

#### 研究要旨

日本では糖尿病やメタボリックシンドロームなどの生活習慣病が近年著しく増加している。肥満、特に腹部肥満や内臓脂肪とこれらの疾患の関係はよく知られているが、脂肪分布ならびに局所の脂肪量を直接的に評価して糖尿病ならびにメタボリックシンドロームの関係について調べた日本人の報告は少ない。放射線影響研究所の成人健康調査では約 2000 人の健診受診者（広島）に対し 1994-96 年に二重 X 線吸収骨塩定量（DEXA）による体組成測定を行った。DEXA は全身および局所（体幹部、四肢など）の脂肪量、除脂肪量、骨塩量を評価できる。前年度までに横断研究により、体幹や下肢の調整脂肪量や脂肪率、体幹・下肢の脂肪量比と糖尿病ならびにメタボリックシンドローム有病率の関連を調べた結果、これらの生活習慣病に対する体幹脂肪の低下と下肢脂肪の増加の予防的な影響が示唆された。またベースライン時に糖尿病のない 1550 人を 2011 年末まで追跡した縦断研究（平均追跡期間 11.4 年）により糖尿病発症に関する体幹部脂肪との正の関連、ならびに下肢脂肪との負の関連を確認した。本年度は肥満度（BMI） $25\text{kg}/\text{m}^2$  未満の非肥満者 1353 人に限定して、AHA/NHLBI メタボリックシンドローム基準で腹部肥満以外の各構成因子のうち 2 個以上有する「代謝的に不健康な非肥満」（metabolically unhealthy nonobese; MUNO）の有病率と体脂肪分布の関連について検討した。その結果、非肥満者においても MUNO の有病率は体幹部脂肪との間に正の関連、下肢の脂肪との間に負の関連があることが確認できた。アジア人では欧米人に比べ BMI に基づく肥満者の割合は低いが、BMI による肥満の評価に体脂肪による評価を加えることでメタボリックリスクを有する代謝的に不健康な人を適切に特定できる可能性がある。

#### A: 研究目的

日本では糖尿病やメタボリックシンドロームなどの生活習慣病が近年著しく増加している。肥満、特に腹部肥満や内臓脂肪とこれらの疾患の関係はよく知られているが、脂肪分布ならびに局所の脂肪量と糖尿病ならびにメタボリックシンドロームの関係について調べた報告は少なく、特にアジア人での報告はほとんどない。アジア人は白人と比較して肥満が少ないにもかかわらず 2 型糖尿病のリスクが高いことが知られており、また一方で体組成は人種により異なることが報告されている。放射線影響研究所の成人健康調査では健診受診者（広島）に対し 1994-96 年に二重 X 線吸収骨塩定量（DEXA）に

よる体組成測定を行った。DEXA は全身および局所（体幹部、四肢など）の脂肪量、除脂肪量、骨塩量を評価できる。前年度までに横断研究により、体幹や下肢の調整脂肪量や脂肪率、体幹・下肢の脂肪量比と糖尿病ならびにメタボリックシンドローム有病率の関連を調べた結果、これらの生活習慣病に対する体幹脂肪の低下と下肢脂肪の増加の予防的な影響が示唆された。またベースライン時に糖尿病のない 1550 人を 2011 年末まで追跡した縦断研究（平均追跡期間 11.4 年）により、糖尿病発症に関する体幹部脂肪との正の関連、ならびに下肢脂肪との負の関連を確認した。本年度は肥満度（BMI） $25\text{kg}/\text{m}^2$  未満の非肥満者、1353 人に限定して、

体脂肪分布と心血管メタボリックリスクならびに代謝的に不健康な非肥満(metabolically unhealthy nonobese; MUNO)の有病率との関連について検討した。

## B: 研究対象と方法

放射線影響研究所の成人健康調査は原爆被爆者とその対照からなるコホート調査集団について、疾病の発症や測定値等の情報を収集するため、2年毎の包括的な健康診断を1958年から現在まで継続して実施している。成人健康調査では1994-96年に年齢49-79歳の健診受診者(広島)1,835人に対しDEXAによる体組成測定を行った。今回の解析の対象者はBMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の非肥満者1353人(男性469人、女性884人)とした。

### 体組成測定

DEXA (QDR-2000、Hologic社、米国マサチューセッツ州Bedford)により全身および局所(頭部、両腕、両足、体幹部の四つの領域)の脂肪量、除脂肪量、骨塩量を評価した。

### 測定項目ならびに質問票情報

測定項目にはBMI、収縮期・拡張期血圧、血糖値、HbA1c、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、クレアチンを含む。また、質問票調査により喫煙、飲酒の情報を得た。

### 診断

AHA/NHLBIメタボリックシンドローム基準で腹部肥満以外の各構成因子のうち2個以上有すると「代謝的に不健康(metabolically unhealthy)」と定義し、対象者を代謝的に正常な非肥満(metabolically healthy nonobese; MHNO)と代謝的に不健康な非肥満(metabolically unhealthy nonobese; MUNO)に二分した。

### 統計解析

男女別にMHNO群とMUNO群に分け、心血管メタボリックリスクならびに脂肪量や脂肪率を含む体組成について2群間で比較した。さらに、体幹部、上肢、下肢のそれぞれの脂肪量を総脂

肪量で割った脂肪率を男女別に3分位に分け、MUNO有病率との関連についても検討した。性、年齢、その他の因子を調整した多変量調整解析にはロジスティック回帰モデルを用いた。

## C: 研究結果

MHNO群とMUNO群の心血管メタボリックリスクの比較を男女別に示す。(表1) 男女共にMHNO群に比較してMUNO群の体重、BMI、収縮期・拡張期血圧が有意に高く、HDLコレステロール値が有意に低かった。

表1 対象者の特徴

| 平均(標準偏差)                    | 男性           |               | 女性           |               |
|-----------------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
|                             | MHNO         | MUNO          | MHNO         | MUNO          |
| 年齢 才                        | 63.6 (8.0)   | 63.9 (6.3)    | 65.5 (7.3)   | 68.3 (6.9)*   |
| 身長 cm                       | 163.8 (6.3)  | 163.2 (5.8)   | 150.3 (5.6)  | 150.3 (5.4)   |
| 体重 kg                       | 56.7 (7.8)   | 59.2 (6.8)*   | 47.5 (6.4)   | 50.0 (5.9)*   |
| BMI, $\text{kg}/\text{m}^2$ | 21.1 (2.3)   | 22.2 (1.9)*   | 21.0 (2.3)   | 22.1 (2.1)*   |
| 収縮期血圧, mmHg                 | 124.8 (19.3) | 140.1 (18.8)* | 123.9 (20.6) | 141.3 (20.0)* |
| 拡張期血圧, mmHg                 | 76.2 (12.3)  | 81.9 (12.1)*  | 74.0 (10.3)  | 79.8 (11.8)*  |
| HDL cholesterol, mg/dl      | 55.5 (13.2)  | 44.1 (12.5)*  | 61.6 (13.9)  | 45.9 (12.0)*  |
| 現在の喫煙, %                    | 48.0         | 48.0          | 9.9          | 9.5           |
| 現在の飲酒, %                    | 79.2         | 84.3          | 46.2         | 35.8*         |

\* $p < 0.05$  (vs MHNO)

表2 体組成の比較(MHNO群とMUNO群)

| 平均(標準偏差)   | Men               |                    | Women             |                   |
|------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|            | MHNO              | MUNO               | MHNO              | MUNO              |
| 全脂肪量(kg)   | 11.6 (4.2)        | 14.1 (3.9)*        | 15.4 (5.0)        | 17.5 (4.3)*       |
| 全除脂肪量(kg)  | 42.4 (5.1)        | 42.4 (4.6)         | 30.1 (3.2)        | 30.5 (2.9)*       |
| 四肢除脂肪量(kg) | 17.7 (2.5)        | 17.6 (2.3)         | 11.8 (1.5)        | 12.0 (1.5)*       |
| 脂肪分布       |                   |                    |                   |                   |
| 下肢脂肪量(kg)  | 4.0 (1.3)         | 4.4 (1.2)*         | 5.6 (1.7)         | 5.6 (1.5)         |
| 体幹部脂肪量(kg) | 5.4 (2.7)         | 7.2 (2.6)*         | 7.1 (3.1)         | 8.9 (2.7)*        |
| 上肢脂肪量(kg)  | 1.4 (0.4)         | 1.6 (0.4)*         | 2.0 (0.7)         | 2.3 (0.6)*        |
| 下肢/体幹部比    | 0.77 [0.61, 1.05] | 0.61 [0.50, 0.76]* | 0.80 [0.63, 1.05] | 0.62 [0.53, 0.78] |
| 下肢脂肪率%     | 35.5 (6.0)        | 31.9 (5.1)*        | 37.2 (7.4)        | 32.3 (5.5)*       |
| 体幹部脂肪率%    | 43.5 (10.1)       | 50.0 (7.2)*        | 44.5 (8.7)        | 50.1 (6.3)*       |
| 上肢脂肪率%     | 12.2 (2.0)        | 11.7 (1.7)*        | 12.6 (1.7)        | 12.9 (1.6)        |

下肢/体幹部比: 中央値(第1-第3四分位)

MHNO群とMUNO群の体組成の比較を男女別に示す。(表2) 男女共にMHNO群に比較してMUNO群

では全脂肪量、体幹部ならびに上肢脂肪量、体幹部脂肪率が高かったが、下肢脂肪率は低かった。

さらに体脂肪分布とMUNO有病率との関連を検討した解析では、下肢脂肪率の低値群(第1三分位)に対する中間値群(第2三分位)、高値群(第3三分位)のオッズ比(95%CI)は、0.50(0.38-0.66)、0.17(0.12-0.23)、体幹部の脂肪率低値群に対する中間値群、高値群のオッズ比(95%CI)は、2.75(2.02-3.76)、6.15(4.50-8.40)であった。

#### D: 考察

非肥満者(BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満)においても体幹部脂肪率の高値群では代謝的に不健康であり、下肢脂肪率の高値群では代謝的に健康である割合が高かった。アジア人では欧米人に比べBMIに基づく肥満者の割合は低い、2型糖尿病のリスクは高いことが知られている。今回の結果はBMIによる肥満の評価に体脂肪による評価を加えることで心血管リスク因子を有する人を適切に特定できる可能性を示す。体脂肪と血管メタボリックリスクの関係の機序として、体脂肪が内分泌臓器として炎症に関与しているとする報告も増えており、体組成とアディポネクチン、炎症マーカーとの関係についても今後、検討する予定である。

#### E: 結論

放射線影響研究所の成人健康調査健診受診者(広島)において1994-96年にDEXAによる体組成測定に基づき、BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の非肥満者に限定して、体脂肪分布と代謝的に不健康な非肥満(metabolically unhealthy nonobese; MUNO)の有病率との関連について検討した。非肥満者においても肥満者と同様にMUNOの有病率は体幹部脂肪との間に正の関連、下肢の脂肪との間に負の関連があることが確認できた。肥満の評価に体脂肪による評価を加えることでメタボリックリスクを有する代謝的に不健康な人を適切に特定できる可能性が示唆された。

#### F: 健康危険情報

なし

#### G: 研究発表

学会発表

1. 肥満の種類と糖尿病発症 立川佳美、山田美智子、中西修平、第57回日本糖尿病学会年次学術集会 2014 05 大阪
2. Association between the distribution of body fat and the incidence of diabetes mellitus among elderly Japanese Tatsukawa Y, Yamada M, Ueda K, Takahashi I, Ohishi W, Nakanishi S 16th International Congress of Endocrinology & The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo 2014 06 Chicago
3. Cognitive decline among a dementia-free Japanese elderly population: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H Asia Pacific Geriatric Conference 2014 06 Taipei
4. Relationship between body fat distribution and cardiometabolic risk factors in nonobese Japanese subjects Tatsukawa Y, Yamada M, Ohishi W, Yoneda M 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress 2014 09 Kyoto
5. Body composition and development of diabetes in a Japanese population Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, Yamada M, Ueda K, Takahashi I, Ohishi W, Yoneda M 97th Annual Meeting of the Endocrine Society 2015 03 San Diego

論文発表

1. 立川佳美、Cologne JB、山田美智子、大石和佳、飛田あゆみ、古川恭治、高橋規郎、中村 典、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、Shore RE 親の放射線被ばくと多因子疾患有病率との関連：被爆二世健康診断調査(第2報) 広島医学

H:知的財産権の出願・登録状況

なし

I: 研究協力者

立川佳美 (放射線影響研究所臨床研究部)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：なし

雑誌：

| 発表者名  | 論文タイトル名   | 発表誌名         | 巻号       | ページ     | 出版年  |
|---|---|--------------|----------|---------|------|
| 立川佳美、Cologne JB、山田美智子、大石和佳、飛田あゆみ、古川恭治、高橋規郎、中村 典、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、Shore RE | 親の放射線被ばくと多因子疾患有病率との関連：被爆二世健康診断調査（第2報）   | 広島医学         | 67(4)    | 375-378 | 2014 |
| Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H.                        | Trajectories of cognitive function in dementia-free subjects: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. | J Neurol Sci | In press |         | 2015 |

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

毎週の経時的なデュアル生体インピーダンス解析により検出される  
カロリー制限時の内臓脂肪面積の変化の早期把握

研究分担者 中尾 一和 京都大学医学研究科 特任教授

研究要旨 内臓脂肪面積は、糖代謝異常、脂質異常症、高血圧等の肥満やメタボリック症候群に伴う健康障害の病態と良く相関し、更にこれらの健康障害は心血管疾患の発症リスクとなる。内臓脂肪面積のCTによる測定は、放射線被曝のため頻回の測定は不可能である上、大型機器を必要とし簡便性に欠けるため、一般診療への普及は困難である。一方、ウエスト周囲長は内臓脂肪面積のみならず腹部皮下脂肪蓄積も反映する。従って、放射線被曝無しに頻回測定が可能で比較的簡便な内臓脂肪面積測定法を目指して、デュアル生体インピーダンス法(Dual bioelectrical impedance analysis method) (Dual BIA法)が開発された。本研究では、減量治療を受けた肥満症、2型糖尿病、メタボリック症候群の患者において、減量治療前のDual BIA法による内臓脂肪面積(intra-abdominal fat area (IAFA)) (Dual BIA-IAFA)とCTによるIAFA (CT-IAFA)の相関を評価し、更に減量治療中に経時的にDual BIA-IAFAを測定して、Dual BIA法による内臓脂肪面積評価の有用性を検討した。本研究により、放射線被曝無しに頻回測定可能でCTよりも簡便な新規Dual BIA法による内臓脂肪面積評価のバイオマーカーとしての意義、及び臨床的有用性が証明された。

|   |   |
|---|---|
| <p>A. 研究目的<br/>         内臓脂肪面積は、糖代謝異常、脂質異常症、高血圧等の肥満やメタボリック症候群に伴う健康障害の病態と良く相関し、更にこれらの健康障害は心血管疾患の発症リスクとなる。内臓脂肪面積のCTによる測定は、放射線被曝のため頻回の測定は不可能である上、大型機器を必要とし簡便性に欠けるため、一般診療への普及は困難である。一方、ウエスト周囲長は内臓脂肪面積のみならず腹部皮下脂肪蓄積も反映する。従って、放射線被曝無しに頻回測定が可能で比較的簡便な内臓脂肪面積測定法を目指して、デュアル生体インピーダンス法(Dual bioelectrical impedance analysis method) (Dual BIA法)が開発された。</p> <p>本研究では、減量治療を受けた肥満症、2型糖尿病、メタボリック症候群の患者において、減量治療前のDual BIA法による腹腔内脂肪面積(intra-abdominal fat area (IAFA)) (Dual BIA-IAFA)とCTによるIAFA (CT-IAFA)の相関を評価し、更に減量治療中に経時的にDual BIA-IAFAを測定して、Dual BIA法による内臓脂肪面積評価の有用性を明らかにすることを目的とした。</p> <p>B. 研究方法<br/>         対象は、入院中にカロリー制限による減量治療を受け、減量開始時にDual BIA-IAFAとCT-IAFAを測定した男性36名と女性31名の計67名で、年齢は54.7±14.7歳(Mean ± SD)、BMIは29.3±6.5 kg/m<sup>2</sup>であった。56名が肥満症、45名が2型糖尿病、38名がメタボリック症候群を有していた。Dual BIA-IAFA測定は原則的に早朝空腹時に実施した。減量開始時にDual BIA-IAFA、CT-IAFA、体重、ウエスト周囲長を測定し、その後は1週毎にDual BIA-IAFA、体重、ウエスト周囲長を測定した。カロリー制限における67名の摂取カロリーは1437.3±201.4 kcal/day (19.3±4.3 kcal/day/標準体重)であった。Dual BIA-IAFAとCT-IAFAの相関は、Pearsonの相関解析法により検討した。67名中35名で減量治療を3週以上継続しており、その中で最初の3週で5%以上の体重減少を認めた19名(年齢49.0±14.4歳、BMI 33.2±7.3 kg/m<sup>2</sup>)について、Dual BIA-IAFA、体重、ウエスト周囲長の毎週の経時的変化を比較検討した。</p> <p>C. 研究結果<br/>         減量治療症例67名において、減量開始時のDual BIA-IAFAとCT-IAFAは<math>r=0.821</math> (<math>p&lt;0.0001</math>)と高い有意な相関を示した。</p> <p>3週間以上の減量治療で5%以上の体重減少を認めた19名において、減量開始後1、2、3週間後の減量開始時に対するDual BIA-IAFAの減少率は、8.4±2.5%、11.6±3.5%、18.9±4.2% (Mean ± SE)であり(<math>p&lt;0.05</math>)、体重の減少率の2.2±0.2%、3.7±0.2%、5.3±0.3%とウエスト周囲長の減少率の1.1±0.4%、2.4±0.4%、3.8±0.4%よりも大きな値を示した。</p> | <p>D. 考察<br/>         この結果は、体重やウエスト周囲長と比較してDual BIA-IAFAが急峻に減少することを明らかにするものであり、体重やウエスト周囲長に比較してDual BIA-IAFAが腹腔内脂肪蓄積の経時的変化をよりの確に検出することが示唆された。</p> <p>E. 結論<br/>         本研究により、放射線被曝無しに頻回測定可能でCTよりも簡便な新規Dual BIA法による内臓脂肪面積評価のバイオマーカーとしての意義、及び臨床的有用性が証明された。</p> <p>G. 研究発表<br/>         1. 論文発表<br/>         1. Ebihara, C., Nakao, K., et al, Hum Mol Genet., 2015, pii:ddv156<br/>         2. Kondo, E., Nakao, K., et al, Endocrinology, 2015, en20141801<br/>         3. Tanaka, M., Nakao, K., et al, Sci Rep. 2015, 5:7826<br/>         4. Tomita, T., Nakao, K., et al, Front Endocrinol (Lausanne). 2014, 26;5:152<br/>         5. Sonoyama, T., Nakao, K., et al, Front Endocr Connect.2014, 3(4):173-9<br/>         6. Sakai, T., Nakao, K., et al, Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014, 307(8):E712-9<br/>         7. Yamada, Y., Nakao, K., et al, Cardiovasc Res. 2014, 104(1):183-93<br/>         8. Nakagawa, Y., Nakao, K., et al, PLoS One, 2014, 9(3):e92314<br/>         9. Kuwabara, T., Nakao, K., et al, PLoS One, 2014, 9(2):E88942<br/>         10. Kuwabara, T., Nakao, K., et al, Clin Exp Nephrol, 2014, 18(4):584-92</p> <p>2. 学会発表<br/>         1. 井田みどり, 他. 第87回日本内分泌学会学術総会, 福岡市, 日本内分泌学会雑誌 90(1):330<br/>         2. 井田みどり, 他. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪市, 糖尿病 57巻 Suppl.1 PageS-437</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況<br/>         なし</p> |
|---|---|

