

肥満症診療の歩みとこれから

● 2021年10月29日 ● 開催地：名古屋市

出席者

大分医科大学名誉教授

坂田 利家 先生

名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 准教授
名古屋市立大学病院 内分泌・糖尿病内科部長/肥満症治療センター副センター長

田中 智洋 先生

田中 本日は、この分野で先駆者のお一人でいらっしゃる大分医科大学名誉教授の坂田利家先生をお招きし、「肥満症診療の歩みとこれから」をテーマにディスカッションを進めさせていただきます。まず、最初に肥満症治療の歩みについて、お伺いできればと思います。

肥満症治療の歴史

坂田 肥満症の概念がまだない頃、米国留学を終え帰国した私は九州大学で食欲調節をテーマに研究を続けていました。そのような中で、日本肥満学会の発起人の一人で、大学の同期であった奥田拓道先生（現愛媛大学名誉教授）から誘いを受け、肥満学会に参加したことが肥満症を診るようになったきっかけです。しかし、実際に診療を始めてみると、治療らしきものがほとんどなく、何をやっても上手くいきませんでした。ちょうどその頃、拒食症の治療に当たられていた故・深町健先生（浜の町病院元副院長）との会話の中で、「患者さんからよく発せられる言葉は、治療にとって大事になる」と話されていました。そこで実際に、治療中に患者さんが話された言葉をカルテから抽出し、例えば「水を飲んでも太る」など、キーワードとなる言葉を2,000ほど集め、統計処理をして分類したのです。これらの一例が食行動質問表（図1）です。

図1 食行動質問表から作成した食行動ダイアグラム





坂田 利家 先生

一方、米国のStunkard先生は当時、肥満に対する行動療法の治療プログラムに1日5回の体重測定を導入しておられました。そこで我々もこれを取り入れて検討した結果、昼食直後を抜いてもデータがあまり変わらず、コンプライアンスは良くなるため、1日4回としグラフにしたのがグラフ化体重日記法です(図2)。その後、グラフ化体重日記法と咀嚼法を合体

させたボウル法を10年ほど前に考案し(図2)、これまで1,000例以上に使用しています。

肥満症治療センター設立への道のり

田中 食行動質問表やグラフ化体重日記法の成り立ちについてよくわかりました。私は2001年に京都大学大学院に入学した頃から、肥満症の基礎研究と診療に従事してきました。この間、2017年に名古屋市立大学に着任し、肥満症治療の一つの拠点を作りたいという思いでセンターの設立に取り組みました。幸いなことに、私と同時に消化器外科教授として着任された瀧口修司先生は、前任地の大阪大学で肥満外科手術を始められ、スリーブ状胃切除術を50例以上施行された経験がおありであったことから、強固な協力体制を

築くことができました。2017年には肥満症外来を始め、内科では減量入院、外科では肥満症減量手術も開始しました。しかし、高度な肥満症治療を提供するには多部門・多職種との連携が必要です。そこで、当院でしかできないシームレスな肥満症治療を実践するため、執行部との交渉のもと、肥満症治療センターの開設を目指しました。当初は主に内科、外科と管理栄養士の3者で診療に当たっていましたが、センター化構想が具体化してくると、看護部の理解や精神科の先生の参加も徐々に進み、2019年のセンター開設後には「うちの病院では、他ではやっていないことをやっている」という認識が院内で広がりました。特に公認心理師の関わりは生活リズムの改善を促すことなどに関して非常に有意義なものとなっております。このようにセンターを核として肥満症の治療のために今、何ができるかを皆が前向きに考え、取り組めるようになってきたと思っています(表)。

肥満症治療の現状と問題点

坂田 まず、BMI (body mass index)、体重ですが、私はほとんどの患者さんに起床直後の体重を測るグラフ化体重日記1回法を行ってもらっています。そして「ダイエット目的だったら上手いかないよ」ということを最初に話します。最近ふと思いついて、このことをダムに例えるのです。「内臓脂肪がダムの水で、皮下脂肪がダムの壁だと。あなたがダムを強固にしたいなら、水の量を減らすことも必要だけど、壁を薄くしたり、低く

図2 ボウル法の紹介パンフレット (富士フィルム富山化学)

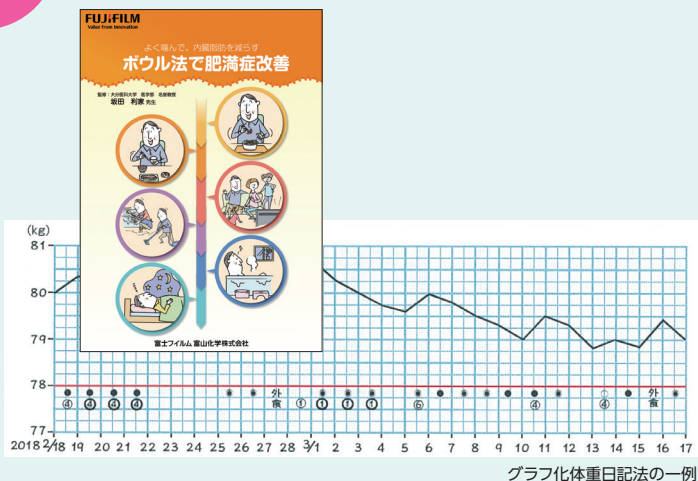


表 肥満症治療センター設立への道のり

2017年4月	名古屋市立大学着任
2017年9月	肥満症内科減量入院第1例
2017年10月	肥満症減量手術第1例
2018年1月	内分泌・糖尿病内科診療科部長就任 肥満症センター(仮称)構想について執行部と交渉
2018年8月	機構改革委員会にてプレゼンテーション
2019年6月	部長会にて肥満症治療センター設立承認
2019年7月	肥満症治療センター(CORT)設立

したら、ダムは必ず決壊するよ。体重を減らそうというのはそういうことだよ」と話します。ところが、1カ月から数カ月経つと、「先生、期待したほど体重が減りません」と言われるのです。本人は病気がよくなると思って大幅に体重を減らそうとしているわけです。このような時には、「短期間に急激に体重を減らすと皮下脂肪、さらには筋肉までも巻き込む。そして、リバウンドで増えた体重の大半はヘドロ（内臓脂肪）なんです」と説明します。これに対して、ボウル法をしっかり守った患者さんではグラフ化体重日記の波形がきれいになります。体重が大幅に減るわけではないのに、夕食後、心地よい満腹感を感じ、熟眠感を実感できる。これをある程度継続できるようになると、検査値が改善し、治療は軌道に乗るのです。

田中 近年、脂肪組織の機能や炎症、中枢神経系による食欲調節、腸内細菌やマルチオミックスなど、研究面では様々なことが分かってきている割には、今日、明日の診療にそれが必ずしも繋がっていない現状があります。このギャップをどう埋めていくかも大きな課題とっております。その中で、私自身としては、最近、肥満症患者さんの視床下部におけるグリオーシスなどの脳の器質的異常の評価法も進んでいますので、患者さんが発せられる言葉や治療抵抗性などとの関連性を検討していくことで、今あるギャップを少しでも埋めていければと思っております。一方、社会面では名古屋市立大学の関連病院や地域連携の会などを通じて病院・診療所とのネットワークを広げる。さらに我々の施設は公立大学ですので、名古屋市とのパイプを活かして肥満症患者さんを取り巻く環境の改善に努めていきたいと思っております。この2点に特に力を入れて取り組みたいと思っております。

肥満症治療の今後—サノレックスを中心に—

坂田 私がサノレックスに最初から期待しているのは、他の薬物に比べ作用がそれほど強くないということです。つまり、サノレックスを痩せ薬としてではなく、患者さんを治療の軌道に乗せるための道具として使えば、サノレックス本来の効果が期待できると思っております。先ほどお話したボウル法にしても、上手く

いかない患者さんの大半は内臓脂肪が燃えていないわけです。例えば、食事をかみなさいと話しても、なかなか上手くいきませんが、薬を飲みなさいというのは簡単なので、こういった治療場面もサノレックスが選択肢の1つになるのです。なぜかという、サノレックスのほどよく満腹感を高めるという長所だけを取り込むことができ、それが頓挫していた治療を軌道に乗せることにつながるからです。

田中 理にかなった減量プロセスに上手く乗せるためのきっかけを与えるものとして、サノレックスは上手くいくときはものすごく上手くはまります。そのためにも使用するタイミングを見計らうことが大切です。そのような使い方を科学的な言葉で表現していくとか、後ろ向きにデータを採っていく、さらには臨床試験に組み込んでいく、などの取り組みが重要と考えています。

坂田 そうですね。おっしゃる通りだと思います。

田中 ありがとうございます。本日の坂田先生のお話は非常に勉強になりました。患者さんから学び、コメディカルから学び、もっと幅広く一般市民の皆さんからも学んで、これからもさらに肥満症治療に注力し頑張っていきたいと思っております。



田中 智洋 先生



名古屋市立大学病院肥満症治療センターのスタッフとともに

食欲抑制剤

薬価基準収載

サノレックス錠 0.5mg

注1)注意 - 習慣性あり 注2)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

販売名	サノレックス錠0.5mg (Sanorex® Tablets)	貯法	室温保存	日本標準商品分類番号	87119
	一般名	マジンドール錠	使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること	販売開始
承認番号		20400AMY00230000	承認番号	20400AMY00230000	国際誕生
	薬価収載		1992年8月	再審査結果	2003年1月

警告	<p>1. 本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミン類と類似しており、本剤を投与する際は、依存性について留意すること。また、海外においては食欲抑制剤の多くで数週間以内に薬物耐性がみられるとの報告がある。</p> <p>2. 本剤の適用にあたっては、使用上の注意に留意し、用法・用量、効能・効果を厳守すること。</p>	(次の患者には投与しないこと)
----	--	-----------------

効能・効果	<p>あらかじめ適用した食事療法及び運動療法の効果が不十分な高度肥満症(肥満度が+70%以上又はBMIが35以上)における食事療法及び運動療法の補助</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 肥満症治療の基本である食事療法及び運動療法をあらかじめ適用し、その効果が不十分な高度肥満症患者にのみ、本剤の使用を考慮すること。</p> <p>(2) 本剤は肥満度が+70%以上又はBMIが35以上の高度肥満症であることを確認した上で適用を考慮すること。</p> <p>肥満度(%) = (実体重 - 標準体重) / 標準体重 × 100 BMI (Body Mass Index) = 体重(kg) / 身長(m)²</p> <p>(3) 内分泌性肥満、遺伝性肥満、視床下部性肥満等の症候性(二次性)肥満患者においては、原疾患の治療を優先させること。</p>	禁忌
-------	---	----

用法・用量	<p>本剤は肥満度が+70%以上又はBMIが35以上の高度肥満症患者に対して、食事療法及び運動療法の補助療法として用いる。</p> <p>通常、成人には、マジンドールとして0.5mg(1錠)を1日1回食前に経口投与する。1日最高投与量はマジンドールとして1.5mg(3錠)までとし、2~3回に分けて食前に経口投与するが、できる限り最小有効量を用いること。</p> <p>投与期間はできる限り短期間とし、3ヵ月を限度とする。なお、1ヵ月以内に効果の認められない場合は投与を中止すること。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 食事量、体重の推移、食生活等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量について注意すること。</p> <p>(2) 本剤は、睡眠障害を引き起こすことがあるので夕刻の投与は避けること。</p>	組成・性状
-------	---	-------

品名	サノレックス錠0.5mg
成分・含量	1錠中マジンドール0.5mg
添加物	ステアリン酸マグネシウム、ボビドン、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、乳糖
性状	白色の素錠
外形	
識別コード	LG
大きさ(約)	直径: 5.0mm 厚さ: 2.0mm 質量: 0.055g

■使用上の注意■

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 糖尿病の患者[インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化することがある。]
- 精神療法の既往歴のある患者[「禁忌」8の項参照]
- てんかん又はその既往歴のある患者[本剤の副作用で痙攣が報告されており、発作を誘発するおそれがある。]
- 開放隅角緑内障の患者[眼圧が上昇するおそれがある。]
- 高齢者[「5. 高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 本剤投与中に肺高血圧症があらわれたとの報告があり、また、海外で、食欲抑制剤の長期投与により肺高血圧症の発症の危険性が増加するとの報告があるため、本剤を3ヵ月を超えて投与しないこと。
- 急激な減量による心血管系の合併症のリスクを避けるため本剤投与中は体重の推移に注意すること。
- 本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

3. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤	高血圧クレーゼを起こすことがあるので、MAO阻害剤投与中又はMAO阻害剤投与中止後2週間は、本剤を投与しないこと。	本剤は、交感神経刺激作用を有し、MAO阻害剤の作用を増強すると考えられる。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン等	昇圧アミンの作用を増強することがあるので、観察を十分に行うこと。	本剤は神経終末におけるカテコラミンの再吸収を抑制するため、昇圧アミンの作用を増強する。
グアナチジン系系薬 グアナチジン ベタニジン ラウアルフィア製剤 レルセピン等 クロニジン メチルドパ	降圧効果を減弱することがある。	本剤は、交感神経刺激作用を有するため、グアナチジン系系薬、ラウアルフィア製剤、クロニジン、メチルドパの交感神経遮断作用に拮抗する。
インスリン 経口糖尿病剤	インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化することがある。	インスリン分泌抑制作用が認められること、また肥満の改善により、インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化するため。
アルコール (飲酒)	めまい、眠気等の副作用が増強されるおそれがある。	併用により、中枢神経系の刺激が増強されるため。
ハロゲン系吸入麻酔剤 ハロタン等	不整脈等を引き起こすおそれがある。	本剤の交感神経刺激の効果により、ハロゲン系吸入麻酔剤の心筋の感受性を高めるため。
中枢神経刺激剤 アママンジン等	幻覚、睡眠障害等の副作用が増強されるおそれがあるため、用量に注意すること。	いずれも中枢神経刺激作用を有するため。
甲状腺ホルモン	本剤の中枢神経刺激作用を増強するおそれがある。	甲状腺ホルモンが、カテコラミンのレセプターの感受性を増大すると考えられているため。

4. 副作用

総症例8,060例中何らかの副作用が報告されたのは、1,721例(21.4%)であった。主な副作用は口渇感572件(7.1%)、便秘516件(6.4%)、悪心・嘔吐337件(4.2%)、睡眠障害166件(2.1%)、胃部不快感164件(2.0%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

(1)重大な副作用(頻度不明)

- 依存性: 本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミン類と類似しており、サルでの静脈内薬物自己摂取試験においては摂取頻度の増加がみられ、精神依存の形成が認められている。イヌでの22ヵ月間経口投与による慢性毒性試験においては幻覚様異常行動がみられている。この点に関し、ヒトにおける長期投与による依存性・精神症状の発現は明確ではないが、本剤を投与する際は、依存性について留意すること。(アンフェタミンをはじめとする中枢興奮剤は耐性及び精神依存を形成することが知られている。)
- 肺高血圧症: 本剤投与中に肺高血圧症があらわれたとの報告があるので観察を十分に行い、労作性呼吸困難、胸痛、失神等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1%~5%未満	0.1%未満
精神神経系	神経過敏、激越、抑うつ、精神障害、振戦、幻覚、知覚異常、不安、痙攣	口渇感	睡眠障害、頭痛、脱力感、めまい、けん怠感、いらいら感、眠気、ふらつき	-
消化器	-	便秘	悪心・嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢	-
循環器	頻脈、胸痛、血圧上昇、脳卒中、狭心症、心筋梗塞、不整脈、心不全、心悸止、顔面潮紅	-	動悸	-
過敏症 ^{注)}	そう痒感	-	発疹	-
肝臓	-	-	AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇	-
泌尿器	-	-	排尿困難	頻尿
その他	-	-	口中苦味感、発汗、性欲減退、脱毛、さむけ	咽頭不快感、月経異常

注)このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

市販後調査で収集した安全性解析対象症例において、高齢者における副作用発現症例率は、65歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で母体に毒性のあらわれる大量投与により胎児毒性(体重増加の抑制、出生率の低下等)が報告されている。]
- 授乳中の婦人には投与することを選び、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には投与しないこと。[安全性は確立していない。]

8. 過量投与

徴候、症状: 悪心、嘔吐、頭痛、頻脈、不整脈、呼吸困難、排尿障害、興奮、痙攣発作、昏睡
処置法: 胃洗浄及び活性炭の投与による本剤の除去。
必要に応じて補助的な対症療法や心血管系及び呼吸系のモニタリングを行う。興奮及び痙攣発作が認められる場合には、短時間作用型バルビツール酸誘導体又はベンゾジアゼピン系薬剤を投与する。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

■包装■

サノレックス錠0.5mg 100錠(PTP)

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、投薬期間は1回14日間分を限度とされています。