

生活習慣病のための検査

—— 検査値をどうみるか ——

第14回

肥満を鑑別する検査



益崎 裕章*¹ 多和田 久美子*² 屋比久 浩市*¹ 島袋 充生*¹

MASUZAKI Hiroaki, TAWATA Kumiko, YABIKU Kouichi, SHIMABUKURO Michio

*¹ 琉球大学医学部第二内科

*² 琉球大学医学部附属病院九階西病棟（第二内科）

はじめに

加齢に伴う基礎代謝量の減少，過食（美食）や運動不足，過剰なストレスがあいまって，20歳代と比較すると大幅な体重増加をきたしてしまう事例が増えている。肥満症診療の基本は，肥満に伴う健康障害が後年の致死的血管イベントの素地となる危険性を“無症状の段階”から正しく認識し，病気の複合化・重症化を未然に防ぐことに集約されるといえるだろう。現在の肥満状態が“わずかな過食習慣を3年，5年，10年…と積み重ねた結果”であるという“気づき”を促し，動脈硬化病変の進展・悪化を阻止すべく，まず5%（3～5kg）の減量とインスリン抵抗性（高インスリン血症）の軽減を企図した食事療法〔単純糖質摂取の制限，血糖上昇指数（glycemic index：GI）の低い食物の摂取，水溶性食物繊維や難消化性多糖類の摂取，高脂肪食の制限，一価不飽和脂肪酸の適切な摂取，食塩過剰摂取の防止など〕を看護師，栄養士，薬剤師スタッフとの連携のもと，チーム医療として徹底指導する。

野生動物の体重はエネルギー摂取，消化管からのエネルギー吸収，基礎代謝や運動，作業に伴うエネルギー消

費のバランスによって精妙にコントロールされている。消化管，膵臓，肝臓，脂肪組織で感知された末梢組織の栄養（入力）情報は内分泌系・自律神経系を介して視床下部に到達し，体重・食欲を統合的に制御している¹⁾。一方，大脳皮質から視床下部への投射が大きいヒトの場合では，視覚情報や雰囲気，過去の体験や記憶が食行動に大きな影響を与えることから，人工的につくり出された高脂肪食の旨味，高塩分食の食感が食欲感知機構を破綻させる²⁾。最近の米国の報告によると，エネルギー出納バランスが成立する適正摂取カロリーからわずか1%オーバーした過食を30年間つづけた場合，平均で約27kgの体重増加をもたらすと試算されている³⁾。たとえば，1日必要エネルギー2,000kcalの男性の場合，わずか2.5%増の2,050kcalの食事を機械的に継続すると1年で18,000kcal以上の余剰，体脂肪1g = 7.2kcal相当であることから試算すると1年で約2.5kgの体重増加，10年間で約25kgの体重増加，55kgの体重の人なら10年後には80kgに達する計算になる。

食習慣・食行動の見直しも重要なポイントとなる。早食い，まとめ食い，菓子類や清涼飲料水などの間食習慣，ナイトイーター（夜食習慣，就寝前3時間以内の食事習

表① 肥満症の10種類の病態 (肥満症治療ガイドライン作成委員会, 2006⁴⁾より引用)

脂肪組織の機能異常による肥満症
糖代謝異常, 脂質代謝異常, 高血圧 冠動脈疾患, 脳血管障害, 脂肪肝, 高尿酸血症
脂肪組織の量的異常による肥満症
骨関節疾患, 睡眠時無呼吸症候群, 月経異常

慣など), 高脂肪食に対する嗜好性についてセルフチェックを促す。夜勤労働者や生活リズムが不規則な人々においてメタボリックシンドロームの頻度が有意に高いことが注目されており, 体内の日内リズムを形成する種々の時計遺伝子群を標的とした遺伝子操作マウスがヒトのメタボリックシンドロームに類似した病態を示すことも注目に値する。

1. 肥満症の病態を把握する検査

表①に日本肥満学会が定める肥満症の10種類の病態を示す⁴⁾。脂肪組織の機能異常(質的異常)による肥満症と脂肪組織の量的異常による肥満症に大別されるが, 一人の患者の中に両者が混在する場合も少なくない。診療方針を構築し, 治療効果を判定する目安としては有用な概念といえるだろう。

肥満症診療においてはまず, 患者の肥満が生活習慣病としてのいわゆる「単純性」肥満であるのか, 症候性(内分泌性)肥満であるのかを明確に鑑別する必要がある。Cushing症候群や原発性アルドステロン症などの副腎疾患, 甲状腺機能低下症, Cushing病や成人成長ホルモン分泌不全症などの下垂体疾患はときにメタボリックシンドローム類似の症候を示すことがある。このような場合には当然ながら原疾患の治療が優先されるべきであり, 身体徴候から少しでも疑わしい場合には内分泌的精査(視床下部-下垂体-副腎皮質系の日内変動, 上位ホルモンによる負荷試験あるいは抑制試験)を積極的に施行することが望ましい。

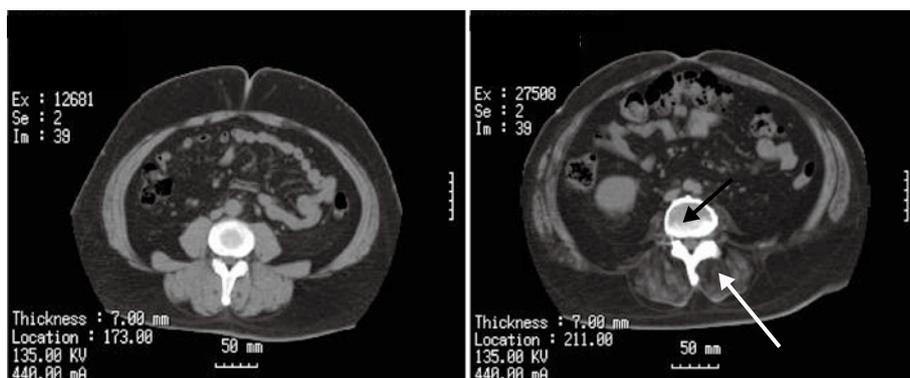
肥満に伴う脂肪肝は肝線維化と炎症を伴う非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)に進展するリスクが高いことが注目されており, GPT

優位の肝酵素異常が遷延する場合には, 超音波検査やCT検査などの画像診断に加え, 肝生検によって病理学的診断を確定しリスク評価をおこなうことが望ましい。NASHは基本的に無症状であるが, 肝硬変・肝臓癌への進展リスクが高く, きめ細やかな経過観察が重要である。

また, 肥満を伴う不妊症, 月経異常の症例では, 多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome: PCOS)の除外診断をおこなうべきである。アンドロゲン高値は必須ではなく, 男性化兆候(約2%)や多毛(約23%)を伴わないものが大部分であり, PCOSの主要徴候は圧倒的に不妊(99%)や月経異常(92%)であることを銘記したい。インスリン抵抗性が基盤病態とされるが, 高インスリン血症は診断基準には入っておらず, 黄体形成ホルモン(luteinizing hormone: LH)基礎値の高値と卵巣刺激ホルモン(folice-stimulating hormone: FSH)基礎値が正常域であることが有力な参考所見になる。PCOSのインスリン抵抗性にはメトホルミンやチアゾリジン誘導体が有効であり, 妊孕性の回復にも効果があがる例が数多く報告されている。PCOSが除外診断された肥満女性の場合でも, 一定の減量によって月経周期が再開・正常化することがしばしば観察される。

肥満に伴う睡眠時無呼吸症候群は交感神経過緊張による二次性高血圧の主要原因として注目されており, 糖脂質代謝異常との関連性も示唆されている。患者が無自覚の場合でも, 24時間自由行動下血圧測定(ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)や動脈酸素飽和度モニタリングにより治療が必要な無呼吸が発見されることが少なくなく, 口腔外科的な装具装着や経鼻持続陽圧呼吸(nasal continuous positive airway pressure: nasal CPAP)の治療適応を検討すべきである。

肥満と癌との密接な関連性についても十分な配慮が必要である。世界各地でおこなわれた体格指数(body mass index: BMI)と癌発症リスクとの関連性を調べた疫学研究計221件のデータベースのメタ解析・前向き観察研究の体系的調査によると, 男女あわせて解析した場合, BMIの5ポイント(5kg/m²)増加と明らかに相関するのが甲状腺癌, 腎臓癌, 大腸癌, 食道腺癌, 多発性骨髄腫, 白血病, 非ホジキンリンパ腫であった。男性



44歳, 男性
ウエスト周囲長 123cm, BMI 33
内臓脂肪面積 (V) 256cm²
皮下脂肪面積 (S) 398cm²
V/S比 : 0.64 (> 0.4)

43歳, 男性
ウエスト周囲長 125cm, BMI 34
内臓脂肪面積 (V) 298cm²
皮下脂肪面積 (S) 286cm²
V/S比 : 1.04 (> 0.4)

図① 臍高レベル CT による内臓脂肪面積, 皮下脂肪面積の評価

のみの解析では, BMI の増加と有意に関連するのは食道腺癌, 甲状腺癌, 腎臓癌, 大腸癌であった。一方, 女性のみ解析では, BMI の増加と有意に関連するのは子宮癌, 胆嚢癌, 食道腺癌, 腎臓癌であった⁵⁾。

肥満と癌の関連性を説明するメカニズムとして, インスリンやインスリン様増殖因子 (insulin-like growth factor : IGF)-1, 性ホルモンなどの作用過剰が“組織特異的に”細胞増殖とアポトーシスのインバランスを引き起こす可能性が示唆されている。加えて脂肪組織由来のサイトカイン・ケモカイン分泌のインバランス, 局所の炎症, 酸化ストレス, 免疫反応性の変化, とくに腎臓癌に関しては“高血圧や過酸化脂質”, 肝臓癌に関しては非アルコール性脂肪肝 (炎) の存在, 食道癌に関しては腹腔内脂肪の過剰蓄積による“胃・食道逆流”などが個別のリスク要因として注目されている。

2. 体脂肪量や体脂肪分布を知る検査

肥満症の評価, 診断において, 体脂肪量・体脂肪分布の情報は欠かすことのできないものである。全身の体脂肪量, あるいは上肢, 下肢, 体幹部などの部位ごとの体脂肪量, 体脂肪率の評価には二重エネルギー X 線吸収測定法 (Dual-energy X-ray absorption : DXA) が最も正確な情報を得られる。連続的な測定を可能にし, 検

査の簡便性と精度を高めた新世代のインピーダンス法による測定機器の普及も期待されている。

メタボリックシンドローム診断基準における必須項目ともなっているウエスト周囲長は内臓脂肪蓄積量を推定する簡便な指標であるが, 定量的評価のためには臍高レベル CT スキャンによる内臓脂肪面積を活用する。内臓脂肪面積 (V 面積) が 100cm² を超えるレベルから代謝異常の重複頻度が有意に増加し, 栄養学的, 医学的な介入を考慮すべき状態と判定される⁴⁾。臍高レベル断面に含まれる腹腔内脂肪組織の大部分は腸間膜脂肪組織であり, 門脈還流に属さないその他の脂肪組織はカウントされない。臍高レベル断面で同時に測定される皮下脂肪面積 (S 面積) と V 面積との比率 (V/S 比) の目安は 0.4 とされ, これを超えると相対的な内臓脂肪過剰蓄積と判定される。図①に著明な内臓脂肪蓄積を伴った重症肥満症の CT 画像を示す。年齢, BMI, ウエスト周囲長はほぼ同レベルであるが, とくに内臓脂肪蓄積の顕著な右の症例では骨格筋内や骨髄内の脂肪化 (低 CT 値で黒く描出される; 矢印で表示) が顕著であり, 非脂肪組織への過剰な脂質の蓄積 (ectopic fat : 異所性脂肪) がインスリン抵抗性や血管機能不全などの病態に影響していることがうかがわれる (図②)⁶⁾。

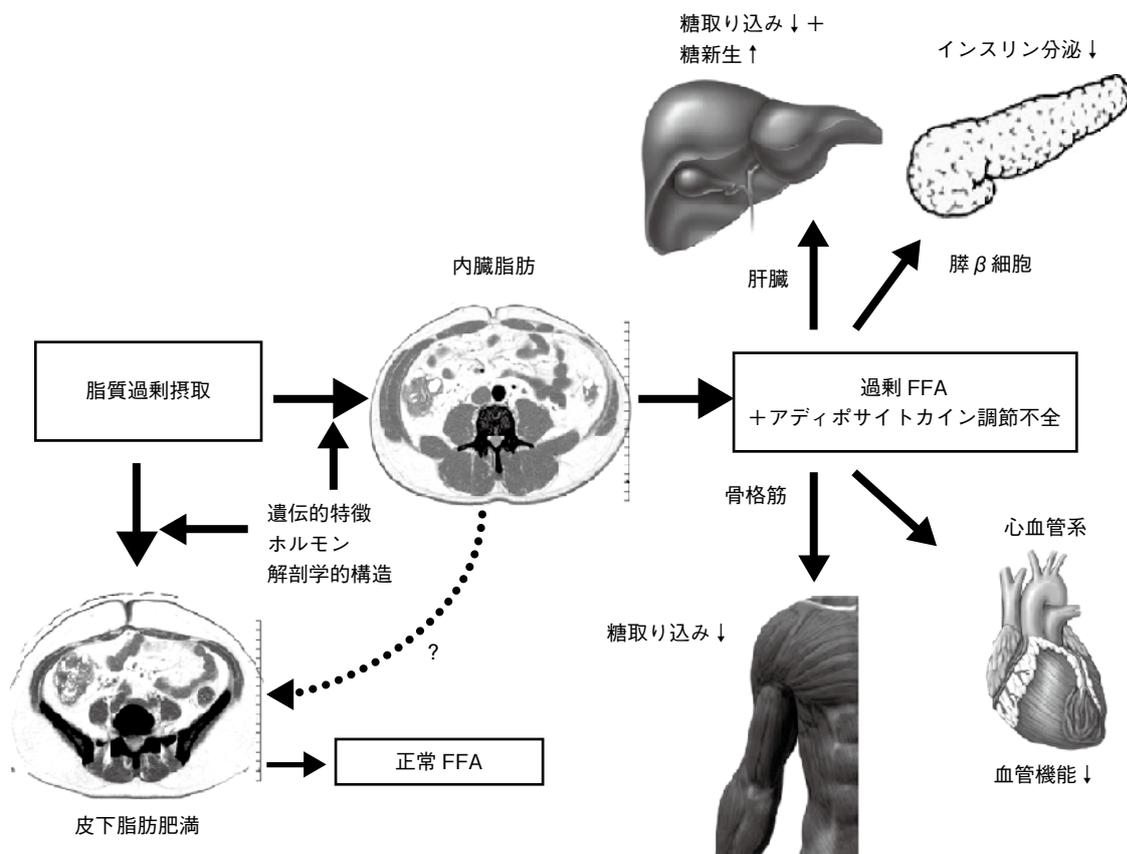


図2 異所性脂肪蓄積 (Shimabukuro M, 2009⁶⁾より引用)
皮下脂肪に栄養を十分に蓄えられなければ余剰エネルギーは内臓脂肪や非脂肪組織に貯まらざるを得ない。

おわりに

体脂肪量や体脂肪分布、ひいてはその機能異常までを簡便に推定する血中マーカーとして脂肪組織由来ホルモンであるレプチンやアディポネクチンの血中濃度も臨床的に有用である。レプチンは脂肪細胞が肥大化すると産生量(分泌量)が増加し、その血中濃度は体脂肪量を鋭敏に反映するため、DXA法やバイオインピーダンス法を用いなくても患者の体脂肪量のある程度正確に把握することが可能である¹⁾⁷⁾。レプチン濃度は減量治療の経過など経時的に体脂肪量の変化をフォローアップする必要がある場合にも有用である。

一方、アディポネクチン濃度は内臓脂肪量、とくに内臓脂肪組織の機能異常を反映するマーカーと考えられており、低アディポネクチン血症と内臓脂肪面積との逆相関関係、そして、低アディポネクチン血症と心血管イベ

ントリスク上昇との有意な関連性が国際的に明らかになっている⁸⁾。

文献

- 1) Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr *et al* : Central nervous system control of food intake. *Nature* **404** : 661-671, 2000
- 2) Fushiki T, Kawai T : Chemical reception of fats in the oral cavity and the mechanism of addiction to dietary fat. *Chem Senses* **30** (Suppl 1) : i184-i185, 2005
- 3) Flier JS, Maratos-Flier E : What fuels fat. *Sci Am* **297** : 72-81, 2007
- 4) 肥満症治療ガイドライン作成委員会 : 肥満症治療ガイドライン 2006. 肥満研究 **12** (臨時増刊号) : 1-91, 2006
- 5) Renehan AG, Tyson M, Egger M *et al* : Body-mass index and incidence of cancer : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* **371** : 569-578, 2008

Question レプチン抵抗性について教えてください

Answer 肥満者の多くでは血中レプチン濃度が体脂肪率にほぼ比例して上昇するにもかかわらず、レプチンの抗肥満作用、抗糖尿病作用が発揮されないという現象が生じています。この概念をインスリン抵抗性になぞらえてレプチン抵抗性と呼んでいます。出産のたびに太っていく女性や高脂肪食の摂取など、レプチン抵抗性を引き起こす要因がいくつか知られていますがメカニズムの全容はいまだ明らかになっておらず、肥満症治療における大きな障壁として立ちはだかっています。

- 6) Shimabukuro M : Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk : new concept and clinical implication. *Circ J* **73** : 27-34, 2009
- 7) Tanaka T, Masuzaki H, Yasue S *et al* : Central melanocortin signaling restores skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed a high fat diet. *Cell Metab* **5** : 395-402, 2007
- 8) Matsuzawa Y : Therapy insight : adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **3** : 35-42, 2006

Profile

益崎 裕章

琉球大学医学部第二内科教授

1989年 京都大学医学部卒業.

1996年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了, 医学博士(分子医学専攻, 指導教授: 中尾一和教授).

1999年 京都大学内分代謝内科助手.

2000年 ハーバード大学ベス・イスラエル・ディーコネスメディカルセンター内分・糖尿病・肥満研究部門招聘博士研究員, 客員助教授(指導教授: ジェフリー・フライヤー教授, バーバラ・カーン教授).

2003年 京都大学内分代謝内科助手.

2008年 京都大学内分代謝内科講師.

2009年 琉球大学医学部第二内科(内分代謝内科, 血液内科, 膠原病内科)主任教授, 現在に至る.

専門: 内分代謝病学(日本内分学会 内分代謝内科専門医・研修指導医), 糖尿病学(日本糖尿病学会 専門医・研修指導医), 肥満学(日本肥満学会 評議員).

研究テーマ: 脂肪組織の機能異常と肥満症の病態解明および新規診断法・治療法の開発.

視床下部によるエネルギー代謝調節機構の解明.

異所性脂肪蓄積の病態的意義の解明.

分子栄養学, nutrigenomics.

趣味: 音楽, 旅.

肥満症と糖尿病の有病率, 増加がわが国で最も深刻な状態に陥っている沖縄県の実態を基礎的, 分子疫学的, 臨床的に解析することにより 健康長寿復興に向けた希望の路を開拓したい.