

トピックス

日本肥満学会主催 第2回肥満症サマーセミナー 特集

日本肥満学会主催による第2回肥満症サマーセミナーが8月28日、共立女子大学(東京都千代田区)にて開催されました。編集委員会では、その様子を広く会員にお知らせする目的で特集を企画いたしました。

また、当日のワークショップ「肥満症Q&A」から興味深かった討論をいくつか取り上げ、今号と次号(Vol.11, No.2)の全2回にわたって掲載することにいたしました。

<プログラム>

日時：2004年8月28日(土) 9:00~16:40

会場：共立女子大学 講堂(東京都千代田区)

テーマ：肥満と肥満症の正しい理解とその対策

世話人：井上修二(共立女子大学家政学部)

後援：厚生労働省，日本医師会，日本看護協会，日本栄養士会，日本薬剤師会，東京都医師会，東京都看護協会，東京都栄養士会，東京都薬剤師会

【午前の部】 座長：中尾一和(京都大学内分分泌代謝内科学)

9:00	開会の辞	
9:05~9:30	「肥満と肥満症」	井上 修二(共立女子大学家政学部)
9:35~10:00	「肥満の病態」	松澤 佑次(住友病院)
10:05~10:30	「肥満症の食事指導」	吉田 俊秀(京都府立医科大学第一内科学)
10:35~11:00	「肥満症の運動療法」	佐藤 祐造(名古屋大学総合保健体育科学センター)
11:05~11:30	「肥満症の行動療法」	坂田 利家(中村学園大学大学院栄養科学研究部)
11:35~12:00	「肥満症の薬物療法の現状と未来」	齋藤 康(千葉大学大学院細胞治療学)

【午後の部】 司会：井上修二(共立女子大学家政学部)，本田佳子(女子栄養大学栄養学部)

ワークショップ「肥満症Q & A」

会場の皆様から午前中に質問紙を提出いただき、それにお答えする形式で行いました。

13:30~15:00	パート	概念，成因，合併症
コメンテーター：	奥田 拓道(熊本県立大学環境共生学部)	
	永井 克也(大阪大学蛋白質研究所)	
	徳永 勝人(市立伊丹病院内科)	
	中村 正(大阪大学分子制御内科学)	
	小川 佳宏(東京医科歯科大学難治疾患研究所)	
15:10~16:40	パート	治療
コメンテーター：	石川 勝憲(市立伊丹病院)	
	大関 武彦(浜松医科大学小児科)	
	白井 厚治(東邦大学医学部臨床検査医学)	
	宮崎 滋(東京通信病院内科)	
	勝川 史憲(慶應大学スポーツ医学研究センター)	

ワークショップ **肥満症Q & A** <その1>

Q1：日本ではBMI22が標準体重とされていますが、欧米では標準体重はどのように考えられているのでしょうか。

井上 徳永先生、お願いします。

徳永 欧米では、標準体重という概念がもともとないので、その考え方については日本の方が先進国だと思います。欧米ではBMIで肥満の程度の基準を決めており、標準体重をはっきり決めていませんでした。米国では20年くらい前にメトロポリタン生命保険会社が、最も寿命の長いもののデータを身長ごとの体重にあてはめて示しました。この体重を理想体重(ideal body weight)と呼びました。そのmiddle frameの人の理想体重で標準体重を決

めていたのですが、これをBMIに換算しますと22.5くらいになります。それでわれわれはBMIをもとにして、疾病の一番少ない“標準体重”というものを作りました。しかし欧米では、標準体重というものは今でも使われていないようです。

井上 欧米ではBMI30以上を肥満としていますが、このあたりはしっかりしたデータはあるのでしょうか。

徳永 WHO(World Health Organization)でもNIH(National Institutes of Health)でも、BMI30以上を肥満と

していますが、米国ではBMI30以上の人は全人口の26%とかなり多くを占めています。また体型も日本人とは異なりますので、アメリカのBMI値を日本での意味と同様に考え、あてはめてはいけないと思います。日本ではBMIは低くても合併症が起こりやすいような肥満を治療の対象にする考え方ですし、実際に、BMIが25~30くらいの人でもさまざまな合併症が起こりやすいのです。

Q2：BMI25以上で腹部面積が100cm²以上を内臓脂肪型肥満と判定するというのですが、実際にBMI25以下でも、腹囲が男性で85cm、女性で90cm以上の方がいます。このような方はどのように判定したらよいのでしょうか。また、合併症との関係はどのように考えればよいのでしょうか。

井上 中村先生、いかがでしょうか。

中村 日本肥満学会が肥満症の診断基準を作成したときには、日本人の肥満はBMIで判定するということが肥満症の判定法として大前提でした。BMIが25以上になりますと、肥満にともなう健康障害も増えてきますので、肥満の判定基準としてはBMI25と決めています。

このご質問のように実際に、診療の場ではBMI25未満の方でも、腹囲が男

性で85cm以上の方はたくさんいらっしゃいます。そこで最近の考え方の流れとして、そういうBMI値25という数字にかかわらない、メタボリックシンドロームという概念が挙げられます。この概念は欧米も含めて世界中で非常に注目されていますが、BMI値ではなく腹囲値のみで腹部肥満と判定されています。

また腹囲はあくまでも内臓脂肪の量を推定する値であり、腹部CTで

100cm²を超えるような内臓脂肪蓄積の方が、身体全体の脂肪量の増加よりもより疾病と関連するという考えをもとに、動脈硬化のリスク判定法として、その重要性が強調されてきています。BMI25未満でも内臓脂肪が増えてきている方は、BMI25以上でも内臓脂肪が増えていない方よりむしろ疾病との関連は深いことがわかっており、これは非常に注意しなければいけない対象であるのご理解いただければと思います。

ワークショップ 肥満症Q & A

Q3：内臓脂肪と皮下脂肪についてお尋ねします。内臓脂肪は落ちやすく、皮下脂肪は落ちにくいといいますが、どちらも1kg 7,000kcalマイナスのエネルギーではないのですか。

井上 中村先生、このご質問についていかがでしょうか。

中村 エネルギーを溜め込む能力は同じです。しかし、脂肪細胞も生きた細胞ですので、ただ単にエネルギーを脂肪として溜め込む能力に加えていろいろな機能があるということがわかってきました。松澤先生が「内臓脂肪は普通預金で、皮下脂肪は定期預金だ」とたとえていらっしゃいましたが、一番大きな違いは代謝の特性です。内臓脂肪は皮下脂肪と比べると細胞自体の活性が高く、脂肪合成や脂肪分解といった働きが非常に活発です。そのために溜まりやすく、またとれやすいのです。しかしながら、活発な脂肪細胞組織が増

えれば、当然それにとまって周囲の環境に大きな影響を及ぼすこととなります。

井上 徳永先生、皮下脂肪と内臓脂肪の差を要約していただけますか。

徳永 内臓脂肪が溜まりやすい要因はいろいろありますが、一つは食事因子があります。今いろいろなデータで示されてははっきりしているのは蔗糖食です。高蔗糖食を混ぜてラットに食べさせますと、内臓脂肪の腸間膜脂肪と皮下脂肪の比が増加するということが明らかになっています。

その他に、数年前に厚生省(現・厚生労働省)の班会議で松澤先生のグループが全国の肥満者の食生活や運動に

ついて調査をしました。その結果、内臓脂肪が増えている人は、車を多く使用し歩くのが少ないとか、間食が多くしかもたくさん食べる、また女の人では料理に砂糖をよく使うということが明らかになりました。それから意外でしたのは、喫煙者に内臓脂肪の増加が明らかにみられたことでした。喫煙はエネルギーを消費させるので、体重を減少させるのですが、逆に、体重は減っても内臓脂肪が増えるため、体型が変わるということがわかりました。現在はそれらが、内臓脂肪を増やす原因として明らかになっています。

Q4：皮下脂肪は合併症が少ないということですが、これは皮下脂肪は細胞のサイズが大きくなるのではなく、数が多くなるためですか。

井上 徳永先生、この質問についていかがでしょうか。

徳永 皮下脂肪より内臓脂肪の腸間膜脂肪の方が、肥大化したり縮小したりしやすくなっています。カテコールアミンに対しては脂肪分解は2倍になります。皮下脂肪は細胞分裂のような

形で細胞の数が増えやすいということがあります。

合併症にとって脂肪細胞が大きくなることはよくありません。脂肪細胞が大きくなると、アディポネクチンのような動脈硬化を防ぐ効果のある生理活性物質が少なくなるためです。また血

栓を起こしやすくするPAI-1という物質も増えます。このように脂肪細胞の大きさと機能は合併症の発症と密接に関連しています。そのため、皮下脂肪よりも内臓脂肪の方が合併症の発症において中心的な役割を果たしているのではないかと思います。

ワークショップ 肥満症Q & A

Q5：現在，肥満に関する遺伝子診断が話題になっています．これについて教えてください．

井上 小川先生，できれば具体例なども挙げながら，ご説明いただけますか．

小川 肥満あるいは肥満を含めた生活習慣病は，環境因子と遺伝素因というものがお互いに絡まって発症するものですので，肥満にも遺伝的要因が少なからずあるだろうと考えられています．しかし，ただ一つの遺伝子の異常で肥満を発症するというものもあるにはあるのですが，われわれが日常接する肥満の大部分，いわゆる単純性肥満といわれるものについては，一つの遺伝子の異常だけで肥満を発症することではなく，7割くらいは環境因子が関わっていて，遺伝素因の関与は3割くらいと考えるのがよいと思います．

その中で，食欲やエネルギーの代謝に関係するような遺伝子の異常，あるいは突然変異をきっかけとした機能の変化が肥満の発症に関係することが知られています．例えば， α -ミューというアドレナリン受容体ですが，これはわれわ

れの体の中で交感神経活動を介して脂肪を燃やす，つまりエネルギーの消費を促進させるようなものになります．遺伝子上に一つ塩基の変異があることによって働きが少し落ちてしまったり，肥満の発症につながったり，減量しようと思ってもやせにくい体質を作ったりすることがあることがわかってきました．特にアジア系の，われわれ日本人にはそのような遺伝子の変異が多いということもいわれていますので，今後はそういう検討も含めて，肥満の原因・成因を考える必要があると思います．

また，肥満症を治療する上で，どういう遺伝子に変異があるかということが，治療法の選択や方針を決めるための参考になると思いますので，今後の展開が期待される分野ではないかと考えています．

井上 例えばその α -ミュー受容体の異常，SNPs(Single nucleotide polymor-

phisms)を見つけるにはどうすればよいのかという質問もきています．コメントをお願いいたします．

小川 遺伝子といえますと非常に難しいという印象を持たれるかもしれませんが，実際は1回採血をするだけで，その中に存在する白血球からDNAを抽出して，それからPCRと呼ばれる遺伝子の変異を見つけることが可能ですので，被検者にとっては採血1回だけの侵襲で苦痛もほとんどありません．検査自体も最近はルーチン化されてきていますので，単純な遺伝子変異の同定は簡単にできるようになっています．

ただ逆に，個人情報の取り扱いが非常に問題になってきていますので，井上先生のおっしゃられたSNPsと呼ばれる遺伝子変異に関するデータの管理などは今後また別の問題として，われわれ医療従事者は真剣に考えていくべきではないかと思っています．

ワークショップ 肥満症Q & A

Q6：脂肪細胞からさまざまなホルモンが分泌されているようですが、胃や腸からも摂食調節ホルモンが分泌されていると思います。このことについて教えてください。

井上 小川先生、いかがでしょうか。

小川 脂肪細胞、あるいは脂肪組織というのは、われわれが摂取したカロリーを最終的に貯蔵する場所です。したがって、その部分から食欲を調節する因子、例えばレプチンが分泌されているというのは非常にわかりやすいことです。

胃や小腸などの腸管は、われわれが摂取したものが直接通過し、吸収される場所ですので、その部分からやはり

さまざまなタンパク性のもの、ペプチド性のものを含めた食欲調節因子が分泌されているというのはきわめて理にかなったことで、例えば胃から出るホルモンであれば、グレリンと呼ばれるものが最近非常に注目されていますし、腸から出るものであれば、NPY (Neuropeptide Y)の親戚にあたるものとしてPYY(Peptide YY)と呼ばれるものが分泌されており、これは食欲

を抑える働きがあるということがわかってきています。

またこれらの多くのものは脳に働いていることが知られていますので、そのような意味で脂肪あるいは胃や小腸などの腸管とわれわれの脳、中枢神経というものがお互いにコミュニケーションをとって、食欲やエネルギーの代謝を調節するという、そういう系があると考えられるべきではないかと思えます。

Q7：レプチンは胃や唾液にも含まれるようですが、この食欲抑制作用は、脂肪細胞から出るものと同じでしょうか。

井上 小川先生、お願いします。

小川 生体の中でレプチンが最もたくさん作られる部位はやはり脂肪細胞で、血液中のレプチンの濃度を規定するものは、基本的には脂肪細胞に由来すると考えていただければよいと思えます。一部の専門誌の論文にレプチンが脂肪細胞以外のところで産生されているとの報告がありましたが、それが

ヒトにおいてどれだけの意味があるかということは、まだ完全なコンセンサスはないのではないかと私自身は理解しています。脂肪細胞以外にレプチンが産生される部位として、一番よく知られているのは、妊婦の胎盤ですが、実際にそれが果たしてどういう意味を持っているのかということはわかっておりません。

ただレプチン自身は遺伝子が一つしかありませんので、脂肪細胞から分泌されるものと、胎盤、胃から分泌されるもの、唾液その他に含まれるものは基本的には同じものですので、一旦血液に入れば、やはり食欲抑制作用はあるのではないかと思えます。

Q8：睡眠時無呼吸症候群と内臓脂肪の関係について教えてください。

井上 中村先生、お願いします。

中村 私どもは、内臓脂肪型肥満の人において睡眠時無呼吸症候群が多いというデータを発表しています。そのメカニズムに関してまだ明確な答えはないのですが、咽頭周囲の脂肪組織が

溜まったために、閉塞機転が起こりやすいということと、睡眠中に臥位になることで横隔膜が胸腔の方に上昇し、呼吸をしようとするとしても努力性になるということが考えられます。努力性に息を吸うと気道の中に陰圧が

かかり、脂肪沈着により狭くなっているところで気道が虚脱を起こしやすくなります。このような物理的な要因も大きいのではないかと思えます。

ワークショップ 肥満症Q & A

Q9：重症の肥満患者において、非アルコール性の脂肪肝から肝硬変に移行するNASH(non-alcoholic steatohepatitis)が最近、問題になっています。肥満との関係、脂肪肝からNASHに行くメカニズムについて教えてください。

井上 中村先生、いかがでしょうか。
中村 私どもは日本人の肥満の患者さんをいろいろとみてきましたが、典型的なNASHの方にはまだお目にかかっておりません。NASHにもいろいろ

な要因はあると思いますが、まず脂肪が蓄積する状態があって、その次に炎症や自己免疫機転などのいわゆる“引き金”になるものが絡むと発症するのではないかと考えられています。

最近、肥満と炎症機転との関連は、アディポサイトカインの関与を含め注目されており、この方面からの研究が進むと思われます。

Q10：日本の肥満は非常に軽度ですが、摂食抑制剤のようなものは期待できるのでしょうか。また、日本は肥満の研究が盛んですが、日本発の肥満の治療薬で期待できるものがあれば教えてください。

井上 白井先生、いかがでしょうか。
白井 日本人の肥満は軽症だということがご質問の内容にありましたが、そのとおりで、肥満の定義としてのBMIの基準を、日本人ではあえて30ではなくて25にしました。ですからBMI値の低い段階からさまざまな病気を併発するという事を考えれば、日本人は重症の肥満が少ないから肥満の治療

を甘くしてよいということではありません。そして、より厳密にきちんとコントロールすべきであるという点から、薬剤は必要であればきちんと使い、体重をきちんとコントロールすべきと思います。現在では、マジンドールが使えますがBMI35以上というしぼりで、使にくい状況にあります。今後、薬物

治療を診療の場に取り入れるためにも、治療薬を開発していくべきではないかと思います。ご指摘のように肥満研究は日本は進んでいますが、抗肥満薬としては、³アドレナリン受容体刺激剤が開発中です。海外からの導入品では食欲抑制剤が2種類ほど、治験段階のものがあります。