



蓼科高原で有名な
ニセアカシア・フリーシア

メタボの本質と治療について

（脂肪肝の診断 ～ メディカルダイエットまで）

内科診療部長・高崎健康管理センター長
矢島義昭

① メタボリック症候群とは

肥満（内臓肥満）を背景に

糖尿病

高血圧

脂質代謝異常

2つ以上の症状が一度に出ている状態。
単に**メタボ**とも言われる。

→ 動脈硬化が進行して、**心筋梗塞、脳梗塞**を引き起こす

メタボリック症候群の定義の変遷

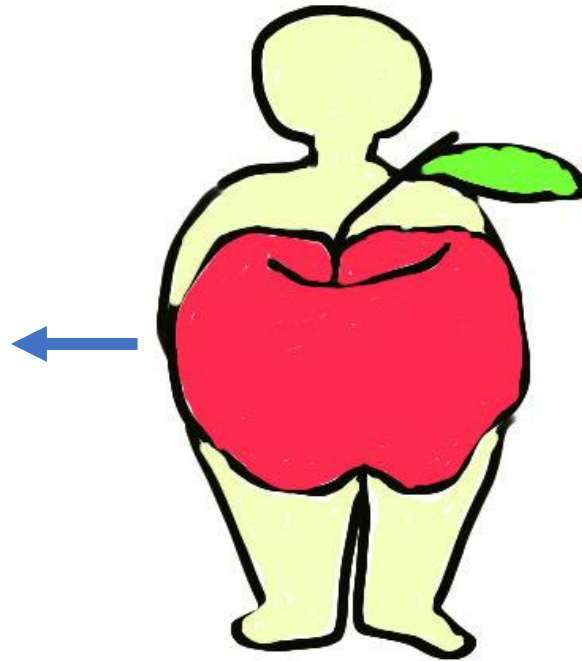
シンドロームX (Reaven、1988)	シンドロームX plus (Zimmet、1990)	死の四重奏 (Kaplan、1989)	インスリン抵抗性 症候群 (De Fronzo、1991)	内臓脂肪症候群 (Matsuzawa、1987)
インスリン抵抗性 高インスリン血症 耐糖能異常 高VLDL血症 低HDL-C血症 高血圧症	インスリン抵抗性 高インスリン血症 耐糖能異常 高VLDL-TG血症 低HDL-C血症 高血圧症 上半身肥満 高尿酸血症 運動不足 加齢	上半身肥満 耐糖能異常 高TG血症 高血圧症	肥満 高インスリン血症 2型糖尿病 高血圧症 動脈硬化性疾患 脂質代謝異常  インスリン抵抗性こそがメタボの本質 (インスリンが効きにくい状態)	内臓脂肪蓄積 耐糖能異常 高脂血症 高血圧症

(石神真人、松澤佑次：日本臨床 61 (Suppl)：241-246；2003)

内臓脂肪型

皮下脂肪型

メタボリック症候群



りんご型
(男性に多い)

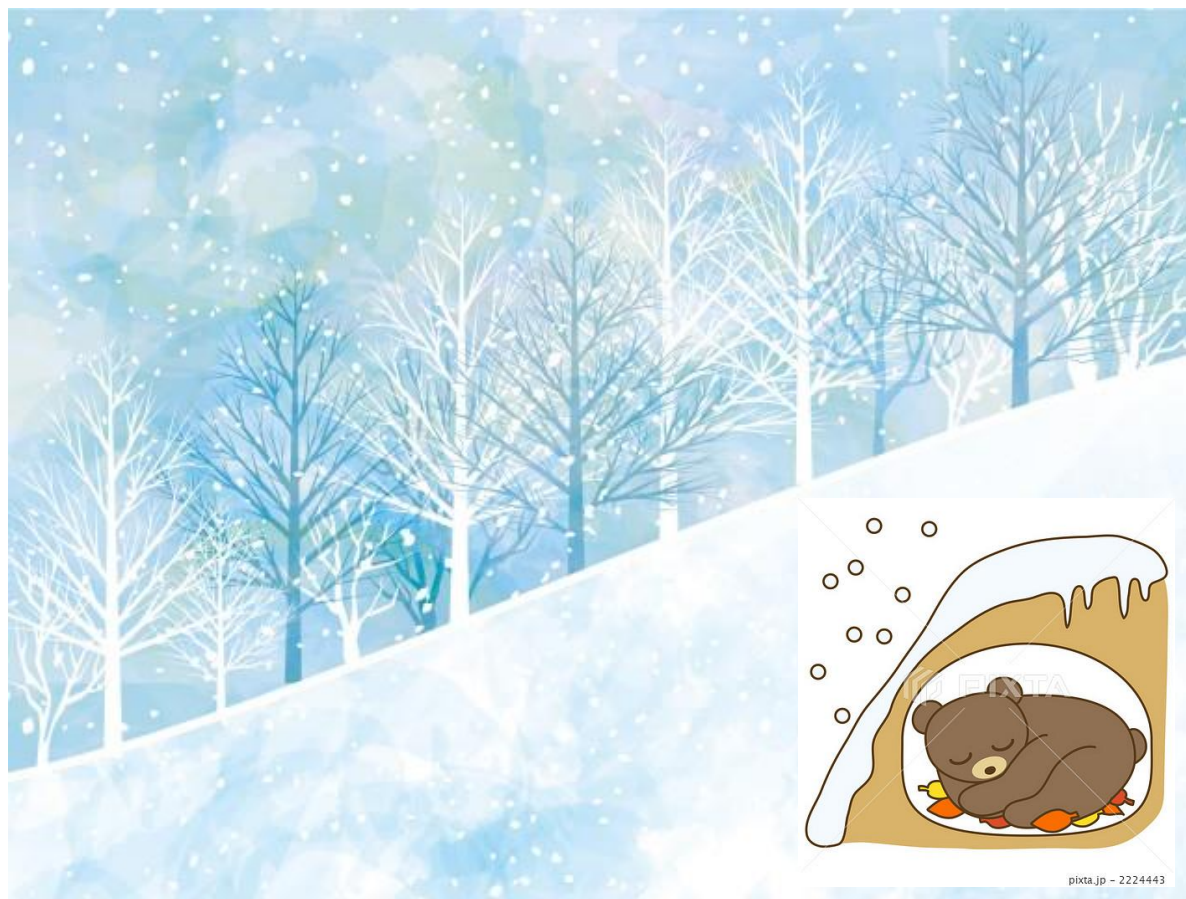


単純肥満

なし型
(女性に多い)

② 肥満とは（脂肪組織とは何か）

地球上の 哺乳類が冬の餌の少ない時期 を、
飢え死にしないで乗り切るために、夏の餌の豊富な時期に
脂肪組織にカロリーを蓄えておくという進化の結果



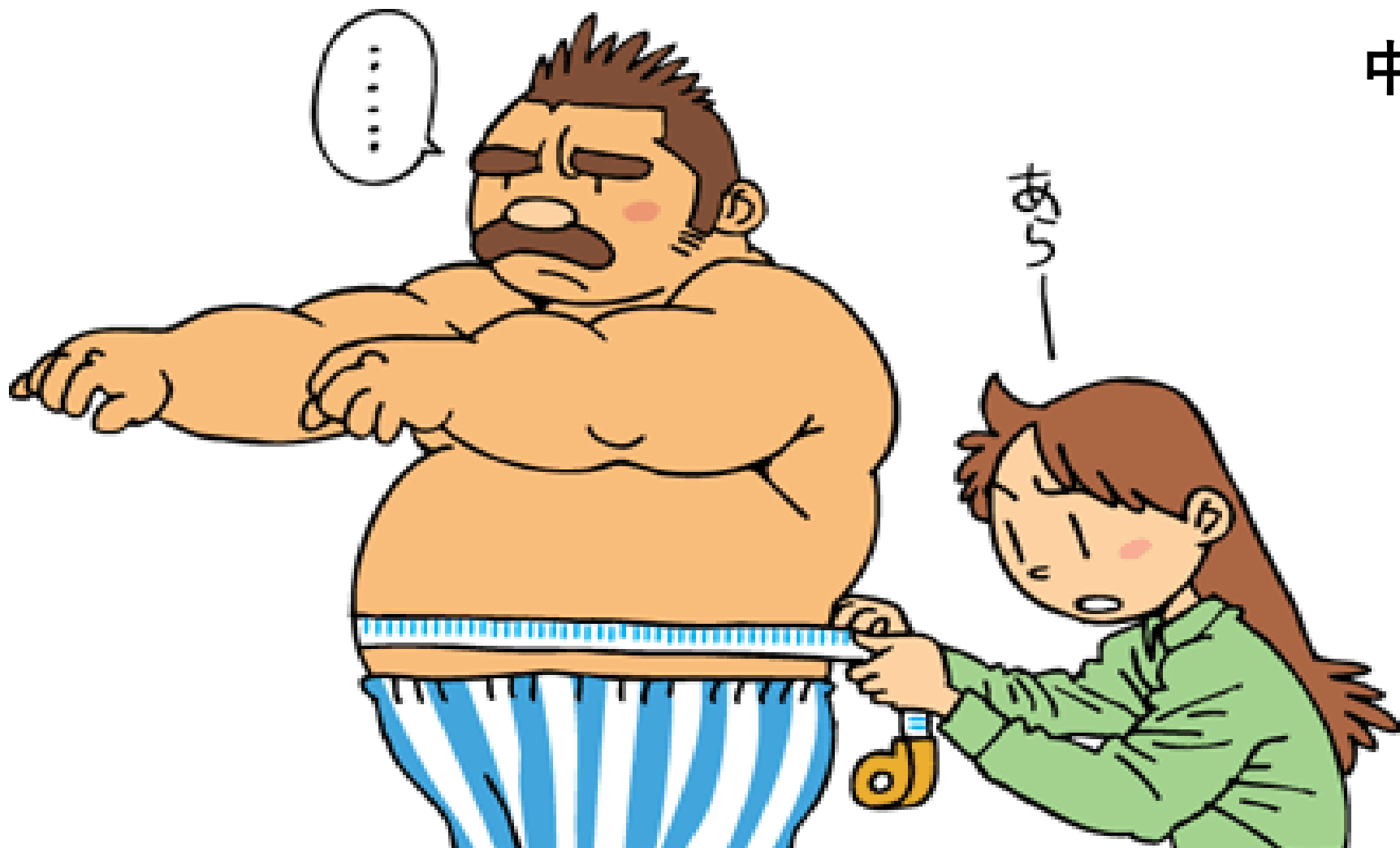
人類は飢えから解放され、

先進国は**飽食の時代**を迎えた



メタボの出現

現在の先進国では、普通に生活しているようになります



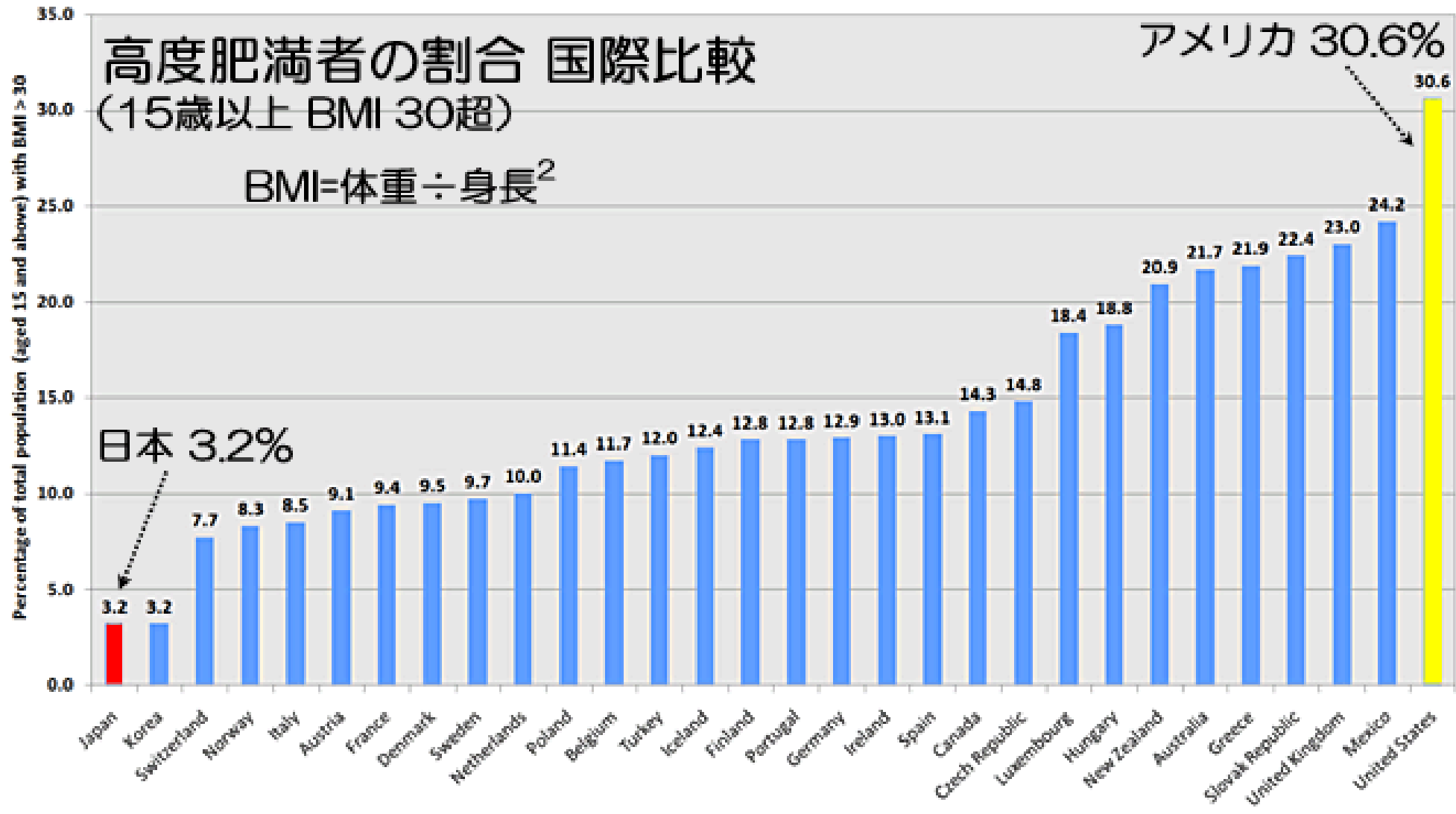
中年太りではなく

メタボ

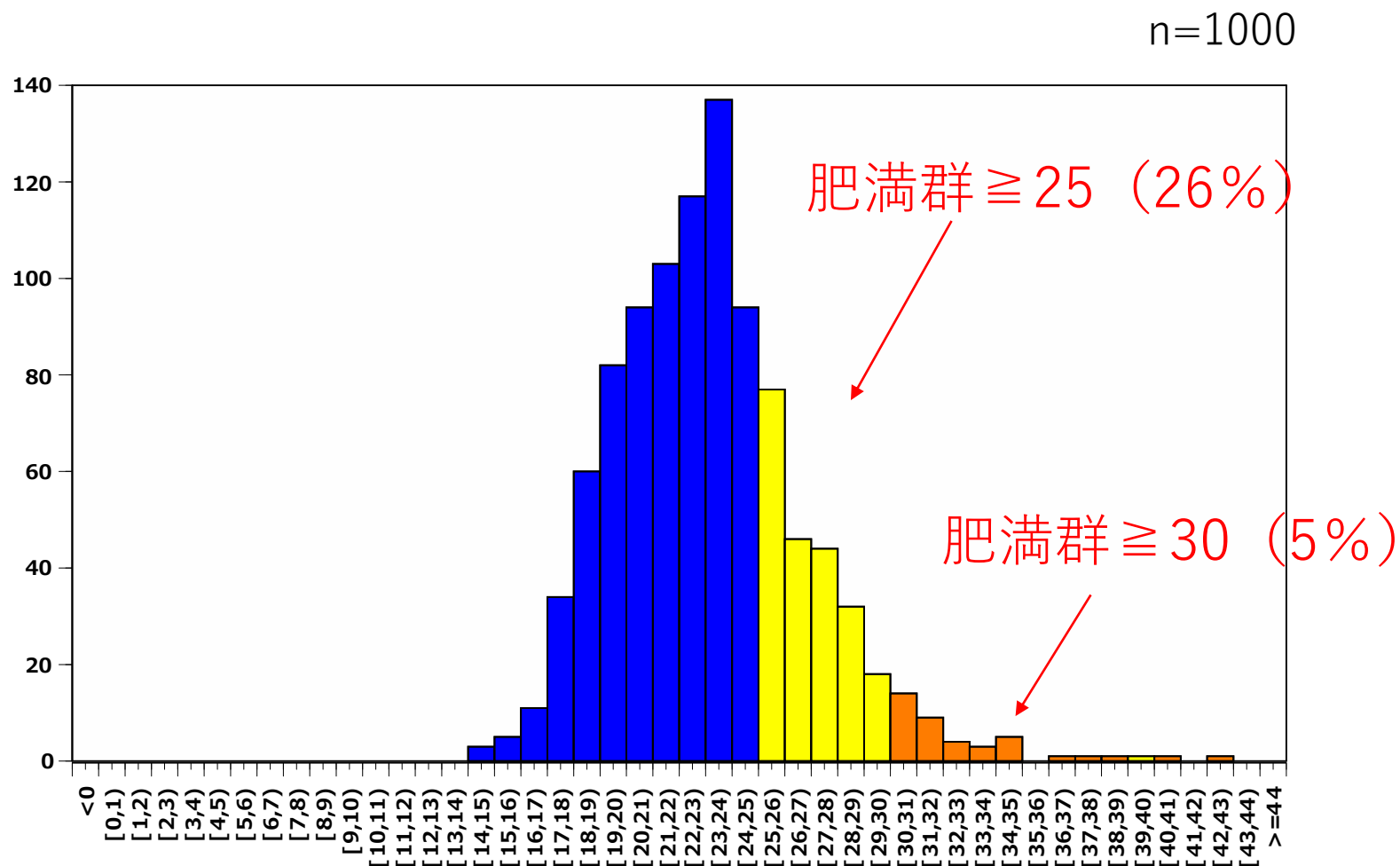


心筋梗塞をもたらす
怖い病気

海外での肥満の定義は BMI $\geq$ 30 である
(日本では BMI $\geq$ 25)

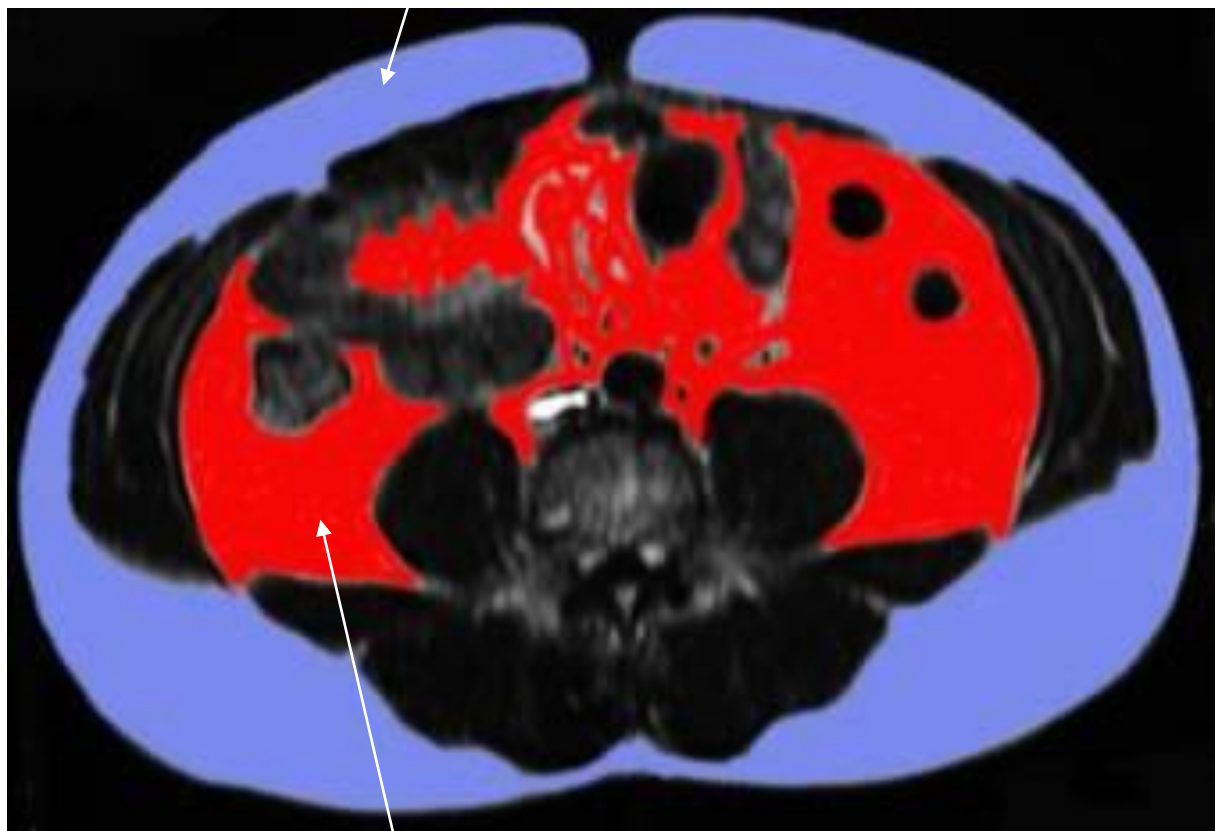


当院ドックでの肥満者の割合



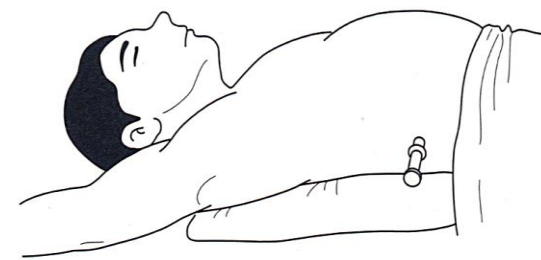
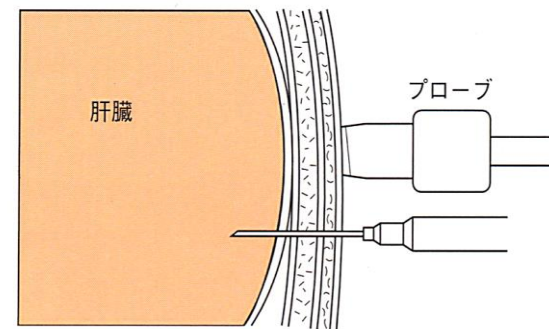
体内で脂肪の蓄積する部位は3か所

① 皮下脂肪



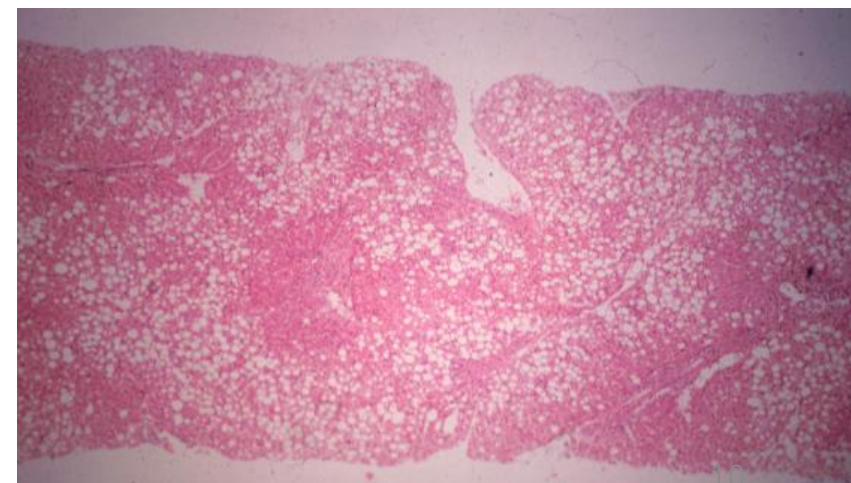
② 内臓脂肪

肝生検



③ 脂肪肝

フォアグラ状態の肝臓



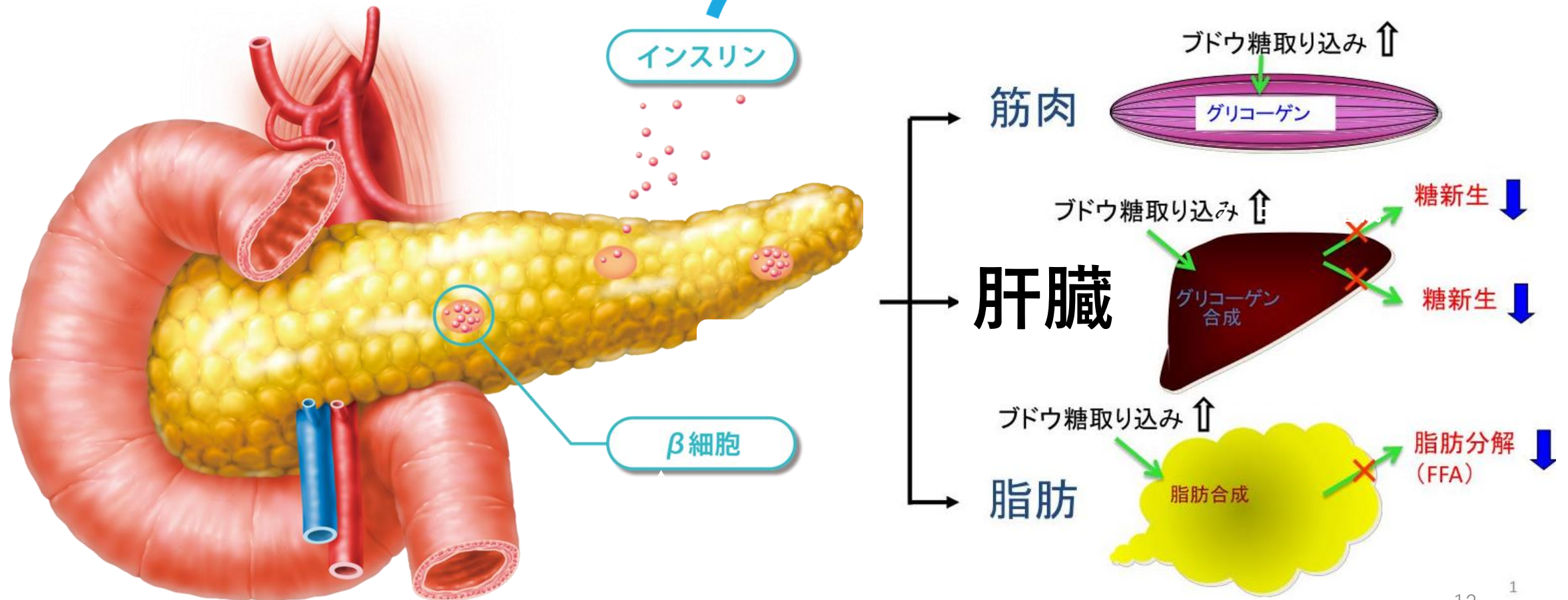


コニファーの仲間でもっとも人気のある “ホプシー”

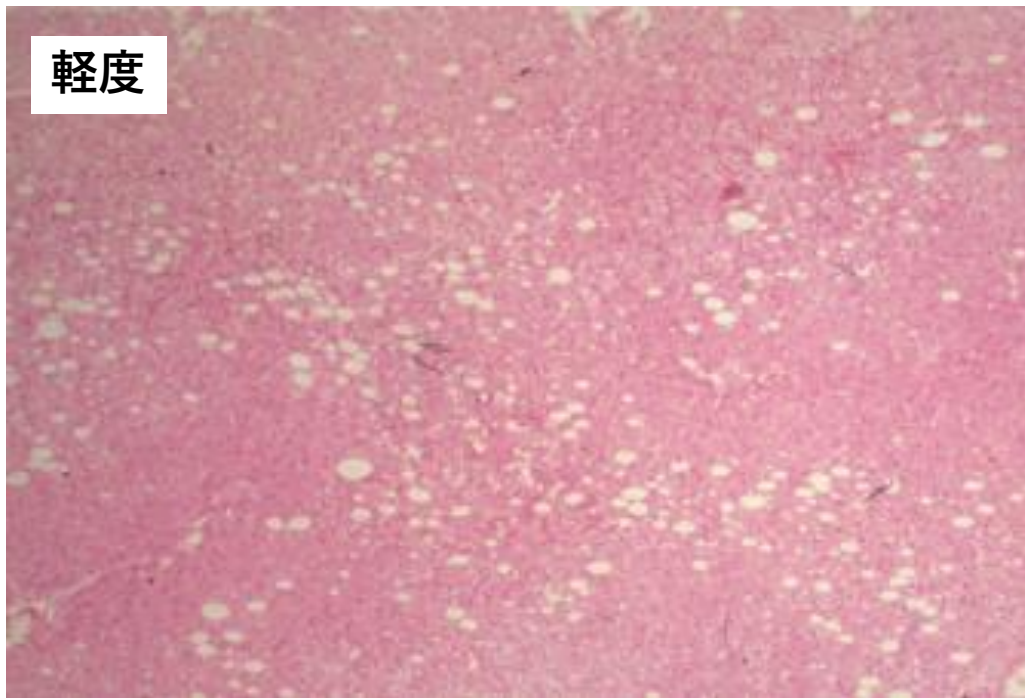
③ インスリン分泌とインスリン抵抗性

糖尿病三大合併症

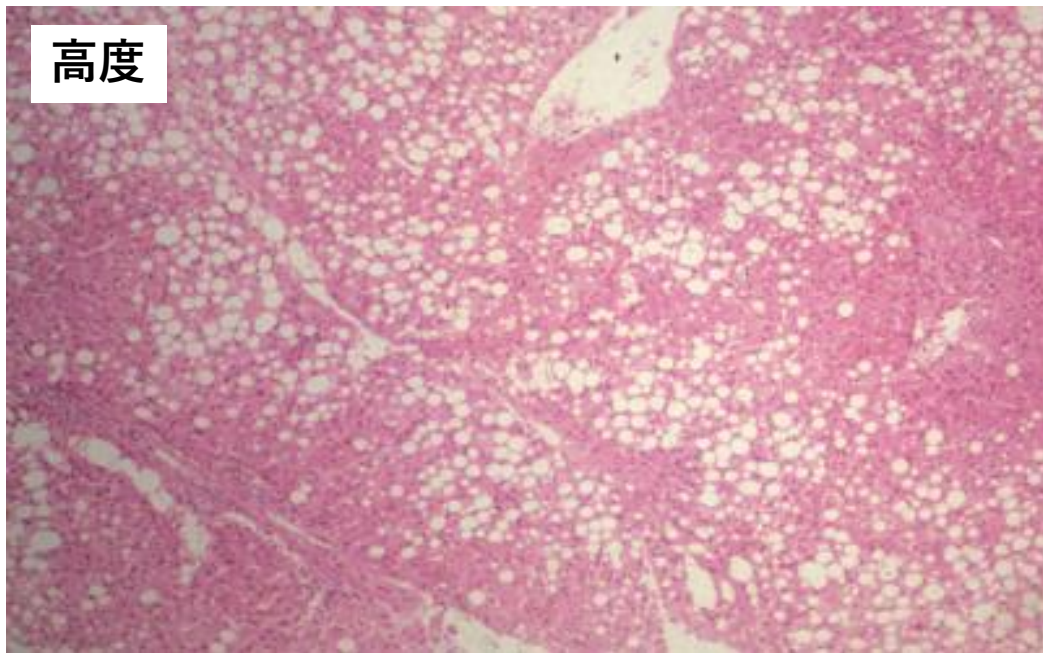
インスリンの三大標的臓器



軽度



高度



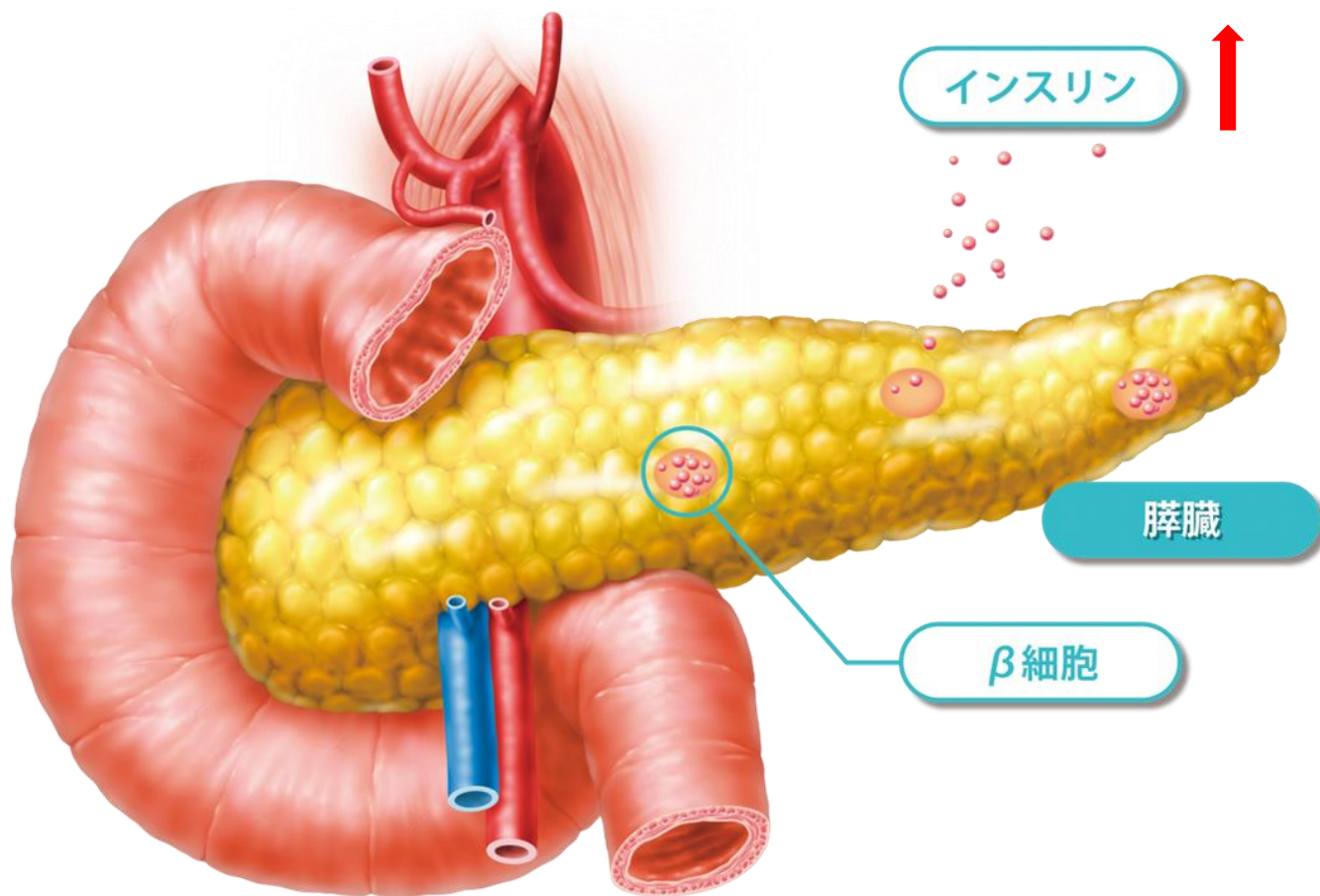
脂肪肝の悪化

多量の脂肪が邪魔をして
ブドウ糖をグリコーゲンに
変換できなくなる



インスリン抵抗性の増大

糖尿病三大合併症



肥満



脂肪肝



インスリン抵抗性増大



高インスリン血症



β細胞の疲弊



インスリン分泌の低下



糖尿病の発症

④ インスリン抵抗性と脂肪肝

皮下脂肪 < 内臓脂肪 < 脂肪肝



インスリン抵抗性と密接に関係

Fatty liver has stronger association with insulin resistance than visceral fat accumulation in nonbese Japanese men J Endocrine Society 2019 from 順天堂大学

非肥満の日本人男性において、脂肪肝は内臓脂肪よりインスリン抵抗性に強く関係している

キーワード

ライフスタイル

運動療法

食事療法

日本人では、内臓脂肪がそれほど多くなくとも、脂肪肝があると、血糖を下げるインスリンの効きが悪くなるインスリン抵抗性が起こりやすいことが、順天堂大学の研究で明らかになった。

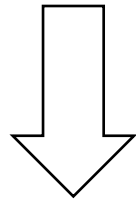
肥満でなくとも、内臓脂肪や肝脂肪の蓄積があると、2型糖尿病などの代謝異常になりやすい。内臓脂肪だけでなく脂肪肝を改善する取り組みが必要であることが示された。



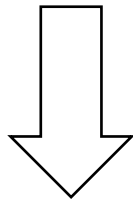
日本人はBMI25未満でも代謝異常が起こりやすい

内臓脂肪が蓄積しておらず肥満でなくとも、脂肪肝があると筋肉のインスリン抵抗性が起こり、2型糖尿病などの代謝異常になりやすいことが、順天堂大学大学の研究で明らかになった。脂肪肝がある人には筋肉のインスリン抵抗性を改善するウォーキングなどの運動が勧められるという。

隠れ脂肪肝が増えている



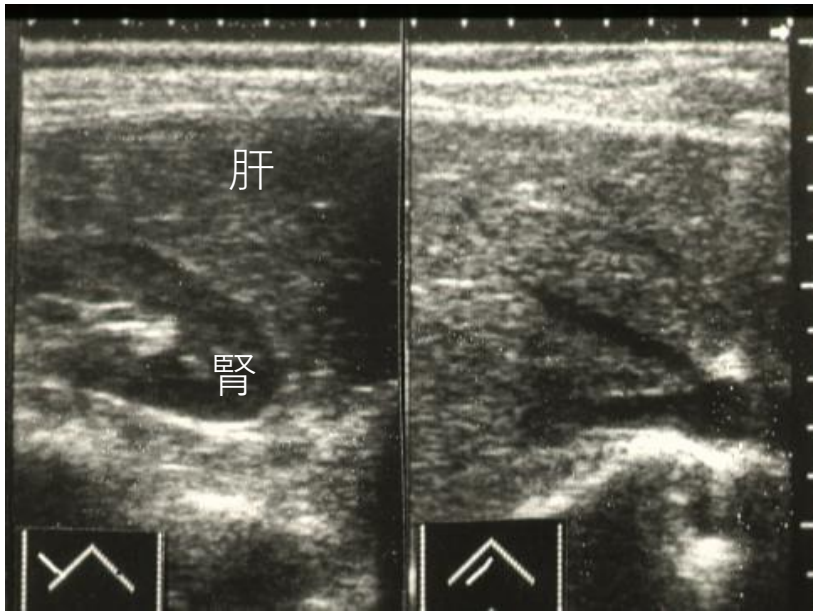
Non-obese (非肥満者)に見られる脂肪肝



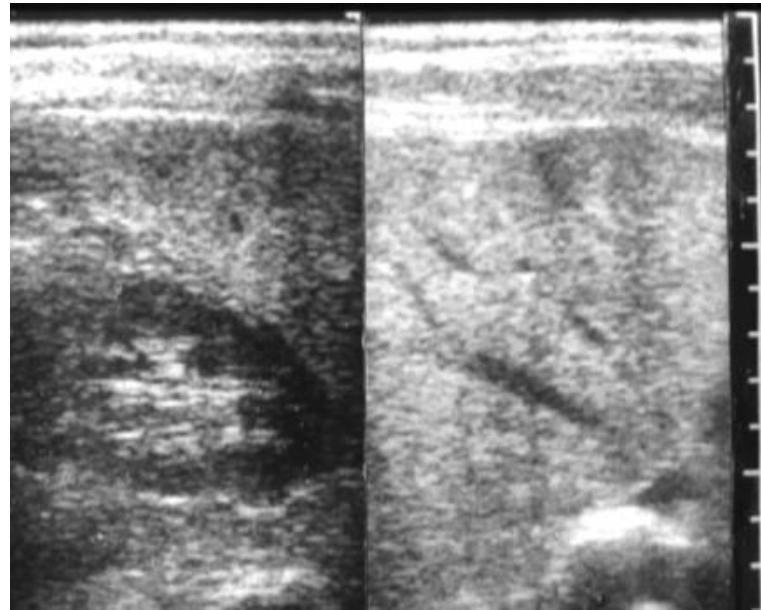
インスリン抵抗性が上昇している

⑤ 脂肪肝の診断 (矢島の基準)

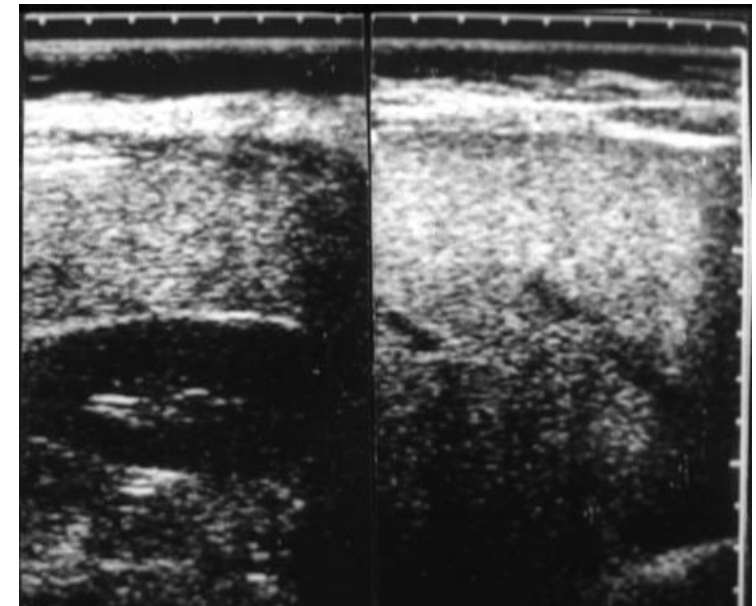
脂肪肝の超音波診断基準としての肝腎コントラスト



正常例



中等度脂肪肝



高度脂肪肝

Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the **liver-kidney contrast** (肝腎コントラスト)

Y Yajima, K Ohta, T Narui, R Abe, H Suzuki, M Ohtsuki (東北大学消化器内科)

PMID: 6220488 DOI: 10.1620/tjem.139.43

Free article

Abstract

In order to investigate the reliability of ultrasonography in the diagnosis of fatty liver, retrospective evaluation was made of abdominal echograms in 45 patients with various diffuse liver diseases who underwent liver biopsy within 2 weeks after the ultrasound study. Instead of the well-recognized but subjective diagnostic criterion, i.e. the bright liver pattern, liver-kidney contrast is proposed as a new criterion. The liver-kidney contrast is based on the brightness of the liver in comparison to the renal parenchyma where fatty change seldom occurs. Combination of this liver-kidney contrast with two other well-known ultrasonographical findings of fatty liver, vascular blurring and deep attenuation, enables us to grade fatty change semiquantitatively. When fatty change of over 30% in the hepatic lobule was adopted as the definition of fatty liver, the satisfaction of both liver-kidney contrast and vascular blurring presented an ultrasound diagnostic criterion for fatty liver, with sensitivity of 83%, specificity of 100%, and an accuracy of 96%.

The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a **meta-analysis**

From: [Eur Radiol. 2011 January; 21\(1\): 87-97.](#)
Published online 2010 July 31. doi: 10.1007/s00330-010-1905-5
[Copyright/License ▶](#) [Request permission to reuse](#)

メタ解析とは、複数の研究の結果を統合し、より高い見地から分析すること

Table 1

Patient and design characteristics of 46 papers included

Study	Technique	Design ^a	No of patients analysed (m/f)	Patient spectrum (n)	Time interval between reference test and index test
Yajima 1983	US	P	45 (ND/ND)	10 fatty liver; 8 chronic/acute hepatitis; 17 cirrhosis; 1 PSC; 9 other	≤14 days
Korte 1986	US	P	100 (67/33)	Suspected liver disease: alcohol abuse, diabetes, obesity	Mean 1.9 weeks
Savarymuttu 1986	US	P	85 (ND/ND)	50 ALD; 12 active hepatitis; 2 CPH; 3 PBC; 2 cryptogenic cirrhosis; 7 other; 4 normal	≤28 days
Lossner 1988	US	P	187 (ND/ND)	Suspected liver disease	Mean 11 days
Joseph 1991	US	P	50 (ND/ND)	30 ALD; 5 chronic persistent/reactive hepatitis; 4 cryptogenic cirrhosis; 2 PBC; 9 other	0 days
Caturelli 1992	US	P	35 (21/14)	Suspected liver disease	Unclear
Hulcrantz 1993	US	P	83 (47/36)	45 fatty liver; 14 cirrhosis; 11 chronic inflammation; 13 other	0 days
Dietrich 1998	US	P	68 (40/28)	HCV	Unclear

当院での健診受診者において (1000名の無作為抽出より)

1/5人

肥満者 (BMI $\geq$ 25) 23.5%

肝障害 (ALT > 30 IU/L) 22.6%

脂肪肝 (NAFLD) 17.2%

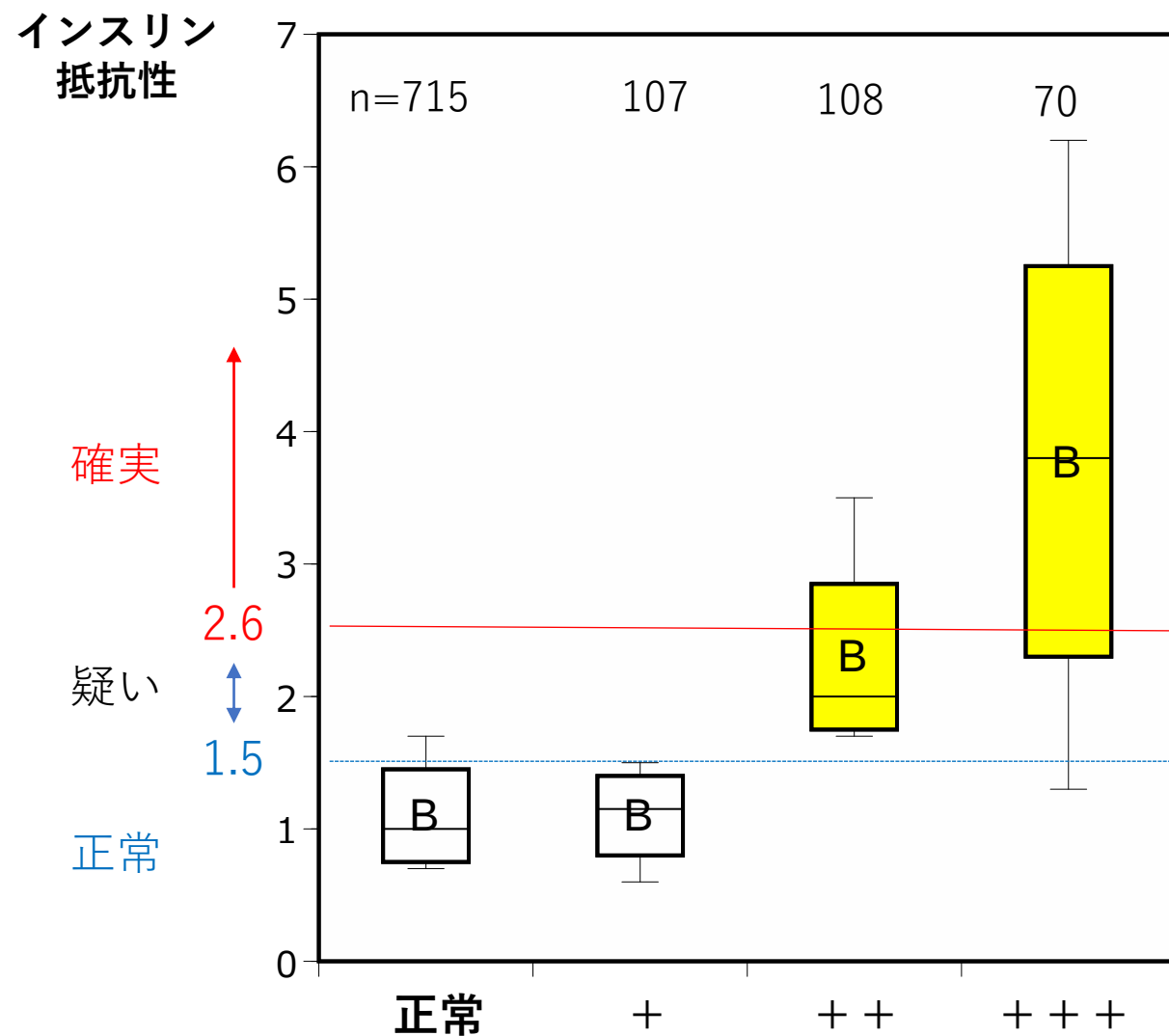
→ 先進国では20%前後で一致

脂肪肝以外の肝障害の原因としては
肝炎ウイルス 保菌者
アルコール性肝障害

1.5%

3.5%

脂肪肝におけるインスリン抵抗性の分布（人間ドックでの成績）



矢島の基準で高度脂肪肝であれば
インスリン抵抗性は確実となる

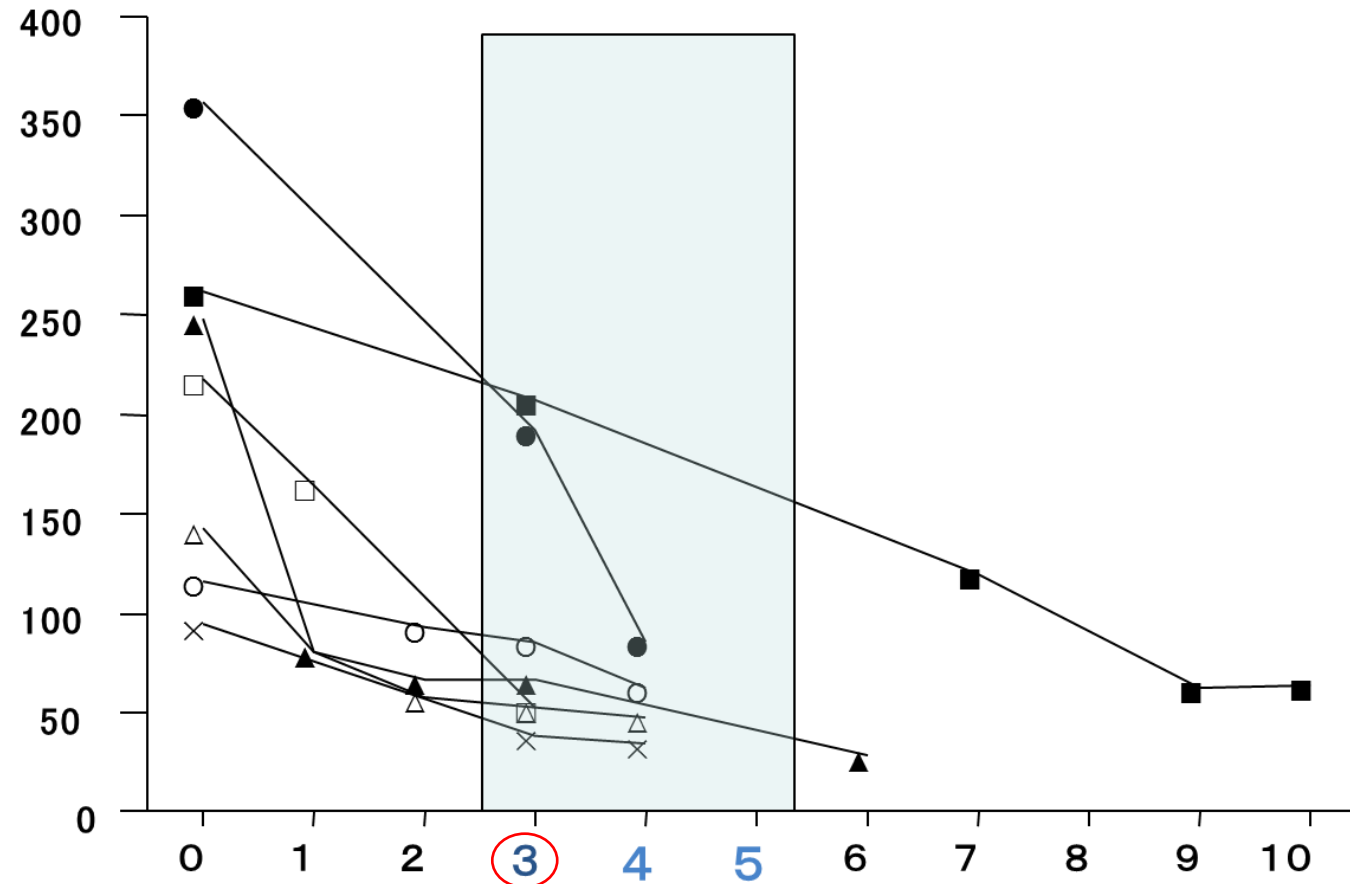


判定D1として積極的に減量を指導

減量に伴う GPT の改善経過

(仙台市立病院での NASH 例)

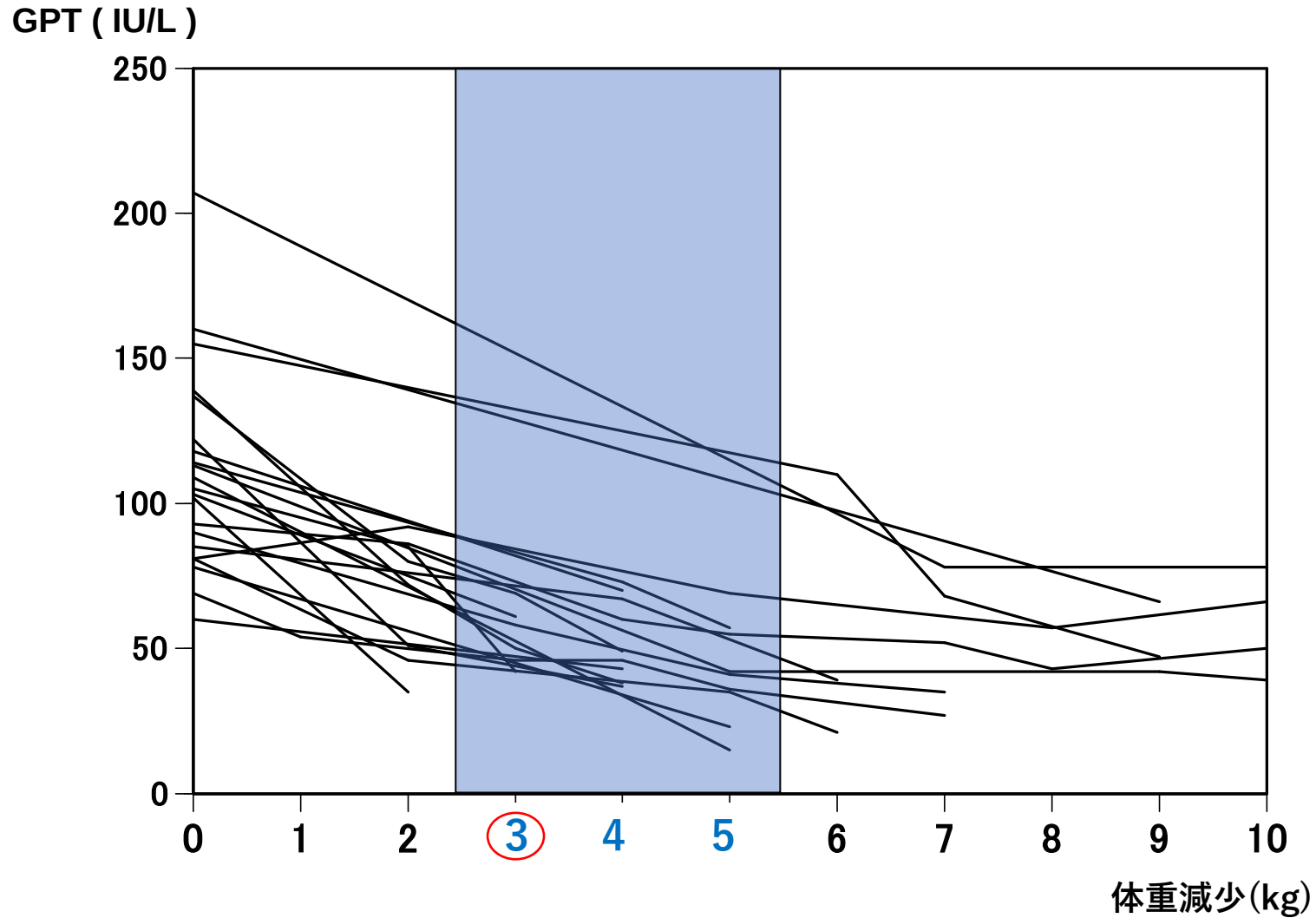
GPT

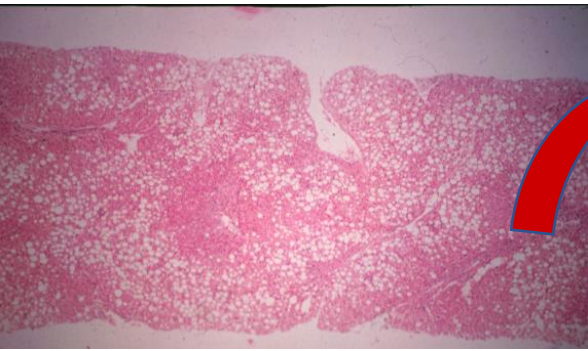


体重減少 (k g)

減量に伴う GPT の改善経過 (NAFLD)

ヘルスパーククリニックでの成績





肝脂肪が優先的に消費される

3kgの減量でメタボは劇的に改善する

中性脂肪

脂肪酸

脂質

脂肪酸+グリセロール

飢餓状態では

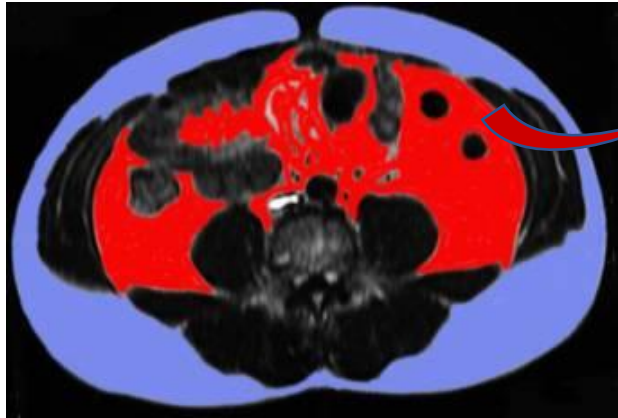
糖質 $\rightarrow$ グルコース $\rightarrow$ アセチルCoA $\leftarrow$ アミノ酸 $\leftarrow$ タンパク質

内蔵脂肪
皮下脂肪

クエン酸経路

$2H \rightarrow ATP$

$2CO_2$



<私の外来での糖質制限>

従来の糖質摂取を 1 / 2 にしましょう（ロカボ：Low Carbohydrate）

2 か月間で 3 k g の減量 をめざしましょう

3 k g の減量で肝臓の脂肪が優先的に消費され、脂肪肝は劇的に改善します

肝臓は代謝の中心であり、脂肪肝の改善は

糖尿病の改善
コレステロールの低下
高尿酸血症の低下
血圧の低下

等、様々な改善をもたらします

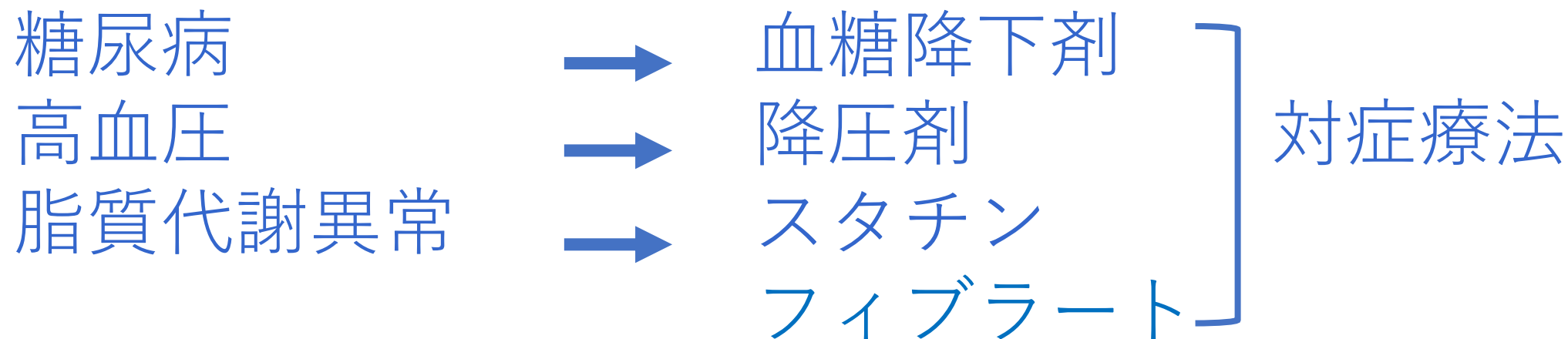
小括

- メタボの本質は**肥満**であり、**インスリン抵抗性**である
- **脂肪肝**は肝における**メタボの表現**であり、インスリン抵抗性と密接に関係している
- 非肥満（BMI＜25）であっても脂肪肝であればインスリン抵抗性は増大しており、メタボのリスクはある（**隠れ脂肪肝**）
- **3kgの減量**でも、優先的に肝脂肪から消費されるのでメタボは劇的に改善する



敷島公園の正門をかざる“ピエール・ド・ロンサール”

⑥ メタボの治療



根本的治療は **ダイエット**（ライザップ®の糖質制限）

減量が困難であれば



メディカルダイエット



会員数※1

8万人

30日以内※2

全額
返金保証

RIZAPで目指す! 10年後も太らない ための ボディメイク!

「正しい運動と食事」が身に付くから、
ずっとカッコいいカラダをキープできる。

永山陽一郎さん(38歳)

知見玲さん(25歳)

	開始時	トレーニング終了後
体重	79.4kg	67.9kg(-11.5kg)
体脂肪率	19.2%	10.5%(-8.7%)
ウエスト	91.5cm	75.0cm(-16.5cm)

※結果には個人差があり、全ての方が同様の結果になるとは限りません。※適切な食事管理を行い、個人に合わせて目標体重を管理しています。※体験者の体重・体脂肪率・ウエストの減量数値はN=19を統計処理した結果、確率的に可能な範囲(実績値、2013年10月LM研究財団調べ) ※2ヶ月間の減量数値の平均値は、体重:-10.41±3.37kg、体脂肪率:-6.32±1.62%、ウエスト:-13.01±4.27cm(実績値、2013年10月LM研究財団調べ)

	開始時	トレーニング終了後
体重	69.6kg	55.2kg(-14.4kg)
体脂肪率	30.4%	18.2%(-12.2%)
ウエスト	83.5cm	63.5cm(-20.0cm)

※結果には個人差があり、全ての方が同様の結果になるとは限りません。※適切な食事管理を行い、個人に合わせて目標体重を管理しています。※1体験者の体重・体脂肪率・ウエストの増減数値はN=19を統計処理した結果、確率的に可能な範囲(実績値、2013年10月LM研究財団調べ)であり、100%の結果を保証するものではありません。(2ヶ月間の減量数値の平均値は、体重は-±3.37kg、体脂肪率は-6.32±1.62%、ウエストは-13.01±4.23cm) ※上記トレーニング開始前後の体重、体脂肪率、ウエストの数字変化は、2ヶ月のトレーニング期間で達成した数値となります。

ライザップとは

- 厳密な糖質制限を実施する（スーパー糖質制限食）
糖質（炭水化物）は完全に禁止、
肉はいくらでも食べてよい？
- 専属のトレーナーに写メで3食の食事内容を報告
- ジムでの週2回の筋力トレーニング
- 2か月で10kgの体重減少をコミット（保障、約束）する

入会金 30万円、オプションが付くと更に高額になる

私の減量指導方針

ライザップの糖質制限で（糖質は従来の50％に制限→**ロカボ**）
2か月に3kgの減量を達成して再検しましょう。

近医でインスリンを使用するも糖尿病コントロール不良が持続していた2型糖尿病（40才、女性）

	2019/2/19	2020/2/19	2022/1/31	2023/2/22	2023/3/22	2023/4/19
血糖（mg/dL）	368	291	317	348	73	78
HbA1c（％）	12.1	10.8	13.3	12.4	9.6	7.7
体重（kg）	89	87.7	85	79	78	76.4
BMI	33.8	33	32	30.3	3kgの減量達成！	

糖質制限開始（ロカボ）→

グラルギン 12単位（長時間作用型インスリン）
ジャヌビア 50mg（インクレチン関連薬）
メトホルミン1000mg

→ アマリール 1mgに変更

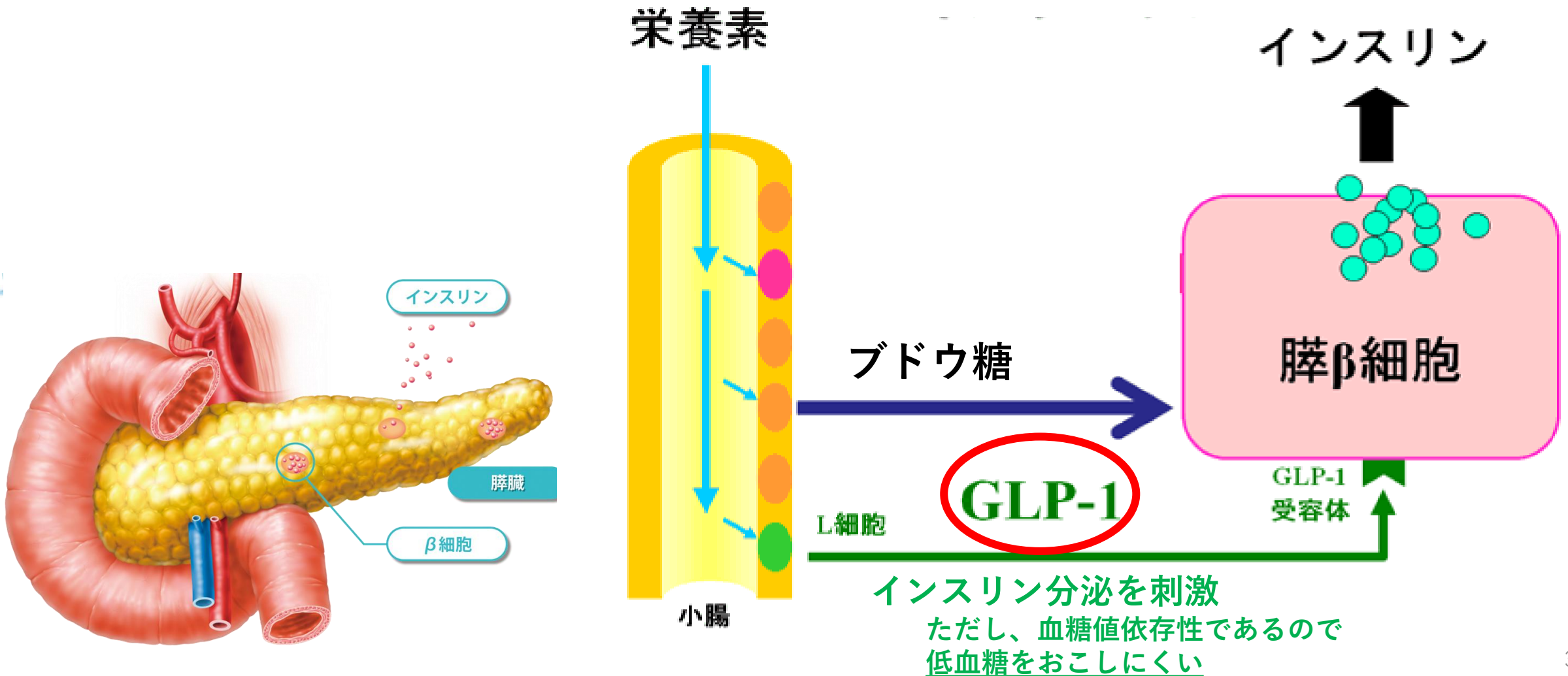
メディカルダイエット (GLP-1 ダイエット)



医薬品を使ったダイエット

東京の美容クリニックでは自費診療で大流行 ！

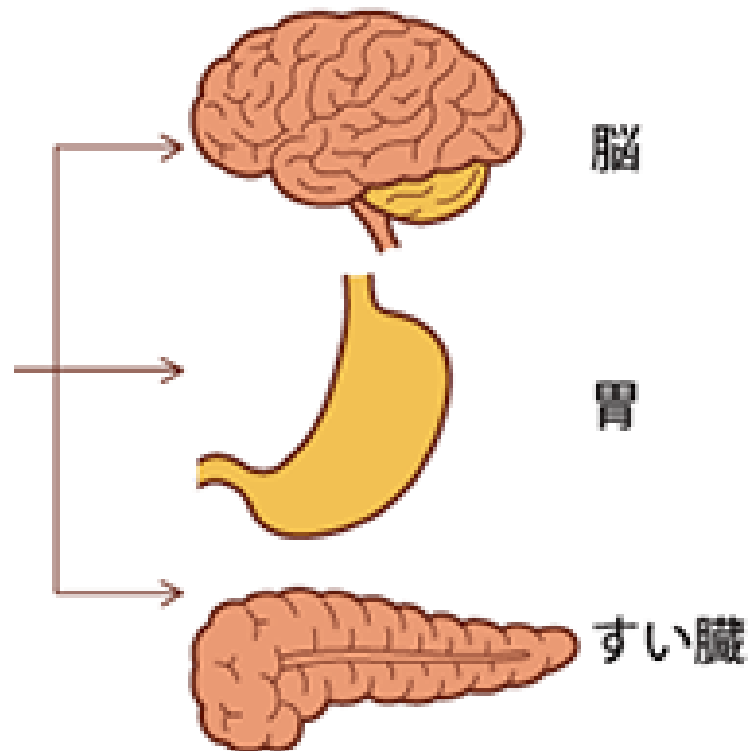
消化管ホルモン（GLP-1）によるインスリンの分泌



減量効果の作用機序

GLP-1

摂食中枢



食欲低下

胃からの食物の排出を
遅くする

インスリン分泌を刺激
ただし、血糖値依存性で
あるので低血糖をおこし
にくい

減
量
効
果

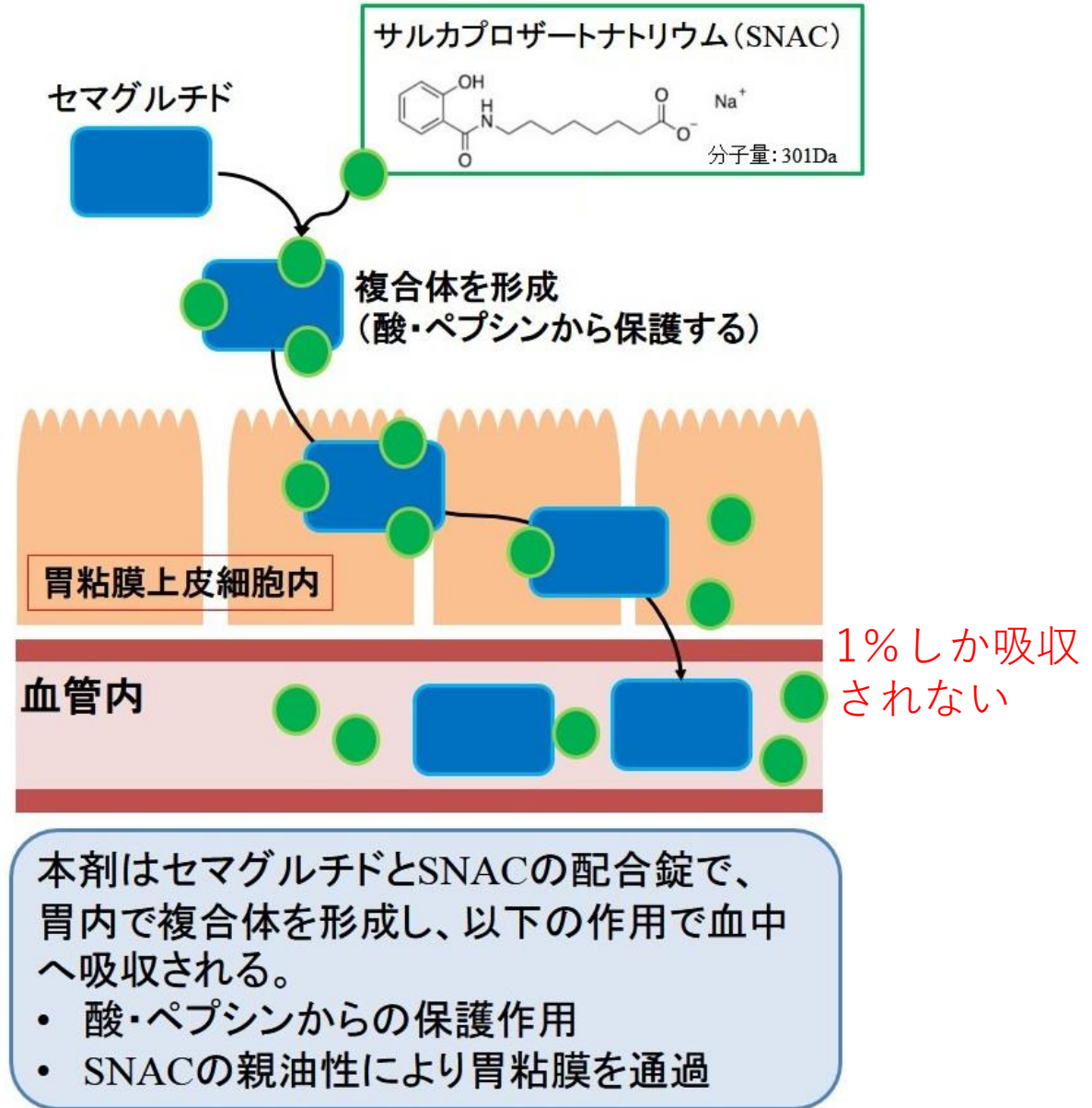
(ペプチドホルモン)

世界初の 経口 GLP-1 受容体作動薬

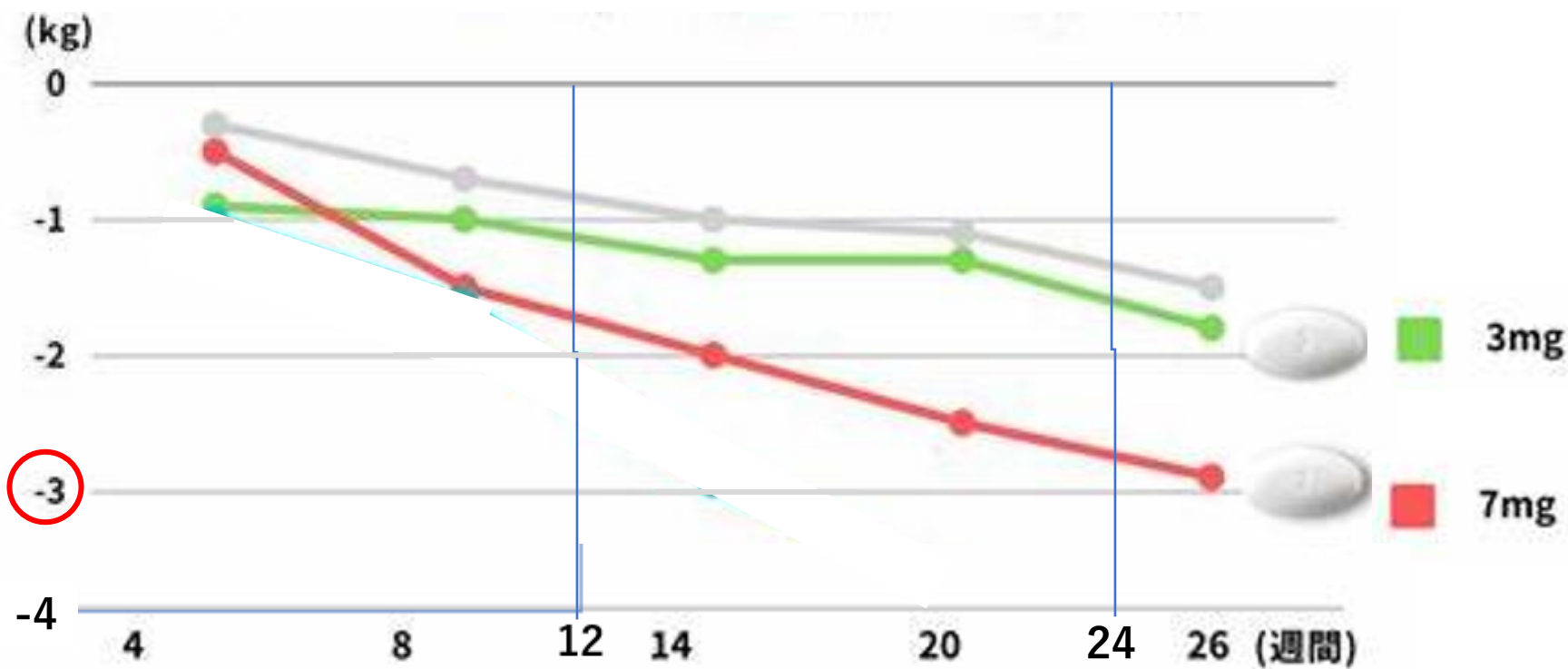
(リベルサス[®])



2 型糖尿病に保険適応となった



リベルサス® の減量効果



(3 か月で2 k g)

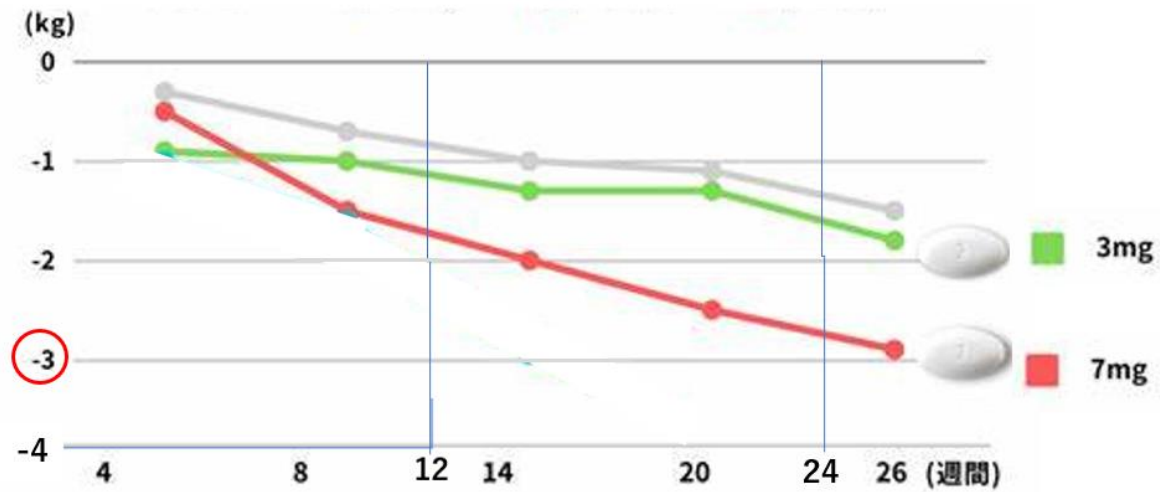
世界初の持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬 (皮下注：週一回)

マンジャロ[®]



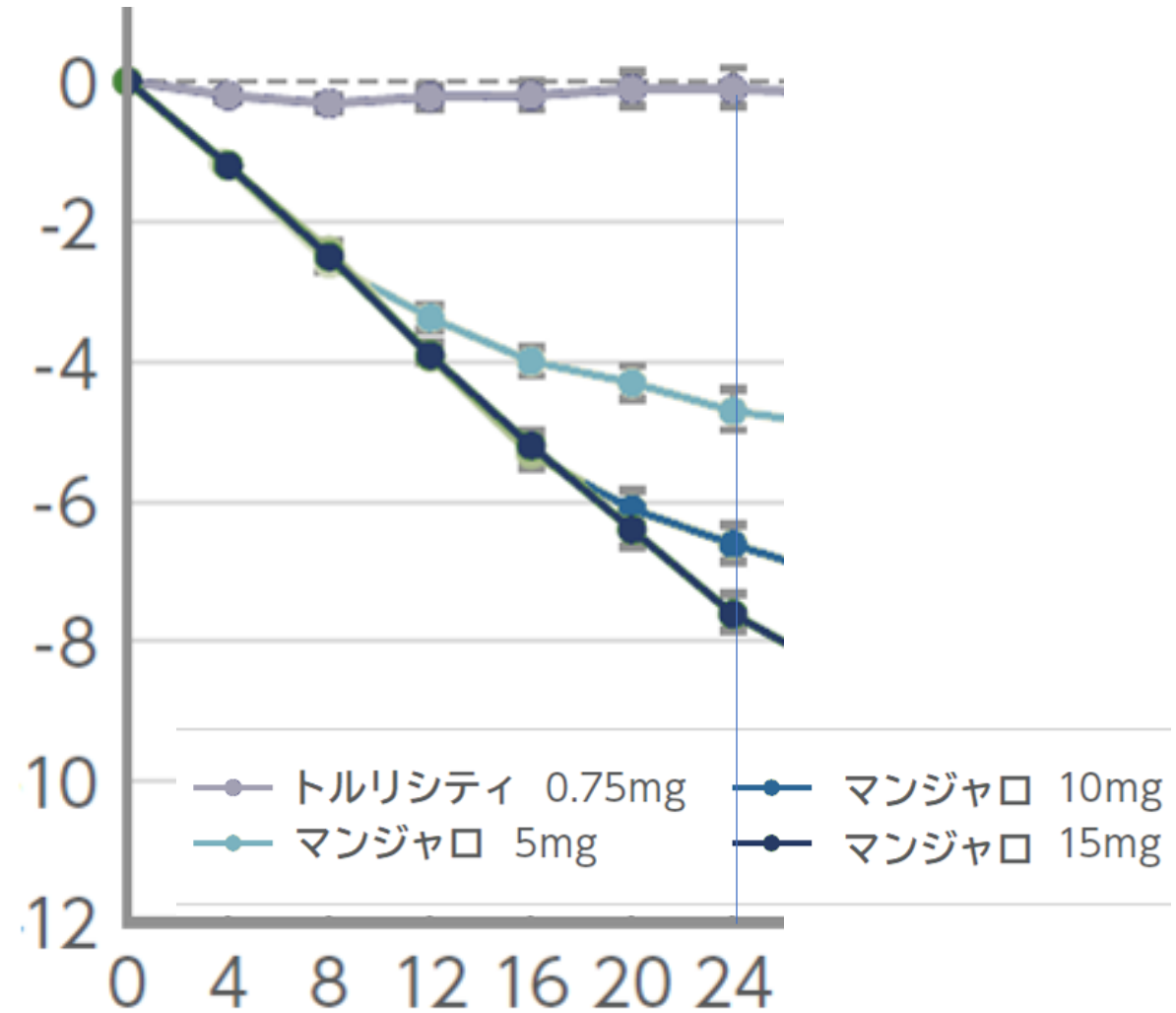
現在、品切れの状態で新たな患者に使用できない？

マンジャロ（週一、皮下注）



リベルサス（経口、毎朝）

マンジャロは≒ 2 倍の減量効果！



肥満症を対象とした G L P — 1 受容体作動薬

肥満症治療の新薬「ウゴービ」発売、美容目的の使用に懸念も

読売新聞 によるストーリー ・ 1 日



デンマークの製薬大手ノボノルディスクが開発した肥満症治療薬「ウゴービ」が2月22日、発売された。美容目的の不適切な使用が懸念されるとして、日本肥満学会は同日、注意喚起の声明を出した。

ウゴービは週1回、腹部などに注射して投与する。と呼ばれるタイプで、食欲を抑えて減量する効果がある。血糖値も下げる。日本人が参加した臨床試験では、最大投与量（2・4ミリ・グラム）の治療を**68週にわたり続けた人は、約13%体重が減った。**

まとめ

メタボは、肥満により**インスリン抵抗性**となり、
糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、etc 様々な病態がおこる

インスリン抵抗性との関連では**皮下脂肪<内臓脂肪<脂肪肝**
となる。減量すると**脂肪肝から優先的**に改善する。

糖質制限で3kg減量すると、脂肪肝は改善し、メタボに
劇的な改善がみられる。

食事療法が困難な場合は**メディカルダイエット**が可能に
なったので GLP-1 受容体作動薬(リベルサス、マンジャロ、ウゴービ)
を使用する。

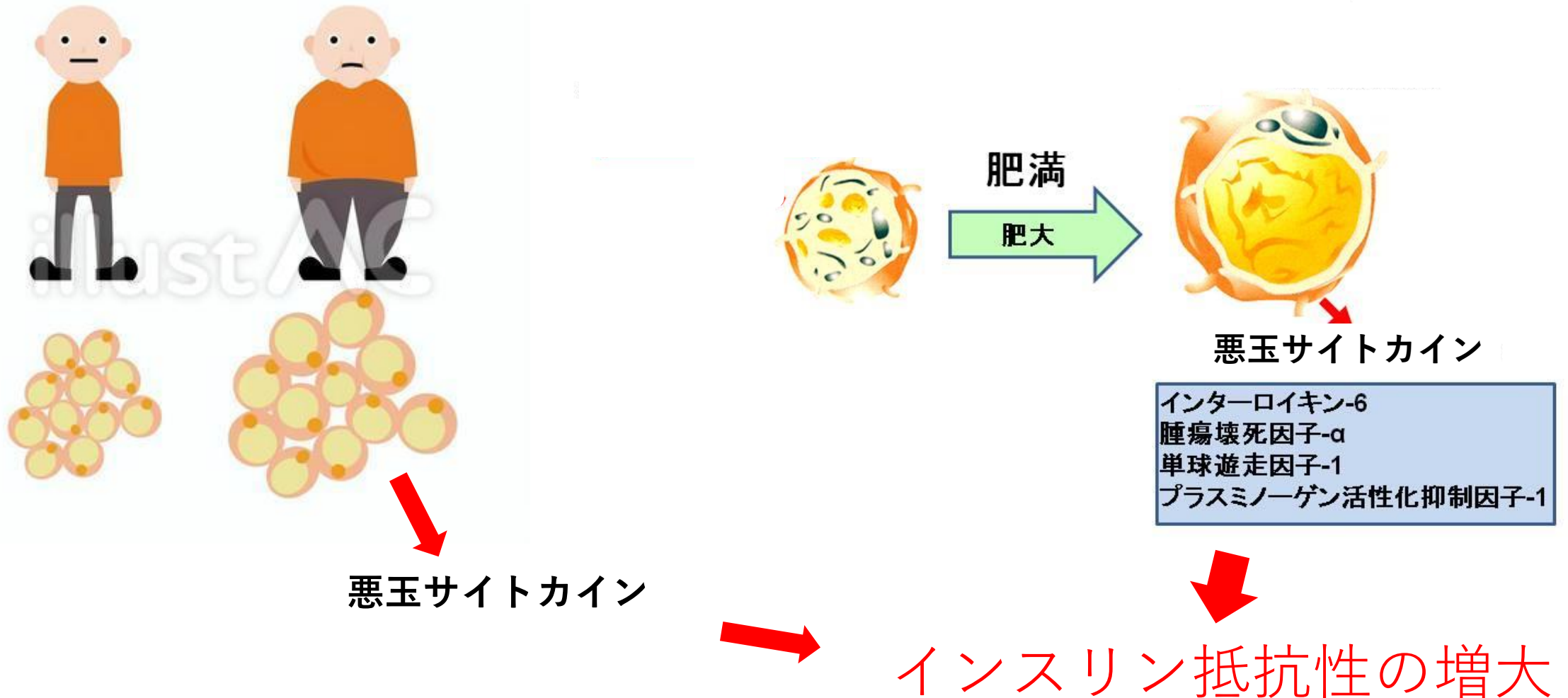


憧れのコニファーガーデンができました

御静聴ありがとうございました

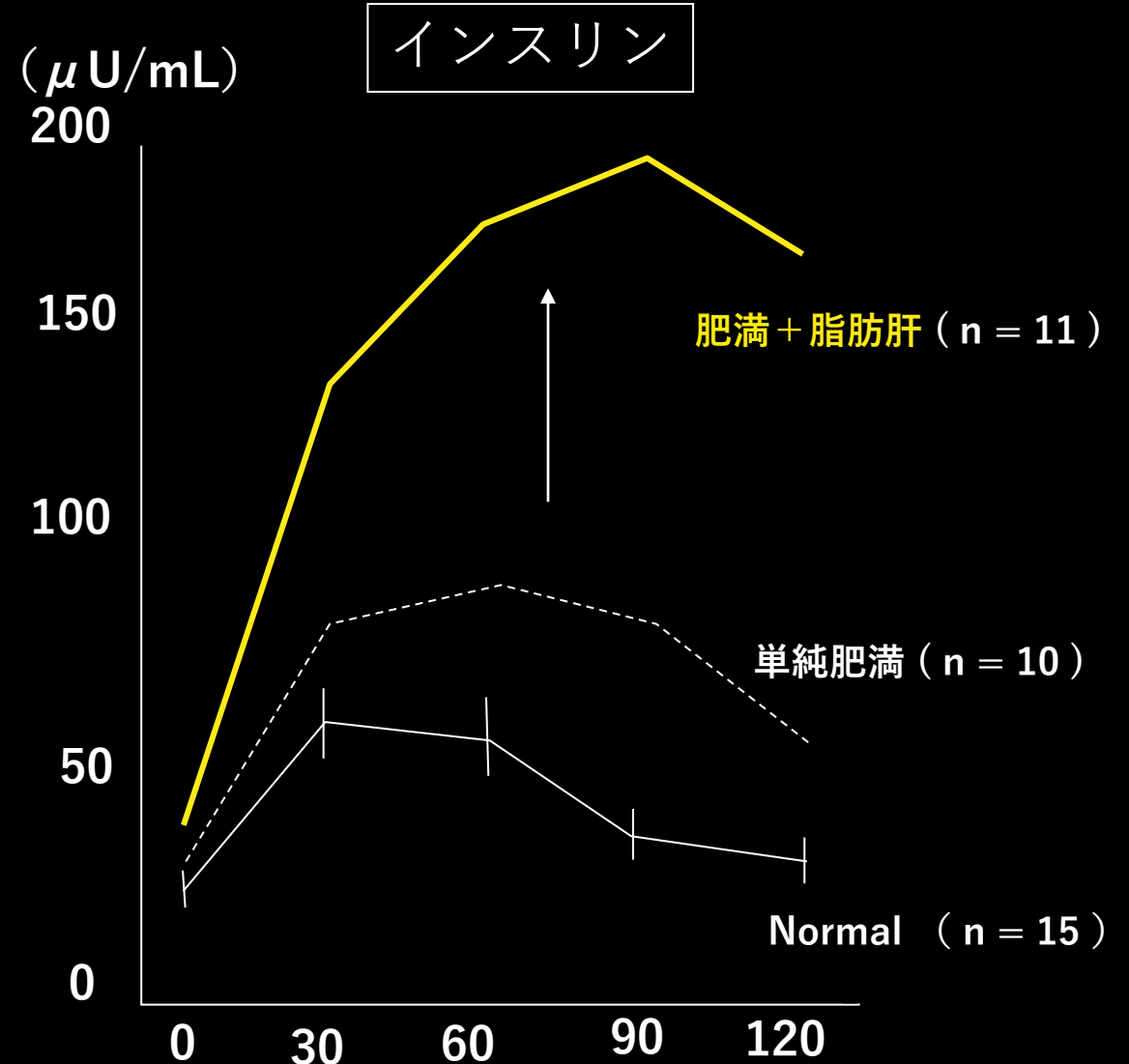
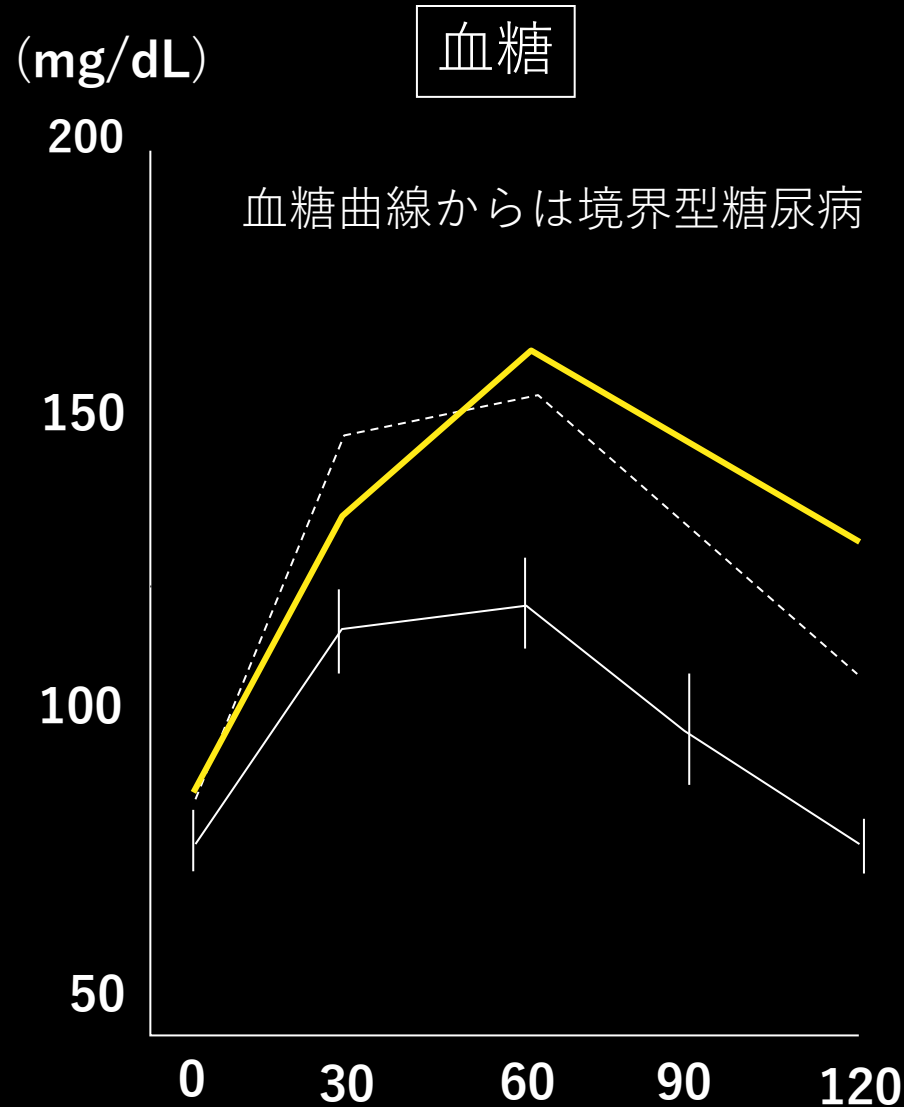


肥満とは脂肪細胞の数は増えないで、
個々の**脂肪細胞の肥大化**が起きること



単純肥満と肥満＋脂肪肝の耐糖能の比較

(東北大学消化器内科 1974、雑誌 内科)



Ultrasonographically Detected Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is an Independent Predictor for Identifying Patients With Insulin Resistance in Non-Obese, Non-Diabetic Middle-Aged Asian Adults

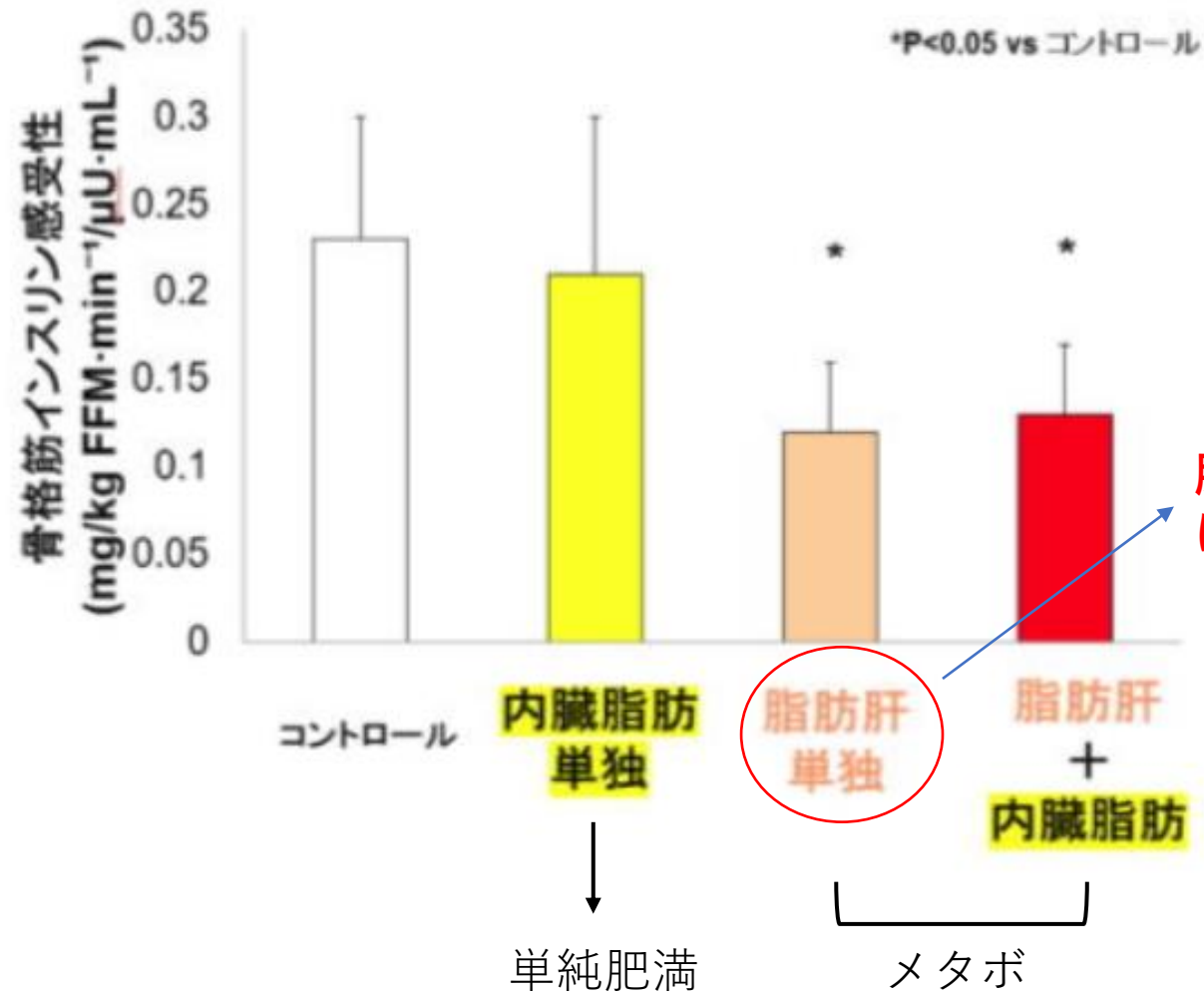
Dong Hyun Sinn, MD¹, Geum-Youn Gwak, MD, PhD¹, Ha Na Park, MD¹, Jee Eun Kim, MD², Yang Won Min, MD¹, Kwang Min Kim, MD¹, Yu Jin Kim, MD¹, Moon Seok Choi, MD, PhD¹, Joon Hyeok Lee, MD, PhD¹, Kwang Cheol Koh, MD, PhD¹, Seung Woon Paik, MD, PhD¹ and Byung Chul Yoo, MD, PhD¹

OBJECTIVES: We assessed the association among ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease (US-NAFLD), metabolic syndrome (MetS), and insulin resistance (IR) in non-obese, non-diabetic middle-aged adults, to find out whether US-NAFLD is independently associated with IR in this population.

METHODS: A total of 5,878 non-obese (body mass index, ≥ 18.5 and < 25), non-diabetic individuals were analyzed. IR was estimated with the homeostasis model assessment index (HOMA2-IR) and defined when HOMA2-IR ≥ 1.5 . MetS was defined by the Adult Treatment Panel III (ATP III) criteria.

アジア人の中年(韓国人)の非肥満、非糖尿病の受診者において、超音波検査で発見された脂肪肝の受診者はインスリン抵抗性で、メタボのリスクを持っていると考えるべきである。

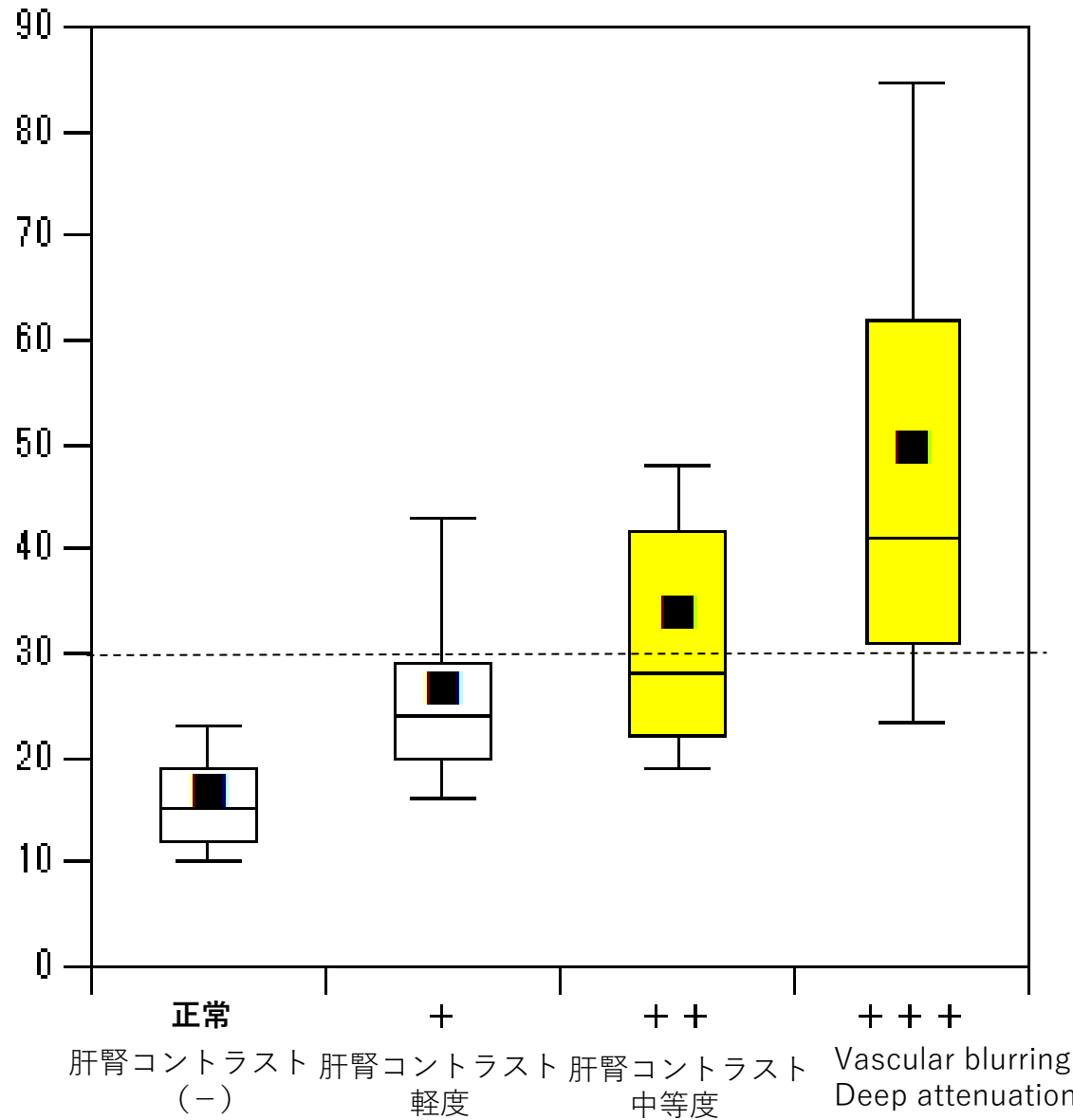
各群での骨格筋インスリン感受性



脂肪肝が最も インスリン抵抗性 に関与していた

N A F L Dにおける ALT 値の分布（人間ドックでの成績）

ALT (IU/L)



USでの脂肪化の半定量は
ALTと正の相関

肝腎コントラスト（中等度）で
肝障害を示してくる

検出された脂肪肝の 1 / 3 は
ALT < 30 IU/L

- ① メタボリック症候群とは
- ② 肥満とは（脂肪組織とは何か）
- ③ インスリン分泌とインスリン抵抗性
- ④ インスリン抵抗性と脂肪肝
- ⑤ 脂肪肝の診断 （矢島の基準）
- ⑥ メタボの治療

実際に糖質制限をやってみました

日本人成人の平均カロリー摂取量	男	2500	kcal
	女	2000	kcal

if 昼食の ランチ → サラダ に置換すると

1000 kcal $-$ 100 kcal $=$ 900 kcal の減少となる

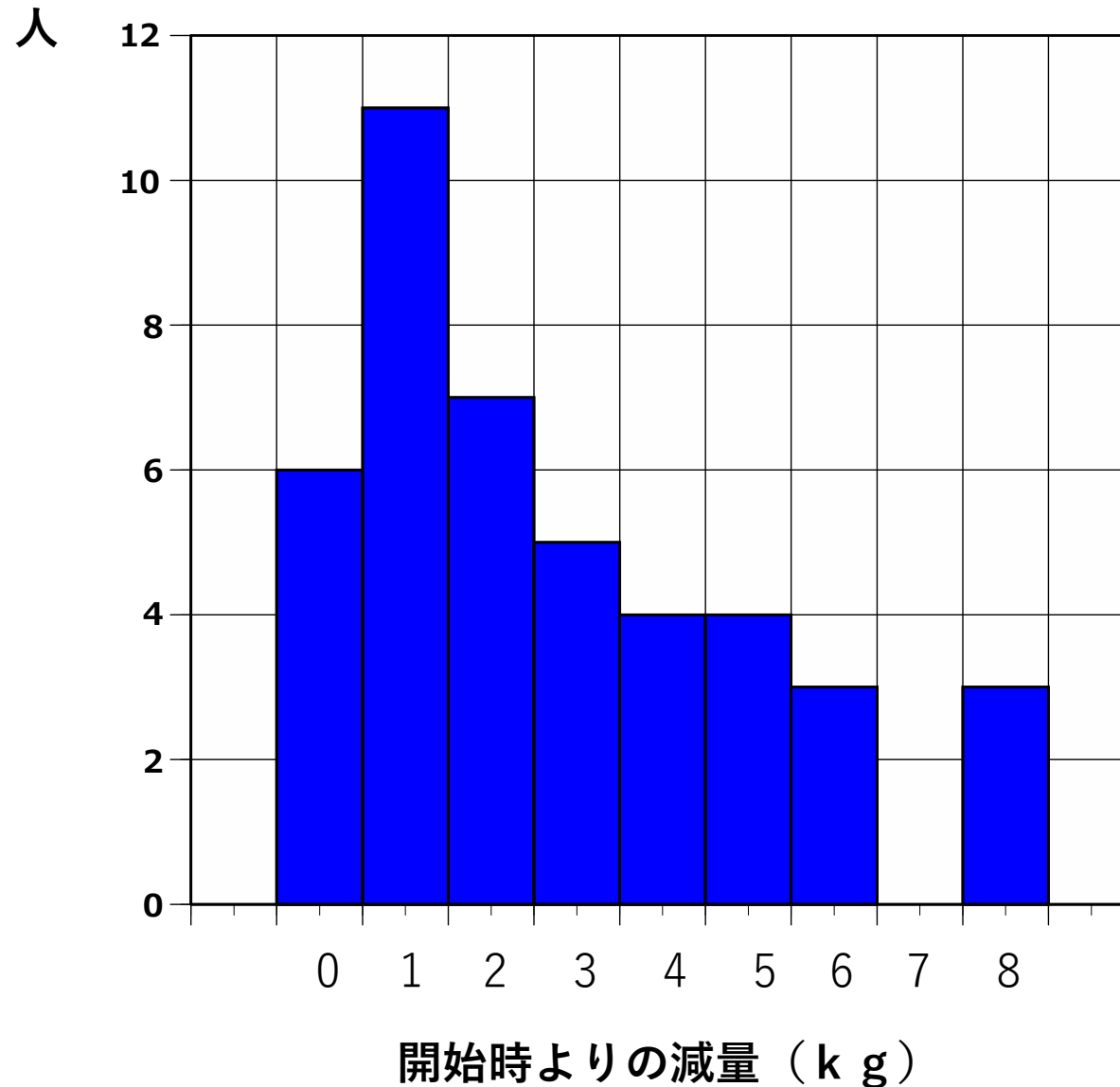
2500 kcal - 900 kcal = 1600 kcal ではカロリー不足で
体は**飢餓状態**と判断し、過剰の脂肪の動員、消費を始める

脂肪 1 g → 9 kcalで（因みに 糖質・蛋白質 → 4 kcal）

-900 kcal の不足を脂肪の燃焼で補うと
 $-900 / 9 = -100\text{g}$ の脂肪の減少

月に **3 kg** の体重減少となる。

リベルサス開始 3 か月後の減量効果のバラつき



50人中 8 人は
“胃のムカつき” で脱落

42人中 6 人は
有意な体重減少 (一)



50人中36人 (**72%**) で
有意な減量 ($> 1 \text{ kg}$)

リベルサス開始後の減量経過

減量 (kg)

