トピックス

Ⅲ. 肥満症とその合併症

4. 肥満症と血管合併症

岸田 堅

要 旨

肥満，なかでも内臓脂肪の過剰蓄積状態は，内臓脂肪細胞が肥大化するといった単なる形態学的異常のみならず，生体のエネルギー過剰状態に基づき血圧異常，脂質および糖代謝の異常を起し，またアディポサイトカインの分泌異常といった質的異常によって，動脈および静脈などの動脈硬化性・血栓性の血管合併症を引き起こす肥満症という疾患として捉えることができる．本稿では，肥満症と血管合併症の関連性とその対策を概説する．

〔日内会誌 100：958～965，2011〕

Key words 内臓脂肪，全身血管病，保健指導，アディポサイトカイン

はじめに

現在，わが国の死亡原因別数では，第二位の心疾患および第三位の脳疾患を合わせると第一位の癌に匹敵する．その原因として，欧米化スタイルへの生活習慣の変化（過栄養・運動不足）による肥満人口の急増が背景にある．平成10年度厚生科学健康科学総合研究事業「日本人のBMIに関する研究」研究班の報告で，日本人は欧米人に比して肥満度が高くなっても軽度の肥満でも疾病が合併しやすい民族であることが明らかとなっている．CTスキャンによる脂肪分布の解析より，内臓脂肪蓄積型肥満が，心血管疾患と関連することが明らかとなった．その後，心血管疾患保有者の解析により，肥満度よりも

脂肪分布，内臓脂肪の蓄積状態が病態に重要であるという「内臓脂肪症候群」が提唱された．これを現在，「メタボリックシンドローム」と呼称し近年注目されている．この疾患は，マルチブルリスクファクター症候群の一つであるが，偶然にリスクが集簇したのではなく，上流に共通の発症基盤をもつ一つの疾患単位として捉え，内臓脂肪の減量によってリスクの軽減を図り，心血管疾患を予防するといった疾患概念である．2005年に内臓脂肪蓄積を必須項目とするわが国独自のメタボリックシンドロームを定義し，内臓脂肪を減少させることで心血管疾患を予防するという目的を明確にした．この概念は，実地医家で広く汎用されるべき疾患概念である．

大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学

Obesity : Progress in Diagnosis and Treatment ; Topics, III. Obesity and its Complications ; 4. Obesity and its vascular complication.

Ken Kishida : Department of Metabolic Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan.

図 1. BMIと各疾患における死亡相対危険度の関係 (文献1)

1. 肥満，メタボリックシンドロームと血管合併症

多くの疫学研究から，肥満は糖尿病・耐糖能異常，高血圧，高コレステロール血症や低HDLコレステロール血症を合併し，虚血性心疾患の発症および重症化に関与することが明らかになった。米国100万人を対象とした前向きコホート研究によると，心血管疾患による死亡の相対危険度は，BMIの増加とともにJ字型を示すことが

表 1. 肥満症に伴う血管合併症

動脈硬化性疾患	脳梗塞（アテローム血栓性・ラクナ）
	頸動脈狭窄症
	狭心症
	大動脈瘤
	大動脈狭窄症（Leriche症候群）
	腎硬化症
	末梢動脈硬化症
血栓性疾患	脳塞栓症
	心筋梗塞
	深部静脈血栓症
	肺塞栓症

明らかとなった(図1)¹⁾。また，肥満者は，動脈硬化性疾患のみならず，静脈血管症（深部静脈血栓症など）や心筋梗塞（急性冠症候群）などの血栓性疾患の頻度も高く，その機序としては，肥大化した脂肪組織による血管圧迫などの物理的要因のみならず，血液凝固系の異常などの関与が考えられている（表1）。

フラミンガム研究において，肥満は心血管疾患の独立した冠危険因子であり，男女ともに若年期以降の体重増加により心血管疾患のリスクが増加した²⁾。また，肥満は血管内皮機能低下の独立した危険因子であり，血管機能異常を呈している。とくに，皮下脂肪よりも内臓脂肪の蓄積が，脂質代謝異常，インスリン抵抗性・耐糖能異常，高血圧，血液凝固異常などを惹起しやすいことが明らかとなった。さらに，フィンランド研究において，内臓脂肪蓄積が冠動脈硬化に関係していること³⁾や，わが国の松澤らの虚血性心疾患患者の脂肪分布の検討において，内臓脂肪蓄積は，肥満の有無に関わらず高率に耐糖能異常，脂質異常症，高血圧などの冠危険因子を複数合併すること（マルチプルリスクファクター症候群），また内臓脂肪を減少させることで冠危険因子を減少させ心血管疾患を予防する「内臓脂肪症候群」概念が誕生した⁴⁾。この疾患概念を背景に，2005年 内臓脂肪蓄積を上流に動脈硬化危険因子を複数もつ疾患単位としてわが国独

トピックス

自に「メタボリックシンドローム」が定義された。

心血管疾患の予防医学の観点から、多くの対象者の中から効率良く内臓脂肪の減量指導を行う対象を抽出するため絞り込む対象を明確にする必要があった。著者らは、厚生労働省「内臓脂肪研究班」として全国人間ドック健診施設の1万名以上の検討（VACATION-J研究）において、各項目の分布に影響を受けない絶対評価を用いて解析すると、年齢、性別、肥満度に関わらず肥満関連心血管リスク数の平均が1個以上に相当するCTスキャンで測定した内臓脂肪面積は、100 cm²であることを明らかにした⁵⁾ (図2)。この結果は、内臓脂肪を減少させることで効率よく危険因子を減少させ得る内臓脂肪が関与する対象（内臓脂肪面積100cm²以上）と関与しない対象を層別化することで効率的な保健指導対象者を抽出することができるようになったと考える。

2. わが国におけるメタボリックシンドロームと心血管疾患の疫学研究

肥満と血管合併症の関連においては、肥満度（BMI）よりも脂肪分布、特に内臓脂肪の蓄積に着目したメタボリックシンドロームと心血管疾患の研究が多く行われている。しかし、海外で行われたメタボリックシンドロームと心血管疾患の疫学研究において、メタボリックシンドロームに関してNCEP-ATP III（内臓脂肪の蓄積は診断項目に含まれるが必須項目ではない）の診断基準を用いた報告が多く、約5～12年の観察期間においてメタボリックシンドロームは心血管疾患の発症を約2～3倍上昇させる心血管リスク因子であることが示されている⁶⁾。わが国におけるメタボリックシンドロームと心血管疾患の関係に関する代表的な追跡調査として、久山町研究、端野・壮瞥町研究および吹田研究がある（表

2)^{7,8)}。いずれのコホート研究においても、メタボリックシンドロームは、心血管疾患のリスクを1.3～2.2倍上昇させることが明らかとなり、メタボリックシンドローム概念は心血管疾患の一次予防を行う上で重要であることを示した。

また、冠動脈形成術治療を受けた連続748名の日本人（男性651名、女性97名）を非糖尿病（DM）非メタボリックシンドローム群、DMのみ群、メタボリックシンドロームのみ群（AHA/NHLBI変法基準）、糖尿病兼メタボリックシンドローム群の4群に分けて、心血管疾患の生存フリー曲線を比較検討した。非DM非メタボリック群に比して、メタボリックシンドロームのみ群は18年後ハザード比2.1（95%信頼区間[1.3～3.5]、 $p=0.002$ ）、糖尿病・メタボリックシンドローム群はハザード比1.9（95%信頼区間[1.2～3.0]、 $p=0.008$ ）であり、心血管疾患二次予防においてもメタボリックシンドローム概念は重要であることを示した。

各疫学調査の成績は、日本人にとってメタボリックシンドロームは心血管疾患の重要な危険因子であることを示し、心血管疾患の一次および二次予防策を考える上では重要な疾患概念であることを示唆している。ただし、これらコホート研究は、内臓脂肪の蓄積状態を必須項目としたわが国独自のメタボリックシンドローム診断基準を必ずしも用いた調査ではないことに留意する必要がある。

3. メタボリックシンドローム概念を用いた保健指導・“Hokenshido”

実際、内臓脂肪を減量指導することによって心血管疾患イベント発症を予防できるのである。メタボリックシンドローム概念に基づいた保健指導を行っている疫学研究・尼崎（内臓脂肪）研究がある。兵庫県尼崎市において、働き盛り世代（平均年齢45歳）の市職員が、現職

図 2. 内臓脂肪面積と平均肥満関連心血管リスク（わが国のメタボリックシンドローム診断基準に準ずる）数の関連性 A. 男性全例, D. 女性全例, B. 55 歳未満男性, C. 55 歳以上男性, E. 55 歳未満女性, F. 55 歳以上女性, G. 非肥満男性 (上段) 肥満男性 (下段), H. 非肥満女性 (上段) 肥満女性 (下段) (文献 5)

中に心血管疾患（脳血管疾患・心疾患）イベントを発症し死に至るケースが毎年数名続いていた。その詳細な分析の結果、生活習慣病を有する者が多数存在することが明らかとなった。そこで、多人数集団を対象とした極めて効率的な

ハイリスクグループを抽出する手法である内臓脂肪症候群（現在のメタボリックシンドローム）の概念を全国に先駆けて導入した保健指導を開始した。その結果、心血管疾患イベント死を減少させることに繋がった。

トピックス

図 2. 続き

表 2. わが国におけるメタボリックシンドロームと心血管疾患イベント発症の関連（文献 7 および 8 参照）

		端野・壮瞥町研究	久山町研究	吹田研究
対象者数		男性 808 名	2,452 名（男性 1050 名 女性 1402 名）	5,332 名（男性 2,492 名 女性 2,840 名）
対象者		40 歳以上	40 歳以上	30 歳～ 79 歳
追跡期間		6 年	14 年	12.5 年
エンドポイント				
心血管疾患（ハザード 比[95%信頼区間]）	男性	2.2[1.1-4.3], p=0.019	1.9[1.3-2.6], p<0.01	1.3[1.0-1.9], p=0.080
	女性		1.7[1.2-2.4], p<0.01	2.2[1.3-3.7], p=0.003
参考文献		Takeuchi H, et al. Hypertens Res. 28 : 203-208, 2005	Ninomiya T, et al. Stroke. 38 : 2063-2069, 2007	Kokubo Y, et al. Hypertens Res. 31 : 2027-2035, 2008

保健指導は、毎年定期健診の結果を説明することである。これは、対象者が自ら理解し行動変容に繋がる最も重要な指導である。従来から多くの施設で汎用されている「経年票」に加えて、尼崎では独自に「構造図」と呼ぶ動脈硬化に関わるリスクや現在の血管の傷みの程度を示す「“Where am I?” chart」を用いて自ら理解し行動してもらう保健指導を行っている(図 3)⁹⁾。

この保健指導介入研究では、一年間の経過のなか内臓脂肪が減少すれば心血管リスク保有数が減少し、アディポネクチンの血中濃度が上昇

することが明らかとなった。また、保健指導前の時点で内臓脂肪が蓄積している群（内臓脂肪面積 100 cm² 以上）のなかで、毎年の保健指導で内臓脂肪の減量に成功した群は、減量が不成功であった群に比して、4 年間の観察期間中、有意に心血管イベント発症を抑制し得た(図 4)¹⁰⁾。つまり、内臓脂肪蓄積者を抽出し内臓脂肪を減量することが、動脈硬化性心血管イベント発症の抑制に繋がることが明らかになった。

「早世、障害の予防のために」(ハイリスク)

内臓脂肪から始まる生活習慣病を防ごう!

治療中の疾患は□の中に「治」が入っています。点線枠は精密検査。結果値が基準値を超えている場合は色が付いています。

4 5 6 7 8 9

危険度

図 3. 健康診断結果表「構造図」: “Where am I?” chart (文献 9)

4. 肥満症、内臓脂肪の蓄積状態の心血管疾患予防対策

内臓脂肪の過剰蓄積によって心血管危険因子が集積している場合は、個々の危険因子への治

療のみにとらわれることなく、危険因子の改善を目指し内臓脂肪を減少させるために、可能な限り、非薬物療法（食事および運動療法）を行うのが基本である。大切なことは、まず患者自身が内臓脂肪の蓄積状態、メタボリックシンドロームは動脈硬化を促進し、最終的には心血管

トピックス

図 4. 4 年間フォローアップ期間中における内臓脂肪面積増減と累積心血管イベント発症率 (尼崎内臓脂肪研究) (心血管病 7 名, 脳血管病 5 名) (文献 10)

図 5. 心血管疾患のリスクファクター集積 (マルチプルリスクファクター) 例における内臓脂肪蓄積の有無による層別化評価法を用いた効率的な心血管病の予防対策

疾患に至るハイリスク状態であることを理解することである。その上で、減量つまり内臓脂肪軽減を図ることが重要であると認識してもらうことである。減量治療は、体重およびウエスト周囲径の数値目標を設定し、個人の生活習慣調査の結果によりその特徴を把握した上で、対象者が納得してライフスタイル変容を行える食事および運動療法、個人の行動療法を、ある期間

を目安に治療効果を評価し目標を再検討する必要がある。

一方、内臓脂肪の蓄積が主要因でなく心血管危険因子が集積している場合、例えば、痩せ型の高血圧でHDL-Cが低い例、家族歴などを有するインスリン分泌不全を主体とした糖尿病に高血圧を合併している例などは、各危険因子に対し特異的な手段を行う必要がある。必要以上の食事制限を行うと、栄養バランスを崩し健康障害をきたす可能性もあり、むしろ各疾患に対し積極的な薬物治療が必要となることがある。

このように、内臓脂肪の蓄積状態を把握することを基盤としたメタボリックシンドローム概念の確立によって、心血管リスク保有者を内臓脂肪の過剰蓄積状態の関与と非関与で層別化して評価することで、より効率的な心血管疾患の予防対策を講ずる意義が明確化したと考える(図5)^{8, 11)}。

5. メタボリックシンドロームと全身血管病

メタボリックシンドロームは、心血管疾患以外に慢性腎臓病、末梢動脈疾患や腹部動脈瘤などとの関連も報告されている⁶⁾。糖尿病、脂質異常症、高血圧症などのアテローム血栓症イベントのリスクを有する患者を対象とする国際前向き研究「REACH Registry」において、実に全体の15.9%が全身血管の複数カ所に病変(脳血管・冠動脈・末梢血管疾患)を起こしていることが明らかとなった。しかし、メタボリックシンドロームを全身血管病として捉え、その対策に関して確立したものは未だない。

大阪大学医学部附属病院では、糖尿病・メタボリックシンドローム対策の拠点となる、国立大学初の「糖尿病・メタボリックステーション」という各科連携のもとトータルケアを行うチーム医療の場を2008年に発足させた。この医療現場では、内臓脂肪量、アディポサイトカイン(アディポネクチンなど)の評価に加え、低侵襲、反復可能な血管内皮機能検査(エンドパッド)および全身血管エコー検査による血管機能・動脈硬化を評価し、さらに必要時には脳血管や冠動脈の精査を行い早期に血管障害を把握し心血管疾患のイベント発症を予防することを目的として行っている。また、心血管疾患の一次・二次予防目的のためにコメディカルとともに患者自らの行動変容を促すよう個別指導を行っている。今後、これら取り組みの成果が待たれる。

おわりに

心血管疾患イベント発症の予防対策は、心血管疾患保有者を内臓脂肪蓄積状態の関与する者と関与しない者に層別化し、全身の血管障害の

現状を把握した上で、自ら生活を見つめ直す機会を与えることが重要である。これら医療を行うためには、これら概念を熟知した保健師を含めた医療スタッフと充実した現場が全国各地に必要であり今後の課題であろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Calle EE, et al: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 341: 1097-1105, 1999.
- 2) Hubert HB, et al: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67: 968-977, 1983.
- 3) Jousilahti P, et al: Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation* 93: 1372-1379, 1996.
- 4) Matsuzawa Y, et al: Visceral fat accumulation and cardiovascular disease. *Obes Res* 3: 645S-647S, 1995.
- 5) Hiuge-Shimizu A, et al: Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (The VACATION-J study). *Ann Med* 2010 in press.
- 6) 脇野 修, 伊藤 裕: メタボリック症候群と心血管疾患, 新・心臓病診療プラクティス 14 心血管イベントのリスクファクターとその管理. 文光堂, 86-95.
- 7) 清原 裕: メタボリックシンドロームと心血管病の疫学. *Pharma Medica* 27(8): 23-26, 2009 メディカルレビュー社.
- 8) 岸田 堅, 船橋 徹: 内臓肥満と心血管疾患, 新・心臓病診療プラクティス 14 心血管イベントのリスクファクターとその管理. 文光堂, 2009, 80-85.
- 9) 野口 緑: メタボリックシンドロームのマネジメント: 実践と実績 自治体での取り組みと実績. *Pharma Medica* 27(8): 49-55, 2009 メディカルレビュー社.
- 10) Okauchi Y, et al: 4-year follow-up of cardiovascular events and changes in visceral fat accumulation after health promotion program in the Amagasaki Visceral Fat Study. *Atherosclerosis* 2010 in press.
- 11) Kishida K, et al: Visceral adiposity as a target for the management of the metabolic syndrome: A Japanese perspective. *Ann Med* 2011 in press.