

ワークショップ 肥満症・メタボリックシンドロームQ&A <その1>

Q1：遺伝子多型と肥満の関連性の程度についてわかっていることを教えてください。

小川 ご承知のように肥満は遺伝素因と環境因子の複雑な相互作用によって発症する生活習慣病です。食べすぎ、運動不足が肥満になりやすいというのは間違いありませんが、例えば、双子の一卵性双生児を用いたような検討では、明らかに遺伝素因の関連があることはよく知られています。

DNAの遺伝子の上に変異があるものを遺伝子多型と言いますが、実際に肥満に関連する遺伝子に変異が起こることにより肥満になりやすくなるというものが複数知られております。

例えば、交感神経系の活性に関係するような、 $\beta 3$ というアドレナリン受容体といったものの遺伝子の多型、あるいは、現在抗糖尿病薬として用いられているチアゾリジン誘導体のターゲ

ットである、PPR α と呼ばれるものの遺伝子の多型が肥満や、生活習慣病の発症に関連することはよく知られております。

一方、単一の遺伝子の変異によって肥満になるものは限られたものしか知られていませんので、いずれにしても複数の遺伝子多型が肥満の感受性を高める、プラス・アルファとして食べすぎや運動不足などの環境因子や生活習慣の変化が加わって肥満を起こすと考えるのが一番良いと思います。

また、頻度や程度は調査によって多少違いがあると思いますが、30%ぐらい遺伝子が関係するという結果もありますし、70%ぐらい関係するといわれるものもあります。

押田 私どもはマラソン選手のミト

コンドリアの遺伝子多型を調べたことがあります。日本の女子は男子よりも世界的にはかなり高いレベルがあるので調べてみたところ、ミトコンドリアの遺伝子のある変異というか、置換がトップアスリートの中に集まっていることがわかりました。さらに同じように、マラソン選手のトップアスリートの人たちと、中高年肥満者のミトコンドリアのある遺伝子の置換が同じパターンを示していました。若いときは運動能力にかなりすぐれた効力を発揮するかもしれませんが、中高年になって運動をやめてしまうと、今度は肥満になってしまうのではないかとこの考えがあります。『Mitochondrion』という比較的新しい雑誌ですが、2、3論文を出しています。

Q2：どのようなメカニズムで脂肪組織の分布が決まるのでしょうか。腹部だけ太るのはなぜでしょうか。どうして全体的に太ってこないのでしょうか。力士は皮下脂肪が多く、肥満症は内臓脂肪が多いのですが、違いはどこからでしょうか。

中村 基本的には内臓脂肪と皮下脂肪の生物学的な活性の違いによりです。脂肪組織の合成および分解ともに、内臓脂肪のほうが皮下脂肪に比べて非常に活発であるという実験データがあります。すなわち内臓脂肪は非常にたまりやすく減りやすいという特質があります。成人になって蓄積しやすいのは内臓脂肪ですから、当然、腹部中心に内臓脂肪がたまり、むしろ皮下脂肪はあまりたまりません。

ところが以前、大阪場所の際に若年

力士のカロリーを栄養士さんに調査していただきましたところ、5,000kcalから1万kcalと著しくたくさん食べておりました。これら若手力士は皮下脂肪が非常にたまっておりましたが、内臓脂肪はほとんどたまっていませんでした。

また、実験的データでも、内臓脂肪は運動に対してすみやかに脂肪合成が抑制されエネルギーが筋肉に移行し、内臓脂肪がたまりにくくなるメカニズムが証明されています。

岡 力士はものすごくよく運動をしますよね。だから内臓脂肪が少ないというのはわかるのですが、皮下脂肪をつけるために彼らはどういうことをやっているのでしょうか。

中村 やはりエネルギー摂取がすごく多いからだと思います。

岡 激しく運動して大量に食べれば、皮下脂肪がたまるのでしょうか。

中村 我々はマルチスライスCTで内臓脂肪の容積を評価しています。それによりますと、内臓脂肪面積150

cm²以上になりますと内臓脂肪が著しくたまっているわけです。容積にすると5,000cm³、重量とてやく5～6kgで、絶対量としては内臓脂肪量はそんなに多くありません。したがって運動する一方、慢性的な過剰エネルギー摂取が皮下脂肪増加につながるものと思われま

す。
小川 今、中村先生からもご指摘がありました。脂肪細胞はたくさん脂をためて大きくなった状態が肥満というものですが、最近の研究では脂肪細胞そのものの数が増えるといわれています。学会レベルでは内臓脂肪よりも皮下脂肪のほうが、数が増えやすいことがあるようです。ですから、先ほど岡先生がおっしゃったようなご質問については、どんどん食べると皮下脂肪数は増えていく、ということが理由にあるのではないかと思います。

ただし、内臓脂肪は、数も増えますが細胞は死にやすいということもあって、結果として、数はそんなに増えていないようにみえます。それともう一つは、合成と分解が非常に激しいので、一定以上の内臓脂肪はたまりませんが、力士の方はおそらく皮下脂肪のほうがたまりやすいのではないかと思います。

もう一つ、内臓脂肪と皮下脂肪では「性差」が非常に重要です。男性は皮下脂肪よりも内臓脂肪にたまりやすく、女性は内臓脂肪よりも皮下脂肪にたまりやすいのです。女性は、閉経後は、脂肪組織の分布が男性化して比較的内臓脂肪にたまりやすいようです。メカニズムははっきりわかっていないと思いますが、性ホルモンなどを含めた性差は非常に重要なファクターではないかと思います。

中村 今の少しつけ加えさせてもいます。力士の場合、中村先生がおっしゃったように内臓脂肪が非常に少なく、皮下脂肪が多いわけです。私もリタイアした有名な力士のCTを撮ったことがあります。リタイアした人は内臓脂肪が増えていましたので、食生活がそのままでも、練習しなくなると内臓脂肪はだんだん増えてくると思います。

それと性差ですが、10名ずつぐらい10代、20代、30代、40代と、年代ごとの男女の腹部CTを撮ったことがあります。内臓脂肪の量が男性では10代から20代、20代から30代と、年代ごとに増えていきますが、女性の場合は50歳ぐらいまではほとんど一緒で、50歳を過ぎるといきなり内臓脂肪が増えますので、閉経と性ホルモンがかなり関係しているのではないかと思います。

及川 メカニズムを考えるうえで2つ、小川先生と中村先生に質問をしたと思います。

一つは脂肪組織にマクロファージなどの炎症性の細胞が収束する組織としない組織があるようですが、そういった区別が内臓脂肪の量などに影響することはあるのでしょうか。小川先生、いかがでしょうか。

小川 脂肪組織に肥満になるとマクロファージが浸潤するのは、よく知られていると思います。及川先生からご指摘があったような観点では、きっちり検証はされていないと思います。ただし、マクロファージから出てくるようないろいろなサイトカインが脂肪細胞での脂肪分解を促進することがありますので、脂肪細胞の量や、脂肪細胞のサイズとマクロファージの浸潤は関連あると思いますが、内臓脂肪、皮下

脂肪という観点ではそれほどはっきりわかっていないのではないかと思います。

及川 それから中村先生。内臓脂肪と皮下脂肪の区別が、運動に対するセンシティブティの差でよく説明されますが、寒冷地に住んでいる動物は皮下脂肪が非常に多いのではないかと考えています。皮下脂肪が生体の生命維持のために必要な特性があると思うのですが、役割は内臓とは違うと思いますが、環境の要因で、脂肪蓄積の分布が変わるといったことはないのでしょうか。

中村 難しい質問ですね。最初のご質問で小川先生が答えておられましたが、内臓脂肪がたまって、その病態として起こってくるというメカニズムはかなり研究が進んでいると思います。内臓脂肪の量を規定する、あるいは皮下脂肪量を規定するという点に関しては、まだはっきりとしたデータは出ていないのではないかと考えています。

寒冷地に関しては、私どもはよく存じあげていませんので、お答えできません。

小川 脂肪組織は、もちろん交感神経系が活性化されると脂肪分解が進むということが知られていますし、最近、副交感神経系も脂肪組織に行っているとはいわれています。そういう意味では神経系の調節と寒冷というのはちょっと距離があるかもしれませんが、そのあたりを介して、脂肪組織の量を調節している可能性はあると思います。寒い所に住んでおられる方がどうかというのは、私もあまり存じあげないところです。

中村 寒冷と脂肪組織に関して、関

連したことをお話しします。日本人はシベリア付近から日本に来ましたが、北から来た民族、弥生民族などはまぶたが一重なんです。それは目の上に脂肪がついていて、目を寒冷から守るため

にまぶたに脂肪がついたともいわれています。二重の人はわりと南方系の人で、一重の人は北方系の人だといわれていますので、たぶん脂肪は寒い所のほうが、脂肪がつくのではないかと思

います。

岡 そういう説もあるそうです。一重か二重かを見るときに思い出してください

Q3：内臓脂肪と皮下脂肪の質問のとき、内臓脂肪のほうが合成、分解が活発で、皮下脂肪のほうが細胞の数が増えるという違いがあるとおっしゃっていましたが、それは脂肪組織自体に内臓脂肪と皮下脂肪に違いがあるのか、それともつく場所によって血流の状態、血管とかの関係が違うせいなのか、教えていただきたいと思います。

小川 実は非常に難しいご質問です。たぶん今おっしゃったように、内臓脂肪と皮下脂肪の血流、それから神経系の支配もおそらく違うでしょうし、いろいろな要素でそれぞれの特性が決まっていますが、何がそれを決定しているのかということとはわかってい

ないと思います。個人的に私自身が思っているのは、内臓脂肪は腸管の周りについている脂肪で、皮下脂肪は体の外側についている脂肪で、ついてる部位が違うので働きが全然違う可能性があると思います。それが結果として、それぞれの脂肪組織の特性を決めてい

る可能性もあると思うのです。

岡 非常に本質的な質問で、やはり全部はうまく答えられないというのがおわかりになったと思いますが、非常におもしろい、大事なところだと思います。

Q4：内臓脂肪や皮下脂肪の蓄積に関して、CTではなくてエコーでは評価できるのでしょうか。

岡 千葉大学でやっていらっしゃいますね。

白井 腹膜前脂肪が正中腹壁の裏側にあり、その厚さをエコーで測ることによってある程度の内臓脂肪蓄積を予想することができます。千葉大が報告した方法は、皮下脂肪層の一番薄い幅(s)と腹膜前脂肪層の一番厚い幅(p)を測定しそのp/s比が1以上は内臓脂肪型肥満との報告があります。

ただし、実際にやってみますと、形が必ずしも一定ではありません。凸凹していたり、肝臓に挟まれる部分が少し

不定だったりします。しっかり深呼吸をしてもらい、肝臓を下ろすと平らになりますので、その状態で測るといったコツが必要です。丁寧に行いますと、減量に伴って、CTとの相関もあるというデータも出ています。患者さんにもわかりますので、開業されている先生ですと、CTを撮らなくてもある程度減り具合もわかりますので、ぜひ使っていたきたいと思います。

岡 使っていただけたら良いですね。特に今の話を聞きますと、これは期待が持てます。きちんとしたステッ

プを踏んでやれば、CTではなくてエコーで診断できるのではないかというのを、千葉大学がずっとやっており、私は非常におもしろいアイデアだと思ってフォローしていました。

CTに代わりうるとはいいいませんが、それに近い、かなり信頼できる値が取れるということはおわかりになったと思います。実際に現場で患者さんに見えますものね。それは非常に大きいですよ。

Q5：高身長の方も低身長の方も一樣にウエスト長で診断するのは妥当なのでしょうか。

中村 ウエスト長の基準値を決めるときに、その実数値が良いのか、身長で補正したほうが良いのかを検討しました。日本人でも、身長が2m近くの方も150cm台の男性もおられますが、その頻度は非常に少ないそうです。日本人男性の大多数を占める平均身長170cm前後を対象とすると、身長で除したパラメーターよりも、むしろウエスト長の実数値を用いたほうが内臓脂肪やリスク合併症例との相関も高かったということがあり、パラメーターとしてウエスト長の実数値を用いること

にしました。

また、身長で割ると計算のステップが一つ入りますので、できればウエスト長の実数値を使ったほうが簡単で良いのではないかという結論になり、この指標が採用されました。ただし、あくまでもウエスト長という指標は非常に大ざっぱな推定値であることには間違いありません。

先ほど岡田知雄先生が、小児の場合、ウエスト長を身長で割った値0.5を基準に挙げておられました。ウエスト長85cmでウエスト長比が0.5であるとす

れば、身長が170cmになります、これは日本人の成人男性であればほぼ平均値になっていますので、非常に妥当な指標とされます。簡単に覚えやすく、一応の内臓脂肪の目安になるということで、ウエスト長の実数値が採用されています。

岡 2mの日本人はなかなかいませんが、何かの計算をして数字を出すと非常に煩雑になることも、決まった数字を出しておく理由の一つだと思います。

Q6：ウエスト周囲径を測定する場合、へその高さが推奨されていますが、ひどくたれ下がっている場合はどこで測定すればよろしいですか。

中村 この様な体型の方への対処法はメタボリックシンドロームの診断基準、あるいは『肥満症治療ガイドライン』にも記載されています。内臓脂肪が非常に多くて、おなかが突出してだらんとへそがたれている男性はよくおられます。その場合は肋骨弓の下縁と上前腸骨棘の突起を結ぶ線の中点で計測してくださいと記載しております。

へそを基準にしていますのは、へそのレベルで切った内臓脂肪の面積が腹腔内の内臓脂肪の体積を忠実に反映していることに基づいています。そのため、へそのたれ下がった人はへその部位でCTを切ってしまうと、骨盤にかかってしまって正確ではないこと

があります。あくまで内臓脂肪の量を正確に推定するための指標として、ウエスト径の基準をとらえておりますので、この様な体型では前述した計測方法を推奨しております。

岡 うちの病院でもおへそで測定を行っている、どうも値が違うというのに数カ月前に気がつきました。

富永 『肥満症治療ガイドラインダイジェスト版』22ページの図3に、今、中村先生が説明したとおりのことが書いてありますので、参考にさせていただきたいと思います。確かに私も開業している先生方から、へその高さだと骨盤が入ってしまうので、女性は90を超えやすいと言われたことがあります。

下がっているときには肋骨弓の下縁と上前腸骨棘突起の中間点で測ると指導が、それほど普及していないようなので、ぜひ普及させる必要があると思います。

岡 恥ずかしながら、私は昔知りませんでした。実は東北大学病院の糖尿病代謝科でも放射線科の技師の方に、へその高さの内臓脂肪面積の測定をお願いしていたのですが、へそがたれ下がった患者さんで、おかしい値だとカンファレンスのときに気がつきました。このような失敗が実際にありましたので、皆様方もぜひ杓子定規に「へそ」と思わないで、今のことを理解していただきたいと思います。

Q7: 女性のウエストの基準値が90cmはどう考えても多いと思います。その理由は、内臓脂肪面積が男女とも100cm²であるように聞こえたのですが、その根拠は何だったのでしょうか。

中村 ウエストの基準値に対する議論は、週刊誌をはじめ、さまざまなマスコミがとりあげています。基準値が男性より女性のほうが大きいのはおかしいという意見もありますが、基本的には、内臓脂肪面積100cm²を基準としている点です。内臓脂肪の蓄積に伴う健康障害は連続的に増加してくるといのは、よくご存じだと思いますが、それでは、どこで区切るのかという問題です。内臓脂肪の蓄積に伴った生活習慣病の合併リスクが、100cm²を境にして急激に顕性化してくる事実に基づいています。それとウエストが85cm, 90cm, あるいは内臓脂肪面積100cm²という実用的な基準値を決めた場合に、値は単純で覚えやすい実用的な数値であることも一つの大きな要素になっております。

女性のウエストの基準値90cmが大きすぎるといふ事は、内臓脂肪が一定であれば、女性は皮下脂肪が多いので大きくなるのは当然です。そもそもメタボリックシンドロームのウエストの基準値は、内臓脂肪の蓄積を推定する指標であり、疫学的手法でよく用いられるROC曲線解析を行って得られるリスクの重なりを検出するためのスクリーニング指標ではありません。

メタボリックシンドロームなる病態はウエスト径増大で表わされる内臓脂肪のたまった状態が原因となりリスクが重なった動脈硬化を起こしやすい状態をいいます。そういう対象を見つけるための診断基準であり、リスクが重なっていても内臓脂肪がたまっていない方もいるわけです。ウエストを測る意味を十分理解していただければと思

います。

松澤佑次先生が院長をされている住友病院では20年前から糖尿病の患者様のウエストを測っておられます。1985年から10年ごとに平均体重と平均のウエスト径を年代別に見てみますと、20年前と今とでは女性の患者様の平均体重はほとんど変わっていませんが、ウエスト径だけがどんどん増えてきており、体型が以前に比べかなり違って来ています。糖尿病の女性患者様のウエストの平均値が2005年には平均91cmを示しており、女性のウエスト基準値90cmは大きすぎるとは言えないと思います。高齢の女性にこのような体型の方が増えてきています。内臓脂肪が増える閉経後の女性にとって、この基準はそんなに現実離れた値ではないと考えています。

Q8: 体脂肪は計器のタイプやその日の時間によってもかなり測定値が違うのですが、指標として信頼性はどうか。その日、時間によっても測定値が違うのですか。

徳永 インピーダンスによる体脂肪計はもともと、ハムやソーセージのような丸太のようなものの脂肪量を調べるためにできたものです。脂肪が多ければ多いほど伝導が悪くなります。均一なものでしたら正確に測れると思いますが、人間の体は凸凹しているし、正確な測定は難しいと思います。

日内変動についても、夕方になると足はむくんでくるので、両足で測るも

のでは夕方に伝導が良くなるために脂肪が少なくなったようにみえたりします。よって、1日の日内変動もいろいろあると思います。患者さんの動機づけとしては良いと思いますが、正確に測るのでしたら、DEXA法や、CT法がはるかに正確だと思います。

岡 体脂肪は電気の通り方をみているので、ハムのようなものを電気が通るかどうかでみるのでしたら正確に測

れますが、人間の体では必ずしもうまくいかないという原理を知っておくと良いということです。例えば、朝と夕方結果が違って機械がおかしいのではなくて、足がむくんでいるような方だったら、違う結果になることがあるという原理を頭に入れて判断すると、間違いがないと思います。

Q9：SMBG(血糖自己測定)はメタボリックシンドロームあるいは糖尿病の一次予防に適用することが可能でしょうか。

富永 肥満から少し離れて糖代謝異常およびその予防の観点からの話だと思います。皆様、ご承知のようにSMBG(血糖自己測定)は現在の保険規則の中ではインスリンを使っている人だけにしか適応されていません。飲み薬の糖尿病の患者さんも使っても良いのですが、保険適応はされていないし、まして予備軍やメタボリックシンドロームに対しては、保険ではカバーしていません。

しかし、将来的にはへと進む可能性があると思います。現実的にはインスリンの次が、インスリンを使わない糖尿病の患者さんの血糖自己測定だと思いますが、2008年の4月にある保険改訂では認められるのではないかと大いに期待しています。去年4月の保険改訂のときにも、適応についてかなり慎重な議論があったと聞いています。結

局、医療全体にかかるお金が上がるために、厚生労働省からストップがかかりました。一般論として最近とみに病気を減らすこと、合併症を減らすことに資金を投じることが、結局医療費全体を減少させることができ、効果的ではないかという議論が優位になっていると思われる。今後は話が進むと思います。

さらにそこから先の話です。そこまで世の中が進むかどうかはわかりませんが、SMBGの機器は誰でも買えますし、自分でも測定できるという風潮になってくれば、メタボリックシンドロームと健診で指摘されたような場合、自分で血糖値が高くなるように注意を払い、どんな食事したら血糖がどう動くか、どんな運動したらどうなるかということをご自分で確かめたいと思う方が出てきて、自費でやっても

いいという人が出てくると思います。そんなふうに進んでいくと、やがてはメタボリックシンドロームの指導のときにSMBGを使うという時代が来る可能性はあると思います。

岡 保険の話の関連で「アディポサイトカインについて興味があるのですが、日常診療にどのように生かせばよろしいのでしょうか」という質問もあります。これは保険で測れるようになるといった話はあるのでしょうか。

中村 アディポネクチンの測定系ですが、今、研究レベルではELISA法により測定できます。ラテックス凝集法を用いたマスキング法で現在、製造承認を申請中です。近い将来、製造承認されれば、ある一定期間の後には保険適応も決まってくる可能性はあると思います。

Q10：脂肪量増加のため、月経異常、睡眠時無呼吸となるといいますが、その理由がイメージできません。肥満でヘマトクリットが増加する、上昇するという印象があるようですが、SAS(睡眠時無呼吸症候群)で酸素が低下するためかと想像をしていました。それで良いでしょうか。

橋本 福島医科大学の橋本です。多嚢胞性卵巣症候群は、インスリン抵抗性に基づいて高インスリン血症が起こります。高インスリン血症が卵巣に働くと、男性ホルモンの産生過剰を起こし、これによって月経異常が引き起こされると考えられています。

もう一つは、卵巣でのIGF-1に結合する蛋白のIGF-1 binding protein I型がインスリン抵抗性で減ります。IGF-

1の活性が高くなることも男性ホルモンを産生過剰をきたし月経異常が起こると今考えられています。実際にインスリン抵抗性改善薬を使って治療をしますと、月経が改善する例が認められますので、この仮説は正しい例がかなり多くあると考えられています。

もう一つは、SAS(睡眠時無呼吸症候群)はご存じのとおり、肥満で非常に多いことが知られております。特に

閉塞性のものが多いと推定されます。日本人は高度な肥満でなくても多いのではないかとされているようですが、減量すると良くなる方がいることから、肥満と強く関係すると考えられます。

したがって、ヘマトクリットが高いというのは、肺泡低換気が長く続くことによって酸素分圧が下がり、肥満を解消するとそれが改善されるというこ

とから、ある程度、その考えは正しいのではないかと思います。

岡 非常に太るとインスリン抵抗性になるので、カバーするためにインスリンの値が高くなります。そうすると、男性ホルモンが増えることがあります。そういうことから妊娠、排卵ができなくなり、実際にインスリン抵抗性を改善するような薬剤で妊娠することが可能になるというデータもあります。これは、特にアメリカからの報告が多いですね。日本でも大学病院にいますと、非常に太っているために無月経になる方が来られます。

橋本 アメリカではもともと多嚢胞性卵巣症候群の頻度は5%ぐらいだったものが、肥満者の増加に伴って、今は7%以上になっているという報告がされていると思います。

岡 ものすごくやせても無月経になるのは、どういう理由でしょうか。

橋本 先ほど小川先生もお話になっていましたが、レプチンの低下が関係あるかもしれません。

岡 レプチンはある量があって初めて、生物として妊娠できるような栄養状態にあるよというのを教えているのかもしれないですね。

橋本 実際に月経、妊娠を可能にする総脂肪量は、数万kcalの蓄積が必要だという報告があると思います。

会場 午前のレクチャーで健康障害が10ぐらいあって、それを合併しているのが肥満症だというお話があったと思います。そのうちの7つが代謝的なことと関連して起きてきて、残りの3つがメカニカルな理由で起きるというのは、整形外科的な障害は納得できるのですが、月経異常もメカニカルだと分類されていました。質問者はこれは

解せないということをいいたかったのではないかと思います。いかがでしょうか。

岡 よく見ていましたね。私も、質的異常と量的異常と分けましようとお話ししました。量的、要するに脂肪が多い方の障害は、関節の障害や腰痛、膝の痛みなどがありますが、それにプラスして月経異常がスライドにあがりました。あの分類が本当に正しいのかというと、私は灰色だなと思っていたのですが、宮崎先生いかがですか。

宮崎 徳永先生や中村先生のほうがふさわしいと思いますが、ご指名なので答えさせていただきます。脂肪組織重量が重いためになぜ生理異常が起こるかということなのですが、これは先ほどからお話のレプチンが大変関係しております。レプチンは脂肪細胞がつくるアディポサイトカインとして、皮下脂肪に大変優位型でして、皮下脂肪が増加することによってレプチンの分泌が増加します。逆に脂肪組織が萎縮してきますと、レプチンの減少が起きます。なぜ生理の異常が起きるかということですが、レプチンが非常に増加しますと、視床下部にレプチンが働くことによって排卵等を起こすゴナドトロピンの分泌を抑制するわけです。排卵等に必要なのはゴナドトロピンの急激な分泌上昇、サージと言っていますが、これが起きないと排卵のためのゴナドトロピンの分泌が起きません。そういうことで月経異常が起きるというメカニズムになっております。

逆にanorexia nervosaの場合にはレプチンが減ることによって、生理作用が起きないことがあります。要するに過剰であっても不足であっても性機能に影響してきます。これは今、岡先生

がお話しになりましたけれども、レプチンの作用というのは皮下脂肪の量に依存していて、その皮下脂肪の量というのは人類が生存していくためにはある程度必要であったということですね。

非常にやせてきてレプチンの分泌が低下してきますと、排卵が起きません。おそらく原始時代でも、これまで人類の生活の中で飢餓の状態にあったときに、もし非常にやせた女性が排卵を続けて妊娠をすれば、母子ともに死んでしまいます。それは種の存続に大きくかわるので、少なくとも子どもを作らずに、母親だけは食べ物が来て皮下脂肪を増やしたら次の子どもを産むという、種の保存の理由があったのではないかと思います。

もう一つは、初潮の話がありました。今、初潮の年齢がだんだん下がっています。これは体重と関係しているといわれていましたが、体重は現実的には皮下脂肪であって、ある程度の皮下脂肪が増加してきますとレプチンの分泌が起きて、それが視床下部を刺激することによってゴナドトロピンの分泌が起きる、これが初潮です。

ですから女性の性周期といいますか、人生の中における働きにはレプチンが非常に大きく影響していて、レプチンの量は少なくとも脂肪細胞の量を反映しており、これがどのくらいの量があれば人類が生存していけるか、種が存続していけるかとコントロールされるメカニズムでだと思います。そういう意味で脂肪細胞の量というのは、人間の生存のモデレーターというか、コントロールしている非常に重要なものではないかという一つの証拠ではないかと思っています。

徳永 SASに関してですが、あれは物理的なものとして分類されました。国立呉病院の石川勝憲先生がCTで調べられていまして、睡眠時無呼吸を起

こしたときに、気道が閉塞していることを証明されています。太ってくると物理的に喉頭部の脂肪とか軟部組織が増えますので、代謝的ではなくて物理

的な量的異常の影響が大きいということでSASは脂肪組織の量的異常のほうに入っているのではないかと思います。

Q11：太っている人はヘマトクリットが高い印象がありますが、それはSAS(睡眠時無呼吸症候群)で酸素濃度が夜下がることがあってアディポネクチンが上がるために多いのでしょうか。

岡 それだけかどうかはわかりませんが、SAS(睡眠時無呼吸症候群)があれば必ず上がります。SASがない人でも太っているとヘマトクリットは高いですかね。たばこを吸う人はヘマトクリットが高くなりますよね。

徳永 代表的なSASであるピックウィック症候群なんかは、ディケンズの『ピックウィッククラブ』に出てくる、

顔が赤ら顔の少年Fat Joeから名付けられています。低酸素になると多血症になるのでしょうか。

中村 睡眠時の呼吸障害には、いろいろな病態が分類されています。その中で肥満者に最も多いのは閉塞型のSASがあります。さらに肥満の著しい例では、肺胞低換気症候群があります。この症候群の場合は、夜間のSASを高

率に伴いますが、伴わない場合も存在する様です。肺胞低換気症候群の場合は、右心不全、日中でも低酸素状態が続くことがありますので、その様な病態が多血症の大きな要因になっていると理解したほうが良いのではないかと思います。肺胞低換気状態が常に存在する病態が理由ではないかと思えます。

Q12：SAS(睡眠時無呼吸症候群)の頻度、発症しやすいタイプの顔つきとか体型などについて教えてください。

岡 顔つきでわかれば、苦勞はないと思いますが。

中村 閉塞性の要因は、先ほど徳永先生がおっしゃいましたように、気道の周囲脂肪の増加もありますが、それ以外に、顎の小さい方や気道の短い方など、耳鼻科的な問題があります。そういった解剖学的要因も大きいといわれていると思います。あとは体型的な問題でしょうか。

岡 首が短い人のほうが起こりやすいのですか。

中村 閉塞の機序として舌根沈下が大きな原因ですので、気道の体積自体が小さい方は非常に起こりやすいと思いますので、解剖学的な問題は大きい

と思われる。

体型という視点で、我々は以前内臓脂肪とSAS(睡眠時無呼吸症候群)の問題をみたことがあります。物理的な要因のひとつとして、内臓脂肪のたまっている人は横隔膜が上がっており、仰臥位で寝たときに呼吸の補助筋の横隔膜がうまく働かないことにより、ストローを強い陰圧で吸ったような原理で、気道が虚脱することがメカニズムとして起こるのかもしれませんが、いわゆる典型的な内臓肥満のでっぱり型のおなかをしている人は、非常に無呼吸を合併しやすいと思われます。

白井 SASは、頻度をちゃんとみた報告はまずありません。というのは、

正常人を含めてSASの検査をトータルで行って何パーセントいましたということには、実際に難しいのです。それからSASは、原因が肥満のほかにもう一つあります。うちの呼吸器のグループが調べたのですが、SASがある方の年齢分けをしますと、おもしろいことに60歳以上と若い人とはSASに対するリスクファクターが違ってきました。若い人は肥満がダイレクトに影響しますが、60歳以上になりますと必ずしも肥満でない方が出てきました。これは、高齢者の場合は、歳をとると筋や筋肉がたれてくるなど顔かたちが変わってきます。すると口蓋も一緒にたれ下がってくるらしいのです。もちろん

んおなかもたれ下がってきますが、そういうことで、若い人のSASは肥満が原因になっていますが、高齢者は必ずしも肥満でなくてもSASが隠れている方がいると理解したほうが良いと思います。

岡 SASイコール肥満症ではないということですね。しかも肥満症は非常にSASになりやすいけれども、SASという患者さんの中には、必ずしも肥満でない人もいるということですね。

奥口 私は臨床家なので学術的な話はしないのですが、まず顔を見ただけではわかりません(笑)。私は簡易型のメモリー機能付パルスオキシメーターを患者さんに貸し出します。それでSASが疑われる結果が出た場合次のステップとしてより精密な終夜睡眠ポリグラフィーを患者さんに貸し出しSASの診断に役立てています。それでSASと診断したら専門病院に紹介します。SASと診断するのは、apneaとhypopneaのインデックスの基準があり、そ

れがある一定以上をSASといいます。実際、糖尿病の人で行いますと、ほとんどの人がapnea, hypopneaのインデックスが基準にいたりませんが、正常でもありません。無呼吸が2分間も3分間もあっても、そのインデックスを超えないとSASといいませんので、患者さんには「あなたはSASではありませんけれども、SAS予備軍です」とっています。

ですから、SAS予備軍はかなりいます。それが肥満と関係しているかどうかというのはまた別です。筑波大学の山田信博先生もおっしゃっていますが、当院でも昼間の眠気の評価であるEpworth sleepness Scale (ESS)による睡眠時無呼吸アンケートを238例に行ったところBMIを比較しますと、BMI 27以上にSAS傾向の人が多という結果になりました。このような成績からSASとBMIとは関係ありそうだという印象があります。

実際に当院でのSASの患者さんは、

男性に多いのですが、しかし、女性のSASの患者さんも男性の半分で、けっこういるわけで、男女比は2:1となります。もしくは会場の皆さんの中で顔をみてわかるやり方を知っている人がいましたら教えていただきたいですね(笑)。

平井 私は県南で診療所を開業していますが、最近、SASが話題になっていて、よく近くの病院に紹介してポリソムノグラフィーを行っていただきます。SASの専門の先生に聞いた話では、簡易型のアプノモニターは疑陰性が多いといえます。ポリソムノグラフィーを一昼夜やらないとはっきりとわからないので、簡易型のアプノモニターだけで否定することはできないそうです。

簡易型のアプノモニターで陰性であっても日中眠いという方を紹介すると、陽性だったことがあります。そういう点も簡易型はあまり信頼はできないのかなとも思っています。

Q13: 女性の場合、閉経と肥満の相関はどの程度あるのでしょうか。更年期障害の方に対してはホルモン補充療法により肥満が改善するといった効果は、一つの治療手段となるのでしょうか。

橋本 動物実験レベルではエストロゲンのレセプターノックアウト及び卵巣摘出マウスは肥満になって、エストロゲン補充によって肥満が改善するという報告はすでにあると思います。

岡 エストロゲンのレセプターがないと太りやすいということですか。

橋本 はい。それはどうも自己脂肪増加と摂食増加によるようです。閉経すると、人間でも食欲に抑制が利かなくなるらしいのです。そのために太り

やすくなり、補充によってある程度、食欲が抑制されるということと、エストロゲンを補充すると行動が活発になって、エネルギーの消費量も少し増えるのではないかという報告があります。ただし、脂肪のつき方としてはエストロゲンの補充によってお尻と胸に脂肪が沈着するので、総体重としてはあまり変わりが無いのかもしれませんが。

岡 更年期障害の人がホルモン補充

療法をやれば肥満が改善するとは必ずしもいえないですね。

及川 同じような現象は高脂血症などでもあります。TG(中性脂肪)が閉経後は高くなって、エストロゲンが下がります。しかし、ホルモン補充療法によって肥満が解消されるかどうかという問題がありますが、そのあとに出てくる動脈硬化性疾患がどうなるかという見方をすると、今のところは成功した成績はあまりありませんね。ホル

モン補充療法によって動脈硬化を予防できたというクリアな成績はありません。

ホルモン補充療法のやり方を探ることは必要だと思いますが、そういった見方もまた一方では必要なのではないかと考えています。

橋本 経口と経皮で影響が違うといわれていると思います。経皮的に投与すると、肝機能障害、脂肪肝は少なく

て、経口的に投与されると脂肪肝が多いことは、すでに『Circulation』など、いろいろ雑誌で出ていると思います。

岡 アメリカではHormone Replacement Therapyは非常に盛んですが、日本では少ないですね。

橋本 私は専門ではありませんのであまり詳しくは存じませんが、アメリカではかなりの年齢になるまで女性がセクシャルアクティビティを維持しな

ければいけないという背景もあって、比較的積極的にエストロゲンのreplacementが行われるようです。しかし、乳癌の発生率はだいたい1.5倍ぐらいに増えるといわれていますので、どの位の量のエストロゲンをいつまで補充するかというのは、結論が出ていないと思います。収縮期血圧については、確かに下がるといわれているようです。

Q14：若い女性に多いやせすぎの方にはどのように指導したら良いでしょうか。何か弊害はあるのでしょうか。

小川 脂肪組織は単にエネルギーを貯蔵するだけではなくて、大阪大学の松澤佑次先生のグループが見い出されたようにアディポサイトカインを分泌する内分泌器官です。やせすぎで脂肪組織の重量が減ると、本来人間の体に必要なホルモンが減少する、あるいはそれが異常値を示すことになって、結果として体調を悪くしたり、あるいは何か病気を起こしたりする可能性があるということです。減量治療の際には、そういった観点で患者さんに説明するようにはしていました。

例えば、やせますとレプチンは急激に下がります。レプチンが下がる結果として非常に空腹感を感じてリバウンドを起こしやすいということがあります。それ以外にレプチンはいわゆる性腺ホルモンに非常に関連があって、やせすぎることによって生理不順が起こります。脂肪組織が非常に少なくなると体脂肪量、栄養状態が悪くなって、結果としてレプチンが下がります。それが中枢の視床下部でのゴナドトロピ

ンの産生に関連して、生理不順が起こったり、初潮が遅れたり、思春期の発来が遅れる可能性がありますので、一定量の脂肪組織は体に必要であるということが重要な点です。もし診療にあたられるときには、そういう点を強調されると説得力があるのではないかと個人的には思っております。

岡 とにかくやせたい、細く見せたいというのは若い人に多いです。しかし、一生もたせる骨をつくるのは若いときなので、若いときに激しいダイエットを行うと骨も弱くなって、一生弱い骨のまま、つまり骨粗鬆症になりやすいというデータはあると思います。

押田 私は学部学生、大学院生の健康管理も担当しております。健康診断をみてみますと、5年前、10年前に比べて今の女子学生のBMIは低下しています。これは全国的な傾向でみられます。男子学生はほとんど変わっておりません。極端にBMIが低い例の中には、かなりの割合で拒食症、過食症、ある

いは過食して嘔吐するという女子学生も特に目につきます。

健康診断でい瘦のパターンを示した女子学生に対しては、我々は個別に面接をして、疑わしい人は精神科の先生のカウンセリングを受けさせます。拒食症、過食症の若い女性を治すということはなかなか難しいそうですが、私も内科医ですので、ピックアップすることだけは一応心がけております。

実際、い瘦という女子学生の中には、過食、拒食を繰り返す、過食そして嘔吐を繰り返す方がけっこういます。そういう人は多くの場合、大人になりたくないと思っています。なぜなら、まず自分が見かける両親、大人の社会に対して嫌である、お母さんがかなり苦労している姿を見て、自分も大人の女の人にはなりたくないという女性は、かなり多く見られると、同僚の精神科医がいておりました。これはどこまで一般論として言えるかどうかわかりませんが。

Q15: 女性肥満の人は喫煙している方が多いようですが、やはり情緒障害の一つと考えられるのでしょうか。

白井 どちらかに偏っているかという、情緒障害が根底にあるように思います。BMIが27~28以上の方ですと、情緒不安定を持っている人が過食に走っていると理解したほうが良いと思います。そのような患者さんでは、いくら指導しても、受け入れられないことがあります。そういった患者さん40人くらいを精神科にお願いしたところ、うつ病、人格障害、ストレス障害など、

全部の方が何らかの精神的トラブルをかかえていました。そういうことを頭において我々は食事指導を行ったり、説明をしないと意味がないということになります。相手が聞ける状況を作ってあげたうえでお話することが大切です。

基本的には我々は大学にいますから、研修医や若い先生と一緒にみえますが、「病識がない患者です」と、

プレゼンテーションでいわれることがよくあります。しかし、病識がないと切って切り捨ててしまうと、結局それはドロップアウトし、合併症の巣窟と化します。何とか病識がないと決めつける医療をして欲しくないものです。タバコも恐らくやめろでは片付かない精神的脆弱性をいかにカバーするかからはじまると思います。

Q16: 運動はいつやったら良いでしょうか。運動の効果の高い時間はあるのでしょうか。

岡 我々の体は時間によってずいぶん違います。例えば肝臓の酵素も夜に活発なもの、昼間に活発なものなど、日内変動があります。そういうことを知っておられての質問だと思います。

押田 残念ながら、肥満に対してはそういう研究はありません。例えば、1型糖尿病の患者さん、あるいは2型糖尿病の患者さん、あるいはインスリン治療の人、インスリン治療でない人の食事との関わりで、どんな時間帯が良いかという研究はされています。ただし、肥満者に関する研究には、基本的にはいつ食事をしたら良いか、いつ運動をしたら良いかなどの研究はありません。

しかし、例えば運動を午前中1時間、あるいは10分ごとに行うなど、トータルで運動量、仕事量が一緒であれば減量効果は一緒だという報告はありますので、減量に関してはそれほど時間、時刻を考えて行う必要はありません。

岡 15分や20分運動を行うと、やっとな脂肪が燃え出しますら、10分のような細切れでなくて20分ぐらい続けてやったほうが良いという理論もありますよね。

押田 確かに理論的には血中血糖値やグリコーゲンを使って、その後に脂肪の燃焼を使うといわれておりますが、いろいろな調査によりますと、1回5分、あるいは10分を6回、あるいは10回やった群と、トータルで続けて行った群とでは減量効果は一緒だったという結果があります。基本的には消費エネルギーは結局一緒なわけですから、トータルで考えれば、エネルギーバランスでみれば結局一緒だと考えればいいと思います。いかにフィジカルに、日常生活の中で活動度の高い生活を毎日送れるかということが大事になるわけです。

石器時代の人たちは1日1,600kcalの食事を取っていたそうです。今、我々

は1,900kcalか2,000kcal弱ぐらいのエネルギーをとっています。我々はたった300kcalのエネルギーを増やしただけです。しかし、運動量は石器時代に比べれば、明らかに少ないのです。だから、当時の人たちに比べれば、かなり慢性的にエネルギー過多状態が続いているということです。石器時代のような生活をしろというわけではありませんが、いかに続けて体をこまめに動かすかということが大事になるのではないかと考えています。

岡 関連していますが、「運動は食後が良いという報告はありますか」という質問もあります。食前か食後かの問題ですね。

押田 糖尿病患者への運動療法だと、食後の高血糖をいかに抑えるかということがmacroangiopathyの抑制につながると考えられておまして、食後1時間か2時間ぐらいたったところで運動療法をすることによって、食後

の高血糖を抑制できるという観点から、食後の運動療法を勧めている面もあります。

肥満に関しては、日常生活を活動的にすることが第一です。例えばこの暑い中に運動しろといっても、それは熱中症を招くだけです。食事とか時間というよりもいかに身体活動を上げるかを第一義的に考えたほうが良いかと思えます。

岡 糖尿病とか、糖が食後に上がるとかでしたら食後のほうが良いけれども、やせるとか、肥満症に関してはいつやっても良く、それも必ずしも20分続けてやらなければいけないというエビデンスはない、よくやればそれで効果が出るというのが、今我々が持っている証拠だということですね。

及川 追加をさせていただきたいと思えます。逆にだめな時間帯はあるの

ではないかと思えます。それは臨床的には早朝空腹時だと思います。これはご存じのように早朝空腹時は遊離脂肪酸が高い時期ですので、そこで運動しますと、さらに遊離脂肪酸が増加します。この遊離脂肪酸の増加は不整脈の危険因子の一つになりますので、早朝に激しい運動をしたときには心突然死につながるということだと思います。そういった意味では避けなければいけない時間帯はあるのではないかと思えます。先ほど押田先生がおっしゃったように、非常に暑い最中に運動することも避けなければいけない時間帯だと思います。

それから消費カロリーからいいますと、今、私たちは呼吸商で患者さん方をフォローしていますが、午後に基礎エネルギーが非常に上がってきまし

て、消費エネルギーは午後に高くなります。そうしますと、午前中動くよりは食後が良いと思えます。我々は3時という時間帯で呼吸商を見ているのですが、この時間帯が、消費エネルギーが最も上がってきますので、そこで運動するとさらに消費エネルギー効果を上げられるのではないかと予想していますが、まだデータがありません。

私の想像ですが、食後、午後などで、十分に脂肪酸が抑制されている、あまり危険でない状態、しかも血糖はちょうど高くなっている状態、基礎エネルギーが上がったところで運動させると、より良い運動効果が得られるのではないかと今考えています。

岡 勉強になりました。専門家から今のような説明を聞くと、非常に納得させられます。

Q17: 運動が嫌いという人への運動療法へのアプローチはどうしたら良いのでしょうか。日常の短時間の診療で行える運動療法指導のポイントを教えてください。

押田 運動療法をやっている者として申し上げます。基本的に運動嫌いな人に運動をしろというのは酷な話です。例えば足が痛いのに歩けとっているのと同じことだと私は思います。運動がどうしても嫌だったら、それに代わるもの、何か帳尻を合わせるようにしてほしいという話だと思います。私は肥満の外来はやっておりませんが、糖尿病の外来で運動療法を勧めるときにどうしてもやれない、やりたくないという人が現実にあります。食事療法を徹底する、あるいは食事のときに可能な限り野菜を多めに取るように心がける、あるいは動くのがどうして

も嫌だということであれば、例えば今でしたら健康機器で多少効果が出ているという報告もございますので、そういうものを使える余裕があれば使ってほしいという話をさせていただいております。

中村 最近、第2のニートという言葉がありまして、non exercise activity thermogenesis(非足動性活動熱発生)、要するに歩数計にカウントされない低活動量、3メッツ以下の運動が非常に重要ではないかということがいわれています。

例えば電車に乗ったら座るのではなくて、吊革を持って立つこと。家事は

ラジオを聞きながらせせと行うこと、寝ころんでテレビをみるのではなくて、立ちながら観るといったことです。先ほど午前で永富良一先生が運動を10分行って帰ってきたら寝てしまっている方がたくさんおられるということをおっしゃっていましたが、強制的に行い、疲れてその後寝てしまうのではなく、日常の生活で低活動量でも良いから体を動かすことを増やすというのも、運動嫌いの方に関しては指導法の一つの大きなポイントかと思っています。

岡 立っていたほうがいいみたいですね。歩け歩けと一生懸命いっていま

すが、それより少し強度の低いものでも、非常に意味があることがだんだんわかってきました。

さっき力士の話をしていただきましたが、力士には肥満細胞が多いと思いますがサイトカインは悪さをしないのでしょうか。

中村 東関部屋の調査は今から15～16年前の話ですので、アディポサイトカインの概念はなかった時代です。血液サンプルも残っておりませんのでなかなか難しいですね。興味はあるところだと思います。

岡 力士は世界的にみても非常にお

もしろいですよね。親方になると急に生活が変わりますし、そういう点でも比較ができて、一種のモデルとして我々が勉強させてもらうのに良いと思います。

Q18：肥満の方ではすでに冠動脈の狭窄等，病変がある例が多いと思いますが，心電図上明らかな異常がない場合，運動療法を指示する前に循環器系の精査を施行すべき対象としてどういった群があげられますか．強度に気をつけられれば，心電図上正常範囲内であれば，肥満のレベルが高度でも全く制限はないのでしょうか。

富永 検査の立場ですが、私は、安静時心電図は意味がないと思っていますと、もう何年も前からいっています。不整脈をみるには多少意味があるのかもしれませんが、安静時の心電図が異常ないから問題がないといったらそれは間違いで、少なくとも私が診ている

患者さんは運動を勧める前に全例にトレッドミル検査をします。そしてSTが少しでも下がっているような要因があれば、64列のCTをすぐ行うようにしているので、全例もトレッドミル検査は最低限必要だと思います。

岡 今、富永先生はいつにも増して

真剣に、安静時心電図で大丈夫だから運動して良いというのは絶対いけないといわれたのだと思います。ぜひ富永先生の真剣な顔を思い出してください。これは非常に大事なことだと思います。

Q19：高齢者では運動負荷による筋力増強が困難であるとの印象を持っています．そのため若年者あるいは中年者と，高齢者が同じ程度の筋肉量を持っていて同じ運動負荷を受けた場合，同じ程度の筋力の増強を期待できるのでしょうか．高齢者では筋力増強を困難にする筋生理学的要因はあるのでしょうか。

押田 若年者、中年者、高齢者を分けて検討された研究は、残念ながら私の知る限りはわかりません。ただ、筋肉、筋量の増強に関しては、年齢に関係なく70歳代になっても筋量、筋力を増加させることが可能です。

ただ、先ほど富永先生がおっしゃったように、それなりの筋力トレーニングをしなければいけません。筋力トレーニングをする以上は、心臓への負担がかかりますので、当然中高年齢者になればなるだけ、メディカルチェック

を行い、心臓への負担を運動負荷できちんと調べなければいけないということはいうまでもありません。

同じ運動量の程度で、年齢差があるかということに関しては、はっきりしたデータがありませんのでわかりません。例えば骨折、あるいは何かの病気で2週間寝たきりになった場合の回復の程度をみた場合、若い人ほど回復力が早いというのは、日常的に経験されることだと思います。高齢者よりも若い人のほうが筋力等の回復はより早い

のではないかというニュアンスは持っておりますが、メカニズム、程度はどんな違いがあるのかということは、私は存じ上げておりません。

岡 高齢者では運動負荷による筋力増強が若い人に比べると少し悪いのかなという印象は、骨折などの治り具合をみても、ありそうだということですね。