

肥満症, メタボリックシンドロームの予防と治療

広瀬 寛* 齊藤 郁夫*

はじめに

我々日本人にとって現代は飽食の時代であり, 機械化や自動車に代表されるように生活様式は次々と西欧化し豊かになった。その反面, 高脂肪食や運動不足などにより, わが国においても内臓脂肪型肥満や糖尿病, 高血圧, 脂質代謝異常, 動脈硬化症といった生活習慣病が増加し, 社会問題となっている^{1), 2)}。これらの各病態は, インスリン抵抗性を基盤としてしばしば合併し, シンドローム X³⁾, 死の四重奏⁴⁾, インスリン抵抗性症候群⁵⁾, 内臓脂肪蓄積症候群⁶⁾などと称されてきたが, 最近ではメタボリックシンドローム⁷⁾の名が主流である。

わが国の死亡率を考えると, 第一位は悪性新生物(がん, 30.3%)であるが, 第二位の心疾患(16.3%)と第三位の脳血管疾患(12.0%)を合わせた「心血管病」としてみると, 第1位のがんに近いレベルとなる(平成18年人口動態統計)。上記のメタボリックシンドロームの各病態は, いずれも動脈硬化や心血管病の強力な危険因子であり, それらの危険因子が重複するほど心血管病のリスクが相乗的に高まることが知られている。したがって, 健康診断等でその重要性を認識してもらい, インスリン抵抗性を是正することは, 動脈硬化や心血管病の予防や管理に大変重要であり, 医療経済面でも非常に

大きなインパクトを持つ。

肥満の成因と分類

肥満とは, からだの脂肪(体脂肪)が正常範囲を超えて蓄積した状態である。従来わが国では, 肥満者の割合や肥満の程度は欧米諸国と比較して著しく少なかったが, 近年の食生活の変化や運動習慣の減少に伴い, 若年女性を除く各年代層で肥満者の割合が年々増加している。

肥満または「やせ」の判定法には, 肥満度によるものと各種指数によるものがある。肥満度による方法は, 身長からみた標準体重からどれだけ増加あるいは減少しているかを示すもので, $[\text{実測体重 (kg)} - \text{標準体重 (kg)}] \div \text{標準体重 (kg)} \times 100 (\%)$ で計算する。一方 指数によるものとして, 高校生以上では体格指数 [Body mass index (BMI)] が, 広く国際的に使われている。これは, 体重 (kg) を身長 (m) の二乗で割ったもので, 日本では男女とも22前後で病気の有病率や死亡率が最小となるので標準値とされている。

表1に示すように, 日本肥満学会および世界保健機関 (WHO) とも, BMI 18.5 kg/m^2 未満を低体重(やせ)と定義している⁸⁾。肥満に関しては, 世界的には BMI 30 kg/m^2 以上だが, 日本人では BMI 25 kg/m^2 以上のいわゆる「小太り」でも, 糖尿病や高血圧, 脂質異常症にな

* 慶應義塾大学保健管理センター

りやすいため⁹⁾、第I度の肥満として注意を喚起している。

肥満は、遺伝、過食や偏食などの食習慣、運動不足、ホルモン異常、精神的要因などによ

表1 肥満の程度によるわが国とWHO基準の比較

体格指数	日本肥満学会基準	WHO基準
BMI < 18.5	低体重	Underweight
18.5 ≤ BMI < 25.0	普通体重	Normal range
25.0 ≤ BMI < 30.0	肥満(1度)	Preobese
30.0 ≤ BMI < 35.0	肥満(2度)	Obese I
35.0 ≤ BMI < 40.0	肥満(3度)	Obese II
40.0 ≤ BMI	肥満(4度)	Obese III

文献8)より改変引用。

表2 肥満に起因または関連して発症する健康障害

- I. 脂肪細胞の質的異常による肥満症
 1. 耐糖能障害・2型糖尿病
 2. 脂質代謝異常
 - 高コレステロール血症
 - 低HDLコレステロール血症
 - 高トリグリセリド血症
 3. 高血圧
 4. 高尿酸血症・痛風
 5. 脂肪肝
 - non-alcoholic steatohepatitis (NASH) を含む
 6. 冠動脈疾患
 - 心筋梗塞
 - 狭心症
 7. 脳梗塞
 - 脳血栓症
 - 一過性脳虚血発作 (TIA)
- II. 脂肪細胞の量的異常による肥満症
 8. 骨・関節疾患
 - 変形性膝関節症
 - 変形性股関節症
 - 変形性脊椎症
 - 腰痛症
 9. 睡眠時無呼吸症候群・Pickwick 症候群
 10. 月経異常
 - 月経周期の異常
 - 月経量と周期の異常
 - 無月経
 - 月経随伴症状の異常
- III. 特殊な病態を伴う健康障害
 11. 肥満妊婦
 12. 心理的サポートの必要な肥満症

文献8)より一部改変引用。

て生じる。体型により、上半身型(男性型、またはリンゴ型とも称される)および下半身型(女性型、または洋ナシ型)に分類される。また、体脂肪分布の違いにより、内臓脂肪型および皮下脂肪型肥満に分類される。上半身型や内臓脂肪型肥満の方が、糖尿病や高血圧、脂質異常症を合併しやすく、心筋梗塞や脳梗塞などの心血管病による死亡率が高いことが判明しているの

で、より危険な状態である。
表2に、肥満に起因または関連して発症する健康障害を示す。肥満は各種の生活習慣病、および狭心症や心筋梗塞、脳梗塞などの動脈硬化症の危険因子であり、社会的、医療経済的にも非常に大きな問題である。さらに高度肥満者では、種々の骨・関節疾患や、睡眠時無呼吸症候群などの呼吸器疾患、および月経異常などが起こる。

「肥満症」、「死の四重奏」、および「メタボリックシンドローム」

肥満または内臓脂肪蓄積と関連した前述の健康障害を有する場合、「肥満症」として治療の対象にしている⁹⁾。さらに心血管病の危険度が増した状態として、肥満、耐糖能異常、高血圧および脂質代謝異常の4つとも合併したものが「死の四重奏」であり⁸⁾、労働災害の二次給付対象となっている。また、冠動脈疾患の危険因子が全く無い場合の危険度を1とすると、危険因子の保有数が3~4になると急激に危険度が上昇し、約36倍にまで跳ね上がることが日本の企業労働者約12万人を対象にした調査で示された⁸⁾。

メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性または耐糖能異常、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、血圧高値を個人に重複合併する心血管病の易発症状態である。2005年4月、日本内科学会など8学会からメタボリックシンド

ロームの診断基準が発表された⁷⁾(表 3)。内臓脂肪の蓄積を基盤病態とし、臍周囲径(腹囲)が男性で85cm以上、女性で90cm以上(男女とも内臓脂肪面積100cm²に相当する)を必須要件とした。上記に加え、以下の3項目のうち2つ以上に合致する場合、メタボリックシンドロームと診断する: ①血中トリグリセリド(TG)150mg/dl以上かつ/またはHDL-コレステロール(HDL-C)40mg/dl未満, ②収縮期血圧130mmHg以上かつ/または拡張期血圧85mmHg以上, ③空腹時血糖(FPG)110mg/dl以上。

病態としては、高コレステロール(高LDL-C)血症は単独で心血管病の独立した危険因子であるので基準には含めず、「TGまたはHDL-Cの異常、血圧高値、耐糖能異常のうち、一つ一つは仮に軽度であっても、2つ以上複合したものは心血管病のハイリスクと考える」というものである。そして、それら異常の上流に内臓脂肪の蓄積(およびそれに伴うインスリン抵抗性)を位置付けたその概念は大変重要であり、世界的にもそういう流れになっている。腹囲に関し

ては、一律の値ではなく腹囲/身長比0.5以上の方が良いという議論もある。今後、診断基準の数字が一部変更になる可能性は十分あると思われるが、本疾患概念は予防医学の観点からもたいへん重要である。

肥満の予防と治療

肥満症やメタボリックシンドロームの基盤病態が、内臓脂肪の蓄積とそれに伴うインスリン抵抗性なので、その是正が最も重要かつ有効な治療となる。治療は大きく分けて、ライフスタイルの改善と薬物療法の2つに分類される。

1. ライフスタイルの改善

内臓脂肪を減らすための食事療法、運動療法として、

- 1) 野菜類を多く摂る(しかし、果物はカロリーオーバーに注意)。
- 2) 飽和脂肪酸やコレステロールの摂取を控える。
- 3) カロリー制限: 特に肥満や糖尿病を合併する場合、25~30kcal/kg 標準体重/日に。
- 4) 食塩制限: 6g/日未満。

表 3 メタボリックシンドロームの診断基準

腹腔内脂肪蓄積	臍周囲径(腹囲) (内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)	男 $\geq 85\text{cm}$ 女 $\geq 90\text{cm}$
上記に加え以下のいずれか2項目以上(男女とも)		
高トリグリセリド血症 低HDLコレステロール血症	かつ/または	$\geq 150\text{mg/dl}$ < 40mg/dl
収縮期血圧 拡張期血圧	かつ/または	$\geq 130\text{mmHg}$ $\geq 85\text{mmHg}$
空腹時高血糖		$\geq 110\text{mg/dl}$

*臍周囲径(腹囲)は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。

脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は、肋骨弓下縁と前腸骨稜上線の中点の高さで測定する。

*高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める。

文献8)より一部改変引用。

- 5) アルコール制限：エタノール換算で男性 20～30 ml/日以下、女性10～20 ml/日以下を週 5日以内（“休肝日”を週2日以上）。
- 6) 運動療法：心血管病などのない人が対象で、有酸素運動を毎日30分以上、定期的に行う。
- 7) 禁煙（喫煙はいかなる場合も、害あって利なし）。
- 8) 以上の総和として、3～5 kgの体重減少をめざす。

特に、定期的な運動は、腹囲（ウエスト）の減少に効果があるので、心肺機能や足腰、合併症などに問題なければ強く推奨される。

ライフスタイルの改善目標を述べたが、これらを複合させるとより効果的である。長期的には、男女とも腹囲/身長比0.5未満、かつ/または BMI 25 kg/m²未満をめざすべきだが、3～5 kgの減量でも代謝状態はかなり良くなる場合が多い。

2. 薬物療法

上記のライフスタイル改善が無効、または実行不可能な際は、心血管病予防のために薬物療法が必要となる。いずれも少量から開始し、漸増していく必要がある。

- 1) インスリン抵抗性や耐糖能異常を合併した高血圧に対しては、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）またはアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬が勧められており、降圧目標を130/80mmHg未満とする。

テルミサルタン（ミカルデイス[®]）20～60 mg/日、分1、または

バルサルタン（ディオバン[®]）40～80 mg/日、分1、

カンデサルタン（プロプレス[®]）4～12 mg/日、分1、など。

効果不十分な場合は、

アムロジピン（ノルバスク[®]）5～10 mg/日、分1、などのカルシウム（Ca）拮抗薬や、

セリプロロール（セレクトール[®]）100～200 mg/日、分1～2、などのβ₁遮断薬、ドキサゾシン（カルデナリン[®]）0.5～2 mg/

日、分1～2、などのα₁遮断薬、

少量の降圧利尿薬 トリクロルメチアジド（フルイトラン[®]）半錠/日、分1、

などの追加を考慮する。

- 2) 高TG血症に対しては、

ベザフィブレート（ベザトールSR[®]）400 mg/日、分2、または

フェノフィブレート（リピディル[®]）134～201 mg/日、分1、などを投与する。

- 3) 高血糖（特に食後の高血糖）に対しては、

α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）、分3（食直前）、または

メトホルミン（メルビン[®]）500～750 mg/日、分2～分3、

ピオグリタゾン（アクトス[®]）15～30 mg/日、分1、

ナテグリニド（スターシス[®]）270～360 mg/日、分3（食直前）、

グリメピリド（アマリール[®]）1～4 mg/日、分1～分3

などを、重症度や病態、禁忌（後述）などを考慮して選択し、必要により組み合わせる。

薬物療法に際しても、インスリン抵抗性を改善させる（少なくとも悪化させない）ものを選択することが重要である。最近、アンジオテンシンⅡは血圧上昇のみならず、酸化ストレスの増大や血管リモデリングなどにより、動脈硬化に促進的に働くことが明らかになった。これらを抑制するARBやACE阻害薬を降圧薬治療の基本にすえることは、適切と考えられる。

糖尿病は、高血圧や高脂血症と比較すると、治療薬に対する反応が悪いため、治療に難渋する場合も多い。また、空腹時血糖160 mg/dl以上などの高血糖の場合、少しの悪化でもケトア

シドーシスになってしまったり、膵臓がんや肝疾患を併発している場合もあるので、早急な対応が必要である。HbA1c 6.5~7.9%の場合は、 α -GI やメトホルミン、ピオグリタゾンなどを次項の禁忌や副作用に注意しながら用いることが多い。さらに、インスリン分泌の補充が必要な場合にはグリニド系の薬剤が、HbA1c 8.0%以上等の場合にはSU薬またはインスリンが用いられている。

高TG血症に対しては、フィブラート系の薬剤使用がメタボリックシンドロームの病態治療と合致するので、よく用いられる。高LDL-C血症も合併する場合には、スタチン系薬剤のTG低下作用に期待してスタチン系薬剤プラス生活習慣の改善で対応される場合も多いが、TG、LDL-Cとも異常の程度がひどければ、副作用に十分注意しながらスタチン系薬剤とフィブラート系薬剤を併用することもあり得る。ただしその際は、横紋筋融解症などの発症に十分注意する必要がある。

3. 治療の際の注意点

ライフスタイルの改善に際して、腎機能障害患者の場合高カリウム血症を来しやすく危険なので、野菜や果物の過剰摂取は避ける。運動療法に関しては、心血管病などがないか、事前のメディカルチェックが不可欠である。また、中等度以上の糖尿病合併症を有する患者では、運動療法により合併症が悪化してしまうので、激しい運動はむしろ禁忌である。

降圧薬治療に際しては、ARBによる高カリウム血症や、ACE阻害薬による高カリウム血症や咳、Ca拮抗薬による浮腫や歯肉腫脹、 β 遮断薬による喘息、房室ブロックや閉塞性動脈硬化症(ASO)の悪化、利尿薬による高尿酸血症や高TG血症など、各薬剤が起こしうる副作用をよく考慮した上で用いることが大切である。

糖尿病治療薬の場合にも、 α -GIでは腹部膨満感やイレウスなどに注意する必要がある。メトホルミンは、高齢者(70歳以上)や腎機能障害患者、アルコール多飲者などに用いると乳酸アシドーシスの危険が高まるので、使用は控えるべきである。また、急な発熱や感染症、ヨードを含む造影剤検査の前にもメトホルミンは中止する必要があることを、患者や家族によく話しておく必要がある。

ピオグリタゾンに関しては、ハイリスクの2型糖尿病患者の心血管イベントの発症を抑制したというPROactive研究の結果が発表された¹⁰⁾。しかし、より重症の心不全患者(NYHA III度以上)や心不全の既往を持つ患者では使用を避けるべきと考えられる。また、特に女性で下腿浮腫が発生しやすいので、塩分制限を厳格に行う必要がある。症例によっては、ピオグリタゾン半錠(7.5 mg)/日の投与、または1錠(15 mg)の隔日投与で、副作用がなく血糖コントロールが良好に保たれたとの報告もある。

また、速効性インスリン分泌促進薬やSU薬は、より低血糖を来しやすいため、服用に際しては低血糖時の対処方法を十分に説明しておく必要がある。また、SU薬の二次無効が疑われる場合には、早期にインスリンに移行することが重要である。

総 括

1. 肥満は、摂取エネルギーに比べ消費エネルギーが少ないことによって起こる。したがって、その予防や治療には、食事からの摂取エネルギーを適正にし、有酸素運動(ウォーキングやジョギング、水泳など)により消費エネルギーを増やすことが中心となる。また、定期的に体重を測定することは、自分の体重に関心を持ち、各種生活習慣病の危険因子となる肥満の改善や予防のためにも大変重要で

ある。

2. 肥満症やメタボリックシンドロームも, 基盤病態が内臓脂肪の蓄積とそれに伴うインスリン抵抗性なので, その是正が最も重要かつ有効な治療となる。治療は大きく分けて, ライフスタイルの改善と薬物療法の2つに分類される。ライフスタイルの改善を複合させると, より効果的である。長期的には, 男女とも腹囲/身長比0.5未満, かつ/またはBMI 25 kg/m²未満をめざすべきだが, 3~5 kgの減量でも代謝状態はかなり良くなる場合が多いので, そのように励みたい。

文 献

- 1) Matsuzawa Y, et al: Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines·adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci* 892: 146-154, 1999
- 2) 広瀬 寛: メタボリックシンドロームと体質改善—高分子量アディポネクチンを指標として—, *日本体質医学会雑誌* 68: 85-89, 2006
- 3) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
- 4) Kaplan NM: The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 149: 1514-1520, 1989
- 5) DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14: 173-194, 1991
- 6) Matsuzawa Y, et al: Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Ann NY Acad Sci* 676: 270-278, 1993
- 7) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 94: 794-809, 2005
- 8) 日本肥満学会編: 肥満症治療ガイドライン2006. *肥満研究* 12 (臨時増刊号): 1-92, 2006
- 9) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会: 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. *肥満研究* 6: 18-28, 2000
- 10) Dormandy JA, et al: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279-1289, 2005