

# 肥満への分子栄養学的介入についての統合レビューI

## 肥満化の要因・機序の整理

渡邊 直樹

IMN Research Center\*研究員

watanabe@imn-rc.org

工藤 八

IMN Research Center\*研究所長

nakagawa@imn-rc.org

## 1 はじめに

肥満は年齢・性別・社会的地位を問わず誰にでも生じ得る慢性かつ進行性の健康障害であり、世界規模で拡大を続ける非感染性疾患（NCD）の中心に位置づけられている [1]。

### 1.1 肥満の定義

世界保健機関（WHO）は成人で体格指数（Body Mass Index; BMI）が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上の場合を肥満と定義する。BMI が  $25 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$  の範囲でも健康リスクが上昇し得るとされる [1]。一方、日本肥満学会は、欧米より低い BMI でも生活習慣病リスクが高まることを踏まえ、BMI が  $25 \text{ kg/m}^2$  以上を肥満、 $35 \text{ kg/m}^2$  以上を高度肥満としている [2]。

### 1.2 肥満関連健康障害と社会経済的影響

肥満は単なる体重増加ではなく、肥満関連健康障害の重要な原因である。具体的には、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、冠動脈疾患、脳卒中、睡眠時無呼吸症候群、非アルコール性脂肪性肝疾患、変形性関節症、ならびに少なくとも13種類のがんのリスクを有意に高めることが報告されている [3,4]。全身性の慢性炎症やインスリン抵抗性、ホルモン分泌異常など、肥満固有の病態生理も明らかにされている [5]。さらに、日本における肥満（BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ）および過体重が政府財政に与える年間負担は約9000億円に達すると推計されており、医療費の増大だけでなく労働損失や年金給付増加を通じて社会経済に深刻な影響を及ぼす [5]。

図1は、肥満と疫学的に関連が示されている13種類のがん部位を示す。 [3]

図2は、BMIが  $5 \text{ kg/m}^2$  増加するごとに部位別がんリスクがどの程度上昇するかを示す [6]。

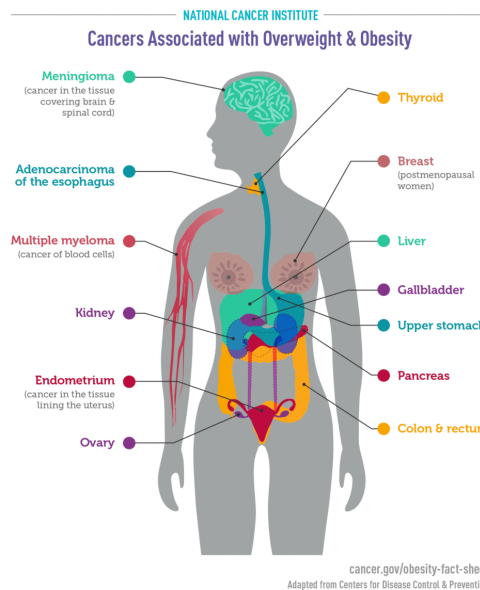


図1: 肥満と関連が報告されているがん部位 [3]

### 1.3 肥満人口の増加と背景

2022年には世界人口の8人に1人、10億人超が肥満と推定され、成人肥満有病率は1990年の2倍以上に達した [7]。

日本の成人肥満（BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ）は4.6%とOECD諸国で最も低いが、国内基準（BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ）では男性31.5%、女性21.0%に及び、1990年代以降増加が続いている [8,9]。

背景には食環境の欧米化、超加工食品の普及、都市化による身体活動量の低下、睡眠不足や慢性ストレスの増加など、多面的な生活習慣の変化が挙げられる [1]。

### 1.4 本稿の目的

肥満を対象とした研究やガイドラインは多数存在するが、栄養学的観点から肥満の発症、進展、合併症予防を横断的に整理したレビューは限られる。

本稿では肥満の基礎機構と疫学を概観し、栄養素の質・量・バランスが肥満および関連疾患に及ぼす影響を体系的に整理し

\*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

て、臨床・公衆衛生的対策に資する知見を提示する。

## 2 肥満が起こる要因

### 2.1 エネルギーバランスの原則

体脂肪は、長期的に摂取エネルギーが消費エネルギーを上回ると蓄積するとされている。消費エネルギーは基礎代謝量、食事誘発性熱産生、身体活動で構成され、成人では基礎代謝量が約 60~70% を占めると報告されている [4,10]。体重変化の速度はエネルギー収支の単純な差分では決定されず、代謝適応（例：体重 1 kg 増につき安静時代謝が約 10 kcal/日低下）や行動変化が関与して複雑に推移することが示されている [10,11]。そのため、食べすぎや運動不足だけでは肥満の発生・進展を十分に説明できないと考えられている。

### 2.2 肥満を加速・悪化させる多様な要因

肥満は遺伝、代謝、内分泌、環境、心理社会、腸内細菌叢など多様な因子によって加速・悪化し得ることが、さまざまな研究で示されている。本稿ではこれらの要因を分類し、以下で詳細に整理する。

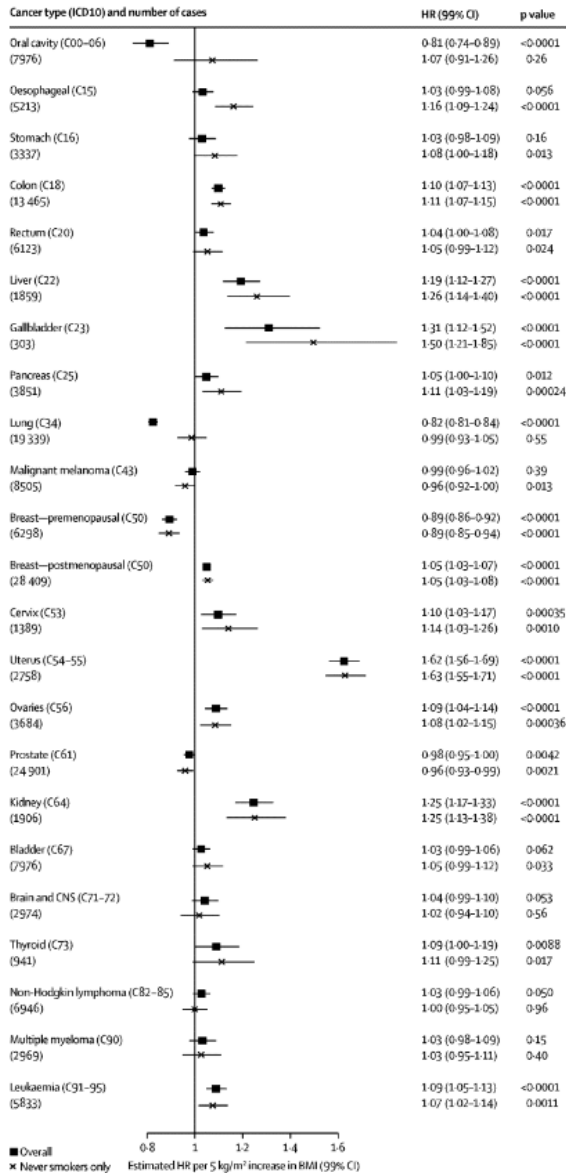


図 2: BMI 5 kg/m<sup>2</sup> 増加によるがん罹患ハザード比 [6]

棒が右に伸びるほど相対リスク (HR) が高いことを示す。最も増加幅が大きいのは子宮体がん (HR 1.62、62%上昇)、次いで胆のうがん (HR 1.31、31%上昇)、腎がん (HR 1.25、25%上昇) である。これらトップ 3 部位は脂肪組織由来ホルモンの影響を受けやすく、肥満で特にリスクが高まることが分かる。

表 1: 肥満を加速・悪化させる要因と主要メカニズム

要因	具体的知見 (例)	主要メカニズム
遺伝的要因	FTO rs9939609 の AA/AT 保有者は TT と比べ BMI が平均 0.4~0.8 kg/m <sup>2</sup> 高く、肥満リスクが 20%~30%増加すると報告されている [12]。MC4R 変異では小児期発症肥満のオッズ比が 2.2 とされる [12]。	摂食亢進、満腹感低下、エネルギー消費低下など食欲・代謝制御経路の遺伝的変調
代謝的要因	安静時エネルギー消費には個人差 (± 15%) があり、同じ摂取量でも 1 日 200~400 kcal の差が生じ得る [11]。インスリン抵抗性が高い群では同カロリー負荷で脂肪蓄積が約 18%多いと報告される [4]。	ミトコンドリア効率、甲状腺ホルモン、交感神経活性、インスリン作用
環境的要因	超加工食品が総エネルギー摂取の 10%増加することに BMI が 0.4 kg/m <sup>2</sup> 高いとされる [13]。入院ランダム化試験では超加工食群が非加工食群より 1 日 508 kcal 多く摂取し、2 週間で 0.9 kg 体重増加を示した [14]。	高エネルギー密度・咀嚼負荷低減による摂取過剰、味覚・報酬系刺激
心理的・行動的要因	慢性ストレス下では高脂肪・高糖質食品の摂取量が 11%増え、1 日あたり約 250 kcal の過剰摂取が報告されている [15]。	コルチゾール上昇による腹側線条体活性化と高カロリー食品報酬感受性の増大
腸内環境の関与	肥満者由来腸内細菌を無菌マウスに移植すると 2 週間で体脂肪率が 47%増加したと報告される [16]。Bacteroidetes/Firmicutes 比が 20%低い人ではエネルギー回収効率が約 150 kcal/日高い可能性が示唆される [16]。	短鎖脂肪酸産生増加によるエネルギー回収、腸上皮・肝臓軸シグナル

表 1 から分かるように、遺伝子多型から腸内細菌叢に至るまで多層的な因子が肥満へ収束している。したがって臨床介入では単一要素に固執せず、多面的な評価と対策が不可欠である。

### 2.3 肥満のタイプ

体脂肪は大きく内臓脂肪と皮下脂肪に分類される。内臓脂肪型肥満では、腹腔内脂肪面積が 100 cm<sup>2</sup> 増えるごとにインスリン抵抗性指標である HOMA- IR が 0.5~0.7 上昇し、メタボリックシンドローム罹患リスクが 1.7 倍になると報告されている [17]。一方、皮下脂肪型肥満ではこれらの代謝リスクは相対的に低いものの、総脂肪量が体重の 40% を超えると変形性膝関節症の罹患率が 3 倍に増加するなど整形外科的合併症が多くなるとされている [4]。したがって、体脂肪の分布と総量の双方を把握することが、肥満関連疾患リスク評価に不可欠である。

## 3 肥満対策の多角的アプローチ

### 3.1 減量の原則と一般的な介入

#### 3.1.1 食事療法

多くのガイドラインでは、総エネルギー摂取量を推定消費量より 500~750 kcal/日削減する低エネルギー食が推奨されており、この介入は 1 週間あたり 0.5~1 kg (体重の約 0.5~1%) の減量ペースにつながるとされている [18]。脂質制限と炭水化物制限を比較した 12 か月介入研究では体重減少量に大差がないと報告されているが、タンパク質を 1.2~1.5 g kg<sup>-1</sup> 日<sup>-1</sup> に維持すると除脂肪体重の減少を抑制できる可能性が示唆されている [11]。

図 3 は、超加工食品食 (UP) と非加工食 (UN) を交互に摂取させた入院ランダム化試験で、各被験者のエネルギー摂取差と体重差の関係を示す [14]。

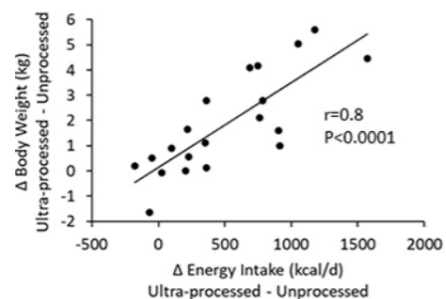


図 3: 超加工食品によるエネルギー摂取差と体重差の相関 [14]

横軸は超加工食期間と非加工食期間のエネルギー摂取差、縦軸は同期間の体重差を示す。相関係数  $r = 0.8$  と強い正相関を示し、1000 kcal/日の摂取超過で約 4~5 kg の体重増加が観察されている。食環境の質がエネルギー収支を大きく左右することを裏付けるデータである。

#### 3.1.2 運動療法

系統的レビューによれば、有酸素運動を 30 分/週追加するごとに体重が平均 0.52 kg 減少し、WHO が推奨する 150 分/週の実施で約 2.6 kg の減量効果が期待できる [19]。さらに筋力トレーニングを併用すると除脂肪体重を維持しやすいことが示されている [19]。

#### 3.1.3 生活習慣の見直し (睡眠・ストレス管理)

睡眠時間が 6 時間未満の成人は、十分睡眠をとる群に比べて中央肥満リスクが 55%高いとするメタ解析が報告されている [20]。また、ストレス負荷が高い状況では高エネルギー食品の摂取が平均 250 kcal/日増加したという観察研究がある [15]。マインドフルネスを用いたストレス低減法 (MBSR) は体重減

少効果自体は小さいものの、摂食衝動や血糖指標の改善に寄与する可能性が示唆されている [15]。

### 3.1.4 行動療法・認知行動療法 (CBT)

個人またはグループで実施される CBT-OB (Cognitive Behavioral Therapy for Obesity) は、1 年後の平均体重減少率が 5~10%に達し、25~30%の受療者が 10%以上の減量を維持したと報告されている [21]。自己モニタリング、目標設定、刺激統制、問題解決などのスキル獲得が食行動変容を支えると考えられる。

## 3.2 薬物療法と外科的治療

### 3.2.1 薬物療法

薬物療法は通常 BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上 (または BMI が  $27 \text{ kg/m}^2$  以上で合併症を伴う場合) を対象に、生活習慣介入の補助として検討される [18]。

- ・ **オルリスタット** (脂肪吸収阻害薬) は 1 年でプラセボより体重が約 3% (4kg 程度) 多く減少したとするメタ解析がある [22]。脂溶性ビタミン欠乏や消化器症状が主な課題とされる。
- ・ **セマグルチド** (GLP-1 受容体作動薬) 2.4mg/週は STEP 1 試験で 68 週後にベースラインから平均 14.9%の体重減少を示し、プラセボとの差は 12.4%であった [23]。嘔気・下痢などの副作用や投与中断後の体重再増加が課題とされる。

### 3.2.2 外科的治療 (代謝・肥満手術)

ASMBS/IFSO ガイドライン (2022 年) は、BMI が  $40 \text{ kg/m}^2$  以上、または BMI が  $35 \text{ kg/m}^2$  以上で合併症を有する成人に対し、スリーブ状胃切除や Roux-en-Y 胃バイパスを推奨している [24]。平均して術後 2~3 年で初期体重の 25~35%減少が報告されているが、周術期合併症リスクや長期的な微量栄養素欠乏への対策が必要とされている [24]。

## 4 本稿のまとめと次稿の予定

本稿では、肥満の疫学的現状と健康・社会経済的影響を概観し、エネルギー収支だけでは説明できない多層的機序——遺伝・代謝・食環境・心理行動・腸内細菌叢——を整理した。さらに、栄養素の質・量・バランスが代謝恒常性や慢性炎症に与える影響、そして食事・運動・行動療法から薬物・外科治療までを包含した多角的アプローチの必要性を提示したことで、肥満が複

数因子の相互作用による慢性疾患であり、個別化かつ段階的な介入戦略が不可欠であることが明確になった。

次稿では、既存の介入研究で実証されている減量および代謝改善手法を体系的に整理する予定である。本稿が肥満で悩まれている読者の改善の一助となれば幸いである。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Obesity and overweight – fact sheet, 2025. Fact Sheet.
- [2] 日本肥満学会. 肥満と肥満症について, 2025. 学会資料.
- [3] National Cancer Institute. Obesity and cancer fact sheet, 2025. Fact Sheet.
- [4] Steven B. Heymsfield and Thomas A. Wadden. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *New England Journal of Medicine*, 376:1492–1500, 2017.
- [5] Akira Igarashi et al. Assessing the fiscal burden of overweight and obesity in japan through a public economic framework. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, 11:125–132, 2024.
- [6] Krishnan Bhaskaran, Ian Douglas, Harriet Forbes, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5 · 24 million uk adults. *Lancet*, 384:755–765, 2014.
- [7] World Health Organization. One in eight people are now living with obesity, 2024. News Release.
- [8] Organisation for Economic Co-operation and Development. Health at a glance 2023 – japan country note, 2024. Country Note.
- [9] 厚生労働省. 令和 5 年「国民健康・栄養調査」結果概要, 2024. 政府報告書.
- [10] Kevin D. Hall et al. Quantification of the effect of energy imbalance on body weight. *Lancet*, 378:826–837, 2011.
- [11] Manfred J. Müller et al. Pathways from diet to obesity: An integrative view. *International Journal of Obesity*, 42:710–716, 2018.
- [12] Ruth J. F. Loos and Giles S. H. Yeo. The genetics of obesity: From discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*, 23:120–133, 2022.
- [13] Carlos A. Monteiro et al. Household availability of ultra-processed foods and obesity in nineteen european countries. *Public Health Nutrition*, 21:94–104, 2018.
- [14] Kevin D. Hall et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: An inpatient randomized controlled trial. *Cell Metabolism*, 30:67–77, 2019.
- [15] Susan J. Torres and Caryl A. Nowson. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*, 23:887–894, 2007.
- [16] Peter J. Turnbaugh et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444:1027–1031, 2006.
- [17] Caroline S. Fox et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors. *Circulation*, 116:39–48, 2007.
- [18] Ying Sun et al. Optimal diet strategies for weight loss and weight maintenance. *Nutrients*, 13:4172, 2021.
- [19] Ahmad Jayedi et al. Aerobic exercise and weight loss in adults: A systematic review and dose- response meta-analysis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 56:1234–1248, 2024.
- [20] Jean-Philippe Chaput et al. Sleep duration and weight gain in adults: A prospective study. *Sleep*, 31:711–716, 2008.
- [21] Riccardo Dalle Grave et al. Personalized cognitive-behavioural therapy for obesity: A comprehensive review. *Biopsychosocial Medicine*, 14:22, 2020.
- [22] Theodosios D. Filippatos et al. Obesity management: Update on orlistat. *World Journal of Diabetes*, 12:30–43, 2021.
- [23] John P. H. Wilding et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, 384:989–1002, 2021.
- [24] American Society for Metabolic, Bariatric Surgery, and International Federation for the Surgery of Obesity. 2022 guidelines for metabolic and bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 18:1345–1360, 2022.