

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月16日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790577

研究課題名（和文） アディポネクチンやSd-LDLは腹囲よりも内臓脂肪蓄積を反映した項目になりえるか

研究課題名（英文） Adiponectin and Sd-LDL, can they reflect visceral fat accumulation rather than abdominal circumference?

研究代表者

田中 政幸（TANAKA MASAYUKI）

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：80412633

研究成果の概要（和文）：

日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準では『腹囲；男性 85cm 以上、女性 90cm 以上』というのが必須項目である。しかしながら、この腹囲測定は測定者および被測定者により誤差等が生じうる。今回、人間ドックにおいて CT による内臓脂肪測定を受けた受診者に対し、空腹時インスリン、Sd-LDL、アディポネクチン（全量）、高分子アディポネクチンの測定を行い、内臓脂肪とこれらの項目との関連性の検討を行った。その結果、内臓脂肪の有無を最も反映する項目は腹囲であったが、追加項目に関しては、アディポネクチン（全量）の測定が、内臓脂肪の有無を客観的に示す可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

For diagnosing Metabolic syndrome in Japan, “The Abdominal circumference of the male is 85cm or more, and the female is 90cm or more,” is a required criteria. But abdominal circumference can be affected by both the person who is measuring and who is measured. In this study, the four biomarkers insulin, Sd-LDL, adiponectin, and macromolecular adiponectin were determined in people who received a visceral fat measurement by CT during their complete physical examination. An analysis of the relation between the visceral fat accumulations with these criteria found abdominal circumference to be the most relevant predictor of visceral fat accumulation. Among the biomarkers, adiponectin had the strongest association with visceral fat measurements.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：健康診断、

1. 研究開始当初の背景

近年、高血圧や糖尿病、脂質異常症等の生活習慣病は内臓脂肪の蓄積が関連していることが明らかになり、これらは『メタボリックシンドローム』として、日本においても広く知られるようになった。また糖尿病患者が増加傾向にあり、これら『メタボリックシンドローム』の改善を目的とした特定健康診査・特定保健指導 2008 年度より実施されている。一方で、そのメタボリックシンドロームの診断基準には、脂質に関しては HDL コレステロールおよび中性脂肪 (TG) が含まれているが、LDL コレステロールは含まれてはいない。これは、メタボリックシンドロームが動脈硬化性疾患のリスクファクターであるとともに、LDL コレステロールそのものが動脈硬化性疾患の 1 つのリスクファクターと考えられているからである。その LDL コレステロールに関連し、近年、とくに Small dense (高密度小粒子) LDL が動脈硬化と強い関連があることが明らかになってきている。

また、メタボリックシンドロームに関しては、内臓脂肪よりアディポネクチンが分泌されていることが明らかになった。このアディポネクチンは、内臓脂肪が増大すると分泌が減少し、その結果として高血圧や糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病が惹起されることが分かっている。また、生活習慣の改善などで内臓脂肪が減少するとアディポネクチンの分泌が増えるとも言われている。このメタボリックシンドロームの診断に関しては、現在、内臓脂肪面積 100cm^2 の指標として、日本においては腹囲 (男性 85cm 、女性 90cm) が用いられているが、この点に関しても様々な研究により不適切ではないかという疑問の声が上がっているのが実際のところである。

申請者は以前、体重減量プログラムを用いた介入研究を行ったが、介入群では体重が有意に減少しており、それにともない、高分子アディポネクチンおよび Sd-LDL も有意な改善が見られた。一方、非介入群では体重が有意な減少は認めていないにもかかわらず、高分子アディポネクチンに有意な改善を認めた。しかしながら、Sd-LDL は有意ではないものの、むしろ増加傾向を示していた。さらに、介入群においては 90 日間のプログラム後と 1 年後の体重の間に有意ではないが増加傾向が見られているが、この間の Sd-LDL においては、有意に増加を認めていた。さらに介入群において、メタボリックシンドロームが改善されたか否かと、メタボリックシンドローム関連項目および Sd-LDL、高分子アディポネクチン各項目の変化量でロジスティック回

帰分析を行ったところ、その変化量が有意であったのは Sd-LDL のみという結果が得られている。また、介入実施前に内臓脂肪面積の測定を行っていた 69 名 (治療者を含む) のデータの検討を行ったが、内臓脂肪面積と Sd-LDL、全量アディポネクチン、高分子アディポネクチン、空腹時インスリンの間には、いずれも相関を認めないという結果であった。また、内臓脂肪面積の測定を行っていない者も含めた 120 名のデータ (治療者を含む) において、体重や体脂肪率、腹囲との相関を検討したところ、全量アディポネクチン、高分子アディポネクチン、インスリンにおいてはこれらの項目との相関を認めた。しかしながら、この検討対象はすべて、現在の日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準に該当する者であり、一般的な集団を表しているとは考えにくい状態であった。

以上より、一般的な労働者の集団において Sd-LDL や全量アディポネクチン、高分子アディポネクチン、インスリンといった項目が、内臓脂肪 100cm^2 を腹囲よりも強く反映する指標として用いることができるかどうか、検討を行う必要があると考える。

2. 研究の目的

某企業の健康管理センターにおいて、内臓脂肪測定を実施した男性受診者に対し、総合健康診断における項目に加え、Sd-LDL、全量アディポネクチン、高分子アディポネクチン、空腹時インスリンの測定を行い、これらと内臓脂肪蓄積との関連性について調べる。この結果、Sd-LDL や全量アディポネクチン、高分子アディポネクチン、インスリン等の項目が、メタボリックシンドロームの基準である内臓脂肪面積 100cm^2 をより反映する指標となり得るか、検討を行う。

3. 研究の方法

(株) 日立製作所 日立健康管理センターにおいて、2011 年 1 月 11 日より 2 月 21 日までの間に人間ドックおよび CT による内臓脂肪測定を受けた男性従業員 200 名のうち、高血圧、糖尿病、脂質異常症等により治療中の者、および空腹時インスリンが未測定であった者を除いた 173 名 (平均年齢 48.6 ± 7.2 歳) を対象とした。初めに内臓脂肪量が 100cm^2 未満の群 (内臓脂肪なし群) と 100cm^2 以上の群 (内臓脂肪あり群) に分け、血圧、脂質、血糖、HbA1c、今回の検査で測定した、空腹時インスリンやアディポネクチン、Sd-LDL の内臓脂肪の有無による比較を行った。

次に内臓脂肪量と各項目との相関に関し検定を行った。

最後に内臓脂肪の有無に関し、これらの項

目のうち、より内臓脂肪を反映しているのかを検討するために、多重ロジスティック回帰分析を行った。また、腹囲および本研究での追加項目に関し、ROC曲線を作成し検討を行った。

解析はIBM SPSS 19を使用した。なお、今回のデータはほとんどすべての項目が非正規性であったため、ノンパラメトリック検定にて行った。

4. 研究成果

解析対象者の背景を表1に示す。内臓脂肪なし群 (n=69) と内臓脂肪あり群 (n=104) を比べると体重、腹囲、BMI、ALT、GGT、Triglyceride (以下 TG)、LDLコレステロール、LDLコレステロール/HDLコレステロール、空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR、Sd-LDLでは内臓脂肪あり群はなし群に比べて有意に高く、HDLコレステロール、全量アディポネクチン、高分子アディポネクチンにおいては、内臓脂肪あり群はなし群に比べ有意に低かった。

(表1)

	内臓脂肪なし群 (n=69)	内臓脂肪あり群 (n=106)	p 値
年齢	47.46 ± 7.25	49.42 ± 7.05	0.085
体重	63.27 ± 6.81	72.95 ± 10.06	0.000
腹囲	77.12 ± 4.92	87.45 ± 6.87	0.000
BMI	21.66 ± 1.68	24.98 ± 2.98	0.000
収縮期血圧	118.00 ± 12.72	119.89 ± 10.33	0.216
拡張期血圧	74.78 ± 8.34	77.46 ± 7.24	0.073
AST	22.49 ± 7.27	24.18 ± 10.59	0.210
ALT	21.71 ± 9.86	29.58 ± 18.22	0.000
GGT	47.06 ± 79.32	50.11 ± 32.75	0.001
T-Chol	202.13 ± 26.72	211.99 ± 32.39	0.069
TG	101.70 ± 66.24	142.14 ± 75.95	0.000
HDL-C	63.06 ± 13.86	54.50 ± 14.91	0.000
LDL-C	118.74 ± 26.06	132.13 ± 29.89	0.003
LDL-C/HDL-C	1.99 ± 0.68	2.57 ± 0.80	0.000
HbA1c	5.90 ± 0.30	5.94 ± 0.21	0.648
BS	104.16 ± 13.61	106.25 ± 9.04	0.017
インスリン	4.43 ± 2.27	7.22 ± 3.37	0.000
HOMA-IR	1.15 ± 0.65	1.92 ± 0.99	0.000
Sd-LDL	33.18 ± 12.85	44.34 ± 16.78	0.000
全量アディポネクチン	9.83 ± 3.51	6.34 ± 2.08	0.000
高分子アディポネクチン	3.85 ± 1.73	2.20 ± 1.07	0.000

(いずれも Mann-Whitney のU検定)

次に、内臓脂肪量と各項目とにおいて、Spearman の相関係数を求めた。結果を表2.

に示す。

これから、内臓脂肪と各検査項目に関しては、有意な相関が認められないのは収縮期血圧およびHbA1cのみという結果であり、それ以外の項目に関しては、すべて相関を認めた。特に腹囲に関しては $r=0.776$ とかなり強い相関を認めた。体重、BMI、腹囲以外の項目では空腹時インスリン; $r=0.563$ 、HOMA-IR; $r=0.557$ 、アディポネクチン (全量); $r=-0.517$ とかなりの相関を認めた。

次に、これらの項目のうち、特に内臓脂肪の有無 (有 $\geq 100\text{cm}^2$) に特に影響を及ぼしている項目は何かを確認するために、尤度比による変数増加法による多重ロジスティック回帰分析を行った。なお、今回は先程相関が認められなかった収縮期血圧、HbA1cは除外し、さらに、内臓脂肪と直接関連性のある体重およびBMIも除外したうえで検定を行った。結果を表3. に示す。これより、内臓脂肪の有無を予測するのに有用であるのは、腹囲、GGT、そして全量アディポネクチンという結果であった。オッズ比を考慮すると、特に予測するのに有用であるのは腹囲、そして全量アディポネクチンという結果であった。

表3.

項目	p 値	オッズ比	95%信頼区間
腹 囲	0.000	1.503	1.296-1.744
G G T	0.035	0.992	0.985-0.999
全量アディポネクチン	0.001	0.661	0.521-0.838

内臓脂肪の有無と相関係数 $r > 0.3$ であった項目に関し、ROC 曲線を作成し検討を行った。その結果を図1-1に示す。なお、アディポネクチン (全量) および高分子アディポネクチンに関しては、内臓脂肪が多いと分泌量が減少する点を考慮したうえで、ROC 曲線を作成した (図1-2)。これより、内臓脂肪を最も反映しうるのは、腹囲という結果が得られた。腹囲以外の項目に関しては、その曲線下の領域積より、全量アディポネクチンがより反映し得ると考えられた。なお、今回の研究で追加測定を行った項目に関しては、アディポネクチンが全量、高分子ともに腹囲を反映しうることを示唆された。なお、Sd-LDLに関しては、インスリンやHOMA-IRよりも劣るという結果であった。また、ROC 曲線より求めた各項目のカットオフ値は、腹囲; 81.5cm 、Sd-LDL; 32.7mg/dl 、アディポネクチン (全量); $7.45\mu\text{g/dl}$ 、高分子アディポネクチン; $2.905\mu\text{g/dl}$ という結果であった。

図1-1

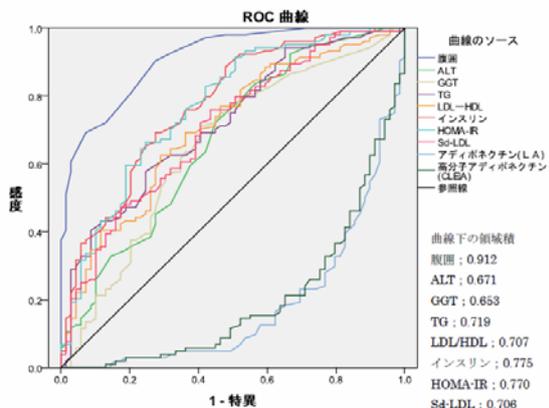
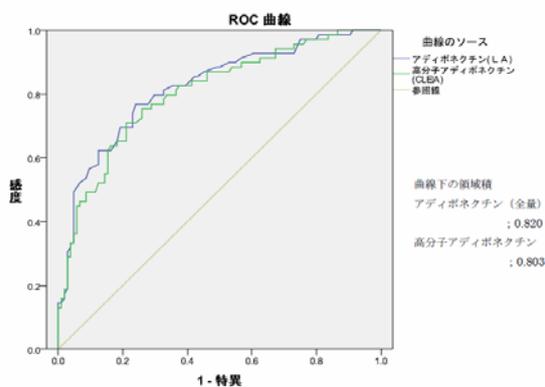


図1-2



ROC 曲線にて求めた Sd-LDL、アディポネクチン (全量)、高分子アディポネクチンと問診項目、特に残業時間や平均睡眠時間、平均睡眠時間、飲酒量、それに 1 週間当たりの運動量 (Mets・時) との検討を、ロジスティック解析にて行ったが特に有意なものは見られなかった。

また、1 週間当たりの運動量と各検査項目に関し相関をみたが、特に有意な項目は認められなかった。

本研究においては、現在実施されている特定健康診査等において、メタボリックシンドロームを血液検査等により、客観的に判定出来るかどうかの検討を行った。追加した項目としては、空腹時インスリン、Sd-LDL、アディポネクチン (全量)、それに高分子アディポネクチンである。先行研究においては、体重減量プログラムを実施することにより Sd-LDL の改善が見られたため、本研究においても何かしらの結論が得られるかと考えたが、実際に検討を行った結果、内臓脂肪を最も反映するのは腹囲という結果であった。しかしながら追加した検査項目に関しても、アディポネクチン (全量) が、内臓脂肪の有無を客観的に判定できる可能性があることが

示唆された。なお Sd-LDL に関しては、アディポネクチンよりも有用性が低い結果であった。

実際の測定に関しては、アディポネクチン (全量) においては、汎用機でも測定でき、費用も Sd-LDL や高分子アディポネクチンに比べより安価に測定できるものである。腹囲測定は測定者および非測定者により誤差が非常に出る可能性もあり、アディポネクチン (全量) の測定を行うことは、メタボリックシンドロームのより客観的な指標になりうる可能性が示唆されたものと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

発表者名: 田中 政幸

発表表題: 内臓脂肪と腹囲、アディポネクチン、Sd-LDL との関連性についての検討

学会名: 第 70 回日本公衆衛生学会総会

発表年月日: 2011 年 10 月 20 日

発表場所: 秋田 (秋田アトリオン)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中政幸 (TANAKA MASAYUKI)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号: 8 0 4 1 2 6 3 3