

(武田薬報445号)

## 肥満とメタボリックシンドロームの 概念について



2000年3月、厚生労働省は21世紀における国民の健康づくりに向けたプロジェクト「健康日本21」を発表しました。

この背景には、平均寿命が世界一といわれながら、がんや生活習慣病の増加、高齢化社会の進展にともなう要介護者の増大など、決して健康な国とは言い切れないわが国の現状への懸念があると思われれます。

そこで、今日の日本人が抱える生活習慣病などの健康障害の予防に向けて、近年特に注目されている肥満やメタボリックシンドロームをめぐる話題について、4回シリーズで取り上げたいと思います。

第1回目は肥満とメタボリックシンドロームの概念について、東京通信病院の宮崎滋先生に解説していただきました。

## 人間はなぜ太るのか？

今、日本では肥満人口の増加が大きな問題となっており、「平成15年国民栄養・健康調査」によると、30～60歳代男性の約3割が上半身肥満（BMI 25以上で腹囲85cm以上）を疑われています。

人間はなぜ太るのか？あまり難しい話ではありません。

健全人では、摂取エネルギーと消費エネルギーのバランスが取れており、体重が一定に保たれています。しかし、過食によって摂取エネルギーが過剰になったり、運動不足によって消費エネルギーが少なくなったりすると、相対的にエネルギー過剰状態になり、貯蔵エネルギーが増えてしまいます（図1）。摂取エネルギーが過剰になる最も大きな要因は食欲の亢進です。また、消費エネルギーの低下には車社会などの環境因子の影響が大きいといえるでしょう。

ところが最近になって、現代人の多くは

遺伝子レベルにおいても太りやすい体質であることがわかってきています。古代の人間は、現在のようにお金を出せば食べ物を手に入れられるわけではありませんでした。獲物がとれなければ、何日も空腹を抱えて過ごしたに違いありません。しかも、冷蔵庫や冷凍技術もありませんから、食べ物を保存する手立てもなかったはず。そこで、獲物がとれた日は食べられるだけ食べて、少しでもエネルギーを体に蓄えようとしたはず。つまりこうした時代には、エネルギーをたくさん体の中に蓄えることができる能力と、活動するときにはより少ないエネルギー消費で済むような能力を兼ね備えた儉約型の遺伝子を持っている人間だけが生き残ってきたと考えられるのです。一方、栄養を取り込むことが下手で、エネルギーをすぐに使い果たしてしまうような人間は、体力の衰えや感染症で淘汰されていったと思われます。

さて、現代人がこうした儉約型遺伝子

図1 肥満のメカニズム



表1 肥満の程度によるわが国の基準

BMI値	日本肥満学会基準
BMI < 18.5	低体重
18.5 ≤ BMI < 25.0	普通体重
25.0 ≤ BMI < 30.0	肥満(1度)
30.0 ≤ BMI < 35.0	肥満(2度)
35.0 ≤ BMI < 40.0	肥満(3度)
40.0 ≤ BMI	肥満(4度)

「肥満研究」, p.10, 日本肥満学会, 2006より引用改変

を持った種族の末裔だとすると、どうなるでしょう。栄養豊富な食べ物が巷にあふれ、いつでも、どこでも食物を摂取できるような環境にあるわけですから、日々食べ続けていると、よほど活発に活動してエネルギーを消費しないと、着実に太ってしまうこととなります。そして今、現実にもこのようなことが起こっているのです。

### 肥満と肥満症の違いについて

肥満とは、単に体重が多いことだけを意味するものではありません。例えばスポーツなどで鍛えた筋肉質な体や、水分が溜まってむくんでいる場合は厳密には肥満とはいえません。肥満とは、皮下脂肪や内臓脂肪など、体脂肪が基準値以上に増えている状態をいいます。

この定義に従えば、体脂肪を測定して肥満を判定する必要がありますが、実際には、BMI (Body Mass Index) がよく使われます。BMIは体重(kg)を身長(m)で2回割って算出します。例えば、体重70kg、身長165cmであれば、 $70 \div 1.65 \div 1.65 = 25.7$ というように計算します。BMIは体脂

肪量をかなり適切に反映するとされ、医学的な観点からも信頼性が高い基準値と考えられています。

日本肥満学会では現在、 $18.5 \leq \text{BMI} < 25$ を標準体重とし、BMI 25以上を肥満とする基準をつくっています(表1)。そしてこの指標となる判定基準を用いると、現在30~69歳の日本人男性の約3割が肥満にあたります。一方、日本の女性は中年以下ではやせた人が多いのですが、60歳を超えると肥満が増える傾向にあります。

これまでの疫学データにより、BMI 22前後の人がもっとも病気になりにくく、死亡率も低いことがわかっています。1998年に行われた日本人の肥満研究によれば、BMI 25~28の肥満群は、耐糖能異常、2型糖尿病、高血圧、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症などを発症する危険率が、普通体重群の2倍になることがわかっています。肥満の指標となるBMI 25は、実はさまざまな疾患の合併率が高まる境界となっているのです。

日本肥満学会では、肥満になると起こり

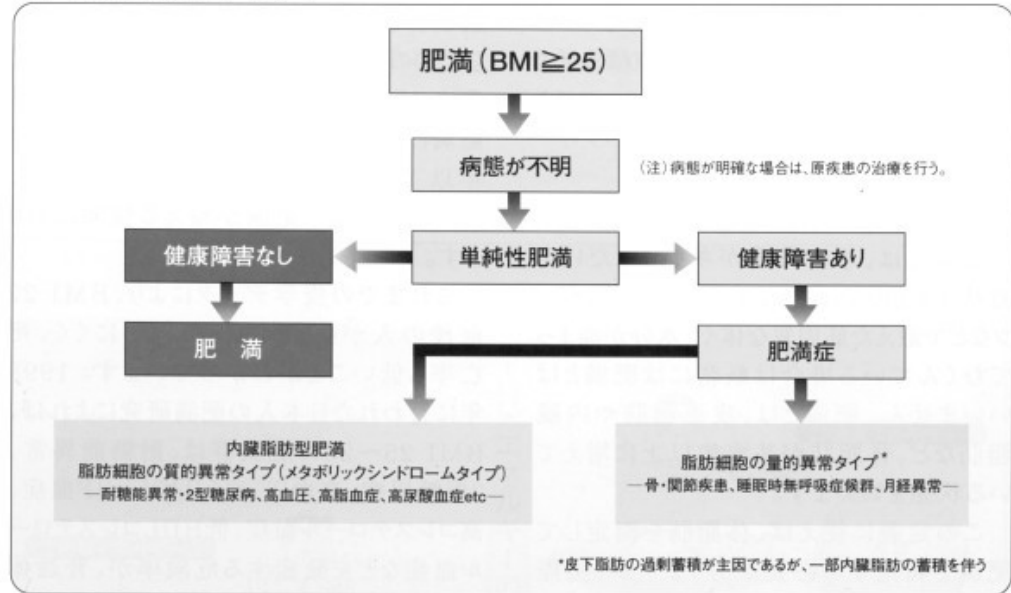
表2 肥満に起因ないしは関連して発症する健康障害

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
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

(注) 特殊な疾患を伴う健康障害は除く。

「肥満研究」、p.11、日本肥満学会、2006より引用改変

図2 肥満症診断のフローチャート



「肥満研究」、p.12、日本肥満学会、2006より引用改変

やすい10種類の健康障害をあげています(表2)。BMI 25以上で耐糖能障害や脂質代謝異常などの健康障害がある

場合は、病気としての肥満と判定され、「肥満症」と診断されます(図2)。しかし、このような健康障害がなければ、単なる肥満、

あるいは体重が多い人と表現されます。そして肥満症と診断されると、まず減量目標が設定され、生活習慣の改善指導が開始されることとなります。

### 内臓脂肪型肥満は 動脈硬化を起こしやすい

肥満が多様な疾患につながることはすでに述べましたが、その後の研究で、肥満症と診断されても、糖尿病、高血圧、高脂血症などの健康障害が重複して起こる人と、こうした健康障害が起こらない人がいることがわかりました。そこで肥満症の人の腹部をCTで観察したところ、糖尿病や高血圧、高脂血症などの健康障害を発症した人は、お腹の中に脂肪が溜まる内臓脂肪がたいへん多いことが明らかになりました。逆に、皮下脂肪が多く溜まっている人には、骨・関節疾患や睡眠時無呼吸症候群が多いこともわかりました。

こうした研究から、肥満は内臓脂肪が溜まるタイプと、皮下脂肪が溜まるタイプに分けて考えることとなり、現在では、内臓脂肪の蓄積が動脈硬化性疾患（特に虚血性心疾患）、あるいはそれらの原因となる動脈硬化を加速させると考えられるよう

になっています。もちろん皮下脂肪型肥満も放置してよいというわけではありませんが、内臓脂肪型肥満は動脈硬化性疾患につながる、より致命的な肥満症と考え、より慎重な対処が求められるようになったのです。

一般的に内臓脂肪の蓄積は、男性は30代後半、女性は閉経後に始まり、男性は女性に比べて内臓脂肪が溜まりやすいといわれています。また運動量の非常に少ない人、お腹いっぱい食べる習慣のある人、脂質や糖質の多い食品を好む人、緑黄色野菜をあまり食べない人、そして喫煙習慣のある人などが、内臓脂肪が溜まりやすいとされています。

### 内臓脂肪の細胞が 健康障害にかかわる

皮下脂肪と内臓脂肪は、外見上は同じ脂肪ですが、その性状は随分違います。内臓脂肪の蓄積スピードは非常に早く、体重を急激に増やしますが、逆に運動療法などで減量を始めると、急速に減っていくという特徴を持っています。一方、皮下脂肪は、時間をかけて徐々に蓄積され、減量にも時間がかかることが知られています（図3）。

図3 内臓脂肪型肥満と皮下脂肪型肥満の違い

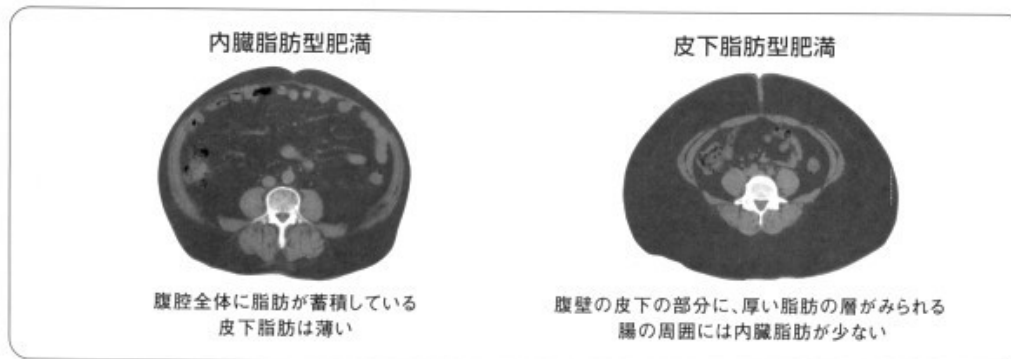
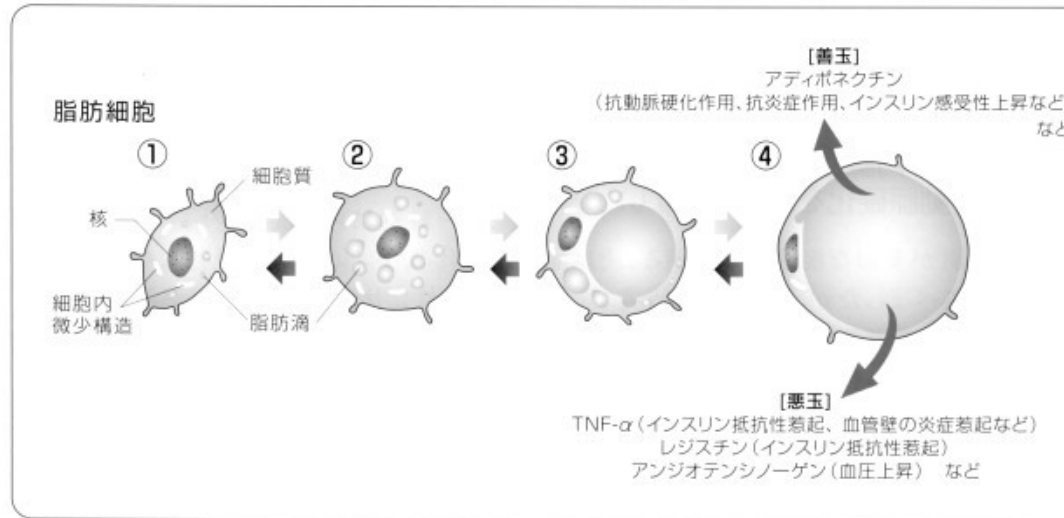


図4 脂肪細胞の変化



これは健康障害の是正を考える場合に、非常に重要なポイントとなります。つまり、致命的な障害に結びつくといわれる内臓脂肪は、食事療法や運動療法をしっかりと行えば、比較的たやすく落とすことができるのです。

これまで脂肪細胞は、エネルギー源として中性脂肪を蓄える倉庫のような役割をもつ細胞とされてきました。中性脂肪を蓄えながらひたすら大きくなる細胞と考えられてきたのです。しかしエネルギーの貯蔵庫としての役割は皮下脂肪の機能であり、内臓脂肪は別の機能を併せ持つことが最近の研究でわかってきました。

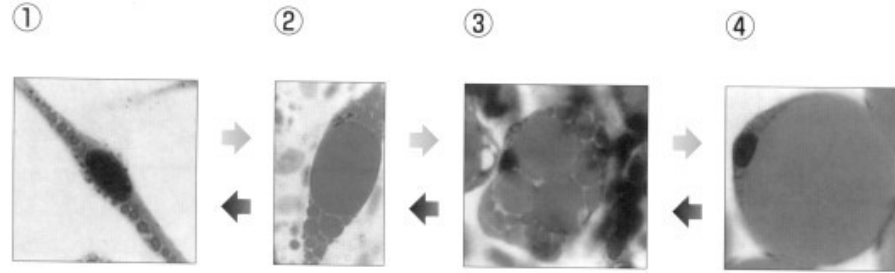
脂肪細胞は増殖しながら数を増すとともに、成長し、サイズも大きくなっていきます。そして内臓脂肪の細胞はその成長過程で、体内の代謝系を調節するサイトカインと呼ばれるさまざまな物質を放出することが明らかになりました。この物質は脂肪組織由来生理活性物質、あるいは脂肪細胞がアディ

ポサイトといわれることから、アディポサイトカインと呼ばれます。

アディポサイトカインには、悪玉と善玉があり、悪玉のTNF- $\alpha$ 、レジスチンなどは、インスリン抵抗性を高めて耐糖能障害を生じさせます。またアンジオテンシノーゲンという物質は、アンジオテンシン系を賦活して血圧を上昇させます。

一方、善玉のアディポサイトカインの中には、アディポネクチンと呼ばれる活性物質もあり、血管壁の障害を修復したり、インスリンの感受性を高めたり、血圧を低下させる作用があります。しかしながら、内臓脂肪細胞が大きく成長してくると(図4)、アディポネクチンの分泌が低下、耐糖能障害や動脈硬化が進展し、血圧も上昇してきます。

以上のように、内臓脂肪型肥満が多彩な健康障害を惹き起こす本当の理由は、その脂肪細胞が分泌する様々な物質にあったわけです。



○画像はラットの脂肪細胞の変化を示したものである。  
○前脂肪細胞(未熟脂肪細胞)が細胞質内に脂肪滴を貯え、その量が増加していく様子が見られる。細胞の形も細長型から球形に変化していく。

「病気がみえるVol.3 代謝・内分泌疾患 An Illustrated Reference Guide」, p.88. MEDICMEDIAより引用改変/写真提供:杉原 甫

## メタボリックシンドロームは 内臓脂肪の蓄積を基本に考える

このように内臓脂肪の蓄積は、メタボリックシンドロームと深く関係しています。従来から、上半身肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧などが重複すると、脳卒中や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の発症リスクが高まるといわれていました。このような概念を1988年、ReavenはシンドロームXとして提唱しました。その後マルチプルリスクファクター・シンドロームと名称が変わり、動脈硬化性疾患のリスクファクターが集まった症候群として世界的に認知されるようになりました。

そして1999年世界保健機構(WHO)が、これらのものをメタボリックシンドロームに一括し、糖尿病を意識した診断基準として評価されました。その後2001年に、米国におけるコレステロール教育プログラム(NCEP)を改定する過程でメタボリックシ

ンドロームの重要性が認識され、肥満、高血圧、糖代謝、トリグリセリド、HDLコレステロールの5つのうち、3つ以上を有する場合をメタボリックシンドロームとする、という診断基準を発表しました。

その後、様々な議論が重ねられる中で、前述の内臓脂肪に関する新たな知見が次々に明らかにされ、メタボリックシンドロームに対する理解が急速に進展しました。

現在メタボリックシンドロームは、肥満による内臓脂肪の蓄積が、その根本にあるという考え方を基本にしています。過剰栄養と活動性の低下が肥満をまねき、内臓脂肪が著しく増加すれば、アディポサイトカインの異常分泌をきたし、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症を発症させ、動脈硬化性疾患につながるという考え方です。

わが国では2005年4月、日本肥満学会、日本内科学会などの8学会が協力して日本独自のメタボリックシンドロームの診断基準を作成しました(表3)。この基準で

は内臓脂肪の蓄積を基本条件に、脂質代謝異常、高血圧、高血糖の3つのうち2つ以上を有する場合をメタボリックシンドロームと診断するように規定しています。

メタボリックシンドロームは、例えば循環器科や内分泌内科などと、1つの診療科ではとらえきれない病態です。各科横断的に多彩な疾患の原因となるメタボリックシンドロームは、蓄積した内臓脂肪の減量を初期治療とすることが現在のコンセンサスです。今日の医療の重要度は、「病気の治療」から「病気の予防」へと変わりつつあります。肥満とメタボリックシンドロームは、致命的な動脈硬化性疾患につながる健康障害です。次回以降、肥満時の脂肪細胞の状態やメタ

ボリックシンドロームの予防や治療について、さらに詳しいお話をしていきたいと思ひます。



表3 メタボリックシンドロームの診断基準(2005)

内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積	
ウエスト周囲径(腹囲) (内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)	男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$
上記に加え以下のうちの2項目以上(男女とも)	
高トリグリセリド(TG)血症 かつ/または 低HDLコレステロール(HDL-C)血症	$\geq 150\text{mg/dl}$ $< 40\text{mg/dl}$
収縮期血圧 かつ/または 拡張期血圧	$\geq 130\text{mmHg}$ $\geq 85\text{mmHg}$
空腹時血糖	$\geq 110\text{mg/dl}$
<small>※ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定。臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の中点の高さで測定            ※高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、糖尿病に対する薬物治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める。</small>	