

COMPREHENSIVE APPROACH TO OBESITY MANAGEMENT

# 肥満症診療 疑問に答える

あなたも名医!  
jmed 101

日黒 周

慶應義塾大学医学部内科学教室腎臓内分泌代謝内科専任講師  
慶應義塾大学病院糖尿病先制医療センターセンター長

〔編〕

患者に何う聞かれたら

## Q2. 肥満症の生じるメカニズムを教えて下さい。

A

肥満症では過剰なエネルギー獲得により脂肪組織の肥大、炎症細胞浸潤、機能異常が生じ、炎症性サイトカインの増加、アディポカインの減少、腸管バリア機能低下などを介して全身にインスリン抵抗性などが惹起され、2型糖尿病や高血圧症が生じると考えられています。減量により脂肪組織量が減じることでこれらの疾病が予防・改善することが期待されますが、肥満症の病態をふまえた、個々の患者に適した減量目標の設定、治療の選択が重要です。

### 1. 肥満と肥満症

- ▶ 「肥満」は過剰な体脂肪蓄積が認められる状態を指し、「肥満症」はその体脂肪蓄積が糖尿病、高血圧症、脂質異常症などの疾病を惹起していく、体脂肪の減量によりこれらの疾患を軽減できる状態、またはそのハイリスクな状態を指します。
- ▶ 肥満症は減量により健康障害の病態改善、予防が可能となるため、治療介入すべき対象となる疾患ととらえる必要があります。
- ▶ このように、肥満(obesity)と肥満症(obesity disease)を区別するコンセプトは世界に先駆けわが国が提案したものですが、近年、世界でも metabolically healthy/unhealthy obesity や、clinical obesityといった類似の概念が提案されるようになっており、体脂肪蓄積とそれにより惹起される疾病をわけて理解することの重要性が広く認識されています<sup>1,2)</sup>。
- ▶ 体脂肪蓄積によって様々な疾病が惹起されることは、複数の民族において体格指数(body mass index; BMI)増加が肥満関連健康障害の増加と相関するとの知見で支持されています。したがって、BMIで肥満を診断・評価することは合理的と考えられます。
- ▶ しかし、日本人においてはBMI 25以上で肥満関連健康障害のリスクが増加することからも明らかなように、遺伝背景が体脂肪蓄積に対する疾病発症の感受性に影響を与えています。
- ▶ 近年、様々な減量効果を示す薬剤が上市され、これまで以上に体脂肪量を減らすことも可能になってきました。したがって、体重を減らし体脂肪量を減らすことの目的、すなわち肥満症の治療目的を明確に意識して、治療を構築することが重要です。

## Q3. 夜遅くに食べると太るというのは本当ですか？ 生体リズムと肥満の関係を教えて下さい。

A

夜遅い食事は、午前中の食事に比べ、食後高血糖、脂肪蓄積、体内時計の夜型化をまねきます。肥満は体内時計を乱し、乱れた体内時計は肥満をさらに悪化させます。

### 1. 生体リズムを司る体内時計

▶体内にみられる生理現象、たとえば体温や交感神経活動、ホルモン分泌などには、昼夜で活動が異なる日内リズムがみられます（図1）。それらは、「概日時計（がいじつとき）」、一般的には体内時計と呼ぶ。以下、「体内時計」により制御されています。

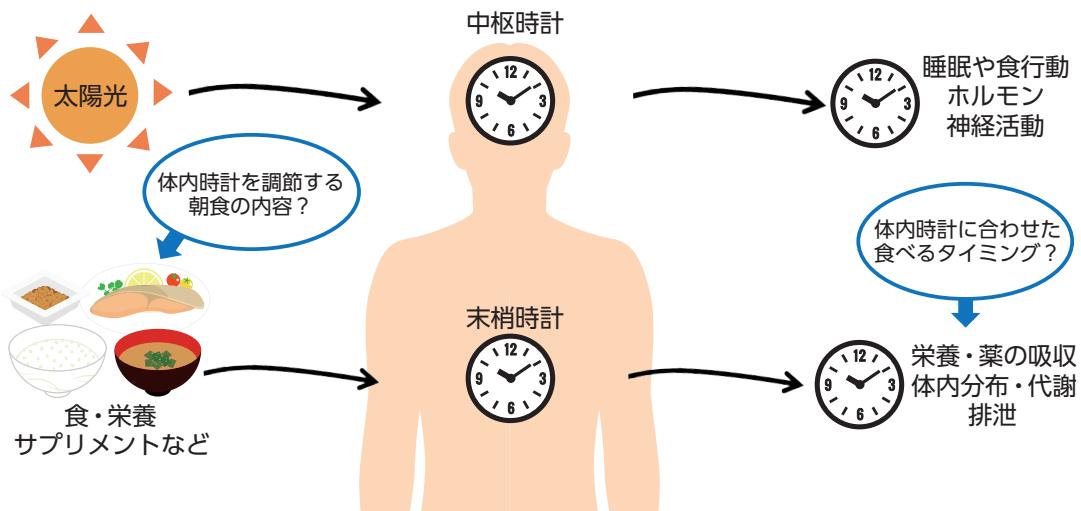


図1 体内時計の概略図

光の情報が網膜から入り、視床下部にある視交叉上核に視神経を介して情報を伝える。視交叉上核は中枢時計として機能し、コルチゾールなどの液性因子、交感神経活動、摂食行動などを介して、各臓器にある末梢時計に時刻情報を伝達する。一方で、食・栄養は、インスリンなどのホルモンを通じて、末梢時計の時刻を直接調節する。末梢時計は栄養・薬の吸収や代謝などの日内リズムを制御している

▶体内時計は、各細胞にある時計遺伝子群のmRNAや蛋白質が、約24時間で増減することで時刻を刻みます。

## (3) 脂質異常症

Q7. 痩せるとコレステロールは下がりますか？  
肥満と脂質異常症の関係を教えて下さい。

A

肥満は脂質異常症の増悪因子であり、肥満の治療をすると中性脂肪〔トリグリセライド (triglyceride ; TG)〕は下がり、LDL-コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C) も下がることが期待されます。

## 1. 肥満が脂質異常症に影響するメカニズム

- ▶ 肥満症は、体重がある閾値を超えて〔体格指数 (body mass index ; BMI)  $\geq 25$ 〕健康障害・内臓脂肪蓄積がある状態、と定義されます。つまり、脂肪が体内に蓄積して病気を引き起こしているのが肥満症で、脂肪が血管内に蓄積している脂質異常症との関係は深いです。
- ▶ 横断研究では、たとえばFramingham Offspring研究で、BMI上昇はTG上昇・HDL-コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol ; HDL-C) 低下と関連、それよりもやや関連は弱いですがLDL-C増加とも関連しています<sup>1)</sup>。
- ▶ アジア・オーストラリア地域での検討でも、メタアナリシス (Obesity in Asia Collaboration) で、BMIなどの肥満指標はTG・HDL-Cと強く関連、それよりやや弱いですがLDL-Cとも関連しています<sup>2)</sup>。
- ▶ では肥満は、どのような機序で脂質異常症と関連するのでしょうか？

## (1) 肥満-脂肪肝-超低比重リポ蛋白 (VLDL) 産生の亢進 (高VLDL血症)

- 肥満で体内に蓄積した脂質が、血中に脂質として流れます。具体的には、食事由來の脂質が肝臓に流れ、脂肪細胞に蓄積した脂質もインスリン抵抗性による脂肪細胞の脂肪分解亢進を背景に遊離脂肪酸 (free fatty acid ; FFA) として脂肪細胞から放出され肝臓に流れます。肝臓に蓄積した脂質は超低比重リポ蛋白 (very low-density lipoprotein ; VLDL) として血中に放出されます (図1)。

## (2) インスリン抵抗性-リポ蛋白リバーゼ (LPL) の阻害 (高TG血症+低HDL-C血症)

- 脂肪や筋肉などの末梢組織に蓄積した脂質はインスリン抵抗性を引き起こし、リポ蛋白リバーゼ (lipoprotein lipase ; LPL) による血中脂質クリアランスを阻害します。
- 具体的には、インスリン抵抗性により、VLDL-TG水解を担う酵素 (LPL) のインスリ

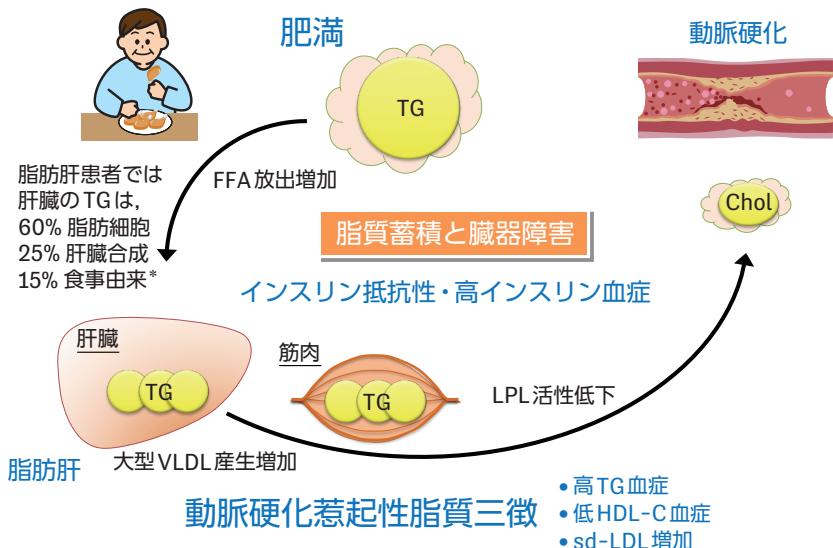


図1 肥満症と脂質異常症: overview

TG:トリグリセリド, Chol:コレステロール

\*データは文献16より

ンによる活性化が阻害され, VLDL-TGが蓄積します。LPLによってVLDL-TGが水解されると, VLDLのサイズが小さくなり, その結果余剰となったVLDL表面にあるリン脂質をもとにしてHDLがつくられます。LPL機能の阻害はこのような機序でのHDL産生を減らして, HDL減少をきたします。

### (3) 高インスリン血症-大型VLDL産生 (高TG血症+small dense LDL増加)

- 肥満に併発する高インスリン血症や糖尿病では, 肝臓のTG合成が亢進, 肝臓から大型のVLDL (VLDL1) が産生されます<sup>3)</sup>。VLDL1は, TGに富み, コレステロールに乏しいため, VLDL-TGが水解されるとコレステロールに乏しい小さなLDL (small dense LDL; sd-LDL) となります。
- ▶ 機序はこれだけではありませんが, 肥満ではこのようにして, インスリン抵抗性, 高インスリン血症も影響して, IV型脂質異常症(高VLDL血症)となり, 高TG血症+低HDL-C血症+sd-LDL増加をきたします。
- ▶ 後者3つは, いずれも動脈硬化惹起性があり, 動脈硬化惹起性脂質三徴(atherogenic lipid triad)とも呼ばれます。
- ▶ IV型脂質異常症(基本TG < 500~1000mg/dL)は, 著しい場合には, LPLの相対的欠乏[LPL酵素に比しての基質(TG)の過剰]によりカイロミクロン蓄積を伴い, V型脂質異常症(VLDL+カイロミクロンの蓄積によりTG > 1000mg/dL)に移行することがあります。そのような場合は, 高TG性急性胰炎の合併に注意が必要です。
- ▶ IV型からV型に移行するケースは, LPL経路に何らかの遺伝的異常(遺伝的素因)があると考えられています<sup>4)</sup>。

## (2) 栄養士の視点から

## Q19. 食事療法の具体的な留意点を教えて下さい。

A

肥満症の食事療法はエネルギー制限だけでなく、身体の栄養状態を適正に維持するための栄養素を過不足なく摂ることが重要です。主食（主に炭水化物の供給源）、主菜（主に蛋白質の供給源）、副菜（主にビタミン・ミネラル・食物繊維の供給源）の3つをそろえ、多様な食品から必要な栄養素を確保するようにします。また、エネルギー制限の食事は一般的にボリュームが少なくなる傾向にあるため、いかに空腹を感じさせず満足感を得られる食事に工夫できるかが、食事療法を長続きさせるポイントになります。

## 1. 肥満症の食事療法

## (1) 栄養バランスに配慮した食事

▶目標摂取エネルギー量および栄養素バランスは表1を参考に設定します<sup>1)</sup>。

表1 目標栄養量の設定

【25 ≤ BMI < 35 の肥満症】 ・目標摂取エネルギー (kcal/日) = 25kcal/kg × 目標体重 kg/日以下	【栄養素のバランス】 ・炭水化物エネルギー比 50~65% ・蛋白質エネルギー比 13~20% ・脂質エネルギー比 20~30% ・ビタミンやミネラルの十分な摂取
【BMI 35 以上の高度肥満症】 ・低エネルギー食 (low calorie diet:LCD) = 20~25kcal/kg × 目標体重 kg/日以下 ・超低エネルギー食 (very low calorie diet:VLCD) = 600kcal/日以下	

(文献1より作成)

## ① 炭水化物

▶糖質の栄養学的な主な役割は、脳、神経組織、赤血球、腎尿細管、精巣、酸素不足の骨格筋など、通常はブドウ糖しかエネルギー源として利用できない組織にブドウ糖を供給することであり、糖質の最低必要量はおよそ 100g/日と推定されています<sup>2)</sup>。減量のための過度な糖質制限は長期的な安全性が確認されていないため、適正量の糖質を摂取することが勧められています。

▶ 食物繊維は野菜、海藻、きのこ類、こんにゃくなどに多く含まれ、腸内環境を整えて便通を改善し、栄養素の消化吸収を緩やかにして、血糖値の急激な上昇を抑えます。また、食物繊維摂取量が多いと、体重や収縮期血圧、総コレステロール値が低くなることが報告されています<sup>3)</sup>。

### ② 蛋白質

▶ 蛋白質が不足すると骨格筋など除脂肪体重が減少し、基礎代謝が落ちて脂肪燃焼が低下します。体蛋白異化亢進抑制のためには、1日に  $1.0\text{g} \times \text{目標体重kg}/\text{日}$  以上の蛋白質摂取が必要です<sup>4)</sup>。

▶ 必須アミノ酸を効率よく摂取できるよう肉類、魚介類、卵、大豆製品、乳製品を取り入れた食事にします。蛋白質は糖質や脂質に比べて食後の代謝量〔食事誘発性熱産生 (diet-induced thermogenesis; DIT)〕が大きく、DITは朝が最も高くなる傾向があるため、朝食からしっかり摂ることが勧められます。

### ③ 脂質

▶ 脂質はエネルギー源であるとともに、生体膜の主要な構成成分であり、脂溶性ビタミン (A, D, E, K) の吸収を助ける役割も担っています。肉類や乳製品に多い飽和脂肪酸は、過剰摂取により LDLコレステロールを増加させ、循環器疾患の危険因子となるため、総摂取エネルギーの 7% を目標量 (上限) とすることが推奨されています。

▶ また、コレステロールは脂質異常症の重症化予防の目的から、 $200\text{mg}/\text{日}$  未満にとどめすることが望ましいとされています<sup>2)</sup>。

### ④ ビタミン、ミネラル

▶ 減量を効果的に行うにはエネルギー制限だけでなく、エネルギー代謝を高めて脂肪燃焼を促すビタミンやミネラルを不足させないことが重要です。これら微量栄養素を十分に確保するため、野菜の摂取目標量を 1 日  $350\text{g}$  以上とすることが推奨されています (表 2)<sup>5)</sup>。

## (2) 体重を増やさないための食事の摂り方

### ① 欠食をせず規則正しく食事を摂る。まとめ食べや夜遅くの飲食を控える

▶ 起床時間が遅いことや、忙しいなどの理由で朝食を摂らないと、脳へのエネルギー不足をまねき、生体リズムを乱す原因となります。また、欠食して空腹時間が長くなると、まとめ食べをしやすくなります。1日3回、一定量の食事を摂ることによって血糖値が安定し、急な血糖上昇を抑えられ、脂肪合成がされにくくなります。

▶ 夕食は時間が遅くなるほど体脂肪が合成されやすくなるため、就寝の2~3時間前までに食事を終えるようにします。

### ② 腹八分目を心がけ、ゆっくりよく噛んで食べる

▶ 食事開始から満腹感が得られるまでの時間は 15~20 分と言われており、食べるスピードが早い方は満腹感を感じる前にたくさん食べてしまう傾向があります。よく噛んで食べることで満腹中枢が刺激され摂取量を抑えられます。

▶ 食べることに集中し、料理の見た目や食材の味や香り、噛んだときの食感など、五感を

## (1) 医師の視点から

Q20. 痩せるために運動しなさいと言われました。  
どのようなことに気をつければよいですか?

A

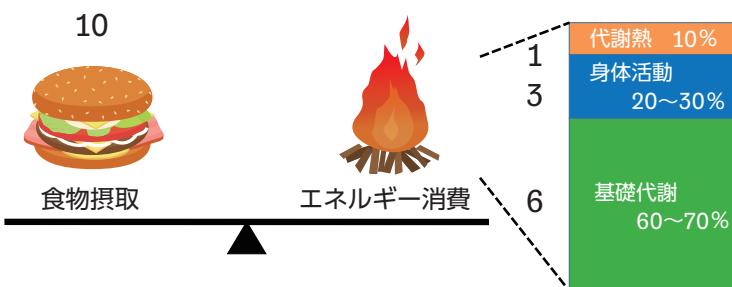
急に頑張りすぎず、少しづつ・こまめに・自分に合った運動を生活の中に取り入れるようにしましょう。中でも、特に大切なのは次の4つです。

- ・初期には、運動のみでの減量はハードルが高いため、食事の工夫も同時に行いましょう。
- ・1日10分でも今より多く、続けられることから始めて継続し（ストレッチ・TVコマーシャル中の運動など）、段階的に運動量を増やしましょう。
- ・筋トレ（・ストレッチ）を併用しましょう。
- ・じっとしている時間・座位時間を減らす工夫を必ずしましょう。

本項では、それについて詳しく解説します。

## 1. 運動はどのように減量に寄与するか

- ▶運動は、安静時に比して、エネルギー消費量を増やすことができ、その結果、エネルギーバランスを負に傾かせることで、減量に寄与します（図1）。
- ▶ただし、エネルギー消費全体に占める運動・身体活動の割合は、約20～30%であり、エネルギーバランスでみると（1日3食とすれば）1食分にすぎず、食事のインパクトがいかに大きいかがわかります。そのため、特に減量初期においては、食事療法の併用が不可欠です。



身体活動＝運動（意図的）+生活活動（日常生活活動、無意識含む）

図1 エネルギーバランスに占める身体活動の内訳

- ▶ここで、「健康づくりのための身体活動・運動ガイド2023」<sup>1)</sup>に定義されているよう

に、運動とは厳密には、体力の維持・向上を目的として計画的・意図的に行う活動を指します。

▶一方で、仕事・家事・通勤・通学中の生活活動、さらには無意識の活動もすべて含めた身体活動が、エネルギー消費の観点からは重要であり、また運動と生活活動の区別は必ずしも明確でなく、区別することに大きな意味合いはないため、本項では、「運動」に身体活動の意味合いを含めます。

## 2. 運動の量・反応関係

▶運動の効果は、運動量に依存します。運動量とは、運動強度・持続時間・頻度の積で表される運動によるエネルギー消費量を指し、運動量が多い(なるべく強い運動を長時間、なるべく頻度を多く行う)ほど、健康上のメリットが大きいことがわかっています(図2)<sup>2)</sup>。

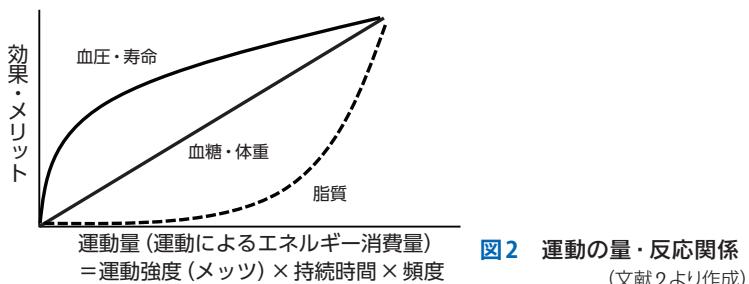


図2 運動の量・反応関係  
(文献2より作成)

▶たとえば、減量の目的では、言うまでもなく運動量と直線関係の効果がみられます。その一方、血圧や寿命への好影響は、肥満者の多くでみられるようにもともとの運動量が少ない場合には、よりわずかな運動量の増加でも、大きな効果が得られることがわかつております<sup>3, 4)</sup>、たとえ減量効果がなくとも低身体活動の者に運動を勧める強い根拠となります。

▶運動強度には、メッツという単位がよく用いられます。1メッツとは、座位安静状態のエネルギー消費量を指し、その何倍のエネルギーを消費するかで運動強度を表します。わが国で最初の運動指針である「健康づくりのための運動指針2006(エクササイズガイド2006)」では、大まかに運動と生活活動にわけて代表的な身体活動のメッツが示されています(図3)<sup>5)</sup>。

▶運動強度の単位にメッツが用いられるのは、メッツがエネルギー消費量であり、メッツに時間(時)と体重(kg)をかけることでエネルギー消費量(kcal)が容易に計算できるためです。たとえば、体重90kgの人が、ウォーキング(分速80m = 3.3メッツ)1時間を行った場合のエネルギー消費量は、 $90 \times 3.3 \times 1$ (厳密にはさらに $\times 1.05$ ) = 約300kcalと計算できます。