

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590815

研究課題名(和文)小児のインスリン抵抗性と関連する肥満以外の因子の検討

研究課題名(英文)The factors predicting insulin resistance other than obesity in children

研究代表者

西村 理明(Nishimura, Rimei)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20343535

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：新潟県津南町における中学3年生 445名においてインスリン抵抗性(IR)とインスリン分泌不全(ID)を予測する肥満以外の因子を検討した。  
IR有りとされた人数(%)は、男児/女児で22(8.7%)/30(15.5%)人で女児で有意に多く( $p=0.027$ )、ID有りとされた人数(%)は、男児/女児で52(20.6%)/17(8.8%)人で男児に有意に多かった( $p=0.001$ )。  
ロジスティック回帰分析を用いて、IRおよびIDを予測する肥満以外の因子について検討したところ、IRについては中性脂肪高値、HbA1c高値が、IDに関してはBMI低値、TG低値、収縮期血圧高値が有意に関連していた。

研究成果の概要(英文)：This study included 445 the junior school 3rd graders in the health check-up program sponsored by the Tsunan town in Niigata prefecture, Japan. Homeostasis model assessment as an index of insulin resistance (HOMA-IR) and insulin deficiency (HOMA- ) were calculated based on their fasting insulin and glucose levels. Presence of insulin resistance was defined as a HOMA-IR of 2.5 or greater, and presence of insulin deficiency defined as a HOMA- of less than 40. Twenty two males (8.7%) versus 30 females (15.5%) were diagnosed as insulin-resistant ( $p=0.027$ ), while 52 males (20.6%) versus 17 females (8.8%) were diagnosed as insulin deficiency ( $p=0.001$ ). Logistic regression model for predicting insulin resistance other than obesity revealed that high TG level and high HbA1c level were potential predictors. As to insulin deficiency, low BMI, low TG, and high Blood pressure were indicated as potential predictors.

研究分野：糖尿病学

キーワード：小児 肥満 インスリン抵抗性 インスリン分泌不全 予測因子

## 1. 研究開始当初の背景

わが国における死因の第2位と第3位は脳血管疾患と虚血性心疾患であり、これらは動脈硬化に起因する。その危険因子となる肥満の発現は小児期、特に思春期前後にさかのぼるとする報告が続いている(Whitaker R, et al. N Engl J Med 1997; 337:869-873)。また、思春期前まで非肥満の小児が、思春期以降に肥満になることが将来の心血管疾患の危険因子であることも指摘されている(Barker D, et al. N Engl J Med 2005; 353:1802-1809)。我が国においても、生活習慣の欧米化により、小児肥満が年々増加している。そして、小児期からメタボリック症候群が形成され、近い将来、我が国の動脈硬化性疾患の発症が若年化し、健康寿命が短縮することが危惧される。また、このことは、医療経済にも大きな影響を与えることは間違いない。

メタボリック症候群の根底にはインスリン抵抗性が存在する。しかしながら、小児において、インスリン抵抗性に焦点をあてて地域住民を対象とした正確な疫学調査を行い、その実態と予知因子を明らかにする研究は十分になされていない。

私達は、すでに日本の代表的な米作地域である新潟県中魚沼郡津南町において、中学3年生における同意の得られた全生徒ならびに、空腹時血糖値とインスリン値を測定してインスリン抵抗性を評価してきた。しかし、インスリン抵抗性ありと診断された児童において肥満を認めたのは男女ともに25%未満であった。つまり、肥満とインスリン抵抗性の関連は弱く(西村理明 et al. 糖尿病 2010; suppl 1: S249)、インスリン抵抗性が強い児童における、インスリン抵抗性の予知因子の探索ならびに危険因子への介入の必要性を痛感した。

## 2. 研究の目的

本研究では、以上の結果をふまえて、新潟県中魚沼郡津南町において、小学4年生～中学3年生における同意の得られた全生徒を対象とし、空腹時血糖値とインスリン値を測定してインスリン抵抗性ならびにインスリン分泌不全を規定することが予想される肥満以外の因子に着目し、その関連を検討することを目的とした。

## 3. 研究方法

新潟県津南町(人口約12000人)は、県内有数の長寿町として知られる町である。本研究では、同町における2009-2014年度の中学3年生の健診対象者459名のうち、本人な

らびに保護者から同意を得た児童445人(男児:252人、女児:193人)(参加率98.1/95.5%)を対象に、町で従来から行われている4月の健康診断時に、空腹時血糖並びに空腹時インスリン値を測定した。小学4年生から中学2年生に関しては、津南町、教育委員会と度重なる交渉を行ってきたが、最後まで空腹時採血を行う許可が得られず、検討は中学3年生のみを対象として行った。

なお、中学3年生において糖尿病と診断されている児童は皆無であった。

空腹時インスリン値ならびに血糖値よりHOMA-R並びにHOMA-1<sub>CS</sub>指数を求め、HOMA-R指数2.5以上をインスリン抵抗性有り、HOMA-1<sub>CS</sub>指数40未満をインスリン分泌不全ありとした。その分布をヒストグラムにして評価した。

すべての値は中央値(25-75%値)で示し、男女間の値の比較には、Mann-Whitney検定を用いた。両者の有所見率の割合を男女別に検討し、検定には二乗検定を用いた。また、HOMA-R指数、HOMA-1<sub>CS</sub>指数を予測しうる肥満以外の因子をロジスティック回帰分析により検討した。本研究は東京慈恵会医科大学の倫理委員会の許可を得て行った

## 4. 研究成果

男児のHOMA-R指数、HOMA-1<sub>CS</sub>指数およびBMIの中央値(25-75%値)は、それぞれ1.2(0.8-1.7)、64(44-93)および19.2(17.0-20.7)、女児ではそれぞれ1.5(1.0-2.0)、86(63-120)および20.4(18.9-22.0)であった。男女間で比較すると、HOMA-R指数、HOMA-1<sub>CS</sub>指数、BMIが女性で有意に高値であった( $P=0.002$ ,  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ )。

インスリン抵抗性有りとされた児童の人数(%)は、男児/女児で22(8.7%)/30(15.5%)人で( $p=0.027$ )女児で有意に多く(図1)、肥満と診断された児童の人数(%)は、男児/女児で25(9.9%)/21(10.7%)人であった( $p=0.787$ )。

インスリン分泌不全有りとされた児童の人数(%)は、男児/女児で52(20.6%)/17(8.8%)人で( $p=0.001$ )で男児に有意に多く(図1)、肥満と診断された児童の人数(%)は、男児/女児で25(9.9%)/21(10.7%)人であった( $p=0.787$ )。

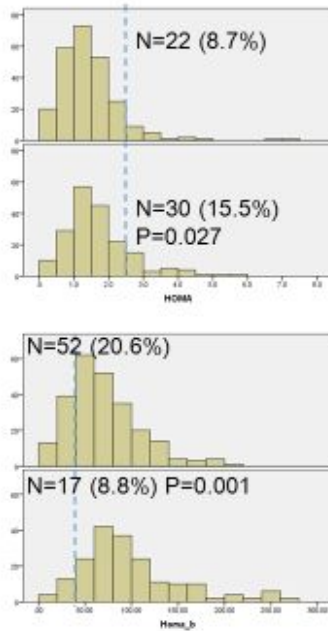


図1 インスリン抵抗性指数である HOMA-R 指数の分布と 2.5 以上を示す児童の男女別の割合（上段）  
 ならびに、インスリン分泌不全指数である HOMA-β 指数の分布と 40 未満を示す児童の男女別の割合（下段）

ロジスティック回帰分析によるインスリン分泌抵抗性の予知因子を検討したところ、中性脂肪高値、HbA1c 高値が有意な予知因子として示された（表 1）。

インスリン抵抗性の予知因子  
 (ロジスティック回帰分析)

変数	n=443	p
性	1.258	0.524
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.242*	<0.001
TG (mg/dl)	1.014*	<0.001
HDL (mg/dl)	1.007	0.652
収縮期血圧(mmHg)	0.985	0.246
HbA1c(%)	5.037*	0.005

\*有意差あり(p<0.05) 値はオッズ比

表1 ロジスティック回帰分析によるインスリン分泌抵抗性の予知因子

ロジスティック回帰分析によるインスリン分泌不全の予知因子としては、BMI 低値(やせ)、TG 低値、収縮期血圧高値が有意な予知因子として示された（表 2）。

インスリン分泌不全の予知因子  
 (ロジスティック回帰分析)

変数	n=443	p
性	0.527	0.051
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.777*	0.001
TG (mg/dl)	0.986*	0.012
HDL (mg/dl)	0.999	0.931
収縮期血圧(mmHg)	1.027*	0.022
HbA1c(%)	0.445	0.137

\*有意差あり(p<0.05) 値はオッズ比

表2 ロジスティック回帰分析によるインスリン分泌不全の予知因子

### 結語

地域住民の中学3年生ほぼ全員を対象とした調査において、インスリン抵抗性を有する児童の頻度は男児約 10%、女児約 15%、インスリン分泌不全を有する児童の頻度は男児約 20%、女児の約 10%前後であり、明らかな男女差を認めた。思春期の段階において、インスリン抵抗性は女児で、インスリン分泌不全が男児で多いことが、糖尿病の頻度の男女差に影響しているのか否か、長期的な観察研究をする必要があることが示された。

また、インスリン抵抗性並びに分泌不全を予測しうる肥満以外の因子として、インスリン抵抗性においてはTG 高値、HbA1c 高値が、インスリン分泌不全においてはBMI 低値(やせ)、TG 低値、血圧高値があげられた。

今後、これらの結果をふまえ、今回対象とした児童を長期にわたり追跡し、生活習慣病の発症の関連について、またその予知因子になりうるか否かを検討する必要がある。

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)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

1. 西村理明、他. 地域の学童健診におけるインスリン抵抗性とインスリン分泌能ならびに肥満の関連についての検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜 2012年5月.

2. 西村理明、他. 地域の学童健診におけるインスリン分泌能ならびに関連する因子についての検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本 2013年5月.

3. 西村理明、他. 地域の学童健診におけるインスリン分泌能ならびに関連する因子についての性差に関する検討. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪 2014年5月.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

西村 理明 (NISHIMURA RIMEI)  
東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・  
内分泌内科 准教授  
研究者番号：20343535

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：