

学位論文の要旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 乙 生命医科学専攻 病態制御医学講座 代謝内分泌内科学分野	氏 名	佐々木 良磨
<p>主論文の題名</p> <p>Association of waist circumference and body fat weight with insulin resistance in male subjects with normal body mass index and normal glucose tolerance</p> <p>主論文の要旨</p> <p>内臓脂肪蓄積は動脈硬化病変の危険因子であり、メタボリックシンドロームの重要な要因である。既報によると、体重は正常であるが内臓脂肪蓄積を認め、肥満者と同様の特徴を有する対象者は metabolically obese but normal weight(以下 MONW)と呼ばれ、メタボリックシンドロームの重型として分類されている。この集団は内臓脂肪過剰、インスリン抵抗性、高インスリン血症の特徴を持つ。以前から我々は、CT による内臓脂肪面積を指標にし、MONW 群を対象に高インスリン正常血糖クランプ法を用いて、内臓脂肪蓄積がインスリン抵抗性と相関し、耐糖能に影響することを報告してきた。検診において、腹囲は内臓脂肪の指標として有用とされている。耐糖能正常、非肥満男性におけるインスリン抵抗性と腹囲との関連の報告は散見される。しかし、耐糖能正常かつ同じ BMI の範囲内で、腹囲増大群と正常群において、インスリン抵抗性及び、インスリン分泌能を直接比較した報告はない。更に、インスリン抵抗性の有用な指標として体脂肪率も報告されているが耐糖能正常、非肥満男性における詳細な報告はない。今回、我々は 75g 経口糖負荷試験を受けた検診受診者の中で、耐糖能正常、非肥満男性におけるインスリン抵抗性と腹囲及び体脂肪率との関係を検討した。</p> <p>[対象と方法] 2000 年から 2007 年に三重県御浜町で行われた検診にて、日本人 938 名を対象に 75g 経口糖負荷試験を行った。この結果に基づいて耐糖能正常かつ BMI<25 kg/m² の 167 名の男性を抽出した。更に以下の 3 群について分類し、検討した。</p> <p>normal-BMI/high-WC 群[n=31、22.0≤BMI<25kg/m² (23.6±0.8 kg/m²)、腹囲≥85cm (86.9±2.0cm) 年齢 51.3±7.1 歳、Mean±SD]、normal-BMI/normal-WC 群[n=68、22.0≤BMI<25kg/m² (23.3±0.9kg/m²)、腹囲<85cm (79.9±3.2cm) 年齢 52.4±7.8 歳]、low normal-BMI/normal-WC 群[n=68、18.5≤BMI<22.0kg/m² (20.6±1.1kg/m²)、腹囲<85cm (75.3±4.6cm) 年齢 52.3±7.7 歳]。糖負荷試験前、30 分後、120 分後の血糖値及びインスリン値を測定し、インスリン分泌能〔(Insulinogenic index、Homeostasis model assessment for β cell function (以下 HOMA-β)〕とインスリン感受性〔Homeostasis model assessment for insulin resistant (以下 HOMA-IR)、Matsuda index〕を算出した。体脂肪率は、生体インピーダンス法を用いた体脂肪計 TBF-101</p>			

(Tanita, Tokyo, Japan) によって測定した。

[結果] normal-BMI/high-WC 群は normal-BMI/normal-WC 群に比較し、有意に HOMA-IR の増加と Matsuda index の減少が認められた。しかし、体脂肪率には有意差は認められなかった。全対象者における単変量回帰分析において、腹囲 ($r=0.39$) 及び体脂肪率 ($r=0.39$) は HOMA-IR と有意な相関が認められた。同様に、Matsuda index においても腹囲 ($r=-0.39$) 及び体脂肪率 ($r=-0.47$) と有意に相関が認められた。重回帰分析において、各臨床的指標を独立変数にした場合、体脂肪率は HOMA-IR ($p<0.05$) 及び Matsuda index ($p<0.005$) と有意な相関を認めた。また、身体的指標を独立変数にした場合でも、体脂肪率は、HOMA-IR ($p<0.05$) 及び Matsuda index ($p<0.0001$) と有意な相関を認めた。しかし、両解析において腹囲については、HOMA-IR 及び Matsuda index と有意な相関は認められなかった。

[考察] 今回、normal-BMI/high-WC 群において、normal-BMI/normal-WC 群に比較し、HOMA-IR の増加と Matsuda index の減少が認められた。両群の比較では、BMI と体脂肪率には有意差がなく、腹囲にのみ有意差を認め、また単回帰分析でも、腹囲と両指標と有意な相関が認められた。HOMA-IR は空腹時の血糖値及びインスリン値から算出されるため、主に肝臓でのインスリン抵抗性を反映する。また、Matsuda index は、糖負荷後の血糖値、インスリン値も含め算出され、主に筋肉のインスリン抵抗性を反映する、今回の検討では、腹囲が反映する内臓脂肪蓄積が肝臓及び筋肉のインスリン抵抗性に影響したと推測される。

一方、重回帰分析では、HOMA-IR 及び Matsuda index と腹囲との相関を認めず、体脂肪率との相関のみが認められた。これは、 $BMI<22.0\text{kg/m}^2$ である low normal-BMI/normal-WC 群の影響が推測される。この群の特徴として、腹囲の低下は内臓脂肪蓄積の低下を反映し、腹囲によるインスリン抵抗性への影響は低下している。体脂肪率とインスリン抵抗性の関係については、BMI が 25.0kg/m^2 未満で腹囲に差がない男性において、体脂肪率と HOMA-IR が、耐糖能障害者及び 2 型糖尿病患者において増加すると報告され、体脂肪率は腹囲よりもインスリン抵抗性に強く関与することが示されている。更に、BMI 及び腹囲が正常対象者において、腹腔内以外における脂肪沈着がインスリン感受性と相関するとの報告がある。従って、low normal-BMI/normal-WC 群における異所性脂肪沈着などの影響による体脂肪率とインスリン抵抗性の関係が重回帰分析の結果に反映されたとも推測される。また、 $BMI\geq 22.0\text{kg/m}^2$ 以上で、腹囲が増大する群においては、体脂肪率に有意差がなくても、腹囲がインスリン抵抗性に影響を及ぼす状態になると考えられる。

結論として耐糖能正常、非肥満男性において HOMA-IR と Matsuda index によるインスリン抵抗性を評価するのに体脂肪率が有効であり、 $BMI\geq 22.0\text{kg/m}^2$ 以上の群では、腹囲がインスリン抵抗性に影響する点が明らかにされた。それゆえ、検診における体脂肪率の及び腹囲の測定は、インスリン抵抗性を判断するのに有用である可能性が示唆された。