代謝系疾患

食欲中枢異常による難治性高度肥満症

1．概要

肥満は糖尿病や動脈硬化性疾患などの健康障害を引き起こす疾患である。日本肥満学会ではBMI35以上の肥満を高度肥満と定義している。高度肥満は、減量治療に抵抗性で健康障害が起こしやすく、我が国における頻度は人口の約 0.5%と言われている。この高度肥満に対し、アメリカを中心に肥満外科治療が活発に行われており、日本でも2014年4月から一部の術式が保険収載された。肥満外科治療は約30～40%の体重減少と、それに伴う糖尿病などの合併症改善効果が高いことが特徴で、NIH は「長期に減量効果が期待できる唯一の治療法」としている。一方で、肥満外科治療を行ったにもかかわらず、食行動の自己制御が困難で、体重減少が得られない例は少なくない。このような例に共通しているのは、食欲が非常に強く、摂取エネルギーが 5,000～10,000kcal/日以上あり、食行動の自己コントロールがきわめて不良で、外科治療でもそれらを抑制できないことである。このような「食欲中枢異常による難治性高度肥満症」は、有効な治療法が確立しておらず非常に難治性であり、さらにその頻度や予後も明らかになっていない。

2．疫学

BMI35 以上の高度肥満は、我が国の人口の約 0.5%とされているが、この「食欲中枢異常による難治性高度肥満症」は、人口の 0.1%に満たない程度で存在することが想定される。高度肥満に伴い、糖尿病をはじめとした代謝性疾患や、それに基づく冠動脈疾患や脳血管障害、さらに睡眠時無呼吸、腎障害、心不全、整形外科的疾患、月経異常といったさまざまな健康障害を併発する。特に近年は、肥満関連腎臓病や肥満心筋症による突然死や生命予後の悪化が注目されている。しかしながら、その実態はほとんど明らかになっていない。

3．原因

食欲中枢異常による高度肥満症は、生活習慣病とは独立した希少な病態で比較的若年で発症し、内科的治療、肥満外科治療に反応が乏しく、合併症の悪化に伴い予後の悪い難病と考えられる。精神疾患としての過食症などの摂食障害と重なるところもあるが、精神状態の代償行為とは異なり、食欲中枢異常が一義的な異常と考えられる。

4．症状

BMI35 以上で、内分泌性・薬物性などの二次性肥満や、過食症・むちゃ食い障害など中枢性摂食異常症（摂食障害）が除外され、内科治療を 1 年以上施行しても体重減少が得られない、あるいは外科治療の術後 2 年以上を経過し体重減少が術前の 10%以下である症例、と暫定的に定義する。小児期より肥満があり、肥満の家族歴があり、標準体重から算出された適正エネルギーに対し 2 倍以上の摂取があり、食行動の自己コントロールがきわめて不良で、外科治療でもそれらを抑制できない。

5．合併症

肥満の一般的な合併症である、糖尿病をはじめとした代謝性疾患や冠動脈疾患・脳血管障害に加え、高度肥

満に特徴的な合併症である睡眠時無呼吸、腎障害、心不全、整形外科的疾患、月経異常といった健康障害が加わる。特に肥満関連腎臓病や肥満心筋症は生命予後を左右する重要な合併症である。食欲中枢異常による難治性高度肥満症では、体重のコントロールが難しいため、これらの合併症が悪化、遷延しやすい。さらに、精神科的な合併症を併存することも多く、身体的のみならず、心理社会的、医療経済的な損失も大きい。

6. 治療法

肥満の一般的な治療法である食事・運動療法が、第一選択として行われる。加えて行動療法が行われる。しかしながらこのような治療に対して本疾患は効果がなく、肥満外科治療の効果も十分ではない。本病態の本質は食欲中枢にあるため、治療としては食欲中枢に作用する薬剤が求められるが、わが国で承認されている食欲抑制剤はマジンドール１剤のみであり、また効果も限定的である。食欲調節因子としてレプチン、グレリン、Peptide-YY（PYY）などが見出されてきているが、薬剤として十分なレベルにはまだ至っておらず、現時点で有効な治療法はない。

7. 研究班

（研究代表者）　龍野一郎

（分担研究者）　瀬戸泰之、松原久裕、岡住慎一、横手幸太郎、佐々木章、太田正之、内藤剛、山本寛
卯木智、齋木厚人