

くなっている。また関連する疾患、症候（要因）の合併個数も、男で多く、女で少なくなっており、男に冠動脈疾患危険因子が集積しやすい。

危険因子の肥満度別の合併頻度は、その要因によって傾向が異なっており、収縮期血圧、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、IGTは、中等度肥満群で最も合併頻度が高い。脂質代謝異常（3項目）、糖代謝異常（1項目）、高血圧（2項目）の6項目の合併個数は、肥満度別には、中等度肥満、高度肥満群が最も多く平均2.4個合併し、軽度肥満でも1.6個合併が見られている。冠動脈疾患危険因子の集積を肥満を含めて2つ以上の因子の合併とすれば、75%以上が1つ以上の危険因子を持つ軽度肥満群以上（BMI 25以上）を対象とする必要がある。しかし肥満と各々の危険因子が単独で合併しやすいことから、高血圧、高脂血症、耐糖能異常、高インスリン血症の4項目のうち2項目以上を合併する者を危険因子集積群と考え肥満合併のオッズ比を求めるとき BMI 25以上26.4未満の今後新たに肥満症の判定の対象となる階級でも BMI 25未満の正常群と比べて危険因子を集積しやすいことが明らかである。

肥満学会では現在肥満症の新基準の検討を行っているが、BMI 35以上と、BMI 25以上35未満で、関連する疾患、症候を有する者を肥満症と判定する場合には、男で21.0%、女で11.1%が肥満症と判定されることになり、危険因子を集積しやすい男で肥満症と判定されやすくなる。そのため、BMIのみで判定した場合よりも、男女間の格差が大きくなる。しかし、今回得られた

肥満に関連する疾患、症候の情報は、冠動脈疾患の危険因子を中心としたものであるため、必ずしも男女間の格差が今回の検討通りになるとはいえない。今回の検討では、肥満をBMIを用いて判定する場合の、BMIの階級による冠動脈疾患の危険因子の集積の違いについて明らかにした。今後実施する予定である追跡調査から、冠動脈疾患や糖尿病の発症危険の高いBMIが、どの程度の値になるかという検討が可能になると考えられる。

参考文献

- 1) M. Nagai, H. Sueta, et al.: Obesity, occupational work and parental history as risk factors for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Epidemiol.* 4: 25-29, 1993.
- 2) WHO Expert Committee: Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series 854: 312-344, 1995.

関連研究1-表1 対象者の性年齢分布

	男	女
30-34	165	67
35-39	375	215
40-44	533	289
45-49	713	362
50-54	526	308
55-60	538	294
全体	2850	1535

関連研究1-表2 肥満度別危険因子合併個数の頻度

	0	1	2	3	4	5	6	合計
ふつう	1581(46.8%)	955(28.3%)	513(15.2%)	234(6.9%)	80(2.4%)	10(0.3%)	3(0.1%)	3376(100%)
軽度肥満	224(24.6%)	56(6.1%)	208(22.8%)	138(15.1%)	64(7.0%)	22(2.2%)	0(0.0%)	912(100%)
中等度肥満	6(7.7%)	7(9.0%)	21(26.9%)	15(19.2%)	12(15.4%)	7(9.0%)	0(0.0%)	78(100%)
高度肥満	0(0.0%)	1(20.0%)	2(40.0%)	1(20.0%)	1(20.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(100%)
超肥満	0(0.0%)	1(33.3%)	2(66.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(100%)
合計	1811(41.4%)	1231(28.1%)	746(17.1%)	388(8.9%)	157(3.6%)	39(0.9%)	3(0.1%)	4375(100%)

関連研究1-表3-1 肥満（判定基準値BMI25）に合併する要因のオッズ比

	オッズ比	95 %信頼区間	p
高血圧	2.291	1.910～ 2.747	0.0001
収縮期高血圧	2.257	1.840～ 2.768	0.0001
拡張期高血圧	2.421	1.985～ 2.952	0.0001
高インスリン血症	4.528	3.704～ 5.534	0.0001
高 2h インスリン血症	4.275	3.468～ 5.270	0.0001
高空腹時インスリン血症	7.654	5.499～ 10.654	0.0001
高コレステロール血症	1.762	1.498～ 2.074	0.0001
高中性脂肪血症	2.231	1.906～ 2.612	0.0001
低 HDL 血症	1.935	1.573～ 2.380	0.0001
DM	2.572	1.997～ 3.311	0.0001
IGT	1.810	1.529～ 2.142	0.0001
IGT または DM	2.021	1.734～ 2.355	0.0001

関連研究1-表3-2 肥満（判定基準値BMI30）に合併する要因のオッズ比

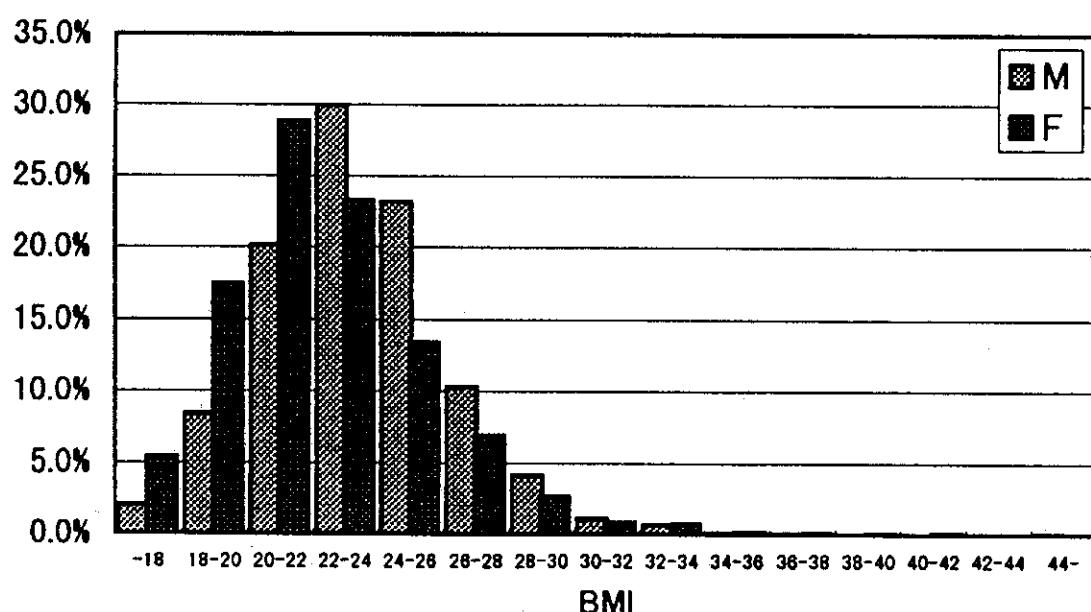
	オッズ比	95 %信頼区間	p
高血圧	5.669	3.564～ 9.018	0.0001
収縮期高血圧	4.719	2.889～ 7.710	0.0001
拡張期高血圧	6.675	4.168～ 10.689	0.0001
高インスリン血症	12.678	7.219～ 22.263	0.0001
高 2h インスリン血症	9.340	5.483～ 15.910	0.0001
高空腹時インスリン血症	25.131	14.451～ 43.705	0.0001
高コレステロール血症	1.554	0.963～ 2.509	0.0710
高中性脂肪血症	2.701	1.706～ 4.275	0.0001
低 HDL 血症	4.844	2.980～ 7.874	0.0001
DM	11.057	5.870～ 20.828	0.0001
IGT	3.538	2.136～ 5.862	0.0001
IGT または DM	4.936	3.125～ 7.796	0.0001

関連研究1-表4 BMI25未満を基準としたBMIの階級別の危険因子集積のオッズ比(性年齢調整)

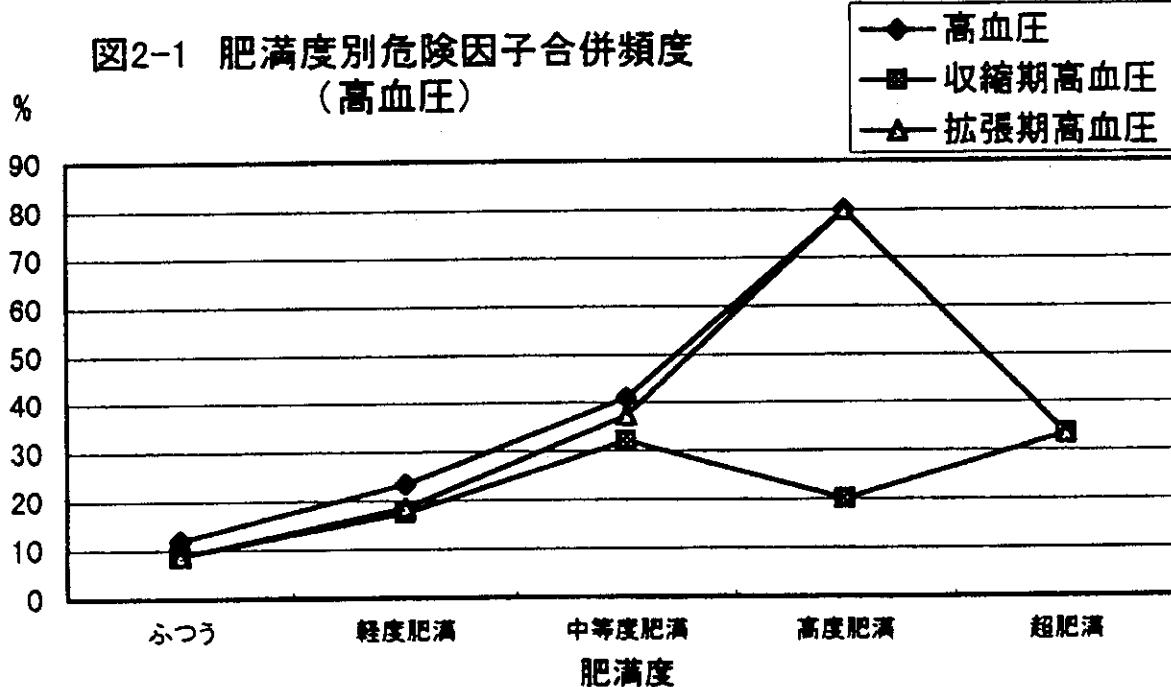
BMI	オッズ比	95 %信頼区間	p
25 未満	1.0		
25 以上 26.4 未満	2.505	1.964 ~ 3.193	0.0001
26.4 以上 30 未満	3.973	3.099 ~ 5.095	0.0001
30 以上	22.590	11.292 ~ 45.190	0.0001

関連研究1-表5 肥満症合併のオッズ比(性年齢調整)

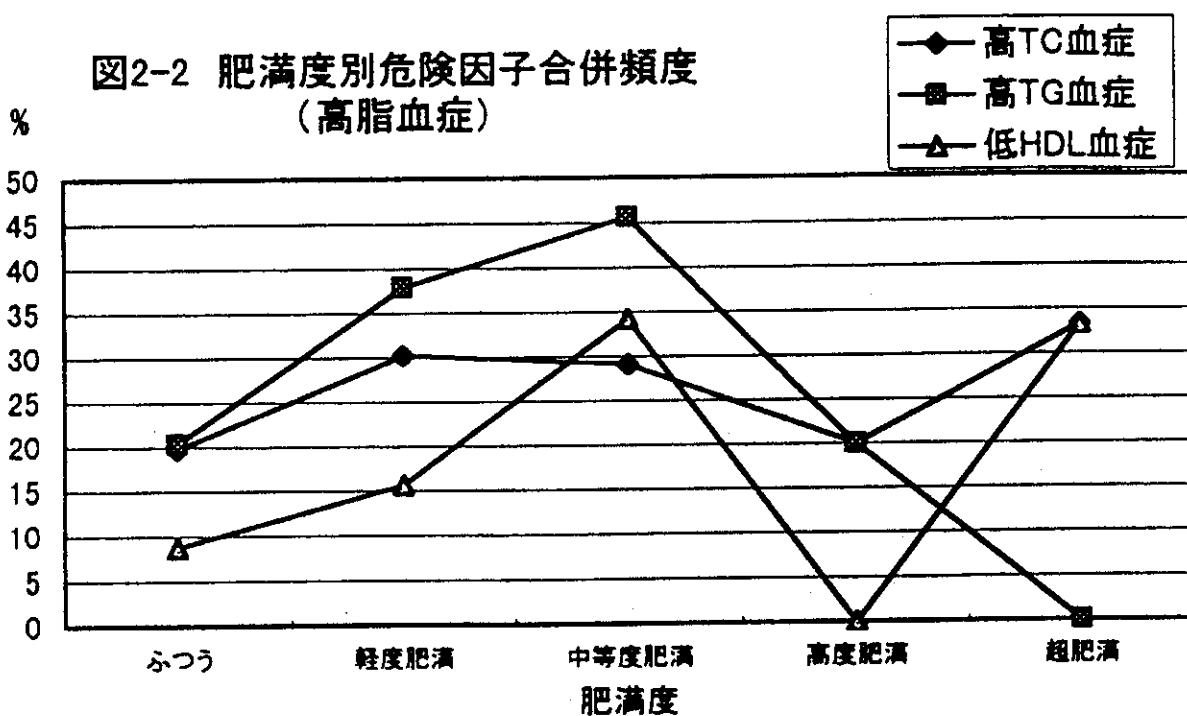
	オッズ比	信頼 区間	p
高インスリン血症	5.395	4.371 ~ 6.660	0.0001
高 2h インスリン血症	5.184	4.168 ~ 6.446	0.0001
高空腹時インスリン血症	7.729	5.596 ~ 10.674	0.0001



関連研究1-図1 男女別BMIの分布



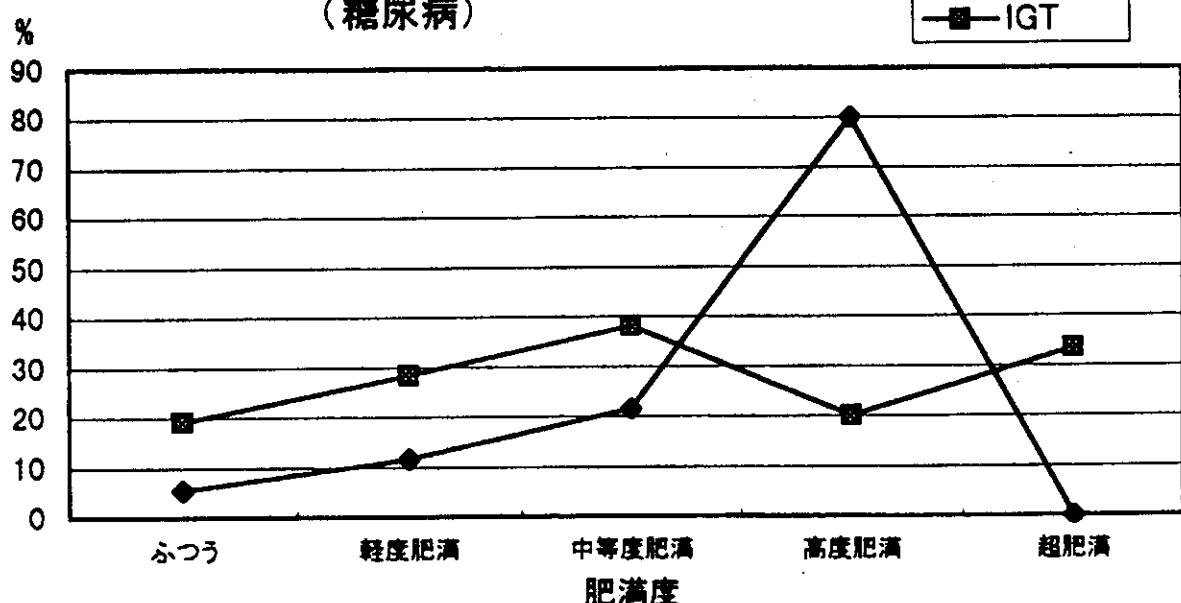
関連研究1-図2-1 肥満度別高血圧合併頻度



関連研究1-図2-2 肥満度別高脂血症合併頻度

図2-3 肥満度別危険因子合併頻度
(糖尿病)

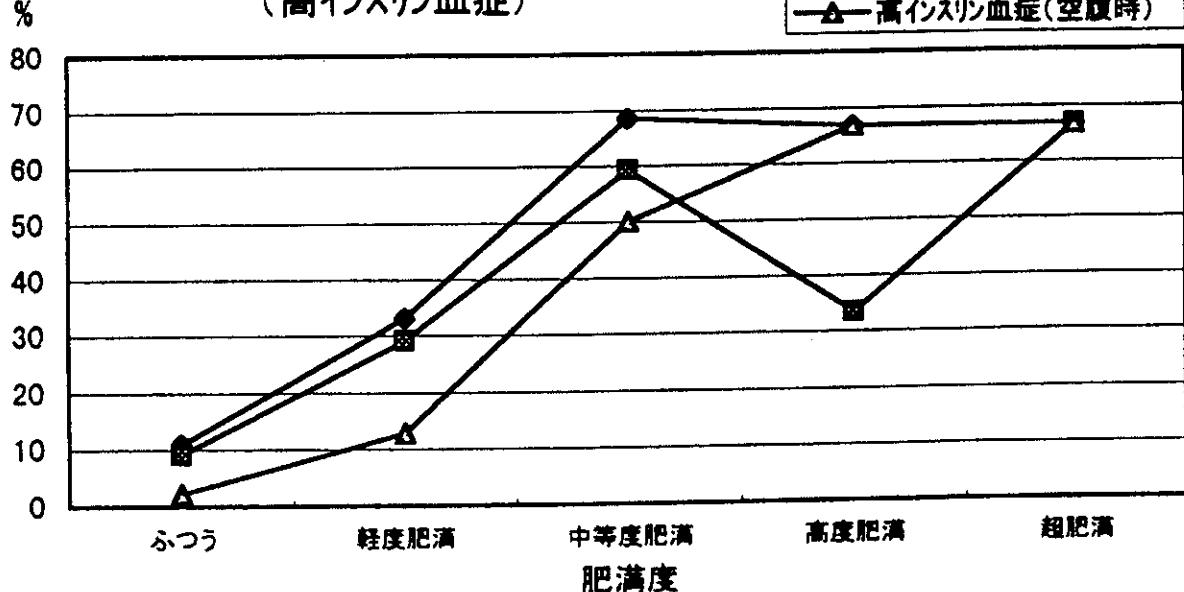
◆ 糖尿病
■ IGT



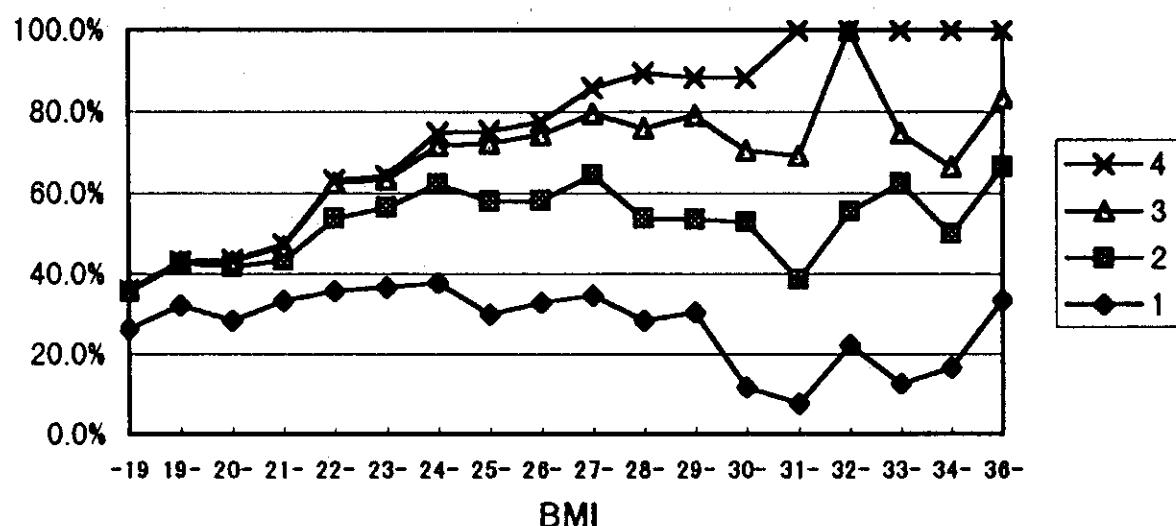
関連研究1-図2-3 肥満度別糖代謝異常合併頻度

図2-4 肥満度別危険因子合併頻度
(高インスリン血症)

◆ 高インスリン血症
■ 高インスリン血症(2時間値)
▲ 高インスリン血症(空腹時)



関連研究1-図2-4 肥満度別高インスリン血症合併頻度



関連研究1-図3 BMI階級別危険因子合併個数の分布
(高血圧・高脂血症・耐糖能異常・高インスリン血症)

関連研究報告（2）

動脈硬化性疾患における内臓脂肪蓄積の意義

関連研究報告（2）：動脈硬化性疾患における内臓脂肪蓄積の意義

研究担当者：石川勝憲（国立吳病院）
研究協力者：川本俊治（国立吳病院）

A. 研究目的

冠危険因子の男女間の差異、特に内臓脂肪蓄積が糖・脂質代謝、冠動脈重症度における相違を明らかにすることを目的とした。また、内臓脂肪蓄積をきたす諸疾患と動脈硬化との関係について検討した。

B. 研究方法

対象は冠動脈造影検査を施行した男性292例、女性167例である（関連研究2-表1）。

入院時に血清脂質、アポ蛋白値、糖負荷試験、腹部CTにより内臓脂肪量、皮下脂肪量を定量化した。男性では191例、女性では110例が左右冠動脈の一枝以上に75%の有意狭窄を認めた。有意狭窄群は非狭窄群に比べ、男女ともに、年齢、空腹時血糖、糖負荷試験時の血糖面積、総コレステロール値が高値であり、HDL-chol値は低値を示した。また女性では狭窄群で喫煙の頻度が高値を示した。冠動脈狭窄度はGensiniらの計算式に従い定量化した。

C & D. 研究結果・考察

1) 虚血性心疾患の性差

これら患者において冠動脈硬化に対する独立因子を重回帰分析で検討してみると、男性ではコレステロール、ついで HDLコレステロール、糖負荷試験時の総血糖面積、年齢が関与し、女性群では総血糖面積、総インスリン面積が関与することが明らかとな

った。

以上により冠危険因子は男女間で性差が存在し、男性では高コレステロール血症、低HDLコレステロール、耐糖能障害、年齢が独立した因子であり、女性では耐糖能障害がもっとも強い因子であることがわかる（関連研究2-表2）。

2) 体脂肪分布の男女差

皮下脂肪面積は男女ともBMIと強い相関を認めた。一方、内臓脂肪面積と BMIは皮下脂肪よりばらつきが大きく相関関係も低値を示した。また、脂肪分布は女性に比べ男性で内臓脂肪蓄積が多く、女性では皮下脂肪が蓄積しやすい特徴を示した（関連研究2-図1）。

皮下脂肪、内臓脂肪蓄積は男女間では大きな差が認められ、女性では V/S比 0.4で二群に分類されるものの、男性ではV/S 0.4以上の症例が多く、女0.323に比し、男では0.574と男性では内臓脂肪蓄積が著明であった。

3) 内臓脂肪と耐糖能障害

耐糖能障害の程度で内臓脂肪量と BMIの相関を比較すると、男性では OGTT正常群、境界型群、糖尿病群で差異を認めずその勾配はほぼ同じであった。一方、女性では正常群、境界型群では男性に比べその傾きは低下しているが、糖尿病群においては男性以上に強い相関が見られ、女性では糖尿病型を呈すると男性と同じような内臓脂肪沈着を示すことが明らかとなった（関連研究2-図2）。内臓脂肪蓄積の有無と糖負荷試験時の血糖、インスリンの動きを検討した成績では、男性において内臓脂肪蓄積群は非蓄積群に比べ、糖負荷試験時の血糖面積は

差がないものの、インスリン面積は高値を示した。一方、女性では内臓脂肪蓄積群は非蓄積群に比べ、糖負荷時のインスリン面積には差がなく、糖尿病群で血糖面積が高値を示した。

4) 内臓脂肪と脂質代謝

内臓脂肪と脂質代謝について検討した成績を示す。内臓脂肪が蓄積した群では男女ともにIIb型高脂血症が有意に高率にみられた。

Kamedaらは日本人の心筋梗塞患者ではポリアクリルアミド ゲル電気泳動にてmidband が高率に出現することを報告し、血清コレステロール値に差を認めないもののIDL分画のコレステロール濃度の上昇、VLDL分画のコレステロール／中性脂肪比の上昇を報告している。このようなmidband陽性の頻度を高血圧症と内臓脂肪蓄積の有無により4群に分け検討すると、高血圧群になるにつれ、さらに内臓脂肪蓄積群になるにつれmidband陽性頻度が増加し、正常血圧、内臓脂肪非蓄積群と高血圧、内臓脂肪蓄積群で有意差を認めた（関連研究2-表3）。

以上内臓脂肪蓄積は非蓄積群に比べてIIb型高脂血症が増加し、またmidbandは内臓脂肪蓄積と高血圧合併群で高率に認められることが明らかとなった。

5) 内臓脂肪と高血圧

男性では、高血圧と内臓脂肪蓄積の頻度は関連を認めないが、女性では高血圧群で耐糖能障害が悪化するにつれて内臓脂肪蓄積の頻度が増加する（関連研究2-図3）。男性の虚血性心疾患患者における空腹時IRIと冠動脈の関連性を正常血圧群と高血圧群

の比較で検討すると高血圧群では空腹時インスリン値が有意に高く冠動脈重症度と相関を認めた。すなわち男性では高血圧と内臓脂肪蓄積の頻度は関連を認めないが、女性では高血圧群で耐糖能障害悪化につれて内臓脂肪蓄積の頻度が増加する。また男性では高血圧群は空腹時インスリン値と冠動脈重症度は相関を認めた。

6) 内臓脂肪蓄積と虚血性心疾患（冠動脈狭窄）

内臓脂肪蓄積の因子が冠動脈重症度に与える影響を検討した。男性では差ないが女性では糖尿病型で内臓脂肪が蓄積する例で虚血性心疾患（冠動脈狭窄）の増加を認めた。内臓脂肪蓄積の因子が冠動脈重症度に与える影響については耐糖能障害別に分類しても、男性では内臓脂肪蓄積の影響は認められないが、女性では特に糖尿病に内臓脂肪蓄積の因子が合併すると冠動脈重症度がきわめて悪化することが明らかとなった（関連研究2-図4）。以上の事実は、内臓脂肪蓄積だけでは冠動脈重症度は悪化せず、女性で糖尿病に内臓脂肪蓄積が合併すると冠動脈重症度が悪化する。一方、男性においては midband のないときは内臓脂肪、高血圧の存在が冠硬化に影響しないが、midband存在の際は内臓脂肪蓄積と高血圧が冠動脈重症度を促進させることが示唆された（関連研究2-図5）。

内臓脂肪の蓄積、midbandの出現の因子と他の臨床代謝因子を検討した成績では両者ともトリグリセライド、インスリン基礎値と強い相関があるように思われる。

以上のことまとめると、内臓脂肪蓄積が冠動脈疾患に及ぼす影響には男女差があ

るが女性では耐糖能の障害の悪化、さらに高血圧合併が動脈硬化を促進し、一方男性では内臓脂肪の蓄積に高血圧、midbandの合併に高インスリン血症がからんで動脈硬化を促進するものと考えられる。

男性では、内臓脂肪蓄積、高血圧、midband陽性の3因子が複合する状態が冠動脈硬化を引きおこすがその中心には高インスリン血症、インスリン抵抗性が存在するものと考える。一方、女性では内臓脂肪蓄積が耐糖能低下、高血圧を引きおこし動脈硬化を促進する可能性が考えられた。

7) 肥満症の減量と体脂肪分布

次に減量させた場合の内臓脂肪、皮下脂肪の変動と糖脂質代謝の改善について検討した。減量前後で BMI、皮下脂肪、内臓脂肪の変動、コレステロール、トリグリセライド、FPG、FIRI、 ΣPG 、 ΣIRI の変化是有意であった（関連研究2-表4）。BMI変化率と体脂肪分布の変化率の重回帰分析を行ってみると BMIの変動は皮下脂肪面積の減少が主体であり、内臓脂肪面積の減少が占める割合は少ないように思われる（関連研究2-表5）。

一方、減量による BMI、皮下脂肪量、内臓脂肪量、V/Sの変化率と臨床代謝因子の変化率の相関についてはコレステロール、トリグリセライドの減少は BMIや皮下脂肪との相関はなく内臓脂肪、V/Sの減少と強い相関を認め。FPG、 ΣPG も同じ関係を認めた。減量による皮下脂肪量、内臓脂肪量、V/Sの変化率の相関をみると、V/S比の変化改善は内臓脂肪の変化率と極めて高い相関があり、皮下脂肪量の変化率とは無関係であることが明らかとなった（関連研究2-

図6）。すなわち減量による糖及び脂質代謝の改善は、V/S、内臓脂肪の減少と相関があり、内臓脂肪面積の減少が独立した因子であった。一方減量による BMIの減少は、皮下脂肪面積の減少が主体であり、V/Sの改善は内臓脂肪面積の減少が主体であることが明らかとなった。

8) 内臓脂肪蓄積と睡眠時無呼吸症候群

内臓脂肪蓄積症候群と考えられるものに睡眠時無呼吸症候群がある。ここではその典型例のPickwickian Syndrome(PWS)について述べる。PWSはアプノモニター、レスピソムノグラムにて著明な sleep apnea を示し閉塞性無呼吸が主体を占めている。これらの症例で咽頭腔最狭小面積の小さなものが多く、咽頭の dynamicCTではCT台上で睡眠中咽頭の完全閉塞を示すものがあり、覚醒で拡大を示し、大きなびきを発するものが認められるが、これら PWSではV/S比が高く、内臓脂肪の蓄積が多いことがわかった。PWSでは減量によりV/Sが低下するので、内臓脂肪の蓄積は本症の重要な因子と考えられる。

E. 結論

冠動脈造影検査を施行した男性292例、女性167例を対象として内臓脂肪蓄積と糖、脂質代謝との関連性、特に男女差を検討し更に内臓脂肪蓄積に関連する諸疾患について検索した。

(1) 虚血性心疾患の危険因子の性差：冠危険因子は男女間で性差が存在する。男性には高コレステロール血症 低HDLコレステロール血症、耐糖能障害悪化、年令が独立した因子である。女性では耐糖能障害悪

化がもっとも強い因子である。

(3) 内臓脂肪と耐糖能障害：・耐糖能障害と体脂肪の分布： 男性で耐糖能障害の程度と内臓脂肪面積／BMIは差異を認めない。女性では糖尿病において内臓脂肪面積／BMIは正常、境界型に比べ高い相関を認め、男性と同程度となる。・内臓脂肪蓄積と糖負荷試験：男性において内臓脂 (4) 内臓脂肪と脂質代謝： 内臓脂肪蓄積群は非蓄積群に比べて IIb 型が増加する。 midband は内臓脂肪蓄積と高血圧合併群で高率に発生する。

(5) 内臓脂肪と高血圧： 男性では高血圧と内臓脂肪蓄積の頻度は関連を認めない。女性では高血圧群で耐糖能障害悪化において内臓脂肪蓄積の頻度が増加する。高血圧症では空腹時インスリン値と冠動脈重症度は相関を認める。

(6) 内臓脂肪蓄積と虚血性心疾患：内臓脂肪蓄積の因子単独の影響：内臓脂肪蓄積だけでは冠動脈重症度は悪化しない。女性では糖尿病に内臓脂肪蓄積が合併すると冠動脈重症度が悪化する。

(7) 肥満症の減量と体脂肪分布：減量による糖・脂質代謝の改善は V/S、内臓脂肪面積の減少と相関があり、内臓脂肪面積の減少が独立した因子である。BMIの減少は皮下脂肪の減少が主体であり、V/Sの改善は内臓脂肪面積の減少が主体である。

(8) 内臓脂肪蓄積と睡眠時無呼吸症候群： 睡眠時無呼吸症候群は V/S が高く、内臓脂肪蓄積が多い、減量により睡眠時無呼吸の減少、V/S の低下が認められる。

結語

- (1) 冠危険因子には性差が存在する
- (2) 女性では内臓脂肪が蓄積すると耐糖能障害が悪化し、高血圧も合併し冠動脈重症度が悪化する。
- (3) 男性では内臓脂肪蓄積によりいわゆる metabolic syndromeX や内臓脂肪症候群を呈して冠動脈重症度を悪化させる。

関連研究2-表1 冠動脈造影施行症例の臨床及び代謝所見

	Male		Female	
	without stenosis	with stenosis	without stenosis	with stenosis
No	101	191	57	110
Age	59 ± 10\$	64 ± 9\$	64 ± 10##	68 ± 8##
BMI (Kg/m ²)	23.7 ± 3.0	22.6 ± 3.3	23.7 ± 3.9	22.6 ± 3.5
Sub.fat (cm ²)	115 ± 59	116 ± 48	176 ± 81	159 ± 69
Vis.fat (cm ²)	90 ± 45	95 ± 42	80 ± 37	92 ± 43
Total-chol (mg/dl)	192 ± 40##	207 ± 48##	213 ± 59	217 ± 46
TG (mg/dl)	144 ± 98	138 ± 87	122 ± 60	145 ± 107
HDL-chol (mg/dl)	48 ± 14##	43 ± 13###	52 ± 13#	47 ± 12#
FPG (mg/dl)	103 ± 30##	113 ± 40##	102 ± 40##	121 ± 48##
F-IRI (μ U/ml)	7 ± 8	8 ± 12	7 ± 4	7 ± 7
Σ PG (mg/dl)	601 ± 218\$	713 ± 260\$	577 ± 234\$	765 ± 334\$
Σ IRI (μ U/ml)	171 ± 112	165 ± 117	179 ± 97	134 ± 95
Hyperension (%)	35	45	43	57
Smoking (%)	74	75	5##	18##

mean ± SD, compared CAD(−) with CAD(+)
#: p<0.05, ##: p<0.025, ###<0.01, \$: P<0.001

関連研究2-表2 冠動脈重症度と独立した関連性を認めた因子

男女間の差異

冠動脈重症度

男性

factors	std. co. eff.	F. Value
T-chol	0.334	20.15
HDL-chol	-0.232	9.44
Glucose AUC	0.211	8.66
Age	0.200	7.84

女性

factors	std. co. eff.	F. Value
Glucose AUC	0.452	21.00
Log(insulin Auc)	-0.252	6.54

by stepwise regression analysis

関連研究2-表3 高血圧症、内臓脂肪蓄積とmid-band出現率の比較

	正常血圧	高血圧症	合計
内臓脂肪 蓄積 (-)	20.5 [%] ^a	34.8	25.8
内臓脂肪 蓄積 (+)	33.3 [%]	58.3 ^a	45.8
合計	23.5 [%]	42.9	

a; p<0.01

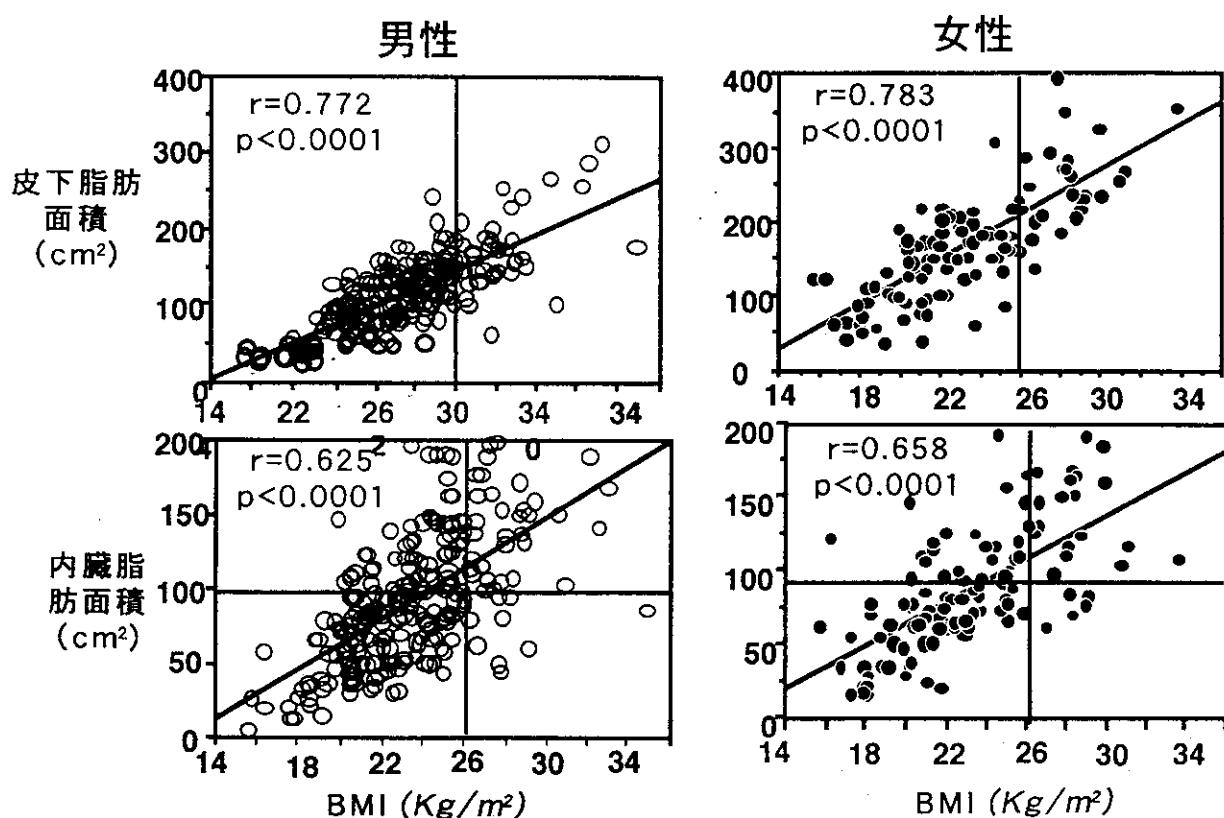
関連研究2-表4 減量前後の脂肪分布と糖、脂質代謝の変化

体脂肪分布		減量前	減量後	変化率 (%)	p Value
Body Weight	(kg)	90±15	77±13	15±7	<0.0001
BMI	(kg/m ²)	35.4±5.2	30.0±4.1	15±7	<0.0001
Subcutaneous fat	(cm ²)	417±134	321±119	23±15	<0.0001
Visceral fat	(cm ²)	143±55	90±38	34±23	<0.0001
V/S		0.38±0.21	0.32±0.20	14±27	<0.0001
<u>脂質代謝</u>					
Total cholesterol	(mg/dl)	210±37	170±37	18±18	<0.0001
Triglyceride	(mg/dl)	161±108	100±43	24±41	0.0003
HDL-cholesterol	(mg/dl)	46±10	43±12	4±21	0.1325
<u>糖代謝</u>					
FPG	(mg/dl)	113±40	85±12	19±21	<0.0001
Log(F-IRI)	(μU/ml)	10±7	7±7	20±50	0.0001
Σ PG	(mg/dl)	719±281	535±132	22±17	<0.0001
Log(Σ IRI)	(μU/ml)	234±136	187±104	3±12	0.0117

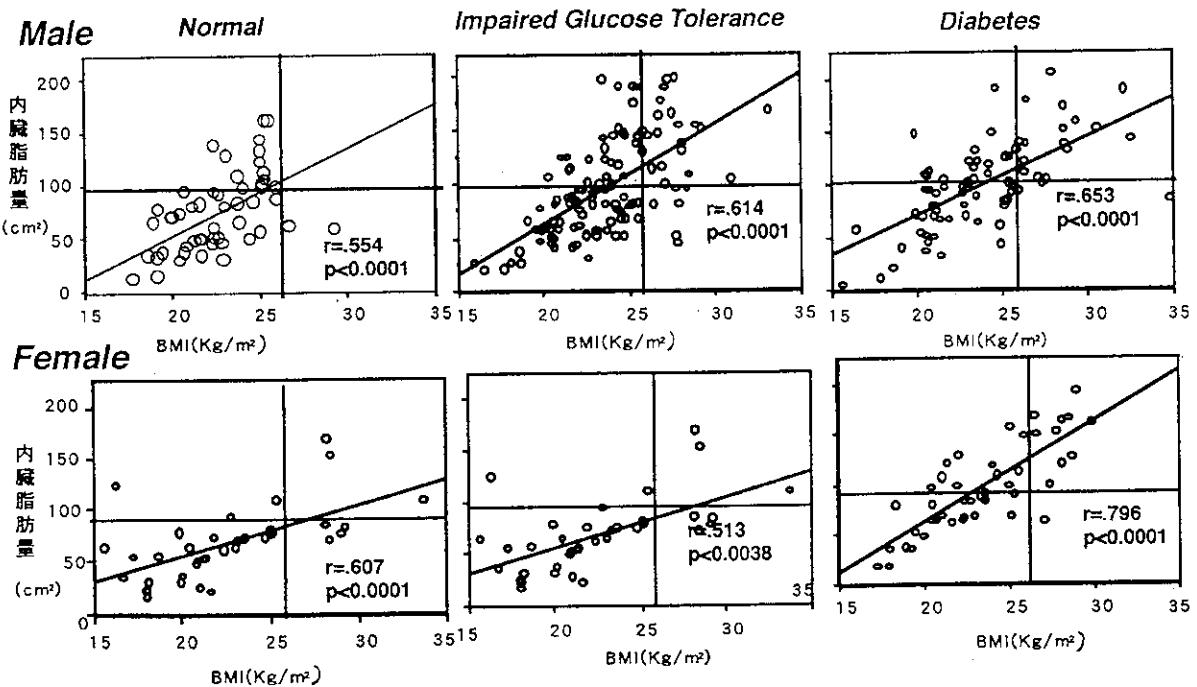
関連研究2-表6 減量によるBMI、皮下脂肪量、内臓脂肪量、V/Sの変化率と臨床代謝因子の変化率の相関

	変化率 (%)			
	Body Mass Index	Subcutaneous fat area	Visceral fat area	V/S
Total cholesterol (mg/dl)	.140	.119	.366*	.328*
Triglyceride (mg/dl)	.089	.105	.352***	.545***
HDL-cholesterol (mg/dl)	.005	-.095	-.019	-.093
FPG (mg/dl)	.063	.023	.273*	.337**
Log(F-IRI)	.059	.024	.074	.099
Σ PG (mg/dl)	.068	.203	.350***	.322**
Log(Σ IRI) (μ U/ml)	.194	.081	.124	.087

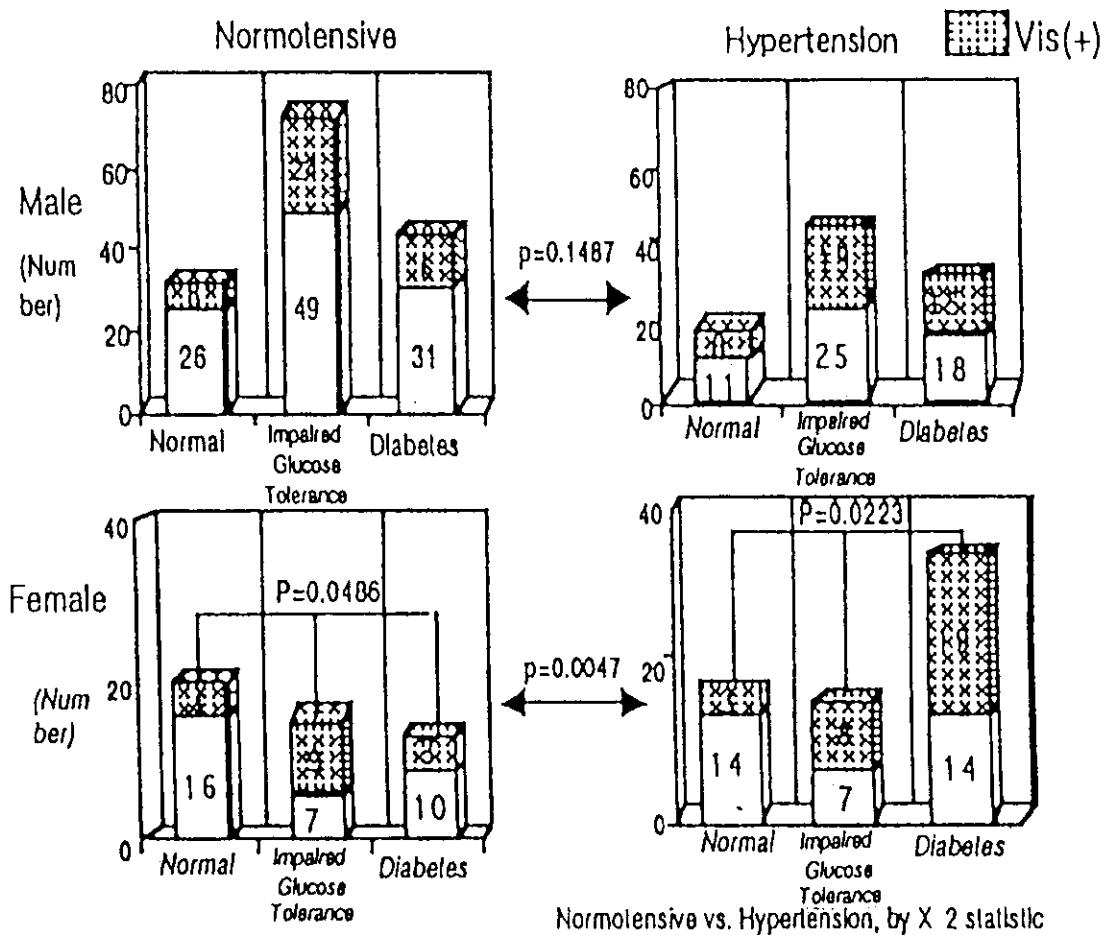
*; p<0.05, **; p<0.025, ***; p<0.01



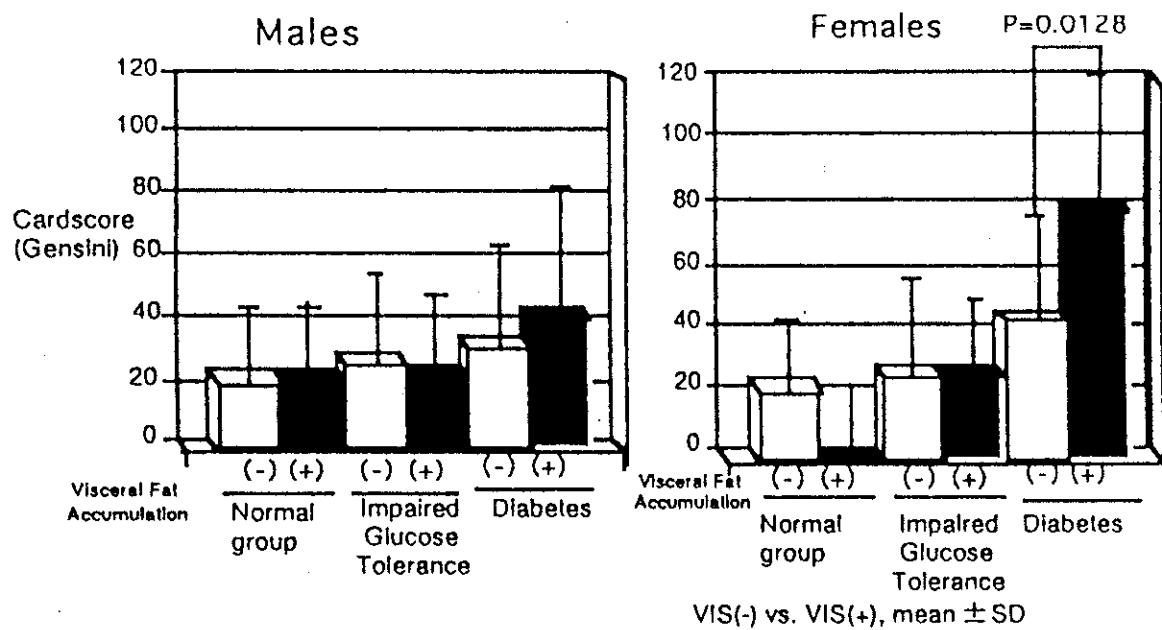
関連研究2-図1 冠動脈疾患患者の脂肪分布と肥満度（BMI）の関連



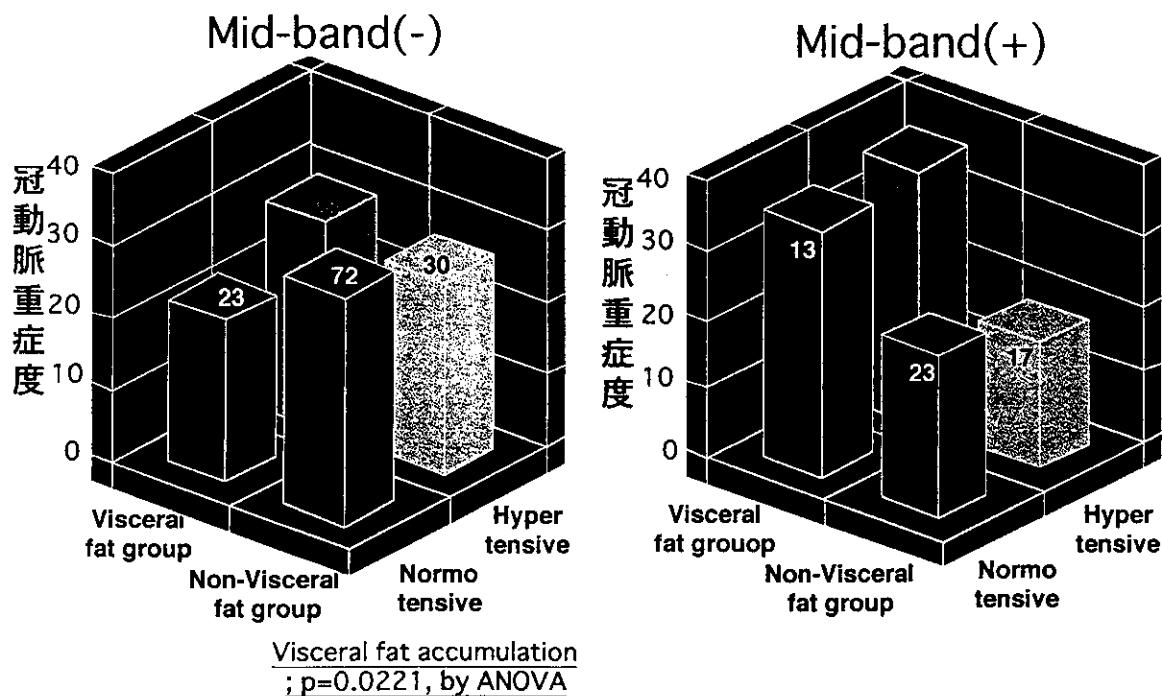
関連研究2-図2 冠動脈疾患患者の耐糖能障害別のBMIと内臓脂肪量の関係



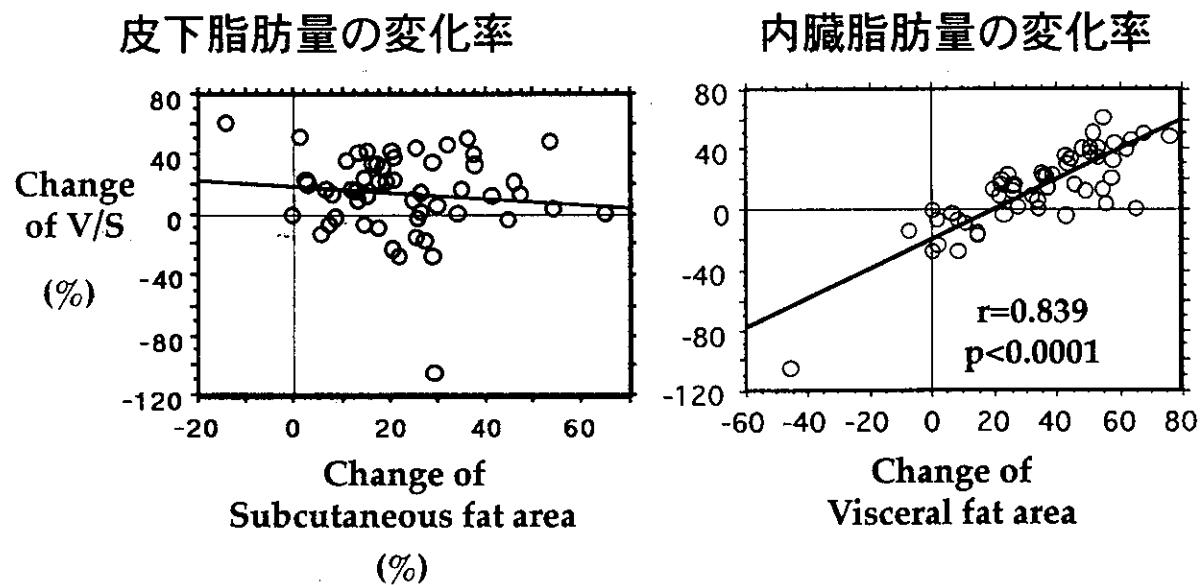
関連研究2-図3 冠動脈疾患患者の耐糖能障害別の内臓脂肪蓄積の頻度



関連研究2-図4 耐糖能障害と内臓脂肪蓄積合併が冠動脈重症度に及ぼす影響



関連研究2-図5 Mind-bandの有無による内臓脂肪蓄積及び高血圧と冠動脈重症度の関係



関連研究2-図6 減量による皮下脂肪量及び内臓脂肪量の変化率とV/S比の変化率との関係