

ワークショップ 肥満症Q & A <その1>

Q1: メタボリックシンドロームの診断基準について教えてください。

船橋 メタボリックシンドロームは肥満症全体からすると一部ですが、その中で大切な位置を占めています。基本的に心臓病を予防するためのもので、中高年の働き盛りのとくに男性で、内臓脂肪蓄積により腹部が出た人が職

場で心血管疾患により突然死するのを予防するためのものです。

上流の因子としてインスリン抵抗性か内臓肥満かということが長い間論争になってきましたが、アディポサイトカインの異常など、分子の説明もしだ

いにできるようになり、日本でも、世界基準においても内臓脂肪蓄積を必須項目にし、2つ以上の心血管疾患リスクを伴った状態とされています。

石川 ご説明ありがとうございます。

Q2: 肥満症、メタボリックシンドローム、死の四重奏は、区別するものなのか、それとも一連のものと考えてのでしょうか。治療、管理は連続的なものなのか、それともあるところで大きく変わってしまうのか、ご教示ください。

船橋 メタボリックシンドロームの診断基準が出てから、保健指導のあり方が全く変わったという意見を、保健師の方からいただきました。今までの検診では、血糖が高ければ、糖尿病の予備軍だからと糖尿病の指導をし、高脂血症が出た場合は、コレステロールはこれぐらいにしましょう、尿酸が高ければプリン体はこのぐらいにしましょう、という個別の指導をしていました。

メタボリックシンドロームの考え方では高脂血症であれ、高血圧であれ、存在すればまずウエスト周囲径を測る。ウエスト周囲径の増大があつて、リスクの重なりがあればメタボリックシンドロームである。そして血管に障害が出ているかどうかみるために、例えば運動負荷試験をする、眼底をみる、頸動脈エコーをする。もうすでに糖尿病になっている、あるいは心筋梗塞を1回起こしている場合は動脈硬化病変はかなり進行していると考えられる。このような血管病の進行の中で、患者さんにどのあたりにいるのかを説明し

理解してもらう。これがメタボリックシンドロームの指導法です。

肥満症はさらに大きな予備軍で、BMIが25以上で病態を1つ持っていれば肥満症です。またウエストが太ければ、内臓脂肪蓄積の疑いがあり、現時点でリスクがなくともメタボリックシンドロームの前段階として注意する病態です。そしてその先にメタボリックシンドロームがあり、さらに死の四重奏ではすべてが揃っているのだからかなりリスクは高い。心血管死亡を予防するために、国が循環器系検査や保健指導の費用を負担しようという訳です。連続した流れと考えればよいかと思いません。

石川 ありがとうございます。吉田先生、いかがですか。

吉田 メタボリックシンドロームの診断基準が出されてから、外来の患者さんが毎月20人ほど増えるようになりました。循環器の先生が血圧や高脂血症で診ておられた患者さんの、ウエスト周囲径を測ってみられたところ、基準を超えているので私の方へ送られた

のです。

今までは太っていることに対して「痩せろ、痩せろ」と言っていたようですが、いろいろな病態の根本に肥満があり、それを改善することでさまざまな症状も改善できるという点が多くの先生方に理解されてきたようで、よかったと思っています。

石川 中村先生のご意見をお願いします。

中村 非常に重要な概念が提示されましたが、マスコミなどでメタボリックシンドロームがかなり注目され、LDLコレステロールはリスクではなくなったのかという議論まで出ている始末です。肥満症についてもそうですが、複合リスクは非常に動脈硬化を起しやすいくの1つであるという認識を常に医療関係者は持って、LDLコレステロールなどの危険因子も含めた正しい理解のもとに治療・管理を進めていかなければならないと思っております。

石川 益崎先生はいかがですか。

益崎 メタボリックシンドロームは

言葉を換えますと、内臓脂肪症候群に集約されると思います。心筋梗塞など生命に直結する病態ということで、肥満症とはやはり一線を画しているのではないのでしょうか。

内臓脂肪量の評価、心血管リスクの評価を最重要のポイントとしてアプロ

ーチしていくことが重要であると思います。

**石川** 奥田先生は肥満と肥満症を分け、肥満をもう少し強調しないといけないとよくおっしゃっていますが、先生のご意見をお願いします。

**奥田** 肥満症、メタボリックシンド

ロームのお話が出ましたが、肥満学会はまず、肥満の予防、治療を考える。それが肥満症あるいはメタボリックシンドロームへ広がっていくべきではないかと思っております。

**石川** ありがとうございます。

**Q3：内臓脂肪面積と合併症の割合の関係はどのようなものですか。**

**中村** 内臓脂肪面積と合併症の頻度はよく相関するといわれていますし、また、血圧、脂質値、糖代謝異常は内臓脂肪が増加することによって、その程度もひどくなるというデータもあります。

メタボリックシンドロームは上流に内臓脂肪があり、一つひとつのリスクは軽くても、リスクが重なることによって動脈硬化性疾患発症の危険が高くなるという概念で、日本内科学会雑誌に発表された内臓脂肪面積と合併症数との関係では、内臓脂肪面積が $100\text{cm}^2$ を超えると合併症の数が明らかに増えます。

実際は内臓脂肪面積が $100\text{cm}^2$ を少し上まわる程度の増加でも、軽度のリスクが重複し動脈硬化につながっています。症状がひどくなってから治療をするのではなく、内臓脂肪がたまってきて腹部肥満になれば、積極的に介入していくという認識が必要だと思います。

**石川** 診断基準は実際にどれぐらい応用されているのでしょうか。

**中村** 2005年の人間ドック学会で、ドックの検診施設で実際ウエスト周囲径を測っておられる施設は20%ぐらい

でした。検診施設でもその段階ですのて、一般の診療でウエスト周囲径を測ることはまだまだあまり普及しておりません。ぜひとも採り入れていただきたいと思っています。

**石川** ウエスト周囲径はどのような状態で測ったらいいのでしょうか。

**中村** 基本としては立った状態で、軽く両手をたらし、おへその位置で床と水平になるようにしてメジャーで測ります。呼吸は軽く息を吐いた状態で、空腹時に測っていただきたいと思います。また、男性でお腹が非常に突出しており、おへそがたれている場合は、肋骨弓の下縁と上前腸骨棘間のちょうど中点のところをあまりきつくしめないように測ります。メジャーでの測り方は測れば測るほど正確になりますので、回数を重ねて慣れていただくのが大事です。

**石川** 男性の場合は測ることに問題はなさそうですが、女性の場合は少し難しい気がしますが、そういうことはありませんか。

**中村** 女性の方は非常に嫌がられる場合があります。しかし検診できちんと測っているところもありますので、なぜ測らなければいけないのか十分理

解していただいた上でとにかく測ることが大事です。

**立川** 日本人の診断基準だけ、腹囲が女性のほうが大きいのはなぜでしょうか。

**中村** 日本の診断基準はCTの基準との関連で定めておりますので、内臓脂肪の蓄積をターゲットとした基準と理解していただいていると思います。

女性の方のウエスト周囲径が大きいのは、皮下脂肪の厚さの影響です。実際、ある都市の検診で、50歳を過ぎた女性で、ウエスト周囲径90cm以上の方は全体の20%ほどおられます。60歳を超えるとさらに増えます。

**石川** 外国は平方センチメートルでは診断基準で取っていないということですか。

**船橋** 外国の多くの基準はBMIが30に相当する人の平均値になっています。それではBMIを測っているのと何ら変わりがありません。今回の日本のメタボリックシンドロームの診断基準では、できるだけ内臓脂肪蓄積を意識し、ウエスト測定を奨励していただくために、BMIはあえて除かれています。メタボリックシンドロームの診断基準そのものが、働き盛りの方の心臓血管

疾患を予防するためのもので、対象は女性よりも男性のほうが圧倒的に多いと予想されます。内臓脂肪の量をベースにして、男性で50歳代で30%ぐらい、閉経以後の女性で5%から10%が対象となる今の基準は、予防医学の絞り込みのうえでは妥当ではないかと思いません。

**石川** 診断基準からコレステロールが除外されてますが、なぜですか。

**船橋** メタボリックシンドロームはReavenが提唱したシンドロームXの頃から、軽度なりスクの集合リスクを、1つの病態として考えようというものです。高コレステロール血症、高血圧症など1つの独立したものは、診断基

準からは除かれています。ただ、メタボリックシンドロームでも高コレステロール血症を伴った方はおられますので、高コレステロール血症があるからメタボリックシンドロームではないという言い方はしないことになっています。

**石川** ありがとうございます。

**Q4:** 肥満症の診断の際、CTによる内臓脂肪や皮下脂肪の脂肪面積測定を行っていましたが、今後はウエスト周囲径のみでいいのでしょうか。

**石川** 船橋先生お願いいたします。

**船橋** 男性と女性とで同程度、内臓脂肪の蓄積がある場合、皮下脂肪の多い女性のほうがウエスト周囲径の値は大きくなります。年齢と性差がありま

すが、閉経前の女性では、ウエスト周囲径だけでは皮下脂肪型か内臓脂肪型かよく分からない場合があります。CTを使わずにより簡便に測れるものとして、腹部インピーダンスを使用す

るなどした、簡易の内臓脂肪量測定計が開発されつつある段階です。健診にも使用しうる簡易装置が望まれます。

**Q5:** CTではなく、もっと簡便に内臓脂肪量を測ることができる方法が、現在あるのでしょうか。

**石川** 中村先生お願いします。

**中村** 体脂肪率を簡易測定する方法として生体インピーダンス法を用いた、上肢型、下肢型の測定機器が普及しています。CT法による内臓脂肪面積との相関から相関式を算出して、内臓脂肪量のある程度推定できるとされています。私たちは、現在、臍部と背骨に電極を装着し、その間に微細な電流を流し、側腹部で電圧を測定する腹

部生体インピーダンス法による内臓脂肪量測定機器を開発しています。脂肪組織は電気抵抗が高く、側腹部の電圧が内臓脂肪量を鋭敏に反映するという原理に基づいています。ウエスト周囲径とCTでの内臓脂肪面積との相関は、0.7前後が一般的ですが、この機械では0.9に近い相関が出ます。CT測定法以外のかかなり正確な診断法として普及していくのではないかと考えています。

**石川** 身長等そのほかの因子を補正する必要はないのかという点はいかがでしょうか。

**中村** 例えば、ウエスト周囲径/身長比などの指標を用いて補正しても実際はあまり変わりません。ウエスト周囲径がいちばん相関が高く、かつとくに計算をしなくてもそのまま具体的な値として実感できるという利点もあります。

**Q6:** 内臓脂肪が悪いことは分かりましたが、皮下脂肪はメタボリックシンドローム等に影響を与えないのですか。

**石川** 船橋先生お願いします。

**船橋** 皮下脂肪もいろいろなサイト

カインを出しています。高度肥満者はインスリン抵抗性が非常に強いことも

知られています。

軽度肥満者でウエスト周囲径増大を

示す人は、インスリン抵抗性がそんなに強くなくともリスクの集積がみられ

ます。病態とリンクしている軽度のリスクの集まった状態には内臓脂肪が蓄

積して起こるサイトカインの異常が関係している可能性があります。

**Q7:** 内臓脂肪と皮下脂肪は、それぞれ増える要因は違うのですか。

**石川** 益崎先生お願いします。

**益崎** 内臓脂肪と皮下脂肪は同じ脂肪組織ですが、種々のホルモンの感受性、ホルモンの感受性を決める受容体の発現、生化学的、分子生物学的なキャラクターが違います。ストレスや、カテコラミンの刺激によって最初に分解されやすいのは内臓脂肪で、運動不足やストレスがかかってたまりやすいのも内臓脂肪です。たまりやすく、取れやすいのが内臓脂肪の特徴です。

最近のトピックスとしては大阪大学の先生方が精力的に研究されたアディポネクチンがあげられます。内臓脂肪がたまるとアディポネクチンが下がる。インスリン感受性ホルモン、動脈硬化を防止するホルモンとしてのアディポネクチンの分泌は、内臓脂肪がたまると下がり、皮下脂肪の蓄積とはあまり関係しないことが分かっています。

BMIだけではなくて、内臓脂肪がた

まることがメタボリックなリスクを高める。そして、内臓脂肪が少なければある程度皮下脂肪がついていても、トータルとしてのメタボリックな危険性は軽減されるというコンセプトです。

内臓脂肪をより減らすための介入、運動療法、食事療法、場合によっては薬物療法が診療における最重要課題であると考えております。

**石川** ありがとうございます。

**Q8:** 体重は5~10%程が減量の目安ということですが、ウエスト周囲径は何%減少すればいいのでしょうか。

**石川** 中村先生お願いします。

**中村** はっきりとした基準は決まっていますが、経験から体重が5%ぐらい減りますと、ウエスト周囲径で3~4cm程度減りますので、ウエスト周囲径の減少でもだいたい5%前後が目安ではないかと思えます。

ウエスト周囲径はご本人が自らなかなか測る機会がないのですが、患者さ

ん自身が「減った」ことの実感を得やすい方法ですので、積極的に測っていたら、体重とともに5%程度を目安に頑張っていたらどうかご指導いただければと思います。

**石川** 体重が5%減少したらウエスト周囲径が3~4cmほど減少というのは、対象はかなり多いのでしょうか。

**中村** ある都市銀行の健診施設で、

男性を対象に数年以上前から定期的に測定されたデータをもとにしています。また、私どもの病院の代謝内科での、主に糖尿病の患者さんの減量入院において、だいたいそれぐらいの変化が起きている。

**石川** ありがとうございます。

**Q9:** 遺伝子異常による肥満の診断は、現在どの程度普及しているのでしょうか。

**石川** 吉田先生お願いします。

**吉田** レプチンの遺伝子の異常、あるいはレプチン受容体の異常の方は世界的に見てもたった3、4家系しかあ

りません。しかし1つの遺伝子の異常によって、大量に食べたり、運動不足の状態になった場合に“太りやすい”という遺伝子は、現在までに50種類ほど

分かっています。

その中で安静時代謝量に関係する遺伝子としては現在9種類発見されています。 $\beta_3$ アドレナリン受容体遺伝子

多型では200kcal, UCP1では100kcal代謝が鈍っています。

臨床応用にむけて、例えば食事に応用すれば、テーラーメイド型の食事指導ができるのではないかと考えています。しかし遺伝子を1つ測定するのに約1万円かかります。保険が通らないうと厳しい現状と思います。私は9種類の同時測定をやっていますが、普通9万円かかるのを遺伝子限定して測定するビーズ法で測れば全部同時測定できて1万円くらいで測れるかもしれません。商品化できる日が近いと思っています。

石川 現在、診断に役立つものはあ

まりないということですか。

吉田 診断に役立つという意味では“痩せにくい体質”ということで説得材料になるかと思います。

しかし基礎代謝量を測ることによっても似たような結果が得られることが分かってきました。基礎代謝量は運動したら増えるのではないかと言われていましたが、基礎代謝量はほとんど増えません。増えるのは安静時代謝量です。外来では基礎代謝量を測るのは困難です。歩いて来られたときに測るのは安静時代謝量なのです。しかし、安静時代謝量が低いと言っても患者さんはあまり納得されません。

これに比べ遺伝子を測って「これとこれとこれが出ているよ。親から引き継いだ遺伝子を持っているから仕方がないね」と言う「頑張ります」とおっしゃいます。遺伝子診断に基づくテーラーメイド型食事指導には説得力があります。実際この方法で治療成功率は上がりました。安く測れるようになって皆さん方にも普及できると思っています。

ただ遺伝子を測るにおいて、情報の漏れや悪用をいかに防ぐかが問題です。そこを確実にクリアする必要があります。

石川 ありがとうございます。

**Q10:** 遺伝子診断に関して基礎代謝量と遺伝子異常がリンクしていると聞きましたが、基礎代謝は簡便に測れるものですか。基礎代謝量と安静時代謝量の違いは何ですか。

吉田 一般的に基礎代謝量はベッドに寝ていて目が覚めた、その横に機械を持って行ってマスクで測った値です。筋肉の動きはほとんど入っておらず、心臓や脳などが動いて使っている代謝量です。

安静時代謝量は、例えば病院に来ていただいて、30分ほど寝てから測る値です。歩いたりすることで筋肉を使っていますので、基礎代謝量に比べると100~200kcalほど代謝量が高く出ます。運動療法などで筋肉がつくと、熱産生が少し高まり、代謝量も増えます。

つまり、朝起きて1回動いてしまえば、横になって安静時代謝量として測ります。6時間程寝てから起きたときに測ればまた基礎代謝量へ戻るかもしれませんが、それを測るのは実際にはなかなか難しいので安静時代謝量で代

用して測っているのが現状です。

遺伝子診断については、価格・簡便さ・情報管理などの問題がクリアできれば非常に大きな意味が出てくると思います。遺伝子的に太りやすい、あるいは痩せにくいということがわかれば、初めから200kcal減らした食事になさうとか、運動でもよけいに6,000歩歩きなさいなど、肥満の予防や糖尿病の予防などに活用できるのではないかと思います。

しかし現在は遺伝子については越えなければならない問題が多く、厚生労働省と話し合いを続けています。それをクリアしてからでないと、保険適用まで話はいきません。自費でまかなうとしても、医療として1万円くらいで遺伝子のことがすべて測れたらいいと考えています。

石川 以前はBMRをよく測りましたが、最近はBMRを測ることはあまりありません。きちっと測れば効果があると先生はお考えですか。

吉田 私は20数年前に肥満外来を始めてから全員測っています。

アメリカに留学しました際、病棟に管理栄養士が入っていて、外科の患者さんは全員測っていました。それは、患者さんに点滴でエネルギーを1,200kcal入れる際、はたしてその患者さんの熱産生とちゃんと合っているのかをみていたのです。手術をされた場合は1,800kcalまでいっている場合があります。1,200kcalでは栄養が足りないから治りが悪いのだという発想で、実際に1,800kcalのエネルギー補給にすると、退院が2週間ほど早くなったというようなデータがたくさんありました。

日本に帰ってからも肥満の患者さんで痩せにくい人と痩せやすい人がいるのはなぜか、測ってみようと思われました。測ってみますと、日本人の女性で、例えば、基礎代謝量が1,200kcalが平均

だとします。1,000人ぐらい測って平均を出せばそれに近い値が出ますが、実際は600kcalぐらいから2,500kcalとものすごく差があります。このようなバラツキがあるのなら、一律な食事療法を

していてもダメだと思ひまして、それぞれの安静時代謝量に合わせた食事指導を行い、1989～1990年にかけて、その結果を学会でも発表いたしました。

石川 ありがとうございます。

**Q11：**精神疾患によるホルモン異常も考えられるのでしょうか。精神科疾患における肥満のメカニズムは何でしょうか。

**益崎** 単一遺伝子の異常による肥満がいくつか分かっています。さらに肥満の感受性を決める遺伝子として数十あります。また精神発達遅滞を伴う小児で発症する肥満の中で、肥満と知力

や精神の異常との関連が示唆される病態がいくつか報告されています。

肥満と精神発達遅滞が合わさって起こる成人の病態（うつ病など）もいくつか考えられていますが、原因の本体

は未解明な部分が多く、関連のある病態が存在する、というレベルに留まっていると思います。

石川 ありがとうございます。

**Q12：**痩せている人、健康な人の代謝などを研究して、肥満の治療に応用するような研究は行われていますか。

**奥田** 肥満の治療あるいは予防は脂肪の合成を低下させることです。脂肪は膵臓のリパーゼの働きを受けなければ吸収されないのです。膵臓リパーゼの働きを軽くすることで脂肪の吸収を遅らせることを考えました。お茶の中のサポニンにその働きがありました。サポニンもすべてのサポニンが阻害するわけではなく、Rbグループは阻害しますがRgグループは阻害しません。

グルコサミンが5,000個ぐらい連らなって、分子量が100万ぐらいになったキトサン、あるいはコンドロイチン硫酸、これらも小腸の中で膵臓リパーゼを軽く抑える働きがあります。吸収されなかった脂肪は排泄されるのだろうかと思ひ調べてみましたが、糞中の脂肪には差はない。つまり、全部吸収され、膵臓リパーゼを軽く抑えることにより吸収時間が遅れているというこ

とでした。

現在、とくに若い人は4人に1人ぐらいBMIが18.5以下の人がいらっしゃいます。痩せの人の死亡率とBMI30以上の人の死亡率は同じだということもあるようですので、これからは肥満だけではなく、痩せの問題も大事ではないかと思ひております。

石川 ありがとうございます。

**Q13：**月経異常、不妊と肥満との関係をご説明ください。

石川 益崎先生お願いします。

**益崎** 高度な肥満女性で、月経異常あるいは不妊症をわずらう方はかなり高率です。卵巣や子宮の働きの一部は中枢が制御していて、例えば、極端に痩せすぎているマラソンランナーやバ

レリーナの女性の場合、体脂肪が少なすぎるためレプチンが中枢に伝達する、「妊娠可能」というシグナルが伝わらずに月経が止まってしまうことがあります。

体脂肪が少なすぎても、多すぎても

月経のシグナルは滞りやすくなります。肥満は、もう食べなくてもいいというシグナルがうまく伝わらない中枢の制御異常として起こっている部分が多いので、女性ホルモンの調節異常が脳のレベルで規定されて、月経異常

や不妊などが起きている可能性も考えられると思います。  
実際、高度肥満を種々の方法で是正

して、体重を減らすことによって生理周期が正常に戻り、妊よう性が回復することもあります。おそらくそのあた

りにメカニズムの本体があると思われませんが、詳細は十分に明らかではありません。

**Q14:** 妊娠中の体重制限により妊婦さんはこれまでの人生でいちばんダイエットをしたという人が多いと聞きますが、小さく産んで大きく育てるといことはよいのですか。

**石川** 大関先生、お願いします。

**大関** 胎児期に栄養制限をすると、子どもが小さく生まれて、最終的には肥満やメタボリックシンドロームになるという研究が発表されましたが、実はわれわれも似たような研究を行い報告しています。このような報告は、産科の先生や新生児を診ているお医者さんから「小さく生まれた人もみんな元気に育っています」と、大変な反感を

かいます。

小さく生まれた人が100%肥満になるわけではありません。しかし、一般の子どもに比べると2~3倍リスクが高まるのが、かなり大きな疫学研究で分かっています。小さく生まれた人は何らかのリスクを負っている可能性があるというのが最近の研究の流れです。現在はどのような機序でそういう状態になるかというメカニズムの研究が

なされています。

小さく生まれる、あるいは妊娠中に極端な低栄養状態になることは必ずしも母体にとって好ましくなくて、ましてや低出生体重につながるようなものであると、行き過ぎという場合も出てくるのではないかと考えております。

**石川** ありがとうございます。