

非肥満者における内臓脂肪蓄積評価の意義

東京医科歯科大学医学部附属病院糖尿病・内分泌・代謝内科

坊内 良太郎

1. 緒言

内臓脂肪型肥満は糖尿病や脂質異常症などの生活習慣病の発症基盤であるが、内臓脂肪の過剰な蓄積は脂肪細胞とマクロファージの細胞間相互作用を誘導し、遊離脂肪酸の放出増加、アディポカインの分泌異常を介して、肝臓や骨格筋など本来脂肪の過剰蓄積が起こらない臓器への脂肪蓄積(異所性脂肪蓄積)を起こす。結果、非アルコール性脂肪肝、糖尿病や動脈硬化性疾患などの発症リスクが高まることが知られている。

本邦では、2008年以降特定健診(いわゆるメタボ健診)により、肥満者の内臓脂肪蓄積の過剰を評価し、生活指導を行うことで、生活習慣病の発症抑制を目指しているが、非肥満者における保健指導は確立しておらず、また非肥満者(body mass index; BMI < 25.0 kg/m²)の内臓脂肪蓄積過剰の臓器障害との関連については不明な点が多い。

内臓脂肪蓄積の評価法のゴールドスタンダードは腹部CTによる内臓脂肪面積評価であるが、被爆や費用、利便性の観点からその適応は限られている。近年、非侵襲的な内臓脂肪測定法としてデュアルインピーダンス法による内臓脂肪測定(DUALSCAN、オムロンヘルスケア)が注目されている。我々は予備的検討として、2型糖尿病患者414名における内臓脂肪蓄積を同法により評価し、非肥満者においても、肥満者と同様に内臓脂肪の過剰蓄積が動脈硬化(baPWVの増大)と密接に関連することを見出した[1]。

本研究は、東京医科歯科大学およびその関連病院に通院中の症例を対象とし、非肥満者における内臓脂肪蓄積と心血管疾患、骨折および悪性腫瘍の発生との関連を検討することを目的とした。

2. 方法

試験デザイン: 前向き観察研究

対象: 東京医科歯科大学医学部附属病院、新宿海上ビル診療所、草加市立病院の外来に通院中の患者

適格基準: 20歳以上、性別問わず、DUALSCANにより内臓脂肪面積および皮下脂肪面積を評価しえた症例。

除外基準: 活動性感染症、悪性腫瘍、妊婦、重篤な肝腎機能障害

ベースライン評価項目: 身長、体重、既往歴、家族歴、生活歴(飲酒・喫煙)、処方情報、血圧、腹囲、AST・ALT・ γ -GTP、クレアチニン、尿酸、血糖・HbA1c、中性脂肪・HDL-/LDL-コレステロール、CRP、尿一般検査(蛋白・糖・潜血)、DUALSCANによる内臓脂肪および皮下脂肪測定

追跡評価項目: 心血管疾患、悪性腫瘍、骨折の発症

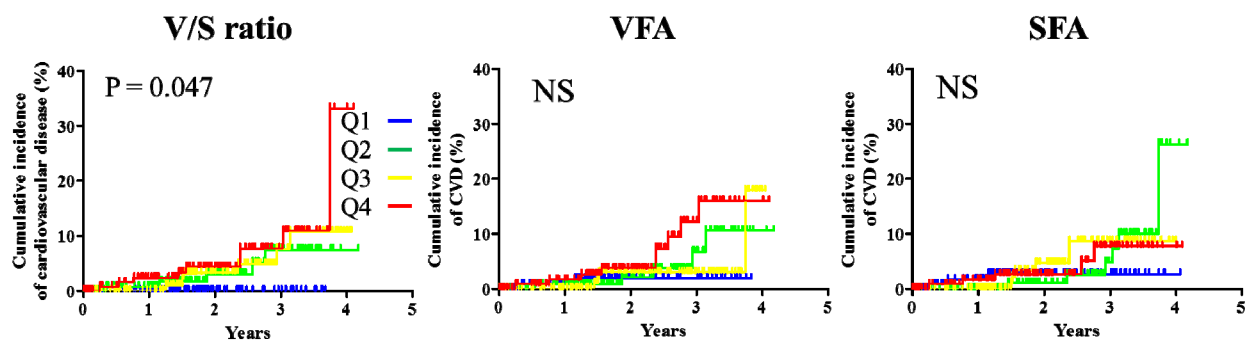
解析方法: 対象患者をBMIによる肥満と非肥満に分類し、内臓脂肪(VFA)・皮下脂肪(SFA)蓄積量およびVFA/SFA比(V/S比)と上記追跡項目の発症の関連をCox比例ハザード分析、Log-rank testにより評価する。共変量は年齢、性別、上記ベースラインの項目のうち、stepwise変数選択法により選択されたものを用いる。

3. 結果

対象症例のうち、本年度は2型糖尿病患者682名の解析を実施した。V/S比・VFA・SFAで患者を4群(第1四分位から第4四分位; Q1-Q4)に分類し、心血管疾患発症との関連を検討し

た。

V/S比が高い群ほど、男性の割合、VFA、拡張期血圧、中性脂肪、脂肪肝の合併率が有意に高く、HDLコレステロールが有意に低かった。下記の示す通り、V/S比が高い群ほど心血管疾患の累積発症率は有意に高いことを見出した。

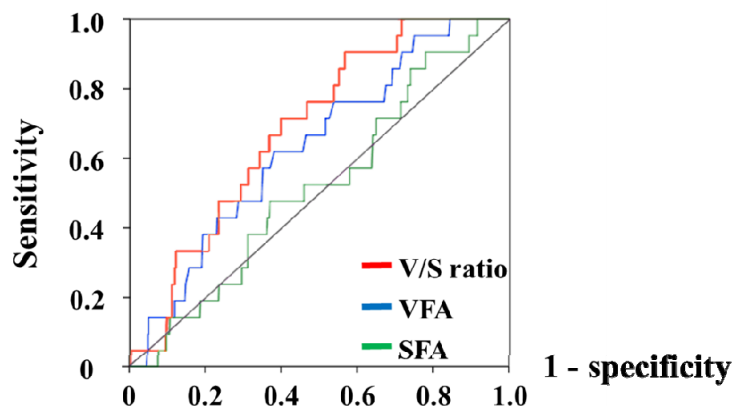


Cox比例ハザード分析の結果を下に示す。V/S比は単変量解析のみならず、推算GFR、BNP、抗血小板薬の使用、神経障害(CV-RR)、HbA1cで補正した多変量解析においても心血管疾患発症の有意な予測因子であった、VFAおよびSFAと心血管疾患発症の関連は単変量解析および多変量解析いずれにおいても有意ではなかった。

	HR	(95% CI)	P value	HR	(95% CI)	P value	HR	(95% CI)	P value
Univariate	V/S ratio			VFA			SFA		
	22.63	(1.95-263.1)	0.013	1.01	(1.00-1.02)	0.136	1.00	(0.99-1.01)	0.881
Multivariate	V/S ratio			VFA			SFA		
	31.58	(1.68-594.02)	0.021	1.01	(1.00-1.02)	0.066	1.00	(0.99-1.01)	0.802
cGFR (ml/min/1.73m ²)	0.99	(0.96-1.01)	0.318	0.97	(0.95-1.00)	0.027	0.98	(0.96-1.00)	0.043
BNP (pg/ml)	1.01	(1.00-1.01)	0.016	1.00	(1.00-1.01)	0.012	1.00	(1.00-1.01)	0.007
Antiplatelets	7.02	(2.31-21.36)	0.001	4.56	(1.73-12.04)	0.002	3.60	(1.41-90.12)	0.007
CV-RR (%)	0.75	(0.54-1.03)	0.074	0.88	(0.68-1.13)	0.303	0.87	(0.68-1.11)	0.266
HbA1c (%)	1.37	(1.05-1.79)	0.021	1.39	(1.05-1.84)	0.021	1.37	(1.05-1.77)	0.019

Covariates: age, gender, duration of diabetes, HbA1c, systolic blood pressure, triglycerides, HDL cholesterol, logAER, eGFR, history of CVD, BNP, antiplatelets, statins, insulin, CCBs, ARBs

V/S比、VFA、およびSFAの心血管疾患発症の予測能をROC曲線により比較検討したものを下に示す。V/S比のAUCはVFAやSFAのAUCよりも高いことが明らかとなった。



	V/S ratio	VFA	SFA
AUC	0.687	0.634	0.521
95% CI	0.60-0.75	0.53-0.74	0.41-0.64

各種脂肪関連パラメータの心血管疾患発症の予測能を正確に評価するため、Cox比例ハザードモデルで選択された推算GFR、BNP、抗血小板薬の使用、HbA1c、CV-RRで補正したnet reclassification improvement (NRI) および integrated discrimination improvement (IDI) を算出したところ、下に示すように、V/S比においてのみ、心血管疾患発症に関するNRIおよびIDIが有意であることが明らかとなった。

	NRI			IDI		
	index	95%CI	p value	index	95%CI	p value
V/S ratio	0.60	0.21 - 1.00	0.003	0.02	0.00 - 0.05	0.048
VFA	0.41	0.01 - 0.82	0.046	0.00	-0.01 - 0.01	0.83
SFA	0.12	-0.29 - 0.53	0.57	0.00	0.00 - 0.00	0.54
BMI	0.13	-0.29 - 0.54	0.55	0.00	0.00 - 0.01	0.48

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; IDI, integrated discrimination improvement; NRI, net reclassification improvement; SFA, subcutaneous fat area; VFA, visceral fat area; V/S ratio, ratio of visceral fat area to subcutaneous fat area.

4. まとめ

本研究により、日本人2型糖尿病患者の心血管疾患発症に関して、肥満関連パラメータのうち、V/S比が最もイベント予測能が高いことが明らかとなった。V/S比と動脈硬化 (baPWV) の関連、心血管リスクマーカーとの関連の報告はすでに見られていたが、心血管疾患発症というハードエンドポイントとの関連についての報告はなく、本研究が初めての報告と考えられた。本研究の成果により、内臓脂肪の直接的な評価のみならず、内臓脂肪・皮下脂肪のバランスが心血管疾患発症リスクを評価するためには重要である可能性が示唆された。

今後さらに症例を蓄積し、肥満・非肥満別、糖尿病・非糖尿病別の心血管疾患、骨折、悪性腫瘍発生との関連を追跡調査する予定である。

5. 発表論文、参考文献

- 1) Bouchi R, Minami I, Ohara N, Nakano Y, Nishitani R, Murakami M, Takeuchi T, Akihisa M, Fukuda T, Fujita M, Yoshimoto T, Ogawa Y. Impact of increased visceral adiposity with normal weight on the progression of arterial stiffness in Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3:e000081.
- 2) Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M, Minami I, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshimoto T, Ogawa Y. The ratio of visceral to subcutaneous fat area predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Submitted.