

2 肥 満

野本 実

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学

(主任：青柳 豊教授)

Obesity

Minoru NOMOTO

Department of Gastroenterology and Hepatology Niigata University,

Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Yutaka AOYAGI)

Abstract

Obesity is one of the most common disorders in medical practice and among the most frustrating and difficult to manage. Obesity is defined as an excess of adipose tissue, resulting in body mass index greater than 25 in Japan. Upper body obesity (excess fat around the waist and flank) is a greater health hazard than lower body obesity (fat in the thigh and buttocks). Obesity is associated with significant increase in both morbidity and mortality. A great many disorders occur with greater frequency in obese people. Obese patients with increased abdominal circumference greater than 85 cm in men and 90 cm in women have a greater risk of association with multiple metabolic and structural disorders, including diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia; metabolic syndrome. Fatty liver is another problem of obesity. Fatty liver is caused by ethanol and nonalcohol. Steatosis is nearly universal in obese alcoholics and is a hallmark of metabolic syndrome. In addition to macrovesicular steatosis, histologic features may include pericellular fibrosis, focal infiltration by polymorphonuclear neutrophils and Mallory's hyaline, a picture indistinguishable from that of alcoholic hepatitis and referred to as nonalcoholic steatohepatitis (NASH).

Key words: Obesity, Fatty liver

肥 満

2000年、世界の肥満人口は11億人に達した。これは経済発展をバックに飽食の時代を迎えた先進国を中心に世界規模で肥満者が増加したことによる。わが国においても食生活の変化、車社会な

ど生活環境の変化により肥満者が増加し、肥満に伴うさまざまな疾患が増えている。肥満は体内の脂肪蓄積によるものであるが、脂肪は我々が生きていく上で必要なものである。人類の歴史は飢餓との戦いでもあり、体脂肪は保温や内臓保護という働き以外に、いざという時のエネルギー源でも

Reprint requests to: Minoru NOMOTO
Department of Gastroenterology and Hepatology
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学消化
器内科学分野 野本 実

あり、蓄えの多いほど生存に有利であった。しかし、「過ぎたるは及ばざるが如し」。過剰の脂肪蓄積は人体に弊害をもたらす事も知られるようになり、肥満は生存に不利な事が分かってきた。

『生活習慣病』から 『メタボリック・シンドローム』へ

脳卒中、癌などの悪性腫瘍、心臓病などの40歳前後から急に死亡率が高くなり、しかも全死因のなかでも高位を占め、40-60歳くらいの働き盛りに多い疾患群に対し『成人病』といていきましたが、1996年、当時の厚生省は脳卒中、癌、心臓病、糖尿病、高脂血症、骨粗鬆症などを含む「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣が、その発症・進行に關与する症候群」を『生活習慣病』としました。近年、『メタボリック・シンドローム』という新しい概念が発表されましたが、これはシンドローム X (Reaven, 1988)、死の四重奏 (Kaplan, 1989)、インスリン抵抗性症候群 (De Fronzo, 1991) とも呼ばれてきた複合生活習慣病です。このほど日本内科学会からわが国の『メタボリック・シンドローム診断基準』が発表され、「ウエスト回りが男性の場合85cm以上、女性の場合90cm以上。加えて、高脂血症、高血圧、糖尿病の3つの内2つ以上該当する場合」とされた。

肥満の定義と分類

肥満はその形態から上半身肥満(りんご型肥満)と下半身肥満(洋ナシ型肥満)に分けられ、さらに前者は皮下脂肪型肥満と内臓脂肪型肥満に分類される。一般的に上半身肥満は男性に、下半身肥満は女性に多い。健康に害をもたらすのは上半身-内臓脂肪型肥満である。

1991年の日本肥満学会では肥満症の『定義』として肥満症とは、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い、疾病単位として取り扱ふとされた。

また、肥満症の『診断』はBMI 25以上で肥満

と判断された者のうち、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、または進展が防止される)健康障害を有する者、または、2) 健康障害を伴いやすいハイリスク肥満者(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)のいずれかの条件を満たすものとされた。

脂肪細胞から見た肥満は脂肪細胞肥大型と脂肪細胞増殖型に分類され、前者の特徴は①脂肪細胞のサイズが大きくなる。②成人期以降に多く見られる。③やせると脂肪細胞のサイズが小さくなる。④内臓脂肪型に多く見られる。であり、後者の特徴は①脂肪細胞の数が増える。②乳児期、思春期に多く見られる。③やせても脂肪細胞数は減らない。④皮下脂肪型に多く見られる、とされる。

肥満は遺伝か

遺伝因子(肥満になりやすい)に加え、①食習慣：嗜好不規則な食事や偏食、過食、多食(ドカ食い、早食い、夜間の多食)、朝食の欠食、②社会・環境的因子：社会的・経済的な地位がある場合や肥満した親の食生活、③精神的因子：精神的な不安やストレスがある場合、④運動不足：基礎代謝の低下し、エネルギー貯蓄など複数の遺伝子と環境因子の相互作用で発症する多因子遺伝疾患と考えられている。

内分泌組織としての脂肪細胞

脂肪細胞はこれまで、エネルギー貯蔵、保温、内臓の保護などの役割が考えられてきたが、近年では内分泌機能としての脂肪細胞の役割が明らかにされてきている。

①Adiponectin(血管平滑筋の接着・増殖抑制作用を有し、BMIに逆相関し、インシュリン抵抗性を示す)。

②PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1(動脈硬化を進める作用を示す)。

レプチン(肥満遺伝子産物として知られ、高脂肪食でレプチン抵抗性を示す)。

- ④TNF- α (インシュリン受容体のチロシンキナーゼの活性低下, 糖輸送能低下を惹起し, インシュリン抵抗性を示す).
- ⑤Angiotensinogen (血管収縮による血圧調節)
- ⑥その他, Lipoprotein lipase や遊離脂肪酸を分泌することによりさまざまな代謝に関与している.

肝細胞における脂肪代謝と脂肪肝

- ①食物から取り込んだ脂肪酸を肝臓で人の利用できる型の中性脂肪に変え, 血液を通じて全身に運び, エネルギー源や各臓器の材料にする. この時, 中性脂肪の搬送にアポプロテインというタンパクが必要とされるため, 飢餓や極度のダイエットによる低タンパク血症では皮下脂肪は減るが, 脂肪肝は増悪するという事態に陥る.
- ②全身の脂肪組織から血液中に放出された脂肪酸を取り込み, 中性脂肪に変えて再利用する. このように肝臓は人体の化学工場であり, いつも脂肪まみれの状態にある.

脂肪肝は肝臓の肥満とも考えられ, 肝細胞に中性脂肪が過剰に蓄積される状態をいう. すなわち, 5%を超えた中性脂肪の貯留をいうが, 顕微鏡では肝細胞の30%以上で脂肪滴を認めることとされている. 通常のパラフィン包埋ヘマトキシリン・エオジン染色では脂肪は標本作製過程で溶液の中に溶け出し, 空胞として認識されるのみで, 正確な診断にはズダン染色などの脂肪染色が必要とされる.

正常な肝臓の脂質は, 約3分の2がリン脂質で主に細胞膜を構成し, 残りの約3分の1がコレステロール, 中性脂肪, 遊離脂肪酸などで占められている. 脂肪肝では, 中性脂肪が異常に増加して大部分を占め, コレステロールやリン脂質が蓄積することはほとんどない. 脂肪肝の好発年齢は30~70代. 男性では40歳前後, 女性では40代以降で, 性別の点からは男3人に1人, 女5人に1人と男性の割合が多い.

脂肪肝の症状はないことが多く, 会社の健康診断や他の病気の検査を受けて偶然発見される場合

がほとんどであるが, ときに倦怠感や疲労感を主訴とする場合もある. また, 重症になるタイプとして, ステロイド剤などの薬剤性, 極端な飢餓や拒食症による栄養障害, 妊娠末期の急性脂肪肝, ライ症候群に伴う脂肪肝, 脂肪性肝炎などがあげられる.

『非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH)』

これまで脂肪肝は頻度が多く, 症状もほとんど無いことから, 疾患としての認識が薄く, 軽視されてきたが, 近年になって, 脂肪肝を基礎病変とした非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) が注目を浴びるようになってきた. これはアルコール摂取歴がないにもかかわらず, アルコール性肝障害に類似した組織所見を有し, ウイルス, 自己免疫などの他の肝障害の要因を除外したものと定義される. (非アルコールは一般に20g/日以下をいうが, 女性では14g程度とされる).

NASHの臨床像の特徴として40-50歳台に多く, 合併症は肥満(40-100%), 糖尿病(21-75%), 高脂血症(21-81%), 症状はないことが多く, ときに腹部不快感, 全身倦怠感を主訴とする場合がある. 理学的所見として肝腫大を認めるのみで, 血液生化学ではAST・ALTの上昇(50-100IU/L: AST<ALT), γ -GTP軽度上昇, US, CTなどの画像検査で脂肪肝を認める.

NASHの疫学ではアメリカの場合, NASH患者の7-16%が肝硬変であり, 10年間の追跡調査で20%が肝硬変に進行し, 8%が肝不全死に至ったとされ, 剖検では理想体重の140%の肥満者でNASHが18%であったのに比し, 肥満なしでは2.7%と肥満との関連が明らかとされており, 現在のアメリカの三大肝疾患は①アルコール, ②慢性C型肝炎, ③NASHといわれるほどの増加を見せ, 注目を浴びている. 日本の場合, 欧米型の食習慣の変化により, 近年患者数が増加しているが, 実態の解明は今後による.

NASHのリスクファクターには①肥満(特に中

心性肥満), ②2型糖尿病, ③高脂血症, ④高カロリー輸液, ⑤急激な体重減少, ⑥飢餓, ⑦外科手術(小腸短絡術, 小腸切除術, 小腸吻合術, 胃切除術), ⑧薬物(amiodarone, perhexiline maleate, diltiazem, nifedipine, glucocorticoid, synthetic estrogens, tamoxifen)などがあげられる。

NASHの診断は肝生検により, ①肝細胞の大脂肪滴, ②炎症性細胞浸潤, ③pericellular fibrosis(肝細胞を取り囲む線維化), ④マロリー体, を証明することであるが, これらはアルコール性肝炎類似病変であり, アルコールを飲まないということが条件となるが, アルコールを飲むか飲まないかは自己申告のため, ときには近親者にも確認する必要がある。

司会(青柳) 野本先生ありがとうございました。太っているということ自身がいろんな他の生活習慣病だけではなく肝臓などの原因にもなるという最近のevidenceが少しでてきたということだと思いますが、

司会(相澤) 一つだけ質問ですが, 内臓肥満症候群例ではfatty liverはきやすいものか, その辺はどうなっていますか?

野本 内臓肥満とfatty liverの因果関係は必ずしもはっきりしません。

司会(相澤) それから脂肪細胞は種々のサイトカインを出すのは言われておりますけど, fatty liverで特殊なサイトカインを出すかはわかってないんですか?

野本 これからはそれをやっていったほうがいいだろうと思っております。ただ脂肪肝とは通常多々脂肪があるだけで多くの方は普通は何もないのですよね。ですから特別何か要因がないと何にもないのでしょうけど, 可能性は低いかもしれませんが, そういうことはおっしゃる通りでこれから勉強していかなければと思っています。

司会(相澤) ぜひとも検討していただきたいと思います。

司会(青柳) それではいわゆる生活習慣病の一番メインといわれます糖尿病に関して済生会第二病院の鈴木先生お願いします。

3 糖 尿 病

鈴木 克典

済生会新潟第二病院

Diabetes mellitus

Katsunori SUZUKI

*Division of Endocrinology and Metabolism,
Saiseikai Niigata Second Hospital*

Key words: DECODE/A, Funagata study, 大血管障害, IGT, STOP-NIDDM

Reprint requests to: Katsunori SUZUKI
Saiseikai Niigata Second Hospital
280-7 Teraji,
Niigata 950-1104 Japan

別刷請求先: 〒950-1104 新潟市寺地 280-7
済生会新潟第二病院内科 鈴木 克典