

ウエスト周囲径の減少が糖代謝パラメータの改善につながらない女性症例の特徴の検討  
—健診の経年受診者における検討—  
Characteristics of women in whom  
changes in the waist circumference may not lead to  
those in the insulin resistance

————— \* 坂本愛子<sup>1)</sup>・石坂裕子<sup>2)</sup>・山門實<sup>2)</sup>・齋藤幹<sup>1)</sup>・永井良三<sup>1)</sup>・石坂信和<sup>3)</sup>

目的：人間ドックを経年受診した女性症例を対象に、ウエスト周囲径の減少が、糖代謝パラメータの改善につながるケース、つながらないケースの間に、どのような違いが存在するか検討した。

方法：人間ドックを経年受診した症例のうち、糖尿病薬を投与されていなかった1199名の女性症例を対象とした。

結果：ウエスト周囲径が極端に減少した女性症例群では、空腹時血糖およびHOMA-IRの経年変化率(%dFG、%dHOMA-IR)の平均値は順に5.0%、35.9%であった。続いて1年間でウエスト周囲径が減少した550名の女性症例について検討したところ、HOMA-IRが改善した群は、HOMA-IRが改善しなかった群と比較し、BMIや体脂肪率も有意に減少しており、さらに中性脂肪値も有意に改善していた。

結語：ウエスト周囲径のみならず、他の肥満パラメータや脂質代謝パラメータを指標とした、総合的なフォローアップが重要と考えた。

Aim: Changes in obesity indices, such as waist circumference (WC) and body mass index (BMI), may influence glucose metabolism-related parameters. On the other hand, we reported that impact of per-year base percent changes in WC (%dWC) on insulin resistance was relatively smaller in women than in men. The characteristics of women in whom changes in WC may not lead to those in the insulin resistance were analyzed.

Methods: The data of 1199 women who underwent general health screening two year running and were not taking anti-diabetic medication were analyzed.

Results: In women who showed percentage of WC reduction which was greater than 2  $\delta$  (<-15.2%), the mean levels of percent changes in fasting glucose (%dFG) and in HOMA-IR (%dHOMA-IR) were 5.0% and 35.9%, respectively. Among 550 women who experienced WC reduction, percent changes in BMI (%dBMI) and those in body fat percentage (%dBody-fat) were significantly lower in subjects with decreased HOMA-IR than in those without. Percent changes in serum levels of triglycerides (%dTG) were significantly lower in cases of %dHOMA-IR <0% than in cases of %dHOMA-IR  $\geq$ 0%. In multivariate logistic

regression analysis using age, BMI, Body-fat, WC/BMI, WC/Body-fat, LDL-cholesterol (LDL-C), HDL-cholesterol (HDL-C), TG, %dBMI, %dBody-fat, %dWC/BMI, %dWC/Body-fat, %dLDL-C, %dHDL-C, and %dTG as independent variables, %dTG was significantly associated with both %dFG  $\geq 0\%$  and %dHOMA-IR  $\geq 0\%$ .

Conclusion: During the one-year period, reduction of BMI, body fat percentage, and TG levels was found to have a significant association with the improvement of insulin resistance in women who experienced WC reduction.

Key words: Waist circumference, Body mass index, Glucose metabolism, Insulin resistance, Health screening

\*Aiko Sakamoto<sup>1</sup>, Yuko Ishizaka<sup>2</sup>, Minoru Yamakado<sup>2</sup>, Kan Saito<sup>1</sup>, Ryozi Nagai<sup>1</sup>, Nobukazu Ishizaka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>東京大学大学院医学系研究科 <sup>2</sup>三井記念病院総合健診センター <sup>3</sup>大阪医科大学第三内科

<sup>1</sup> Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>2</sup> Center for Multiphasic Health Testing and Services, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo, Japan

<sup>3</sup> Division of Cardiology, Osaka Medical College, Osaka, Japan

## 背景

肥満は体脂肪が増加した状態と定義されるが、高血圧、糖尿病、および、心血管病など生活習慣病と合併したり、将来合併する可能性が高くなることはよく知られている。

われわれは、これまでの研究において、健診を経年受診した症例を対象として、ウエスト周囲径やBMIの変化が、どのように糖代謝パラメータの変化に反映されているかについて検討した。その結果、男性では、ウエスト周囲径やBMIの増減は、空腹時血糖やHOMA-IRの増減に反映されたが、女性では、ウエスト周囲径の減少が、糖代謝パラメータの望ましくない方向の変化に反映される症例が存在することが明らかになった<sup>1)</sup>。

これをふまえて、今回われわれは、人間ドックを2年連続で受診した女性症例で、ウエスト周囲径の減少、あるいは増加が、糖代謝パラメータの改善、あるいは増悪につながるケース、つながらないケースの間にどのような違いが存在するかどうか、検討を行った。

## 研究方法

2005年から2006年の間に、三井記念病院総合

健診センターで人間ドックを経年受診した3325名(男性2113名、女性1212名)中、1回目および2回目の受診時のいずれも糖尿病薬を投与されていなかった3213名のうち、1199名の女性症例を対象とした。1年間でウエスト周囲径が減少した症例、および不変あるいは増加した症例は、順に550名、649名であった。1回目の受診から2回目の受診までの平均受診間隔は、359 ± 48日であった。

ウエスト周囲径は、立位にて臍レベルで測定した<sup>2)</sup>。ウエスト周囲径およびBMIの経年変化率は、本文中においては、それぞれ、%dWC、%dBMIと表記し、以下の計算式で求める。

$$\{(2\text{年目の受診時の値}) - (1\text{年目の受診時の値})\} / (1\text{年目の受診時の値}) \times 100 (\%)$$

また、その他の各種パラメータ(x)の経年変化率についても、上記の計算式で求め、ウエスト周囲径やBMIと経年変化率と同様の表記(%dx)を用いることとする。

本研究は、三井記念病院、東京大学大学院医学系研究科、および大阪医科大学の倫理審査を通過している。

## 結果

### 1年間でウエスト周囲径が著明に増加、減少した女性症例の検討

1199名の女性症例のうち、%dWCが平均-2SDよりも減少した群(%dWC<-15.2%)、平均+2SDよりも増加した群(%dWC≥17.2%)、その間の群(-15.2%≤%dWC<17.2%)の3群間における、空腹時血糖とHOMA-IRの経年変化率(順に%dFG、%dHOMA-IR)を図1に示す。ウエスト周囲径が極端に減少した症例、すなわち測定上の誤差とは考えにくいほどにウエスト周囲径が減少した群でも、%dFGや%dHOMA-IRは減少するどころか、むしろ増加していた。

### 1年間でウエスト周囲径が減少した女性症例での検討

#### 患者背景

1年間でウエスト周囲径が減少した550名の、初回受診時における患者背景を表1に示す。1年間でHOMA-IRが減少した群と増加した群の間で、初回受診時の各肥満パラメータ(ウエスト周囲径、BMI、体脂肪率、ウエスト周囲径/BMI、ウエスト周囲径/体脂肪率)の値は、いずれも有意差を認めなかった。また、1年間でHOMA-IRが減少した群は、増加した群と比較して、初回受診時の

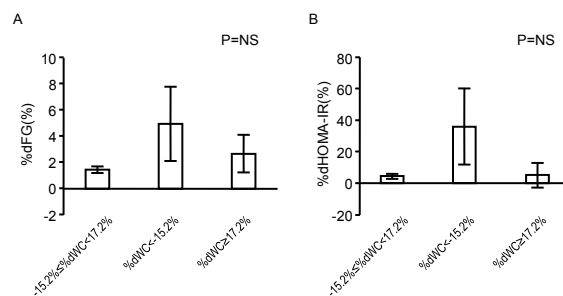


図1 ウエスト周囲径の経年変化率と糖代謝パラメータの経年変化率(平均±標準誤差)

中性脂肪値が有意に高かった。

### 糖代謝パラメータ増加・減少群における肥満・脂質代謝パラメータの経年変化率

続いて1年間でウエスト周囲径が減少した550名を、空腹時血糖およびHOMA-IRが改善、あるいは増悪した群にサブグループ化した。各群の肥満・脂質代謝パラメータの経年変化率を図2に示す。HOMA-IR改善群は、増悪群と比較して、BMI、体脂肪率、中性脂肪値が1年間で有意に減少していた。ウエスト周囲径/BMIおよびウエスト周囲径/体脂肪率の経年変化率は、HOMA-IR増悪群のほうがより大きかった。空腹時血糖については、改善群と増悪群の間で、肥満パラメータの経年変化率は有意差を認めなかったが、中性脂肪値は、改善群のほうが増悪群よりも、有意に改善していた。

表1 患者背景

	HOMA-IR				HOMA-IR		
	減少	増加	P value		減少	増加	P value
n	307	242		AST, U/L	21 ± 6	20 ± 6	0.175
年齢, 歳	53.0 ± 10.4	52.1 ± 10.5	0.338	ALT, U/L	18 ± 9	18 ± 11	0.763
ウエスト周囲径, cm	78.8 ± 8.3	78.7 ± 9.5	0.830	γ-GTP, U/L	27 ± 22	25 ± 20	0.391
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.2 ± 2.7	21.3 ± 3.4	0.898	eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	79.2 ± 15.2	77.8 ± 13.3	0.261
体脂肪率, %	25.9 ± 5.5	26.1 ± 6.4	0.707	LDL-cholesterol, mg/dL	129 ± 32	131 ± 32	0.518
ウエスト周囲径/BMI	3.7 ± 0.3	3.7 ± 0.3	0.791	HDL-cholesterol, mg/dL	69 ± 14	69 ± 15	0.443
ウエスト周囲径/体脂肪率	3.1 ± 0.5	3.1 ± 0.5	0.678	Triglyceride, mg/dL	94 ± 57	81 ± 39	0.001
収縮期血圧, mmHg	119 ± 18	118 ± 20	0.737	<b>喫煙状況</b>			
拡張期血圧, mmHg	74 ± 11	74 ± 12	0.617	never, n(%)	265 ( 86.3 )	204 ( 84.3 )	0.505
心拍数, bpm	64 ± 8	63 ± 9	0.436	former, n(%)	14 ( 4.6 )	15 ( 6.2 )	0.394
maxIMT, mm	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.7	0.547	current, n(%)	28 ( 9.1 )	23 ( 9.5 )	0.878

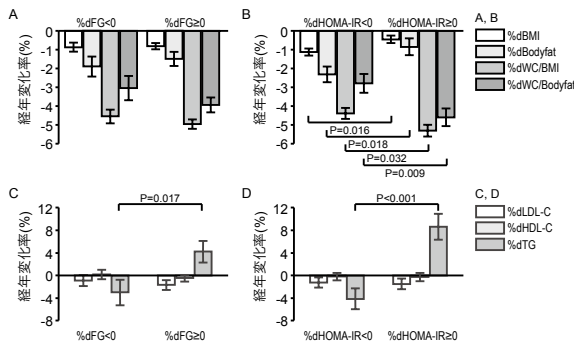


図2 糖代謝パラメータの経年変化率と肥満・脂質代謝パラメータの経年変化率(平均±標準誤差)

### 多変量ロジスティック回帰分析

最後に、%dFG $\geq$ 0、または%dHOMA-IR $\geq$ 0を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析結果を図3に示す。中性脂肪の経年変化率は、%dFG $\geq$ 0および%dHOMA-IR $\geq$ 0のいずれを従属変数とした場合も、有意な正の予測因子であった。

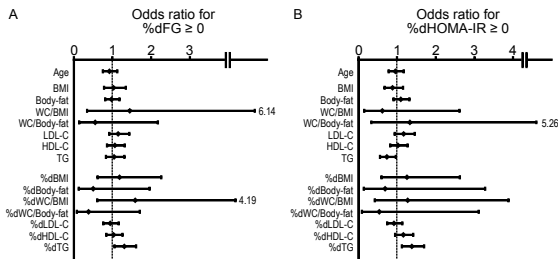


図3 多変量ロジスティック回帰分析  
初回受診時のAge, LDL-C, HDL-C, TG, および全ての経年変化率のパラメータは1SDごとのOdds ratioを算出。

### 考察

本研究の結果、ウエスト周囲径が極端に減少した女性症例のみを抽出した群でも、%dFGや%dHOMA-IRは減少せずに増加していた。1年間でウエスト周囲径が減少し、かつHOMA-IRが改善した群は、HOMA-IRが改善しなかった群と比較し、BMIや体脂肪率も有意に減少しており、さらに中性脂肪値も有意に改善していた。

われわれの研究室では、これまでも、肥満パラメータの経年変化率と、メタボリックシンドローム関連の各種パラメータの経年変化率について、人間ドック経年受診症例を対象に、同様の検討を行ってきた。アウトカムが脂質代謝パラメータや尿酸値の場合でも、ことに女性症例では、ウエ

スト周囲径の増減よりも体重の増減のほうが、メタボリックシンドローム関連の各種パラメータに対して、より密接な関連を認めた<sup>3,4)</sup>。

一般に、内臓脂肪と $\beta$ 細胞の機能は関連があり、内臓脂肪には、BMIよりもウエスト周囲径のほうが、より密接な関連があるとされている<sup>5,6)</sup>。しかしながら、今回のような検討結果が得られた原因としては、日本女性は欧米女性より痩せ型のため、皮下脂肪がウエスト周囲径に比較的大きな影響を与えやすく<sup>7)</sup>、さらにウエスト周囲径とインスリン抵抗性の関連は、高齢になるにつれて弱くなる、といったことが一因と推察される<sup>8)</sup>。また、本研究では中性脂肪値の経年変化率とインスリン抵抗性の改善の関連を認めたが、中性脂肪値がインスリン抵抗性と関連があることは以前から指摘されており、Glueck CJ.らの報告によると、1385名を対象とした検討において、年齢、人種、性別、BMIを共変量に投入した場合でも、HOMA-IRと中性脂肪値の間に関連を認めた<sup>9)</sup>。

本研究の限界は、以下のような点がある。(1) 人間ドックを経年受診した症例を対象としており、これにより比較的健康的に対する意識の強い症例が抽出されていることが予想される。(2) 対象症例が、減量プログラムなどにエントリーしているか、といった情報がない。(3) 後ろ向き観察研究という研究の特性上、経年変化を扱っているため擬似的な縦断検討的要素を含むとはいえ、肥満パラメータの経年変化と、糖代謝パラメータの経年変化のどちらが原因、あるいは結果であるのかの結論付けが困難である。今後これらの点を考慮に入れた検討を行っていく予定である。

本研究では、1年間でウエスト周囲径が減少し、かつHOMA-IRが改善した女性症例は、HOMA-IRが改善しなかった女性症例と比較し、BMIや体脂肪率が有意に減少しており、中性脂肪値も有意に改善していた。ウエスト周囲径のみならず、他の肥満パラメータや脂質代謝パラメータを指標とした、総合的なフォローアップが重要と考えた。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、女性健康科学研究会から研究助成を賜りました。ここに深く感謝申し上げます。

### [文献]

- 1) Sakamoto A, Ishizaka Y, Toda E, et al.: Impact of changes in obesity parameters on glucose metabolism and insulin resistance over a one-year period, *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17: 1246-1255.
- 2) Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, et al.: Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: the suita study, *Hypertens Res*, 2008; 31: 2027-2035.
- 3) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Nagai R, Yamakado M: Impact of changes in waist circumference and BMI over one-year period on serum lipid data in Japanese individuals, *J Atheroscler Thromb*, 2009; 16: 764-771.
- 4) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, et al.: Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals, *J Rheumatol*, 2010; 37: 410-416.
- 5) Heni M, Machann J, Staiger H, et al.: Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study, *Diabetes Metab Res Rev*, 2010.
- 6) New criteria for 'obesity disease' in Japan, *Circ J*, 2002; 66: 987-992.
- 7) Sakurai M, Takamura T, Miura K, Kaneko S, Nakagawa H: BMI may be better than waist circumference for defining metabolic syndrome in Japanese women, *Diabetes Care*, 2008; 31: e12.
- 8) Janssen I: Influence of age on the relation between waist circumference and cardiometabolic risk markers, *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009; 19: 163-169.
- 9) Glueck CJ, Khan NA, Umar M, et al.: Insulin resistance and triglycerides, *J Investig Med*, 2009; 57: 874-881.