

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860403

研究課題名(和文)代謝異常進行過程での脂肪組織の炎症と異所性脂肪蓄積の関連に関する臨床研究

研究課題名(英文)Role of inflammation in adipose tissue in the accumulation of ectopic fat

研究代表者

南 勲(Minami, Isao)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90644196

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：対象者を減量を含む強力な治療介入を行った2型糖尿病患者に絞って、介入前と6か月後の内臓脂肪面積、四肢除脂肪量(筋肉量)を測定して体組成の変化を観察した。68名を対象とした多変量解析では、体重の変化は内臓脂肪面積、四肢除脂肪量と強い正の相関を示した。また、介入前の内臓脂肪面積は他のパラメータによる補正後も筋肉量の変化に対して有意な正の相関を示した。本研究の結果、内臓脂肪蓄積のある2型糖尿病の減量介入では、内臓脂肪優位に減少し、筋肉量は保持される傾向が確認された。

研究成果の概要(英文)：We observed changes in anthropometric and body composition data over a period of 6 months in 68 patients with T2DM. All patients received intensive medical therapy and lifestyle modification, including hospitalization. Visceral fat area (VFA, cm²) and appendicular lean soft tissue (ALST, kg) mass was calculated. Multivariate linear regression analysis revealed that the change in body weight was positively associated with both the changes of VFA and ALST mass. Notably, baseline VFA was an independent positive predictor of the changes in ALST after adjusting for confounding factors such as age, gender, body composition parameters, and A1c. This study revealed that visceral fat accumulation was associated with changes in skeletal muscle mass. These results suggest that visceral fat is predominantly reduced compared with skeletal muscle during weight reduction programs in T2DM patients with visceral obesity.

研究分野：内分泌・代謝内科

キーワード：内臓脂肪 2型糖尿病 筋肉 肥満症

1. 研究開始当初の背景

内臓脂肪や肝臓や筋肉に蓄積する異所性脂肪はインスリン抵抗性を増悪させ、メタボリックシンドローム進展させることが知られている。一方、肥満者の脂肪組織では慢性炎症による機能異常が進行しており、最終的に脂肪融解や組織の線維化が生じて脂肪蓄積容量の制限が生じることが動物実験レベルで報告されている。以上から皮下脂肪組織での脂肪蓄積の限界が、内臓脂肪・異所性脂肪蓄積の引き金となる可能性が考えられるが、ヒトにおいて検討されたことはない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肥満者の余分なエネルギーの蓄積装置としての皮下脂肪組織の限界が、本来蓄積しない場所への脂肪蓄積(異所性脂肪蓄積)の引き金となるという仮説をヒトで検証すること、さらには脂肪組織の慢性炎症が異所性脂肪蓄積に至るまでの機構を解明することである。

3. 研究の方法

メタボリックシンドローム発症患者を対象として、dual energy X-ray absorptiometry (DXA)による全身脂肪・筋肉の分布の定量及びバイオインピーダンス法(DUALSCAN)による臍部内臓脂肪面積の測定を実施した。同時に血液検体を採取し、代謝異常関連のパラメータを測定した。これらの検査を治療介入前及び6か月後で行い、その変化を評価できるようにするとともに、その際使用した治療薬の違いと各パラメータの変化量の関係を多変量解析で比較した。筋肉内の異所性脂肪の定量については、当施設の3Tの超伝導MR装置(GE社製 Signa HDxt ver.16)を使用して採取した元データを、科研費を使用して購入した専用の解析ソフト(Stephen Provenchar社製 LCModel)を用いて解析した。また、肝臓内の異所性脂肪の定量は、超音波画像診断法(インターメディカル社製フィブロスキャンタッチ(502))を使用して測定した。得られたパラメータは統計ソフト(SPSS社製 SPSS version 21.0)を用いて解析した。

以上の研究計画は東京医科歯科大学医学部倫理委員会に研究計画書を提出し、平成25年7月23日に承認を受けた(第1573番)。対象者に対しては研究開始時に研究概要の説明を行い、書面による同意を得た。観察期間中の介入についてはメタボリックシンドローム患者に対する標準的な食事療法(25-30kcal/理想体重のエネルギー制限食)・運動療法(中等度の有酸素運動20-60分/日)とし、薬物介入は主治医の裁量として制限を設けなかった。

評価項目

	入院時	退院後6か月
血液・尿所見	○	○
体重	○	○
投薬内容	○	○
内臓脂肪面積 (生体インピーダンス法)	○	○
骨格筋量(DXA)	○	○
筋肉内脂肪定量(MRI)	○	
肝臓内脂肪定量 (超音波画像診断法)	○	

4. 研究成果

(1) 2016年3月までに累計133名の患者がエントリーした。

(2) 当初想定していた筋肉内・肝臓内の異所性脂肪評価は下記の理由で困難であることが判明した。

筋肉内異所性脂肪を測定するためのMR spectrography検査は、測定に必要な最小の筋肉量を下回る対象が多く、60歳以下の男性でないとうまく測定できないことが多かった。

肝臓内異所性脂肪を測定するための超音波画像法を採用したが、高度肥満者では安定した結果が得られなかった。また、検査機器が、研究期間中に使用できなくなってしまったため解析に足る件数の検査が実施できなかった。

(3) 上記の状況を踏まえ、研究の主眼を治療介入による体組成変化のパターンの解析に切り替えた。すなわち、2型糖尿病患者において強力な治療介入時の内臓脂肪量・筋肉量の変化とそれに影響を与える因子の抽出を目的とした。

(4) 結果

患者背景

現時点で2013年9月～2015年9月までにエントリーした2型糖尿病患者68名の解析が完了している。以下に患者背景を示す。米国糖尿病学会で減量が推奨されるbody mass index(BMI)23を超える症例が大半を占めていた。

評価項目	
年齢	62±12
性別(男:女)	49:19
推定罹病期間(年)(n:66)	9 [4, 16]
eGFR(mL/min/1.73m ²)	74.3±24.7
尿CPR(μg/day)(n:67)	70.5 [35.9, 99.4]
肥満(BMI>=25)	69%
過体重(BMI>=23)	90%
内臓脂肪蓄積(>=100cm ²)	59%
筋量減少(SMI<7.0(男)<5.4(女))	35%

SMI: skeletal muscle index

治療の前後比較

治療介入前後の体組成を含む各種パラメータの変化を下表に示す。食事・運動療法を含む強力な薬物療法を行ったため、HbA1c、体重、内臓脂肪面積は有意に減少した。一方、筋肉量の指標であるDXAの四肢除脂肪量は平均的には減少していなかった。

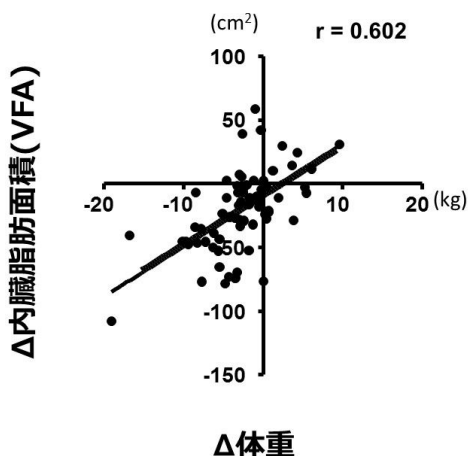
評価項目	入院時	6か月後	有意確率
HbA1c(%)	9.1 [8.3, 10.4]	7.2 [6.6, 8.2]	0.000
体重(kg)	72.7±13.6	70.0±12.9	0.000
BMI(kg/m ²)	27.1±4.3	26.0±4.0	0.000
内臓脂肪面積(VFA)(cm ²)	114.1±47.5	93.2±40.8	0.000
皮下脂肪面積(cm ²)	215.2±76.5	191.0±73.0	0.000
体脂肪率(%)	男:32.4±6.5 女:41.3±4.7	男:31.0±6.7 女:39.7±5.1	0.007 0.023
四肢除脂肪量(kg)	19.1±3.7	19.2±3.8	0.575
骨格筋指数(SMI, kg/m ²)	7.24±0.81	7.27±0.81	0.664
	6.64±0.92	6.66±0.92	0.775

平均±標準偏差 または
中央値[第1,3四分位]で表記

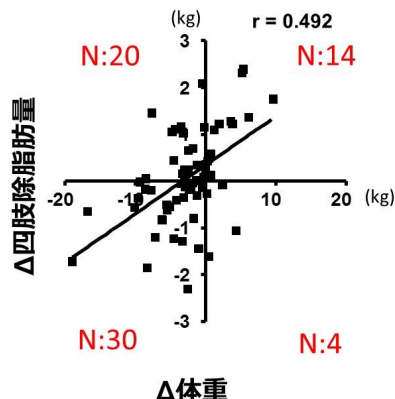
体重変化と内臓脂肪・四肢除脂肪量の変化の相関

観察期間中の体重変化と内臓脂肪面積の変化、および体重変化と四肢除脂肪量(筋肉量)の変化の相関を示すグラフを次に示す。

体重変化と内臓脂肪面積の相関



体重変化と四肢除脂肪量の相関



内臓脂肪面積・四肢除脂肪量の変化はいずれも体重変化と強い相関を示す。一方、経過中体重が減少した症例は全体の74%(50例)であったのに対して、四肢除脂肪量(筋肉量)が増加した症例は全体の50%(34例)に上り、減量治療介入時の筋肉量の変化には体重以外の要因も考えられた。

治療中の内臓脂肪・四肢除脂肪量の変化に影響を与える因子の検討

内臓脂肪面積・四肢除脂肪量の変化に影響を与える体重以外の要素を検討するため、これらを目的変数とした重回帰分析を行った。内臓脂肪面積(VFA)については、体重、VFA基礎値、BMI基礎値、HbA1cが有意な説明変数として残り、四肢除脂肪量については、体重、フォロー終了時のHbA1c値、VFA基礎値が有意な説明変数として残った。特にVFA基礎値がVFAに対しては負の、四肢除脂肪量(筋肉量)に対しては正の説明変数となったのは特筆すべきことで、これは、「内臓脂肪が蓄積している2型糖尿病患者は減量介入により、内臓脂肪が減りやすく、筋肉量は維持される傾向がある」ことを示唆している。

Δ内臓脂肪面積(VFA)を目的変数とした重回帰分析

説明変数	標準化係数β	p値
Δ体重	0.617	<0.001
VFA基礎値	-0.873	<0.001
BMI基礎値	0.577	<0.001
ΔHbA1c	0.257	0.001

R²=0.656

Δ四肢除脂肪量を目的変数とした重回帰分析

説明変数	標準化係数β	p値
Δ体重	0.743	<0.001
HbA1cフォロー終了時の値	-0.370	0.001
VFA基礎値	0.328	0.002

R²=0.391

年齢・性別・BMI・尿CPR・eGFR基礎値、HbA1c・四肢筋肉量・VFAの基礎値、変化量、フォローアップ時の値、使用薬剤、体重変化量を独立変数としてStepwise法で解析

(5) 研究結果の意義

本研究は当初の予定では、体内各部位の脂肪量を定量し、個々人の脂肪分布のパターンの違いや経時変化を観察することによりメタボリックシンドローム発生のメカニズムを探ることを想定していたが、異所性脂肪の測定に制約が大きかったため、脂肪だけでなく筋肉量も含めた体組成変化の解析に切り替えた。その結果、減量介入時の体組成変化に影響を与える因子の抽出が出来た。

2 型糖尿病の治療において、減量は内臓脂肪減少によるインスリン抵抗性解除が期待できるため、非常に有用な治療手段と認識されており、2016 年の米国糖尿病学会ガイドラインでは、BMI23 以上のアジア人の 2 型糖尿病患者は生活習慣改善による 5%の減量が推奨されている。一方、減量によって減少するのは脂肪だけとは限らず、強力な生活習慣改善介入を行った大規模研究である Look AHEAD では、1 年で脂肪量 5.6kg 減量すると同時に除脂肪量 2.3kg 減っている (Obesity 23:565-572, 2015)。糖尿病自体がサルコペニア発症のリスク因子であること、サルコペニアは死亡率上昇のリスクであることも考慮すれば、減量介入によって筋肉量が減少していないかを評価することは重要と考えられるが、この点について指摘されたことはほとんどなかった。

本研究の解析結果は、内臓脂肪蓄積のある 2 型糖尿病患者は、減量介入時の筋肉量減少が生じにくいことを示唆している。減量時、内臓脂肪は皮下脂肪より早期に減少することは知られているが、一定以上の内臓脂肪蓄積がある場合は、同様に筋肉より先に内臓脂肪が減る傾向があるのかもしれない。また、いくつかの観察研究では、内臓脂肪の存在は経年的な筋肉量減少の要因になること、その理由として、内臓脂肪が産生する IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインが筋肉の異化を促進するメカニズムを仮説として提唱している。本研究の結果は、内臓脂肪蓄積患者に減量介入をすることで、内臓脂肪が減少し、筋肉異化作用が減弱して筋肉量が維持されたことを示唆していると考えられる。

本研究により、2 型糖尿病の減量介入による体組成の変化は、介入前の体組成のパターンにより異なることが明らかになった。2 型糖尿病治療時は、体重のみならず体組成の評価が重要であること、内臓脂肪が蓄積していない患者の治療時は運動療法などによる筋量維持を図る必要があることが示唆された。本研究においては血液検体で炎症性サイトカインなどのマーカーも検査しているので、今後これらの要因も含めた解析を行い、体組成変化のメカニズムの詳細の解明をさら

に進めて行く予定である。

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 2 件)

南 勲, 大原徳彦, 坊内良太郎, 泉山肇, 橋本貢士, 吉本貴宣, 小川佳宏, 2 型糖尿病に対する強力な治療介入時の体組成変化と関連する因子の検討, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月 21 日, 国立京都国際会館(京都府京都市)

南 勲, 大原徳彦, 坊内良太郎, 泉山肇, 橋本貢士, 吉本貴宣, 小川佳宏, 2 型糖尿病患者における体組成の個人差と治療の影響の検討, 第 33 回日本肥満治療学会学術集会, 2015 年 6 月 27 日, 幕張国際研修センター(千葉県千葉市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南 勲 (MINAMI, Isao)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 90644196