

動脈硬化のリスクとしての肥満症・ メタボリックシンドロームの臨床的位置づけ

Author 益崎裕章, 山城清人, 竹本のぞみ

琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)

KeyWords ○内臓脂肪組織 ○脳機能 ○脂肪細胞機能 ○腸内フローラ ○肥満パラドックス

Headline

- 1 肥満症・メタボリックシンドロームは動脈硬化性疾患に対する高リスク群である。
- 2 メタボリックシンドロームは内臓脂肪組織の過剰な蓄積を発症基盤としており、内臓脂肪組織から分泌される種々の生理活性物質の多寡が病態形成にかかわる。
- 3 メタボリックシンドロームは動脈硬化性疾患の進展阻止を目指す予防医学的疾患概念であり、内臓脂肪を減らすような生活習慣の改善が求められる。
- 4 現在、明らかな健康障害がなくても内臓脂肪組織の過剰蓄積があれば将来の動脈硬化性疾患リスクが高い群とみなし、メタボリックシンドロームに分類される。
- 5 肥満症・メタボリックシンドロームの発症基盤として、食嗜好の偏りや依存的食行動に代表される脳機能の異常や腸内フローラのバランス異常が注目されている。

メタボリックシンドローム先進国である日本の現状と未来

2005年、日本肥満学会をはじめとする8学会が合同で、わが国におけるメタボリックシンドローム(metabolic syndrome:MetS)の診断基準を策定した。腹囲が男性85cm、女性90cmを超え、高血圧・高血糖・脂質異常症の2つ以上に該当すればMetSと診断される。腹囲のカットオフ値は、おおむね臍高レベルCTで評価される内臓脂肪面積100cm²に相当する。

MetSは、内臓脂肪組織の過剰な蓄積を最上流の病態基盤とし、内臓脂肪組織から分泌される種々の生理活性物質(アディポカインと総称される)の多寡が病態形成に深くかかわっている。MetSは、動脈硬化性疾患の進展阻止を目指す予防医学的疾患概念であり、規則的な運動習慣やバランスのよい食生活、朝食欠食や夜の遅い時間帯の食事、夜食習慣の改善など、内臓脂肪を減らすような種々の生活習慣の改善が求め

られる疾患単位である。現在は明らかな健康障害がなくても単独で内臓脂肪組織の過剰蓄積があれば、やはり将来の動脈硬化性疾患リスクが高い群と判断され、MetSのなかに分類される。

わが国では、1985年頃から少子・高齢化が進み始め、5年後の2025年には社会保障給付金が150兆円に達すると推計されている。40年後の2060年には2.5人に1人が65歳以上を占め、人類史上未曾有の凄まじい高齢社会が訪れる。現在、国民医療費の3割が生活習慣病関連の支出であり、死因別死亡率の約6割をがん、心血管病、糖尿病などが占めている。国民を生活習慣病から守り健康長寿社会を目指す取り組みとして、2008年に40~74歳までを対象とした特定健康診査(特定健診)および特定保健指導が開始され、「メタボ健診」として普及しているが、依然として受診率の低迷や地域差が大きな問題となっている。

現在、受診者の約4人に1人がMetSという実態であり、特に高齢者では身体活動量の低下

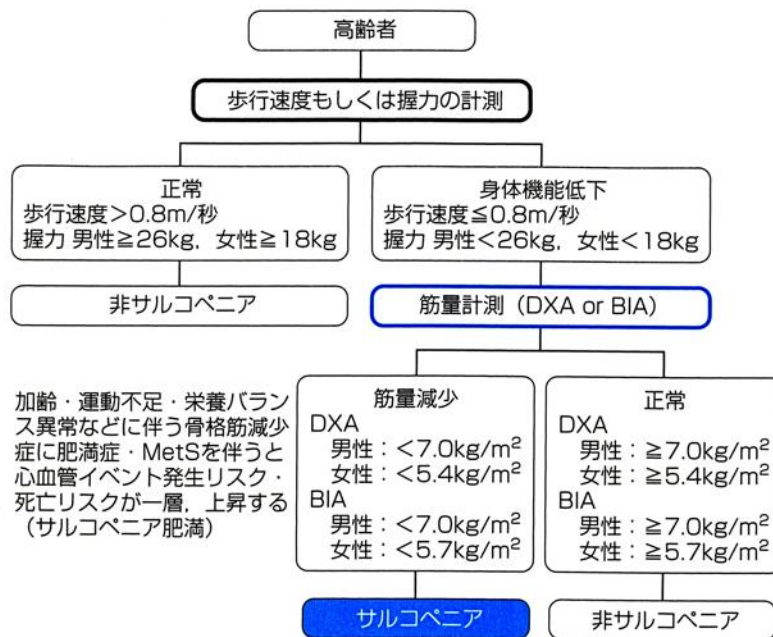


図1 心血管イベントのリスク因子としてのサルコペニア肥満

内臓脂肪組織の増加とサルコペニアが共存するサルコペニア肥満は、BMIの増加が顕著でない場合も多く見逃されやすい。サルコペニア肥満は、心血管イベントや骨折のリスク因子であり、特に高齢者では歩行速度、握力、ふくらはぎの最大径などのモニタリングが有用である。

(文献2, 3より)

や食習慣・ホルモンバランスの変化に伴い、内臓脂肪組織の増加と骨格筋量減少症(サルコペニア)を合併する「サルコペニア肥満」をきたすことが少なくない。サルコペニア肥満では心血管イベントや骨折のリスクが一段と上昇することに注意が必要である¹⁾(図1)^{2,3)}。

日本人の肥満症の特徴と肥満パドックス

種々の国際データ比較において、日本を含むアジア人は軽度の肥満であっても2型糖尿病などの生活習慣病を発症しやすいことが判明している。日本人約15万人を対象とした疫学調査で、耐糖能異常、高血圧症、脂質異常症をもつ人の頻度を、最も有病率や死亡率が低いとされるBMI 22と比較した。その結果、高血圧症、高中性脂肪血症、低HDL-コレステロール血症の有病者はBMI 25で、耐糖能異常はBMI 27

で、高コレステロール血症はBMI 29でそれぞれ約2倍に増加することが示されており⁴⁾、海外の基準とは異なり、わが国ではBMI 25以上を肥満と定義した学術的根拠の1つとなっている。

BMI 25以上で糖尿病や脂質異常症などの健康障害を1つ以上伴っている場合、あるいはBMI 25以上で内臓脂肪型肥満である場合には「肥満症」という診断名が確定し、医学的に減量が必要な状態とみなされる。日本人男性ではBMI 25未満であっても内臓脂肪面積が 100cm^2 を超えているMetS症例、つまり肥満症ではないがMetSに該当する頻度が高く、見逃しに警鐘が鳴らされている⁵⁾。BMIが25以上でも健康障害がなく、内臓脂肪組織の過剰蓄積もない場合には「健康的な肥満」ということであり、疾患にはならない。また、BMIが25以上の場合でも脂肪組織の蓄積が少なく、アスリートのような

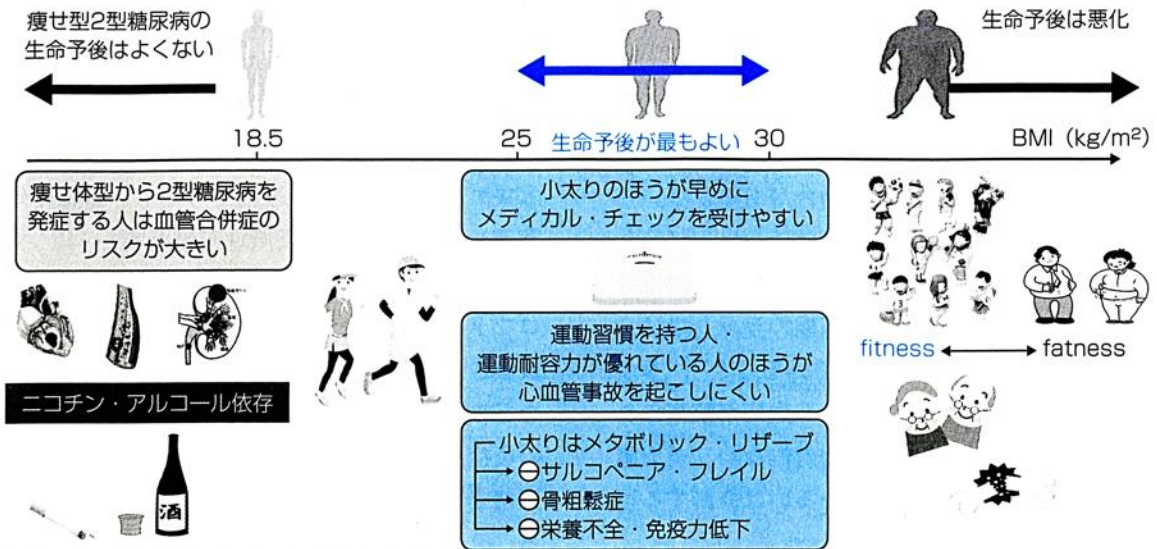


図2 2型糖尿病における肥満パラドックス

2型糖尿病患者に限定すると生命予後が最も良好なBMIは25.0~29.9のゾーンである。過体重の2型糖尿病患者でも規則的な運動習慣を有し、運動耐容性にすぐれていれば心血管イベントを起こしにくい。小太りの人は医療チェックを受ける機会も増えるため、2型糖尿病の早期発見につながる効果もある。

に骨格筋重量が多い場合、妊婦、腎機能障害による浮腫などによるBMI上昇は当然ながら肥満にはあてはまらない。

近年の大規模な疫学研究によると、軽度の肥満は2型糖尿病患者の生命予後に対してむしろ有利に働くという結果が発表されている(2型糖尿病における肥満パラドックス)⁶⁾。過体重の2型糖尿病患者においては、非致死的心血管事故のリスクは確かに上昇したが、生命予後は意外にも悪化しなかった。これに比べて痩せ体型の2型糖尿病患者では生命予後が悪化しており、2型糖尿病患者に限れば生命予後が最も良好な群はBMI 25.0~29.9の軽度肥満者であった⁶⁾。過体重の2型糖尿病患者においては規則的な運動習慣をもっている、ないしは、運動耐容力がすぐれている群が明らかに心血管事故を起こしにくいことが判明している⁶⁾。高BMI群では医療チェックを受ける機会が増えるため、2型糖尿病の早期発見につながる効果も期待できる。

また、高齢者におけるある程度の過体重は、加齢に伴うサルコペニアや心身活力の低下(フ

レイル)、骨粗鬆症や栄養不全、免疫力の低下に対する蓄え(メタボリック・リザーブ)として機能し、生命予後の改善に寄与する可能性が示唆されている。本知見は、肥満(症)をBMI一辺倒で評価するのではなく、体脂肪分布や骨格筋量、骨密度、心肺機能、運動耐容能、脳機能を含めた全身レベルの「肥満の質」に注意を向けることの重要性を物語っている⁶⁾(図2)。

肥満症・メタボリックシンドロームと関連の深い疾患

肥満症、MetSは、2型糖尿病、高血圧症、脂質異常症、慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の発症リスクを上昇させることがよく知られているが、これら一連の動脈硬化性疾患群以外にも様々な疾患との関連が注目されている。

たとえば、うつ病の患者は摂食障害をはじめとする食行動異常を伴いやすく、MetS発症のリスクが高いことが知られている。うつ病では、副腎皮質ホルモン(CRH)の過剰分泌やnegative feedback機構の破綻により、視床下

部一下垂体-副腎皮質軸の持続的亢進が起こる場合がある。高コルチゾール血症が遷延すると偽性Cushing症候群を発症する。偽性Cushing症候群では、Cushing症候群に類似した高血圧症や内臓脂肪型肥満を呈する場合がある。

摂食調節ホルモンであるレプチンは、気分や感情にも影響することが知られている。慢性的ストレスを与えられたうつ状態のラットでは、血中レプチン濃度が低下していること⁷⁾、うつ病患者においては、低レプチン血症が観察されることが報告されており、相対的なレプチン濃度の低下がうつ状態を誘発あるいは修飾する可能性が示唆されている。

肥満症・MetSでは、高インスリン血症を伴うことが多いため、インスリンが増殖因子として働き、骨量は増大すると考えられてきたが、骨量は体脂肪量よりむしろ骨格筋量に相関すること、内臓脂肪量と骨量は有意な負の相関性を示すことが報告されている。糖尿病患者では骨密度が増加しているにもかかわらず、骨折危険率が高いことも知られており、糖尿病モデルマウスの骨組織ではAGEの一種であるペントシジンが蓄積しており、骨強度が有意に低下していることが報告されている。

以上の知見を踏まえると、特にサルコペニア肥満を伴う高齢者では、骨折リスクの増大に一層の注意が必要といえる。このほかに肥満症・MetSは、歯周病⁸⁾、逆流性食道炎、気管支喘息⁹⁾、勃起不全などの病態とも深く関連することが報告されている。

肥満症・メタボリックシンドロームと慢性炎症・脳内炎症

日本人が軽度の肥満段階から種々の生活習慣病になりやすい理由の1つは、過栄養に対して皮下脂肪組織を十分に蓄えられない体質、すなわち「皮下脂肪機能不全」にある。農作業を営みながら野菜や魚、雑穀を質素に食し、高脂肪食、高カロリー食の食経験に乏しかった祖先の体質

を受け継ぐわれわれ日本人は、過剰な栄養を前にしても十分に太れない(皮下脂肪組織を蓄積できない)結果、余分なエネルギーは内臓脂肪組織や肝臓、骨格筋、血管、心筋、膵臓など、本来エネルギー備蓄の役割をもたない諸臓器に蓄積せざるを得ない(異所性脂質蓄積)。

内臓脂肪組織では肥大化した脂肪細胞をマクロファージが異物とみなして貪食する組織像が観察される。マクロファージの浸潤にはMCP-1などのケモカインがかかわっており、脂肪組織の炎症が慢性化すると善玉アディポカインの筆頭格であるアディポネクチンの分泌量が低下する。その一方で遊離脂肪酸やTNF α 、PAI-1などは過剰に分泌され、全身にインスリン抵抗性や異所性脂質蓄積が広がっていく。

さらに、動物性脂肪の過剰摂取や野菜摂取不足などの「食生活の乱れ」に起因する、腸内細菌叢(フローラ)のバランス異常・機能異常が全身の慢性炎症を惹起し(invisible inflammation)、肥満症・MetSの発症に深くかかわっていることが明らかになっている¹⁰⁾。肥満症・MetS患者において多く観察される腸内フローラの機能異常の特徴として、①腸内フローラ自体がもつ日内リズムが乱れていること、②食物繊維を摂取してもフラボノイドの分解が促進されてしまい、エネルギー消費効率が低下していること、③消化管粘膜バリア機能が障害され、リポ多糖類(LPS)に代表される種々の毒素、悪玉サイトカイン、悪玉の発酵代謝産物など、多彩な炎症惹起物質が全身循環に混入し、糖代謝臓器や脳に慢性炎症を引き起こすことが判明している¹⁰⁾。

一方、認知機能低下や依存症に代表される脳機能異常も食生活の乱れや運動不足を助長し、肥満症・MetSの増悪因子となる。実際、動物性脂肪の過剰摂取は認知機能低下や運動欲求の低下(身体活動量の減少)¹¹⁾、動物性脂肪に対するさらなる依存を誘発することが明らかとなっている。このような現象の分子メカニズムとして、視床下部のマイクログリア炎症や細胞スト

レス(小胞体ストレスや酸化ストレス), エピゲノムによる脳内報酬系のドーパミン受容体シグナリングの低下がかかっていることが判明している¹²⁾.

文 献

- 1) Batsis JA, et al.: Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol* 14: 513-537, 2018
- 2) Baumgartner RN: Body Composition in Healthy Aging. *Ann NY Acad Sci* 904:437-448, 2000
- 3) Chen LK, et al.: Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 15: 95-101, 2014
- 4) 吉池信男, 他: Body Mass Index に基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連. 多施設共同研究による疫学的検討. *肥満研究* 6:4-17, 2000
- 5) Hiuge-Shimizu A, et al.: Reduction of visceral fat correlates with the decrease in the number of obesity-related cardiovascular risk factors in Japanese with Abdominal Obesity (VACATION-J Study). *J Atheroscler Thromb* 19:1006-1018, 2012
- 6) Costanzo O, et al.: The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: relationship of body mass index to prognosis. *Ann Intern Med* 162:610-618, 2015
- 7) Lu XY, et al.: Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:1593-1598, 2006
- 8) Kikui M, et al.: Relationship between metabolic syndrome components and periodontal disease in a Japanese general population: the Suita Study. *J Atheroscler Thromb* 24:495-507, 2017
- 9) Brumpton BM, et al.: Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J* 42:1495-1502, 2013
- 10) Thaiss CA: Microbiome dynamics in obesity. *Science* 362:903-904, 2018
- 11) Fernandes MF, et al.: Leptin suppresses the rewarding effects of running via STAT3 signaling in dopamine neurons. *Cell Metab* 22:741-749, 2015
- 12) Masuzaki H, et al.: Brown rice-specific γ -oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Invest* 10:18-25, 2019

投稿規定改訂のお知らせ

「診断と治療」では、投稿規定の改訂を進めております。おもな変更点は、弊社ホームページ(<http://www.shindan.co.jp/>)での投稿申込、投稿IDの取得などでございます。

新投稿規定(2020年12月1日より適用)は、本誌108巻11号に掲載予定です。よろしくお願い申し上げます。

2020年10月

株式会社診断と治療社「診断と治療」編集部