
総 説

肥満とメタボリック症候群

橋本 善隆, 福井 道明*

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

Obesity and Metabolic Syndrome

Yoshitaka Hashimoto and Michiaki Fukui

*Department of Endocrinology and Metabolism,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

肥満は内臓脂肪や異所性脂肪といった脂肪の蓄積と密接に関係し、インスリン抵抗性を介して、糖尿病をはじめとする様々な疾患の発症のリスク因子となることが知られている。

肥満の指標としては主に body mass index (BMI) が用いられているが、BMI 値で肥満と診断される人の中にも代謝的に健康な肥満 (metabolically healthy obesity; MHO) と呼ばれる代謝異常を合併しないものが存在していることが報告されており、代謝的に健康な肥満は代謝的に健康な非肥満と比較すると糖尿病、慢性腎臓病や心血管イベントなどの各種疾患のリスクではあるが、代謝的に不健康な肥満と比較すると生命予後がよいことが報告されている。また、これとは逆に BMI 値が正常とされている非肥満者の中にも非アルコール性肝疾患などの代謝異常を有する、代謝的に不健康な非肥満 (metabolically abnormal non-obesity; MANO) が存在し、糖尿病、慢性腎臓病や心血管イベントなどの各種疾患のリスクであることが報告されている。

代謝的に健康な肥満や代謝的に不健康な非肥満の病態に対しては食事療法や運動療法などによる介入が望ましいと考えられるが、有効な食事療法および運動療法に関する報告が少ないため適切な治療介入方法を明らかにしていく必要がある。

キーワード：肥満, メタボリック症候群, 食事療法, 臨床疫学。

Abstract

Obesity, which has a close association with accumulation of visceral fat and/or ectopic fat, is known as a risk factor for life-threatening diseases, including diabetes, chronic kidney disease and cardiovascular disease.

Body mass index is used as an index of obesity in general. However, recent studies have identified a subset of obese people who have a low burden of adiposity-related metabolic abnormalities namely metabolically healthy obesity (MHO) phenotype. Although MHO phenotype has higher risk of several

diseases, including diabetes, chronic kidney disease and cardiovascular disease, than metabolically healthy non-obesity phenotype, MHO phenotype has lower risk of these diseases than metabolically abnormal obesity phenotype. In addition, it has also revealed that metabolically abnormal non-obesity (MANO) phenotype is also the risk of these diseases.

There are few reports on effective diet and exercise therapy for MHO and MANO phenotypes, thus, it is necessary to clarify the adequate treatment for MHO and MANO phenotypes.

Key Words: Obesity, Metabolic syndrome, Diet, Epidemiology.

はじめに

肥満は糖尿病をはじめとする様々な疾患発症のリスク因子である(表1)。現在、肥満の指標としては主に body mass index (BMI) が用いられているが、厚生労働省の平成26年「国民健康・栄養調査」によると、肥満者の割合は男性28.7%、女性21.3%であり、我が国においても重要な課題の一つである(図1)¹⁾。

BMI値は体内の総脂肪量と有意な関連を有する肥満の優れた指標であることは確かである。しかしながら、BMI値で肥満と診断される人の中にも代謝的に健康な肥満 (metabolically healthy obesity; MHO) と呼ばれるインスリン抵抗性などの代謝異常を合併しないものが存在していることが知られている²⁾。また、これとは逆にBMI値が正常とされている非肥満者の中に

も代謝異常を有する、代謝的に不健康だが非肥満 (metabolically abnormal non-obesity; MHNO) が存在していることが報告されている。

今回の総説では代謝的に健康な肥満や代謝的に不健康な非肥満に関して現在までに明らかとなっていることを臨床疫学研究の結果を中心に示すとともに、治療・介入について、特に食事療法に重点において概説する。

肥満と脂肪

肥満の指標としては上述したように主にBMIが用いられている。日本ではBMI ≥ 25 kg/m²を肥満と定義している。また、正式には使われてはいないが、過体重としてBMI ≥ 23 kg/m²が用いられることがある。

肥満と脂肪細胞には密接な関係がある。脂肪細胞の一つに白色脂肪がある。

白色脂肪は皮下脂肪および内臓脂肪に大きく分類される。内臓脂肪と皮下脂肪は共に同じ白色脂肪ではあるが、異なる特徴を有している³⁾。内臓脂肪は脂肪を遊離脂肪酸として分解・放出するのに対して皮下脂肪は脂肪を合成・蓄積する能力が高い。また、内臓脂肪は皮下脂肪に比較してマクロファージなどの免疫細胞を多く含み、IL-6、MCP-1やTNF- α などの炎症性サイトカイン・ケモカインの産生・分泌能が高い。一方で、内臓脂肪は皮下脂肪と比較してアディポネクチンの発現・分布が低いという特徴がある。実際、内臓脂肪量が糖尿病や心血管イベントといった各種疾患と関係していることが報告されている³⁾。

また、肝臓や筋肉、心臓などへの脂肪蓄積である異所性脂肪も代謝合併症に関与することで最近注目されている。肝臓への脂肪蓄積はヘパ

表1 肥満に合併する疾患

耐糖能障害：2型糖尿病など
脂質異常症
高血圧症
動脈硬化：脳梗塞・心筋梗塞・狭心症など
脂肪肝
睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群
肥満関連腎臓病
悪性腫瘍：大腸がん・乳がん・子宮内膜癌など
月経異常、妊娠合併症
整形外科疾患：変形性関節症など

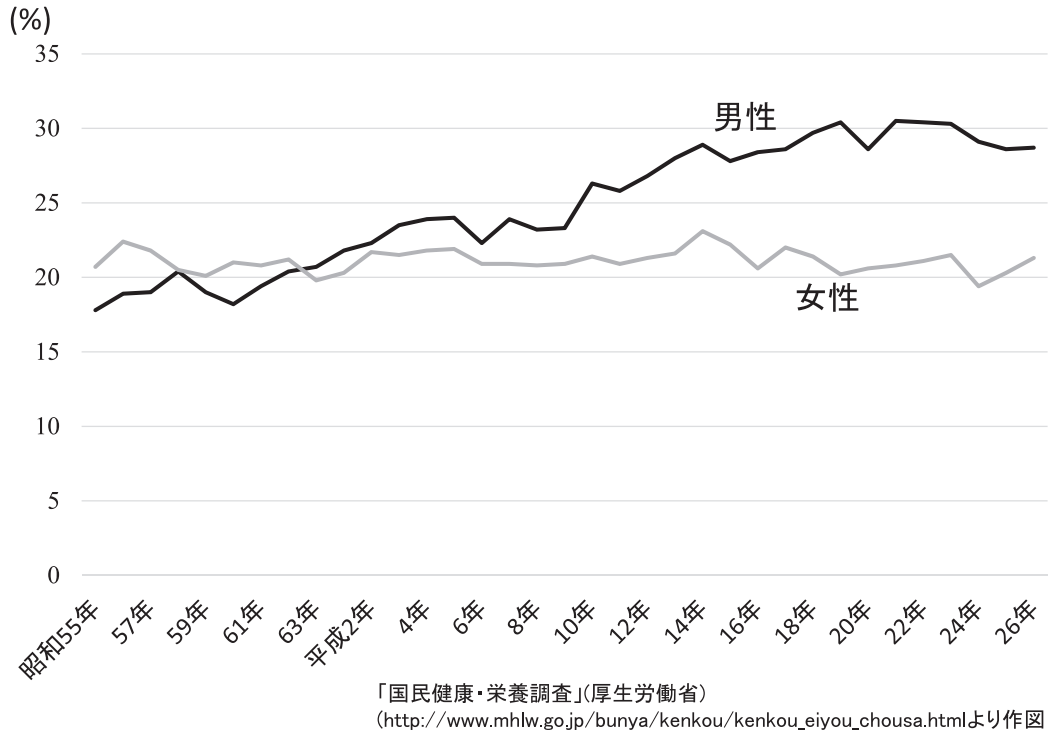


図1 我が国における肥満 (Body mass index $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) の割合の推移

我が国における昭和55年以降の肥満 (Body mass index $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) の割合の推移. 男性, 女性それぞれ約3000人を対象とした調査の結果.

トカインなどの分泌を抑制し, インスリンシグナルの抑制, 白色脂肪細胞での炎症性サイトカインの発現増加に関与していることなどが報告されている⁴⁾.

代謝的に健康な肥満

肥満の中にも内臓脂肪蓄積が比較的少ない代謝的に健康な肥満が存在するという報告がされている²⁾. 肥満のうちおよそ10~30%程度が代謝的に健康な肥満であるとされている. 一般に代謝的に健康/不健康の定義にはメタボリック症候群の要素である, 高血圧, 耐糖能障害, 低HDL血症, 高中性脂肪の有無が用いられることが多い. しかし, これらの因子のみならず, 腹囲, 高感度CRPやインスリン抵抗性の指標のHOMA-Rといった指標などを用いている報告もあり, 論文ごとに代謝的に健康/不健康の定義が異なっており統一した定義は存在して

いない.

代謝的に健康な肥満者は代謝的に不健康な肥満者と比較して内臓脂肪が少なく, 皮下脂肪が多いとされている⁵⁾. 実際, 代謝的に健康な肥満者は代謝的に健康な非肥満者と比較して高血圧症, 糖尿病, 心疾患や致死率が高くはないと報告されていた. 我々も御池クリニックの協力のもと実施した健診受診者のデータを用いた疫学研究により代謝的に健康な肥満者が代謝的に健康な非肥満者と比較して慢性腎不全の発症リスクが高くないことを報告した⁶⁾. しかし, 近年の疫学データの蓄積により代謝的に健康な肥満も代謝的に健康な非肥満者と比べるとこれらの疾患のリスクであること, 特に観察期間が長くなるほど顕著になることがメタアナリシスなどで明らかとされている⁷⁾. しかしながら, 少なくとも代謝的に健康な肥満者は代謝的に不健康な肥満者と比較するとリスクが低いことは事

実である。

これらの結果の理由としては、代謝的に健康な肥満はあくまで一時的な状態であり、経過とともに代謝的に健康な肥満の多くが代謝的に不健康に移行することが考えられる⁸⁾。また、代謝的に健康な肥満の中でも、体重の増加とともに代謝的に不健康な状態に移行するとの報告⁹⁾もあることより、必ずしも代謝的に健康な肥満が明確に生物学的に定義された表現型を反映していないことも理由の一つとして考えられる。

代謝的に不健康な非肥満

一方で近年、代謝的に不健康な非肥満者が存在しており、様々な疾患の発症リスクであること。また、代謝的に健康な肥満よりも糖尿病の発症リスクが高いとの報告もある¹⁰⁾。

非肥満の代謝異常に関しては未だに不明な点が多い。そのような中、異所性脂肪とも関連する非アルコール性肝疾患 (NAFLD) やサルコペニアがこの一群の特徴を明らかにするうえで有用な可能性がある。アジア人は痩せていても脂肪肝になりやすいことが知られており、非肥満者でも異所性脂肪を呈するものではインスリン抵抗性が生じることや、脂肪肝やサルコペニアがインスリン抵抗性を介して代謝的に不健康と

関連している可能性があることが本邦からの報告で明らかとされている¹¹⁾。我々も NAFLD を有する非過体重者は糖尿病発症のリスクであり、NAFLD を有しない非過体重者のみならず NAFLD を有しない過体重・肥満者よりも有意に糖尿病発症リスクが高いことを報告している (図2)¹²⁾。

代謝的に不健康な非肥満者に関しては未だに不明なことが多いため今後のさらなる研究が必要であるが、少なくとも非肥満であるからといって一様に安心できるものでなく、脂肪肝や代謝的に不健康の場合はハイリスクであることに留意して診療を行う必要がある。

治 療

肥満治療の根幹は生活習慣の改善による体重減量であるとされており、食事療法は重要な治療方法の一つである。代謝的に健康な肥満にも減量が必要かどうかは不明であるが、体重増加は代謝的に不健康な肥満への移行のリスクであるため、体重増加をしないことは重要であるとされる。一般に肥満者ではカロリー制限が最も一般的な食事療法であるが、近年、肥満や糖尿病に対する食事療法の一つとして低炭水化物食が有用であるとの報告がある¹³⁾。短期的に

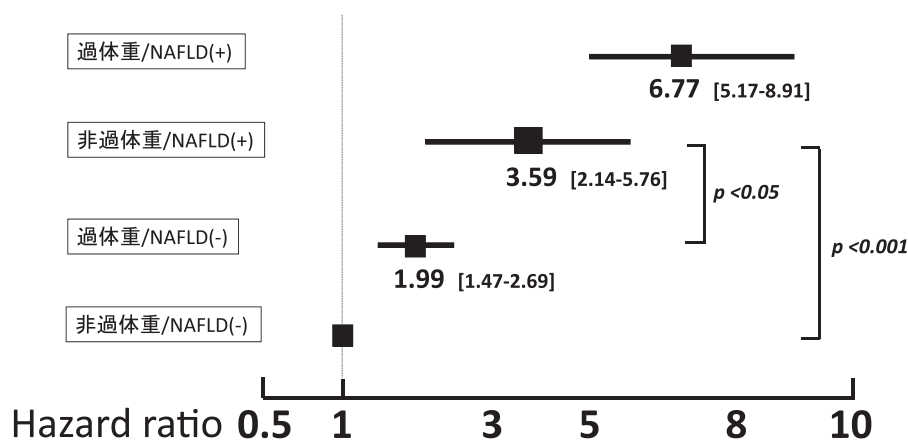


図2 過体重と NAFLD が糖尿病発症に与える影響

NAFLD：非アルコール性脂肪肝炎。

年齢、性別、家族歴、喫煙、飲酒、HbA1cで補正後のハザード比 (95%CI)。非過体重の NAFLD は過体重で NAFLD を有しないものよりも糖尿病発症リスクが高い。

は体重, 体脂肪を含めた改善の効果が期待できると考えられるが, 長期的な低炭水化物食には心血管障害, 死亡率を含め悪化させる可能性が指摘されている¹⁴⁾. 肥満者の食事療法に関しては基礎知識を伝えることは重要ではあるが, 一律の指導よりも個人にあった方法を検討・提案することが重要であると考えられる. 一方で, 代謝的に不健康な非肥満の場合にどのような食事療法が有効かについては明らかにされていないが, サルコペニアや脂肪肝のような病態の関与が考えられる. そのため, 代謝的に不健康な非肥満にはたんぱく質摂取を増やすといった介入が有効である可能性がある¹⁵⁾.

運動療法に関しては様々な報告で健康に対して有効であることは明らかである. 代謝的に健康な肥満に関する運動の有効性に関する知見は乏しいが, 代謝的に健康な肥満でも運動を実施していると代謝的に不健康への移行を抑制し, 生命予後がよいと報告されている¹⁶⁾. 一方, 代謝的に不健康な非肥満に対しての運動の明確なエビデンスは存在しないが, 代謝的に不健康な非肥満では代謝的に健康な非肥満と比較して運

動量が少ないという報告⁸⁾もされていることより運動を行うことは有効であると考えられる.

おわりに

近年の様々な疫学データからは肥満の中では代謝異常を有さないことで有する場合よりも糖尿病, 慢性腎臓病や心血管イベントなどの各種疾患のリスクが低いことが明らかとなっている. しかし, 代謝的に健康な肥満も代謝的に健康な非肥満者と比較するとリスクであるため, 食事や運動などの生活習慣改善により体重を増加させないことでリスクを減少させる必要があると考えられる.

一方で, たとえ非肥満であっても NAFLD などの代謝異常を有すると糖尿病, 慢性腎臓病や心血管イベントなどの各種疾患のリスクであることが明らかとなっている. 代謝異常を有する非肥満に関しては治療介入方法を含め明らかにすることが今後の課題である.

開示すべき潜在的利益相反状態はない

文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyuu_chousa.html)
- 2) Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 152-162.
- 3) Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, Mutch DM. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J* 2015; 29: 748-758.
- 4) Scheja L, Heeren J. Metabolic interplay between white, beige, brown adipocytes and the liver. *J Hepatol* 2016; 64: 1176-1186.
- 5) Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabakh GH, Sims EA, Poehlman ET. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1020-1025.
- 6) Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M, Yamazaki M, Oda Y, Hasegawa G, Toda H, Nakamura N, Fukui M. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 578-583.
- 7) Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 758-769.
- 8) Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 101-102.
- 9) Khan UI, Wang D, Karvonen-Gutierrez CA, Khalil N, Ylitalo KR, Santoro N. Progression from metabolically benign to at-risk obesity in perimenopausal women: a longitudinal analysis of study of women across the nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2516-2525.

- 10) Eckel N, Mühlenbruch K, Meidtner K, Boeing H, Stefan N, Schulze MB. Characterization of metabolically unhealthy normal-weight individuals: Risk factors and their associations with type 2 diabetes. *Metabolism* 2015; 64: 862-871.
- 11) Takeno K, Tamura Y, Kawaguchi M, Kakehi S, Watanabe T, Funayama T, Furukawa Y, Kaga H, Yamamoto R, Kim M, Nishitani-Yokoyama M, Shimada K, Daida H, Aoki S, Taka H, Fujimura T, Sawada SS, Giacca A, Kanazawa A, Fujitani Y, Kawamori R, Watada H. Relation Between Insulin Sensitivity and Metabolic Abnormalities in Japanese Men With BMI of 23~25 kg/m². *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3676-3684.
- 12) Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, Kato T, Nakamura N, Fukui M. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int* 2016; 36: 275-283.
- 13) Hashimoto Y, Fukuda T, Oyabu C, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M, Fukui M. Impact of low-carbohydrate diet on body composition: meta-analysis of randomized controlled studies. *Obes Rev* 2016; 17: 499-509.
- 14) Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2013; 8: e55030.
- 15) Markova M, Pivovarov O, Hornemann S, Sucher S, Frahnow T, Wegner K, Machann J, Petzke KJ, Hierholzer J, Lichtinghagen R, Herder C, Carstensen-Kirberg M, Roden M, Rudovich N, Klaus S, Thomann R, Schneeweiss R, Rohn S, Pfeiffer AF. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology* 2017; 152: 571-585.e8.
- 16) Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, Blair SN. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J* 2013; 34: 389-397.

著者プロフィール



橋本 善隆 Yoshitaka Hashimoto

所属・職：京都市立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学・大学院生

略歴：2008年3月 京都市立医科大学医学部 卒業

2008年4月 京都市立医科大学附属病院臨床研修センター研修医

2010年4月 大津市民病院内科前期専攻医

2013年4月 京都市立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

専門分野：糖尿病

- 主な業績：1. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M, Yamazaki M, Oda Y, Hasegawa G, Toda H, Nakamura N, Fukui M. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 578-583.
2. Hashimoto Y, Hamaguchi M, Kojima T, Ohshima Y, Ohbora A, Kato T, Nakamura N, Fukui M. Modest alcohol consumption reduces the incidence of fatty liver in men: a population-based large-scale cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 546-552.
3. Hashimoto Y, Fukuda T, Oyabu C, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M, Fukui M. Impact of low-carbohydrate diet on body composition: meta-analysis of randomized controlled studies. *Obes Rev* 2016; 17: 499-509.
4. Hashimoto Y, Osaka T, Fukuda T, Tanaka M, Yamazaki M, Fukui M. The relationship between hepatic steatosis and skeletal muscle mass index in men with type 2 diabetes. *Endocr J* 2016; 63: 877-884.