治療への展開も期待される。

文献

- 1) Ishibashi C, et al. Glucose Intolerance After Pancreatectomy Was Associated With Preoperative Hemoglobin A1c, Insulin Resistance, and Histological Pancreatic Fatty Infiltration. *Pancreas*. 2018; 47: e48-e50. PMID: 29995705
- 2) Ishibashi C, et al. Pancreatic fat is related to the longitudinal decrease in the increment of C-peptide in glucagon stimulation test in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2020; 11: 80-87. PMID: 31240874
- 3) Kozawa J, et al. Intractable Coronary Artery Disease in a Patient With Type 2 Diabetes Presenting With Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy. *Diabetes Care*. 2019; 42: 983-986. PMID: 30862655
- 4) Horii T, et al. Amelioration of pancreatic fat accumulation in Japanese type 2 diabetes patients treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a retrospective study. *Obes Sci Pract*. 2021; 7: 346-352. PMID: 34123402

転帰を劇的に改善する¹⁰⁶⁾。減量・代謝改善手術は、内科的減量にくらべ心臓血管病の発症を減らすというエビデンスが多いが¹⁰⁷⁾、減量・代謝改善手術で減量の程度が大きいことが最大の理由とされている(内科 5～10 kg vs 手術 10～40 kg)¹⁰⁸⁾。減量・代謝改善手術の長期的有効性の検証では、心不全リスクを減らすは、心筋梗塞を減らさない¹⁰⁹⁾、長期的有効性についてのさらなる検証がまたれる。

肥満を是正する新規薬物療法と動脈硬化性心臓血管病

糖尿病治療薬 GLP-1 受容体作動薬と SGLT2 阻害薬は、いずれも減量効果があり、全死亡、心臓血管死を減少させる¹¹⁰⁾。SGLT2 阻害薬は糖尿病患者で心不全入院と全死亡を減少させるが、ASCVD は減らしないと報告された^{111, 112)}。SGLT2 阻害薬は、糖尿病の有無にかかわらず心不全を減少させると報告されている¹¹³⁾。SGLT2 阻害薬による心不全と心房細動/心房粗動の相対的リスク低下は BMI の程度にかかわらず認められるが、絶対的リスク低下は肥満 2 型糖尿病患者 (BMI ≥ 30) で大きい可能性が指摘されている¹¹⁴⁾。GLP-1 受容体作動薬の減量効果は大きく、非糖尿病患者の肥満症治療薬として注目される^{115, 116)}。リラグルチドは、複合心血管アウトカム、全死亡、心血管死を減少させ (LEADER 試験)¹¹⁷⁾、セマグルチドは複合心血管アウトカム、非致死性脳卒中の発生を減少させた (SUSTAIN-6 試験)¹¹⁸⁾。77 試験のメタアナリシスでは、GLP-1 受容体作動薬は、全死亡 (HR 0.89, $p = 0.02$)、心血管死 (HR 0.86, $p = 0.02$) を減少させた¹⁶⁾。心筋梗塞 (HR 0.92, 95% CI 0.83～1.01, $p = 0.092$)、脳卒中 (HR 0.88, 95% CI 0.76～1.02, $p = 0.097$) は有意でなかった。同じ GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチドやエキセナチドは心血管イベントを減少させなかった。異なる GLP-1 受容体作動薬の試験のいずれも、HbA1c の改善、体重減少、収縮期血圧の低下、減量がみられた。新たなインクレチン関連薬、GIP 受容体と GLP-1 受容体の共受容体作動薬チルゼパチドは、肥満 2 型糖尿病においてセマグルチドよりも HbA1c 低下量 (開始時平均 8.28%, チルゼパチド 5

～15 mg 群で -2.01～-2.30% ポイント vs セマグルチド 1 mg 群で -1.86% ポイント)、体重減少量 (開始時平均 93.7 kg, チルゼパチド 5～15 mg 群で -7.6～-11.2 kg, セマグルチド 1 mg 群で -5.7 kg) が大きかったと報告されている¹¹⁹⁾。チルゼパチドの心血管疾患アウトカム試験 (SURPASS-CVOT) の報告は 2024 年 10 月に予定されている¹²⁰⁾。

6 脳梗塞・一過性脳虚血発作

Statement

1. 肥満は脳梗塞の危険因子であり、内臓脂肪肥満の評価がその指標となりうる。 Level > II
2. 肥満に合併する高血圧、脂質異常症、糖尿病の治療は脳梗塞予防に有効である。 Grade > A Level > I

肥満は脳梗塞発症の独立した危険因子か

肥満者において脳梗塞(虚血性脳卒中)が多いとする報告は古くから多数存在する^{66, 121-126)}。若年期の肥満はその後の脳梗塞のリスクを上昇させる¹²⁷⁻¹²⁹⁾。肥満の指標としてもっとも一般的な BMI を用いた場合、年齢・高血圧・脂質異常症・糖尿病などの他の危険因子で補正してもなお BMI 高値群で脳梗塞発症が有意に増加したとする大規模観察研究¹³⁰⁾が存在する一方で、同様に補正することで BMI 上昇の影響が有意差を失ったとする報告^{123, 131, 132)}もまた複数みられることから、BMI と脳梗塞発症の直接的な関連は不明瞭である。

高血圧・喫煙・糖尿病・身体活動度などの補正を加えることにより、脳卒中または一過性脳虚血発作の発症に対する BMI の関連は消失したが、ウエスト周囲長やウエストヒップ比は依然として強い関連がみられたとの報告がある¹³³⁾。ウエストヒップ比高値と脳梗塞発症の有意な関連は BMI で補正してもなお残存することも複数の研究によって示されており¹³⁴⁻¹³⁸⁾、内臓脂肪肥満の重要性が強く示唆されるが、高血圧や糖尿病などでの補正追加により有意

差を失ったとする報告もある¹³⁷⁾。糖尿病患者を対象とした多数例の解析では、BMIと脳梗塞発症リスクが逆相関したとの報告がある¹³⁹⁾。以上の結果から、肥満は脳梗塞の危険因子であるが、BMIより内臓脂肪肥満の指標がより密接に関係し、高血圧や糖尿病など合併症の寄与が大きいと考えられる。

肥満症治療の脳梗塞予防に対する効果

肥満症は肥満に起因ないしは関連して発症する健康障害の存在をもって診断される。高血圧は脳梗塞の発症に対し最大の危険因子であり、降圧療法の脳卒中再発予防における有効性は確立している^{140, 141)}。脂質異常症および糖尿病も各々脳梗塞の独立した危険因子であり、高コレステロール血症治療薬であるスタチンが脳卒中の発症予防に重要であることもまた確立されている¹⁴²⁾。糖尿病治療薬としては、チアゾリジン薬^{143, 144)}やGLP-1受容体作動薬^{118, 145)}が脳卒中を中心とする血管イベントの発生を抑制したとの報告がある。2型糖尿病患者を対象としたJ-DOIT3試験では、これらの疾患を厳格に管理した強化療法群において脳血管イベントのハザード比は0.42と大きく低下した¹²⁾。

脳梗塞発症抑制を目的として、肥満症例における減量の直接的な有用性を示した研究の数は少ない。肥満2型糖尿病患者を対象に、運動およびカロリー制限による減量の厳格指導を実施し、心血管イベントの発生を約10年間追跡したLook AHEAD試験では、減量率は介入群6.0%、対照群3.5%で、脳血管イベントに差を認めなかった⁶⁾。高リスク肥満患者(8割以上が糖尿病)を対象に肥満症治療薬シブトラミン(本邦未承認)を投与し心血管イベントの発生を平均3.4年間追跡した試験では、シブトラミン群でlead-in期間終了後最大1.7kg体重が減少(プラセボ群は0.7kg増加)し、脳卒中のリスクが有意に増加した¹⁴⁶⁾。いずれの結果も対照との減量達成の差が小さかったことには留意を要する。一方で、肥満外科手術による減量は、最大20年間の観察で脳卒中の発症を有意に減少させたとする北欧の報告をはじめ¹⁰⁷⁾、メタアナリシスにおいて脳卒中リスクの有意な低下が報告されている^{147, 148)}。

脳梗塞発症後の予後と肥満の関係については議論があり、BMI高値で不良とする結果^{124, 149)}と、逆に過体重や肥満で良好とする結果^{150, 151)}が併存する。急性脳梗塞後の死亡に関する6研究のメタアナリシスでは、正常群に対し肥満群のハザード比が0.75と有意に低く¹⁵²⁾、「obesity paradox」が複数の研究で報告されているが、多くはBMIに基づく観察研究であり、高齢者でBMIと体脂肪率が乖離しやすい点など方法論上の限界が指摘されている¹⁵³⁾。

7 非アルコール性脂肪性肝疾患

Statement

1. 食事や運動療法による体重減少はNAFLDの肝機能および組織像を改善する。
Grade A Level II
2. 運動療法単独でもNAFLD患者の肝機能、肝脂肪化を改善する。
Grade B Level II

概念

非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)は罹患者数が最多の慢性肝疾患である。わが国では30歳代以上の男性の30%以上が罹患しており、約2,000万人の罹患者がいると推測されている^{154, 155)}。NAFLDは肥満症関連疾患であり、おもにメタボリックシンドロームに関連する諸因子とともに、組織診断あるいは画像診断にて脂肪肝を認める病態である。NAFLDのうち1~2割の症例は非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)とよばれる進行性の脂肪肝であり、肝硬変・肝細胞がんへと進展し得る。糖尿病合併NAFLDはその半数以上がNASHであり、高リスク群に分類される。アルコール性肝障害、ウイルス性肝疾患、薬物性肝障害など他の肝疾患はNAFLDから除外する¹⁵⁴⁾。肝臓の脂肪沈着は組織学的に5%以上を有意とするが、一般的な画像診断(超音波検査, CT, MRI)では肝臓の20%以上に脂肪沈着が起こらないと脂肪肝と診断するのは困難で

ある点に注意が必要である。NASHの肝硬変のなかには、進展とともに脂肪変性が消失するいわゆる burned-out NASH を呈するものもある。

GWAS 研究により NAFLD の疾患感受性遺伝子としてさまざまなものが報告されている。なかでも *PNPLA3* (*patatin-like phospholipase domain-containing 3*) の I148M 変異 (rs738409 C/G) は複数の GWAS 研究で NAFLD の疾患感受性遺伝子であることが報告されている¹⁵⁶⁾。*PNPLA3* の遺伝子多型 (rs738409) のマイナーアレル保有者は NAFLD を発症しやすい。日本人は *PNPLA3* マイナーアレルを保有している割合が欧米に比べ数倍高く、実に7割以上の人口がマイナーアレル (G) 保有者であり、マイナーアレルホモ (G/G) が一般人口の20%に存在する¹⁵⁷⁾。マイナーアレル保有者は NAFLD の発症のみならず進展が早く、肝細胞がん発生率も高い¹⁵⁸⁾。日本人は NAFLD を罹患しやすい民族であり、NAFLD の発症、進展に注意が必要である。

予 後

NAFLD の生命予後にもっとも関連する病理所見は、肝線維化進展度であるため、これに応じて経過観察法・治療法を考慮すべきである¹⁵⁹⁾。近年の複数の疫学的検討により、肝線維化の進展度に応じて、肝疾患関連死のみならず、全体の死亡率も上昇していくことが示されている^{159, 160)}。肝疾患関連死以外にもっとも注意すべき予後因子は心血管疾患イベントである。また、他臓器がんの発症にも注意を要する¹⁶¹⁾。

診 断

NAFLD の診断は脂肪肝の存在、他の慢性肝疾患の除外 (ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎など)、問診による飲酒量の確認 (エタノール換算で男性 30 g/日未満、女性 20 g/日未満) によってなされる¹⁵⁴⁾。NAFLD から NASH を診断するためには肝生検による組織診断が必要である。しかしながら、わが国だけでも約 2,000 万人いると考えられている NAFLD 患者全員に肝生検を行うことは医療経済的、倫理的

に問題がある。そこで、NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 では 2 ステップアルゴリズムを提唱している¹⁵⁴⁾。すなわち、非侵襲的診断によって高リスク群を絞り込み、肝生検の対象者を絞り込む試みである。具体的には FIB-4 index (年齢、血小板数、AST, ALT より計算)¹⁶²⁾ や NAFLD fibrosis score (年齢、BMI、耐糖能異常の有無、AST/ALT、血小板数、アルブミン値により計算)¹⁶³⁾ といったスコアリングシステムを用いて高リスク群を絞り込み、消化器専門医へ紹介し、消化器専門医ではエラストグラフィ (超音波、MRI) を用いて高リスク群をさらに絞り込み肝生検の必要な症例を決めていく方法である。

近年の画像診断法の進歩により、肝硬度の測定、肝臓脂肪定量が可能となっている。肝硬度測定については、2018 年秋より超音波エラストグラフィが保険収載されている。肝臓脂肪定量については超音波の減衰を定量する方法と MRI によってプロトン密度を測定する PDFP 法が用いられている。通常の超音波検査や MRI では肝臓脂肪が 20% を超えないと検出できないのに対し、近年の新しい脂肪定量方法では正常肝臓上限の 5% の肝脂肪量を検出可能となっている。これらの画像検査法は非侵襲的であり、今後、肝生検に取って代わる NAFLD 診断方法として定着していくものと期待されている。

治 療

食事や運動療法による体重減少は NAFLD の病態を改善する^{164, 165)}。7% 以上の減量により肝臓の組織学的改善 (肝脂肪化、炎症) が期待でき、10% 以上の減量で肝臓線維化も改善される¹⁶⁶⁾。そのため、NAFLD 患者では 7% 以上の減量を目標としている¹⁶⁷⁾。しかしながら 7% 以上の減量達成率は 18% と低く、生活習慣への介入には注意を要する¹⁶⁸⁾。運動療法では有酸素運動とレジスタンス運動がともに有効である。メタアナリシスによると、レジスタンス運動はエネルギー消費量が有酸素運動に比べて低いにもかかわらず、同様に NAFLD 患者の肝脂肪化を改善することが報告されている¹⁶⁹⁾。男性の場合は有酸素運動が、女性の場合はレジスタンス運動が NAFLD の改善に有用である。

現在世界中の製薬企業がしのぎを削って NAFLD 治療薬開発を行っているが、2022年4月現在、NAFLD の特異的治療薬はない。NAFLD にはメタボリックシンドロームの諸因子が合併していることが多く、基礎疾患（糖尿病、脂質異常症、高血圧症）がある場合はそれぞれの基礎疾患の治療が NAFLD の病態改善に有効である。糖尿病合併 NAFLD は半数以上が NASH である。高リスク群である糖尿病合併 NAFLD は積極的な糖尿病治療が推奨される。ピオグリタゾン RCT にて有効性が確認されており、NAFLD の組織学的改善がみられる^{170,171}。また、エビデンスはまだ少ないが SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬も糖尿病合併 NAFLD への有用性が示されており、種々の治験も進行中である^{172,173}。脂質異常症治療薬としてはスタチンの NAFLD 患者への投与が肝機能および肝組織像を改善したという報告がある¹⁷⁴。ただし、スタチンは肝機能障害を有するかまたはその既往がある者に対しては慎重投与となっている。そのほかに、国内で認可された選択的 PPAR α モジュレーターであるペマフィブラートは国内治験のサブ解析で肝機能改善を認めている¹⁷⁵。また、最近わが国で行われた臨床第 II 相試験でペマフィブラートが肝硬度を改善することが報告された¹⁷⁶。

基礎疾患のない NAFLD 患者にはビタミン E の投与が推奨されている¹⁵⁴。NAFLD に対する保険適用はないが、ビタミン E の長期投与によって線維化進展、NAFLD 患者の死亡、肝移植、非代償性肝硬変への移行が有意に抑制されたことが報告されている¹⁷⁷。

8 女性の肥満

肥満妊婦

1) 定義

肥満による何らかのリスク上昇を伴う肥満妊婦について、どの程度以上の BMI と定義するか、わが国において議論するのに十分な学術的知見は乏しい。日本肥満学会では、BMI ≥ 25 を一般的な肥満の定義としていること、日本産科婦人科学会・日本産婦

Statement

肥満妊婦は妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、帝王切開分娩、巨大児などのリスクが高い。 **Level I**

人科医会の産婦人科診療ガイドライン産科編 2020 においても同様の見解であることから¹⁷⁸、妊娠前の BMI ≥ 25 を肥満妊婦の定義とする。ただし、初期の妊婦体重は妊娠悪阻の影響を受けている可能性があるため、問診による妊娠前体重を用いて BMI を算定する¹⁷⁸。2021年に日本産科婦人科学会から出された「妊婦の体重増加指導の目安」¹⁷⁹では、日本肥満学会の高度肥満症の定義に準じて、 $25 \leq \text{BMI} < 30$ の妊婦を肥満 (1 度)、BMI ≥ 30 を肥満 (2 度以上) と分類している。海外では BMI ≥ 30 の女性を肥満 (obesity) とし、 $25 \leq \text{BMI} < 30$ は overweight とし取り扱っている^{180,181}。わが国と海外では肥満妊婦の定義が異なることに留意する。

2) 合併症

日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会の産婦人科診療ガイドライン産科編 2020 では「肥満女性は妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、帝王切開分娩、巨大児などのリスクが高い (推奨グレード B)」と記載している¹⁷⁸。日本人妊婦 97,157 人の調査で、 $25 \leq \text{BMI} < 30$ 、BMI ≥ 30 の妊婦は、標準体重の妊婦にくらべて、妊娠高血圧症候群 (オッズ比 [OR] 2.4, 3.7)、妊娠糖尿病 (OR 2.9, 6.6)、巨大児 (OR 2.6, 4.6)、帝王切開 (OR 1.5, 2.0) の発生率が高かったと報告されている¹⁸²。妊娠末期の胎児死亡が増え¹⁸³、神経管閉鎖障害児のリスクが増える¹⁸⁴。

また、肥満妊婦は分娩時、とりわけ帝王切開時において血栓塞栓症の高リスク群であり、リスク評価を行い、必要に応じて抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法による予防を行う^{178,181}。

3) 栄養指導

妊娠高血圧症候群 (当時の名称は妊娠中毒症) の予防を目的とした「妊娠中の適切な体重増加の推奨」が 1999 年に日本産科婦人科学会から公表された¹⁸⁵。

しかし、体重増加の推奨値が妊娠による生理的な体重増加値を下回っている可能性が危惧されること、さらに同指針による妊娠高血圧症候群の予防効果を支持する新たなエビデンスが乏しいことから、歴史的な役割を終えたと判断され2019年に推奨が取り下げられた¹⁸⁶⁾。

一方、厚生労働省は、日本産科婦人科学会の推奨とは別に、2006年の「健やか親子21」において「妊娠全期間を通しての推奨体重増加量」を発表した¹⁸⁷⁾。日本肥満学会も肥満症診断基準2011において、この厚生労働省の推奨値を記載し推奨してきた¹⁸⁸⁾。このように、わが国では妊婦の体重増加に関して相異なる2つの推奨が並存してきた歴史があり、周産期医療や妊婦の栄養指導の現場に若干の混乱を生じてきた。しかしながら、後述するように2021年に日本産科婦人科学会から「妊婦の体重増加指導の目安」¹⁷⁹⁾が新たに公表されたことを契機として、厚生労働省は2006年の「健やか親子21」における推奨を取り下げ、新しい日本産科婦人科学会からの指針に統一することとした^{189, 190)}。このような状況に鑑み、日本肥満学会としても2021年の日本産科婦人科学会の指針に統一して推奨することとする。単

胎肥満妊婦の体重増加について表9-3の目安を推奨する。

日本産科婦人科学会は妊婦の体重増加の指導を行う目的について、国内の産婦人科医師の意向調査を行ったうえで、低出生体重児、巨大児、34週未満の早産、器械分娩、緊急帝王切開、妊娠高血圧症候群の項目について重み付け法による解析を行った¹⁷⁹⁾。日本産科婦人科学会の周産期データベース2015～2017から所定の除外対象を除き、約41万人の単胎妊婦を対象として後ろ向きに解析し、これらの予測確率が最小となる体重増加量を中央値として表9-3の「妊婦の体重増加指導の目安」を定めた¹⁷⁹⁾。介入試験を行っていないためエビデンスは十分でないことから、あくまでも「目安」であり、産婦人科診療ガイドライン産科編2020には「増加量を厳格に指導する根拠は必ずしも十分ではないと認識し、個人差を考慮したゆるやかな指導を心がける」¹⁷⁸⁾と付記されている。以上より、単胎妊娠において、 $25 \leq \text{BMI} < 30$ の肥満(1度)の妊婦は7～10 kg、 $\text{BMI} \geq 30$ の肥満(2度以上)の妊婦は個別指導(上限5 kgまでが目安)を栄養指導の目安として推奨する。

近年、出生体重や胎児期の栄養環境などが児の長



胎児期低栄養とメタボリックシンドローム(DOHaD学説)

第二次世界大戦におけるオランダや中国の飢饉において、妊婦がエネルギー摂取の不足を来した場合、産まれた子どもが飽食の生活を経験すると、成人期に肥満、糖尿病などメタボリックシンドローム発症の高リスク群となることが報告されている¹⁾。これについて、胎生期に低栄養環境に曝された場合にエネルギー供給の不足に適応するために“thrifty phenotype (儉約型の体質、すなわちエネルギー消費の少ない体質)”を獲得し、出生後に多くのエネルギーを摂取した場合に“mismatch”を来し、過剰な脂肪蓄積や代謝異常の高リスク群となる可能性が想定されている¹⁾。このような概念はDevelopmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説とよばれており、エピジェネティックな遺伝子修飾が中心的役割を果たすと考えられているが、そのメカニズムの全貌は十分に解明されていない。

一方、2018年9月Science誌において、わが国における妊孕世代女性のやせ願望によるエネルギー摂取不足、諸外国の指針にくらべて厳しい妊娠中の体重増加の推奨値、平均出生体重の減少、低出生体重児の比率の増加な

どから、わが国の将来世代において健康障害のリスクが高くなることが危惧されるとの記事が掲載された²⁾。この記事は取材の一部に誤りがあるものの³⁾大きな契機となり、日本産科婦人科学会における2年間の検討を経て2021年4月に「妊婦の体重増加指導の目安」が公表され⁴⁾、厚生労働省もこの新たな推奨値を支持した。本ガイドラインにおいてもこの目安を推奨する。

文 献

- 1) Gluckman PD, et al. Mismatch: Why our world no longer fits our bodies? Oxford: Oxford University Press; 2006.
- 2) Normile D. Staying slim during pregnancy carries a price. Science. 2018; 361: 440. PMID: 30072522
- 3) Itoh H, et al. Multiple causative factors underlie low birthweight. Science. eLetter(1). OCT 14. 2018. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.361.6401.440>
- 4) 日本産科婦人科学会. 報告: 周産期委員会: 3. これまでの基準や用語を見直す小委員会. 日本産科婦人科学会雑誌. 2021; 73: 678-679.

表9-3 妊娠中の体重増加の目安*

妊娠前体格**	BMI	体重増加指導の目安
低体重	<18.5	12~15 kg
普通体重	18.5≤BMI<25	10~13 kg
肥満(1度)	25≤BMI<30	7~10 kg
肥満(2度以上)	≥30	個別対応 (上限5 kgまでが目安)

*「増加量を厳格に指導する根拠は必ずしも十分ではないと認識し、個人差を考慮したゆるやかな指導を心がける」産婦人科診療ガイドライン産科編2020, CQ010より¹⁷⁸⁾

**体格分類は肥満度分類(第1章表1-3)に準じる
日本産科婦人科学会.日産婦誌 2021; 73: 678-9.¹⁷⁹⁾より

期的な健康や種々の疾患発症リスク形成に関連するとの Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説が注目されているが¹⁹¹⁾、本推奨の策定における評価項目に児の長期的な予後は含まれていない。

多胎妊婦では胎児数の増加に伴い、妊娠中の体重増加量が大きくなる¹⁹²⁾。したがって、表9-3の指標を多胎妊娠にあてはめることはできない。しかしながら、わが国には多胎妊娠についての体重増加の指針はない。

月経異常

1) 月経と月経異常

月経とは、約28日の周期で繰り返される子宮内膜からの自発的な出血で、通常3~7日で自然に止血する。月経は、平均12歳に開始し(初経)、50歳頃に終了する(閉経)。この期間から思春期と更年期を除いた期間を性成熟期とよぶが、この間は妊娠・授乳期間を除いて月経がみられるのが正常である。

月経異常には①月経周期の異常、②月経随伴症状の異常(日常生活に影響を及ぼす月経痛、過多月経、および月経前症候群)がある。月経周期の異常には①無月経(通常3ヵ月以上月経がない状態)、②希発月経(39日以上の周期の月経)、③頻発月経(25日未満の周期の月経)がある(図9-4)。

2) 肥満と月経異常

体重は多すぎても少なすぎても、月経異常(無月経・希発月経・月経不順)、不妊、妊娠・分娩異常

Statement

1. 高度肥満者に対する生活習慣改善による減量治療は、月経異常の改善に有効である。

Grade B Level II

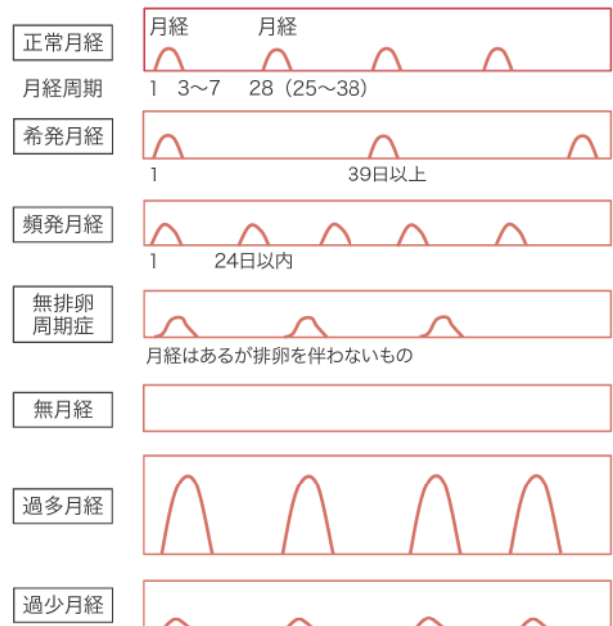
2. 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は排卵障害による月経異常(無月経・希発月経・無排卵周期症)、ひいては不妊症の原因となりえ、また肥満や脂質異常症を伴うことが多く、2型糖尿病や心血管疾患を含むメタボリックシンドロームの危険因子として重要である。

Level I

3. 肥満を伴うPCOSによる月経異常は、減量によって改善される例がみられる。

Grade B Level I

図9-4 月経周期の異常



などの生殖機能異常のリスクが上昇することが知られている¹⁹³⁾。

最近の報告によると、女性の肥満の割合は、20歳代、30歳代、40歳代でそれぞれ8.9%、15.0%、16.6%であるが、平成21年以降の年次推移としては横ばいを呈している¹⁹⁴⁾。

月経異常者における肥満の割合は、正常な月経を有する女性の約4倍におよぶことが知られており¹⁹⁵⁾、

表9-4 内臓脂肪型(上半身型)肥満と月経異常の関連

月経の状態	脂肪重量比 (躯幹/脚)	腹部脂肪重量 (kg)
正常群(n=44)	1.25±0.38	12.9±3.8
異常群(n=39)	1.48±0.29**	14.9±4.1*

**P<0.01, *P<0.05

対象:肥満女性(BMI>25, 83例)

測定:躯幹/足の脂肪重量をDXAで測定

月経異常群と正常群と比較

Douchi T, et al. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002; 81: 147-50. ¹⁹⁶⁾より作表

このことも肥満と月経異常が関連することを示唆する。

月経異常は、皮下脂肪型肥満よりも内臓脂肪型肥満との関連が大きいことが報告されている(表9-4) ¹⁹⁶⁾。

肥満症患者、とくに内臓脂肪型肥満者、および、次に述べる多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の内分泌学的背景として重要なのは、インスリン抵抗性と高アンドロゲン血症である。インスリン抵抗性は高インスリン血症をもたらす、これは卵巣におけるアンドロゲン産生細胞である莢膜細胞を増殖させる。その結果、卵巣でのアンドロゲン産生が促進されて、高アンドロゲン血症を発症させるとともに、卵巣局所でのアンドロゲン過剰は卵胞発育を障害し、排卵障害・月経異常を惹き起こすと考えられている。高インスリン血症によって肝臓での性ホルモン結合グロブリン(sex hormone binding globulin: SHBG)の分泌が低下し、そのため活性型の遊離型テストステロンが増加する機序も重要である。

3) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)

月経異常や不妊の原因疾患で、肥満とインスリン抵抗性が関与するもっとも重要な疾患は、PCOSである。PCOSは性成熟期女性の3~5%に認められる発生率の高い疾患であり、希発月経や無月経などの月経異常や、排卵障害による不妊症の原因となる。さらに、肥満や脂質異常症を伴うことが多く、心血管系疾患やメタボリックシンドロームの危険因子としても重要である ¹⁹⁷⁾。

PCOSでも、内分泌学的な背景は肥満症患者における内分泌異常と共通点がある。月経異常という症

状も共通であるので、肥満を伴うPCOS患者では、しばしば単純肥満による月経異常との鑑別は困難である。また、PCOS患者では内臓脂肪がインスリン抵抗性の予測因子となることが報告されている ¹⁹⁸⁾。一方、日本人のPCOS患者では肥満を伴わないことが多い(表9-5) ¹⁹⁹⁾。

PCOSを含め肥満による月経異常は、多くの症例で減量によって月経周期と妊孕能が回復する。減量による生殖機能回復に関する重要なポイントは、理想体重までの減量でなく、5~10%程度のわずかな減量でも良好な治療効果が得られることである ²⁰⁰⁾。最近のメタアナリシスにおいて、肥満を有するPCOSの場合、食事療法の有無にかかわらず運動は排卵再開を促すことが報告されている ²⁰¹⁾。すなわち、肥満症患者の減量は、上記の内分泌的な異常の改善をもたらす、月経異常や排卵障害などの生殖機能異常の改善にも効果的であるといえる。また、生活習慣の改善とメトホルミン内服の併用群が生活習慣の改善とプラセボ投与群よりBMIの低下および月経の改善と関連するとするメタアナリシスも報告されている ²⁰²⁾。PCOSの診断と治療に関しては、産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2020を参照いただきたい ²⁰³⁾。

4) 治療

メタアナリシスによると、身体活動は妊孕能を改善することが示唆されている ²⁰⁴⁾。たとえば、平均BMI 38.7の高度肥満者を対象に生活習慣改善による減量治療を行った試験では、6ヵ月後に平均6.3kgの減量が達成され、月経異常の回復率は92%にも達したという ²⁰⁵⁾。これは、内臓脂肪の蓄積が改善されたことによる効果と考えられる。つまり、理想体重にまで到達できない程度の減量でも、月経異常の改善はみられるという点が重要である。

減量にあたっては、減量幅についての明確な基準がないために、月経異常の回復が見込めると報告されている「現体重の5%以上の減量」を目安にする。

5) 効果の目安と評価

治療成果については月経異常の正常化を確認する。排卵の確認には基礎体温を測定させる。とくに、

表9-5 PCOS診断上の症状と内分泌検査所見の不一致（出現率）

	所見	PCOS	PCOS疑い	その他
症状	月経異常	99.9	96.4	98.7
	多毛	10.5	8.2	2.4
	にきび, 低声音, 陰核肥大など	2.5	2.3	1.3
	肥満	14.3	10.5	10.0
卵巣超音波所見	多嚢胞性変化所見	97.8	87.4	16.8
内分泌検査所見	LH	68.2	37.7	25.0
	LH/FSH比	74.6	36.2	17.5
	テストステロン	14.3	15.6	6.3
	遊離テストステロン	65.3	64.8	70.7
	アンドロステンジオン	67.5	53.2	34.3

苛原稔, 日産婦誌. 2008; 60: N185~N190¹⁹⁹⁾より

PCOS などでは、血液中のホルモンの値の正常化についても検査を行い、改善されているかどうかを確認し、総合的に評価することが望ましい。

6) 長期にわたるケアの重要性

月経異常の患者では、将来の生活習慣病の発生率が高いことが報告されている。とくに、PCOS 患者では、将来の糖尿病や高血圧の発生率が高いので、閉経後もフォローが必要である。

7) 悪性腫瘍との関連

月経異常はときに不正性器出血との鑑別が困難であり、子宮内膜増殖症や子宮内膜がんの可能性を考慮する。婦人科において子宮内膜細胞診や組織診を行う必要がある場合もあるので、精査依頼を行う必要もある。とくに閉経前後の女性では卵巣機能の低下とともに月経が不規則となるので注意を要する。

9 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) と閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS)

睡眠時無呼吸には、無呼吸中にも呼吸努力を伴い、通常いびきが存在する閉塞性睡眠時無呼吸

Statement

1. 気道狭窄を来す顔面形態の影響を考慮する必要があるが、成人の閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 発症の最大の要因は肥満である。 **Level> I**
2. 肥満の進行により OSA は急激に重症化する。 **Level> I**
3. 肥満が認められた OSA 患者において、減量は有効な治療であり、積極的に行う必要がある。 **Grade> A Level> II**
4. 治療対象 OSA の標準治療は持続気道陽圧呼吸 (CPAP) である。 **Grade> A Level> I**
5. CPAP 治療の適応とならない軽度~中等症の OSA 患者あるいは CPAP 治療が継続不可能な患者では、口腔内装置 (OA) は CPAP の代用治療となる。 **Grade> B Level> II**

(obstructive sleep apnea : OSA) と、呼吸努力を伴わない中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea : CSA) がある。このうち肥満症患者でよくみられる病態は OSA である²⁰⁶⁾。

肥満、特に内臓脂肪型肥満では、上気道周囲に脂肪沈着を生じることによって解剖学的に気道が狭くなることに加えて、上気道の尾側方向への牽引力が

低下することで、吸気時に気道は狭窄または虚脱しやすくなる^{207,208)}。気道、おもに咽頭が完全に虚脱した場合、無呼吸となり、部分的に虚脱・狭窄した場合には低呼吸となる。気道狭窄に対して換気量維持のため呼吸努力が行われ、その呼吸努力のあとに覚醒反応がもたらされた場合を、呼吸努力関連覚醒(respiratory effort related arousal: RERA)とよぶ。睡眠時間1時間あたりの無呼吸と低呼吸の総数を無呼吸低呼吸指数(apnea hypopnea index: AHI)といい、AHI \geq 5のとき、睡眠関連呼吸障害(sleep related breathing disorders: SRBD)あり、あるいはOSAとする。OSA患者が、1)眠気、充足感のない睡眠、疲労感、あるいは不眠を訴える、2)呼吸停止、あえぎ、窒息感を伴い覚醒する、3)ベッドパートナーや他の観察者が患者の習慣性いびき、呼吸の中断またはその両方を確認する、4)高血圧、気分障害、認知機能障害、冠動脈疾患、脳卒中、うっ血性心不全、心房細動、または2型糖尿病と診断されている、のいずれかひとつが存在する場合で、睡眠ポリグラフ検査(polysomnography: PSG)で睡眠1時間あたり、または必要なパラメータを測定できる携帯用モニター(portable monitor: PM)で記録時間1時間あたり5回以上の中枢性優位ではなく閉塞性優位な呼吸イベント(閉塞性あるいは混合性無呼吸、低呼吸やRERA)が認められる場合、または1)~4)の臨床症状がなくてもPSG, PMにて同15回以上の主として閉塞性呼吸イベントが認められた場合、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)と診断される。5 \leq AHI<15は軽症、15 \leq AHI<30は中等症、AHI \geq 30は重症に分類される²⁰⁵⁾。

肥満との関連

OSAの発症に関連するおもな因子として肥満、高齢、男性、遺伝的素因および人種に依存する頭蓋顎顔面形態などがあるが、最大の危険因子は肥満である。同じBMIでも、東アジア人では下顎が後退しているなどの顔面形態の影響からOSAになりやすいが²⁰⁹⁾、肥満は性差や人種差とは無関係にOSAを重症化させる^{210,211)}。米国の報告ではBMI32.3前後で、AHI \geq 15は約6倍以上に増えている。さらに、

AHI \geq 15の中等症OSASの58%はBMI \geq 25に起因するとされている²¹⁰⁾。また、4年間で体重が10%増加するとAHIが32%増加、体重が10%減少するとAHIが26%減少すると報告され、10%の体重増加ではAHI \geq 15の中等症OSAを発症するリスクが6倍になっている²¹²⁾。これらの報告にみられるように、肥満によりOSAの有病率は増加し、急激に重症化する。

有病率

1993年の米国からの報告では、AHI \geq 5で日中の過度の眠気などの症状を呈するOSASは30~60歳で男性4%、女性2%であり、AHI \geq 15のSRBDは男性9.1%、女性4.0%であったと報告されており²¹³⁾、肥満の増加とともにOSASの割合も増加傾向である²¹⁴⁾。さらに、循環器疾患、糖尿病、透析中の慢性腎不全患者群では、さらにその有病率は高まるとされる。わが国を含めた東アジア人では欧米に比して肥満度が低いわりに顔面形態などの関連からOSAの割合はそれほど低くないと考えられている²⁰⁹⁾。また、肥満がOSAの割合に影響を与えているのは明らかである²¹⁵⁾。PSGで得られたAHIに基づくOSASの割合に関するわが国の疫学データは皆無であるが、7,051人の地域住民を対象とした最近の研究では、携帯型加速度計(アクチグラフ)により測定され客観的睡眠時間によって補正された3% oxygen desaturation index (ODI: SpO₂が前値から3%以上低下するイベントの1時間あたりの発生回数) \geq 15の中等度以上の睡眠呼吸障害を、男性で23.7%、閉経前女性で1.5%、閉経後女性で9.5%に認めたことが報告されている²¹⁶⁾。チェーン-ストークス呼吸を含むCSAはOSAに比して少ないが、おもに心不全、心房細動、脳卒中患者でみられ、OSAとの合併も多い。

症状と徴候²⁰⁵⁾

症状として、日中の過度の眠気、いびき、目撃されている睡眠中の無呼吸、夜間頻尿、情緒・記憶・学習障害、早朝の口や喉の渇き、早朝の頭痛、イン

ポテンツなどがあるが、OSA を予測するためのもっとも信頼できる所見は睡眠中の窒息感やあえぎ呼吸 (gaspings) の存在である²¹⁷⁾。その他の徴候として、肥満、高血圧 (特に治療抵抗性高血圧)、口腔咽頭の狭小化などがある。

検査

OSA 診断の標準的検査として認識されているのは PSG である²¹⁸⁾。酸素飽和度測定のみ、あるいは酸素飽和度の連続測定と呼吸運動、いびき音、心電図、圧センサー、脈波などを組み合わせた簡易モニターも行われているが、脳波測定がなく真の睡眠時間判定ができないので、正確な AHI の測定は不可能である。報告される結果はあくまで測定時間中に異常と判定された呼吸イベント数であるため、AHI を過小評価し、偽陰性が増える可能性があることを認識する必要がある。

合併症と予後

OSA は二次性高血圧の主要な原因のひとつと考えられており、夜間・早朝高血圧や治療抵抗性高血圧を呈するケースが多いことが特徴である^{219, 220)}。また、糖尿病やインスリン抵抗性の独立した危険因子であることが指摘されており²²¹⁾、脂質代謝、メタボリックシンドロームなどとの関連も示唆されているが、高血圧以外でのエビデンスは不十分である。予後については、男性の OSA 患者では致死性・非致死性心血管疾患発症リスクが高いことが示されており²²²⁾、70 歳未満かつ AHI ≥ 30 で心不全、冠動脈疾患、脳卒中などによる予後悪化も報告されている²²³⁾。女性については一部反論もあるが、OSA と心血管イベント、特に脳卒中について関連ありとする報告がある²²⁴⁾。

治療法

持続気道陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure: CPAP) は OSAS の標準的な治療法として AHI の有意な低下をもたらし、日中の眠気などの臨

床症状や予後の改善に効果があると報告され²²⁵⁾、わが国では保険適用されている。臨床効果を得るためには少なくとも 1 晩 4 時間以上の CPAP 装着が必要とされているが²²⁶⁾、CPAP にてアドヒランスが悪い患者、あるいは軽度～中等症 OSA には、医科から歯科に口腔内装置 (oral appliance: OA) を保険適用下で依頼可能である。重症 OSAS には積極的に CPAP の使用を励行するように促し、CPAP の使用が困難な患者、アドヒランスが悪い患者、あるいは軽度～中等症で CPAP の適用を満たさないが AHI ≥ 5 で臨床症状が強い患者には OA 使用を促すことがよいと考えられる。

減量は肥満を合併した OSAS では必ず励行すべき治療法で、無作為化比較試験 (RCT) を含む多くの介入研究が行われており、いずれの結果においても体重減少に伴い AHI が改善されることが示されている²²⁷⁻²²⁹⁾。メタアナリシスの結果では、5.6 kg あるいは 13.8 kg の減量により、それぞれ 4.6 および 16.1 の AHI 低下がみられている²³⁰⁻²³²⁾。このように減量が AHI を低下させることは明らかであるが、減量のみにより AHI を正常化 (< 5) することは困難であることが多く、有効な減量が達成されるまでの期間は未確定なので、CPAP や OA 治療を行いながら減量を図ることが望ましい。CPAP, OA, 減量で治療困難な場合、解剖学的異常が明らかな場合は、口蓋垂軟口蓋咽頭形成術や顎顔面形成術をはじめとした外科的治療も行われることがあるが^{233, 234)}、CPAP や OA に比してエビデンスが乏しい。減量手術も含め、治療後の長期の治療効果²³⁵⁾ のさらなる確認が必要である。

OSA に対する CPAP 治療と予後

重症の OSAS に対する CPAP 治療は心血管疾患発症リスクを軽減する可能性が示されており²²²⁾、特にアドヒアランスが良好な患者では、高血圧の新規発症を含む心血管イベントが有意に低下することが報告されている²³⁶⁾。心血管疾患の既往を有する患者を対象として、CPAP 治療と無治療を比較した SAVE 試験²³⁷⁾ や RICCADSA 試験²³⁸⁾ においては、主要評価項目である心血管複合エンドポイント (心

血管死、心筋梗塞、脳卒中)に両群で統計学的有意差は認められなかったものの、良好な CPAP 使用状況は予後の改善と関連していた。また、BMI ≥ 30 の肥満を有する中等症以上の OSA 患者を対象とした RCT では、減量あるいは CPAP 単独群に比して、両者の併用群ではさらなる血圧の低下が報告されており、減量と CPAP の併用によって上乘せの降圧効果が期待できる²³⁹⁾。一方で、インスリン抵抗性や脂質異常症に対する CPAP の効果に関しては、改善が得られた試験と得られなかった試験が混在しており、エビデンスは不十分である。また、RCTにおいて CPAP 治療単独では内臓脂肪の減少効果は認められておらず、メタボリックシンドロームが改善しないことも示されている²⁴⁰⁻²⁴²⁾。

肥満低換気症候群 (OHS)

BMI ≥ 30 で覚醒中の動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂) 値 > 45 Torr で SRBD があり、PaCO₂ 値の上昇を来す他疾患がない場合を肥満低換気症候群 (OHS) という²⁰⁵⁾。OHS は約 90% に OSA を伴い、低換気のない肥満よりも予後が悪い。重症肥満 (BMI ≥ 40) は OHS 進展への主要な危険因子とされており²⁴³⁾、欧米の OHS の BMI の平均はおよそ 44 程度である一方で²⁴⁴⁾、わが国の 2014 年の報告では 36.7 であった²⁴⁵⁾。欧米とわが国の BMI ≥ 30 の OSA 患者における OHS の割合はほぼ同じであり、わが国では OSA と同様に BMI が低くても OHS になりやすいことが指摘されている^{244, 245)}。

10 変形性膝関節症

肥満と運動器疾患

高齢者に多くみられる関節の変性疾患である変形性関節症は、肥満と関連する代表的な運動器疾患である。肥満患者では変形性膝関節症、変形性股関節症、手の変形性関節症の発症・進行のリスクが増大する。下肢の荷重関節である膝関節では、肥満により負荷が増大し関節軟骨の摩耗が進行すると考えられる。一方、非荷重関節である手指の関節にかかる

負荷は、肥満に伴って体重が増加しても変わらないため、生体力学的要因のみでは説明ができないが、脂肪組織から分泌される生理活性物質であるアディポカインによる関節の慢性炎症も、変形性関節症の発症に関与することが明らかにされた (図 9-5)。特に変形性膝関節症ではその発症と進行に肥満が関連し、肥満患者に対する減量は、運動療法と並んで疼痛や歩行能力の改善に有効な治療法である。

肥満ともっとも密接に関連している運動器疾患である変形性膝関節症に関して、その疫学・病態・治療を解説する。

病態生理

滑膜関節の関節表面は関節軟骨に覆われており、関節にかかる負荷を吸収するクッションとして働くとともに、滑らかな関節運動を可能としている。変形性膝関節症は退行性変化により関節軟骨が徐々に摩耗し、その土台になっている骨 (軟骨下骨) の増殖性変化を伴う疾患である (図 9-6)。これらの組織の破綻により疼痛や関節の変形や拘縮が惹き起こされ、多くの高齢患者において歩行機能の低下を来し、日常生活活動制限の大きな要因となっている。

罹患率と肥満との相関

変形性膝関節症は中高齢者で発生率が高く、男性よりも女性の罹患率が高い。わが国で行われた大規模コホート研究 (ROAD study) によると、日本における変形性膝関節症の患者数は 2009 年時点でおおよそ 2,530 万人 (男性 860 万人, 女性 1,670 万人) であると推定され、今後高齢化が進みその数はさらに増加すると予測されている²⁴⁶⁾。肥満と変形性膝関節症の関連性についてはこれまでに多く報告され、メタアナリシスで BMI が 5 上昇すると変形性膝関節症のリスクが 35% 上昇し (95% 信頼区間 [CI] 1.21 ~ 1.51), その関連は男性よりも女性で強かった (相対リスク: 男性 1.22 [95% CI 1.19 ~ 1.25], 女性 1.38 [95% CI 1.23 ~ 1.54], $p = 0.04$), と報告されている²⁴⁷⁾。

図9-5 肥満による変形性膝関節症発症のメカニズム

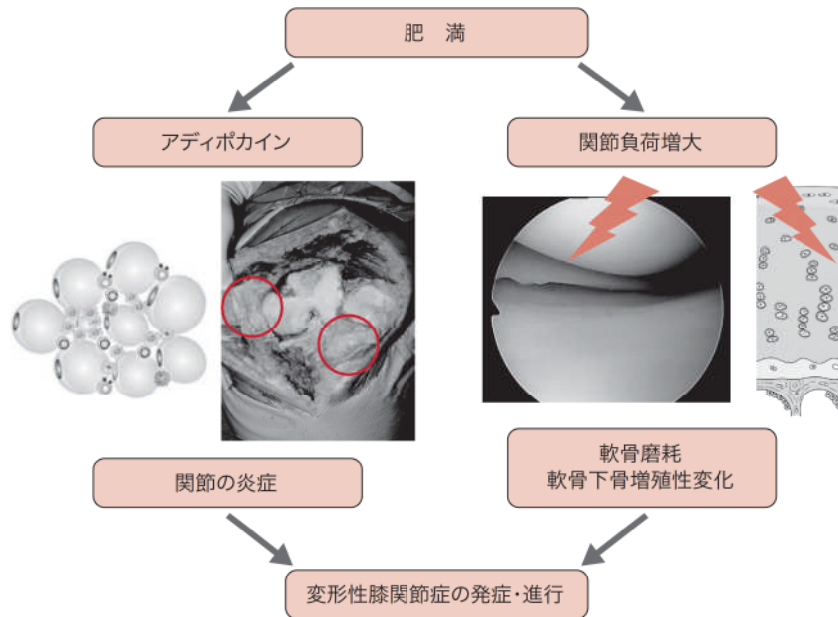
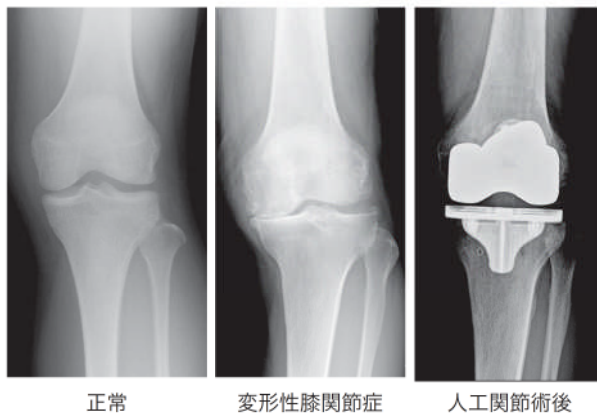


図9-6 変形性膝関節症のX線画像



正常

変形性膝関節症

人工関節術後

体重増加による負荷の増大

変形性膝関節症の発症には多くの要因が関与すると考えられているが、生体力学的要因として、体重増加による関節にかかる負荷の増大があげられる。関節にかかる負荷について、直接測定可能な人工膝関節手術を受けた患者を対象とした研究で日常生活動作によって膝関節にかかる負荷を測定した結果、両側立位保持で片方の膝には体重の1.07倍、片脚立位で2.59倍、歩行で2.61倍、階段のぼりで3.16倍、階段下りで3.46倍の負荷がかかっていた²⁴⁸⁾。この結果から、肥満患者では荷重関節である膝関節

に過大な負荷がかかり、関節軟骨の摩耗や軟骨下骨の増殖性変化が惹き起こされると考えられる。

メタボリックシンドロームとの相関

変形性膝関節症患者ではメタボリックシンドロームの合併率が高く、また、メタボリックシンドローム患者では変形性膝関節症の発症や進行のリスクが高いと報告されている²⁴⁹⁾。このことから、肥満患者の代謝的要因が変形性関節症の発症に関与していることが明らかになった。特に、脂肪組織から産生されるアディポカインは軟骨代謝や骨代謝に影響して、関節内の恒常性を破綻させることで変形性関節症の発症に関与する。レプチンは変形性関節症患者の軟骨細胞で多く産生され、IL-1 β とともに関節の炎症を惹き起こすとともに、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の産生を介して軟骨の分解を促進する。また、レプチンは骨芽細胞の機能調節を介して骨代謝にも影響し、変形性関節症患者の関節破壊を惹き起こす。アディポネクチンは変形性関節症患者の血清中で上昇しており、進行した症例で高値を示す。関節内の滑膜由来線維芽細胞や膝蓋下脂肪体などからも産生され、関節内濃度とアグリカンの分解との間に相関がみられた。一方で、アディポネ

クチンは IL-1 β から誘導される MMP-13 の産生抑制や組織性メタロプロテアーゼ阻害因子 (TIMP) の産生を介して、軟骨保護に働くという報告もある。アディポネクチンは骨代謝にも影響し、軟骨代謝とともに変形性関節症の発症に関与する²⁵⁰⁾。

減量による治療効果

変形性膝関節症の治療の選択肢は多く、患者背景に応じて適切な治療法を選択することが重要である。多くの患者が対象となる保存療法は、非薬物療法と薬物療法を組み合わせで行われる。運動療法と減量は保存療法の中心であり、すべての患者に勧められる治療であるが、肥満患者に対しては減量という治療介入が重要であり、体重の 5.1% の減量により疼痛および機能障害が改善される²⁵¹⁾。進行した変形性膝関節症に対しては膝周囲骨切り術や人工関節手術などの外科的治療が行われる (図 9-6)。肥満の変形性関節症患者に対しても除痛や歩行能力の改善といった効果が期待できるが、病的肥満患者での人工関節全置換術では高くはないが周術期感染のリスクなどを伴い、手術費用や入院期間が増加する²⁵²⁾。

11 肥満関連腎臓病

Statement

1. 肥満は慢性腎臓病の発症および進展の独立した危険因子である。 Level > I
2. 肥満はアルブミン尿・蛋白尿の独立した危険因子である。 Level > I
ときにネフローゼ症候群を来し、腎組織では糸球体肥大と巣状分節性糸球体硬化症を呈する。 Level > III
3. 肥満関連腎臓病において、減量治療はアルブミン尿・蛋白尿の改善に有効である。 Grade > A Level > I
4. 肥満関連腎臓病において、減量治療は心血管イベント、末期腎不全を予防し、生命予後を改善する。 Grade > B Level > III

疫学

肥満症の診断に必要となる 11 の健康障害のひとつに肥満関連腎臓病がある。初期には腎肥大、糸球体肥大を伴う糸球体過剰濾過の時期があり、臨床的にはアルブミン尿・蛋白尿が出現して次第に増加する。その後、糸球体硬化を伴って経時的に糸球体濾過量が低下して末期腎不全に至る。肥満は慢性腎臓病 (CKD) 発症の危険因子であることが、多くの疫学研究とメタアナリシスで示されている。Garofalo らは腎機能が正常な一般成人を対象として、BMI 高値 (肥満) による推算糸球体濾過量 (eGFR) < 60 mL/分/1.73m² への腎機能の低下もしくはアルブミン尿の出現について検討するため、39 のコホート研究、630,677 人を対象としてメタアナリシスを施行した²⁵³⁾。肥満は eGFR 低下が 1.28 (95% 信頼区間 1.07 ~ 1.54)、アルブミン尿の出現は 1.51 (1.36 ~ 1.67) といずれにおいても相対リスクの上昇を認めた。この解析にはわが国の 16 コホートが含まれており、肥満の定義としてはアジア人では BMI > 25 が、それ以外の人種では BMI > 30 が用いられている。Zhang らは 8 つの横断研究 (14,787 人) と 4 つのコホート研究 (166,718 人) のメタアナリシスを施行し、BMI < 25, 25 ≤ BMI < 29.9, BMI ≥ 25 もしくは 30, およびメタボリックシンドロームの代謝異常の有無で 6 グループに分けて腎機能の低下 (eGFR < 60 mL/分/1.73m²) のリスクを検討した²⁵⁴⁾。「正常体重、代謝異常なし」を基準として、「BMI ≥ 25, 代謝異常なし」では 1.094 倍、「BMI ≥ 30, 代謝異常なし」では 1.235 倍、「正常体重、代謝異常あり」では 1.572 倍、「BMI ≥ 25, 代謝異常あり」では 1.652 倍、「BMI ≥ 30, 代謝異常あり」では 1.898 倍とリスクの上昇を認めている。さらに Pinto らによる 21 論文 3,504,303 人の検討でも、肥満による腎機能低下 (eGFR < 60 mL/分/1.73m²) のリスクについて 1.81 倍 (1.52 ~ 2.16) と報告している²⁵⁵⁾。

メタボリックシンドロームも CKD 発症の危険因子である。57 研究 10,603,067 人の解析では、メタボリックシンドロームは蛋白尿について 2.08 倍 (1.85 ~ 2.34)、アルブミン尿について 1.92 倍 (1.71 ~ 2.15) のリスク上昇をもたらすことが報告されている²⁵⁶⁾。

また、Thomas らによる 11 研究 30,146 人のメタアナリシスでは、腎機能の低下 (eGFR < 60 mL/分/1.73m²) のオッズ比は 1.55 (1.34 ~ 1.80) であり、それぞれの構成要素のオッズ比は血圧高値が 1.61 (1.29 ~ 2.01)、トリグリセライド高値が 1.27 (1.11 ~ 1.46)、HDL-C 低値が 1.23 (1.12 ~ 1.36)、腹部肥満が 1.19 (1.05 ~ 1.34)、血糖高値が 1.14 (1.03 ~ 1.26) と報告されている²⁵⁷⁾。

一方、いったん CKD を発症した場合、その進展すなわち末期腎不全への進行や生命予後への影響については必ずしも一定の結論が得られていない。たとえば米国国民健康栄養調査 (National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES) に参加した CKD を有する 2,852 人の患者について検討したところ、BMI や DXA によって測定した fat mass index や体脂肪率の高値は死亡率の低下と関連があった²⁵⁸⁾。さらに、3,344 人の CKD 患者のコホート研究では、BMI の上昇は腎代替療法が開始されていない患者の死亡に対して男性において保護的に作用しており、また、腎代替療法の開始には男女ともに危険因

子ではないことが報告されている²⁵⁹⁾。末期腎不全となった場合は、BMI の上昇は生命予後の改善に寄与しており、“obesity paradox” とよばれている²⁶⁰⁾。

成因

肥満はアルブミン尿や蛋白尿の独立した危険因子であり、蛋白尿の持続的な増加とともに腎機能低下が進行し、末期腎不全に至る。糖尿病と診断されずこのような過程をたどる症例があり、肥満症と腎障害 (蛋白尿や eGFR の低下) を合併した症例は肥満関連腎臓病 (obesity-related kidney disease) とよばれる。さらに腎生検を施行した場合、肥満関連腎臓病の特異的な腎病理所見は、「巣状糸球体硬化 (focal segmental glomerulosclerosis: FSGS) を伴う糸球体肥大」もしくは「糸球体肥大単独」であり、肥満関連腎症 (obesity-related glomerulopathy: ORG) とよばれる。一方、肥満症は糖尿病、高血圧症、脂質異常症を合併することがあり、そのような場合は糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、腎組織への脂質の沈着



肥満症と腸内細菌

肥満症の病態に腸内細菌が影響を与えていることが 2000 年頃から報告されるようになり、多種の腸内細菌が存在する腸管内腔をひとつの代謝器官と解釈することによる肥満症の病態の理解が進んでいる。腸内細菌は、多糖や胆汁酸などをさまざまな産物に代謝することは以前から知られていたが、近年の網羅的な解析手法により、分枝鎖アミノ酸やアミン、長鎖脂肪酸、さらにニコチンアミドの代謝・合成にも関与することが明らかにされている。さらに、それらの分子に対する宿主側の受容体などを介した諸臓器の応答も解明が進み、腸内細菌は腸管内腔での代謝を介して、宿主のエネルギー代謝、およびインスリン抵抗性や動脈硬化症などを含めた肥満症の病態を大きく修飾していると理解されるようになってきている。

同時に、肥満症の治療においても腸内細菌の関与が明らかにされてきた。食事療法においては、腸内細菌による短鎖脂肪酸産生が、インクレチン分泌の促進などを介し、肥満症の病態を改善することが示されている。一方で、食品添加物や食品用乳化剤は、摂取エネルギーとは独立して腸管バリア機能低下などを惹き起こし、インスリン抵抗性を増悪させる。運動療法によるインスリン抵抗性の改善にも、

腸内細菌を介した短鎖脂肪酸産生の促進、分枝鎖アミノ酸産生の抑制が重要であることが報告されている。薬物療法においても、たとえばメトホルミンは腸管腔内の胆汁酸代謝を変化させ、また腸管の糖代謝を変化させることで、腸内細菌叢の機能変化をもたらす、耐糖能改善に寄与することが明らかにされている。減量・代謝改善手術においても、その代謝改善効果に腸内細菌叢と腸管内代謝産物の変化が重要であることが、日本人を含めた肥満症患者において示されている。

このように、腸内細菌叢が肥満症に与える影響は大きく、その理解は肥満症の病態解釈と治療に極めて重要である。さらに最近、個人の腸内細菌叢の成立に、母体の代謝状態が影響を与えていることも報告された。さまざまなライフステージの肥満症治療を考えるうえでも、やはり腸内細菌の理解が大切であると考えられる。

文献

- 1) Sonnenburg JL, et al. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535: 56-64. PMID: 27383980

が腎生検で観察されるが、いずれも血尿が軽度で蛋白尿を呈するため、腎生検が未施行の場合鑑別は困難である。

肥満関連腎臓病の臨床病理学的な特徴を整理すると、臨床的には、1) 高度肥満症で BMI ≥ 35 が多い、2) 血尿は認めないか軽度で、非ネフローゼ症候群の範囲にある蛋白尿が多い、3) ネフローゼ症候群の範囲にある蛋白尿を呈することがあるが、血清アルブミンは 3.0 g/dL 以上に保たれている、4) 減量によって蛋白尿が改善することである。また、病理学的には 1) 糸球体肥大 ($\geq 250 \mu\text{m}$)、2) FSGS を認める、3) 糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症の所見は、糖尿病、高血圧症を合併していれば認められる。特発性 FSGS と比較して予後は良好といわれるが、10～33%が末期腎不全に移行すると報告されている²⁶¹⁻²⁶³⁾。

コロンビア大学の腎生検コホート 3,263 例の検討では BMI ≥ 40 の症例が 248 例あり、ORG は 73 例に認められ、167 例においては糖尿病性腎症、急性尿細管壊死、高血圧性腎硬化症、IgA 腎症、膜性腎症、ループス腎炎など多彩な腎疾患が認められた²⁶⁴⁾。また、中国の 34,630 例の腎生検の後ろ向き研究では、2009～2013 年では 0.86%、2014～2018 年では 1.65%に ORG を認めており、肥満者の増加と関連している²⁶⁵⁾。

肥満関連腎臓病の成因としては、レニン-アンジオテンシン (RA) 系の亢進による輸入細動脈の拡張と輸出細動脈の収縮による糸球体過剰濾過、近位尿細管によるナトリウム再吸収の増加、糸球体過剰濾過によるメカニカルストレスによるポドサイトの喪失、高レプチン血症やアディポネクチン低下などのアディポカインの分泌異常が考えられている^{266, 267)}。

減量治療の効果

食事療法、運動療法は肥満症に対するもっとも効

果的な予防・治療であり、肥満関連腎臓病に対する有効性の報告も蓄積している。Navaneethan らはメタアナリシスを施行し 13 研究 (非手術療法 6 研究、手術療法 7 研究) を検討した。非手術療法 87 名では BMI が 3.67 減少し、蛋白尿、収縮期血圧が改善され、GFR には変化がなかった。一方、BMI > 40 、GFR $\geq 125 \text{ mL/分}$ の患者を対象とした手術療法 77 名では、BMI の低下とともに GFR が 25.56 mL/分低下し、糸球体過剰濾過が抑制された²⁶⁸⁾。蛋白尿の改善は Afshinnia らのメタアナリシスでも示されており、非手術療法・手術療法を受けた 522 名の検討で、体重 1 kg の減量あたり顕性蛋白尿群では蛋白尿 110 mg、微量アルブミン尿群では尿中アルブミン 1.1 mg の減少が示されている²⁶⁹⁾。また、腎機能についても 31 研究 2,013 名 (手術療法の 13 研究 562 名含む) の検討で、糸球体過剰濾過の症例を検討した 6 研究では eGFR が低下し、CKD stage 3～4 の患者を対象とした研究では上昇していた²⁷⁰⁾。手術療法のみを対象としたメタアナリシスでは蛋白尿の減少、GFR 低下の抑制が報告されているが、いずれも末期腎不全への進行を遅らせるかどうかの結論は出ていない^{271, 272)}。また、薬物療法については RA 系阻害薬が、糖尿病・非糖尿病に関わらず CKD の進展抑制効果を発揮することは複数のメタアナリシスで報告されている²⁷³⁾。SGLT2 阻害薬では、糖尿病²⁷⁴⁾ もしくは糖尿病+非糖尿病患者²⁷⁵⁾ において CKD の進展抑制が報告された。GLP-1 受容体作動薬も糖尿病に合併した CKD の進展抑制効果が報告されている²⁷⁶⁾。しかし、肥満関連腎臓病に対する効果についてはエビデンスに乏しい。さらに、末期腎不全を含むさまざまなステージの CKD に対する食事療法・運動療法・薬物療法・手術療法による減量治療のシステマティックレビューでは、体重の改善は認めるものの心血管リスクや死亡リスクに対する効果は現時点では限定的で、生命予後の改善についてさらなる検討が必要と考えられる。