

### 3. 進化する肥満症診療

<sup>1)</sup>九州大学大学院医学研究院病態制御内科学（第三内科），<sup>2)</sup>九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科

小川 佳宏<sup>1)</sup> 高柳 宏樹<sup>2)</sup>

**Key words** : 肥満症, 異所性脂肪, アディポカイン, 肥満症治療薬

#### はじめに

肥満は、様々な疾患の上流に位置する病態であり、予防医学の観点より、肥満と同時に肥満に起因する様々な健康障害に対する横断的診療が求められる。肥満は日常の生活習慣に深く関連する身近な病態であり、社会的にも関心が高い。近年、食欲の中枢制御機構、脂肪細胞の増殖・分化機構、エネルギー消費機構などの分子機構に関する知見が急速に集積され、肥満症診療の現場も文字通り日々進化している。本稿では、肥満・肥満症の考え方、肥満症の病態、肥満症治療の新しい動向、今後の期待と課題を中心に概説する。

#### 1. 肥満と肥満症

肥満は単なる体重増加ではなく、脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態と定義されている<sup>1)</sup>。診療現場では正確な体脂肪量の定量が困難であるため、肥満の判定は「体重(kg)/身長(m)<sup>2</sup>」により算出される体格指数(body mass index: BMI)を用いて層別化して評価される。わが国では、BMI $\geq$ 25の場合に肥満1度と判定するが、WHOの診断基準では、BMI $\geq$ 25は過体重であり、BMI $\geq$ 30から肥満1度としている(表1)<sup>1)</sup>。日本を含む東アジア諸国では肥満の程度が軽度で

も健康障害を高頻度に合併するため、判定基準が厳しく設定されている。近年、わが国でも肥満の程度が高度化しているが、特徴的な病態を有し、予後も異なるため、BMI $\geq$ 35は高度肥満として区別されている。高度肥満者では、小児期から肥満を呈することも多く、呼吸器疾患や心不全、静脈血栓などの生命に直結する合併症や精神的問題がしばしば認められる。

わが国では、肥満に起因ないし関連する健康障害を合併し、医学的に減量を必要とする場合に「肥満症(obesity disease)」として医学的に適切な治療・管理の対象としてきた。肥満に関連する11の健康障害(表2)<sup>1)</sup>を有する場合に疾患として位置付ける点は、国際的にも先駆的なものであった。更に、健康障害の有無にかかわらず、BMI $\geq$ 25かつ内臓脂肪蓄積を有する内臓脂肪型肥満もハイリスク群であり肥満症として扱う。肥満症診療の実態を電子カルテより構造化抽出して解析する多施設共同研究(J-ORBIT試験)<sup>2)</sup>により、わが国における肥満と健康障害に関するエビデンス創出が進みつつある。近年、国際的にもBMI中心のアプローチから「臓器機能障害をもたらす慢性の全身性疾患」として見直され<sup>3)</sup>、過剰な体脂肪蓄積が臓器の機能障害をもたらし、日常生活に支障をきたす状態を「clinical obesity」、機能障害はないが、将来の健康リスクが高い状態を「preclinical obesity」と提唱されている。

略歴は140頁に記載

表 1. 肥満度分類 (文献1より引用・作成)

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	判定	WHO 基準
BMI < 18.5	低体重	Underweight
18.5 ≤ BMI < 25	普通体重	Normal range
25 ≤ BMI < 30	肥満 (1 度)	Pre-obese
30 ≤ BMI < 35	肥満 (2 度)	Obese class I
35 ≤ BMI < 40	高度肥満	肥満 (3 度)
40 ≤ BMI		肥満 (4 度)

わが国とWHOでは肥満度のBMI基準が異なることに注意

表 2. 肥満に起因ないし関連する健康障害 (文献1より引用・作成)

1. 肥満症の診断に必要な健康障害
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
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
1) 悪性疾患: 大腸がん・食道がん (腺がん)・子宮体がん・膵臓がん・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

多くの肥満は原因不明の原発性肥満であるが, 一部には特定の病態・疾患に伴って発症する二

次性肥満がある。二次性肥満には, クッシング症候群や甲状腺機能低下症などの内分泌疾患に伴うもの, 頭蓋咽頭腫などの間脳下垂体腫瘍・炎症や脳血管障害に伴う視床下部性肥満などが含まれる。遺伝性肥満としては, Prader-Willi 症候群などの症候性肥満, およびレプチンや MC 4R などの単一遺伝子異常によるものが知られている。

## 2. 肥満症の病態

肥満は, 摂取エネルギーと消費エネルギーのバランスの破綻により発症する。摂取エネルギーは過食により増加し, 加齢や運動不足に伴う骨格筋量や基礎代謝の低下により消費エネルギーは減少する。中枢性摂食調節は, 全身のエネルギー恒常性維持のための摂食調節 (homeostatic) と快楽的摂食調節 (hedonic) の 2 つに大別される。前者は視床下部弓状核を中心に, 脂肪組織に由来するレプチンをはじめ複数の摂食調節因子の入力を受けており, 後者は中脳辺縁系のドーパミン報酬系やオピオイド系が関連する。

肥満に起因する様々な健康障害は, 脂肪組織, 特に内臓脂肪組織における病変が臓器連関を介して全身に波及・拡大して発症する病態であると考えられる (図)。肥満の脂肪組織ではマクロファージ浸潤が増加し, TNF $\alpha$  や IL-6 などの炎症性サイトカイン産生が亢進して炎症が慢性化する (脂肪組織リモデリング)。脂肪組織における

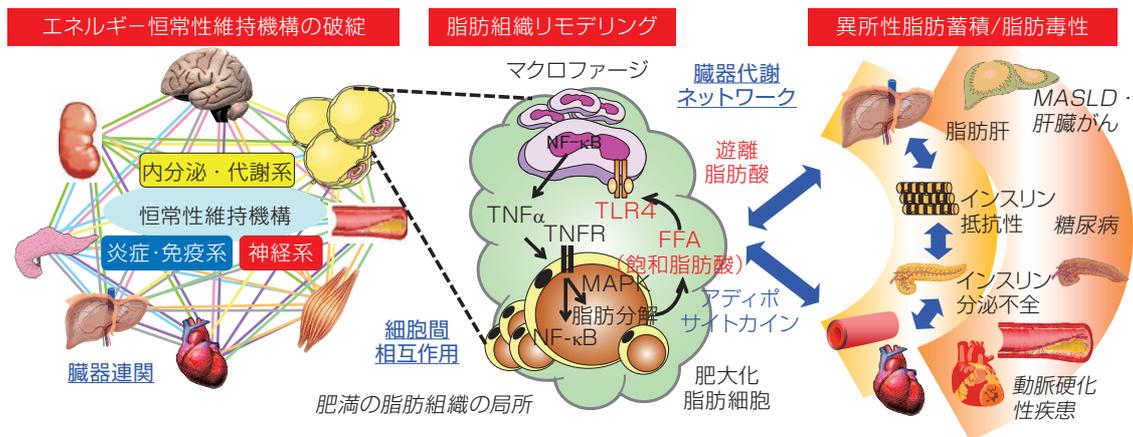


図. 脂肪組織リモデリングを起点とした肥満症発症の分子機構

肥満では全身のエネルギー代謝の恒常性が破綻し、脂肪組織、特に内臓脂肪組織の慢性炎症が全身に波及して肥満に起因ないし関連する健康障害をもたらす。肥満における脂肪組織の脂肪蓄積能力の低下と脂肪分解の亢進は全身臓器の異所性脂肪の蓄積と機能障害をもたらす。

慢性炎症により脂肪蓄積能力が低下すると脂肪分解が亢進し、全身臓器の異所性脂肪蓄積/脂肪毒性（機能障害）をもたらす。例えば、肝臓の異所性脂肪蓄積はMASH（代謝機能障害関連脂肪肝炎）・肝臓がんを発症し、骨格筋ではインスリン抵抗性の増悪により糖代謝異常を助長する。膵臓の異所性脂肪蓄積によりインスリン分泌能が低下し、糖尿病の発症リスクが高まる。一方、肥満では腸内細菌叢の多様性が低下するが、一部の腸内細菌に由来する内毒素は腸管バリア機能や免疫応答に影響し、慢性炎症やインスリン抵抗性を促進する。

脂肪組織は、余剰のエネルギーを蓄積するエネルギー貯蔵器官としてのみならず、様々な生理活性物質（アディポカイン）を分泌する内分泌器官として生体の恒常性維持に関与する。代表的なアディポカインであるレプチンの分泌は体脂肪量に応じて増加するが、視床下部に直接作用して食欲を抑制し、エネルギー代謝を亢進して体重減少をもたらす。しかしながら、大部分の肥満者では血中レプチン濃度が増加するため、レプチンの作用障害（レプチン抵抗性）を呈すると考えられており、レプチン投与による

減量は期待できない。一方、レプチン濃度が相対的に低値の肥満者では、レプチン投与に反応する可能性がある。

以上のように、肥満症はエネルギー代謝の恒常性の破綻により多臓器の機能障害を呈する病態であり、全身の臓器間相互作用を念頭に置いた肥満症の病態の理解が求められる。

### 3. 肥満症の治療

肥満症の治療の目的は単なる減量ではなく、併存する健康障害の改善や将来的な健康リスクの軽減により、肥満症患者の生活の質を向上させることである。治療方針は個別の症例に応じて柔軟に設定すべきであり、健康障害の改善に向けた包括的なアプローチのためにも多診療科・多職種連携によるチーム医療が望まれる。

肥満症の減量治療の基本は、食事療法、運動療法、行動療法であるが、生活習慣介入だけでは奏効しない場合には、薬物療法や肥満外科手術（減量・代謝改善手術）が選択肢となる。わが国の減量・代謝改善手術としては、2014年と2024年より、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術と腹腔鏡下スリーブ・バイパス術がそれぞれ保険適

用となっており、従来の食事療法、運動療法、行動療法では困難であった体重減少を達成する症例が増加している。

従来、わが国では肥満症治療薬としてはモノアミン再取り込み阻害作用を有するマジンドールのみが使用されていたが、近年、強力な減量効果を有するインクレチン関連薬が使用されるようになった。GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬であるセマグルチドは食欲抑制・胃排出遅延を介して体重減量を促進する。日本人を含む国際共同試験において、週1回2.4 mgの皮下注射は糖尿病のない肥満症患者の体重をプラセボ群と比較して12.4%減少させた<sup>4)</sup>。GLP-1 / GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) 受容体作動薬であるチルゼパチドは、より強力な体重減少をもたらすことが報告されている<sup>5)</sup>。副作用として消化器症状や脈拍上昇などがあるが、低用量から開始して漸増することにより悪心・嘔吐などは軽減できるとされている。一方、内臓脂肪減少あるいは肥満症予防を目的としてリパーゼ阻害作用を有するオルリスタットがOTC医薬品として使用されるようになった。

肥満症治療において、どの程度の減量により健康障害が改善するのかについては十分なエビデンスがない。欧米の研究では、減量による効果は疾患の種類により異なることが報告されており<sup>6)</sup>、糖尿病、脂質異常症あるいは高血圧は5~10%の減量により改善するとされている。一方、肥満の病態には人種差が大きいため、わが国独自のエビデンスの構築が不可欠である。わが国の特定健診受診者を対象とした調査では、3%の体重減少により多くの代謝指標が改善すると報告されている<sup>7)</sup>。現在、健康障害の改善のための減量数値目標を明確にするための多施設共同減量介入研究(SLIM-Target研究)が進行中である。

新しい肥満症治療薬の登場により強力な減量が可能になったが、減量後には食欲の増進とエネルギー消費の抑制により、元の体重に戻ろう

とする「代謝適応」が長期にわたって持続するため、リバウンドの原因になる。肥満症治療では、体重の「減量」とともに減量後の体重の「維持」が重要であり、今後の治療戦略の鍵になると考えられる。

## おわりに

肥満症の分子機構に関する様々な知見が社会実装されるようになり、肥満症診療の現場は大きく変わりつつある。強力な薬物療法の登場により、肥満症の内科治療の広がりが期待されるが、長期的な安全性や費用対効果、薬物療法終了後のリバウンドなどの課題も多い。肥満に対する社会的スティグマは根強く、治療へのアクセスの困難さや肥満者の心理的負担にも影響を及ぼしている。一方、わが国では若年女性の低体重(BMI<18)が先進国の中でも特に高率であるが、瘦身志向やインクレチン関連薬の使用拡大の社会背景を踏まえて、女性の低体重/低栄養症候群(female underweight/undernutrition syndrome: FUS)として注意喚起されている<sup>8)</sup>。肥満症診療の進化により、肥満・肥満症をもつ個人のQOLを大きく改善していきたい。

## 文 献

- 1) 一般社団法人日本肥満学会：肥満症ガイドライン2022。ライフサイエンス出版、東京、2022。
- 2) Nishikage S, et al: Relation between obesity and health disorders as revealed by the J-ORBIT clinical information collection system directly linked to electronic medical records (J-ORBIT 1). *J Diabetes Investig* 16(6):1100-1111, 2025.
- 3) Rubino F, et al: Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 13(3):221-262, 2025.
- 4) Wilding JPH, et al: Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 384(11):989-1002, 2021.
- 5) Aronne LJ, et al: Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 393(1):26-36, 2025.
- 6) Cefalu WT, et al: Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes*

Care 38 (8) : 1567-1582, 2015.

- 7) Muramoto A, et al: Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin*

Pract 8 (5) : e466-475, 2014.

- 8) 小川 渉, 他: 女性の低体重/低栄養症候群(FUS)ステートメント. *肥満研究* 31 (2) : 55-61, 2025.