

第150回日本医学会シンポジウム

肥満症

期日 平成28年12月15日（木）

会場 日本医師会館

日本医学会

第150回日本医学会シンポジウム

肥満症

日 時：平成28年12月15日（木）13：00～17：00

場 所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121（代） FAX 03-3942-6517

- 13：00 開会の挨拶 高 久 史 磨（日本医学会長）
- 13：05 序論 春 日 雅 人（国立国際医療研究センター理事長・総長）

I. 肥満症の病態

（座長）春 日 雅 人（国立国際医療研究センター理事長・総長）

- 13：15 1. 肥満症の病態—インスリン抵抗性を中心に
山 内 敏 正
（東京大学大学院医学系研究科准教授
糖尿病・代謝内科）
- 13：45 2. 腸内細菌叢と肥満症
本 田 賢 也
（慶應義塾大学医学部教授
微生物学・免疫学）

II. 肥満症の診断と治療

（座長）門 脇 孝（東京大学大学院医学系研究科教授
糖尿病・代謝内科学）

- 14：15 3. 肥満症の診断—新・肥満症診療ガイドライン2016をふまえて—
宮 崎 滋
（公益財団法人 結核予防会総合健診推進センター
所長）
- 14：45 4. 肥満症治療の現状と展望
横 手 幸太郎
（千葉大学大学院医学研究院教授
細胞治療内科学）
- 15：15 5. 肥満症・メタボリックシンドロームにおける減量指導とその効果
津 下 一 代
（あいち健康の森健康科学総合センター
センター長）

15：45 休憩
16：00 総合討論 (司会) 春日 雅 人
門 脇 孝
16：55 閉会の挨拶 寺 本 民 生 (日本医学会副会長)
17：00 終了

第150回日本医学会シンポジウム組織委員
春日 雅 人 門 脇 孝

I. 肥満症の病態

1. 肥満症の病態—インスリン抵抗性を中心に

山内敏正

東京大学大学院医学系研究科准教授 糖尿病・代謝内科

我が国の死因の上位を占める心血管疾患（心筋梗塞，脳梗塞等）の主要な原因はメタボリックシンドローム・肥満症・糖尿病と考えられている。これらの生活習慣病は増加の一途をたどっており，その原因を解明し，予防・治療法を開発することは極めて重要である。インスリン抵抗性はこれらの基盤病態と考えられ，実際，肥満症の診断に必須の11に加え，肥満症に関連するがん等の多くの健康障害との関連が数多く報告されている。

我々は，肥満症に伴うメタボリックシンドローム・2型糖尿病・心血管疾患等の生活習慣病の病因・病態の分子メカニズムを解明し，それを標的とした治療への応用を目指している。その一連の研究成果として，脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンが肥満に伴って低下することが，インスリン抵抗性を惹起すること等を中心として，肥満症の「鍵」となっていることを見出し¹⁾²⁾，その受容体AdipoRをクローニング³⁾，その活性化はカロリー制限や運動によって活性化されるAMPKや長寿遺伝子

サーチュインを活性化し⁴⁾，ミトコンドリア機能を高めると同時に酸化ストレス等の細胞内ストレスを低減して，健康長寿に貢献することをモデル動物を用いて明らかにした⁴⁾⁵⁾。さらに臨床応用を目指して，AdipoRを活性化する経口投与可能な低分子化合物（AdipoRon）を見出すことに成功した⁶⁾。AdipoRonは糖・脂質代謝を改善し，肥満症モデルマウスの短くなった寿命を延長することが明らかとなっており，健康長寿に資する画期的な新規肥満症治療薬として期待できると考えられる⁶⁾。また，最近，AdipoRの立体構造を明らかにした⁷⁾。

今後，構造ベース創薬も視野に入れ，AdipoRonの最適化を加速し，日本発の新規糖尿病・肥満症治療薬として，臨床応用への実現を目指している。

文献

- 1) Nat.Med.7 : 941, 2001
- 2) Nat.Med.8 : 1288, 2002
- 3) Nature 423 : 762, 2003
- 4) Nature 464 : 1313, 2010
- 5) Nat.Med.13 : 332, 2007
- 6) Nature 503 : 493, 2013
- 7) Nature 520 : 312, 2015

2. 腸内細菌叢と肥満症

本 田 賢 也

慶應義塾大学医学部教授 微生物学・免疫学

哺乳類の腸管には、約1000種の細菌種が宿主と相互作用しつつ増殖しており、全体として腸内細菌叢を構成している。次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢解析から、肥満や糖尿病と腸内細菌叢の菌種構成異常が密接に関連していることが明らかになっている。腸内細菌叢の異常は「dysbiosis」とよばれており、構成菌種の「多様性の減少・単純化」が一つの特徴である。即ち腸内細菌叢全体として保有する遺伝子数が減少し、全体として機能的に劣った細菌構成を指す。そしてdysbiosisが、肥満・糖尿病の「原因」となり、その改善が極めて有効な治療法となることが、動物実験などから明らかになっている。例えば、ワシントン大学のGordonらは、肥満のヒトの便を無菌マウスに投与し、肥満が腸内細菌叢によって伝搬することを報告している。将来的には、腸内細菌叢を標的とする新たな

治療法が生み出される可能性が高い。

しかし、dysbiosisがなぜ肥満・糖尿病に結びつくのか、その理由は明らかになっていない。理由の一つとして想定されているのは、腸内細菌によって産生される代謝物のバランスが崩れ、脂肪細胞や肝細胞の代謝・細胞分化に影響が出るというものである。こうした背景に基づき、還元化した研究システムの中で腸内細菌種の影響を個別に把握して行こうとする研究が注目されている。即ち、ある特定の細菌種だけを無菌マウスに投与し、その細菌だけが存在しているノトバイオームマウスを作成し、その細菌種単独の影響を調べようとするものである。ノトバイオーム技術と次世代シーケンサー解析を組み合わせることによって、腸内細菌叢の構成細菌それぞれが、どのように宿主の代謝系に影響を与えているかが徐々に明らかになってきている。

II. 肥満症の診断と治療

3. 肥満症の診断

—新・肥満症診療ガイドライン2016をふまえて—

宮 崎 滋

公益財団法人 結核予防会総合健診推進センター 所長

*なぜ、肥満症の診断が必要か

日本人はじめ東アジア人は肥満の程度は軽度であるにもかかわらず、肥満に起因する糖尿病や脂質異常症、高血圧などの生活習慣病をきたしやすく、その結果心筋梗塞や脳梗塞だけでなく、がんや認知症を引き起こしやすいことが分かってきた。その理由は、内臓脂肪の過剰蓄積が、アディポサイトカインの異常産生・分泌を生じ、種々の疾患を発症させるためである。体重を減少させると内臓脂肪が減少し、アディポサイトカインの産生・分泌が改善され、肥満に起因する疾患が軽快、改善する。肥満症を診断する目的は減量することで医学的にメリットを得られる人を適切に選びだし、適切に治療することにある。

*肥満と肥満症

肥満とは、「脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態」を言う。判定には体脂肪量によく相関する体格指数であるBMIを用い、25以上であれば肥満である。BMIは、単に身長に比し体重が多いことを示しているに過ぎず、病気であるかどうかを決めるものではない。

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

態で肥満症を疾患単位として取り扱う」としている。治療すべき肥満が肥満症である。

*肥満症診療ガイドライン2016のポイント

1) 肥満症を疾患として診断し、治療する

肥満症は、単に肥満であるから減量するのではなく、減量で合併している疾患を一斉に改善させることができる「疾患」である。日常の診療においては、糖尿病や脂質異常症、高血圧などの患者がBMI25以上の肥満か、内臓脂肪蓄積があればその患者は肥満症である。多くの肥満症患者に複数の疾患が合併しているのは、内臓脂肪が過剰に蓄積しているためで、減量治療によって内臓脂肪が減少すれば、複数の合併疾患は一挙に改善する。

2) 減量目標はまず3%減量

3%の減量で内臓脂肪が減少し、合併する複数の疾患が一挙に改善するので、まず、3%の体重減少を目指す。

3) 肥満症と高度肥満症

BMI25から35までの肥満症と、BMI35以上の高度肥満症とに区分した。これは単にBMIが違うから分けたのではなく、この両者は病態が異なり、治療法も異なるから区別したものである。

4. 肥満症治療の現状と展望

横手 幸太郎

千葉大学大学院医学研究院教授 細胞治療内科学

肥満症治療の目的は、減量により肥満に伴う健康障害を解消あるいは軽減、予防することにある。肥満症患者は、減量によって肥満に起因する複数の疾患をまとめてトータルに改善させることができる。これは、糖尿病や脂質異常症、高血圧などの生活習慣病を個々別々に薬物などを用いて治療するコンセプトと対極をなす。具体的な減量目標としては現体重の3%以上を目指す。一方、重篤かつ特徴的な合併症を伴うことが少なくないBMI \geq 35の高度肥満症の場合は、合併症や心理的・社会的問題も考慮し、5~10%以上を目安として、症例ごとに柔軟に減量目標を定める。

肥満症治療の基本は、食事療法と運動療法だが、リバウンドを伴うことも多く、食行動の評価や体重記録などのセルフモニタリングを含む行動療法の併用が有効である。食事療法の一助として、フォーミュラ食を1日1回だけ食事と交換して活用することも減量や健康障害改善の効果を高める。生活習慣病に対する運動療法として一般的に推奨される有酸素運動は糖脂質代謝

や血圧の改善に有効であるほか、レジスタンス運動（筋力トレーニング）も減量中の骨格筋量減少を抑制することにより代謝指標の改善につながる。

高度肥満症患者は心理的・精神的問題を抱えることが少なくなく、しばしば治療に難渋する。このため、厳格に食事・運動・行動療法を実施しながら、それだけで不十分な症例に対しては薬物療法や外科療法を併用する。肥満外科治療は、内科治療に抵抗する高度肥満症に対し効果的な減量と長期間の減量維持を実現できる。欧米では、減量手術（bariatric surgery）としてだけでなく、糖尿病を初めとする代謝疾患の改善に効果があるmetabolic surgeryとして普及している。外科療法の成功には、周術期の安全確保に加え、外科医・内科医・精神科医や看護師・管理栄養士など医療関係多職種の協働するチーム医療が不可欠である。

本発表では、疾病単位としての肥満症の治療について、その現状をまとめ、今後を展望したい。

5. 肥満症・メタボリックシンドロームにおける減量指導とその効果

津 下 一 代

あいち健康の森健康科学総合センター センター長

特定保健指導は、血糖、血圧、脂質等の薬物を使用していないメタボリックシンドローム等の対象者に対し、6か月間、減量を中心とした生活習慣介入を行うプログラムである。厚生労働省のナショナル・データ・ベースを用いた分析によると、参加群では翌年以降の健診で、腹囲、BMI、体重が有意に減少、血圧、脂質、HbA1c等も有意な改善を認めている。また、検査値の変化量は、非参加群との比較においても有意であった。医療費と突合した分析において、参加群では生活習慣病関連の入院外保険診療費、外来受診率とも有意に低いことが判明した。これらの効果は、初回面接と6か月後の評価を行うのみの「動機づけ支援」よりは、継続的なサポートを行う「積極的支援」の方がより大きな効果が得られている。しかし、動機づけ支援においても非参加群より全体として良好な結果が得られていることから、初回面接、継続的支援の両者とも意義があると考えられる。

初回面接では減量目標とその達成のため

の行動目標を設定する。保健指導参加者のデータ分析より、3~5%以上の軽度な減量によって血圧、脂質、血糖、肝機能、尿酸等の健康障害の改善が期待できることが明らかとなったことから、保健指導現場では3~4%程度のエネルギー収支の減少を目指した行動目標を立てる方法が広く取り入れられている。

保健指導効果の高い保険者に対する評価では、組織的に実施体制を整え、保健指導実施方法を毎年工夫し、改善に向けて努力していることがわかった。課題としては、困難事例への対応、専門職の保健指導技術向上、プログラムの柔軟性、医師の理解、国民全体への予防・医療費適正化意識の浸透の必要性があげられた。

平成30年度以降の健診・保健指導のあり方が検討されているが、より効果的かつ効率的な実施方法の検討が必要である。また、特定保健指導の対象とはならない服薬中の肥満症患者に対する減量指導についても、確実に実施できる方策が求められる。

総合討論

(司会) 春日 雅人

国立国際医療研究センター理事長・総長

門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科教授 糖尿病・代謝内科学