

肥満症の治療

松井英男¹

1 肥満症とは

脂肪組織が過剰に蓄積した状態を肥満と呼ぶ。その蓄積状態を簡便に測定する方法として生体電気インピーダンス法があるが、これは体内の水分量によって測定誤差を生じるという問題がある。一般的には、肥満の判定基準として BMI (Body Mass Index) を使用するが、これは体重 (kg) を身長 (m) の二乗で割った値で、除脂肪体重と比較して体脂肪量との相関がある。また、BMI が増加すると、冠動脈疾患や脳血管障害などの発症や死亡リスクが増す¹⁾。この値によって肥満の程度が分類されるが、日本では 25kg/m^2 以上を肥満とし (WHO 分類では 30kg/m^2 以上)、 30kg/m^2 未満を 1 度、 $30\sim 35\text{kg/m}^2$ 未満を 2 度 (WHO Class I)、 $35\sim 40\text{kg/m}^2$ 未満を 3 度 (同 Class II)、 40kg/m^2 以上を 4 度 (同 Class III) とする (図 1)¹⁾。一般的に 35kg/m^2 以上は病的肥満 (高度肥満) とされる。日本の場合、成人男性 (20 歳以上) の実に 33.0% が肥満と考えられ、近年増加傾向になっている²⁾。

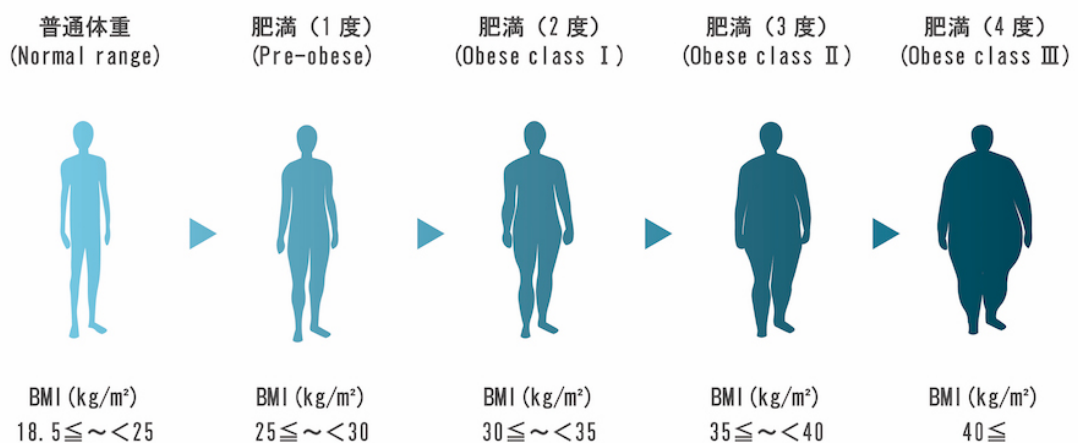


図 1 肥満の分類

¹医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア 川崎高津診療所 理事長

内臓脂肪が蓄積すると、それは腹囲に反映され、体型はいわゆるりんご型となる。内臓脂肪は主として白色脂肪よりなるが、これは皮下の脂肪と違って門脈血流を受けるため、消化管から吸収されたトリグリセリドが蓄積したものである。また、インシュリンの働きを正常化、動脈硬化予防、心臓保護作用を持つアディポネクチンや、食欲抑制、エネルギー消費亢進作用を有するレプチンなどの善玉物質のみならず、慢性の炎症により $\text{TNF}\alpha$ や IL-6 などのサイトカインが血中に放出され、遠隔臓器に影響を与える。その結果、健康障害としてメタボリックシンドローム（赤字）である、2型糖尿病、脂質異常症、高血圧をはじめ、冠動脈疾患（心筋梗塞や狭心症）、脳梗塞・一過性脳虚血、肥満関連腎症、月経異常、骨・関節疾患、睡眠時無呼吸症候群、非アルコール性肝疾患、高尿酸血症などの障害がおきる（図2）。このように BMIが $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の肥満に健康障害、ないしは内臓脂肪の蓄積（ウエスト周囲長によるスクリーニングで内臓脂肪蓄積を疑われ、腹部CT検査で確定診断された内臓脂肪型肥満）をともなったものを肥満症（BMIが $35\text{kg}/\text{m}^2$ 以上は高度肥満症）といい、疾患として治療する必要がある¹⁾。

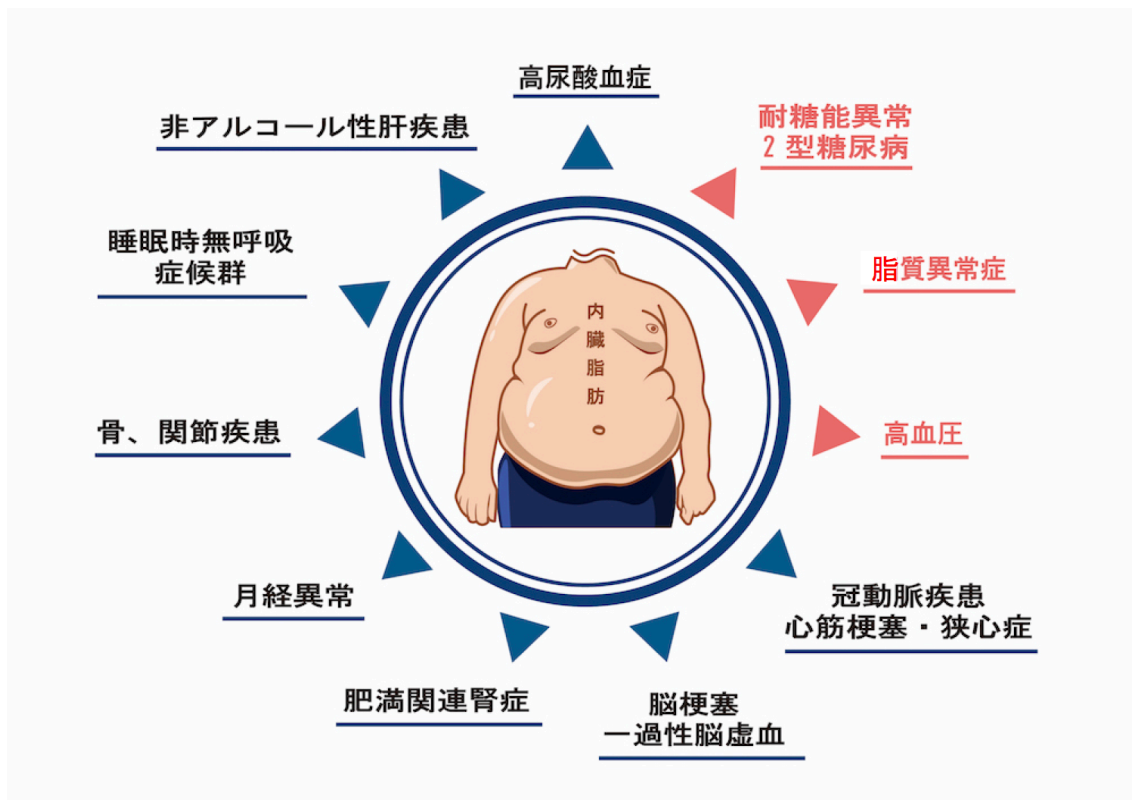


図2 肥満症における健康障害

2 肥満症の内科治療

1) 肥満症の治療指針による治療

肥満症の治療では、減量と健康障害の治療という二つの目的がある。通常の肥満症の体重減少の目安としては、現体重の3% (高度肥満では5~10%)の減量を目安にする。そのために、食事と運動、さらに行動療法を組み合わせた治療が行われる。体重やウエスト周囲長を経時的に測定することによって、自身に現状を理解させることも重要である。治療食としては、標準体重あたり1日20~25kcalを目安とするが、これは後述する基礎代謝量と同程度の設定となる。カロリー制限をするとタンパク質の摂取量が少なくなるので注意が必要であるが、これを補うものとしてフォーミュラ食の利用が考えられる。これは、糖質と脂質を減らし低カロリー時にも十分なタンパク質、ビタミン、ミネラルを摂取できる食事であるが、液体を飲み続けることになるので食事自体に楽しみがなくなるという欠点もある。3食ともマイクロダイエットを使用する完全法では、熱量は522kcalで、糖質41.1g、脂質7.8g、タンパク質60.0gとなる。また、外来でも可能なコンビネーション法は、3食のうち1食をマイクロダイエットにして他を通常の食事で補う。さらに行動療法や運動療法が挙げられるが、詳細はガイドライン¹⁾を参照されたい(図3)。

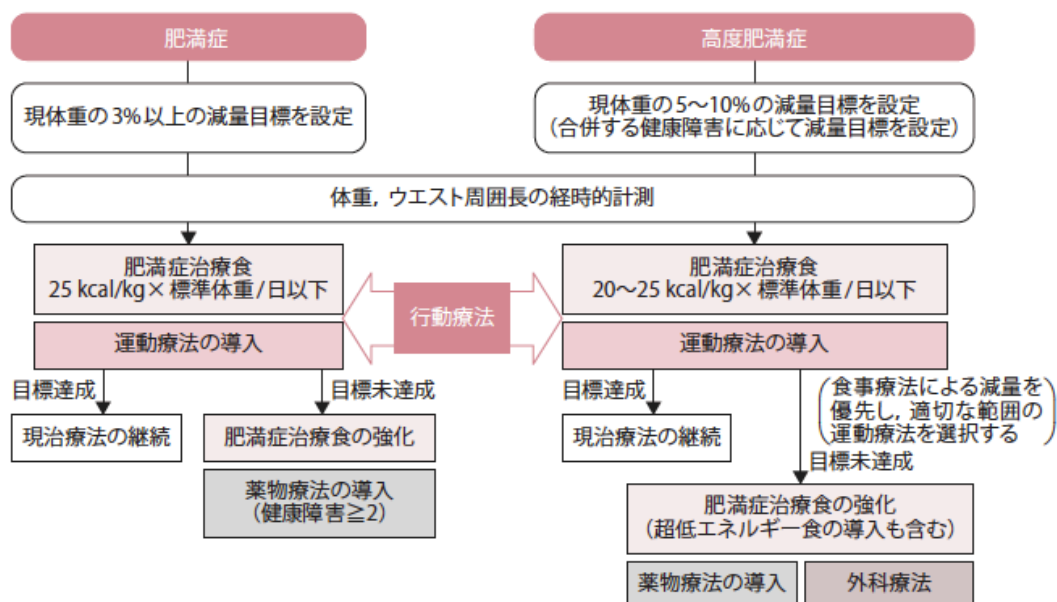


図3 肥満症の治療指針 (文献1より転載)

次に、肥満症の内服治療薬としては、中枢神経に働く薬剤、膵酵素阻害剤、糖尿病治療薬などがある（表1）。この中で、日本で認可されているのはマジンドル（サノレックス）のみで、これはモノアミン再吸収抑制により作用を発揮する。適応としては肥満度+70%以上またはBMI \geq 35kg/m²の高度肥満症例で、食事・運動療法の補助療法として用いる必要がある。また、副作用としては口渇、悪心・嘔吐、便秘などで重篤なものとして依存症や肺高血圧症があるので投与期間も3ヶ月以内とされている。その他、モノアミンに限らず、グルタミン酸系、オピオイド系に作用する薬剤がある。また、糖尿病の治療薬である、GLP-1受容体作動薬やSGLT2阻害薬も糖尿病合併例では使用可能な治療薬である。

表1 肥満症治療に用いられる薬剤

一般名	商品名	作用機序
Mazindol*	Sanorex	モノアミン再吸収抑制
Orlistat	Xenical, Ali	膵リパーゼ阻害薬
Liraglutide	Saxenda	GLP-1受容体作動薬
Phentermine/ Topiramate	Qsymia	モノアミン賦活薬 グルタミン酸受容体拮抗作用
Bupropion/ Naltrexone	Contrave	モノアミン再吸収抑制薬 オピオイド受容体拮抗薬
Phentermine Benzphetamine Diethylpropion Phendimetrazine	Adipex Regimex Tenuate Bontril PDM	モノアミン賦活薬

*日本で認可されている薬剤

2) 総エネルギー消費量とは

二重標識水素水 (¹⁸O, ²H)の摂取により、ヒトが1日に消費する総エネルギー量が測定できるようになった³⁾。総エネルギー量(TEE)は基礎代謝(BMR)、食事誘発性体熱産生(DIT)、運動や運動以外の活動による身体活動によるエネルギー消費(AEE)の総和であるが(図4)、最近の研究では、この値は30~50歳まではほぼ一定でおよそ3,000kcalであり、60歳以降徐々に下降することがわかっている³⁾。したがって、肥満者とそうでない場合とでは何が違うかということ、基礎代謝量は同一であり、運動によるエネルギー消費は一般には少ないので、非運動性熱産生(NEAT)に違いがあることが明らかになっている⁴⁾。すなわち、肥満者ではそうでない場合に比べて座位活動が立位・歩行活動より長いのである(図4)。

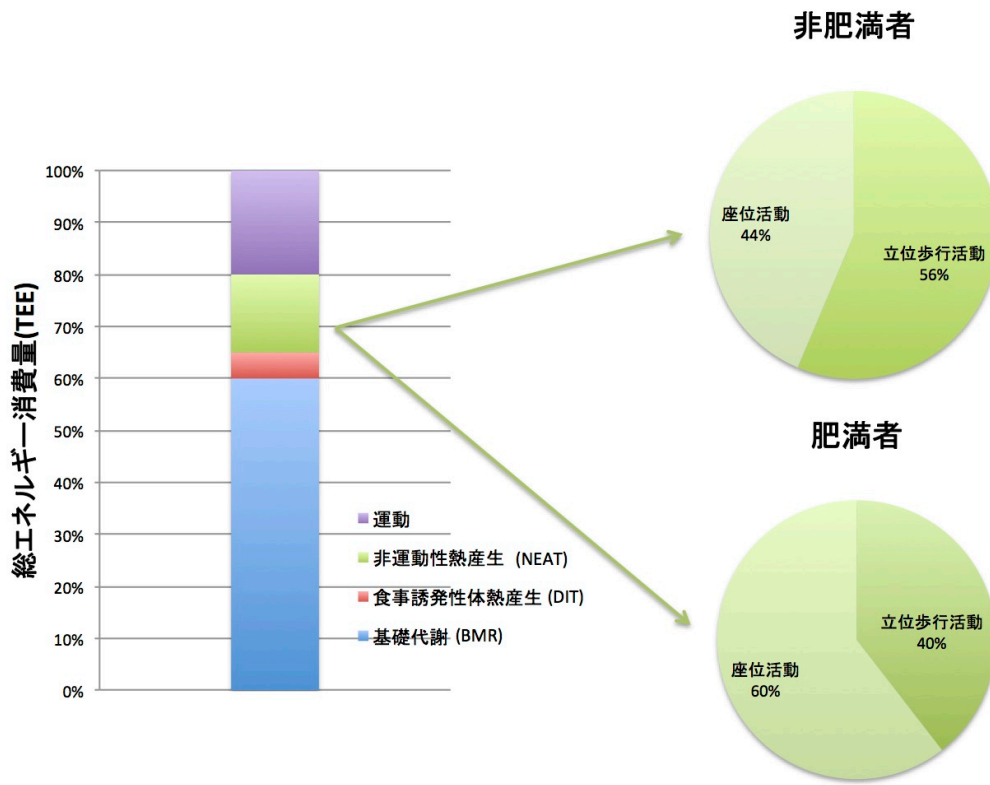


図4 総エネルギー消費量における非運動性熱産生

3) 当院の内科治療

以上を踏まえた上で、当院の肥満症治療は以下のようにおこなっている。

(1) 身体は食べたものでできているという認識を持つ

いうまでもなく、身体は食べたものである (You Are What You Eat)。したがって、食品の質にも注意を払う必要がある。ファストフードや人工調味料が入った加工品、缶ジュースなどは極力避けるようにする。

(2) カロリー制限より糖質制限をする

糖質制限により、中性脂肪の低下がおこるが、極端な制限 (例えばケトン食) はかえって有害である。目安としては、一回の食事の炭水化物 (糖質) として 20-30g、間食に 10g 程度、計 70-100g 程度にする。白いご飯、パン、うどんなどの摂取量はとくに注意する。

(3) 食後血糖を上げない食事法を心がける

例えば、早食いしない、野菜から食べるなど食べ方に注意する

(4) タンパク質と脂肪の制限はしない

これらはむしろ血糖を下げる効果があるので積極的に摂る必要がある。

(5) NEATを増やす努力をする

NEATには、仕事、掃除・洗濯・買い物・料理などの家事、子供の世話、通勤、歩行や階段昇降などがあり、これらを積極的に行えば運動は必ずしも必要ない。

(6) 体重やBMI、体脂肪率などのデータをアプリに入力する

最近では、スマートフォンに健康関連アプリがインストールされているので、体重測定などの値を入力し、グラフ化することで効果を実感できる。糖尿病の治療にもアプリがあるが、これらの積極的な利用も治療効果があると考えられている。

症例1

50歳代の患者で、特定健診で肥満症と診断されたため受診した。BMI 27 kg/m^2 の第1度肥満で、血中コレステロール値が高値であった。上記の治療法（ごはん50g3回で間食は炭水化物10gまで、たんぱく質と脂質の制限なし、食事はゆっくりで野菜などからとる、通勤時に一駅前でおりて歩く、家庭体重計で体重のみならずBMI、体脂肪率、除脂肪体重などを計測し、スマートフォンのアプリに入力するなど）で1年が経過し、約8kgの減量に成功し、血中コレステロール値も正常化した。BMIと体脂肪率の変化は以下のものであった（図5a, b）。

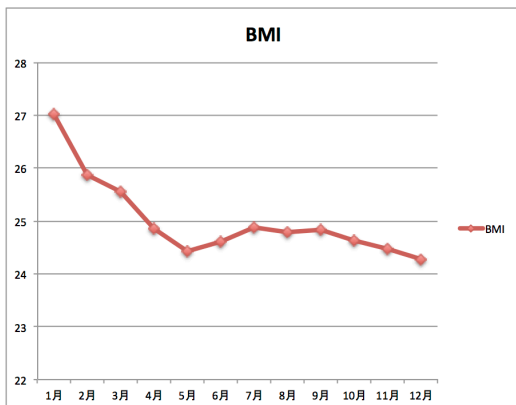


図 5a BMI の推移

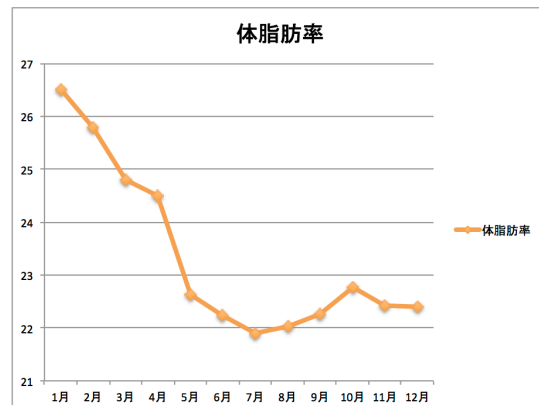


図 5b 体脂肪率の推移

3 肥満症の外科治療

高度肥満(BMI \geq 35 kg/m²)の患者は以下のような状態になり、生活に支障をきたすことも多い。したがって、手術前の減量などが必要になる場合がある。

- (1) 横になって眠れない(体脂肪が横隔膜を挙上してしまう)
- (2) 昼間もウトウトする(肥満低換気症候群)
- (3) 便座が壊れる(現在は力士用の大きなものがある)
- (4) お尻が拭けないので不潔になりやすい
- (5) 皮膚疾患として黒色表皮種、間擦疹、皮膚線状などがある
- (6) 電話ボックスに入れない(現在は携帯電話がある)
- (7) CT検査が受けられない(現在は可能な機種がある)
- (8) 手術ベッドに乗れない、昇降ができない

1) 手術適応

日本肥満治療学会のガイドライン⁵⁾によれば、肥満症治療の手術適応は以下の(1)～(3)のようになる。

- (1) 18歳から65歳までの1次肥満症患者で、6ヶ月以上の内科的治療が無効
- (2) 減量目的(Bariatric Surgery)の場合は、BMI \geq 35kg/m²
- (3) 肥満関連疾患治療目的(Metabolic Surgery)の場合は、BMI \geq 32kg/m²で、糖尿病かそれ以外の2つの合併疾患がある

一方、保険診療が適応される場合の基準はさらに厳しく、上記の(1)、(2)の1次性肥満であっても、次のうち1つ以上の合併疾患があることが条件となっている。それらは、糖尿病、高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群である。また、(3)に相当する場合でも、BMI \geq 32.5 kg/m²であり、HbA1cが8.5%以上の糖尿病があり、以下のうち1つ以上の合併症が条件になっている。それらは、収縮期血圧が160mmHg以上の高血圧、LDL140mg/dl以上、またはNon HDL 170mg/dl以上の脂質異常症、AHI \geq 30の重症な閉塞性睡眠時無呼吸症候群である。

2) 開腹手術から腹腔鏡下手術へ

減量目的の手術には、大きく分けて流入路障害手術(一度に食べられなくする手術)と吸収障害手術(栄養素を吸収する小腸をバイパスさせる手術)とがある。流入路障害としての最初に試みられたのが顎間固定である。文字通り、針金で上顎と下顎を固定し

てしまい、食べられなくするという酷い治療だが、1本欠けた歯の隙間から食事をして
いる患者がいたのを覚えている。吸収障害手術では小腸を完全にバイパスさせる方法が
あったが、栄養失調で死亡してしまうことがわかり、回腸末端の1m くらいは残すよう
になった。私が肥満外科手術に携わっていた1990年代では、開腹下にルーワイ胃バイ
パス術 (RYGB) (図6) や垂直胃離断形成術 (VBG) (図7) が行われていた。

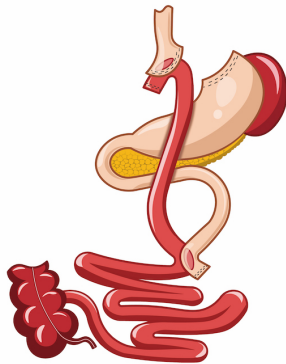


図6 ルーワイ胃バイパス術 (RYGB)



図7 垂直胃離断形成術 (VBG)

高度肥満患者は、皮下脂肪も厚く、時に10cmほどにもなるので、開腹や閉創にも工
夫を要する。また、原則は横切開であり、皮膚の切開を大きくしても腹腔内は視野が悪
く特殊な開創器も必要であった。2000年代に入って腹腔鏡下手術が普及したことによ
り、減量外科手術も胃の低侵襲手術として次第に行われるようになった (図8) ⁶⁾。

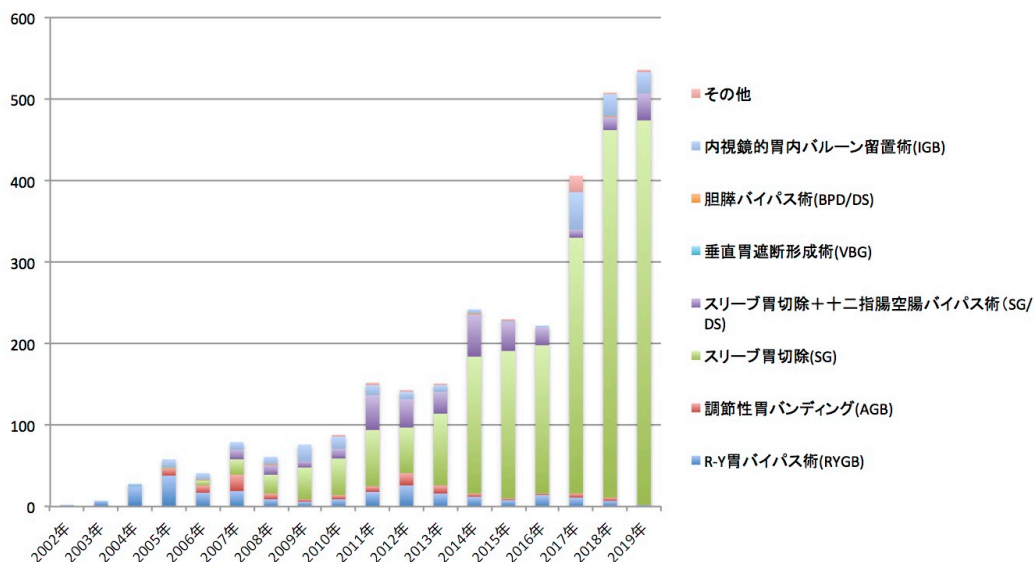


図8 腹腔鏡下手術の推移

当初は、流入路障害手術として胃噴門部にバンドを巻く調節性胃バンディング法 (AGB)や、吸収障害手術として RYGB が行われた。一般的に単純な流入路障害手術は食べ方を覚えてしまうとリバウンドしてしまう。また、RYGB も残胃が残ることにより、胃がんへの対応や胆道系の検査や処置ができない。そのため、これら 3 つの手術法 (RYGB, VBG および AGB)は今ではほとんど行われていない。現在では、胃の大弯側を切除する袖状胃切除術 (SG) (図 9)、バイパス手術として袖状胃切除+十二指腸バイパス術 (SG+DS) (図 10) が行われている。とくに SG は、流入路障害手術ではあるが、胃の大弯側にある、食欲を促すホルモンであるグレリンの分泌細胞を切除することになるので、長期的な減量効果が期待できる。また、2014 年の保険収載も後押しして、急速に症例数が増えている。



図 9 袖状胃切除術 (SG)

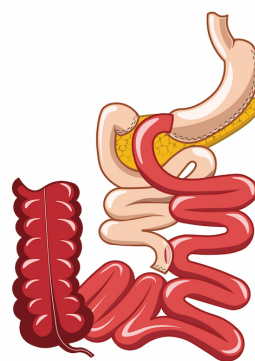


図 10 袖状胃切除+十二指腸バイパス術 (SG+DS)

3) 周術期管理

手術前に合併疾患があるときはある程度コントロールする必要があり、術前体重を減らしてから手術に望むこともある。手術前のシミュレーションとして、手術台が何キロまで耐えるかの確認や、麻酔時の体位 (図 11) を取ってみることも重要である。当時所属していた大学病院では、ドイツ Getinge 社の手術台 (Maquet) を使用していた。これは現在では最大荷重が 380kg あり、高度肥満患者にも十分耐えうるものである。麻酔時の体位 (RAMP 法) は挿管がスムーズにでき、術中管理をする上で重要である。肥満患者では機能的残気量 (FRC) が気道閉塞容量 (CC) を下回るので無気肺を防ぐ必要がある。術中は過剰輸液にならないよう、標準体重で輸液量を決める。また、術中は静脈血栓塞栓症予防のために下肢の間歇的な空気加圧 (図 12) を行う。術後もファウラー位をとるが、あまり傾けすぎるとベッドからずりおちて引き上げるのに人手がかかる。また、ポータブルレントゲン写真が撮れずに困った記憶がある。



図 11 術中体位



図 12 逐次型空気圧式マッサージ器（メドマー®DVT-2500 日東工器）

4) 術後合併症

術後合併症で最も多いのは、創部に関するもので、脂肪融解により死腔ができることにより血腫や膿瘍をきたすことがある。これが長期化すると、腹壁癒痕ヘルニアとなり修復術が必要になる。また、手術部位の出血や縫合不全は時として重篤な合併症に進展することがある。さらに、無気肺や、静脈血栓塞栓症の発生も危惧されるが、早期離床させることが最も重要である。腹腔鏡下手術は、術後の創痛も少なく術後管理においてもメリットがある。

症例 2

50 歳代の患者で、10 年ほど前に高度肥満のために腹腔鏡下スリーブ切除術を受けたが、術後合併症で腸閉塞をきたし開腹手術をおこなった。体重減少は、手術後の一時的なもので、リバウンドをきたし、糖尿病、腎臓病、脂質異常症は軽快していない。数年前からみられた、腹壁癒痕ヘルニア（心窩部と臍部）根治目的で入院となった。手術は、腹腔鏡下腹壁癒痕ヘルニア根治術⁷⁾を行ったが、メッシュの固定はダブルクラウン法にてタッカーを用いた。

5) 外科治療の成績

肥満症に対する外科治療の意義としては、単に減量にとどまらず、それともなう延命効果、2 型糖尿病治療の面で長期的に見ても内科的治療よりすぐれていることが明らかになりつつある^{8),9)}。

(1) 体重減少

高度肥満症の治療として内科的治療がよいのか外科的治療が良いのかという研究が、スウェーデンで行われた Swedish Obese Subjects (SOS) study である⁸⁾。この研究では、4,047 名の高度肥満患者を外科治療群と内科治療群にわけ、前向きに平均して 10 年余りフォローアップされた。その結果、内科的治療群では、14 年で体重変化はほとんど見られなかった（±2%未満）のに対し、外科治療群では 10 年後には体重減少率で 14~25% (RYGB 25%, VBG16%, AGB14%)、15 年後には体重減少率で 13~27% (RYGB27%, VBG18%, AGB13%)であった（図 13）。このことより外科治療の方が減量効果も良好なことがわかるが、手術方法の中では吸収障害手術（RYGB）の方がより強い効果が得られることがわかる。また、両群間において、死亡率は外科治療群の方が有意に低値であった（HR:0.76, 95%CI:0.59-0.99, $p=0.04$ ）。

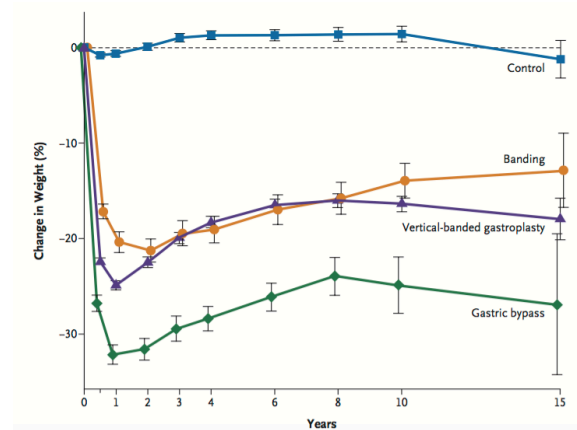


図 13 内科治療と外科治療の長期成績（文献 8 より転載）

(2) 糖尿病の治療効果

米国のSchauerらの報告⁹⁾では、150名(年齢20~60歳, HbA1c>7.0%, BMI:27~43 kg/m²)を内科治療強化群と外科治療群にランダム化した。その結果、治療開始5年におけるHbA1c \leq 6.0%であった患者の割合は、内科治療強化群では5%であったのに対し、RYGB 29%、SG23%と、外科治療群のほうが有意に高かった($p<0.05$)。このように、肥満症にともなう2型糖尿病の治療においても、外科治療は効果的であった。

3 チーム医療

肥満症治療の内科的治療の原則は、肥満度に応じた認知行動療法が基本となる。すなわち、患者の食事、運動などのライフスタイルをチェックし、行動目標(減量目標、運動量の目標、生活習慣の改善など)を設定し、それをセルフモニタリングしながらみずからフィードバックし、それをもとに治療する側が介入効果を評価し、さらなる目標につなげていく。これに関わる職種としては、内科系・外科系(肥満外科)の医師のみならず、看護師、MSW、管理栄養士、理学療法士、臨床心理士など多職種の連携が必須である(図14)。これらの職種の間で診療情報を共有するが、最終的に治療の方針を決定するのは医師の役割になる。

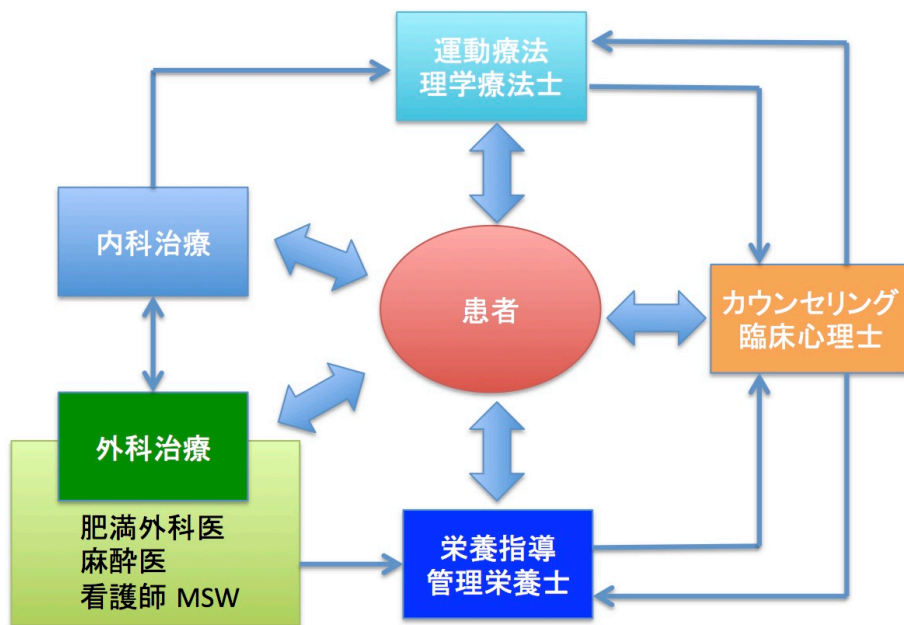


図14 肥満治療におけるチーム医療

4 胃を電氣的に刺激する

摂食行動の制御には、腸と脳の相互作用が重要であることが明らかになってきている¹⁰⁾。すなわち、腸管からの消化管ホルモン（CCK, グレリン, PYY, GLP-1 など）や消化管から脳に向かう求心性神経（迷走神経）が脳の視床下部（恒常性）や高次の食欲調節をおこなう大脳辺縁系（嗜好性）に関与している。絶食のあとやストレス後に炭水化物を求める行動なども、脳内の特定の部位と神経路が働いて嗜好性につながっている。

胃の幽門洞を電氣的に刺激（Gastric Electrical Stimulation, GES）して順・逆蠕動をおこし摂食障害を起こさせる方法が病的肥満の治療法として試みられてきた。これらの方法は、胃の刺激を高周波で連続的、あるいは食事の時だけに幽門洞に留置した二つの電極で行うものだったが、期待された減量効果は得られなかったものの、血糖降下作用があることが明らかになった^{11), 12)}。

一方で、十二指腸潰瘍の治療として幽門洞切除に加え幹迷切（迷走神経を本幹で切離するもの）をおこなった患者で、食欲低下と体重減少をきたすということは経験的に知られていた¹³⁾。先の VBG の際に幹迷切を加えた場合に体重減少が多かったとの報告もあったが、症例数が限られていた¹⁴⁾。

迷走神経切離は侵襲をとまなうものなので、これを電氣的に刺激することで同様の効果を得る臨床試験（ReCharge study）が Maestro RC2 device (VBloc, EnteroMedics 社) (図 15) を用いて行われた。その結果、12 ヶ月の時点で機械留置と刺激を行った群（VBloc）の体重減少率(%EWL)は 24.0 であったのに対し、シャム手術（機械留置のみ）では 15.9 であり、有意差を認めた ($p=0.002$, t-test)^{15), 16)}。この機械を用いた日本での臨床試験も近々開始される予定であり、肥満症治療の新しい展開が期待される。

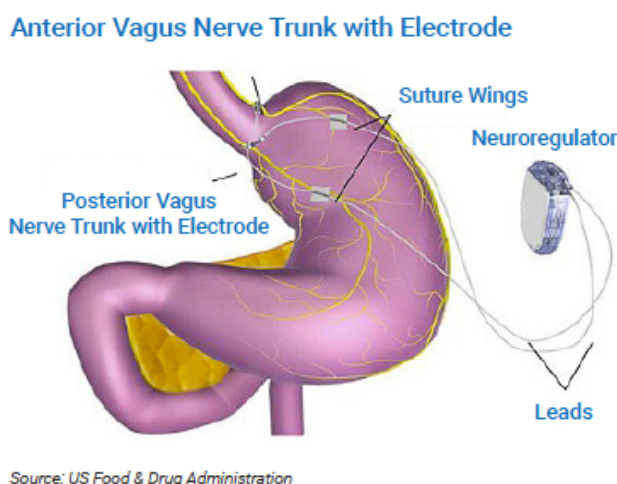


図 15 迷走神経刺激装置 (EnteroMedics 社)

グラフィックデザイン (図 1, 2, 6, 7, 9, 10) MIJE luv crafts

文献

- 1) 日本肥満学会編 肥満症診療ガイドライン 2016 ライフサイエンス出版
- 2) 国民栄養・健康調査 厚生労働省 2019年
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>
(cited 2021/12/31)
- 3) Pontzer H, et al. Daily energy expenditure through the human life course. *Science*. 373:808-812, 2021
- 4) Levine JA, et al. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science*. 307:584-586, 2005
- 5) 日本肥満症治療学会肥満外科治療ガイドライン策定委員会 日本における高度肥満症に対する安全で卓越した外科治療のためのガイドライン 2013年
- 6) 日本内視鏡外科学会学術委員会 内視鏡外科手術に関するアンケート調査 (第15回集計結果報告) 日本内視鏡外科学会 東京 2021年
- 7) Matsui H, et al. New method of laparoscopic ventral hernia repair with double circumferential transfascial sutures. *Tokai J Exp Clin Med*. 34:8-11, 2009
- 8) Sjöström L, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med*. 357:741-52, 2007
- 9) Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 376:641-51, 2017
- 10) Clemmensen C, et al. Gut-brain cross-talk in metabolic control. *Cell*. 168:758-774, 2017
- 11) Shikora SA, et al. Implantable gastric stimulation for the treatment of clinically severe obesity: Results of the SHAPE trial. *Surg Obes Relat Dis*. 5(1):31-37, 2009
- 12) Busetto L, et al. Impact of the feedback provided by a gastric electrical stimulation system on eating behavior and physical activity levels. *Obesity*. 25(3):514-521, 2017

- 1 3) Gortz L, et al. Truncal vagotomy reduces food and liquid intake in man. *Physiol and Behav.* 48(6):779-781,1990
- 1 4) Kral J, Paez W, Wolfe BM. Vagal nerve function in obesity: Therapeutic implications. *World J Surg.* 33(10):1995-2006, 2009
- 1 5) Shikora SA, et al. Sustained weight loss with vagal nerve blockade but not with sham: 18-month results of the ReCharge trial. *J Obesity.* Article ID 365604:1-8, 2015
- 1 6) Apovian C, et al. Two-year outcomes of vagal nerve blocking (vBloc) for the treatment of obesity in the ReCharge Trial. *Obes Surg.* 27(1):169-176, 2017

本稿は、第73回TA講演会「肥満症の治療」の内容に加筆、修正したものです。

©Kawasaki Takatsu Shinryo-jyo, All rights reserved.

(V2.0 2022/01/06, revised in 2022/06/01, 2023/05/30)