

Figure 1 (A) Anatomy of the extrapyramidal system in the paramedian sagittal view. Localisation of axial planes of magnetic resonance imaging (MRI) is indicated by dotted squares. Fibres of nigrostriatal projection, which are selectively lost in Parkinson's disease, are illustrated by black lines originating from the substantia nigra. (B–D) Fractional anisotropy (FA) images derived from diffusion tensor images are shown with 11 small ROIs and three large ROIs. (E) FA in the extrapyramidal system of normal subjects and patients. Mean FA values of the ROIs in each group are indicated by figures with error bars. FA values in patients with progressive supranuclear palsy (PSP) were decreased in most of the ROIs except for those in the neostriatum. Parkinsonian patients showed a significant decrease in the FA values of the subthalamic ROI beside the substantia nigra. The FA values in the white matter of the premotor cortices were significantly smaller than controls in PSP and patients with advanced Parkinson's disease. I, II, III, and IV in fig 1E indicate the four regions in the extrapyramidal system. AC, anterior commissure; CN, caudate nucleus; Ctr, age matched normal subjects as control; GP, globus pallidus; GPe, globus pallidus lateral segment; GPI, globus pallidus medial segment; PC, posterior commissure; PD12, Parkinson's disease in the early stage group; PD345, Parkinson's disease in the advanced stage group; PSP, progressive supranuclear palsy; ROI, region of interest; SN, substantia nigra; SNc, substantia nigra pars compacta; SNr, substantia nigra pars reticulata; STN, subthalamic nucleus; VL, nucleus ventralis lateralis.

monitored the FA of the cerebrospinal fluid (CSF) in the lateral ventricles and the splenium of the corpus callosum. If the FAs in these structures were lower than the mean value minus 2 SD of the normal subjects, we rejected the patient.

Analyses

Statistical evaluations were done using SPSS 11.0J for Windows. Multiple comparisons of the 38 hemispheres in three patient groups with 16 hemispheres of normal subjects

as a control were undertaken using Dunnett's method. Statistical significance was defined by a probability (*p*) value of 0.05.

RESULTS

The mean FA values of all the ROIs are illustrated in fig 1E. The FAs of either the CSF or the corpus callosum were very consistent among the subjects, and no patient was rejected.

In patients with PSP, a significant decrease in the FA values was observed in most of the subthalamic structures

Table 1 Fractional anisotropy (FA) values in five circuits of the extrapyramidal system

	Circuits (corresponding regions)				
	P (II+III+IV)	First (II+III)	Second (II)	Third (I+II+III)	Fourth (I+II+III+IV)
Control	0.490	0.483	0.583	0.542	0.542
PD12	0.451	0.445	0.548	0.493*	0.434*
PD345	0.456	0.456	0.537	0.495*	0.493*
PSP	0.403**	0.410**	0.449**	0.439**	0.432**

Parkinsonian patients showed a significant decrease in FA values in the third and fourth accessory circuits, regardless of clinical stage.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

P, principal circuit; PD12, Parkinson's disease in the early stage group; PD345, Parkinson's disease in the advanced stage group; PSP, progressive supranuclear palsy.

(−16.2% to 34.1%, $p < 0.01$ to 0.05). Subcortical white matter also showed a severe decrease (−39.6%, $p < 0.01$).

In patients with Parkinson's disease, FA values were significantly low in ROIs beside the substantia nigra (−10.5% to 16.0%, $p < 0.05$). In advanced cases, subcortical white matter also showed low FA values compared with the normal subjects (−16.9%, $p < 0.05$). FA values in the putamen, caudate nucleus, or nucleus ventralis lateralis showed no significant decrease in either subgroup.

For further evaluation, we compared the regional change of FA in the extrapyramidal system. The system consisted of one principal striatal circuit and four accessory circuits.¹⁷ Accordingly, we divided the 15 ROIs into four regions (regions I to IV in fig 1E), and assigned the regions to each neural circuit: the principal circuit (P)—which included the cortex, neostriatum, globus pallidus, and thalamus—could be estimated by ROIs in regions II, III, and IV. In the same way, the first accessory circuit corresponded to regions II and III, the second to region II, the third to regions I, II, and III, and the fourth to all regions. We then compared the FA values of each circuit in normal subjects with those in the patient groups.

In patients with PSP, the FA values were low in all of the circuits compared with the normal subjects. The patients with Parkinson's disease showed a significant decrease in the third and fourth circuits where the nigrostriatal projections were involved, regardless of the clinical stage of the disease (table 1).

DISCUSSION

Duguid *et al* reported that patients with Parkinson's disease showed histological changes in the midbrain which can be detected as subtle alterations around the substantia nigra on conventional MRI.¹⁸ These differences were too small to help in distinguishing parkinsonian brains from normal brains with high reproducibility in routine clinical imaging.

After the study, advanced MR techniques such as diffusion weighted imaging and magnetisation transfer ratios were made available for clinical use and immediately applied to the diagnosis of Parkinson's disease. However, these attempts failed to distinguish patients with Parkinson's disease from normal subjects.^{19, 20}

The FA value is derived from eigenvalues of the diffusion tensor and is a measure of the anisotropy of water diffusion in tissue: completely isotropic diffusion has an FA of 0, whereas in highly anisotropic diffusion the FA approaches 1. As far as white matter is concerned, uniformity of fibre bundles is the primary issue: pyramidal tract or corpus callosum, in which unidirectional fibres are dominant, will show high FA values.²¹ A decrease in FA of these structures may be a sensitive indicator of histological abnormality, even if the values were derived from normal-appearing tissue by conventional MRI.²² At present, the pathological interpretation of FA reduction in the brain with neurodegenerative

disease is not clear, and may be caused by—among other things—neuronal loss, gliosis, or demyelination.^{7–9}

According to this assumption, PSP patients were expected to show a robust decrease of FA in these structures, and the change was confirmed in this study. Similarly, patients with Parkinson's disease may show low FA values in the nigrostriatal projection, which is selectively lost in the disease. As the projections consist of so few and such small dopaminergic neurones that they cannot be allocated by conventional MRI or other techniques such as fibre tracking,^{6, 23} we spread arrays of ROIs in subthalamic structures, where the major part of the nigrostriatal projections would be involved.¹⁵

The present results showed that the parkinsonian patients had decreased FA values in two striatal circuits in which dopaminergic neurones are included, and the change was evident regardless of clinical stage. Assuming that the loss of FA parallels the neuronal change in the brain, our results corresponded well to the view that 70–80% of dopaminergic neurones are lost before the onset of Parkinson's disease.

Our study also revealed a significant change in subcortical white matter among the cases of advanced Parkinson's disease. This might be a result of extended damage in the extrapyramidal system including the corticostriatal and thalamocortical projections.

Finally, the results suggested that FA values potentially contribute to the diagnosis of neurodegenerative disorders with normal appearing brain by conventional MRI, although the correlation between the FA and pathological changes in brain tissue is a primary concern for further studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a grant for young researchers from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (14770294).

Authors' affiliations

K Yoshikawa, Y Nakata, M Nakagawa, Department of Neurology, Research Institute for Neurological Diseases and Geriatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan
K Yamada, Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Competing interests: none declared

Correspondence to: Dr Kenji Yoshikawa, 465 Kawaramachi-Hirokaji, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan; kyoshika@koto.kpu-m.ac.jp

Received 25 June 2003

In revised form 11 September 2003

Accepted 1 November 2003

REFERENCES

- O'Reilly S, Loncin M, Cooksey B. Dopamine and basal ganglia disorders. *Neurology* 1965;15:980–4.

- 2 Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism—chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969;280:337–45.
- 3 Riederer P, Wuketich S. Time course of nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. *J Neural Transm* 1976;38:277–301.
- 4 Leenders KL, Palmer AJ, Quinn N, et al. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1986;49:853–60.
- 5 Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE, et al. Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11965–9.
- 6 Conturo TE, Lori NF, Cull TS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10422–7.
- 7 Abe O, Aoki S, Hayashi N, et al. Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiol Aging* 2002;23:433–41.
- 8 Ellis CM, Simmans A, Jones DK, et al. Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology* 1999;53:1051–8.
- 9 Tievsky AL, Ptak T, Farkas J. Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1491–9.
- 10 Hughes AJ, Daniel SE, Kliford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–4.
- 11 Haehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967;17:427–2.
- 12 Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1–9.
- 13 Yamada K, Kizu O, Mori S, et al. Brain fiber tracking with clinically feasible diffusion-tensor MR imaging: initial experience. *Radiology* 2003;227:295–301.
- 14 Talairach J, Tournoux P, eds. Three-dimensional atlas of a human brain. In: *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Three-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*, 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1988.
- 15 Anden NE, Carlsson A, Dahlstrom A, et al. Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. *Life Sci* 1964;3:523–30.
- 16 Carpenter MB, Peter P. Nigrostriatal and nigrothalamic fibers in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1972;144:93–115.
- 17 Alexander GE. Basal ganglia-thalamocortical circuits: their role in control of movements. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:420–31.
- 18 Duguid JR, De La Paz R, DeGroot J. Magnetic resonance imaging of the midbrain in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1986;20:744–7.
- 19 Schacke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology* 2002;58:575–80.
- 20 Hanyu H, Asano T, Sakurai H, et al. Magnetisation transfer measurements of the subcortical grey and white matter in Parkinson's disease with and without dementia and in progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology* 2001;43:542–6.
- 21 Le Bihan D, Turner R, Douek P, et al. Diffusion MR imaging: clinical applications. *Am J Roentgenol* 1992;159:591–9.
- 22 Lu S, Ahn D, Johnson G, et al. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *Am J Neuroradiol* 2003;24:937–41.
- 23 Mori S, Crain BJ, Chacko VP, et al. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999;45:265–9.

医療機関と病院外施設の連携モデルと軽症糖尿病患者への健康行動支援プログラムの適用と効果

甲斐 裕子*¹ 熊谷 秋三*^{2,3} 高柳 茂美*² 畑山 知子*¹
井 雅代*² 花田 輝代*⁴ 福留 三保*⁵ 二宮 寛*⁵
加来 良夫*⁵ 佐々木 悠*⁵

要約：本研究の目的は、日常の外来診療の中で医療機関と病院外施設の連携モデルとして実施された健康行動支援プログラムの継続・効果評価を行うことである。対象は健診などでの異常を契機に新規に診断された未介入・非薬物療法下にある比較的軽症の耐糖能異常者 184 名で、本プログラムは非薬物療法下での糖尿病の一次・二次予防に焦点を絞り、食・運動行動の変容および修正を中心に行った。プログラムの継続率は 45% (83 名) であり、対象者の 1 年後の医療機関への通院率は 51% (94 名) であった。継続者に対する効果評価の結果、肥満、体力および糖・脂質代謝指標に有意な改善が認められた。これらの結果から医療機関と病院外施設とが連携した健康行動支援プログラムの管理下であれば、少なくとも病態の改善には効果があることが認められた。一方、本プログラムの非継続の主な原因は、患者の医療行動に関わる問題であった。

Key words：①介入試験 ②軽症糖尿病 ③患者教育 ④生活習慣 ⑤非薬物療法

[糖尿病 46(7)：533～539, 2003]

緒言

1997 年の厚生省の調査によれば、「糖尿病が強く疑われるもの」690 万人のうち、現在何らかの医療機関の管理下にある者は 45% に過ぎず、健診などで異常を指摘されながらも未受診や、治療中断が多いと報告されている¹⁾。とくに非薬物療法下にあるいわゆる“軽症”の 2 型糖尿病 (T2DM) および境界型の患者は糖尿病特有の自覚症状や合併症も少なく、医療管理下から除外されることも少なくないため、スクリーニング後のフォローアップシステムの確立が切望されている²⁾。

諸外国における大規模な無作為化対照比較研究によると、糖尿病の一次・二次予防における食事および運動療法の顕著な効果が報告されている^{3,4)}。このような研究結果を基盤に、健康日本 21 においても食や運動

を中心とした糖尿病の発症・進展予防対策が盛り込まれた⁵⁾。しかしながら、本邦においては食事および運動療法を用いた長期介入研究の欠如や臨床におけるプログラムの開発・評価の遅れが指摘されている⁶⁾。事実、わが国における外来診療での糖尿病治療の主流は薬物療法であり、運動療法に関しては日本糖尿病学会認定教育施設においてさえ、運動指導の実施率は僅か 26% である⁷⁾。これらの事実は、わが国の医療現場における糖尿病の一次予防や、非薬物療法下にある軽症糖尿病患者に対する治療システムの不備を示唆している。

このような問題に対する一つの解決策を提供するために、われわれは医療機関と病院外施設が連携して、糖尿病の予防・治療に取り組むモデルを 1994 年より構築している。これは医療機関の福岡大学筑紫病院と、

*¹ 九州大学大学院人間環境学府 (〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1)

*² 九州大学健康科学センター

*³ 九州大学大学院人間環境学研究院

*⁴ 福岡大学筑紫病院栄養部 (〒818-8502 筑紫野市大字俗明院 377-1)

*⁵ 同 内科第 2

連絡先：熊谷秋三 (〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1 九州大学健康科学センター)

受付日：2002 年 7 月 12 日

採択日：2003 年 3 月 12 日

Table 1 ベースラインにおける全対象者 184 名の身体的特徴

	正常型(25名)	境界型(40名)	2型糖尿病(119名)	
年齢(歳)	43.8±13.8	45.5±14.2	52.5±13.0	**
BMI(kg/m ²)	26.6±5.6	27.2±6.7	25.3±3.9	
体脂肪率(%)	30.5±15.1	27.1±13.4	25.1±10.3	
WHR	0.92±0.06	0.95±0.07	0.95±0.05	
皮下脂肪面積(cm ²)	218.4±142.9	215.9±154.5	165.7±83.9	
内臓脂肪面積(cm ²)	154.6±55.1	155.7±54.1	161.9±61.9	
Vo ₂ max(ml/kg/min)	31.2±6.5	31.0±8.1	32.1±5.4	
FPG(mg/dl)	96.0±9.6	104.2±10.1	149.6±33.4	**
FIRI(μU/ml)	8.0±5.5	10.9±18.3	7.6±6.5	
HOMA-IR	1.9±1.2	2.8±4.6	2.9±2.9	
AUCPG(μU/ml/h)	360.6±45.3	452.3±44.3*	724.5±146.9	**
AUCIRI(μU/ml/h)	156.3±124.3	183.3±191.7	93.7±73.0	**
HbA _{1c} (%)	4.9±0.4	5.4±0.6	7.0±1.5	**
TC(mg/dl)	217.4±62.2	212.5±41.9	219.1±32.1	
HDL-c(mg/dl)	49.6±15.1	48.2±11.3	48.7±13.1	
TG(mg/dl)	160.4±128.8	135.4±71.0	154.3±92.2	

Mean±SD, BMI; body mass index, WHR; ウエストヒップ比, Vo₂max; 最大酸素摂取量, FPG; 空腹時血糖値, FIRI; 空腹時インスリン濃度, HOMA-IR; インスリン抵抗性スコア, AUCPG; area under the curve for plasma glucose, AUCIRI; area under the curve for insulin, TC; 総コレステロール, HDL-c; HDL コレステロール, TG; 中性脂肪, *; p<0.05 (vs 正常型), #; p<0.05 (vs 境界型)

病院外施設の九州大学健康科学センターが連携したモデルシステムである。本システムにおいては、非薬物療法による糖尿病の一次・二次予防に焦点を絞り、軽症T2DMや境界型を対象としている。さらに、食・運動行動の変容および修正を中心とした健康行動支援プログラムを開発し、それを実践中である。これらの一部の成績は、すでに症例として報告してきている¹⁰⁻¹²⁾が、プログラム全体の包括的な評価は行っていない。

そこで本研究では、本プログラム参加から1年が経過した184名を対象に、両施設の連携モデルとしての本プログラムの継続評価および肥満や糖・脂質代謝についての効果評価を行った。

方法と対象

1. 対象 (Table 1)

対象は、健診などで高血糖や尿糖を指摘され、その後福岡大学筑紫病院で初めて75g経口糖負荷試験(OGTT)を受けた未介入・未治療下にある新規患者群であり、糖尿病専門医によって一定期間の非薬物療法下での食事・運動療法が適応であると判断された者である。

症例は、1994年より2001年までの8年間に本プログラムに参加後1年が経過した184名(T2DM 119名、境界型40名、正常型25名:1999年日本糖尿病学会基準)であった。なお正常型25名のうち19名は、プログラム参加時点では旧診断基準(1982年)によ

り境界型と診断されており、残りの6名も健診での異常値に加え、肥満もしくは糖尿病の家族歴から高リスクであると判断し、本プログラム適応とした。対象者の65%が男性であった。継続評価についてはこの184名を分析対象とし、効果評価については1年後に再評価を受けた83名のうち、1年以内に薬物療法の適用となった6名と、忙しいなど本人の都合により体力測定などが実施できなかった4名を除く73名を分析対象とした。

対象者は本研究の目的および内容について十分に説明を受け、同意したうえで研究に参加した。なお本研究は、九州大学健康科学センター倫理委員会の承諾を受けている。

2. 健康行動支援プログラムの概要 (Fig. 1)

本システムにおいては、医療機関と病院外施設が同じコンセプトのもとに連携し、それぞれの特性を生かした役割分担が実施されている。具体的には、糖尿病の診断、治療方針の決定および病態のモニターを医療機関が日常の外来診療の中で随時行い、病院外施設では、肥満度、生活習慣、体力の評価および具体的な健康行動支援プログラムが適時提供されている。また対象者に関する基本的な情報(病態・肥満度・体力・生活習慣・行動変容など)については、プライバシーを十分に考慮した上で、両施設間で共有化できるように配慮されている。なお医療機関での血液検査などは健康保険の範囲内で行い、病院外施設での測定およびプログラムについては、経済的負担は一切ない。また両

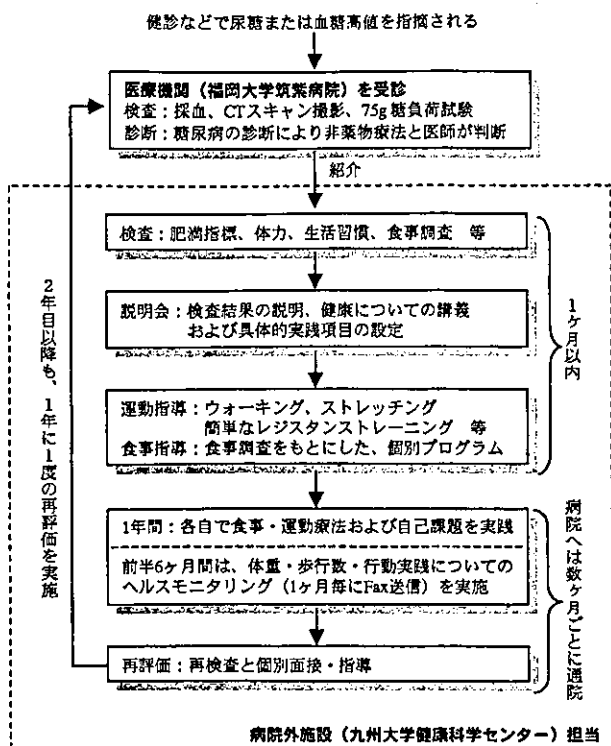


Fig. 1 健康行動支援プログラムの流れと内容

施設は車で約15分の距離に位置しており、交通の便も比較的良い環境下にある。

1) プログラムの基本的理念

本プログラムでは、基本理念として「新しい健康観」¹⁰⁾を採用しており、すでに本プログラムを試みた症例を報告している¹⁰⁻¹²⁾。

プログラム開発の基本的事項として、参加者は、1) 生活習慣の認知的・行動的変容および修正、2) 無理のない具体的な自己課題の設定、3) 健康行動の継続を意図したヘルスマonitoringを実行した。また指導者は、1) 受講者の立場にたったサービスの供給、2) プログラムの理念の共有化・具体化、3) 指導体制および評価基準の標準化、4) 長期にわたるフォローアップとフィードバックが可能なシステムづくりなどを考慮した。

2) プログラムの具体的内容

本プログラムは、上記の理念に基づいた食事・運動療法およびストレスマネジメントによる1年間のプログラムである。医療機関にて診断、インフォームドコンセントが行われた後、病院外施設で肥満指標、体力および生活習慣などが測定・調査された。次に検査結果の説明と健康観の認知変容に関する約120分の講義を行い、それらを考慮に入れた個人の自己課題を設定した。運動指導は健康運動指導士による少人数で約90分の集団指導を1回のみ行い、各個人の最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2max}$) の50%強度に相当する歩行運動に

加え、リラクゼーションおよびレジスタンストレーニングを指導した。食事指導については病院外施設もしくは医療機関において、管理栄養士による約60分の個別指導が最低2回行われた。通常食物摂取状況の把握を行った後、エネルギー摂取量として各個人の標準体重当たり25-30 kcalを目安として処方した。

その後1年間、対象者はhome-based形式で自己課題や食事・運動療法を遂行した。プログラム開始6ヶ月間は、体重および歩行数についてのヘルスマonitoringを患者自身で行い、1ヶ月毎にファックス送信をしてもらった。なお対象者は病態のモニターのために医師の指示に従い、血糖コントロール状態に応じて数ヶ月ごとに医療機関を受診した。

1年間のプログラムが終了した時点で、両施設において再評価を実施した。さらに病院外施設において、約90分の個人面接で1年間の生活行動について聞き取り調査をしたうえで、行動修正のための指導を再度行った。なお2年目以降も上記と同様のプログラムに再参加することができ、本システムは対象者を長期間にわたりフォローアップすることが可能である。

3. 測定項目

1) 継続評価

本プログラム開始から1年後の病院外施設での再評価参加申し込みをもって継続と定義し、本プログラムの「継続率」を算出した。さらに病院カルテ閲覧を実施し、福岡大学筑紫病院への「通院率」を調査した。

Table 2 全対象者 184 名における 1 年後のプログラム継続状況, 病院への通院状況 (カッコ内はパーセント), およびベースラインにおける身体的特徴

	継続群	非継続群
人数(人)	83(45%)	101(55%)
内約		
通院中#(人)	83	11
通院中止(人)	0	87
不明(人)	0	3
男性/女性(人)	54/29	66/35
年齢(才)	50.7±15.1	49.1±12.6
BMI(kg/m ²)	25.9±5.4	25.9±4.5
体脂肪率(%)	26.5±11.9	25.9±11.7
WHR	0.95±0.05	0.95±0.06
皮下脂肪面積(cm ²)	187.8±127.5	179.9±98.9
内臓脂肪面積(cm ²)	161.6±63.6	157.6±54.9
$\dot{V}O_2max$ (ml/kg/min)	31.7±6.2	31.8±6.3
FPG(mg/dl)	134.9±35.6	130.4±36.5
FIRI(μ U/ml)	8.4±7.4	8.4±12.1
HOMA-IR	2.8±3.0	2.6±3.4
AUCPG(μ U/ml/h)	630.8±178.3	604.2±203.6
AUCIRI(μ U/ml/h)	121.3±137.4	121.7±106.9
HbA _{1c} (%)	6.4±1.5	6.3±1.5
TC(mg/dl)	219.1±38.5	216.1±40.1
HDL-c(mg/dl)	47.8±12.8	49.5±13.1
TG(mg/dl)	153.9±87.2	148.5±99.3

Mean ± SD, #; 通院中のうち薬物療法中の者は, 継続群は 6 名, 非継続群は 3 名であった。

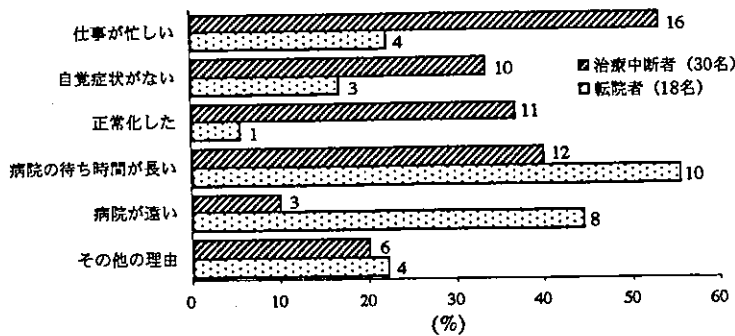


Fig. 2 通院中止者 49 名が通院を中止した理由 (複数回答可, グラフ内の数字は人数)

通院中止者に対しては, 中止理由 (複数回答可) および現在の糖尿病の管理状況についてのアンケート調査を郵送にて行った。送付数は 99 通で, 住所不明で戻って来たものが 13 通あったが, 49 通が回収されアンケート回収率は 50% であった。

2) 効果評価

肥満指標として, 体重, BMI, waist-hip ratio (WHR; 臍部周囲径÷臀部最大周囲径) および皮下脂肪厚^{14,15)} から体脂肪率 (%fat) を測定した。さらに腹部 CT 検査にて臍位での皮下 (SFA) および内臓脂肪面積 (VFA) を算出した¹⁶⁾。体力指標として, $\dot{V}O_2max$ を自転車エルゴメーターを用いて測定し, Åstrand のノモグラ

Table 3 通院中止者 49 名の現在の糖尿病治療状況 (カッコ内はパーセント)

	通院中止者
転院者(人)	18(37%)
治療中断者(人)	30(61%)
死亡(人)	1(2%)*

*死亡原因は不詳

ム¹⁷⁾から間接法で推定した。採血は, 9 時間以上の絶食後の早朝空腹時に肘静脈より実施した。糖代謝指標としては空腹時の血糖 (FPG) とインスリン (FIRI) 濃度, HOMA-IR (FIRI[μ U/ml]×FPG[mmol/l]÷22.5)^{18,19)}, 75 gOGTT 時の血糖 (AUCPG) とインスリン (AUCIRI) 反応の曲線下面積, および HbA_{1c} を測定・算出した。脂質代謝指標としては, 総コレステロール (TC), 中性脂肪 (TG) および高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-c) を分析した。以上の項目をプログラム前後に測定し, その変化を比較検討した。

4. 統計処理

ベースラインにおける病型間の比較には分散分析お

Table 4 継続群 73 名におけるプログラム前後での身体的特徴の変化

	プログラム前	プログラム後
年齢(才)	50.2±15.6	51.4±15.6
BMI(kg/m ²)	25.8±5.3	24.7±3.9 *
体脂肪率(%)	26.5±12.2	24.7±10.9 *
WHR	0.95±0.05	0.93±0.06
皮下脂肪面積(cm ²)	187.6±130.1	168.9±96.7
内臓脂肪面積(cm ²)	161.8±64.1	136.6±49.3 *
Vo ₂ max(ml/kg/min)	31.9±6.2	34.8±5.8 *
FPG(mg/dl)	131.5±35.3	123.2±28.4
FIRI(μU/ml)	8.3±6.8	6.4±5.5 *
HOMA-IR	2.7±2.7	1.9±1.5 *
AUCPG(μU/ml/h)	611.2±171.7	567.7±168.3 *
AUCIRI(μU/ml/h)	127.4±145.0	108.7±92.4
HbA _{1c} (%)	6.3±1.4	5.9±1.1 *
TC(mg/dl)	220.4±38.3	214.2±35.7
HDL-c(mg/dl)	47.1±11.9	53.7±15.0 *
TG(mg/dl)	154.5±88.7	137.2±83.8 *

Mean±SD, * ; p<0.05 (vs プログラム前)

よび post-hoc test を行い、継続群と非継続群の比較には対応のない t 検定を行った。プログラム前後の比較は、対応のある t 検定を行った。統計解析は、Stat-View ver. 5.0 (SAS Institute Inc.) 統計解析ソフトを用いた。危険率 5% 未満をもって有意とした。

結果

1. 継続評価 (Table 2)

1) プログラム継続率

対象者 184 名の本プログラム継続率は 45% (83 名) であった。なお継続群と非継続群の性別およびベースライン時での年齢、肥満、体力および糖・脂質代謝指標には有意差は認められなかった。

2) 通院率および治療内容

対象者 184 名の 1 年後の通院率は 51% (94 名) であった。なおそのうちの 85 名 (46%) が非薬物治療下での通院継続であった。また継続群 83 名は 1 年後も全員が通院継続中であり、何らかの薬物療法の併用に移行していた者は 6 名であった。非継続群 101 名では、11 名 (11%) が 1 年後も通院を継続しており、その内薬物療法の併用に移行した者は 3 名であった。

3) 通院中止者に対するアンケート調査 (Table 3, Fig. 2)

現在の糖尿病の管理状況については、現在は何の医療機関にも通院していないいわゆる治療中断者が 30 名 (61%)、他医院にて治療を継続している転院者が 18 名 (37%)、死亡者が 1 名 (2%) であった。さらに通院中止理由について、転院者では「病院の待ち時間が長い (56%)」「病院が遠い (44%)」などがその主な理由であり、治療中断者では「仕事が忙しい (53%)」「病院の待ち時間が長い (40%)」「正常化した (37

%)」などであった。なお「正常化した」については、会社などの健診結果から自己判断で通院を中止したという回答が主であった。

2. 効果評価 (Table 4)

継続群 73 名を対象にプログラム前後での変化を比較検討した。体重、BMI、VFA、FIRI、HOMA-IR、HbA_{1c}、AUCPG および TG が有意に減少し、一方、推定 Vo₂max および HDL-c は有意に増加した。

考察

非薬物・未治療下の比較的軽症の耐糖能異常者を対象に、医療機関と病院外施設が連携したシステムの下で、健康行動支援プログラムを施行した。その結果少なくとも本プログラム管理下であれば、肥満度の改善および体力の向上とともに、糖・脂質代謝が改善することが認められた。諸外国における糖尿病の一次・二次予防についての大規模な無作為化対照比較研究によると、食事・運動療法によって肥満度や耐糖能が明らかに改善することが報告されている^{3,6)}。本研究は 1 年間という比較的短期の前後比較研究デザインでの検討であるが、本邦においても同様の成績が得られたこと、また多忙な外来診療の延長上で行われた成果であることを考慮すれば、非常に意義深いことと考えられる。

プログラムの継続率は 45% であった。しかし代替プログラムやコントロール群が未設定であったため継続評価の一般化は難しい。また非薬物療法下にある T2DM や境界型の患者を、長期間フォローアップすることは極めて困難であり、本研究と類似した報告はわが国では認め得ないために比較できない。しかしアメリカで実施された生活習慣修正を目的とした介入 1 年後の教室参加率は 15~36%²⁰⁾とされており、直接的な

比較はできないが、45%の継続率は良好であると考
えられた。

対象者全体の1年後の福岡大学筑紫病院への通院率
は51%であった。わが国における非薬物療法下にあ
る糖尿病患者の通院率についての報告はないが、こ
のような状況下での患者は通院を中断しがちなことが経
験的に知られている。とくに健診等で発見された糖尿
病は、自覚症状が乏しいためにしばしば通院を中断し、
何年かの後に合併症が進行して再び病院を訪れる例が
少なくないことから、通院の継続は患者教育上の重要
なポイントであることがすでに指摘されている²¹⁾。以
上より、本対象者のうち1年間非薬物療法下でありな
がら定期的に通院した者の割合が46%であったこと
は、本プログラムの効果の一つであろうと考えられる。

プログラム継続の成否に対する対象者の身体的特
性・病態特性の関与は認められなかった。一方、1年
後の通院率は継続群では100%であったのに対して、
非継続群ではわずか11%であった。これらのことよ
り、医療機関と病院外施設が連携するシステム下での
プログラム継続に失敗する大きな要因の一つは、通院
中断であることが示唆された。

通院中止者に対する追跡アンケートの結果、現在は
どの医療機関にも通院していない治療中断者は61%
であり、仕事などの個人的理由や会社などの健診結果
から「正常化した」と自己判断で通院を中止した例が
多く認められた。健診では糖尿病の半分近くが見逃さ
れる可能性も高く²²⁾、このような情報をプログラムの
教育内容に加える必要性が示唆された。さらに動機づ
けを高め、通院の有無や行動修正の状況を確認するた
めに、糖尿病療養指導士などと連携して、定期的な
TEL・FAXおよびE-mailなどを活用したフォローア
ップシステムを構築することで、さらなる通院率の向
上、ひいてはプログラム継続率の向上がはかれるので
はないかと推察された。

一方、他院に転院している者も少数ではあるが存在
し、その通院中止の主な理由は、待ち時間など主に医
療機関に関することであった。これらの改善には、対
象者が自分に合った医療機関を選択することができる
ように、より多くの医療機関との連携システムを構築
する必要があることを示唆している。近年の糖尿病患
者総数は、外来における管理能力の限界を越え、診療
システムから溢れた患者は脱落せざるを得ない実態も
報告されている²³⁾。このような現状を鑑みても、大病
院に集中しがちな糖尿病患者のフォローアップ体制を
充実させるためには、病診連携なども活用した地域ぐ
るみでの取り組みが重要であると考えられた。

医療機関が運動療法などの非薬物療法を取り入れる
際の問題点は、指導者や場所の確保、および経済的裏

付けであることが指摘されている²⁴⁾。指導者や場所の
確保については、病院外施設と連携する本システムに
おいては容易である。経済的問題についても、高頻度
な介入指導を行った研究目的の先行研究^{3,6)}とは異な
り、本プログラムでの具体的な指導は僅か数回である。
すなわち、ヘルスマニタリング等の行動変容技法を併
用することで、少ない指導回数でも効果が得られ、費
用対効果を安価にすることが可能であると推察され
る。今後は本プログラムの一般化のために、コントロ
ールを含めた代替プログラムとの比較検討を行うと共
に、経済評価の実施が必要不可欠である。

以上を要約すると、医療機関と病院外施設とが連携
した健康行動支援プログラムの管理下であれば、少な
くとも病態の改善には効果があることが認められた。
一方、本プログラムの継続失敗の要因の一つが通院中
止といった患者の医療行動に関わる問題であったこと
から、教育内容の改善および支援体制のさらなる強化
による、より効果的なプログラムおよびシステムの再
構築が課題として残された。

謝 辞：本研究の一部は日本体力医学会プロジェクト
研究およびデサントスポーツ科学の研究助成金によって実
施された。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局生活習慣病対策室 (1999) 平成9年
糖尿病実態調査。厚生省
- 2) 河津捷二 (1997) 糖尿病スクリーニング後のフォー
アップシステム。日本臨牀 (増刊号) 2: 503-513
- 3) Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX,
Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Ji-
ang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH,
Howard BV (1997) Effects of diet and exercise in pre-
venting NIDDM in people with impaired glucose toler-
ance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes
Care* 20: 537-544
- 4) Eriksson KF, Lindgärde F (1998) No excess 12-year
mortality in men with impaired glucose tolerance who
participated in the Malmö Preventive Trial with diet
and exercise. *Diabetologia* 41: 1010-1016
- 5) Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hä-
mäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanni-
emi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen
V, Uusitupa M (2001) Prevention of type 2 diabetes
mellitus by changes in lifestyle among subjects with
impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-
1350
- 6) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman
RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes
Prevention Program Research Group (2002) Reduction
in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle inter-

- vention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403
- 7) 健康日本 21 企画検討会, 健康日本 21 計画策定検討会 (2000) 21 世紀における国民健康づくり運動 (健康日本 21) について報告書. 各論 7 糖尿病
 - 8) 熊谷秋三 (2001) 21 世紀の健康支援. 健康支援学入門—新たな健康づくりの方法と展開—初版, 日本健康支援学会編集, 北大路書房, 京都, p 3-17
 - 9) 阿部隆三, 藤沼宏彰, 星野武彦, 吉田忍, 菊池宏明, 北川昌之, 武藤元, 山崎俊明, 清野弘明 (2001) 糖尿病運動療法実施状況調査—糖尿病学会教育認定施設に対するアンケート調査より—. *糖尿病* 44: 355-360
 - 10) 熊谷秋三, 日高己喜, 花村茂美, 花田輝代, 二宮寛, 佐々木悠, 永田頌史 (1997) 長期の行動変容プログラムによる耐糖能障害を伴った高度肥満 1 症例の減量効果とその背景. *Practice* 14: 301-306
 - 11) 花村茂美, 熊谷秋三, 佐々木悠, 二宮寛, 南里浩美 (1997) 高度肥満を伴う若年性, 境界型糖尿病の減量および耐糖能改善過程—社会心理的問題の関与が示唆される 1 症例について—. *健康科学* 18: 87-92
 - 12) 花田輝代, 秋山美紀子, 高原智津子, 佐々木悠, 高柳茂美, 熊谷秋三 (1998) 栄養指導にカウンセリング技法を導入して. *Practice* 15: 448-449
 - 13) 高橋和己 (1993) 心地よさの発見, 初版, 三五館, 東京
 - 14) Nagamine S, Suzuki S (1964) Anthropometry and body composition of Japanese young men and women. *Human Biol* 36: 473-476
 - 15) Brozčák J, Henschel A Eds (1961) Techniques for measuring body composition, National Academy of Science-National Research Council, Washington DC, p 300
 - 16) Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S (1983) A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obesity* 7: 437-445
 - 17) Åstrand PO, Rhyming I (1954) A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. *J Appl Physiol* 7: 218-221
 - 18) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28: 412-419
 - 19) Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y (2001) Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 362-365
 - 20) Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W (1998) Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 21: 350-359
 - 21) 河原玲子 (1997) 糖尿病患者の外来管理. *日本臨牀* (増刊号) 2: 376-379
 - 22) 富永真琴 (2001) 糖負荷試験とヘモグロビン A1c. からだの科学増刊糖尿病 2001, 初版, 赤沼安夫編, 日本評論社, 東京, p 19-22
 - 23) 平塚任 (1989) 国立病院・国立療養所の糖尿病管理体制の確立と運用—糖尿病管理体制の実態の把握—. 厚生省平成元年度糖尿病調査研究報告書, p 281-303

耐糖能異常者の動脈硬化危険因子合併の改善を目的とした 内臓脂肪面積の目標値設定に関する研究

甲斐 裕子*¹ 熊谷 秋三*² 田中喜代次*³ 佐々木 悠*⁴

要約：動脈硬化危険因子の合併改善を目的として、比較的軽症の耐糖能異常者に食事・運動療法を指導する際の、内臓脂肪面積 (VFA) の目標値の設定について検討した。動脈硬化危険因子としては、1) 収縮期血圧 140 mmHg 以上 and/or 拡張期血圧 90 mmHg 以上、2) 総コレステロール 220 mg/dl 以上、3) 中性脂肪 150 mg/dl 以上、4) HDL コレステロール 40 mg/dl 未満、5) 空腹時血糖 126 mg/dl 以上 and/or HOMA-IR 1.6 以上の 5 項目を採用した。すでに動脈硬化危険因子が 2 個以上合併している男女の耐糖能異常者 54 名を対象に、約 1 年間の食事・運動療法を行い、危険因子を 1 個以下に減少するための最も妥当な VFA 値を、receiver operating characteristic 分析を用いて算出した。その結果、最も適切な VFA の目標値は 120 cm² であり、それに相当する男性のウエスト周囲径は 84.8 cm であった。

Key words : ①intervention study ②visceral fat area ③computed tomography ④risk factor ⑤receiver operating characteristic curve

[糖尿病 46(8) : 647~653, 2003]

緒 言

耐糖能異常者においては、脂質代謝異常や、高血圧などの動脈硬化危険因子が個人に重複して存在する、いわゆる“マルチプルリスクファクター症候群”を呈していることが多く認められる。腹部 CT スキャンによって測定された内臓脂肪面積 (VFA) の増加が、動脈硬化危険因子数の増加と相関することが明らかにされていることから¹⁾、このような症例の発症基盤に対する内臓脂肪蓄積の関与が示唆されている。さらに、内臓脂肪蓄積は心疾患発症の予測因子であることも多くの疫学研究²⁾で報告されている。日本肥満学会は、新しい肥満症の診断基準を「body mass index (BMI) が 25 以上に加え、健康障害を有していること、もしくは VFA 100 cm² 以上であること」とした³⁾。この診断基準は、VFA が 100 cm² を超えると、種々の代謝障害が合併し、動脈硬化症の発症リスクが高くなるという根拠⁴⁾に基づいている。これらの基準値は、耐糖能

障害を含む日本人集団を対象に多施設で収集された膨大な横断的データを基盤に設定されており、高い普遍性を有しているが、病態改善のための目標値とするには、介入研究によるデータで検討する必要がある。しかしながら、この様な観点からの報告は著者らの知り得た範囲では皆無である。

そこで我々は、すでに幾つかの動脈硬化危険因子を合併している耐糖能異常者を対象に 1 年間の介入を行い、動脈硬化危険因子の合併改善を目的として介入指導・治療を行う際の、VFA の目標値について検討した。また、簡便性を考慮して VFA の目標値に対応するウエスト周囲径 (WC) についても併せて検討した。なお、薬剤の影響を除去するために、本研究では食事・運動療法のみを経過観察が可能であった症例のみを対象とした。

*¹九州大学大学院人間環境学府 (〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1)

*²九州大学健康科学センター・大学院人間環境学研究院 (〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1)

*³筑波大学体育科学系 (〒305-8574 茨城県つくば市天王台 1-1-1)

*⁴福岡大学筑紫病院内科第 2 (〒818-8502 福岡県筑紫野市大字俗明院 377-1)

連絡先：熊谷秋三 (〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1 九州大学健康科学センター)

受付日：2002 年 12 月 20 日

採択日：2003 年 4 月 20 日

方 法

1. ベースライン分析の対象者

1994 年から 2002 年 5 月までの間に、健康診断での血糖高値・尿糖陽性等を契機に福岡大学筑紫病院を受診し、75 g 経口糖負荷試験 (OGTT) によって 2 型糖尿病 (T2DM) もしくは境界型と初めて診断された患者群の中で、以下の 4 条件を満たす者をベースライン分析の対象とした; 1) 今回の受診以前に糖尿病の治療を受けていないこと, 2) 代謝に影響を及ぼす薬剤を服用していないこと, 3) 糖尿病専門医によって食事・運動療法が適応であると判断されていること, 4) 血圧・脂質代謝・糖代謝・内臓脂肪についての測定項目に欠損がないこと. 以上の条件を全て満たす対象者は 201 名 (男性: 139 名, 女性: 62 名) であった. 新基準 (1999 年日本糖尿病学会) による内訳は, T2DM; 137 名, 境界型; 43 名, 正常型; 21 名であった. なお, 正常型の 21 名については, 全員が 1999 年以前に 75 g OGTT を受けており, その際に旧基準 (1982 年日本糖尿病学会) によって境界型と診断された症例であったので本研究の対象とした.

2. 目標値 (介入後) 分析の対象者

ベースライン分析の対象者のうち, すでに動脈硬化危険因子が 2 個以上合併していた者は 141 名であった. そのうち, 介入開始から 1 年が経過した者は 136 名であったが, 介入後の再評価を受けた者は 67 名であった (平均介入期間: 13.4 ± 3.4 カ月). 介入期間中に薬物療法を開始した者 4 名と, 血圧・脂質代謝・糖代謝・内臓脂肪についての測定項目に欠損があった 9 名を除いた 54 名 (男性: 37 名, 女性: 17 名) を, 目標値 (介入後) 分析の対象者とした.

3. 動脈硬化危険因子の判定基準

1) 安静時収縮期血圧 140 mmHg 以上 and/or 拡張期血圧 90 mmHg 以上⁵⁾, 2) 総コレステロール 220 mg/dl 以上⁶⁾, 3) 中性脂肪 150 mg/dl 以上⁶⁾, 4) 高比重リポ蛋白コレステロール 40 mg/dl 未満⁶⁾, 5) 空腹時血糖 126 mg/dl 以上⁷⁾ and/or インスリン抵抗性スコア (HOMA-IR) 1.6 以上⁸⁾ の 5 項目とした.

4. 測定項目

肥満指標として, 体重, BMI, 臍位ウエスト周囲径 (WC) およびウエストヒップ比 (WHR; $WC \div$ 臀部最大周囲径) を測定し, 皮下脂肪厚から体脂肪率 (%fat) を推定^{9),10)}した. さらに, 空腹状態で仰臥位にて腹部 (臍位) CT 検査 (東芝社製, VIGOR LAU DATOR) を行い, 皮下 (SFA) および内臓脂肪面積 (VFA) を算出¹¹⁾した. 体力指標として, 自転車エルゴメータを用いて運動負荷試験を実施し, Åstrand のノモグラム¹²⁾から最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2max}$) を間接法で推定した. 分析用の血液は 9 時間以上の絶食後, 早朝空腹

状態にて肘静脈より採取し, その後 75 g OGTT を実施した. 糖代謝指標として, 空腹時の血糖 (FPG) と インスリン (FIRI) 濃度, HOMA-IR ($FIRI [\mu U/ml] \times FPG [mmol/l] \div 22.5$)¹³⁾, および HbA_{1c} を測定・算出した. 脂質代謝指標としては, 総コレステロール (TC), 中性脂肪 (TG) および高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-c) を分析した. 安静時血圧は, 30 分以上の安静後に座位にて 3 回測定し, 最も低い値を安静時収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) とした. 以上の項目を介入前後に測定した.

5. 介入プログラム

運動・食事療法を中心とした約 1 年間の介入プログラム¹⁴⁾を実施した. 全ての測定終了後, 検査結果の説明, 健康観の認知変容に関する講義および個人の自己課題設定に関する約 120 分の指導を実施した. 運動指導は少人数での約 90 分の集団指導を健康運動指導士が 1 回行った. 各個人の $\dot{V}O_{2max}$ の 50% 強度に相当する歩行運動に加え, リラクゼーションおよび簡単なレジスタンス運動を指導した. 食事指導については, 管理栄養士による約 60 分の個別指導が最低 2 回行われた. 通常食の食物摂取状況の把握を行った後, エネルギー摂取量として各個人の標準体重当たり 25-30 kcal を目安として処方した. その後 1 年間, 対象者は home-base 形式で自己課題や運動・食事療法を遂行した. プログラム開始 6 カ月間は, 体重および歩行数についてのヘルスマニタリングを患者自身で行い, 1 カ月毎にファックス送信してもらった. なお, 1 年間のプログラム期間中, 対象者は各血糖コントロール状態に応じて数カ月ごとに医療機関を受診し, 1 年間のプログラムが終了した時点で再評価を実施した.

6. データ解析

ベースライン時において, 正常型, 境界型および T2DM の 3 群を比較するために, 分散分析および post-hoc test を行った. その後, repeated measure ANOVA によって介入前後の各項目の変化を男女別に検討した. 動脈硬化危険因子が 2 個以上合併することを検出する際の最も妥当な VFA 値を検討するために, ベースライン時で receiver operating characteristics (ROC) 分析¹⁵⁾を行った. 具体的には, VFA の値を 30-300 cm² の範囲で 10 cm² ごとに設定して, 動脈硬化危険因子を 2 個以上保有する者と 1 個以下である者をスクリーニングし, その際の感度および特異度から ROC 曲線を作成した. その上で, 各点から理想点 (感度 1, 特異度 1) までの直線距離を算出し, 理想点に最も近い VFA 値を最も優れたカットオフポイントとした. さらに, 動脈硬化危険因子を 1 個以下にすることを目的とした VFA の目標値について検討するために, 介入後のデータにおいても同様の分析を行った. また, VFA

Table 1 Age and anthropometric and metabolic profiles of subjects with normal glucose tolerance (NGT), borderline type (BT), and type 2 diabetes mellitus (T2 DM) at baseline.

	NGT (n = 21)	BT (n = 43)	T2 DM (n = 137)	
Age (years)	46.6 ± 15.5	47.2 ± 12.3	53.5 ± 12.0	*
Body mass index (kg/m ²)	26.3 ± 6.1	26.3 ± 5.9	25.3 ± 3.7	
Body fat (%)	26.5 ± 14.0	25.8 ± 12.8	25.4 ± 10.5	
Waist circumference (cm)	90.0 ± 13.4	89.8 ± 14.0	88.3 ± 8.2	
Waist-to-hip ratio	0.93 ± 0.06	0.94 ± 0.08	0.95 ± 0.07	
Subcutaneous fat area (cm ²)	203.2 ± 146.1	192.9 ± 128.4	167.7 ± 83.4	
Visceral fat area (cm ²)	168.1 ± 54.7	151.2 ± 55.3	165.8 ± 62.6	
Vo ₂ max (ml/kg/min)	31.7 ± 6.5	32.0 ± 8.0	32.3 ± 5.4	
Fasting plasma glucose (mg/dl)	97.5 ± 9.4	106.3 ± 10.4	148.9 ± 32.4	**
Fasting insulin (μU/ml)	7.3 ± 5.2	9.8 ± 17.6	7.3 ± 6.3	
HOMA-IR	1.7 ± 1.0	2.5 ± 4.4	2.8 ± 2.8	
HbA _{1c} (%)	5.0 ± 0.4	5.5 ± 0.6	6.9 ± 1.4	**
Total cholesterol (mg/dl)	202.9 ± 57.5	214.3 ± 41.0	223.1 ± 34.3	
HDL cholesterol (mg/dl)	47.9 ± 12.5	52.3 ± 14.5	50.5 ± 13.3	
Triglyceride (mg/dl)	173.3 ± 132.1	128.6 ± 71.6	158.7 ± 103.4	
Systolic blood pressure (mmHg)	129.0 ± 17.0	129.9 ± 16.9	132.4 ± 18.5	
Diastolic blood pressure (mmHg)	85.2 ± 8.5	82.3 ± 10.7	82.9 ± 11.7	
Number of risk factors	1.7 ± 1.1	1.7 ± 1.2	2.4 ± 1.1	**

Data is means ± SD. Risk factors: hypertension, dyslipidemia, and glucose intolerance, defined in METHODS. #: p < 0.05 versus NGT by post-hoc test. *: p < 0.05 versus BT by post-hoc test. Vo₂max: maximum oxygen uptake.

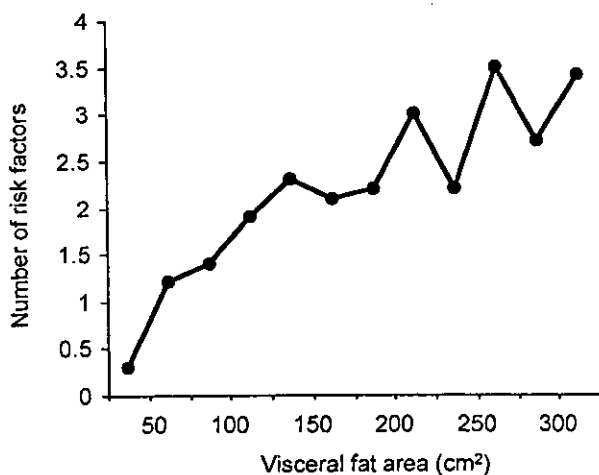


Fig. 1 Number of risk factors versus VFA at baseline.

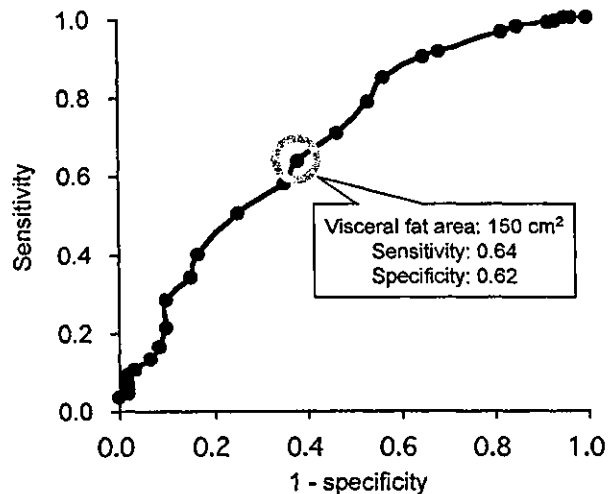


Fig. 2 Receiver operating characteristic curve of VFA for detecting multiple risk factor clustering at baseline.

と WC の相関関係を分析するためにピアソンの相関係数を算出し、その後 VFA と WC の直線回帰式から VFA の目標値に対応する WC を推定した。統計解析には、StatView ver. 5.0 (SAS Institute Inc.) 統計解析ソフトを用い、統計学的有意水準は危険率 5% 未満とした。

7. 倫理的配慮

本研究は、九州大学健康科学センター倫理委員会の承諾を受けている。また、対象者は研究についての説明を受け、同意した上で研究に参加した。

結果

1. ベースライン分析

ベースライン時の年齢は、T2 DM と境界型との間に有意差が認められた。さらに、T2 DM の FPG、HbA_{1c} および動脈硬化危険因子数は、正常型および境界型と比べて有意に高値であった (Table 1)。全ての測定項目において、正常型と境界型との間には有意差は認められなかった。Fig. 1 には、VFA を 25 cm² 区切りにした際の平均動脈硬化危険因子数を示した。VFA が増加するに従って平均動脈硬化危険因子数も増大した。ROC 分析によって算出された、動脈硬化

Table 2 Effects of intervention on anthropometric and metabolic profiles in subjects with multiple risk factor clustering at baseline.

	Male (n = 37)		Femal (n = 17)		Main effect		Inter-action
	Before	After	Before	After	Sex	Time	
Age (years)	51.0 ± 15.0	52.1 ± 15.1	56.3 ± 12.5	57.4 ± 12.6			*
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 4.3	24.1 ± 2.5	25.6 ± 5.1	24.4 ± 3.6			*
%fat (%)	22.3 ± 8.6	20.1 ± 6.9	33.0 ± 8.7	30.6 ± 6.8	*		*
WC (cm)	88.8 ± 9.1	85.8 ± 6.3	90.1 ± 14.3	84.5 ± 9.5			*
WHR	0.95 ± 0.04	0.94 ± 0.04	0.95 ± 0.06	0.91 ± 0.09			*
SFA (cm ²)	161.9 ± 103.2	135.8 ± 59.9	209.2 ± 127.4	215.0 ± 97.0	*		
VFA (cm ²)	176.1 ± 67.1	142.1 ± 48.6	162.4 ± 69.2	132.7 ± 53.6			*
Vo ₂ max (ml/kg/min)	33.5 ± 5.3	36.6 ± 4.8	29.2 ± 7.1	29.7 ± 3.8	*		*
FPG (mg/dl)	134.3 ± 32.6	123.0 ± 23.7	138.1 ± 34.5	122.2 ± 15.7			*
FIRI (μU/ml)	8.6 ± 7.9	6.4 ± 5.2	7.6 ± 3.8	7.6 ± 6.9			*
HOMA-IR	3.0 ± 3.5	1.9 ± 1.5	2.5 ± 1.0	2.1 ± 1.5			*
HbA _{1c} (%)	6.4 ± 1.5	5.8 ± 0.8	6.5 ± 1.2	6.1 ± 0.9			*
TC (mg/dl)	226.2 ± 45.7	215.2 ± 36.9	235.6 ± 29.9	230.7 ± 27.4			
HDL-c (mg/dl)	42.5 ± 10.0	50.0 ± 14.0	51.0 ± 11.7	57.1 ± 13.3	*		*
TG (mg/dl)	185.4 ± 92.4	155.4 ± 84.0	138.1 ± 67.8	123.7 ± 57.0			*
SBP (mmHg)	130.2 ± 16.2	129.4 ± 19.2	139.2 ± 20.2	137.7 ± 23.0			
DBP (mmHg)	83.1 ± 9.6	80.6 ± 12.1	86.4 ± 12.4	84.8 ± 12.6			
Number of risk factors [#]	3.0 ± 1.0	2.2 ± 1.2	2.6 ± 0.6	2.2 ± 0.9			*

Data is means ± SD. # ; Risk factors : hypertension, dyslipidemia, and glucose intolerance, defined in METHODS. * : P < 0.05 by repeated measure ANOVA. Vo₂max : maximum oxygen uptake.

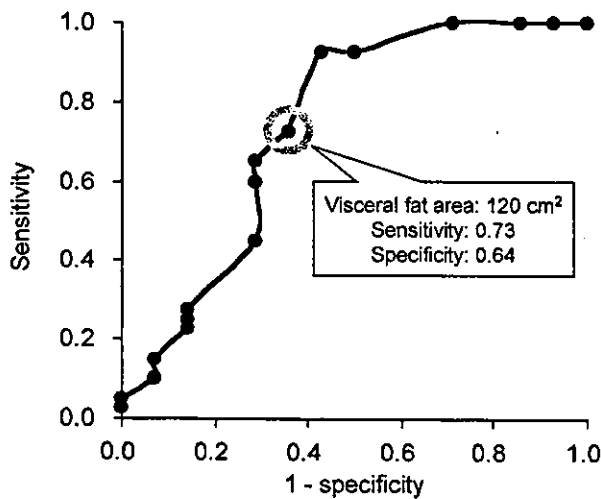


Fig. 3 Receiver operating characteristic curve of VFA for detecting multiple risk factor clustering after intervention.

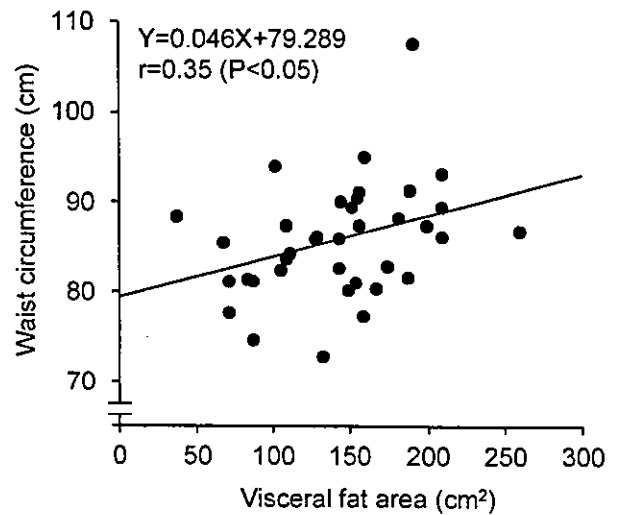


Fig. 4 Correlation between VFA and waist circumference in men after intervention.

危険因子が 2 個以上合併することを検出する際の最も妥当な VFA 値は、150 cm²であった (Fig. 2)。その際の感度は 0.64、特異度は 0.62 であった。

2. 目標値 (介入後) 分析

介入により、SFA および TC を除く全ての肥満指標、体力、糖・脂質代謝指標および動脈硬化危険因子数が有意に改善した (Table 2)。一方、全ての項目において交互作用は認められず、介入による変化には性差は観察されなかった。また、対象者 54 名のうち 14 名が動脈硬化危険因子 1 個以下へと変化した。さらに境界型 7 名のうち 1 名が正常型へ、T2DM 43 名のうち 2

名が正常型、6 名が境界型へと移行した。ROC 分析によって算出された、動脈硬化危険因子を 1 個以下にするために最も適した VFA の目標値は 120 cm²であった (Fig. 3)。その際の感度は 0.73、特異度は 0.64 であった。VFA と WC の相関関係について男女別 (男性 : 37 名、女性 : 17 名) で検討したところ、男性でのみ有意な相関関係 (r=0.35) が認められた。男性における VFA 120 cm² に相当する WC は 84.8 cm であった (Fig. 4)。

考 察

比較的軽症の耐糖能異常者が、動脈硬化危険因子を1個以下にすることを目的として1年間の食事・運動療法を行う際の、内臓脂肪面積の目標値とそれに対応するウエスト周囲径について検討した。内臓脂肪面積が増加すると動脈硬化危険因子数もそれに伴って増大した (Fig. 1)。この結果は、動脈硬化危険因子を判定項目は一部異なるものの、松澤らの報告した成績²⁾とほぼ一致している。さらに、彼らは動脈硬化危険因子が2個以上合併することをスクリーニングする際に最も適切なVFA値は、100 cm²であり、よりハイリスクの基準値としては150 cm²が妥当であると提言している。本研究においても、感度・特異度ともに0.6台とやや低値ではあるが、介入前の分析から得られた基準値は150 cm²であり (Fig. 2)、松澤らの成績を支持する結果であった。

ベースライン時においてすでに動脈硬化危険因子を2個以上合併していた者を対象に、食事・運動療法を中心とした約1年間の介入を実施したところ、肥満度、体力および糖・脂質代謝に有意な改善が認められた (Table 2)。さらに、動脈硬化危険因子数も減少し、対象者のうち26% (14名) が動脈硬化危険因子1個以下へと移行した。食事・運動療法によって肥満、糖・脂質代謝異常などの動脈硬化危険因子が改善することはよく知られた事実^{16,17)}である。特に運動療法を併用した介入プログラムでは選択的に内臓脂肪が減少する可能性が示唆されており¹⁸⁾、本研究でも同様の効果が認められた。しかしながら、非薬物療法下でどの程度内臓脂肪を減少させたら動脈硬化危険因子の合併が改善するのかについての検討は未だ行われていない。本研究は、少数例かつ1年間と比較的短期間の検討ではあるが、介入によって危険因子合併を改善するための最も妥当な内臓脂肪面積の目標値は120 cm²であることを明らかにした (Fig. 3)。このことは、すでに内臓脂肪が蓄積しており、危険因子を合併している耐糖能異常者が食事・運動療法する際には、内臓脂肪型肥満の判定基準値 (100 cm²) まで達しなくても120 cm²以下まで減少させれば、動脈硬化危険因子を1個以下に改善できる可能性を示唆しており、臨床的に重要な意義を持つものと考えられる。

CTスキャンによって測定した内臓脂肪面積は、内臓脂肪蓄積を正確に評価できる一方で、限られた医療機関でしか測定できず、まして患者本人が日常生活の中でその目標値を意識することは難しい。一方、ウエスト周囲径は全ての医療機関および患者本人でも計測可能である上、BMIやWHRよりも内臓脂肪蓄積や動脈硬化危険因子に強く関連していることが報告^{19,20)}されている。そこで利便性の観点から、内臓脂肪面積

120 cm²に対応するウエスト周囲径について検討した。内臓脂肪面積とウエスト周囲径との間には、男性でのみ有意な単相関係 (r=0.35) が認められたことから、男性における回帰式 (Fig. 4) を作成し、そこから推定された内臓脂肪面積120 cm²に相当するウエスト周囲径は84.8 cmであった。前述の松澤らが算出した、内臓脂肪面積120 cm²に相当する男性のウエスト周囲径は87.5 cmであった²⁾。この相違は、男性では介入によって皮下脂肪面積が減少し (161.9 cm² → 135.8 cm²)、同じ内臓脂肪面積であってもそれに対応するウエスト周囲径は、介入後の方が低値になるためと推察される。一方、女性では内臓脂肪面積とウエスト周囲径との間に有意な相関係が認められなかった。これは、女性のウエスト周囲径には内臓脂肪よりも皮下脂肪がより密接に関わっている²¹⁾ためとも考えられるが、今後より多くの対象例での検討が必要である。さらに、本研究で得られた目標値の達成・維持が、その後の動脈硬化性疾患のイベント発症の抑制につながるかどうかを確認するための、さらなる長期追跡研究が必要と考えられる。

結 語

比較的軽症の耐糖能異常者が1年間の食事・運動療法を中心とした介入によって、動脈硬化危険因子数を1個以下に減少させるための、最も妥当な内臓脂肪面積の目標値は120 cm²であり、それに対応するウエスト周囲径は男性においては84.8 cmであった。

謝 辞：本研究は、平成10-12年度および平成12-14年度日本体力医学会プロジェクト研究、および平成12年度石本記念デサントスポーツ科学振興財団の研究助成によって行われた。

文 献

- 1) Nagaretani H, Nakamura T, Funahashi T, Kotani K, Miyayama M, Tokunaga K, Takahashi M, Nishizawa H, Kishida K, Kuriyama H, Hotta K, Yamashita S, Matsuzawa Y (2001) Visceral fat is a major contributor for multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 24: 2127-2133
- 2) Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen KW, Leonetti DL, Newell-Morris L, Shofer JB, Wahl PW (1999) Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 1808-1812
- 3) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 坂田利家, 齋藤 康, 佐

- 藤祐造, 白井厚治, 大野 誠, 宮崎 滋, 徳永勝人, 深川光司, 山之内国男, 中村 正 (2000) 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究 6: 18-28
- 4) 松澤佑次, 柏木厚典, 永井正規 (2000) 内臓脂肪蓄積の基準値の確立. 厚生省健康科学総合研究事業: 糖尿病発症高危険群におけるインスリン抵抗性とその生活習慣基盤に関する多施設共同追跡調査—介入対象としての内臓肥満の意義の確立—平成 11 年度研究報告書
 - 5) Guidelines Subcommittee (1999) 1999 World Health Organization—International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 17: 151-183
 - 6) Hata Y, Mabuchi H, Saito Y, Itakura H, Egusa G, Ito H, Teramoto T, Tsushima M, Tada N, Oikawa S, Yamada N, Yamashita S, Sakuma N, Sasaki J (2002) Report of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and treatment of hyperlipidemia in Japanese adults. *J Atheroscler Thromb* 9: 1-27
 - 7) Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, Nanjo K, Sasaki A, Seino Y, Ito C, Shima K, Nonaka K, Kadowaki T (2002) Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 55: 65-85
 - 8) 松澤佑次, 柏木厚典, 永井正規 (2001) 内臓脂肪蓄積の基準値の確立. 厚生省健康科学総合研究事業: 糖尿病発症高危険群におけるインスリン抵抗性とその生活習慣基盤に関する多施設共同追跡調査—介入対象としての内臓肥満の意義の確立—平成 12 年度研究報告書
 - 9) Nagamine S, Suzuki S (1964) Anthropometry and body composition of Japanese young men and women. *Human Biol* 36: 473-476
 - 10) Brožek J, Henschel A (eds) (1961) Techniques for measuring body composition, National Academy of Science—National Research Council, Washington DC, p 300
 - 11) Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S (1983) A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obesity* 7: 437-445
 - 12) Åstrand PO, Rhymining I (1954) A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. *J Appl Physiol* 7: 218-221
 - 13) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28: 412-419
 - 14) 甲斐裕子, 熊谷秋三, 高柳茂美, 畑山知子, 井 雅代, 花田輝代, 福留三保, 二宮 寛, 加来良夫, 佐々木 悠 (2003) 医療機関と病院外施設の連携モデルと軽症糖尿病患者への健康行動支援プログラムの適用と効果. 糖尿病 46: 533-539
 - 15) 深尾 彰, 久道 茂 (1996) 公衆衛生分野での応用: A. スクリーニング. 今日の疫学第 1 版, 青山英康編, 医学書院, 東京, p 112-125
 - 16) Barnard RJ, Jung T, Inkeles SB (1994) Diet and exercise in the treatment of NIDDM. The need for early emphasis. *Diabetes Care* 17: 1469-1472
 - 17) Lehmann R, Vokac A, Niedermann K, Agosti K, Spinass GA (1995) Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia* 38: 1313-1319
 - 18) Smith SR, Zachwieja JJ (1999) Visceral adipose tissue: a critical review of intervention strategies. *Int J Obesity* 23: 329-335
 - 19) Dobbela CJ, Joffres MR, MacLean DR, Flowerdew G (2001) A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys. *Int J Obesity* 25: 652-661
 - 20) Poulriot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ (1994) Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 73: 460-468
 - 21) Kotani K, Tokunaga K, Fujioka S, Kobatake T, Keno Y, Yoshida S, Shimomura I, Tarui S, Matsuzawa Y (1994) Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int J Obesity* 18: 207-212

Abstract

Visceral Fat Area Target for Improving Multiple Risk Factor Clustering in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus

Yuko Kai^{*1}, Shuzo Kumagai^{*1,2}, Kiyoji Tanaka^{*3} and Haruka Sasaki^{**}

^{*1} Graduate School of Human-Environment Studies, Kyushu University, Fukuoka, Japan

^{*2} Institute of Health Science, Kyushu University, Japan

^{*3} Institute of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Japan

^{**} Second Division of Internal Medicine, Chikushi Hospital, Fukuoka University, Japan

We studied examine the visceral fat area(VFA) target for improving multiple risk factor clustering in patients with impaired glucose tolerance and mild type 2 diabetes mellitus who were not taking medication. Risk factors were defined as systolic blood pressure \geq 140 mmHg and/or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg, total cholesterol \geq 220 mg/dl, triglyceride \geq 150 mg/dl, HDL-cholesterol $<$ 40 mg/dl, and fasting glucose \geq 126 mg/dl and/or HOMA-IR \geq 1.6. One year of diet and exercise therapy was conducted in 2 groups of patients (n = 54) with multiple risk factors. The most appropriate VFA target for reaching zero or a single risk factor was calculated as 120 cm² by receiver operating characteristic analysis.

Adaptation of Skeletal Muscle Characteristics to a High-Fat Diet in Rats with Different Intra-Abdominal-Obesity Susceptibilities

Buhao ZOU¹, Masataka SUWA², Hiroshi NAKANO³, Yasuki HIGAKI⁴, Tatsumi ITO⁵,
Shigeru KATSUTA⁶ and Shuzo KUMAGAI^{1,2}

¹Graduate School of Human-Environment Studies, and ²Institute of Health Science, Kyushu University,
Kasuga, Fukuoka 816–8580, Japan

³Department of Human Development, Nakamura Gakuen University, Jonan-ku, Fukuoka 814–0198, Japan

⁴Department of Preventive Medicine, Saga Medical School, Saga 849–8501, Japan

⁵Department of Bioscience and Biotechnology, Kyushu University Graduate School,
Hakozaki, Fukuoka 812–8581, Japan

⁶Graduate School of Integrated Science and Art, University of East Asia,
Shimonoseki, Yamaguchi 751–8503, Japan

(Received January 14, 2003)

Summary The purpose of the present study was to investigate the relationship between intra-abdominal-obesity susceptibility and the adaptation of skeletal muscle metabolic and histochemical characteristics when fed a high-fat diet (HFD) for a short period of time. Twenty-four male Wistar rats were fed a HFD (39.7% calories of fat) for 5 wk. After the 5-wk dietary period, the rats were sacrificed and divided into intra-abdominal-obesity-prone (OP) or obesity-resistant (OR) groups according to the total intra-abdominal fat pads (epididymal, mesenteric, and perirenal) weights. A superficial portion of the Muscle (M.) gastrocnemius tissue obtained from 2 groups before and after feeding the HFD were analyzed to determine their hexokinase (HK), β -hydroxyacyl CoA dehydrogenase (β -HAD), and citrate synthase (CS) activities. Muscle fiber composition and capillary density were examined in the deep portion of the M. gastrocnemius, soleus, and extensor digitorum longus (EDL) gained after the HFD. While the OP group had more intra-abdominal fat pads and a heavier final body weight than the OR group, there was no significant difference in the energy intake between the two. Due to the HFD, the OP group showed significant increases in β -HAD and CS activities, while the OR group did not. Change of β -HAD activity by HFD in the OP group was significantly greater than that in the OR group. The ratio of fat oxidation, expressed as β -HAD/CS, significantly increased in the OP group, but not in the OR group. No differences were found in either the muscle fiber composition or capillarization. These results suggest that intra-abdominal-obesity-susceptible rats may have a higher adaptation degree in muscle oxidative enzyme activities as characteristic in the early stage of intra-abdominal adipose accumulation.

Key Words obesity, high-fat diet, muscle fiber composition, enzyme activity

Obesity is characterized by increased fat stores when the energy intake exceeds the energy expenditure. Visceral obesity, among several obese indices, has been more closely associated with chronic diseases and syndromes such as “insulin resistance syndrome” or “Syndrome X” than subcutaneous obesity. High-fat diet (HFD) studies using rats have shown individual differences in the susceptibility to visceral adipose tissue (1–3). However, the metabolic factors that are responsible for this difference remain unclear. Due to its utilization of glucose and fatty acids, the skeletal muscle plays an important role in the energy metabolism. Skeletal muscle fibers are categorized as slow-twitch (type I) and fast-twitch (type II) fibers according to their contraction velocity. Recently, rat muscle type II fibers have been

further subclassified into type IIA, type IIX, and type IIB fibers (4). Type I fibers have been demonstrated to have higher oxidative enzyme activity as compared to type II fibers (5). In cross-sectional studies, obese subjects were found to have a lower proportion of type I muscle fibers (6–8) and lower oxidative enzyme activities (9, 10), which were thus suggested to be predeterminate factors for obesity. On the other hand, in longitudinal studies, HFD, which induced visceral obesity (11), increased the oxidative enzyme activities of muscles (12, 13). However, the relationship between visceral-obesity-susceptibility and the adaptation of skeletal muscle characteristics have not been strictly investigated so far. We designed a 5-wk longitudinal protocol and compared the muscle characteristics not only between obesity-prone (OP) and obesity-resistant (OR) groups, but also between the same animals before and after HFD,

E-mail : shuzo@ihs.kyushu-u.ac.jp

which has been done only rarely in previous studies (1, 3, 6, 14–16) in order to rule out any bias from individual diversity. Instead of body weight gain, intra-abdominal adipose accumulation, as a model of visceral fat, which is a more important factor regarding obesity and manifests itself as intra-abdominal fat pads, was chosen to be the main classification criterion. The purpose of this study was to investigate the relationship between intra-abdominal-obesity susceptibility and the adaptation of skeletal muscle characteristics when fed a HFD for a short period of time.

MATERIALS AND METHODS

Study design. Male Wistar rats ($n=24$) at 10 wk of age and weighing 317–386 g were used for this study. Rats were housed individually under controlled conditions (12:12-h light-dark cycle and 20°C room temperature) and given food and water ad libitum. All experimental procedures were approved by the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.

At the beginning of the study, all rats were weighed and anaesthetized with pentobarbital sodium (50 mg/kg ip). The lateral side of the right leg was shaved and then sterilized with 70% ethanol. The skin was opened (1 cm) with a blade, and muscle samples (about 100 mg) were obtained from the superficial portion of the Muscle (M.) gastrocnemius. Samples were immediately frozen and stored in liquid nitrogen until assayed. The skin was thereafter closed with stainless steel auto-clips and the rats were injected with penicillin (2.5 mg/kg im). During the 2-wk recovery period after biopsy, all rats were fed a normal rat chow diet. After the recovery period, they were fed a HFD for 5 wk. The HFD was prepared by mixing lard with normal rat chow materials to make it contain the following percentages of calories, 39.7% fat, 18.5% protein, and 41.9% carbohydrate (KBT Oriental, JP). The energy content of the diet was 439 kcal/100 g. Body weight and food intake were recorded every 2 d throughout the dietary period. After 5 wk, and overnight fasting (12 h), all rats were weighed and anaesthetized with pentobarbital sodium (50 mg/kg ip). The M. gastrocnemius, soleus and extensor digitorum longus (EDL) in the left leg were removed and weighed. The intra-abdominal fat pads (epididymal, mesenteric, and perirenal) were also excised and weighed.

Muscle histochemical analysis. In the deep portion of the M. gastrocnemius, soleus, and EDL, complete cross-sectional segments were cut at the muscle belly. Each muscle piece was mounted on a specimen holder in OCT embedding medium (Miles Tissue-Tec L), and frozen in isopentane previously cooled in a viscous fluid with liquid nitrogen. Transverse sections (10 μm) were cut from each muscle using a cryostat maintained at -20°C and the sections were mounted on a cover glass. Myosin adenosine triphosphatase (ATPase) was demonstrated using previously described procedures. In brief, consecutive serial sections were processed using three different pretreatments, preincubation pH 4.3, 4.6, and 10.4. The muscle fibers were identified as type I, IIA,

IIX, IIB, and IIC fibers based on the myosin ATPase staining intensity (17). A composite photomontage of each ATPase preparation was made using micrographs, and then each fiber was identified and counted using a handcounter. The fibers counted for the deep portion of the M. gastrocnemius were >500 , and all countable M. soleus and EDL fibers on the cross section were counted. Muscle capillaries were stained with ATPase staining. In brief, each muscle cross section was fixed in 4% formaldehyde with 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4 in room temperature, followed by pre-incubation at pH 10.3. After that, incubation was performed as above.

Enzyme Assay. Enzyme assays were performed on the samples extracted from a superficial portion of the M. gastrocnemius. The 10% homogenates made from the respective muscles in 175 mM KCl, 10 mM GSH, and 2 mM EDTA, pH 7.4, were frozen and thawed three times to disrupt the mitochondrial membrane and then mixed thoroughly before performing the enzymatic measurements. Assays were performed using a UV/Vis spectrophotometer (JAS V-530) equipped with a temperature-controlled cell holder by previously established techniques: HK (18), β -HAD (19), and CS (20) at 30°C. The coefficients of variation for the enzyme assay were 1.8% for HK, 1.2% for β -HAD, and 1.7% for CS by the same sample repeated measurements.

Statistical analysis. Based on the weights of the total intra-abdominal fat pads, the data of the rats were divided into two groups: 12 for obesity-prone rats (OP) and 12 for obesity-resistant rats (OR). All data were presented as means \pm SE. Two-way ANOVA was used to compare the body weights, enzyme activities, and changes in ratio of enzyme activities. Fisher's PLSD was conducted if ANOVA indicated a significant difference. The unpaired *t*-test was used in comparisons for weight gain, total energy intake, muscle weight, intra-abdominal fat pads, intra-abdominal fat pads/final body weight, change in enzyme activities, muscle fiber composition, and indexes of capillarization. Variables were considered significantly different when the *p* value was less than 0.05.

RESULTS

Body composition and food intake

The body weights are presented in Fig. 1. On the biopsy day, the body weights were 338.4 ± 5.3 g for the OP group and 329.8 ± 2.5 g for the OR group. On the first day of the HFD, body weights reached 407.6 ± 4.1 g for the OP group and 393.9 ± 5.6 g for the OR group. There was no significant difference between the OP and OR groups on either day. The final body weights on the day of sacrifice were statistically different (OP: 551.7 ± 7.4 g; OR: 520.2 ± 10.9 g, $p < 0.05$). The difference between the two groups in body weight increase after feeding the HFD was also almost significant ($p < 0.06$).

Total energy intake was calculated according to a food intake record. Despite the apparent difference in the final body weights, there was no significant difference in the total energy intake between the groups (OP:

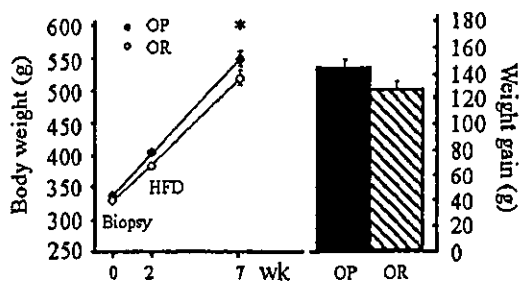


Fig. 1. Left: the average body weights of OP and OR rats. Biopsies were conducted in week 0, and the HFD started in week 2 and finished in week 7. * Significant difference ($p < 0.05$) between OP and OR groups. Right: total weight gain of the two groups during feeding of HFD.

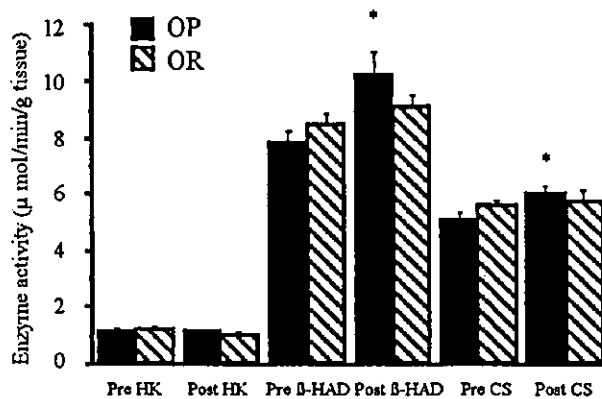


Fig. 2. Enzyme activities of hexokinase (HK), β -hydroxyacyl CoA dehydrogenase (β -HAD), and citrate synthase (CS). * Significantly different ($p < 0.05$) compared to the activity of the same rat group before feeding the HFD.

4595.5 \pm 7.1 kcal; OR: 4385.1 \pm 107.9 kcal).

Total intra-abdominal fat pads, consisting of epididymal, mesenteric, and perirenal fat pads, were measured in this study. The rats were divided into OP or OR groups based on this criterion. The OP group had significantly more intra-abdominal fat pads (33.3 \pm 0.8 g vs. 25.9 \pm 0.9 g, respectively, $p < 0.0001$) and higher intra-abdominal fat pads/final body weight (0.060 \pm 0.002 g vs. 0.050 \pm 0.001 g, respectively, $p = 0.0001$) than the OR group.

The weights of the M. gastrocnemius, soleus or EDL were not different between the groups.

Enzyme activity

Muscle enzyme activities are shown in Fig. 2. Over the 5-wk HFD period, the maximal activity of β -HAD (key enzyme of β -oxidation of fatty acids) and CS (key enzyme of tricarboxylic acid cycle) significantly increased in the OP group but did not change in the OR group. The activity of HK (key enzyme of glucose utilization) did not change in either group. Comparisons between the OP and OR groups were also made, but the activities of these three enzymes were not significantly different before and after HFD. As for the change of enzyme activity, the change in β -HAD of the OP rats was nearly fourfold that of the OR rats ($p < 0.05$, Fig. 3).

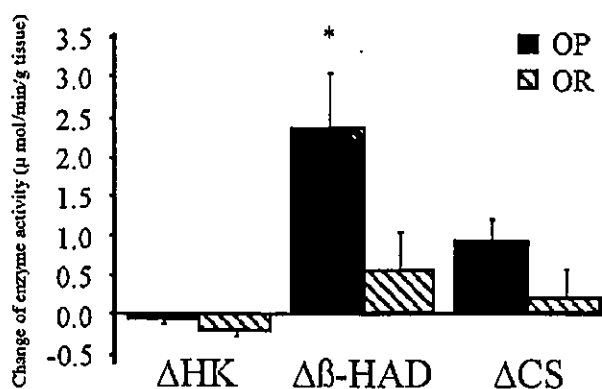


Fig. 3. Changes in HK, β -HAD, and CS caused by the HFD. The change in enzyme activity was determined as follows: change of enzyme activity = post - pre of same group. * Significant difference ($p < 0.05$) between OP and OR groups.

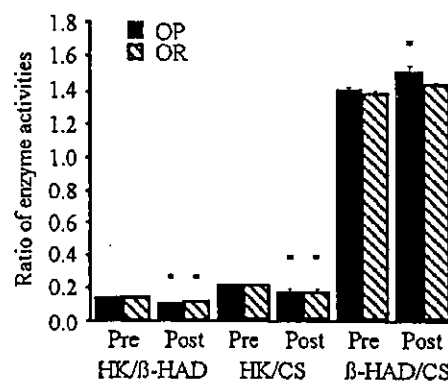


Fig. 4. Ratio of enzyme activities. * Significantly different ($p < 0.05$) compared to the activity of the same rat group before feeding the HFD.

The ratios of glycolysis and oxidation were determined based on the enzyme ratios (Fig. 4). In the OP group, after HFD, HK/ β -HAD (an indication of the relative capacity for glycolysis vs. β -oxidation) and HK/CS (an indication of the relative capacity for glycolysis vs. total oxidative capacity) decreased while an increase was found in β -HAD/CS (an indication of the capacity for β -oxidation relative to total oxidative capacity). All of these differences were significant ($p < 0.05$). On the other hand, in the OR group, significant differences were only observed in HK/ β -HAD and HK/CS.

Muscle fiber proportion and capillarization

No differences were observed between the OP and OR groups in either fiber type of either muscle (data not shown). Muscle fiber capillarization was measured after feeding the HFD. Comparisons between the OP and OR rats showed no significant differences in either index of either muscle (data not shown).

DISCUSSION

This study examined a number of important properties of skeletal muscle in OP and OR rats before and/or after feeding a HFD. In most of the former studies (3, 14, 15), muscle samples were compared only between OP and OR groups after feeding the HFD. We addition-