

200704005(1/2)

## 厚生労働科学研究費補助金

社会保障国際協力推進研究事業

メタボリックシンドロームのアジアと米国における

発症機序とその健康対策に関する研究

(H19-国医一指定-005)

平成 19 年度 総括・分担研究報告書 (1/2)

主任研究者 川上 正舒

平成 20 年(2008)年 4 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- メタボリックシンドロームのアジアと米国における発症機序とその健康対策に関する研究 …1  
川上 正舒

### II. 分担研究報告

1. 安静時消費エネルギー量の変動における血中リポ蛋白リパーゼ量の意義 …… 6  
武城 英明 ・ 齋藤 康
2. 肥満症の易学研究調査 …… 9  
渡邊 昌
3. 高齢者における内臓脂肪蓄積と各身体測定値に関する横断研究 …… 11  
野村 和至 ・ 大内 尉義
4. メタボリックシンドロームのアジアと米国における発症機序とその健康対策に  
関する研究 …… 18  
稲垣 暢也
5. 食事の脂質と糖質の比率がベトナムの成人女性の食後血糖値に及ぼす影響 …… 21  
山本 茂
6. HDL を介した動脈硬化防御機構における脂肪細胞由来分子 Adiponectin の役割  
山下 静也 …… 34
7. 日本人糖尿病患者におけるハイリスク高脂血症 IIa 型の解析 …… 37  
島野 仁
8. メタボリックシンドロームの研究調査 …… 43  
船橋 徹
9. 一般住民におけるメタボリック・シンドロームと総死亡：JMS コホート研究 …… 45  
石川 鎮清 ・ 丹羽 康則（研究協力者）
10. 体格指数と肝機能検査 …… 52  
河野 幹彦 ・ 豊島 秀男

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（社会保障国際協力推進研究事業）

総括研究報告書

メタボリックシンドロームのアジアと米国における発症機序とその健康対策に関する研究  
主任研究者 川上 正舒 （自治医科大学総合医学第一講座 教授）

研究要旨 本研究は、日本、米国および東南アジア諸国における栄養代謝に関わる諸問題について調査研究し、様々な問題の解決についての方策を立てることを目的とする。これまでの研究成果から、日本、米国およびベトナムにおけるメタボリックシンドロームの疫学調査を比較検討することの重要性が示されたことから、本年度は、メタボリックシンドロームの現状、簡便なインスリン抵抗性の評価法、糖尿病患者における高コレステロール血症、アディポネクチンの動脈硬化防御機序、ベトナムにおける食事内容と糖代謝、肥満症の疫学調査と肥満対策一日米比較研究、などを中心に研究を行った。その結果、日本人では欧米人とは違い正常耐糖能でもインスリン分泌能が低下していること、血清尿酸値や肝機能障害が高頻度に存在しメタボリックシンドロームの参考指標となること、LPLが簡便なインスリン抵抗性の指標となること、日本の診基準ではメタボリックシンドロームの有無による総死亡に有意差がないこと、アディポネクチンによるコレステロール逆転送系の活性化、ベトナムの通常食では高齢者で食後血糖が上昇しやすいことなどが示された。また、肥満症介入試験における日米比較やベトナム人検体の検査開始が示され、今後の研究成果が期待されるものとなった。

分担研究者

齋藤康（千葉大学大学院教授）、大内尉義（東京大学大学院教授）、山下静也（大阪大学大学院准教授）、船橋徹（大阪大学大学院准教授）、山本茂（御茶の水女子大学教授）、島野仁（筑波大学大学院准教授）、渡邊昌（国立健康・栄養研究所理事長）、石川鎮清（自治医科大学講師）、稲垣暢也（京都大学大学院教授）、武城英明（千葉大学大学院教授）、河野幹彦（自治医科大学教授）、豊島秀男（自治医科大学准教授）

ビタミンやミネラルの不足が検討されたが、この40年の間に日米はもとより東南アジア諸国においてもその栄養問題は低栄養にとどまらず過栄養に由来するものも増加し、本学会も1997年に栄養異状部会から栄養代謝部会と改名された。以来、栄養過多、特に脂肪や糖の過剰摂取に伴う肥満、糖尿病、脂質異常症、動脈硬化性疾患なども重要課題として研究の対象に加えられた。本年度もメタボリックシンドロームのアジアと米国における発症機序の解明とその健康対策への提言を目的として研究を行った。メタボリックシンドロームは耐糖能異常、高血圧、脂質異常症が集積する病態で、内臓肥満に伴うインスリン抵抗性がその病態の基礎にあるとされている。日本および米国ではメタボリックシンドロームによる虚血性心疾患、脳血管障害の増加が社会問題となっているが、東南アジア諸国においてもメタボリックシンドロームの増加

A. 研究目的

本研究は、1966年の発足以来活動を続けてきた日米医学協力研究計画事業の栄養代謝研究部門によるもので、日米及び東南アジア諸国における栄養代謝に関わる諸問題について調査研究することを目的とする。本事業の発足当時は、低栄養による健康障害が重要課題であり、特に

が大きな問題となってきた。しかし、メタボリックシンドロームの診断基準、インスリン抵抗性の簡便な評価法、民族間の遺伝的背景の相違、栄養状態の評価法などについては多くの議論がある。そこで、本年度は、昨年度に引き続きこれらの問題について日本人およびベトナム人を中心に検討した。また、米国との比較研究も開始した。

## B. 研究方法

研究は、栄養疫学的調査研究および臨床病態学的研究を中心として、これに分子遺伝学、細胞生物学的手法による検討を加え、多施設による分担で行った。具体的には1) わが国におけるメタボリックシンドロームの現状、2) インスリン抵抗性の評価、3) 糖尿病患者と高コレステロール血症、4) 脂肪細胞由来サイトカイン(アディポネクチン)の動脈硬化防御機序、5) ベトナム人における食事内容と糖代謝、6) 肥満症に対する肥満対策—日米比較研究について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究におけるヒトゲノム・遺伝子解析は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省、平成16年12月28日全部改定、平成18年6月29日一部改定)を遵守し、主任および分担研究者所属各施設の倫理委員会で承認された遺伝子解析実施方法に沿って行われた。

## C. 研究結果

### 1) メタボリックシンドロームの現状

#### i) 耐糖能に関する日本人の特徴

メタボリックシンドロームは糖尿病発症の重要な危険因子とされているが、日本人は欧米人と比較して肥満度が軽度であり、インスリン抵抗性は強くなく、インスリン分泌能が低いとされている。75gOGTTにより、NGT(normal

glucose tolerance)群179例、空腹時血糖のみが上昇するIFG(impaired fasting glucose tolerance)群44例、負荷後血糖のみが上昇するisolated IGT(impaired glucose tolerance)群103例の3群に分類し、さらに負荷後1時間血糖値が180mg/dL以上(HG)群と180mg/dL未満(LG)群に亜分類し、インスリン分泌能およびインスリン抵抗性を検討した。日本人においては、負荷後1時間血糖値上昇にはインスリン初期分泌低下が重要な因子であり、NGTの33%においても1時間血糖値上昇とインスリン初期分泌低下を認めることが明らかとなった。日本人では、インスリン抵抗性を主体とする欧米人とは異なり、正常耐糖能である時期から既にインスリン分泌能低下が存在することが示唆された。(稲垣論文)

#### ii) 体格指数(BMI)と肝機能検査との関連

メタボリックシンドロームでは肝機能異常を呈することが多く、インスリン抵抗性による非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease)の増加が注目されている。特に非アルコール性脂肪肝炎(NASH: non-alcoholic steatohepatitis)は肝硬変、肝臓癌に進展する可能性があること、生活習慣の改善により病態も改善する症例が少ないことから、その対策は重要である。わが国では、メタボリックシンドロームの診断基準に腹囲が用いられているが、米国を含む諸外国では動脈硬化性疾患と肥満に関する検討には体格指数(BMI)も用いられている。そこで、健康診断(人間ドック)の受診者5,106名でBMIと肝機能検査の関連について、性別、年齢別に解析した。その結果、肥満( $BMI \geq 25$ )の頻度は女性(21~25%)に比べ男性(36~37%)に高く、特に55歳未満の男性では重度肥満( $BMI \geq 30$ )が多くみられた。同じBMIでは、男性は女性に比べ肝機能検査値および異常値出現率が高く、脂肪肝が多かった。男性では同じBMIでも55歳未満に肝機能検査値および異常値出

現率が高く、脂肪肝が多かった。女性では逆に、同じ BMI でも 55 歳以上に肝機能検査値および異常値出現率が高く、脂肪肝が多かった。男性と女性では同じ BMI でも年齢により肝機能検査値が異なり、性ホルモンとの関連が示唆された。(河野論文)

iii) 高齢者における内臓脂肪蓄積と各身体測定値との関連

内臓脂肪蓄積を反映するとされるウエスト周囲径が、体脂肪組成が変化し個人差の大きい高齢者においても動脈硬化危険因子重積の予測として有用であるか、その予測に至適なウエスト周囲径の程度を検討した。東京都内診療所を受診した ADL が保たれている 65 歳以上で本研究参加への同意の得られた男性 63 名 (平均 74.5 ± 7.1 歳)、女性 155 名 (平均 75.3 ± 6.7 歳) を対象に、腹部 CT により内臓脂肪面積 (VFA) を測定した。VFA に対する BMI、ウエスト周囲径、ウエスト/ヒップ比、ウエスト/身長比のそれぞれの相関係数では、男女ともウエスト周囲径が最も高かった。男女別に危険因子保有数 2 個以上を予測するウエスト周囲径については、男性では 85cm で感度 77.3% 特異度 52.5%、女性では 85cm で感度 78.8% 特異度 60.3% であり、高齢者の内臓脂肪蓄積の推定にはウエスト周囲径が有用であった。また、その至適ウエスト周囲径は男女とも 85cm であることが示唆された。

(野村、大内論文)

iv) 日本の一般住民におけるメタボリックシンドロームと総死亡

JMS (Jichi Medical School) コホート研究は日本の 12 地区における脳卒中と心筋梗塞の発症を追跡調査するコホート研究である。今回はメタボリックシンドロームと死亡との関連について検討した。対象者 2,176 名で、データ収集を 1992 年から 1995 年まで行った。日本のメタボリックシンドローム診断基準を満たすものは男性 82 名 (9.0%)、女性 22 名 (1.7%) で、男性に多かった。12.5 年の観察期間中に、6 名

(男性 5 名) の心血管死を含む 17 名 (男性 14 名) が死亡した。年齢、喫煙、飲酒で調整した総死亡に対するハザード比 (95%信頼区間) は、男性 1.13 (0.64-1.98)、女性 1.31 (0.41-4.18)、心血管死に対するハザード比は、男性 1.84 (0.68-4.96)、女性 1.31 (0.17-9.96) であった。一般住民に対しては、日本の診断基準によるメタボリックシンドロームと総死亡の間には統計学的有意差は認められず、今後の課題であると考えられる。(石川論文)

v) 血清尿酸値と内臓脂肪面積、血清アディポネクチン濃度との関係

高尿酸血症はメタボリックシンドロームに合併しやすい病態である。都市部の 2,020 名の男性労働者 (平均年齢 47.6 歳) において、血清尿酸値と内臓脂肪面積 (腹部インピーダンス法)、血清アディポネクチン濃度を測定した。高尿酸血症 (7.0mg/dL 以上) は 19.6% (397 名) に認められ、高尿酸血症の 57.7% (229 名) に内臓脂肪蓄積 (100cm<sup>2</sup> 以上) を認め、血清尿酸値と内臓脂肪面積は正相関した。逆に、血清尿酸値は血清アディポネクチン濃度と逆相関した。また、1 年間の経過観察により、内臓脂肪面積の減少と血清尿酸値の減少は密接に関連していた。多変量解析により、高尿酸血症に対する有意な説明因子として、内臓脂肪蓄積と低アディポネクチン血症が示された。(船橋論文)

2) インスリン抵抗性の評価：安静時消費エネルギー量の変動における血中リポ蛋白リパーゼ (LPL) 量の意義

肥満症の治療により減量早期から内臓脂肪が減少するとともにインスリン抵抗性が改善し、LPL 蛋白量及び活性が増加し、血清中性脂肪が低下する。また、細胞移植法を用いた血中 LPL 蛋白過剰発現モデルマウスではインスリン感受性が亢進する。これらのことから、血中 LPL 蛋白量は内臓脂肪蓄積およびインスリン抵抗性と密接に関連すると考えられる。本研究では、

肥満症治療時のリバウンドの一因とされる安静時エネルギー消費量 (REE) の変動に関わる血中 LPL 蛋白量の臨床的意義を検討した。肥満症の減量過程において LPL 蛋白量が増加する例では REE が低下することから、肥満症患者の REE にインスリン抵抗性が関与し、LPL 蛋白量が肥満症患者の REE の変動を反映すると考えられ、LPL 蛋白量はインスリン抵抗性と密接に関連し、治療経過におけるインスリン抵抗性の指標となる可能性が示唆された。(武城、齋藤論文)

3) 糖尿病患者と高コレステロール血症：日本人の糖尿病患者におけるハイリスク IIa 型高脂血症の解析

LDL-コレステロールのみ増加する IIa 型高脂血症は動脈硬化の最も強い危険因子であり、その重症度の軽重による臨床的検討を、通常 IIa 型高脂血症 (血清 TC(LDL-C)220 (140) mg/dL 以上かつ血清 TG150mg/dL 未満) 群 (男性 20 例、女性 58 例) と、重症型 IIa 型高脂血症 (血清 TC(LDL-C)280 (200) mg/dL 以上かつ血清 TG150mg/dL 未満) 群 (男性 7 例、女性 6 例) で行った。なお、患者の 70% が糖尿病患者であった。その結果、糖尿病において、IIa 型高脂血症の頻度は男性より女性が高く、重症型 IIa 型高脂血症は通常 IIa 型高脂血症より年齢が若いことが明らかとなった。治療としては両群ともほとんどの患者にスタチンが投与され、女性では通常 IIa 型高脂血症に比べ重症型 IIa 型高脂血症でコレステロール低下率が大きく、通常 IIa 型高脂血症、重症型 IIa 型高脂血症とも管理良好目標達成率が高かった。男性では両群ともコレステロール低下率はほぼ同じで、重症型 IIa 型高脂血症では管理不十分であった。また、スタチンによる TG、HDL-C の改善は認められなかった。(島野論文)

4) 脂肪細胞由来サイトカイン (アディポネク

チン) の動脈硬化防御機構

アディポネクチンが抗動脈硬化作用を有することは知られている。また、血清アディポネクチンと HDL-C 値が正相関し、コレステロール逆転送系を賦活化する可能性が推測されたことから、肝癌由来細胞やマクロファージを用いて、アディポネクチンによるコレステロール逆転送系に関与する因子の発現などを検討した。アディポネクチンにより、肝癌細胞でのアポ蛋白 AI m R N A、ABC (ATP-binding cassette transporter) A 1 m R N A 発現が濃度依存的に増加した。また、マクロファージでの ABCA1 mRNA、ABCG1 mRNA 発現も濃度依存的に増加した。さらに、アポ蛋白 AI を介したコレステロール引き抜きも増加した。これらのことから、アディポネクチンは肝臓における HDL 新生と末梢細胞におけるコレステロール引き抜きを亢進させることにより、HDL-C を増加させ、コレステロール逆転送系を活性化することが示された。(山下論文)

5) ベトナム人における食事内容と糖代謝：ベトナム成人女性における栄養比率と食後血糖値との関連

米の含有量の多いベトナムの典型的な食事の食後血糖値に及ぼす影響を、BMI が近似する 20、40 および 60 歳代の健常女性各 10 名で検討した。蛋白質含量を 13~15% とし、脂肪と糖質のエネルギー比 (FC 比) および野菜の量が異なる 4 種類の食事を交叉法により摂食させ、食前血糖値、食後 2 時間まで 30 分毎の血糖値の変化を示した曲線下面積 (AUC) を計算し検討した。20 歳代では 4 試験食の AUC には有意差は認められなかった。40 歳代では、一般的なベトナム食で野菜を付けた食事の方が野菜のない食事に比べて AUC が低い傾向が見られた。60 歳代では、一般的な糖質の多い一般的なベトナム食の方が糖質の少ない食事に比べて AUC が高かった。また、食後血糖の上昇は年齢に相

関していたが、BMIには相関せず、食事中の脂肪の比率が高いほど食後血糖の上昇反応は低くなった。糖質が高いベトナムの一般的な食事は、特に高齢者の食後血糖値を生じやすいが、野菜を多く付けることによりその抑制が期待される可能性が示唆された。(山本論文)

#### 6) 肥満症の疫学調査と肥満対策一日米比較研究

行動変容理論に基づいた肥満者に対する介入により、1年間で5%以上の体重減少により、メタボリックシンドロームやそれに付随する疾患への進展予防や既存の疾患を改善することを目的とし、人間ドック受診者でBMIが30以上の40~64歳の男女各100名を、2006年スタート(介入群)と2007年スタート(対照群)の2群(各群男女50名)に分け、身体計測、血液生化学検査、耐糖能試験、肥満関連遺伝子多型、性格検査、栄養調査、運動量、エネルギー代謝などの比較検討を開始した。男女とも対象者の4割以上に、高血糖、高脂血症、高血圧あるいはそれらの組み合わせでメタボリックシンドロームであった。2006年スタートの介入群は行動変容プログラムによる肥満克服サポートがなされ、1年後に体重が5%減少したものが約50%で、10%減少したものが約25%であった。米国で同じような介入を行っているミネソタグループとの比較でもほぼ同様の結果であり、データの蓄積と詳細な解析を行うことにより、肥満の機序の解明と肥満克服の手段の開発に寄与できると考えられる。(渡邊論文)

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（社会保障国際協力推進研究事業）  
分担研究報告書

安静時消費エネルギー量の変動における血中リポ蛋白リパーゼ量の意義

分担研究者 武城英明、齋藤 康（千葉大学大学院医学研究院）

研究要旨 肥満症の減量治療では早期より内臓脂肪が減少するとともにインスリン抵抗性が改善し、リポ蛋白リパーゼ（LPL）蛋白および活性が上昇し高トリグリセリド（TG）血症が改善する。細胞移植法を用いた血中LPL蛋白過剰発現モデルマウスではインスリン感受性が亢進する。このように、血中LPL蛋白量は内臓脂肪蓄積およびインスリン抵抗性と密接に関連する。減量治療において食事療法の遵守にも関わらずリバウンドを伴う症例が存在する。その一因に安静時エネルギー消費量（REE）の変動がある。本研究は減量治療におけるREEの変動に関わる血中LPL蛋白量の臨床的意義を明らかにする。対象は肥満症24症例（平均年齢42歳、BMI 33.2kg/m<sup>2</sup>）。REEは簡易熱量計により換気量および酸素消費量を測定しハリスベネディクト式による予想値との差異である $\Delta$ REEを算出した。血中LPL蛋白量（45 mg/ml）により2群に分けて比較した。LPL低値群（12症例、LPL 32 $\pm$ 7 mg/ml）はLPL高値群（12症例、LPL 62 $\pm$ 17 mg/ml）に比べて、血中インスリン、TGが有意（ $p < 0.05$ ）に高値、HDL-Cが有意（ $p < 0.05$ ）に低値だった。REEとハリス予想値の差異である $\Delta$ REE/BMIはLPL低値群がLPL高値群に比べて有意（ $p < 0.05$ ）に高値だった。全症例の $\Delta$ REE/BMIは血中LPL蛋白量と負の相関（ $r = 0.41$ ,  $p < 0.05$ ）を示した。肥満症の減量過程においてLPLが上昇する症例でREEが低下した。肥満症患者のREEにインスリン抵抗性が関与し、血中LPL蛋白量は肥満症患者のREEの変動を反映すると考えられる。

## A. 研究目的

メタボリックシンドロームの臨床指標として内臓脂肪蓄積が重要である。内臓脂肪蓄積は合併症の病因と考えられるインスリン抵抗性と密接に関わる。肥満症の減量治療では早期より内臓脂肪が減少するとともにインスリン抵抗性が改善し、リポ蛋白リパーゼ（LPL）蛋白および活性が上昇し高トリグリセリド（TG）血症が改善する。細胞移植法を用いた血中LPL蛋白過剰発現モデルマウスではインスリン感受性が亢進する。このように、血中LPL蛋白量は内臓脂肪蓄積およびインスリン抵抗性と密接に関連する。したがって、一般住民におけるインスリン抵

抗性およびメタボリックシンドロームの病態をあらわす日常指標として結うような可能性がある。減量治療において食事療法の遵守にも関わらずリバウンドを伴う症例が存在する。その一因に安静時エネルギー消費量（REE）の変動がある。本研究は減量治療におけるREEの変動に関わる血中LPL蛋白量の臨床的意義を明らかにする。

## B. 研究方法

対象は肥満症24症例（平均年齢42歳、BMI 33.2kg/m<sup>2</sup>）。REEは簡易熱量計により換気量および酸素消費量を測定しハリスベネディクト式による予想値との差異である $\Delta$



REE を算出した。血中 LPL 蛋白量 (45 mg/ml) により 2 群に分けて比較した。血中 LPL 蛋白量はヘパリン静注前血清を用いて ELISA 法により測定した。

(倫理面への配慮)

研究解析に関しては研究実施機関における倫理委員会の承認の上、施行した。

### C. 研究結果

LPL 低値群 (12 症例、LPL  $32 \pm 7$  mg/ml) は LPL 高値群 (12 症例、LPL  $62 \pm 17$  mg/ml) に比べて、血中インスリン、TG が有意 ( $p < 0.05$ ) に高値、HDL-C が有意 ( $p < 0.05$ ) に低値だった (図 1)。

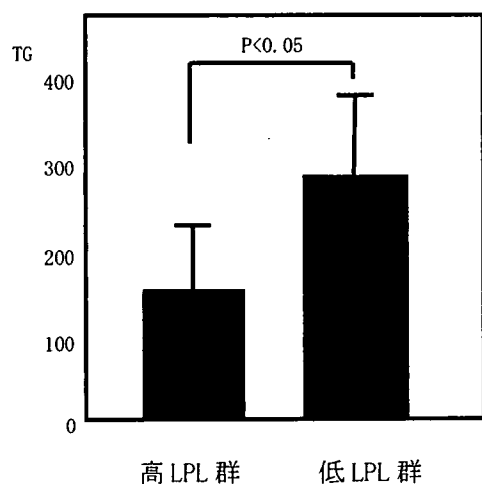
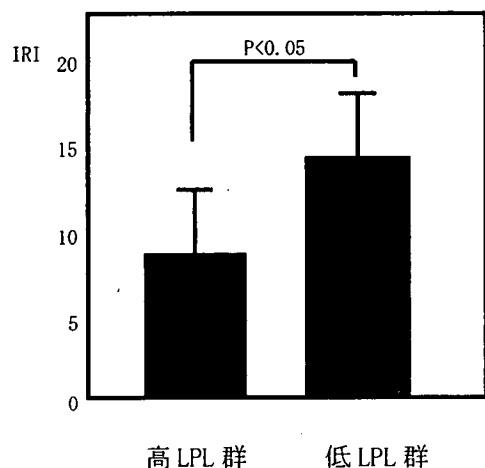


図1 血中 LPL 値による空腹時インスリン値および血清トリグリセリド値の比較

REE とハリス予想値の差異である  $\Delta \text{REE}/\text{BMI}$  は LPL 低値

群が LPL 高値群に比べて有意 ( $p < 0.05$ ) に高値だった (図 2)。全症例の  $\Delta \text{REE}/\text{BMI}$  は血中 LPL 蛋白量と負の相関 ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.05$ ) を示した。

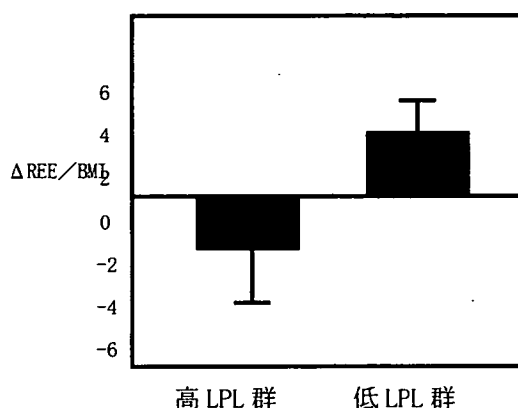


図2 血中 LPL 値における安静時エネルギー消費量の差異

そこで、同一症例における減量過程での REE と LPL の推移を解析したところ、肥満症の減量過程において LPL が上昇する症例で REE が低下した。

### DおよびE. 考察および結論

肥満症患者の REE にインスリン抵抗性が関与し、血中 LPL 蛋白量は肥満症患者の REE の変動を反映すると考えられる。以上の結果より、血中 LPL 蛋白量はインスリン抵抗性と密接に関わり、治療経過におけるインスリン抵抗性をあらわす有用な指標となる可能性がある。さらに、LPL は、肥満症治療における安静時エネルギー代謝量の変化を密接に反映する。今後、肥満症患者におけるさまざまな合併症との関係を検討する必要がある。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

#### 論文発表

1) Ohwaki K, Bujo H, Jiang M, Yamzaki H, Schneider WJ, Saito Y. A secreted soluble form of LR11, specifically expressed in intimal smooth muscle cells, accelerates

a formation of lipid-accumulated macrophages.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:1050-6

2) Mii A, Nakajima T, Fujita Y, Iino Y, Kamimura K, Bujo H, Saito Y, Emi M, Katayama Y. Genetic association of low-density lipoprotein receptor-related protein 2 (LRP2) with plasma lipid levels. J Atheroscler Thromb. 2007;14:310-6.

3) Kubota Y, Unoki H, Bujo H, Rikihisa N, Udagawa A, Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y. Low-dose GH supplementation reduces the TLR2 and TNF-alpha expressions in visceral fat. Biochem Biophys Res Commun. 2008 in press.

4) Murakami K, Bujo H, Unoki H, Saito Y. Effect of PPARalpha activation of macrophages on the secretion of inflammatory cytokines in cultured adipocytes. Eur. J. Pharmacol. 2007;561:206-213.

5) Unoki H, Bujo H, Jiang M, Kawamura T, Murakami K, Saito Y. Macrophages regulate tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in adipocytes through the secretion of matrix metalloproteinase-3. Int J Obesity. 2008 in press.

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（社会保障国際協力推進研究事業）

分担研究報告書

「メタボリックシンドロームのアジアと米国における発症機序とその健康対策に関する研究」

肥満症の疫学研究調査

分担研究者 渡邊 昌 国立健康・栄養研究所

**研究要旨** 日米共に肥満者の増加とそれともなう2型糖尿病をはじめとする生活習慣病の増加が問題となっている。しかし、糖尿病発症には遺伝的背景の違いからインスリン抵抗性の閾値が違う等の人種差が見られる。日米の違いから有効な対策につなげるように solution oriented study を計画した。19年度は Minnesota 大学の Obesity Prevention Center と我々の肥満克服プログラムについて情報を交換した。

A. 目的

日本人の肥満者について食事と運動でどのように正常体重に戻すことができか、また随伴する症状があればどのように改善するのかを介入研究により明らかにする。行動変容理論に基づいた介入により、対象者個人は、このプログラムへの参加によって、1年間で5%以上の体重減少をはかり、メタボリックシンドロームやそれに引き続く疾患への進行を予防すること、もしくは既に発症している疾患を改善することを目的としている。この成果を米国で同じように介入しているミネソタグループのデータと比較検討する。

B. 対象と内容

日本における介入研究の対象者は人間ドック受診者のうち、最終受診時にBMI（体重kg ÷（身長m）<sup>2</sup>）が30以上であった者、年齢40から64歳、男女各100名介入対象のAグル

ープは男女各50名2006年スタート、Bグループは男女各50名2007年スタートとし、A、B群を無作為に割り付けた。

調査内容は1). ドック健診、身体測定：身長・体重・体脂肪・腹囲、腹部CT（内臓脂肪確認）。血液・尿生化学、耐糖能試験、アディポネクチン・レプチンなど、肥満関連遺伝子の遺伝子多型、医師の診察、血圧測定・問診・問診票確認・性格検査（NEO-FFI）、栄養評価、DHQ（自記式食事歴法質問票）、食行動質問票、運動評価として歩数計による運動量の測定・IPAQ（簡単な運動習慣の調査票）などである。運動量測定用の加速度計の妥当性を確認するために10分の1のp対象者を抽出し、エネルギー代謝として二重標識水法と呼気ガス分析法でA、B各グループ男女6人ずつを無作為抽出し測定した。

### C. 結果

男女とも対象者の4割以上のヒトが高血糖、高脂血症、高血圧あるいはそれらの組み合わせでメタボリックシンドロームの状態にあった。A群は認知行動変容プログラムにより動機形成、肥満克服の実行ができるようにサポートし、1年間の介入により体重5%減は約半数、10%減は四分の1であった。現在対照群であったB群の介入が始まっている。この結果を米国のいくつかのデータと比較検討し、ほぼ同じような結果であることを確認した。

### D. 考察

対象者はBMI 30以上の肥満者で、減量の意欲は強い。しかし、リバウンドによる肥満者もいて一律の減量の困難さをうかがわせた。認知行動変容による栄養教育方法は日本ではまだ本格的な導入がなく、本研究で減量効果が確認できればJ-Doit1, 2, 3への知見の提供は価値がある。初回健診で糖尿病、高血圧、高脂血症の患者が半数以上肥満者のなかに含まれていた。これらの臨床症状が減量によりどの程度軽減するか、ということも関心が持たれる。著しく改善された受診者と変化が少なかった者や体重増加した者の相違は今後の解析対象

となる。

### E. 結論

肥満克服プログラムに自主的な同意で参加した対象者に、6ヶ月間に四回の面接指導を行った。随時相談も受けながら積極的な介入を行い、男女70%超に一定の体重減量の結果を認めた。

結果の要因分析を深めて中間総括を行い、更に有効な肥満克服プログラムの改善を図りたい。国際的に多くの国で肥満者増に悩んでいるので肥満克服の手法を提供できることの意義は大きい。

### F. 参考文献

1. Watanabe S, et al. Study design of the Saku Control Obesity Program. *Anti-Aging Med* 4: 70-71, 2007
2. Morita A., Watanabe S, et al. Anthropometric and clinical findings in obese Japanese: The Saku Control Obesity Program. *Anti-Aging Med* 5: 13-16, 2008
3. Watanabe S, et al. Dioxin exposure and type 2 diabetes mellitus; case-control study. *Anti-Aging Med* 4: 51-56, 2007

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（社会保障国際協力推進研究事業）

分担研究報告書

高齢者における内臓脂肪蓄積と各身体測定値に関する横断研究

分担研究者 野村和至 大内尉義（東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座）

**研究要旨** 内臓脂肪を反映すると考えられるウエスト周囲径であるが、体脂肪組成が変化し、個人差の大きい高齢者においてもウエスト周囲径が危険因子重積の予測に有用であるか、その至適ウエスト周囲径について検討を行った。対象は都内診療所において老人健診を受診したADLが保たれている65歳以上、除外項目に当たらない高齢男女218例(男性63例(平均年齢74.5±7.1歳), 女性155例(平均年齢75.3±7.1歳))に腹部CT(臍レベル)を施行し、内臓脂肪面積(VFA)を求めた。VFAに対するBMI, ウエスト周囲径, ウエスト/ヒップ比, ウエスト/身長比それぞれの相関係数では、男女ともにウエスト周囲径が最も高い値であった。男女別に危険因子保有数2個以上を予測するウエスト周囲径について検討したところ、男性では85cmで感度77.3%特異度52.5%, 女性では85cmで感度78.8%特異度60.3%であった。以上より高齢者の内臓脂肪蓄積の推定にはウエスト周囲径が有用であり、その至適ウエスト周囲径は男女ともに85cmであることが示唆された。

A. 研究目的

現在、我が国では過去に例のない高齢社会を迎えている。このような著しい高齢化とともに、高脂肪食や運動不足を背景として、高齢者の肥満は増加の一途をたどっている。近年、内臓脂肪は様々なサイトカインを分泌している事が明らかとなり、その分泌異常の結果として糖尿病、高血圧、脂質代謝異常などのアテローム動脈硬化の危険因子が重複し、冠動脈疾患やアテローム血栓性脳梗塞などの大きな要因となる事が分かってきた。

我々は、昨年これまで報告の少なかった高齢男女においても腹部CTにより求めた内臓脂肪面積の上昇が危険因子の重積と関連していることを報告した(図1)。メタボリックシンドロームの基準に用いられている内臓脂肪を反映すると考えられるウエスト周囲径に関して、体脂肪組成の変化や個人差が大きな高齢者においてもウエスト周囲径が危険因子重積

の予測に有用であるかについての検討はなされていらない。また、我が国におけるメタボリックシンドロームのウエスト基準(男性85cm, 女性90cm)に関しては、現在議論があいついでおり、IDFはこれまでの本邦における研究報告から、日本人においても男性90cm, 女性80cm以上を基準とするよう改訂がなされた。これらのウエスト周囲径の基準値に関して、高齢者での至適ウエスト周囲径に関する検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象および方法

対象は都内診療所において老人健診を受診したADLが保たれている65歳以上で、本研究への参加同意が得られた高齢男女272例。身長、体重、立位軽呼気時のウエスト周囲径、ヒップ周囲径の測定、座位安静による血圧測定、早朝空腹時採血、腹部CT(臍レベル)によ

る内臓脂肪面積の計測を行った。除外項目を満たさない218例(男性63例(平均年齢74.5±7.1歳), 女性は155例(平均年齢75.3±7.1歳))に対して, 検討を行った。

除外規定: 悪性腫瘍, 腸管手術の既往, 内分泌疾患, 心不全, 腎不全(血清Cr  $\geq 1.5\text{mg/dL}$ ), 血清Alb  $\leq 3.0\text{mg/dL}$ , Hb  $\leq 10.0\text{g/L}$ , ホルモン薬(ステロイドを含む), インスリン, インスリン抵抗性改善薬,  $\beta$ 遮断薬,  $\beta$ 刺激薬,  $\alpha$ 遮断薬治療者。

(倫理面への配慮)本試験への参加について本人から書面の同意を得て行った。

## 2. データ解析

データは全て平均値 $\pm$ SDで表した。VFAと各身体計測値との関連に関しては相関係数, 危険因子重積(危険因子 $\geq 2$ )を予測するウエスト周囲径の算定にはROC曲線を用いて検討を行った。

## C. 研究結果

メタボリックシンドロームの有病率(IDF基準)は男性で30.2%, 女性で18.7%, 各危険因子の有病率は血圧高値が男性で79.4%, 女性で78.7%, 脂質代謝異常が男性で20.6%, 女性で25.8%, 高血糖が男性で33.3%, 女性で27.1%であった。男女間ではBMIに男女差は認められなかったが, VFAは男性が有意に大きく(男性 $135\pm 53\text{cm}^2$ , 女性 $91\pm 45\text{cm}^2$ ,  $P<0.001$ ), 皮下脂肪面積(SFA)では女性が有意に大きかった( $P<0.001$ )。

VFAを予測する身体計測値として, BMI, ウエスト周囲径, ウエスト/ヒップ比, ウエスト/身長比との相関係数を求めたところ, 男女ともにウエスト周囲径が最も高い値であった(表1)。VFAと

ウエスト周囲径との単相関係数からVFA $100\text{cm}^2$ にあたるウエスト周囲径は男性78.5cm, 女性86.5cmであった(図2)。

男女別での危険因子保有数2個以上を予測するウエスト周囲径について検討したところ, 男性は90cmでは感度54.5%, 特異度65.0%であり, 85cmでは感度77.3%, 特異度52.5%であった。また女性は90cmでは感度54.5%, 特異度68.6%, 80cmでは感度81.8%, 特異度39.7%であり, 85cmでは感度78.8%特異度60.3%であった(図3)。

## D. 考察

以前我々は, 高齢者においても一般成人と同様に内臓脂肪の蓄積が危険因子の重積に関与していることを示した。今回我々は, 高齢者でもVFA値を予測するためにウエスト周囲径が有用であることを示した。VFAとウエスト周囲径との関連では, 男女ともに高齢者では一般成人と比較し, 同じウエスト周囲径であってもより大きなVFA値を示す可能性があることが示唆された。高齢者での至適ウエスト周囲径としては, 男性ではIDFの基準である90cmでは感度が低く見逃しが多くなり, 日本基準である85cmが妥当であった。また女性では, IDFの80cmでは特異度が低く, 日本基準の90cmでは感度が低く見逃しが多くなり, 85cmが妥当であることが示唆された。メタボリックシンドロームのウエスト周囲径の基準において, 高齢者では一般成人とは異なる基準が必要である可能性があることが示唆された。

最後に本研究では横断研究であるため, 高齢者における危険因子の重積がどの程度, 血管イベント発症や予後に影響があるかについて現在一定の見解はなく, 今後前向き研究が必要である。

## E. 結論

高齢者の内臓脂肪蓄積の推定にはウエスト周囲

径が有用であり、その至適ウエスト周囲径は男女ともに 85cm であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願/登録状況

なし

図1 高齢男女における内臓脂肪面積と  
危険因子保有数との関連  
P<0.05:\*  
P<0.01:\*\*

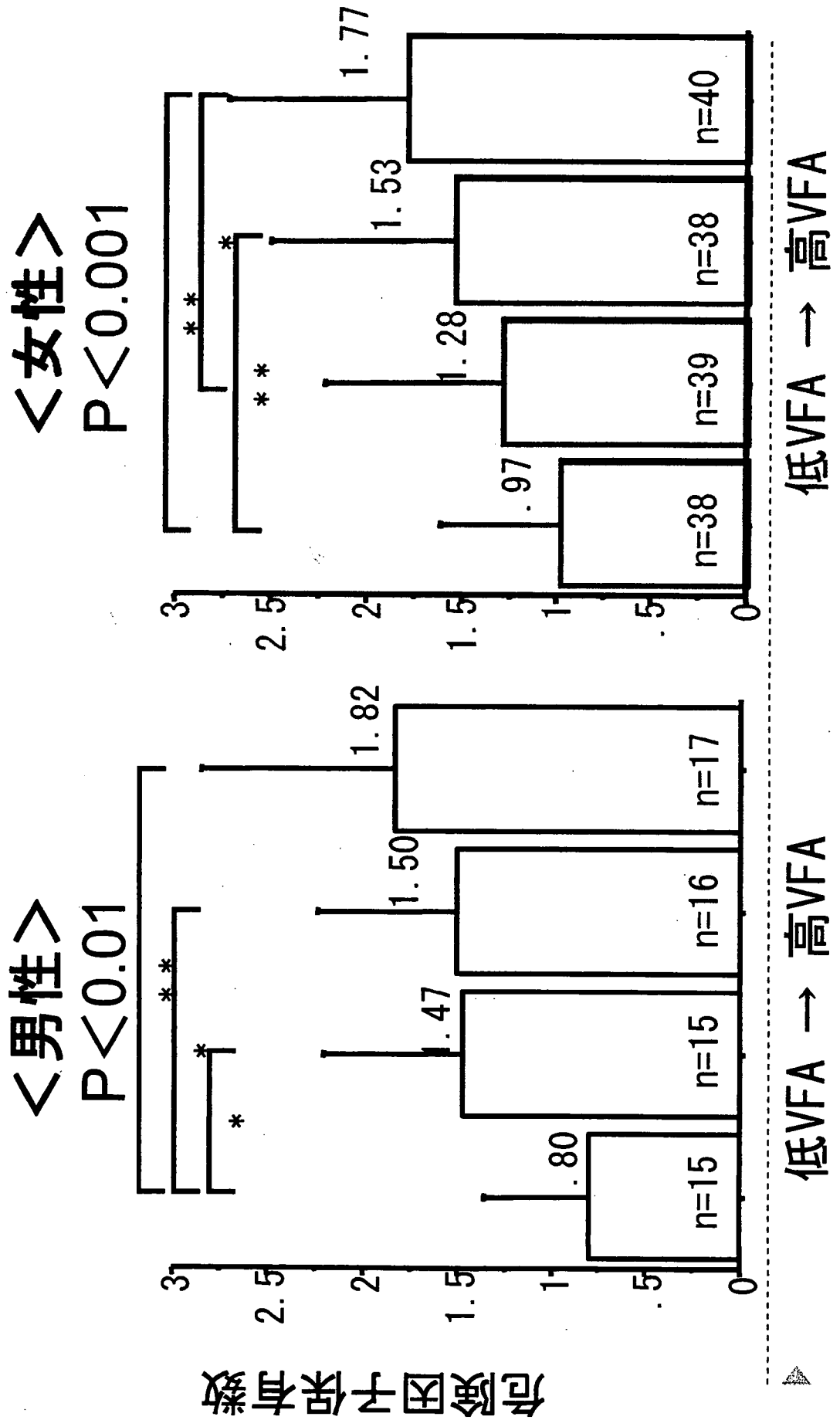




表1 VFA値と各身体計測値との相関

	VFA	
	男性	女性
n	62	154
BMI	0.66*	0.67*
ウエスト周囲径	0.68*	0.70*
ウエスト/ヒップ比	0.52*	0.46*
ウエスト/身長比	0.62*	0.65*

図2 VFAとウエスト周囲径との相関

男性  
(n=62)

女性  
(n=154)

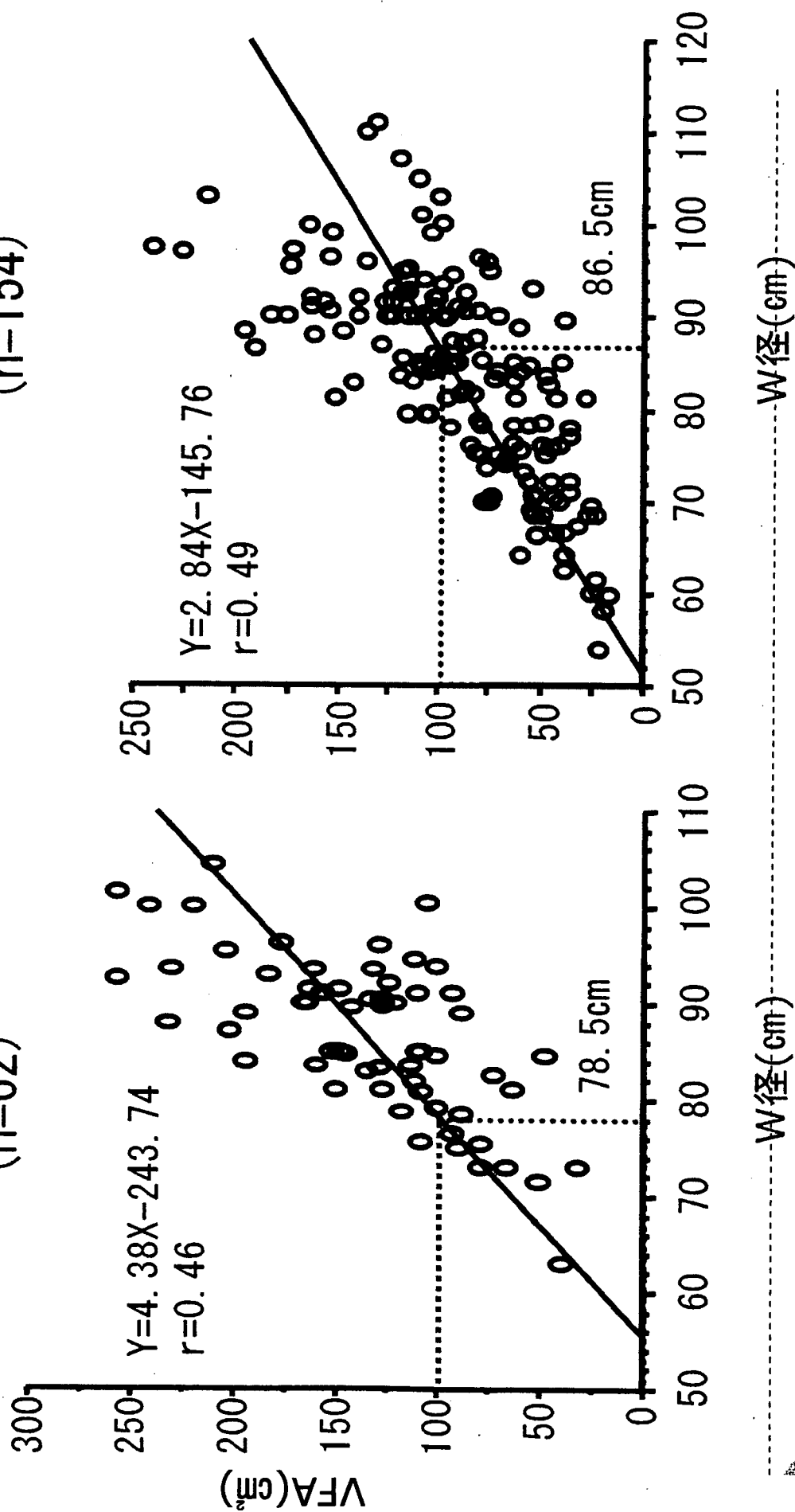
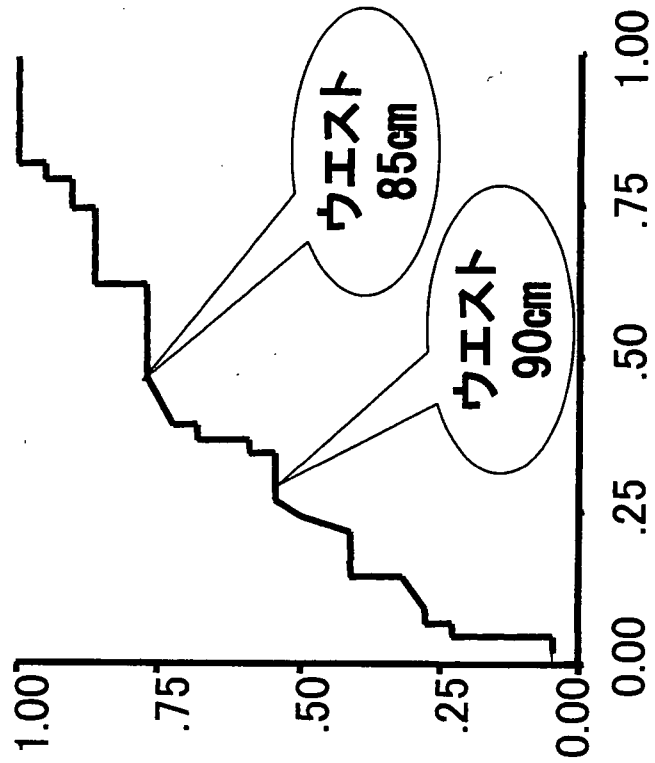


図3 危険因子重複を予測する  
ウエスト周囲径のROC曲線

<男性>

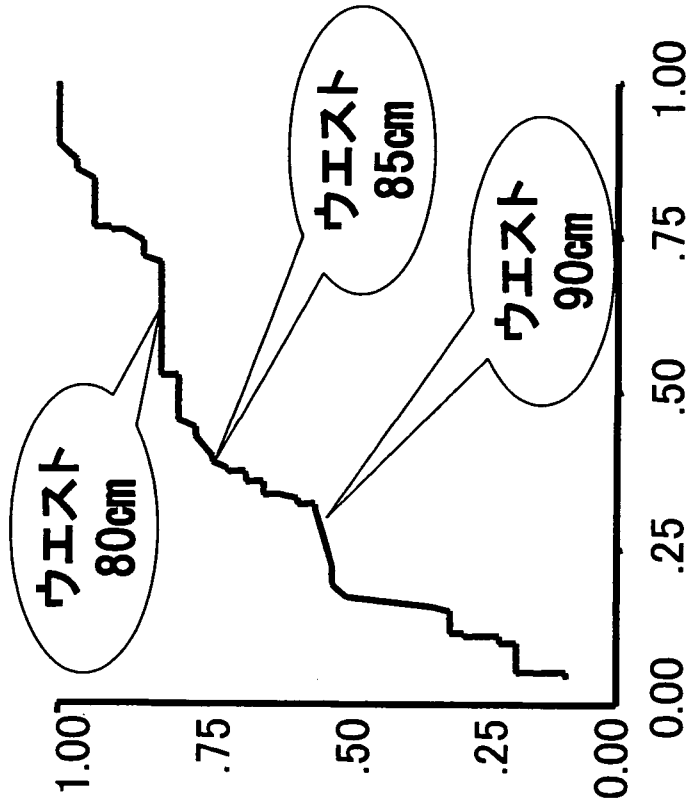
P=0.01



1 - 特異

<女性>

P<0.001



1 - 特異

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（社会保障国際協力推進研究事業）

分担研究報告書

「メタボリックシンドロームのアジアと米国における発生機序と

その健康対策に関する研究」

分担研究者 名前 稲垣 暢也 所属 京都大学 糖尿病・栄養内科

研究要旨：食後早期の高血糖をきたす要因を検討することで糖尿病発症に関わる重要な因子を見つけることを目的とする。日本人 NGT, IFG, isolated IGT において経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)負荷後1時間血糖値上昇には、インスリン初期分泌低下が重要な因子であり、NGTの33%に1時間血糖値上昇とインスリン初期分泌低下を認めることを明らかにした。この結果は、インスリン抵抗性を主体とした欧米とは異なり、正常耐糖能であっても既にインスリン分泌低下が存在していることを示唆している。

A. 研究目的

糖尿病診断には、OGTTは食後高血糖や持続的高血糖を評価する上で現在も重要な検査の一つである。負荷試験において空腹時血糖値126mg/dl以上、または負荷後2時間血糖値200mg/dl以上で糖尿病型と判断され、負荷後1時間血糖値は判定対象とならない。しかし、負荷後1時間血糖値が180mg/dl以上を示す正常耐糖能を有する者は糖尿病への移行が高いことや、負荷後1時間血糖値が200mg/dl以上を示す場合は虚血性心疾患の危険が高いことが報告されている。以上のことからOGTTにおいて負荷後1時間血糖を評価することは、糖代謝および動脈硬化進展因子として意義がある。そこで、日本人において負荷後1時間血糖値がどのような要因で上昇するかを研究目的とした。

B. 研究方法

ADAの糖負荷試験の診断基準のNGT(normal glucose tolerance:空腹時血糖値<110mg/dlかつOGTT2時間血糖値<140mg/dl)179人、IFG(impaired fasting

glucose:110mg/dl ≤ 空腹時血糖値<126mg/dlかつOGTT2時間血糖値<140mg/dl)44人、isolated IGT(impaired glucose tolerance:空腹時血糖値<110mg/dlかつ140mg/dl ≤ OGTT2時間血糖値<200mg/dl)103人の計326人の日本人を対象に負荷後1時間血糖値が180mg/dl以上(HG)群と180mg/dl未満(LG)群で亜分類しNGT、IFG、isolated IGTにおけるインスリン分泌(Insulinogenic index(30分)およびHOMA β-cell)やインスリン抵抗性(HOMA-IRおよびISI composite)の指標を比較検討した。

