

特 集

「第17回日本臨床環境医学会学術集会ランチョンセミナー」 (臨床環境17: 102~107, 2008)

内臓脂肪とアディポサイエンス

大 野 誠

日本体育大学大学院 健康科学・スポーツ医科学系

Visceral fat and adiposcience

Makoto Ohno

Graduate School of Health and Sports Science, Nippon Sport Science University

要約

内臓脂肪が蓄積するとインスリン抵抗性が増強し、これがメタボリックシンドロームやその予備群の病態と密接なかかわりを持っている。1995年、ob 遺伝子の働きにより脂肪細胞からレプチンが分泌されることが明らかになった。脂肪細胞はレプチンのほかにも様々な生理活性物質を分泌しており、これらはアディポサイトカインとよばれている。内臓脂肪が増加すると、動脈硬化を促進する悪玉サイトカインの分泌が増えてインスリン抵抗性が増強するが、一方で動脈硬化の進展を抑制する善玉サイトカインであるアディポネクチンの分泌は減少する。このように、白色脂肪細胞は単なるエネルギー貯蔵組織ではなく、機能をもった「分泌細胞」として認識する必要がある。

飢餓との戦いに明け暮れた進化の過程で、食物を効率よく体脂肪に変えて備蓄できる能力は、きわめてすぐれたサバイバル能力であり、生体はエネルギー効率のよい省エネ体質すなわち「儉約遺伝子」を獲得してきた。しかし、サバイバルに不可欠なこの遺伝子も、飢餓から解放されて飽食を謳歌する環境では、肥満や糖尿病などの生活習慣病の元凶になるという皮肉な現象が世界各地で起きている。

《キーワード》メタボリックシンドローム、内臓脂肪、アディポサイトカイン、インスリン抵抗性、儉約遺伝子

Abstract

Increased visceral fat is believed to play an important role in the pathogenesis of metabolic syndrome by increasing insulin resistance. Recent studies have revealed that adipose tissue is not only an energy-storing apparatus but also an endocrine organ secreting a wide variety of hormones, cytokines and other bioactive substances, that are designated as adipocytokines. Many of the adipocytokines have been shown to contribute to the regulation of glucose/lipid metabolism, blood vessel tone and insulin signaling and promote insulin resistance. On the other hand, the plasma concentration of

別刷請求宛先：大野 誠

〒158-8508 世田谷区深沢7-1-1 日本体育大学大学院 体育科学研究科

Reprint Requests to Makoto Ohno, Graduate School of Health and Sports Science, Nippon Sport Science University, 7-1-1, Fukasawa, Setagaya-ku, Tokyo 158-8508 Japan

adiponectin, which suppresses the development of atherosclerosis by increasing insulin sensitivity, is reduced in visceral obesity.

Epidemiological, genetic and molecular studies in many populations of the world suggest that the people who have many thrifty genotypes, are more susceptible to weight gain and the development of life-style related diseases than others. Evidence suggests that this may be due to a genetic predisposition for obesity which only becomes apparent once individuals are exposed to a more affluent lifestyle.

《Key words》 visceral fat, metabolic syndrome, insulin resistance, adipocytokine, thrifty genotype

I. 肥満の判定と肥満症の診断

1. 肥満の判定 (表1)

肥満とは単に体重が多いことではなく、体に脂肪が過剰に蓄積した状態と定義される。しかし、日常臨床では体に占める脂肪組織の割合(体脂肪率)を正確に把握することが難しいので、まず一次スクリーニングとして Body Mass Index (BMI) により判定¹⁾し分類する。

1) Body Mass Index による肥満の判定

BMI は国際的に最もよく使われる肥満判定用の指標であり、体重(kg)÷身長(m)÷身長(m)の式から算出される「体格指数」である。日本肥満学会は、WHO が発表した Overweight (過体重) に対する新しい分類を受けて、1999年に肥満の判定基準を改訂した(表1)。WHO の基準によると、BMI 18.5~25は「正常範囲」、18.5未満は「低体重」、25以上は「過体重」と区分され、さらに Overweight (過体重) は「前肥満」と「肥満クラス I~III」の4群に分類される。一方、

日本肥満学会の判定基準は、日本人の特性を考慮して、WHO の基準では「前肥満」と判定されるものからすでに「肥満」と判定した点が特徴である。これによると、30歳以上の日本人男性の約3割は、肥満と判定されるという。

内外の疫学調査から、最低有病率を示す BMI が22前後であることはよく知られている。そこで、健康体重は身長(m)の2乗×22となり、日本肥満学会はこれを新しい標準体重として推薦している。一般に、日本人は欧米人と比べると、わずかな体重増加でも生活習慣病を併発しやすい。旧厚生省と日本肥満学会が30歳以上の成人約15万人を対象に行った共同調査²⁾では、BMI 22の人と比べて、BMI 25になると高血圧と高中性脂肪血症の危険度が2倍になることが明らかになった。同様に、BMI が27になると糖尿病の危険度が2倍、BMI が29になると高コレステロール血症の危険度が2倍に上昇するので注意を要する。

表1 Body Mass Index による肥満の判定基準

BMI	日本肥満学会の基準	WHO の判定基準
18.5未満	低体重	Underweight
18.5以上~25未満	普通体重	Normal range
25以上	肥満	Overweight
25以上~30未満	肥満 1度	Preobese
30以上~35未満	肥満 2度	Obese class I
35以上~40未満	肥満 3度	Obese class II
40以上	肥満 4度	Obese class III

注) 肥満 (BMI≥25) は、必ずしも医学的に減量を要する状態(肥満症)とは限らない。

2) 体脂肪測定による身体組成の把握

現在、市販されている体脂肪計の多くは、手や足の電極から微弱な電流を流して、体全体のインピーダンス（電気抵抗）を測定し、この値をもとに体脂肪率を算定する仕組みになっている。人体の約5～6割は血液などの水分から成るので電気はよく流れるが、脂肪組織は水分が少ないので絶縁体に近く、電気抵抗は上昇する。そこで、体全体のインピーダンスを測定すれば、この値をもとに体に占める脂肪組織の割合を推定することが可能になる。体脂肪率は、成人男性で15～20%、女性で20～25%くらいがふつうである。中高年の男女では、この値より2～3%多くても許容される。

男性で体脂肪率25%、女性で30%を超えると、軽度の肥満体とみなされる³⁾。

ところで、人体のインピーダンスは刻々と変化しており、朝の起床直後が一番高く、その後低下して夕方から夜にかけて安定する。また、運動、食事、入浴の前後にはインピーダンスが大きく変動するため、正確な測定には適さない。そこで、夕方から夜、いつも決まった時間に同じ条件で1日1回だけ測定し、その値を数日～数週間毎に比較するという使い方がすすめられる。なお、体重に体脂肪率を乗じて体脂肪量を求め、この絶対値の変動を分析すれば、身体組成の変化を把握しやすい。

2. メタボリック・シンドロームの診断基準（表2）

2005年4月に、日本内科学会と8つの医学会合同委員会より、メタボリック・シンドロームの診断基準⁴⁾（表2）が発表された。これによると、臍レベルのウエスト周囲径（へそ周り）が、男性で85cm、女性で90cmを超えていることが「必須

項目」であり、これに加えて、血圧高値、空腹時高血糖、高中性脂肪血症かつ/または低HDLコレステロール血症の3項目のうち2項目以上があると、メタボリック・シンドロームと診断される。臍レベルで撮影した腹部X線断層（CT）検査で、内臓脂肪の面積が100cm²を超えると「内臓脂肪型肥満」と診断され、生活習慣病を併発するリスクが著しく高まることはよく知られている。この内臓脂肪の面積100cm²に相当するへそ周りとして、男性85cm、女性90cmという基準値が採用されたわけである。なお、悪玉のLDLコレステロールはそれ単独で動脈硬化を促進する強力な危険因子であるため、メタボリック・シンドロームを構成する診断基準には含まれていない。

血圧、血糖、血液脂質に関する基準値は、いずれも正常範囲をわずかに超えたレベルに設定されている。いわゆる、糖尿病の予備軍（境界型）や境界域の高血圧（正常高値血圧）などのグレーゾーンを全て含んでいる点の特徴である。これらの生活習慣病はいずれもサイレントキラー（静かな殺し屋）と呼ばれるほど、自覚症状に乏しく、症状が出てきた時にはもう病気がかなり進行してしまっていることはよく知られている。それぞれの異常は軽くとも、複数の異常が集積すると、動脈硬化が一気に加速して、心筋梗塞や脳卒中などの重篤な発作を誘発しかねないというわけである。すなわち、1人だけではたいした悪事もできないチンピラが徒党を組むと重大な犯罪を犯す現象とよく似ている。

表2 メタボリックシンドローム診断基準

-
- | | |
|---|--|
| ① | 内臓脂肪（腹腔内脂肪）の蓄積：男性85cm以上、女性90cm以上 |
| ② | 血圧高値：収縮期圧130mmHg以上かつ/または拡張期圧85mmHg以上 |
| ③ | 血糖高値：空腹時血糖値110mg/dl以上 |
| ④ | 脂質異常症：空腹時中性脂肪値150mg/dl以上かつ/またはHDLコレステロール値40mg/dl未満（男女とも） |
-

II. 肥満症の病態と生活習慣病

1. ハイリスク肥満と生活習慣病

古くから、上体肥満、高血圧症、高中性脂肪血症、耐糖能障害の四徴がそろった「死の四重奏」では、高率に心筋梗塞を併発することが知られていた。同様に、インスリン抵抗性を基盤とする「シンドローム X」、「内臓脂肪症候群」などでは、動脈硬化が進展しやすい。すなわち、上体肥満や内臓脂肪型肥満は、生活習慣病を誘発しやすいハイリスク肥満であり、生活習慣病はそれぞれが独立したものではなく、密接にかかわりあって特徴的な病態を形成している。そこで、単独の疾病に対する治療ではなく、病態全体を見すえた療養指導が極めて重要になってきた。

厚生労働省が約12万人を対象に行った調査⁵⁾では、死の四重奏の四徴を全て持つ人は、心筋梗塞を併発する危険度が、四徴を持たない人の35倍以上上昇するという。過労死、突然死の最大の要因である心筋梗塞の基盤として、死の四重奏（メタボリック・シンドローム）の存在が危険視されている。これを受けて、平成13年4月より、企業における定期健康診断で死の四重奏が発見された者に対して、労災保険により二次検査と保健指導が受けられる制度がスタートした⁶⁾。

2. 遺伝子変異と肥満症

1994年、肥満遺伝子のひとつである ob 遺伝子が発見された。生体内では、脂肪組織の重量が増加すると、ob 遺伝子の作用により脂肪細胞からレプチンというホルモンが分泌される。すると、視床下部腹内側核が刺激され、摂食量の減少、消費エネルギー量の増加が起こり、体脂肪量が減少する。ところが、ob/ob 肥満マウスでは、ob 遺伝子の変異により正常な構造のレプチンが分泌されず、太っても摂食が抑制されないままに体脂肪の蓄積が進み、高度な肥満体になる。ヒトでも ob 遺伝子の変異は確認されているが、出現頻度はきわめてまれである。ヒトの肥満者ではレプチンの血中濃度はむしろ上昇しており、レプチン抵抗性の病態にあることが多い。

近年このほかに、ヒトの $\beta 3$ アドレナリン受容体に遺伝子変異が発見された。この変異があると、

アドレナリンの作用不全により太りやすくなるだけでなく、インスリン抵抗性、糖尿病、高血圧などを合併しやすい。ヒトゲノム解析が終了し、40種類以上の肥満関連遺伝子の存在が確認された⁷⁾。しかし、遺伝するのは肥満体そのものではなく、体脂肪を蓄える能力を規定する因子である。ヒトの肥満には複合的な遺伝要因と多彩な環境要因が関与して、徐々に肥満体が形成されると考えられる。

3. アディポサイトカインとインスリン抵抗性

白色脂肪細胞はレプチンのほかにも様々な生理活性物質を分泌しており、これらは総称して、アディポサイトカインとよばれている。すなわち、脂肪細胞は単なるエネルギー貯蔵組織ではなく、機能をもった「分泌細胞」として認識する必要がある⁸⁾。

インスリン抵抗性を引き起こす因子としては、古くから遊離脂肪酸が知られているが、近年、アディポサイトカインの一つである Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) やレジスチンが、インスリンの作用を阻害することが明らかになった。また、線溶活性を低下させ血栓形成の誘因になりうる Plasminogen Activator Inhibitor Type I (PAI-I)、血管収縮と昇圧を促すアンジオテンシノーゲンや免疫系の活性化にかかわるアディプシンなど、動脈硬化を促進する悪玉サイトカインが続々と発見されている。一方、血管の壁が傷害されて動脈硬化が進む過程を阻止し、善玉サイトカインの代表であるアディポネクチンは、内臓脂肪の増加に反比例して減少する。

4. 儉約遺伝子 thrifty genotype と生活習慣病

飢餓との戦いに明け暮れた人類400万年の進化の歴史のなかで、食べたものを少しでもたくさん体脂肪に変えて蓄えておけるという能力は、きわめてすぐれたサバイバル能力であり、進化の過程で自然淘汰を繰り返しながら、私たちのからだはエネルギー効率のよい体質（省エネ体質）すなわち「儉約遺伝子」を獲得したと考えられている。しかし、飢餓を乗り越えるために不可欠なこの遺伝子も、飢餓から解放されて飽食を謳歌する一部の民族においては、肥満や糖尿病などの生活習慣

病の元凶になるという皮肉な現象が世界各地で起きている⁹⁾。

その典型例は米国のピマ・インディアンである。この部族の祖先はモンゴル人であるが、中世期に二分され、一群は米国のアリゾナの平原に定着し、もう一群はメキシコの間山部に移住した。米国のピマ族は1970年頃までに保護区に入り、農業をやめ食事米流になり、摂取エネルギーの約40%を超える大量の脂肪を毎日食べるようになった。この結果、成人の9割近くが肥満になり、35歳以上では2人に1人以上が糖尿病になってしまった。しかし、今でも先祖伝来の自給生活をしているメキシコのピマ族には糖尿病はほとんどおらず、米国のピマ族より体重も平均26kgも軽い。彼らが食事からとる脂肪の量は米国のピマ族の半分以下で、週に40時間以上の肉体的労働を続けている。すなわち、同じ遺伝子を持つ集団でも、食事や運動を中心とした日常の生活習慣の違いにより、肥満や生活習慣病の発症に大きな差の出ることが確認されたのである。

同様の現象は、「ココロナイゼーション」という新造英単語で有名な、南太平洋の孤島、ナウル島にもみることができる。この島の住民は昔から漁業と農業を営み、力士クラスに太っていても健康人が多いことで有名であった。しかし、30年ほど前に島からリン鉱石が発掘され、これを肥料会社に高く売ることによって、一躍世界でも有数の超金持ち国になり、先祖伝来の漁業や農作業を放棄した。そこに米国の資本が投入され、スーパーマーケットやファーストフード店が林立して、きわめて短期間のうちに欧米風の脂肪と砂糖をとりすぎる食習慣に急変した。この結果、1994年には成人の約8割がBMI 30を超える肥満者になり、島民の約3人に1人が糖尿病になってしまった。

このように長い年月をかけてからだの中で飢餓状態に適応してきた儉約遺伝子は、食事、運動を中心とした生活習慣の急激な変化にすぐさま対応できないので、生活習慣病が増えてくると考えられる。日本でも、昭和35年頃からの高度成長で、わずか10年ほどの間に国民の生活様式は欧米式のスタイルへ急変した。この結果、便利な生活とひ

きかえに生活習慣病が急増してきた。厚生労働省が2006年に行った「糖尿病の全国実態調査」によると、糖尿病が強く疑われる人は全国で約820万人、これに糖尿病の可能性が否定できない「予備軍」も含めると約1,870万人、すなわち成人の約5人に1人が糖尿病かその予備軍という、きわめて深刻な事態に陥っている。しかも糖尿病の人の約3分の2は、本人も気づかぬまま、治療を受けていないと推定されている。

Ⅲ. 減量指導（肥満症治療）のすすめ方

1. 減量指導（肥満症治療）の基本原則（表3）

昔から、有酸素運動を30分程続けると体脂肪に火がつき、さらに継続すると体脂肪がメラメラ燃えるとよくいわれてきた。しかし最近、10分合計3回の歩行でも30分連続歩行と大差はなく、しかも有酸素運動単独では体脂肪はさほど燃焼しないことも解ってきた。すなわち、飢餓との戦いに明け暮れた進化の歴史のなかで、私たちの体にはきわめて少ないエネルギーで効率よく運動できる仕組みが完成されているのである。たとえば、フルマラソンを約2時間半で走破すると2400kcal前後のエネルギーを消費するが、体脂肪1kgには約7200kcalのエネルギーが蓄えられている。そこで、もし食事を制限せずに、マラソンという代表的な有酸素運動だけで体脂肪を1kg燃焼させようとするならば、フルマラソンを3回も走らなければならない計算になってしまう¹⁰⁾。

したがって、肥満症治療の原則は「食事が主で運動は従」ということになるが、ここで理想的な減量食は低エネルギー・バランス食であり、その

表3 減量指導（肥満治療）の基本原則

1. 低エネルギーバランス食	→ 体脂肪の燃焼亢進
2. レジスタンス運動	→ 除脂肪組織の維持
有酸素運動	→ 基礎代謝の維持・亢進 インスリン感受性の改善
3. 行動修正療法	→ 太った原因の解明 ライフスタイルの変容

代表は糖尿病治療食であることに異論はない。しかし、食事療法のみを長期間実践すると、筋、骨などの除脂肪組織 lean body mass (LBM) が減少する、基礎代謝が低下する、インスリン感受性が低下するなどの問題が浮上してくる。このような食事療法の欠点を補う目的で、運動療法の併用が重要になる。このためには、有酸素運動だけでなく、筋力トレーニングなどのレジスタンス運動も欠かすことはできない^{11,12)}。

さて、体重の逆戻りを防ぐという最終的な治療目標のためには、行動修正療法などによって、生活習慣の行動変容をすすめて、太りにくいライフスタイルを身につけることが何にも増して重要である。先天的な遺伝因子と後天的な環境要因の両者がそろって、徐々に肥満体が完成することを考えれば、肥満を醸成した日常の生活習慣を改革することが不可欠であり、これなくして抜本的な肥満解消は望めない¹³⁾。

2. 減量指導（肥満症治療）実施上の注意点

減量を始める前に、体脂肪率（量）を測定し、身体組成を分析して、個人の特性に見合った無理のない減量目標を設定することが大切である。個体特性を十分に把握せずに、標準体重などを目標にやみくもに減量をはじめると、結局は無理がきて失敗してしまうことが多い。

体調を崩さずに安全に減量を進めるペースは月に1～2 kgが目安である。それ以上のハイペースで減量すると、体脂肪のほかに筋肉や骨(LBM)まで減ってしまい、健康を損なう危険が大きい。そこで、体重減少の度合いのみに着目するのではなく、定期的に体脂肪率（量）や腹囲を測定して、身体組成の変化を把握することが大切である。

当初の減量目標は現実的なレベルへ設定する。治療前の体重の5～10%程度に相当する減量を達成できれば、ほとんどの場合、医学的な問題は解消されるという。最終的には、個人にとって最適な「ベスト体重」を念頭に、BMIに換算して2 kg/m²程度の減量が得られれば申し分ない。ただやみくもに標準体重を目標に画一的な減量指導を進めるというやりかたは慎みたい^{14,15)}。

文献

- 1) 松沢祐次、他：新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究6：18-28、2000
- 2) 吉池信男、他：Body mass indexに基づく肥満の程度と糖尿病、高血圧、高脂血症危険因子との関係 — 多施設共同研究による疫学的検討 — . 肥満研究6：4-17、2000
- 3) 大野誠：肥満の生活ガイド. 医歯薬出版、2001
- 4) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日誌94：794-809、2005
- 5) Nakamura T, et al: Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study. Jpn Circ J 65: 11-17, 2001
- 6) 高瀬佳久：労働者の健康増進 — 労災保険における二次健康診断給付事業について. 日医会誌125：841-885、2001
- 7) 吉田俊秀：分子栄養学からみた肥満の予防と治療. 臨床栄養103：554-558、2003
- 8) 高橋雅彦、舟橋徹：脂肪細胞の分子生物学. Molecular Medicine 38：139-143、2001
- 9) 大野誠：自宅入院ダイエット. 集英社新書、2005
- 10) 大野誠、出月康夫：生活習慣病予防・治療のための運動指導の実際. 日医会誌125：1777-1784、2001
- 11) 勝川史憲：肥満の運動療法. 日医会誌125：ss56-60、2001
- 12) 大野誠、韓一榮：脂質代謝異常と運動・食事. 体育の科学56：513-520、2006
- 13) 大野誠：食事療法を成功させるコツ — 行動変容支援のノウハウ. 日本臨床栄養学会誌23：11-16、2002
- 14) 大野誠：治療すべき肥満の判別とウエイトサイクリングを防ぐ方策. 肥満研究3：22-26、1997
- 15) 肥満症治療ガイドライン2006：肥満研究12(臨時増刊号)：2006