

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350848

研究課題名(和文)肥満者の疾病予防と健康増進のための体脂肪特異的減量を実現する食事理論の確立

研究課題名(英文)Effect of new balanced-diet for body fat specific reduction in obese subjects

研究代表者

田中 逸 (Tanaka, Yasushi)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：40276499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：体脂肪量を精密に定量評価するために、上下腹部CT検査と肝臓の1H-MRS検査から専用解析ソフトを用いて内臓脂肪総体積、腹部皮下脂肪総体積、肝内脂肪量の解析法を確立し、内臓脂肪総体積と肝内脂肪量の日本人における基準値を設定した。

これらの評価法を用いて、肥満者における体脂肪特異的減量を実現するための新しい栄養バランス(炭水化物40～45%、脂質25%、タンパク質30～35%)による食事療法を確立し、従来バランス食(炭水化物55%、脂質25%、タンパク質20%)との比較前向き検討を行い、その有効性を確認した。

研究成果の概要(英文)： First, we established the methods of quantitative measurement of abdominal visceral fat volume (VFV) and intrahepatic lipid (IHL) content by using the data from whole abdominal CT-scanning and proton magnetic resonance spectroscopy focusing on the liver S6 segment (1H-MRS) and the analytical software. And then, we obtained the cut-off values of VFV and IHL content in the metabolically normal Japanese subjects.

Second, we used these analytical methods of body fat, we found superior effect of the relatively low carbohydrate and high protein diet for body fat-specific reduction in the obese Japanese subjects comparing with the conventional normal balanced-diet.

研究分野：代謝・内分泌学

キーワード：ヘルスプロモーション 栄養バランス 肥満者 体脂肪

1. 研究開始当初の背景

1) 内臓脂肪と肝内脂肪の過剰蓄積はインスリン抵抗性とメタボリックシンドロームを惹起する。これまで内臓脂肪量の評価は臍部における単純 CT スキャンの 1 スライスから内臓脂肪面積が測定され、100 cm²以上が内臓脂肪過剰とされ、それに対応するウエスト周囲長が男性 85 cm、女性 90 cm であることから、この数値がメタボリックシンドロームの我が国における診断基準となっている。女性の基準値の方が男性より高いのは日本のみであり、国際学会からは女性の基準値が問題視されてきた。本来、内臓脂肪は全腹腔長 35~40 cm にまたがる立体であり、これを臍部 1 平面の横断面積で評価すること自体に無理があり、正確な評価の妥当性が疑問視されてきた。そこで我々は肝上縁から骨盤底にわたる全腹腔領域の単純 CT スキャン約 700~800 スライスから、全腹腔の内臓脂肪総体積を定量評価する方法を開発してきた。

2) 肝細胞内の過剰な脂肪蓄積状態は脂肪肝と表現されているが、脂肪肝の診断には腹部超音波検査の肝腎コントラストの有無で判定する定性的評価法が用いられてきた。我々は以前から MRI 装置を用いた水素原子の核磁気共鳴スペクトル法 (proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS) により、肝 S6 領域の肝細胞内中性脂肪を定量評価する方法を確立した。これらの定量的な体脂肪評価法を用いて我々は肥満専門外来を 2010 年より開設し、肥満診療にあたっているが、内臓脂肪体積と肝内脂肪量の健常者における基準値は未設定であった。

3) 肥満者に対する食事指導の際の総エネルギー量は標準体重 1 kg あたり 25~27 kcal、3 大栄養素のバランスは糖質 55~60%、脂肪 25%、タンパク質 15~20%が望ましいことが肥満学会、糖尿病学会、内分泌学会などから推奨されてきた。しかしこのバランスでは体脂肪のみならず筋肉も減少し、その割合は脂肪減少重量 2~3 に対して筋肉減少重量 1 程度であることを我々はこれまでから報告してきた。従って、体脂肪は減少させても筋肉は減少させない体脂肪特異的減量のための新しい栄養バランスを検討する必要がある。

4) これまでの我々の先行研究から、総エネルギー量は標準体重 1 kg あたり 25~27 kcal と同量でよいが、栄養バランスは糖質 40~45%、脂肪 25%、タンパク質 30~35%程度の軽度低糖質、軽度高タンパク、低脂肪の食事が適しているとの仮説を立てるに至った。

2. 研究の目的

1) 肥満者に対する体脂肪減少の指導を行うに際して、最終的な目標となる、内臓脂肪体積と肝内脂肪量の正常値 (代謝的異常を呈さ

ない健常者における基準値) を先ず設定し、さらに内臓脂肪体積の男女別の基準値から、それに相応するウエスト周囲長の基準値も設定することを第 1 の目的とした。これは現在のメタボリックシンドロームの診断におけるウエスト周囲長の基準値見直しにも資することになる。

2) 肥満者の体脂肪特異的な減量における栄養バランスとして、我々の仮説である新バランス食 (糖質 40~45%、脂肪 25%、タンパク質 30~35%) の妥当性検討を第 2 の目的とした。すなわち、新バランス食と従来バランス食 (糖質 55~60%、脂肪 25%、タンパク質 15~20%) の比較検討を行い、新バランス食の優位性を明らかにし、日本人肥満例に対して体脂肪と肝内脂肪を効率的、特異的に減少させ、かつ筋肉量には影響しない食事プログラムを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

1) 薬剤非使用の健診受診者 400 例を対象に上下腹部 CT と ¹H-MRS を行って、内臓脂肪体積、肝内脂肪量を定量評価し、男女別に代謝的異常を呈さない健常者群 (空腹時血糖 100 mg/dL 未満、かつ中性脂肪 150 mg/dL 未満、かつ HDL-コレステロール 40 mg/dL 以上、かつ収縮期血圧 130 mmHg 未満、かつ拡張期血圧 85 mmHg 未満) と、各基準の 1 項目以上でも異常を示す群の判別する基準値を ROC 曲線解析から算出し、さらにそれに相応するウエスト周囲長を 1 次直線回帰分析から算出した。

2) 薬剤非使用の BMI 25~40 kg/m² の肥満者を対象とし、前述の従来の栄養バランス (炭水化物 55~60%、脂肪 25%、タンパク質 15~20%) を指導する群と新しいバランス (炭水化物 40~45%、脂肪 25%、タンパク質 30~35%) を指導する群の 2 群に分類した。両群とも総エネルギー量は標準体重 1kg あたり、25~28 kcal、栄養バランスは上記の設定として管理栄養士から指導を行った。体脂肪分布の定量的評価法と 2 重 X 線吸収法 (2 種類の X 線を全身に照射して体脂肪と筋肉量を部位別に評価する方法) を用いて 1 年間にわたって経時的に上下腹部 CT と ¹H-MRS による体脂肪分布の評価、2 重 X 線吸収法による筋肉量の変動を評価した。

4. 研究成果

1) 代謝的異常を呈さない健常者の内臓脂肪体積の基準値は男性 2300 cm³/m、女性 1400 cm³/m (いずれも身長で補正) であり、これに相応するウエスト周囲長は男性 86 cm、女性 81 cm であった。男性では現在のメタボリックシンドロームの診断基準値 85 cm とほぼ同程度であったが、女性は現在の 90 cm に比して明らかに低い値であった。これまでからウエスト周囲長の基準値が男性より女性の

方が高いのは日本の基準のみであり、この点が国際学会から指摘されてきた。今回の結果は日本の基準値、とくに女性の基準値を改めて見直す必要があることを強く示唆しており、今後の大規模検討の計画・立案につながる事が期待される。¹H-MRSにおける肝内脂肪量の基準値は男性 6.5%、女性 1.8%であった。肝内脂肪の過剰蓄積状態は脂肪肝と呼称されてきたが、これはあくまで定性的な概念である。本検討の参加者は全例、腹部超音波検査も施行している。そこで IHL の基準値を超える場合を肝内脂肪過剰とし、それに対する超音波検査による判定法の感度、特異度を検討した。感度は男性 77%、女性 15%と女性で非常に低率であり、特異度は男性 91%、女性 98%とともに高率であった。陽性的中率は男性 77%、女性 89%であり、陰性的中率は 89%、女性 53%であった。従って、超音波検査は感度が低いの特異度は高く、超音波検査で異常であれば IHL も高値である確率が高いが、異常がなくても IHL が高値を示す例が少なくない。今回の結果は初めて肝内脂肪量の基準値を示したもので、非アルコール性脂肪肝炎など肝内脂肪の異常蓄積をきたす疾患の診断基準や治療目標の設定にも資する情報を提供したと考えられる。しかし、いずれも 400 例規模の検討であり、さらに多数例での検討が今後必要である。

2) 介入検討の対象者は内服薬非使用で、2型糖尿病に罹患していない肥満者 (BMI 25~40 kg/m²) 20 例とした。従来バランス食群 10 例 (男性 4/女性 10) と新バランス食群 10 例 (男性 4/女性 6) に無作為割り付けを行った。1 年間にわたって、毎月 1 回の体格測定、血液検査、管理栄養士による食事内容の確認とアドバイスをを行い、上下腹部 CT と ¹H-MRS、2 重 X 線吸収法は開始時、半年後、1 年後に行った。BMI 減少と体重減少率の程度は新バランス食群が有意に高値であった (BMI: 新バランス食群 29.1±3.5 ⇒ 25.2±1.2 vs. 従来バランス食群 29.6±3.1 ⇒ 28.1±2.9 kg/m²、体重減少率: 新バランス食群 7.6±3.5 vs. 従来バランス食群 0.9±4.0%)。内臓脂肪体積、肝内脂肪量、筋肉量の経時的変化は現在定量解析中であるが、最終的な結果は日本人肥満者における肥満改善と疾病予防、健康増進のための適正な食事指導の在り方について貴重な情報を提供できるものと期待される。

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)

[雑誌論文] (計 4 件)

①寺島 優子、田中 逸、他

Eating glutinous brown rice for one day improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes assessed by

continuous glucose monitoring. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 査読有, No 26, 2017, pp 421-426.

DOI: 10.6133/apjcn.042016.07.

②月山 秀一、田中 逸、他

Proposed cut-off value of the waist circumference for metabolic syndrome based on visceral fat volume in a Japanese population. *Journal of Diabetes Investigation*, 査読有, No 7, 2016, pp 587-593.

DOI: 10.1111/jdi.12454.

③松原 史明、田中 逸、他

Proposed cut-off value of the intrahepatic lipid content for metabolically normal persons assessed by proton magnetic resonance spectroscopy in a Japanese population. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 査読有, No 119, 2016, pp 75-82.

DOI: 10.1016/j.diabres.2016.07.005.

④加藤 浩之、田中 逸、他

Effect of sitagliptin on intrahepatic lipid content and body fat in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 査読有, No 109, 2015, pp 199-205.

DOI: 10.1016/j.diabres.2015.04.008.

[学会発表] (計 6 件)

①松原 史明、田中 逸、他

¹H-MRS で測定した肝内脂肪量に関連する臨床因子の検討

第 54 回日本糖尿病学会関東甲信越支部地方会、2017 年 1 月、横浜市

②中川 朋子、田中 逸、他

BMI 35 以上の高度肥満者の割合と経年的推移—9 年間のドック・健診受検例の検討から—、第 37 回日本肥満学会、2016 年 11 月、東京都

③松原 史明、田中 逸、他

日本人における ¹H-MRS で測定した肝内脂肪量の正常カットオフ値の検討

第 37 回日本肥満学会、2016 年 11 月、東京都

④田中 逸

日本人の内臓脂肪と肝内脂肪から見たメタボリックシンドロームへの対処と 2 型糖尿病の予防を考える

第 66 回日本体質医学会、2016 年 9 月、和歌山市

⑤月山 秀一、田中 逸、他

内臓脂肪総体積測定の有用性とその基準値の検討

第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、2015
年 5 月、山口市

⑥永井 義夫、田中 逸、他
腹部脂肪計 AB-140 の実用性に関する検討
—内臓脂肪体積との比較—
第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、2015
年 5 月、山口市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 逸 (Tanaka Yasushi)
聖マリアンナ医科大学・医学部・教授
研究者番号：40276499