

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための

新たな診断システムの構築とその臨床応用」

～体重減少が中年肥満女性のメタボリックシンドローム改善に与える効果～

分担研究者 名前 大藏 倫博 所属 筑波大学

研究協力者 名前 野又 康博 所属 筑波大学

研究要旨：3 ヶ月間の減量介入において、体重は DO 群で-9.9%、DE 群で-12.1%有意に減少した。これにともない、すべての項目で有意 ($p<0.05$) な減少または改善が認められた。減量前にメタボリックシンドロームを有していた参加者は、DO 群で 53 名中 11 名 (20%) であったが、減量後 4 名 (8%) へ、DE 群では減量前 46 名中 10 名 (21%) がであったが、減量後は 1 名 (2%) へと大幅に減少した。small dense LDL の出現頻度は DE 群において 13%であったが、減量介入によって出現頻度は 0%となった。hsCRP は DO 群で-35.9%、DE 群で-58.9%有意に減少、Adiponectin は DO 群で+7.1%、DE 群で+11.3%、LOX-1 は DO 群で+47.4%、DE 群で+7.1%と有意に増加したが、グループ間の交互作用は認められなかった。hsCRP の対数変換値は介入前において、adiponectin、LOX-1、体重、BMI、腹囲、内臓脂肪、HDL-C と、変化量では LOX-1 と、adiponectin は介入前において、内臓脂肪、TG、HDL-C と、変化量では HDL-C とそれぞれ有意な相関を示した。介入前の LOX-1 は内臓脂肪と有意な相関を示した。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームは、内臓脂肪型肥満を基盤とし、それ以外に軽微な糖・脂質代謝異常または血圧の正常高値を有するとされ、生活習慣病の一次予防に主眼をおいた診断基準とも言える。つまり、疾患が軽微なうちに予防的治療をうけることで、将来、重篤な疾患への移行を未然に防ぐというねらいがある。

しかし、現在のところ、メタボリックシンドロームを有する肥満者に対する減量治療介入の効果は明らかとは言えない。そこで、本研究ではメタボリックシンドロームに対する減量の効果を明らかとするために、ハイリスク肥満者に食事療法および運動療

法を実践させ、減量に伴う肥満関連指標への影響を検討した。

B. 研究方法

1. 対象者

本研究では、3 ヶ月間の減量介入研究に参加した BMI 25 以上の肥満中年女性 99 名 (30-65 歳) を対象とした。参加者は食事療法のみをおこなう食事改善群 ($n = 53$) と、食事改善+運動実践群 ($n = 46$) の 2 群に割り付けた。

2. 測定項目

3 ヶ月間の減量前後に、形態 (腹囲、皮下脂肪厚ほか)、DXA 法による体組成、安静時血圧、体力 (最大酸素摂取量: $\dot{V}O_{2max}$)、

CT 法による皮下脂肪面積 (SFA)、内臓脂肪面積 (VFA)、総脂肪面積 (TFA) を測定した。血液の分析項目としては、血糖、HbA1c、インシュリン、総コレステロール、中性脂肪などに加えて、hsCRP、small dense LDL、ApoB、adiponectin、LOX-1 (lectin like oxidize LDL receptor-1) を測定した。

3. 減量プログラム

食事改善群については、摂取エネルギーを 1200kcal に制限すると同時に、栄養バランスのとれた食事内容となるよう、管理栄養士を中心とした複数のスタッフで集団指導を週 1 回おこなった。運動実践については、専門指導員の監視下にて教室型指導を週 2-3 回、1 回あたり 90 分間 (主運動は 45-60 分間)、主にウォーキングやエアロビックダンスなどの有酸素性運動をおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は、筑波大学における倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

1. 3 ヶ月間の減量介入効果 (図 1、図 2、図 3) (表 1)

1. 体重は DO 群で-9.9%、DE 群で-12.1%有意に減少した。体脂肪量 (それぞれ-20.4%と-28.3%)、腹囲 (同-6.4%と-8.1%)、SBP (同-9.4%と-13.6%)、DBP (同-6.4%と-10.8%) も体重と同様に有意な減少がみられた。また、介入方法と介入期間の 2 要因による交互作用

は、上記のいずれの項目においても有意であった。

2. TFA は DO 群で-24.6%、DE 群で-30.9%有意に減少した。VFA は (それぞれ-28.2%と-30.9%)、SFA (同-23.0%と-31.0%) も同様に有意に減少した。TFA と SFA には介入方法と介入期間の 2 要因による有意な交互作用が見られたが、VFA は有意な交互作用は認められなかった。
 3. 血清脂質関連項目 (TC、TG、HDL-C、LDL-C、FFA、ApoB) は減量介入によって有意に減少したが、有意な交互作用は認められなかった。
 4. $\dot{V}O_{2max}$ は DO 群で 16.2%、DE 群で 25.4%有意に増加した。増加率を比較したところ、DE 群の増加率は DO 群に比べて有意に大きかった。
 5. 減量前、small dense LDL の出現頻度は DE 群において 13%であったが、減量介入によって出現頻度は 0%となった。
 6. hsCRP は DO 群で-35.9%、DE 群で-58.9%有意に減少した。介入方法と介入期間の 2 要因による有意な交互作用は見られなかった。Adiponectin は DO 群で+7.1%、DE 群で+11.3%、LOX-1 は DO 群で+47.4%、DE 群で+7.1%と減量介入によって有意に増加したが、有意な交互作用は認められなかった。
2. メタボリックシンドローム因子保有者に対する減量介入効果 (表 2)
1. 減量前のメタボリックシンドローム

ム (MS) 保有者は、DO 群で 11 名、DE 群 10 名であったが、介入後には、DO 群で 4 名、DE 群で 1 名へと大幅に減少した。

2. MS の判定基準となる項目 (VFA、LDL コレステロール、血圧、血糖) 及び hsCRP、adiponectin、LOX-1 の変化量について、MS 保有者と非保有者で比較したが、有意差は認められなかった。

3. 2 変量間の関連性の検討 (表 3、表 4、表 5)

1. hsCRP の対数変換値は、介入前において、adiponectin、LOX-1、体重、BMI、腹囲、内臓脂肪、HDL-C と有意に相関した。また、変化量で見た場合、hsCRP は LOX-1 と有意な相関を示した。
2. adiponectin は、介入前において、内臓脂肪、TG、HDL-C と有意に相関し、変化量で見た場合、HDL-C と有意に相関した。
3. LOX-1 は、介入前において内臓脂肪と有意な相関を示した。

D. 考察

肥満者に対する減量介入によって心血管疾患リスクが改善することはよく知られているが、メタボリックシンドロームに焦点を当てた研究は国内外においても数少ない。そこで、本研究では、3 ヶ月間の減量介入プログラムの相違 (D, DE 群) が、メタボリックシンドロームの改善・治療にどの程度効果をもたらすかを明らかにすることを目的とした。減量介入によってメタボリッ

クシンドローム危険因子 (内臓脂肪面積、腹囲、TG、HDL-C、SBP、DBP、血糖) すべてにわたって改善された。また、メタボリックシンドローム危険因子保有者は (DO 群: 11→4 名、DE 群: 10→1 名) と減少し、運動を加味した介入群が効果的であった。さらに、体重、BMI、体脂肪量、腹囲、SBP、DBP についても、運動を加味した介入群が有意に減少、運動の効果が示唆された。さらに、HDL-C、 $\dot{V}O_{2max}$ が有意に増加したことから、このことは支持される。TG、FFA、apoB、small dense LDL は介入により有意に減少、両群間で有意差が出なかった。このことは、血清脂質 profile が健全化し、脂肪代謝が正常化していることを示している。しかし、介入における運動量が低いため差が出なかった可能性が示唆される。hsCRP の両群での減少、adiponectin の増加は、介入による脂肪組織内の炎症性の改善が示唆される。LOX-1 は介入により増加し、両群間で有意差を認めた。介入前の LOX-1 は内臓脂肪とその変化量は hsCRP 変化量と有意な相関を示した。このことは、LOX-1 の炎症や脂肪代謝への関連が示唆される。本研究から、肥満管理指標として、炎症の側面から hsCRP、脂質代謝の側面から TG、small dense LDL、脂質酸化の側面から LOX-1、adiponectin の測定の重要性が示唆された。しかしながら、本研究の対象者は健康な中年肥満女性であり、今後、中年肥満男性や高度肥満者、糖尿病患者などを対象とした介入試験データを積み重ねることが必要である。

E. 結論

食事改善群では約 10%の体重減少に伴

い、MS 及び MS 因子の大幅な改善がみられた。食事改善に運動実践を加えることで体重減少率は約 12%にまで向上し、それに伴う MS 関連因子の改善は食事改善のみと比べて同等以上であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Numao S, Hayashi Y, Katayama Y, Matsuo T, Tomita T, Kazunori K, Nakata Y, Okura T, Tanaka K. Plasma fat concentration increases in visceral fat obese men during high-intensity endurance exercise. *Obesity Research & Clinical Practice*. 1: 273-279, 2007.
2. Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, Tanaka K. Effect of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity* 15:2478-2484, 2007.
3. 松尾知明, 室武由香子, 齋藤義浩, 大藏倫博, 中田由夫, 田中喜代次. 減量介入前の体格, 食事摂取量, 身体活動量が体重減少量に及ぼす影響. *肥満研究*.13: 154-163, 2007.
4. Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Ono Y, Matsuo T, Tanaka K. Effects of weight reduction on concentration of plasma total homocysteine in obese Japanese men. *Obesity Research and Clinical Practice* 1:213-221, 2007.

5. Matsuo T, Okura T, Nakata Y, Yabushita N, Numao S, Sasai H, Tanaka K. The influence of physical activity-induced energy expenditure on the variance in body weight change among individuals during a diet intervention. *Obesity Research & Clinical Practice*. 1: 109-117, 2007.

6. 柳 久子, 奥野純子, 戸村成男, 大藏倫博, 田中喜代次. 軽度要介護者の血中ビタミンDレベルの分布状況とビタミンD・カルシウム製剤補充による介護予防効果—生活機能・身体機能と血中ビタミンDレベルとの関連より— *Osteoporosis Japan* 15:677-681, 2007.

7. Kitamura I, Ando F, Koda M, Okura T, Shimokata H. Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. *Bone* 40:1623-1629, 2007.

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 深作貴子, 奥野純子, 柳久子, 戸村成男, 藪下典子, 大藏倫博, 田中喜代次. 介護予防教室における在宅虚弱高齢者への栄養指導による介護予防効果. 第 66 回日本公衆衛生学会, 愛媛, 2007 年 10 月
2. 奥野純子, 深作貴子, 戸村成男, 柳久子, 藪下典子, 大藏倫博, 田中喜代次. 開始時のビタミンD濃度とビタミンD補充が虚弱高齢者の介護予防に及ぼす効果. 第 66 回日本公衆衛生学会, 愛媛, 2007 年 10 月
3. 中田由夫, 大河原一憲, 片山靖富, 松尾

- 知明, 沼尾成晴, 大藏倫博, 田中喜代次. 食事制限に運動実践を加えることによる効果は肥満度によって異なる : The SMART Study. 臨床運動療法研究会, 大阪, 2007.7.
4. 大藏倫博, 中田由夫, 大河原一憲, 沼尾成晴, 片山靖富, 松尾知明, 田中喜代次. 食事療法を併用した有酸素性運動の実践がメタボリックシンドロームの改善に与える影響: The SMART Study. 第28回日本肥満学会, 東京, 2007.10.
 5. 藤本幸弘, 大石洋子, 阿部純子, 高柳由紀子, 織田映子, 大藏倫博. エステティック施術と生活習慣改善指導が成人男性の体組成および腹部脂肪に与える効果. 第28回日本肥満学会, 東京, 2007.10.
 6. 中田由夫, 片山靖富, 松尾知明, 大河原一憲, 沼尾成晴, 大藏倫博, 田中喜代次. 肥満者におけるメタボリックシンドローム罹患率と減量に伴う改善率の男女差 : The SMART Study. 第28回日本肥満学会, 東京, 2007.10.
 7. 笹井浩行, 中田由夫, 沼尾成晴, 大藏倫博, 田中喜代次. CT画像を用いた内臓脂肪面積の算出における撮影間および検者間誤差の検討. 第28回日本肥満学会, 東京, 2007.10.
 8. 金美芝, 藪下典子, 松尾知明, 大藏倫博, 田中喜代次. 地域在住高齢者における身体パフォーマンス評価指標を用いた身体的虚弱状態スクリーニング法の有効性. 第62回日本体力医学会, 秋田, 2007年9月.
 9. 中田由夫, 大河原一憲, 片山靖富, 松尾知明, 沼尾成晴, 大藏倫博, 田中喜代次. 食事制限に運動実践を加えることによってもたらされる効果 : The SMART Study. 第62回日本体力医学会, 秋田, 2007年9月.
 10. 松尾知明, 中田由夫, 大藏倫博, 田中喜代次. リバウンドをもたらさない減量介入プログラムの開発 : Sodegaura Weight Management Study. 第62回日本体力医学会, 秋田, 2007年9月.
 11. Sasai H, Katayama Y, Numao S, Nakata Y, Okura T, Tanaka K. Effects of exercise training on metabolic syndrome and its component factor in middle-aged Japanese men. The 54th Annual Meeting of American College of Sports Medicine, New Orleans, June 2007.
 12. Matsuo T, Nakata Y, Okura T, Hotta K, Tanaka K. Is peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) genotype a useful predictor for body-weight reduction?. The 54th annual meeting of American College of Sports Medicine, New Orleans, 2007.5.30-6.2.
 13. Shigematsu R, Okura T, Nakagaichi M, Tanaka K, Sakai T, Kitazumi S, Rantanen T. Square Stepping Exercise And Fall Risk Factors In Older Adults: A Single-blind Randomized Controlled Trial. The 54th annual meeting of American College of Sports Medicine, New Orleans, 2007.5.30-6.2.
 14. Yabushita N, Shigematsu R, Nakagaichi M, Matsuo T, Okura T, Shimura Y, Tanaka K. Primary factors for exercise habituation and physical activity barriers among community-dwelling older adults. The 54th annual meeting of American College of

Sports Medicine, New Orleans,
2007.5.30-6.2.

15. J. Okuno, S. Tomura, H. Yanagi, N. Yabushita, T. Okura, K. Tanaka. Relationship between Serum 25-hydroxyvitamin D3 Concentration and Walking Ability, Leg Strength, or Balance in Community-Dwelling Japanese Frail Elderlies. The 29th American Society for Bone and Mineral Research. Honolulu, HI, USA, 2007.9.16~19.
16. 深作貴子、奥野純子、柳久子、戸村成男、藪下典子、大藏倫博、田中喜代次。在宅虚弱高齢者における食品摂取状況の多様性と生活の質・食習慣との関連。日本プライマリケア学会，宮崎，2007年5月。
17. 中田由夫，大藏倫博，田中喜代次，堀田紀久子。肥満関連遺伝子が減量効果に及ぼす影響～運動実践の有無を考慮して～：The SMART Study。第17回日本疫学会，広島，2007.1.26-27。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

研究協力者

野又康博（筑波大学人間総合科学研究科）