

肥満症治療の最前線

吉田 俊秀

京都府立医科大学大学院内分泌機能制御学部門 病院教授

1. 日本人は肥満に弱い民族

食生活やライフスタイルの欧米化に伴い、日本でも肥満人口は増加の一途をたどり、今や推計 2,300 万人に達している。しかし、日本人には、欧米人のように 200~300kg にも達するような肥満者はいないではないかと言われる。そこで、本題に入る前に日本人肥満者の特徴を紹介したいと思う。

日本肥満学会は、体重(kg)÷[身長(m)]²で表される体格指数である **Body Mass Index (BMI)**が 25 を越えるとき肥満としているが、WHO は 30 以上を肥満としている。この基準値の違いは、日本人の肥満の特徴をよく表している。これは、日本人では BMI が 25 を越えると糖尿病、高血圧、高脂血症などの代謝疾患の合併頻度が正常な BMI の 22 に比べ 2 倍以上の高頻度になるからである。この値は欧米では過体重と呼ばれる状態に過ぎない。WHO では BMI 30 以上を肥満としているが、それは、欧米人では 30 以上になって初めて合併症の頻度が 2 倍になるからである。また、欧米人には 200kg を超える高度肥満者がざらにいる。しかし、日本人にはここまで太った人は少ない。それはなぜか？ それは、日本人は膵臓から分泌され血糖値を下げるインスリンというホルモンの分泌能力が欧米人に比べ弱いからである。一般に、肥満者ではインスリンが過剰に分泌されている。これは後から述べるが、脂肪細胞が肥満すればするほどインスリンの働きを悪くする腫瘍壊死因子- α (TNF- α) と呼ばれるサイトカインを多数合成分泌するからである。しかし、日本人はこのインスリン分泌能力が欧米人より弱いため、肥満者の高インスリン血症状態を欧米人のように 20 年間も 30 年間も保つことができず、短期間でインスリン分泌が疲弊し糖尿病が発症してしまう。すると食べたものも尿から出てしまい身体は痩せ始める。日本人は肥満に弱い民族なのだ。さらに、日本人には「儉約遺伝子」と呼ばれる遺伝子が欧米人の 2~3 倍も高頻度に存在している。儉約遺伝子という概念は、1962 年米国の遺伝学者ニールが提唱したもので、生活様式の変化に伴い、かつては適応的だったが現代の先進国では不適合になってしまった遺伝子タイプをさす。このような儉約遺伝子を持つ人が多いということは、日本人は太りやすく痩せ難い体質を持つ民族であることを意味するのだ。

2. 診断のポイント：肥満とは？ 肥満症とは？

肥満とは「体重が重いこと」と考えがちだが、肥満の定義は「身体の中に脂肪が過剰に溜まった状態」である。肥満の目安には前述のBMIが使われている。この値が22の時、最も病気にかかりにくいことが統計的に確認されている。日本では1999年10月よりBMIが25以上あつてかつ減量すれば肥満に伴う合併症（糖尿病、高脂血症、高血圧、狭心症、腰痛、脳梗塞、脂肪肝、痛風、腰痛、変形性関節症など）が改善すると考えられる状態を肥満症と定義している（表1）。なぜなら、肥満だけならキャラクターであり病気ではないが、肥満者には上記疾患の合併頻度が多いからである。

表1：肥満の判定と肥満症の診断基準

肥満の定義：

脂肪組織が過剰に蓄積した状態。

肥満の判定：

身長あたりの体重指数；BMI (body mass index)：体重(kg)÷身長(m)²をもとに下表のごとく判定する。

表 肥満度分類

BMI	判定	WHO基準
<18.5	低体重	Underweight
18.5≤～<25	普通体重	Normal range
25≤～<30	肥満(1度)	Preobese
30≤～<35	肥満(2度)	Obese class I
35≤～<40	肥満(3度)	Obese class II
40≤	肥満(4度)	Obese class III

※ただし、肥満(BMI≥25)は、医学的に減量を要する状態とは限らない。

なお、標準体重(理想体重)は最も疾病の少ないBMI 22を基準として、
標準体重(kg)＝身長(m)²×22で計算された値とする。

肥満症の定義：

肥満症とは肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態をい、疾患単位として取り扱う。

肥満症の診断：

肥満と判定されたもの(BMI 25以上)のうち、以下のいずれかの条件を満たすもの

- 1) 肥満に起因ないし関連し、減量を要する(減量により改善する、または進展が防止される)健康障害を有するもの
- 2) 健康障害をとともないやすいハイリスク肥満
身体計測のスクリーニングにより上半身肥満を疑われ、腹部CT検査によって確定診断された内臓脂肪型肥満

肥満に起因ないし関連し、減量を要する健康障害：

- | | |
|-------------------|--------------------------|
| 1) 2型糖尿病・耐糖能障害 | 6) 脳梗塞：脳血栓症・一過性脳虚血発作 |
| 2) 脂質代謝異常 | 7) 睡眠時無呼吸症候群・Pickwick症候群 |
| 3) 高血圧 | 8) 脂肪肝 |
| 4) 高尿酸血症・痛風 | 9) 整形外科的疾患：変形性関節症・腰椎症 |
| 5) 冠動脈疾患：心筋梗塞・狭心症 | 10) 月経異常 |

※参考：肥満に関連する健康障害として考慮するが、診断基準に含めない項目

- | | |
|--------------|-----------------|
| 1) 扁桃肥大 | 7) 悪性腫瘍 |
| 2) 気管支喘息 | ①乳癌 |
| 3) 胆石 | ②胆嚢癌 |
| 4) 肺炎 | ③大腸癌 |
| 5) 蛋白尿、腎機能障害 | ④子宮内膜癌(子宮体癌) |
| 6) 子宮筋腫 | ⑤前立腺癌 |
| | 8) 偽性黒色表皮腫 |
| | 9) 摩擦疹、汗疹などの皮膚炎 |

さらに、ウエストが男で85cm以上、女で90cm以上で上半身肥満が疑われ、腹部CTにて内臓脂肪面積が100cm²以上ある内臓脂肪型肥満も治療が必

要な肥満症と診断される(表 2)。

表 2：内臓脂肪型肥満の診断基準

	診断方法	判定
1)	内臓脂肪型肥満のスクリーニングに用いる身体計測指標として、立位、呼吸時に計測した臍周囲径(ウエスト周囲径)を用いる。 ただし、WHO基準でのウエスト周囲径は肋骨弓下縁と上前腸骨棘の間中点としている ³⁾ 。	BMI 25以上で、 男性のウエスト周囲径85cm以上、 女性のウエスト周囲径90cm以上を 上半身肥満の疑いとする。
2)	上半身肥満の疑いと判定された例に対し、腹部CT法により呼吸時の臍レベル断面像を撮影し、内臓脂肪面積を計測する。	男女とも内臓脂肪面積100cm ² 以上を 内臓脂肪型肥満と診断する。

3. 肥満から各種生活習慣病が引き起こされる理由

以前は、肥満からなぜ多くの合併症が引き起こさせるのかは不明であった。しかし、近年の分子生物学の進歩はこの疑問を解決した。すなわち、脂肪細胞は以前に考えられていた単なるエネルギーの貯蔵庫ではなく、「もう食べなくてもいい」という指令を脳に伝えるレプチン、インスリン抵抗性の糖尿病の元凶となる TNF- α や、高血圧の元凶となるアンジオテンシノーゲンなどのホルモンや各種サイトカインを分泌する、生体内で最大の重量を持つ内分泌器官であったのだ(図 1)。しかも、肥満すればするほどこれらホルモンやサイトカインは同時に大量に分泌されるため、肥満には一つだけ合併症が出現することは稀で、多くの合併症が同時に引き起こされていたのである。しかし、これら過剰なホルモン分泌は、標準体重まで減量しなくても今ある肥満体重の 5~10% 減量できれば、これら脂肪細胞から分泌されるホルモン分泌は正常化され合併症は治ってしまうのである。

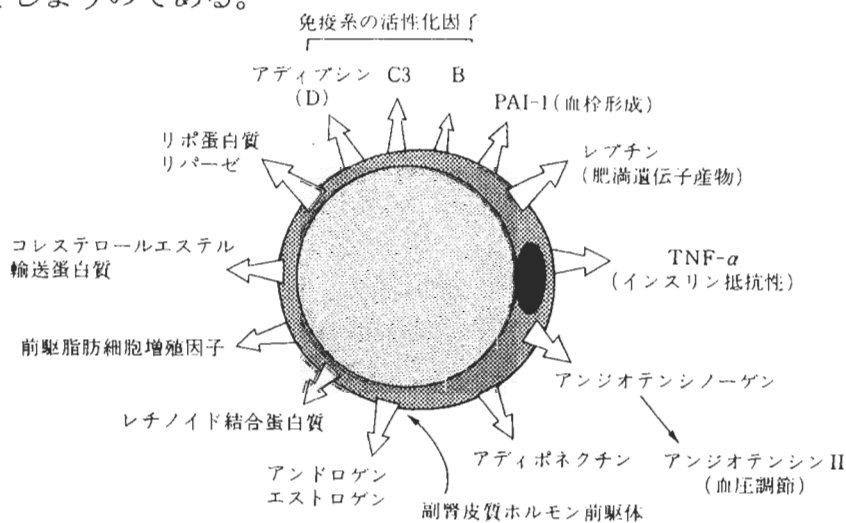


図 1：脂肪細胞は内分泌器官

解説①（インスリン抵抗性の糖尿病とTNF- α ）

インスリンが血糖値を低下させる機序：膵臓から分泌されたインスリンは血中を流れ、標的臓器（例、脂肪細胞、骨格筋など）の細胞膜にあるインスリン受容体に結合する。この結合はシグナルを細胞内へ伝達し、グルコーストランスポーターIV（糖輸送担体IV）が細胞膜表面に運ばれて膜に穴を開ける。この穴から血中を流れるブドウ糖が細胞内に取り込まれ血糖値は低下する。

インスリン抵抗性と TNF- α ： TNF- α は脂肪細胞が肥大化するにつれ脂肪細胞内で大量に合成され、細胞内にブドウ糖を取り込むインスリンのシグナル伝達を阻害する。それゆえ、インスリンが受容体に結合してもブドウ糖は細胞内に取り込まれず高血糖状態を来す（インスリン抵抗性）（図2）。高血糖はインスリン分泌を促進するためさらなる高インスリン血症が引き起こされる。減量にて5~10%痩せれば、脂肪細胞で合成される TNF- α がほぼ正常化し、インスリンのシグナル伝達に対する阻害もとれ細胞内にブドウ糖がスムーズに流入し、血糖値は低下し高インスリン血症は改善する。痩せればインスリン抵抗性の糖尿病が改善する理由である。

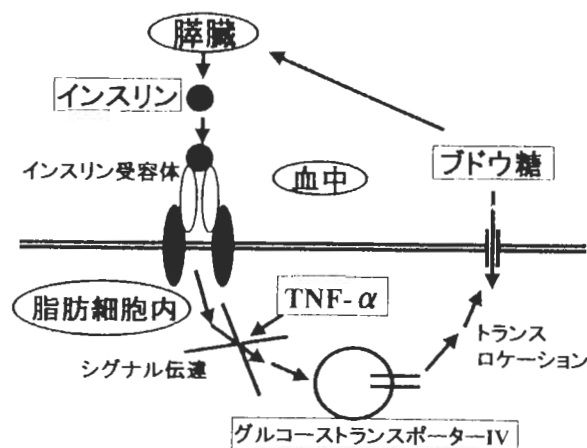


図2：インスリン抵抗性の糖尿病と TNF- α

4. 肥満の病態生理

肥満の成因には、環境因子、遺伝素因、摂食調節に関する要因、心理的要因およびエネルギー消費に関する要因等があるが、一般にはこれらが重なって肥満に至ると考えられる。

過食の原因が何によるかは別とすると、肥満原因の約70%は食べ過ぎに起因し、残り約30%が遺伝素因に起因すると考えられている。遺伝素因の中では、この遺伝子異常があればそれだけで肥満すると考えられる単一肥満原因遺伝子も知られている。その代表は、脂肪細胞から分泌されるレプチンの遺伝子

異常とレプチン受容体の遺伝子異常である。しかし、この異常は世界的にも数家系にしか発見されておらず非常に稀である。これに対して、一つの遺伝子変異のみでは肥満するほどでもないが、この変異に過食や、他の肥満関連遺伝子変異を併せ持つとき肥満が発症する多因子性遺伝子変異は多く知られている。その代表は、痩せるための受容体とされる β_3 アドレナリン受容体遺伝子の多型(Trp64rg)である。この遺伝子多型は、1995年に米国アリゾナ州のピマインディアンに50%以上の高頻度に発見された。この多型を持つ者は肥満が多く、安静時の代謝量が低く、糖尿病が早期に発症するとされた。また、この遺伝子多型は、日本人にも3人に1人の高頻度に存在し、イヌイット、ピマインディアンに次いで世界で3番目であり、日本人肥満者がこの変異を持つと、内臓脂肪型肥満、インスリン抵抗性、糖尿病早期発症、糖尿病網膜症および腎症合併、基礎代謝量低下、減量困難性等と関連していることが明らかになっている。つまり、同じ物を同じ量食べても、太りやすく痩せにくい遺伝素因(俊約遺伝子)を持った人が日本人には非常に多くいるのである。今までは「友達と同じような食生活をしていても、私だけ太ってしまう」「先生に言われた食事療法を守っているのに、なかなか痩せない」と訴える多くの患者さんに対し、「そうは言いながらも陰で食べているからに違いない」と誰もが疑いの眼でみていた。しかし、日本人にはこのような痩せにくい遺伝的体質を持った人が多いのである。今後は遺伝子のチェックにより、本人の体質に合わせたテーラーメイド型食事指導も可能な時代が来ると予想される。

5. 治療のポイント：健康的に痩せるために

健康的に痩せるための、食事療法・運動療法・ストレスマネジメント療法を以下に紹介する。この組み合わせ療法を実践すれば、個人差はあっても2ヶ月で5~6kg、6ヶ月で10kgは減量できる。

A. 食事療法

まず、第1には、砂糖は人工甘味料に変更し油類も極力減らす。第2には、減量するためにも必ず食べなければならないものがあることを覚えさせる。それはタンパク質70g/日であり、基礎代謝量を維持するために最低量の必須アミノ酸は食べる必要がある。筆者らは、これを1日分のおかずとして患者に教えている。すなわち、牛乳(200ml)1本+卵1個+魚80g(刺身5切れ)+肉80g(8X4X0.8cm)+豆腐半丁である。これ以外には青野菜は大量に食べてもよい。おやつは砂糖菓子をやめさせ果物を握りこぶし大で2個食べさせる。さらに茶碗2/3杯分のごはん(120g)X3回。これが1,200kcalの女性肥満患者用のダイエット食である(図3)。男性なら主食の米飯を毎食1杯ずつとイモ・かぼちゃを少し加えた1,500kcal食にする。しかし、これだけではなかなかダイエットに

肥満症の食事療法 (1,200kcal)
1. 甘いものはやめ、油類は極力減らす
2. 蛋白質70g (牛乳1本, 卵1個, 魚80g, 肉80g, 豆腐1/2丁) + 果実2個 + 米飯2/3杯 × 3回
3. 食前に生野菜を大量に食べる
肥満症の運動療法 (毎食後30分後に30分間)
ウォーキング (理想は1日1万歩)
ストレッチ, マッサージ, 有酸素運動 (エアロビクス)

図3：肥満女性患者のための食事療法と運動療法

耐えられず脱落する症例が多い。そこで筆者が考えたダイエットを長期にわたり続けさせる秘訣は、毎食前に固い生野菜（例えば、キャベツなど）を大量に10分間噛み続けさせることである（食事指導継続のポイント②参照）。マヨネーズやドレッシングは高カロリーのため禁物。必要なら酢、レモン汁、ソースか醤油を少しだけかける。また、夕食は夜8時までには終わるのを原則とするが、空腹感のある人は生野菜なら寝る前でも大量に食べてもよい。また、水分は1日2~3リッターは飲むほうがよい。しかし、このような厳格な食事療法を一生続けさせる訳ではない。1,200kcalと1,500kcalはそれぞれ日本人成人女性及び成人男性の基礎代謝量で、必要最小限のエネルギーである。我々のところでは3~6ヶ月間を厳しいダイエット期間としてこれを守らせ、目標（今ある肥満体重の5~10%減の体重）の減量体重に達した後は、食事誘発熱産生分の200kcalと運動療法を続けられる人にはこの運動療法分（1万歩歩行で350~450kcal）増やした維持食に変更して減量体重を維持させている。通常はおかず一品とご飯を1杯増やしている。

しかし、指導されたダイエットを守っても「なかなか体重が減らない」という人もいる。その原因の一つは、先ほどの肥満遺伝子の存在である。 β_3 アドレナリン受容体遺伝子多型を持つ人は基礎代謝量が普通の人よりも一日当たり200kcal低下しており、体重が落ちにくい。例えば通常3ヶ月で平均8kgは減量できるが、この遺伝子多型があると5kgしか減らない。それゆえ、この遺伝子多型をもてば1,000kcal減量食を指示すべきである。また、褐色脂肪組織の熱産生蛋白である脱共役蛋白質1(Uncoupling protein 1: UCP1)の遺伝子多型(A-3826G)をもつ肥満女性は、日本人にホモ型で25%おり、100kcal安静時代謝量が鈍っており、これと β_3 アドレナリン受容体遺伝子多型を併せもつと300kcal代謝が鈍り、非常に痩せにくい。そのため、900kcal食を指示すべきなのである。しかし、 β_2 アドレナリン受容体遺伝子多型(Arg16Gly)はホモ型が日本人の約30%に存在するが、この多型をもつ人では全身代謝量が300kcal亢進しており痩せやすく、 β_3 アドレナリン受容体遺伝子多型を併せもっていても

1,200kcal 食で痩せられる。このように、肥満関連遺伝子を数種類うまく組み合わせると、守れば必ず痩せられる本人の体質に合わせたきめ細かい、テーラーメイド型食事指導が可能な時代になってきているのである (図 4a, 4b)。

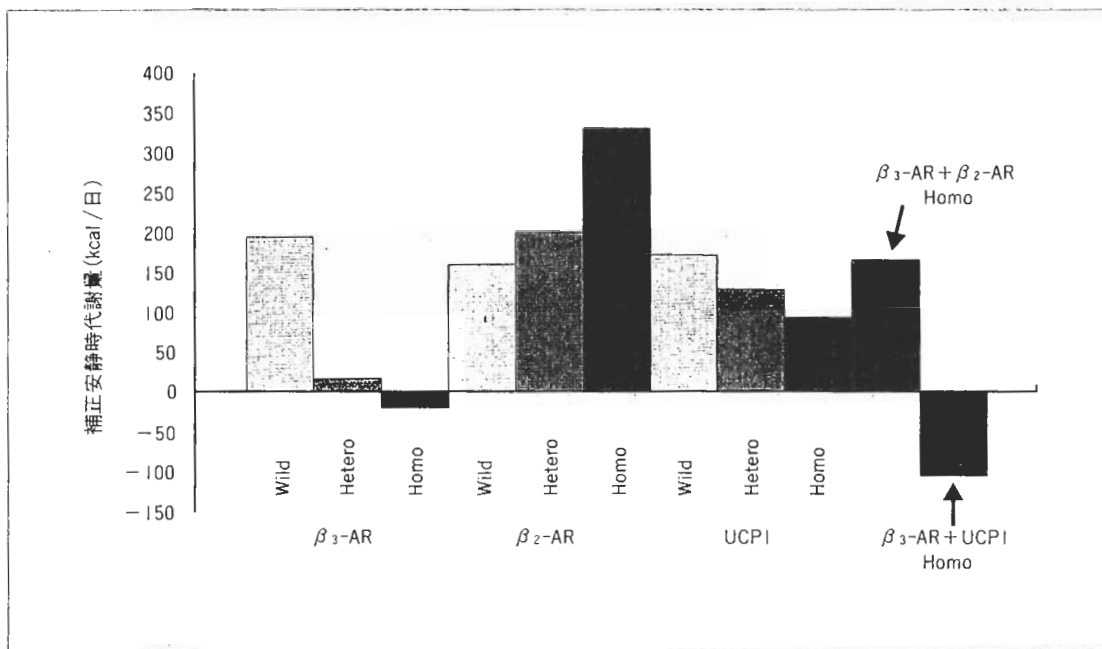


図 4a：肥満女性患者の遺伝子多型と補正安静時代謝量

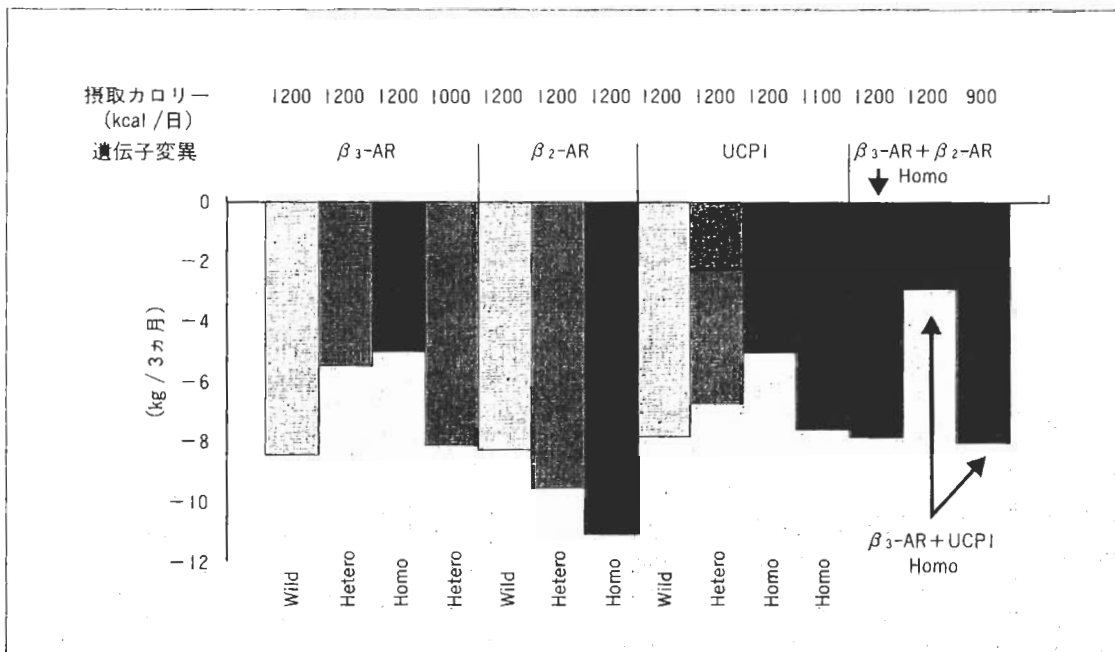


図 4b：肥満女性患者の遺伝子診断に基づいた食事療法後の体重減少

患者への減量指導のポイント①

減量目標は標準体重まで下げる必要はない。今ある肥満体重を5~10%減らし、それさえ維持できれば病気の肥満症は治り、健康な肥満にすることができる。それゆえ、最初から「標準体重まで減らせ」と無理な事をいうべきではない。「体重を10%減らせれば合併している糖尿病も治るよ」という話なら、患者も「5~10kg位なら早ければ3ヶ月で達成できる」と信憑性をもって受け止める。患者の減量意欲を引き起こすことが最も大切である。

食事指導継続のポイント②

減量食を続けさせるコツは、毎食前に10分間生野菜をボール1杯分噛ませて、あごを疲れさせ、かつ、脳で満腹感を感じさせることである。これをやれば腹1/3でも耐えられる。特に、1,000kcal減量食を指示する際にはこれを取り入れないとほとんど脱落する。生野菜を大量食べさせるさらなるメリットは、便通の改善とビタミンCの影響で皺もよらず肌がすべすべに痩せられることである。

B. 運動療法

食べたものが胃から吸収されはじめる毎食10分~20分後より30分間歩くことを原則とする。膝痛や腰痛のため十分な運動ができない人はプールで歩くだけでもよい。夜の散歩が怖い人や寒い冬の外出が嫌な人は家で足踏み10分でもやらないよりはやる方がよい。食後に手足を動かして運動することは、エネルギーの消費につながると同時に、食後の高血糖を少しでも減らし筋肉の減少を防ぐ役割をする。ストレス発散や気分転換の意味も大きい。一日合計一万歩の歩行は350~500kcalのエネルギー消費に貢献する。

C. ストレスマネジメント併用療法の意義

肥満患者の過食原因を調べると、一位はストレスである。食事・運動療法を行っても、効果が上がらない患者のおよそ半数の人は何かしら悩みを抱え、いつもイライラしている。ストレステストでも、肥満群は健康な人達よりもストレスに悩んでいる人の割合が圧倒的に高い。ある時、患者さんのご主人から電話で「家内に何してくれたんや。お茶碗投げるし、ガラス割るし、額は引っかかるし」と怒鳴られた。後で奥さんから話を聞いて事情が分かった。今まで甘いものを食べてイライラを解消していたのだが、肥満外来にて「饅頭、ケーキ、チョコレート、アイスクリーム、ぜんざい、羊羹、缶コーヒーは止めてしまえ」と砂糖類の摂取を禁じられたため耐え切れなくなったという訳である。それ以来、外来の問診でストレスをチェックし、それを基に患者さんの悩みを取り除くストレスマネジメント療法を併用している。その結果、患者さんの

50%が減量した体重を長期にわたり維持できるようになった。それでも最初から打ち解けて自分の悩みを語るような患者はまずいない。それゆえ、その人にあった話題を持ちかけて相手と通じ合える「接点」を探し出し、コミュニケーションを図ることに全力を注ぐべきである。そのうち心を開いてポツリポツリと打ち明けるようになれば信頼関係ができあがったといえる。中年肥満主婦の『三大悩み』は①嫁姑の確執②夫の帰りが遅い③子供の受験である(図5)。ストレスマネジメント併用療法著効例を以下に記載した。50歳主婦 158cm, 95kg。姑と同居している彼女は外出するごとに「どこに行くの」「いつ帰るの」「何しに行くの」と一日何回も聞かれ、毎日監視されているような気がしてイライラし、「そんなに何回も何回も同じ事を聞かれるのはいや。もう行かない」と部屋に閉じこもり甘い物を食べてストレスを発散するうち結婚前の45kgの体重が25年後の今、95kgの超肥満体になってしまった。私は、一日のうち数時間は姑から自由に離れられる時間を持つことが必要と感じ、運動療法と称して毎食後30分間、散歩にでるよう指導した。また、その途中の川原で心に溜まった鬱積を晴らすため「バカヤロー」と大声で叫ばせた。初めのころはためらいもあったが、一度大声を出すと胸がすっきりしたようで、イライラが嘘のようになくなり、その後やっと食事療法のことが考えられるようになり、8ヶ月後には体重は60kgに減り、3年後の現在は55kgと見事に標準体重に戻り、洋服も9号サイズが着られるようになったと喜んでいる。

- ①嫁姑の確執
- ②夫の帰りが遅い
- ③子どもの受験
- ④借金・ローン
- ⑤浮気

*京都の女性を対象とした調査です。東京などで行なうと、若干、違う結果が出る可能性があります。



図5：肥満女性患者の過食の原因となるストレス

ストレスマネジメント併用療法のポイント③

食事療法を続けさせるためには、医師・栄養士・看護師など医療スタッフは、患者が食べるから悪いのだという考えを止め、時間をかけても患者の過食原因となった悩みを聞き出し取り除く努力（精神的カウンセリング）をすることが必要である。十分な思いやりを持って。

参考文献

- 1) 吉田俊秀：肥満の遺伝子がわかったー最新肥満医学が明らかにした究極のダイエット法。ごま書房（東京）、1996
- 2) 吉田俊秀。肥満に弱い日本人。日経サイエンス。32:26-32,2002.