

—特集 [肥満症治療の最前線 (2)]—



肥満の健康障害

稲垣 恭子

日本医科大学大学院医学研究科内分泌代謝・腎臓内科学分野

肥満と肥満症について

肥満とは、脂肪が過剰に蓄積し、BMI (body mass index: 体重 kg/身長 m²) 25 以上となっている状態をさす。日本肥満学会では、単に体重が重い状態をさす「肥満 (obesity)」と、医学的に減量を必要とする「肥満症 (obesity disease)」を区別している。「肥満症」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医学的に減量を必要とする疾患」である¹。つまり、「肥満」は必ずしもすべてに減量の必要があるわけではない一方、「肥満症」は積極的な減量治療の対象となる。

近年、薬物治療や外科治療など、新たな肥満症治療が開発されている。これまでの治療法に加え、2023年11月より持続性 GLP-1 受容体作動薬セマグルチド (商品名ウゴビー[®]皮下注) が日本で薬価収載され、肥満症を適応とした治療薬として注目されている。持続性 GLP-1 受容体作動薬セマグルチドの使用については、病的意義のない肥満や普通体重などの適応外体重において美容やダイエット目的として使用しないこと、最適使用推進ガイドラインを十分理解した上で使用するべきであると提唱されている²。肥満症治療が発展し治療法が選択可能となりつつあるなか、肥満と肥満症の鑑別、肥満によって生じる健康障害を理解し、医学的、医療経済の観点から適切な治療法を選択することが求められている。

肥満症の診断

肥満症の診断基準は、「肥満 (BMI \geq 25) に表 1 に示す肥満症の診断に必要な健康障害を合併したもの」である。また、内臓脂肪蓄積型肥満 (ウエスト周囲長のスクリーニングにより内臓脂肪蓄積を疑われ、腹部 CT 検査などにより内臓脂肪面積 \geq 100 cm²が測定されたもの) は現在健康障害を伴ってなくても健康障害の合併リスクが高く、将来の合併が予測され医学的減量が必要であることから肥満症と診断される (表 1-1, 表 1-2)。

肥満に起因ないし関連する健康障害

肥満と関連する疾患は「肥満症の診断に必要な健康障害」と、「肥満症の診断には含めないが、肥満に関連する健康障害」に分けられる。「肥満症の診断に必要な健康障害」は減量により予防や病態の改善が期待できるとするエビデンスが一定以上蓄積されているものである¹。「肥満症の診断には含めないが肥満に関連する健康障害」には、悪性腫瘍、胆石症、静脈血栓症・肺塞栓症、気管支喘息、皮膚疾患 (黒色表皮腫、摩擦疹)、男性不妊、胃食道逆流症、精神疾患があり、肥満患者においてはこれらの疾患の有無を確認する。さらに、高度肥満症 (BMI \geq 35) は、非高度肥満症と比較し、呼吸障害、運動器障害、肥満関連腎臓病、心不全、静脈血栓、皮膚疾患、精神的問題を併存する特徴がみられ、肥満症治療と合併症の治療を同時に必要とすることが多い。肥満症の診療では合併症の確認と健康障害の改善効果判定を行う。日本人を対象とした肥満症では 3% の減量により複数の健康障害が改善するとのエビデンスから、肥満症では 3% 以上の減量、高度肥満症では 5~10% を始めの目標とし、達成後には健康障害の改善状況に合わせ目標を再設定する。食事、運動、行動療法により減量が不十分な場合、肥満症治療食強化、薬物療法、外科療法を検討する。

肥満症の診断に必要な健康障害

肥満症の診断に必要な 11 の健康障害について肥満との関連とエビデンスについて示す。

1. 2 型糖尿病

肥満と関連する 2 型糖尿病は遺伝的要因に加え、過食や運動不足による内臓脂肪蓄積によりインスリン抵抗性を来し、相対的インスリン作用不足が生じることで発症する。肥満と 2 型糖尿病発症の関連についてはコホート研究とメタアナリシスが複数報告されている。Asia Pacific Cohort Studies Collaboration では、ニュージーランド、オーストラリア、日本の 16,621 人のデータにおいて、BMI 上昇に対し 2 型糖尿病の発症

表1 肥満症の診断に必要な健康障害

表1-1
肥満症の定義と診断基準

表1-1 肥満の定義, および肥満症の定義と診断
<p>肥満の定義</p> <p>脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態で, 体格指数(BMI = 体重[kg]/身長[m]²)≥ 25のもの。</p>
<p>肥満度分類の判定</p> <p>BMIに基づき表1-3のごとく判定する。また, BMI≥ 35(\geq肥満3度)を高度肥満の定義とする。</p>
<p>肥満症の定義</p> <p>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, 医学的に減量を必要とする疾患。</p>
<p>肥満症の診断</p> <p>肥満と判定されたもの(BMI≥ 25)のうち, 表1-2の1に示す「肥満症の診断に必要な健康障害」を合併する場合, 肥満症と診断する。内臓脂肪型肥満と診断される場合*は, 現在健康障害をともなっていない場合も, 肥満症と診断する。</p> <p>*内臓脂肪型肥満の診断 ウエスト周田長のスクリーニングにより内臓脂肪蓄積を疑われ, 腹部CT検査などによって内臓脂肪面積$\geq 100\text{cm}^2$が測定されれば, 内臓脂肪型肥満と診断する。</p>

表1-2
肥満に起因ないし関連する健康障害

表1-2 肥満に起因ないし関連する健康障害
<p>1. 肥満症の診断に必要な健康障害</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 耐糖能障害(2型糖尿病・耐糖能異常など) 2) 脂質異常症 3) 高血圧 4) 高尿酸血症・痛風 5) 冠動脈疾患 6) 脳梗塞・一過性脳虚血発作 7) 非アルコール性脂肪性肝疾患 8) 月経異常・女性不妊 9) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群 10) 運動器疾患(変形性関節症: 膝関節・股関節・手指関節, 変形性脊椎症) 11) 肥満関連腎臓病
<p>2. 肥満症の診断には含まれないが, 肥満に関連する健康障害</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 悪性疾患: 大腸がん・食道がん(膵がん)・子宮体がん・膀胱がん・腎臓がん・乳がん・肝臓がん 2) 胆石症 3) 静脈血栓症・肺塞栓症 4) 気管支喘息 5) 皮膚疾患: 黒色表皮腫や摩擦疹など 6) 男性不妊 7) 胃食道逆流症 8) 精神疾患

肥満症診療ガイドライン 2022年より引用

リスクが直線的に上昇し, BMIの $2\text{kg}/\text{m}^2$ の低下により2型糖尿病発症リスクが27%低下した³。BMIと2型糖尿病の発症リスクの関連には人種間の差異があり⁴, 欧米人はBMI $30\text{kg}/\text{m}^2$ を超えると糖尿病有病率が増加するのに対し, アジア人はBMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 程度で糖尿病の発症率が上昇する。これはアジア人のインスリン分泌能が欧米人に比べて低く, 軽度の肥満から相対的インスリン分泌不全が生じ, 2型糖尿病の発症につながるためと考えられている。肥満に合併した糖尿病の治療では食事療法・運動療法で効果が不十分の場合は, 肥満を来さないもしくは減量効果の期待できる薬物療法を検討する。

2. 脂質異常症

これまで高中性脂肪(Triglyceride: TG)血症の診断基準値は空腹時採血のみであったが, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年度版から食後高TG血症の概念が導入され, 随時採血のTG $175\text{mg}/\text{dL}$ 以上が基準として設定された(表2)。高LDL-C, 高TG血症, 低HDL-C血症の治療では患者のリスクに応じた管理目標値を設定する。リスクは, 冠動脈疾患およびアテローム血栓性脳梗塞の発症リスクに応じて高, 中, 低リスクに分類する。冠動脈疾患, アテローム血栓性脳

梗塞の既往がある場合, 糖尿病や慢性腎臓病や高血圧症の併存がある場合は高リスクに分類され(表3), これらの危険因子がない場合は, 年齢・性別・喫煙歴等を点数化した久山町スコアを算出しリスク設定(表4)をし, 各々の管理目標値を設定する⁵(表5)。

過食は味覚の嗜好性や習慣の形成により, 中性脂肪やコレステロールを多く含む食品の過剰摂取につながりやすい。肥満によるインスリン抵抗性を基盤とし, 肝臓由来のTG含有リポ蛋白であるVLDL(超低比重リポ蛋白)の産生過剰やインスリン抵抗性によりTGの加水分解酵素であるLPL(リポ蛋白リパーゼ)の産生・活性低下が生じる。LPL活性が低下することでTG含有リポ蛋白であるカイロミクロンレムナントやIDLの蓄積が生じ高TG血症が生じる。

肥満と脂質異常症の関連について, 平均年齢49歳の非喫煙者を対象とし脂質異常症の発症をアウトカムとした横断研究であるFramingham Offspring Studyで, BMIの上昇に伴い, TGは直線的に上昇すること, HDL-コレステロール(HDL-C)は直線的に低下すること, 総コレステロールとLDL-コレステロール(LDL-C)は男性でBMI $27.5\sim 29.9\text{kg}/\text{m}^2$, 女性でBMI $25.0\sim 27.4\text{kg}/\text{m}^2$ で最高値となりそれ以降で横ばいであったことが示されている。また同研究で, BMIとTG高値

表2 脂質異常症診断基準

LDL コレステロール	140 mg/dL 以上	高 LDL コレステロール血症
	120~139 mg/dL	境界域高 LDL コレステロール血症 **
HDL コレステロール	40 mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセライド	150 mg/dL 以上 (空腹時採血 *)	高トリグリセライド血症
	175 mg/dL 以上 (随時採血 *)	
Non-HDL コレステロール	170 mg/dL 以上	高 non-HDL コレステロール血症
	150~169 mg/dL	境界域高 non-HDL コレステロール血症 **

* 基本的に10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。空腹時であることが確認できない場合は「随時」とする。

** スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症、境界域高 non-HDL-C 血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

● LDL-C は Friedewald 式 ($TC - HDL - C - TG/5$) で計算する (ただし空腹時採血の場合のみ)。または直接法で求める。

● TG が 400 mg/dL 以上や随時採血の場合は non-HDL-C ($=TC - HDL - C$) か LDL-C 直接法を使用する。ただしスクリーニングで non-HDL-C を用いる時は、高 TG 血症を伴わない場合は LDL-C との差が +30 mg/dL より小さくなる可能性を念頭においてリスクを評価する。

● TG の基準値は空腹時採血と随時採血により異なる。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版より引用

(≥ 200 mg/dL) と HDL-C 低値 (≤ 35 mg/dL) の関連は総コレステロール高値 (≥ 240 mg/dL), LDL-C 高値 (≥ 160 mg/dL) の関連に比べ、より強いことが示されている⁶。減量による脂質代謝の改善について、食事に対する介入を行った 70 件の研究を集積したメタアナリシスでは、体重 1.0 kg 減量するあたり総コレステロール 1.9 mg/dL の低下, LDL-C 0.8 mg/dL の低下, TG 1.3 mg/dL の低下であった⁷。

3. 高血圧症

肥満に合併する高血圧症の発症機序には、血行動態、内分泌ホルモン、自律神経、環境因子などが関与する。肥満に伴うインスリン抵抗性、高インスリン血症により交感神経系の活性化が亢進され、脂肪細胞から分泌されるレプチンは中枢性機序を介して交感神経を活性化させる⁸。また過食は塩分過剰摂取につながり⁹、減量により血漿レニン活性、血漿アルドステロン値は低下する。BMI やウエスト周囲径・ウエストヒップ比と高血圧の関連は国内外のコホート研究で示されており、1998年に30~55歳の米国人女性82,473人を16年追跡研究した研究で、BMI < 20 kg/m²を基準とした高血圧の多変量調整相対リスクはBMI 23.0~23.9 kg/m²で1.8, BMI ≥ 31 kg/m²となると6.3まで増加すると報告されている¹⁰。

肥満に伴う高血圧患者を診察する際、減量自体が降圧のため重要であることを念頭に置くとともに、閉塞型睡眠時無呼吸症候群やクッシング症候群、アルドステロン症による二次性高血圧症の可能性についても留

意する必要がある。いびきや日中の眠気、アルドステロン過剰による低カリウム血症、にきびや皮膚の菲薄化、野牛肩や皮膚線条といった身体所見など、日常診察での医療面接・理学所見・検査所見のなかからホルモン異常による疾患を想起することが重要である。

4. 高尿酸血症・痛風

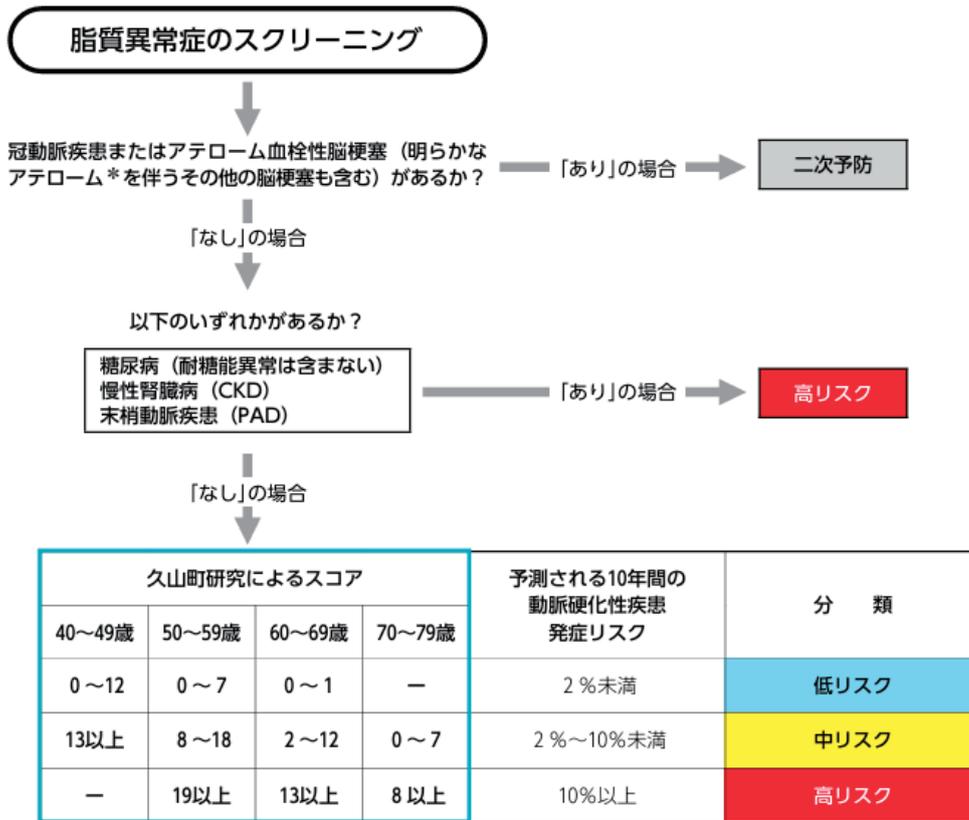
高尿酸血症は、尿酸値 ≥ 7.0 mg/dL により診断する。高尿酸血症の治療介入については、1996年のコンセンサスカンファレンスでは尿酸値の管理目標値—診断基準値—指導強化・薬物介入値を「6-7-8 ルール」として値を設定している (表6)。

日本人男性4,565人の調査で、BMIが27 kg/m²を超えると高尿酸血症の合併が増えることや¹¹、内臓脂肪蓄積型の肥満で尿酸産生の亢進が起こること¹²が報告されている。痛風発作の既往、尿酸値9 mg/dL以上があればガイドラインに沿って適切に薬物治療を開始するが、そうでなければ減量により尿酸値低下の推移を確認するなど生活習慣改善から開始する。また、高尿酸血症は尿路結石の合併が多く、メタボリックシンドロームも独立した尿路結石のリスク因子である。肥満合併高尿酸血症においては尿pHを6.0~7.0となるようクエン酸療法を行うなど尿路結石予防に留意する必要がある。

5. 冠動脈疾患

高血圧症・脂質異常症・糖尿病等の肥満関連疾患は冠動脈疾患の危険因子である。これらの疾患と肥満は

表3 動脈硬化性疾患予防からみた脂質管理目標値設定のためのフローチャート



久山町研究のスコア（図3-2）に基づいて計算する。

* 頭蓋内外動脈に50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫（最大肥厚 4 mm 以上）

注：家族性高コレステロール血症および家族性Ⅲ型高脂血症と診断された場合はこのチャートを用いず第4章「家族性高コレステロール血症」、第5章「原発性脂質異常症」の章をそれぞれ参照すること。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版より引用

表4 久山町スコアによる動脈硬化性疾患発症予測モデル

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>①性別</th> <th>ポイント</th> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td>7</td> </tr> </table>	①性別	ポイント	女性	0	男性	7	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>④血清 LDL-C</th> <th>ポイント</th> </tr> <tr> <td><120 mg/dL</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>120～139 mg/dL</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>140～159 mg/dL</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>160 mg/dL～</td> <td>3</td> </tr> </table>	④血清 LDL-C	ポイント	<120 mg/dL	0	120～139 mg/dL	1	140～159 mg/dL	2	160 mg/dL～	3	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>⑤血清 HDL-C</th> <th>ポイント</th> </tr> <tr> <td>60 mg/dL～</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>40～59 mg/dL</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><40 mg/dL</td> <td>2</td> </tr> </table>	⑤血清 HDL-C	ポイント	60 mg/dL～	0	40～59 mg/dL	1	<40 mg/dL	2	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>⑥喫煙</th> <th>ポイント</th> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>2</td> </tr> </table>	⑥喫煙	ポイント	なし	0	あり	2																																																																																													
①性別	ポイント																																																																																																																													
女性	0																																																																																																																													
男性	7																																																																																																																													
④血清 LDL-C	ポイント																																																																																																																													
<120 mg/dL	0																																																																																																																													
120～139 mg/dL	1																																																																																																																													
140～159 mg/dL	2																																																																																																																													
160 mg/dL～	3																																																																																																																													
⑤血清 HDL-C	ポイント																																																																																																																													
60 mg/dL～	0																																																																																																																													
40～59 mg/dL	1																																																																																																																													
<40 mg/dL	2																																																																																																																													
⑥喫煙	ポイント																																																																																																																													
なし	0																																																																																																																													
あり	2																																																																																																																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>②収縮期血圧</th> <th>ポイント</th> </tr> <tr> <td><120 mmHg</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>120～129 mmHg</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>130～139 mmHg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>140～159 mmHg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>160 mmHg～</td> <td>4</td> </tr> </table>	②収縮期血圧	ポイント	<120 mmHg	0	120～129 mmHg	1	130～139 mmHg	2	140～159 mmHg	3	160 mmHg～	4	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>③代謝異常(糖尿病は含まない)</th> <th>ポイント</th> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>1</td> </tr> </table>	③代謝異常(糖尿病は含まない)	ポイント	なし	0	あり	1	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>ポイント合計</th> <th>40～49歳</th> <th>50～59歳</th> <th>60～69歳</th> <th>70～79歳</th> </tr> <tr><td>0</td><td><1.0%</td><td><1.0%</td><td>1.7%</td><td>3.4%</td></tr> <tr><td>1</td><td><1.0%</td><td><1.0%</td><td>1.9%</td><td>3.9%</td></tr> <tr><td>2</td><td><1.0%</td><td><1.0%</td><td>2.2%</td><td>4.5%</td></tr> <tr><td>3</td><td><1.0%</td><td>1.1%</td><td>2.6%</td><td>5.2%</td></tr> <tr><td>4</td><td><1.0%</td><td>1.3%</td><td>3.0%</td><td>6.0%</td></tr> <tr><td>5</td><td><1.0%</td><td>1.4%</td><td>3.4%</td><td>6.9%</td></tr> <tr><td>6</td><td><1.0%</td><td>1.7%</td><td>3.9%</td><td>7.9%</td></tr> <tr><td>7</td><td><1.0%</td><td>1.9%</td><td>4.5%</td><td>9.1%</td></tr> <tr><td>8</td><td>1.1%</td><td>2.2%</td><td>5.2%</td><td>10.4%</td></tr> <tr><td>9</td><td>1.3%</td><td>2.6%</td><td>6.0%</td><td>11.9%</td></tr> <tr><td>10</td><td>1.4%</td><td>3.0%</td><td>6.9%</td><td>13.6%</td></tr> <tr><td>11</td><td>1.7%</td><td>3.4%</td><td>7.9%</td><td>15.5%</td></tr> <tr><td>12</td><td>1.9%</td><td>3.9%</td><td>9.1%</td><td>17.7%</td></tr> <tr><td>13</td><td>2.2%</td><td>4.5%</td><td>10.4%</td><td>20.2%</td></tr> <tr><td>14</td><td>2.6%</td><td>5.2%</td><td>11.9%</td><td>22.9%</td></tr> <tr><td>15</td><td>3.0%</td><td>6.0%</td><td>13.6%</td><td>25.9%</td></tr> <tr><td>16</td><td>3.4%</td><td>6.9%</td><td>15.5%</td><td>29.3%</td></tr> <tr><td>17</td><td>3.9%</td><td>7.9%</td><td>17.7%</td><td>33.0%</td></tr> <tr><td>18</td><td>4.5%</td><td>9.1%</td><td>20.2%</td><td>37.0%</td></tr> <tr><td>19</td><td>5.2%</td><td>10.4%</td><td>22.9%</td><td>41.1%</td></tr> </table>		ポイント合計	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	0	<1.0%	<1.0%	1.7%	3.4%	1	<1.0%	<1.0%	1.9%	3.9%	2	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.5%	3	<1.0%	1.1%	2.6%	5.2%	4	<1.0%	1.3%	3.0%	6.0%	5	<1.0%	1.4%	3.4%	6.9%	6	<1.0%	1.7%	3.9%	7.9%	7	<1.0%	1.9%	4.5%	9.1%	8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%	9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%	10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%	11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%	12	1.9%	3.9%	9.1%	17.7%	13	2.2%	4.5%	10.4%	20.2%	14	2.6%	5.2%	11.9%	22.9%	15	3.0%	6.0%	13.6%	25.9%	16	3.4%	6.9%	15.5%	29.3%	17	3.9%	7.9%	17.7%	33.0%	18	4.5%	9.1%	20.2%	37.0%	19	5.2%	10.4%	22.9%	41.1%
②収縮期血圧	ポイント																																																																																																																													
<120 mmHg	0																																																																																																																													
120～129 mmHg	1																																																																																																																													
130～139 mmHg	2																																																																																																																													
140～159 mmHg	3																																																																																																																													
160 mmHg～	4																																																																																																																													
③代謝異常(糖尿病は含まない)	ポイント																																																																																																																													
なし	0																																																																																																																													
あり	1																																																																																																																													
ポイント合計	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳																																																																																																																										
0	<1.0%	<1.0%	1.7%	3.4%																																																																																																																										
1	<1.0%	<1.0%	1.9%	3.9%																																																																																																																										
2	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.5%																																																																																																																										
3	<1.0%	1.1%	2.6%	5.2%																																																																																																																										
4	<1.0%	1.3%	3.0%	6.0%																																																																																																																										
5	<1.0%	1.4%	3.4%	6.9%																																																																																																																										
6	<1.0%	1.7%	3.9%	7.9%																																																																																																																										
7	<1.0%	1.9%	4.5%	9.1%																																																																																																																										
8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%																																																																																																																										
9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%																																																																																																																										
10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%																																																																																																																										
11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%																																																																																																																										
12	1.9%	3.9%	9.1%	17.7%																																																																																																																										
13	2.2%	4.5%	10.4%	20.2%																																																																																																																										
14	2.6%	5.2%	11.9%	22.9%																																																																																																																										
15	3.0%	6.0%	13.6%	25.9%																																																																																																																										
16	3.4%	6.9%	15.5%	29.3%																																																																																																																										
17	3.9%	7.9%	17.7%	33.0%																																																																																																																										
18	4.5%	9.1%	20.2%	37.0%																																																																																																																										
19	5.2%	10.4%	22.9%	41.1%																																																																																																																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>①～⑥のポイント合計</th> <th>点</th> </tr> </table>		①～⑥のポイント合計	点																																																																																																																											
①～⑥のポイント合計	点																																																																																																																													

注1：過去喫煙者は⑥喫煙はなしとする。

右表のポイント合計より年齢階級別の絶対リスクを推計する。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版より引用

表5 リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150 (空腹時) *** <175 (随時)	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100*	<150 <130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞 (明らかなアテローム****を伴うその他の脳梗塞を含む) の既往	<100 <70**	<130 <100**		

- * 糖尿病において、PAD、細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。（第3章 5.2参照）
- ** 「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む）」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。
- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれの管理区分においてもLDL-Cが180 mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく。（第4章参照）
- まずLDL-Cの管理目標値を達成し、次にnon-HDL-Cの達成を目指す。LDL-Cの管理目標を達成してもnon-HDL-Cが高い場合は高TG血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低HDL-Cについては基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防（低・中リスク）においてはLDL-C低下率20~30%も目標値としてなり得る。
- ***10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。
- **** 頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫（最大肥厚4 mm以上）
- 高齢者については第7章を参照。

PAD：Peripheral Artery Disease末梢動脈疾患

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版より引用

表6 尿酸値の管理目標値—診断基準値—薬物介入値

- ①血清尿酸値が7.0 mg/dLを超えたものは、その段階で生活指導を行う。
- ②血清尿酸値8.0 mg/dLを超えると生活習慣の管理指導を強化し、尿路結石や痛風発作の既往があれば尿酸降下薬を開始する。
- ③痛風発作・尿路結石の既往や家族歴がなく、肥満のみの場合は血清尿酸値9.0 mg/dLまで経過観察してよいが、9.0 mg/dLを超えた場合は尿酸降下薬を開始する。
- ④尿酸降下療法の目標値は血清尿酸値<6.0 mg/dLである。

関連が強いいため、BMIが肥満関連疾患を除外した冠動脈疾患の独立した危険因子かを示すのは難しい。日本人は欧米人にくらべBMIと相関しない冠攣縮が虚血性心疾患の原因として多く、BMIと冠動脈疾患の関連はとらえにくい。Japan-Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) では、年齢や喫煙などの交絡因子や、血圧・脂質などの肥満を介した心血管イベントの要因も考慮した解析を行っており¹³、男性でBMIの上昇と心筋梗塞発症のリスクが相関関係を示し、血圧や総コレステロールを考慮することと相関関係は減弱するが、BMIと心筋梗塞発症リスクの強い相関は残ることが、減量により男性の心筋梗塞発症のリスクを抑えることができることを報告している。

6. 脳梗塞・一過性脳虚血発作

脳梗塞・一過性脳虚血発作など肥満に併存する疾患は動脈硬化性疾患発症のリスク因子と重複するため独立因子かを臨床研究で解析する場合は注意が必要であるが、JALSの報告では男女ともにBMIの上昇により脳梗塞のリスクが増加すること、また減量により脳卒中中の発症リスクが低下することが示されている。

7. 非アルコール性脂肪性肝疾患

脂肪肝はその原因によりアルコール性、非アルコール性、自己免疫性、薬剤性、ウイルス性、代謝性などに分類される。非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) とは、アルコールによらない脂肪肝であり、「明らかな飲酒歴がなく、ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎など原因の明

らかなものを除外できるにもかかわらず肝組織ではアルコール性肝障害に類似した主に大滴性の脂肪沈着を認める肝障害の総称」と定義されている。アルコール摂取量の基準は、わが国では日本消化器病学会が提唱する「エタノール換算で男性 210 g/週 (30 g/日) 未満, 女性 140 g/週 (20 g/日) 未満」が広く用いられている。NAFLD は予後良好な非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver : NAFL) から, 進行性で肝硬変や肝癌のリスクが高い非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) に分けられている。

このようなアルコール摂取量を基準とした診断基準に対して 2022 年, 22 カ国の専門医からなる International Expert Panel は脂肪肝の新概念である代謝異常関連肝疾患 (Metabolic dysfunction associated fatty liver disease : MAFLD) を提唱した¹⁴。MAFLD は脂肪肝に肥満, 2 型糖尿病, 2 種以上の代謝異常のいずれかが併存している疾患概念である。MAFLD は肝生検が診断に必須でない, 飲酒量やほかの肝疾患の併存が除外されない, 中等度飲酒者を含んでいる点などが NAFLD とは異なる。MASLD は肝硬変, 肝癌のリスクを上昇させ, 心血管疾患, 糖尿病, 様々な痛と関連があると報告されている。2024 年 8 月, 日本消化器病学会もこの分類に賛同し脂肪性肝疾患を Steatotic Liver Disease (SLD) : 脂肪性肝疾患, Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) : 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患, Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis (MASH) : 代謝機能障害関連脂肪肝炎, Alcohol Associated (Related) Liver Disease (ALD) : アルコール関連肝疾患, MetALD : 代謝機能障害アルコール関連肝疾患, Cryptogenic Steatotic Liver Disease : 成因不明脂肪性肝疾患, specific Aetiology Steatotic Liver Disease : 特定成因脂肪性肝疾患に分類することを発表した。しかし現在欧米で提唱されている MASLD, MetALD, ALD の診断に利用する心血管イベントリスク因子基準とアルコール摂取量が日本のメタボリック症候群やアルコール性肝障害の基準とは異なるため整合性について検討するとしている。

8. 月経異常・女性不妊

肥満女性は月経異常を伴いやすく, 月経周期の異常はしばしば排卵障害や妊孕性低下につながる。月経周期が最も安定しているのは BMI 22~23 kg/m² であり, BMI 24~25 kg/m² で月経異常の頻度は約 2 倍に, BMI 35 kg/m² 以上で約 5 倍になる。肥満女性ではア

ディポサイトカイン分泌異常や遊離脂肪酸増加によりインスリン抵抗性による高インスリン血症となる。高インスリン血症は, 卵巣の莢膜細胞層の肥厚やアンドロゲンの産生, 肝での性ホルモン結合グロブリン (Sex Hormone-Binding Globulin : SHBG) の低下による活性型アンドロゲン上昇を生じ月経異常を来す。単純性肥満による無月経では最高体重から平均 13.6% の減量で月経が再開することから¹⁵, 理想体重までの減量をしなくとも月経異常の改善が期待できる。これらの単純性肥満による月経異常と鑑別が重要な疾患として, 症候性不妊を来す多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic Ovarian Syndrome : PCOS) があり, 月経周期異常, 卵巣内の多数の卵胞, LF/FSH 比高値等を確認し, 鑑別を行う。

9. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome : OHS) とは, 肥満 (BMI 30 kg/m² 以上) と慢性の高二酸化炭素血症を伴う状態で, ほとんどが睡眠中に何らかの原因で呼吸が停止する睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome : SAS) を伴う。

睡眠時無呼吸症候群の治療の適応は, 夜間睡眠ポリグラフで睡眠段階, 覚醒反応, 低呼吸・無呼吸といった呼吸イベントを判定し, 低呼吸ないし呼吸の睡眠 1 時間当たりの平均回数 (AHI) を重症度として決定する。AHI ≥ 5 で睡眠呼吸障害と診断され, これに加えて睡眠呼吸障害に伴う日中の眠気などの自覚症状を伴う場合に睡眠時無呼吸症候群と診断される。

肥満による睡眠呼吸障害は, 睡眠中の低酸素状態や呼吸分断により交感神経系の活性化やコルチゾール分泌亢進が生じ, 高血圧・脂質代謝異常・耐糖能異常の発症に関与する。また, 重度の睡眠呼吸障害は睡眠中の生理的血压低下, 交感神経系活性化, 上気道閉塞に伴う吸気努力による胸腔内陰圧化により心負荷が増大することで心肥大の原因になる¹⁶。重症 SAS の治療の第一選択は持続陽圧呼吸療法であり, また軽症~中等度の SAS では口腔内装置も有効である。これらの治療と並行して減量を行うことで, 睡眠呼吸障害の改善が期待できる。

10. 運動器疾患

肥満症は膝関節・股関節・脊椎といった荷重関節の直接の負担増加要因となり, 変形性膝関節症, 変形性股関節症, 変形性脊椎症と関連する。BMI 24~27 kg/m² 群は BMI 15~22 kg/m² 群と比べ変形性膝関節症の発症率は 2.26 倍と報告されている¹⁷。平均 63 歳の BMI

28.2 kg/m² のグループに減量指導を行い、約 4~5 kg の減量で変形性膝関節症の重症度指数は約 50% に低下する¹⁸。実臨床の変形性膝関節症治療では減量による加重軽減を行いつつ、筋機能維持にも留意する。変形性股関節症と肥満との関連は変形性膝関節症ほど確立していない。肥満は変形性股関節症のレントゲン所見とは関連がなく症状と関連しているとの報告がある¹⁹。肥満と変形性脊椎症や腰痛症については、BMI との密接な関連は示されていない。ただし、肥満に伴う腰椎の前弯が腰背筋疲労や脊椎脊間関節への負荷増加に関与するため、脊椎の変形性変化のリスクをもつ患者では減量を考慮する。

11. 肥満関連腎臓病

糖尿病性腎症や高血圧に伴う腎硬化症を背景とした末期腎不全の発症・進行予防の重要性が指摘され、腎症の早期発見、早期治療がなされるようになった。さらに、近年は「全身性障害を伴わない著しい肥満においてネフローゼ症候群と同等の蛋白尿を引き起こす病態」である肥満関連腎臓病も注目されている。肥満は腎臓の血行動態や組織変化を来し、蛋白尿や末期腎不全の危険因子となる。肥満者では、蓄積した脂肪組織からアンジオテンシノーゲンが過剰に分泌され、レニン・アンジオテンシン (RAS) 系の活性化による輸出細動脈の収縮と一酸化窒素の代謝障害による輸入細動脈の拡張によって糸球体の過剰濾過が引き起こされる。また、脂肪組織からの TNF- α など炎症性ケモカインがインスリン抵抗性を惹起し、それによる高インスリン血症が尿細管でのナトリウム再吸収を亢進し、また交感神経系や RAS 系の活性化によりナトリウム再吸収がさらに亢進する。肥満は糖尿病、高血圧で補正しても末期腎不全の有意な危険因子となる²⁰。肥満関連腎臓病の治療は肥満の改善が基本であり、食事療法および運動療法による減量は肥満による糸球体過剰濾過を是正し、尿蛋白量を減少させると報告されている。

結語

肥満症の診断に必要な 11 の健康障害について概略を述べた。実臨床では 1 人の肥満患者が複数の診療科領域にまたがる健康障害を併存している場合も多く、多角的な視点での診療が求められる。肥満症治療においては治療の必要性を十分に吟味し、医学的、経済効率的に適切な治療の選択が必要となる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文献

1. 日本肥満学会肥満症診療ガイドライン 2022. 2022 ; ライフサイエンス出版 東京.
2. 日本肥満学会. 肥満症治療薬の安全・適正使用に関するステートメント 2023 年 11 月 25 日. http://www.jasso.or.jp/data/Introduction/pdf/academic-information_statement_20231127.pdf
3. Woodward M, Barzi F, Martiniuk A, et al: Cohort profile: the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. *Int J Epidemiol*. 2006; 35: 1412-1416.
4. 吉池信男, 西 信雄, 松島松翠ほか: Body Mass Index に基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連. *肥満研究* 2000; 6: 4-17.
5. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版: 日本動脈硬化学会編. 2022 ; 日本動脈硬化学会 東京.
6. Lamou Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ, et al: Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. *The Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1509-1515.
7. Dattilo AM, Kris-Etherton PM: Effects of whight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-328.
8. Agata J, Masuda A, Takada M, et al: High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10 (10 Pt1): 1171-1174.
9. Newman LP, Torres SJ, Bolhuis DP, Keast RS: The influence of a high-fat meal on fat taste thresholds. *Appetite* 2016; 101: 199-204.
10. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al: Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 81-88.
11. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Kotani K, et al: Ideal body weight estimated from the body mass index with the Lowest morbidity. *Int J Obes* 1991; 15: 1-5.
12. Matsumura F, Yamashita S, Nakamura T, et al: Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects; Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998; 47: 929-933.
13. Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, et al: Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 498-505.
14. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, et al: The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020; 14: 889-919.
15. Rowland AS, Baird DD, Long S, et al: Influence of medical conditions and lifestyle factors on the menstrual cycle. *Epidemiology* 2002; 13: 668-674.
16. 佐藤 誠: SDB とは・睡眠呼吸障害 (SDB) を見逃さないために. 2010 ; 診断と治療社 東京.
17. Manek NJ, Hart D, Spector TD, MacGregor AJ, et al: The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1024-1029.
18. 戸田佳孝: 肥満した変形性膝関節症患者に対する各種

保存的療法の治療比較効果. リウマチ 2002; 42: 795-800.

19. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JI, Walker AM: Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999; 10: 161-166.
20. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS: Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-28.

(受付：2024年9月19日)

(受理：2024年9月20日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。