

氏 名	山 中 麻 希
学 位 の 種 類	博 士 (栄養科学)
学 位 番 号	第 5 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 21 日
学 位 論 文 名	内臓脂肪型肥満の病態と栄養摂取状況の検討
論文審査委員	主査 教 授 塚 原 丘 美 副査 石 黒 洋 副査 教 授 北 川 元 二 副査 教 授 藤 木 理 代

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】近年、内臓脂肪蓄積を基盤として複数の代謝異常が重なった状態をメタボリックシンドローム (MS) と称し、動脈硬化性心血管疾患の高リスク群であることから問題視されている。2008 年 4 月より厚生労働省は MS の概念を取り入れた特定健診・保健指導の実施を保険者に義務付けた。その保健指導の担い手として管理栄養士が挙げられており、管理栄養士が保健指導を行う機会が増えている。これに際し、内臓脂肪型肥満に関わる栄養学的なエビデンスの蓄積が求められている。しかしながら、詳細な栄養摂取量を定量的に評価できる栄養調査を実施し、健診データと突合して、総合的な評価・検討を行った研究は少ない。また、先行研究のほとんどは、肥満者あるいは MS 症例と正常者の食事内容を横断的に比較検討したものである。同一対象者に対し、経年的に食事調査を含めた健診を実施し、MS、あるいは内臓脂肪型肥満の合併症が改善あるいは悪化した症例で、どのように身体計測値、血液検査値、栄養摂取量などが変化したかについての研究はほとんどみられない。われわれは 2006 年より職域の MS 健診時に食物摂取頻度調査法による栄養調査を継続して実施してきた。本研究では、内臓脂肪型肥満および内臓脂肪蓄積に伴う病態・合併症の発症に関連する栄養学的特徴を明らかにすることを目的として、以下の 4 つの研究を実施した。

【方法】某健診センターのメタボリックシンドローム健診受診者を対象とした。測定項目は、身体計測（身長、体重、BMI、ウエスト周囲長、収縮期血圧、拡張期血圧）、血液検査（空腹時血糖、HbA1c、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、尿酸、AST、ALT、γ GTP、総アミラーゼ、アディポネクチン）、画像診断（腹部 CT による内臓脂肪面積の測定、腹部超音波検査による脂肪肝の診断）を実施した。栄養摂取状況の評価は、食物摂取頻度調査 (FFQ) (システムサプライ社；食物摂取頻度解析システム Ver.1.21) により 131 項目からなる自記式質問紙を用いて実施した。

【結果】[研究 1] 内臓脂肪型肥満とその合併症の検討

2001 年に某健診センターにおいて腹部 CT 検査を含めた健診を受診した 376 例を対象に BMI と内臓脂肪面積により群分けを行い、身体計測値、血液検査値について比較検討した。内臓脂肪型肥満患者では体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、総コレステロール、トリグリセリド、尿酸、ALT が有意に高値であった。一方、肝 CT 値、HDL コレステロール、アミラーゼは有意に低値であった。女性と比較して男性肥満者では内臓脂肪型肥満の頻度が高かった。肥満患者のうち BMI によって

判定した肥満者より内臓脂肪型肥満者に糖代謝異常、高尿酸血症を認める頻度が高かった。内臓脂肪型肥満者では生活習慣病の発症頻度が高く、糖尿病の合併症の発症に十分留意する必要がある。

[研究 2] 内臓脂肪型肥満の栄養摂取状況の検討

内臓脂肪型肥満の発症と栄養摂取状況の関与を明らかにするために、2006年12月～2007年3月に某健診センターにおいて腹部CT検査による内臓脂肪面積測定が実施できた健診受診者168名（男性133名、女性35名）を対象とした。内臓脂肪型肥満者は、血圧、血糖、血中脂質、尿酸、総アミラーゼ、AST、ALT、 γ GTP、血中アディポネクチン値、肝臓CT値の項目について、対照群と比較して有意差を認め、内臓脂肪蓄積による代謝異常の出現が示唆された。内臓脂肪型肥満者およびMS該当者では、ビタミン、ミネラル、食物繊維の摂取が少なく、相対的に糖質の多い食事内容であることが明らかとなった。

[研究 3] 企業におけるメタボリックシンドロームの実態調査

某職域におけるMSの頻度、血液検査データおよび栄養摂取状況の実態について検討した。職域健診を受診した866名（男771名、女95名）を対象とした。男性について解析すると、血圧、HbA1c、血糖、総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、AST、ALT、 γ GTP、Cho-Eの項目において非該当群よりMS群は有意に高値となり、HDLコレステロールは有意に低値となった。栄養摂取状況に関しては、平均総エネルギー摂取量は3群間に有意差はなかったが、エネルギー摂取比率ではMS群は非該当群と比較して、糖質摂取比率が有意に高かった。

[研究 4] 職域健診における非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）改善症例の検討

栄養摂取状況と脂肪肝の改善との関係を明らかにするために、2007年と2012年に生活習慣病健診と栄養調査を実施できた男性420名を対象とした。2007年にNAFLDと診断された者は118名のうち、2012年に脂肪肝を認めなかつたNAFLD改善群は33名、NAFLD不变群は85名であった。NAFLD改善群では体重は6.4%、BMIは6.2%、ウエスト周囲長は4.8%減少しており、いずれも有意な減少を認めた。血液検査では肝機能検査、脂質検査の改善を認めた。栄養摂取状況は、NAFLD改善群の総エネルギー摂取量は2007年 33.8 ± 8.5 kcal/kg標準体重/日、2012年 29.1 ± 7.0 kcal/kg標準体重/日と有意な減少を認めた。また、糖質摂取量が有意に減少していた。食品群では主食芋摂取量が有意に減少していた。NAFLDの改善には内臓脂肪型肥満の改善が重要であり、栄養学的にはエネルギー摂取量、糖質摂取量の制限が関与すると考えられた。

【結語】健診受診者を対象に、一般的な健診項目に加え、腹部CT検査による内臓脂肪面積の評価、血中アディポネクチン値の測定、食物摂取頻度調査等を行った。内臓脂肪型肥満では、血圧の上昇、耐糖能異常、脂質代謝異常などの異常が認められ、内臓脂肪蓄積はこれらの代謝異常の発生要因と考えられた。栄養摂取状況においては、総エネルギー摂取量に差はないが、内臓脂肪型肥満者は、ビタミン、ミネラル、食物繊維の摂取が少なく、糖質のエネルギー摂取比率が高い食事内容であることが明らかとなった。また、MS該当者においても、エネルギー摂取比率では糖質の摂取比率が高かった。MSの肝臓における合併症であるNAFLDの経過について検討したところ、NAFLDの改善には、総エネルギー摂取量の制限および糖質摂取量の減少が関与することが明らかとなった。内臓脂肪の過剰蓄積は、高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、脂肪肝などの発症に関与していた。今回実施した横断的および縦断的栄養調査の結果からは、主に糖質摂取量の制限が内臓脂肪型肥満およびその合併症の発症予防、改善に有用である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

2008年4月よりメタボリックシンドローム（MS）の概念を取り入れた特定健診・保健指導が義務付けられ、内臓脂肪型肥満は動脈硬化性心疾患の高いリスク要因であることが周知されるようになった。しかしながら、内臓脂肪型肥満の診断基準や病態については未だ様々な研究がなされ、議論されている。特に内臓脂肪型肥満の病態に関わる栄養学的エビデンスは少なく、結果に繋がる保健指導を行うために、これらの調査・研究が切望されている。これまでのその分野の研究の多くは肥満者やMS該当者と健常者の食事内容を横断的に比較検討したものであり、同一対象者に対して、経年的に調査した研究はほとんどない。このような背景の中で、本研究論文は、腹部CT検査などの画像診断を用いて正確に把握した内臓脂肪型肥満者の病態や栄養摂取状況を多方面から分析し、5年間の調査研究より縦断的な栄養学的評価を行っている。さらに、近年注目されている非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）を対象にした研究を含むなど、臨床的価値は極めて高い。

【研究1】健診受診者376名を対象にして、BMIと内臓脂肪面積により群分けし、身体計測値と血液検査値を比較検討した。その結果、肥満患者のうち、BMIによって判定した肥満者よりも内臓脂肪型肥満者に糖代謝異常と高尿酸血症を認める頻度が高かった。すなわち、内臓脂肪型肥満者で生活習慣病の発症頻度が高く、特に糖尿病やその合併症の発症に留意するべきであると述べている。

【研究2】腹部CT検査による内臓脂肪面積測定を実施した健診受診者168名を対象にして、内臓脂肪型肥満の発症と栄養摂取状況の関与を検討した。その結果、内臓脂肪型肥満やMS該当者では、ビタミン、ミネラル、食物繊維の摂取が少なく、糖質の摂取が多いことを明らかにした。

【研究3】職域健診受診男性771名を対象にして、ある職域におけるMSの頻度、血液検査と栄養摂取状況について検討した。その結果、MS該当者は非該当者に比べて平均総エネルギー摂取量に差は無いにもかかわらず、エネルギー摂取比率では糖質摂取比率が有意に高いことを示している。

【研究4】健診受診者420名を対象にして、脂肪肝の改善と栄養摂取状況の関係を縦断的に検討した。その結果、NAFLD改善群はBMIとウエスト周囲長が減少して、内臓脂肪型肥満が改善されていた。また、栄養摂取については、エネルギー摂取量が減少し、栄養素別では糖質摂取量が制限されていた。これらのことから、NAFLDの改善にはエネルギー摂取量と糖質摂取量が関与していると述べている。

以上のように、内臓脂肪型肥満をターゲットに一貫性のある研究を長期に亘って積み重ねている。すべての研究が、明確な研究計画の下に行われており、かつ、充分な対象者数を適切に統計処理できている。どの研究も先行研究や関連研究の報告より十分な考察が行われており、審査発表もわかり易く説明できた。管理栄養士としての実務経験もあることから、管理栄養士としての栄養学的見地から臨床研究を計画できる能力を得たものと思われる。これらを総合的に判断して、博士（栄養科学）の学位授与に値する。