慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	若年成人肥満者のmetabolic syndromeにおよぼす年齢,肥満度,身体的フィットネスの影響,生活習慣修正による減量の効用
Sub Title	
Author	勝川, 史憲(Katsukawa, Fuminori) 猿田, 享男(Saruta, Takao)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.T181- T195
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050601-0181

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・82(2)：T181～T195，2005

学位論文

若年成人肥満者のmetabolic syndromeにおよぼす年齢，肥満度，身体的フィットネスの影響，生活習慣修正による減量の効用

慶應義塾大学スポーツ医学研究センター
（指導：猿田享男教授）
勝川史憲（かつかわふみのり）

（平成16年11月26日受付）

Key Words：metabolic syndrome, obesity, physical activity, physical fitness, modest weight loss

緒　言

Metabolic syndromeは，耐糖能異常，インスリン抵抗性，脂質代謝異常，高血圧症などの冠疾患危険因子が，一個体に集簇した病態である．これらの疾患はひとりの個人に合併することが多く，病因論的に共通した機序を持つ可能性は以前より考えられていた．Reavenは，これを「複数の疾患の合併」でなく「ひとつの病態」として捉え，その共通の病因としてインスリン抵抗性を想定し，1988年にSyndrome Xとして発表した[1]．以来，同様の病態について諸家が様々な呼称と異なる定義で言及するようになったが，1999年になりWHOが糖尿病のConsultation[2]で，また2001年には米国のNational Cholesterol Education Program（NCEP）がAdult Treatment Panel III[3]で，いずれもmetabolic syndrome（MS）の呼称でそれぞれ診断基準を発表した（第1表）．これにより，共通の基準にもとづいた病態の頻度や健康への影響，治療効果の評価が可能となっている．

今日，MSはインスリン抵抗性だけでなく，脂肪細胞由来のサイトカイン，慢性炎症，血栓凝固系の異常が相互に関連し関与すると考えられている．しかし一方で，肥満や加齢，身体活動量の低下がMSの発症に大きく関与しているとの認識には変わりがない[4, 5]．とりわけ肥満（とくに腹部肥満）は，一般集団におけるMSの発症に大きな影響を与える因子とされており[6, 7]，WHO，NCEPのいずれの定義でも診断基準の中に盛り込まれている．

日本人では高度肥満者は少なく，肥満度が低いレベルから種々の代謝異常を合併しやすい[8]．このため，内臓脂肪蓄積を主体とする軽度肥満症例に注目が集まっている．しかし，国民栄養調査のデータの再分析[9]では，BMI 30以上の肥満男性の頻度は30，40歳代で最も高く（'91～'95年），BMI 25以上の過体重者の頻度増加（'76～'80年vs.'91～'95年）は20歳代男性で最も著しい．若年女性も，平均のBMIは低下しているが，BMI 30以上の者の頻度は逆に増加しており，若年成人層では高度の肥満が増加傾向にあるように思われる．実際に，大学病院の肥満外来では，初診患者の平均BMIが過去10年間で30から34に増加し，BMI 30以上の患者の75%は年齢45歳未満の若年成人が占めている[10]．

肥満とならんでMSの発現に大きな影響を与えるのが，加齢の因子である．大規模な疫学調査[6, 11, 12]では，MSの頻度が年齢とともに増加することが示されている．これは，対象集団の加齢に伴う肥満の増加を一部には反映するものであろうが，加齢に伴う体重増加の影響と同時に，加齢それ自体にともない代謝異常が増悪する可能性は，若年者の代謝異常を評価する際に重要な視点である．

さらに，MSに影響する因子のうち，肥満や年齢に比べて評価が困難なものとして身体活動量があげられる．米国のNational Health and Nutrition Examination Survey III（NHANES III）では，身体活動レベルの低い男性でMSの頻度が高いことが報告されている[13]．しかし，MSの発現に関連する長期間の身体活動量について，定量的評価は容易でない．その際，過去の身体活動量を反映して変化し，最大酸素摂取量（ピーク酸素摂取量）として定量化が比較的容易な身体的フィットネス

第1表　Metabolic Syndrome の定義

WHO

オリジナル	修正版（今回の研究）
1）耐糖能異常または糖尿病	1）GTT で IGT，IFG または糖尿病型
2）インスリン抵抗性 （background population の上位25パーセンタイル）	2）平均インスリン≧50 μU/mL
3）血圧≧140/90 mmHg	3）血圧≧140/90 mmHg または降圧薬服用中
4）TG≧150 mg/dl または HDL-C＜35(男性)/39(女性) mg/dl	4）TG≧150 mg/dl または HDL-C＜35(男性)/39(女性) mg/dl または fibrate 系薬剤服用中
5）ウェストヒップ比＞0.90(男性)/0.85(女性) かつ/または BMI＞30	5）内臓脂肪面積≧100 cm^2
6）微量アルブミン尿	
Metabolic syndrome： 1)または2)で，3)～6)の2項目以上	Metabolic syndrome： 1)または2)で，3)～5)の2項目以上

NCEP

オリジナル	修正版（今回の研究）
1）ウェスト周囲径＞102 cm（男性），88 cm（女性）	1）内臓脂肪面積≧100 cm^2
2）TG≧150 mg/dl	2）TG≧150 mg/dl または fibrate 系薬剤服用中
3）HDL-C＜40(男性)/50(女性) mg/dl	3）HDL-C＜40(男性)/50(女性) mg/dl
4）血圧≧130/85 mmHg	4）血圧≧130/85 mmHg または降圧薬服用中
5）空腹時血糖≧110 mg/dl	5）空腹時血糖≧110 mg/dl
Metabolic syndrome： 1)～5)で3項目以上	Metabolic syndrome： 1)～5)で3項目以上

（心肺持久力）が，身体活動量の代用として用いられる場合も少なくない．

本研究は，18～39歳の若年成人肥満者について，2つの MS の診断基準を用い，1）年齢，肥満度，男女別に体組成，代謝異常の特徴を比較すること，2）身体的フィットネスの影響を評価すること，そして最も重要な検討として3）食事プラス身体活動による生活習慣改善による減量が，これらのリスク改善に及ぼす効果を評価することを目的とした．

近年の国民栄養調査では，20，30歳代の若年成人の体重はなお増加傾向にあることがうかがわれ，今後は若年成人における肥満の増加が問題になってくるものと思われる．しかし，若年成人は仕事や育児等による時間的制約，職域健診で通常は血液検査がないこと，などから，中高年者に比べ医療機関への受診は少ない．このため，代謝異常，治療効果に関するエビデンスが，中高年者や小児に比べ不足しているのが現状である．いったん確立した肥満の治療が困難なことを考慮すると，急激な体重増加期にある若年成人層は生活習慣修正による一次予防の重要なターゲットである．本研究は，大学病院肥満外来での治療成績から，こうした予防にかかわるエビデンスを抽出することを目的とした．

対象と方法

1．対象

対象は，慶應義塾大学病院肥満外来，スポーツクリニックを初回受診した，年齢18～39歳，BMI 25以上の肥満者550名（男性395名，女性155名）である（第2表）．多くは職場，学校健診で過体重を指摘され受診した者で，みずから減量治療を希望，あるいは脂肪肝，睡眠時無呼吸症候群等で他科より紹介され受診した者を一部含む．受診時，すでに薬物療法が開始されていた者は17名（降圧薬12名，HMG-CoA reductase 阻害薬4名，fibrate 系薬剤1名）であった．

あわせて，年齢18～23歳の運動習慣のない非肥満ボランティア25名（男性18名，女性7名）について同様の評価をおこない非肥満対照とした．

第2表　対象のプロフィール

	男性		女性	
	肥満者 (N=395)	非肥満者 (N=18)	肥満者 (N=155)	非肥満者 (N=7)
年齢（歳）	24 (6)	20 (2)	29 (6)	21 (1)
身長（cm）	171.8 (5.8)	172.2 (6.0)	158.7 (5.6)	156.8 (3.7)
体重（kg）	94.1 (14.4)	62.8 (6.0)	82.9 (13.7)	48.2 (4.7)
BMI	31.9 (4.5)	21.2 (1.5)	32.9 (5.0)	19.6 (1.8)

平均（標準偏差）

2．腹部体脂肪分布，体組成

腹部 CT スキャンを施行し，臍高で CT 値－150～－50HU に相当する脂肪断面積を，ROI の density mask プログラムを用いて内臓脂肪，皮下脂肪に分けて求めた[14]．

また，肥満者 256 名（男性 182 名，女性 74 名），非肥満者 17 名（男性 10 名，女性 7 名）で，水中体重秤量法により体組成を評価した（水中体重計 AD6204，エー・アンド・デイ，東京，を使用）．すなわち，水中体重の秤量で得られる身体密度から Brozek の式[15]

体脂肪率（%）＝(4.570/身体密度－4.142)×100

を用いて体脂肪率を算出し，体脂肪量，除脂肪体重を求めた[16]．

3．血液代謝指標

早朝空腹時に，中性脂肪（TG），HDL- コレステロール（HDL-C）を採血した．また，75 g ブドウ糖負荷試験（GTT）をおこない，血糖を 0，30，60，90，120，180 分で，インスリンを 0，30，60，120，180 分で採血した．これらの値から，平均血糖，インスリン（GTT 180 分間の血糖，インスリンの曲線面積を 180 分で除し，理解しやすい値としたもの）を算出した．

また，後述する減量指導の前後で，MS と関連する脂肪細胞由来のサイトカインとしてアディポネクチン，レジスチン，レプチン，慢性炎症のマーカーとして高感度 CRP（hsCRP）を採血した．

測定方法は，TG は酵素法（LPL/GK/GPO/POD），HDL-C は界面活性剤による選択的酵素測定法，血糖は電極法（GOD/酵素電極），インスリン，レジスチンは EIA 法（それぞれ東ソー・エイアイエイ，富山，および BioVendor Laboratory Medicine, Inc., Brno, Czech Republic），アディポネクチン，レプチンは RIA 法（いずれも Linco Research Inc., St.Charles, MO, USA），hsCRP は免疫比濁法（Dade Behring Inc., Deerfield, IL, USA）によった．

4．Metabolic syndrome の定義

WHO の糖尿病の Consultation[2]，および NCEP ATP III[3]の MS の診断基準をもとに，MS を定義した．

診断基準は，第 1 表のように一部を修正して用いた．すなわち，WHO の診断基準の耐糖能異常の判定は，GTT で血糖が IGT（IFG）または糖尿病型とした．今回の集団は耐糖能正常の者が多いため，インスリン抵抗性の指標として GTT 中の平均インスリンを用いた[17]．そして，非肥満対照男性 17 名を background population とし，その上位 4 分位値である 50 μU/ml をカットオフ値とした．腹部肥満の判定は，内臓脂肪面積を指標とし，日本肥満学会の肥満症判定基準[18]で用いられている 100 cm^2 をカットオフ値とした（NCEP の診断基準でも同様とした）．WHO の基準は BMI のカットオフ値も設けているが，これはウェスト周囲径の測定を行っていない疫学調査での使用を前提にしたもののようであり，また今回の検討では MS と BMI の関連について解析を行うことから，BMI の基準は除外した．高血圧については，降圧薬を服用している 12 名は高血圧ありとして扱った．高 TG 血症の判定も，fibrate 系薬剤を服用中の 1 名を高 TG 血症ありとした．微量アルブミン尿の測定は行っていないので，他の疫学研究と同様，この項目は除外した．以上により，MS を診断するコンポーネントの数は WHO，NCEP いずれも 5 つとなった．

WHO の基準で 1）または 2）と 3～5）のうち 2 項目以上を満たすもの，NCEP では 1～5）のうち 3 項目以上を満たすものを，MS と診断した．以下，MS を構成する各コンポーネントの該当するものの数（0～5 点満点），および MS を有する者の頻度に注目し，検討をおこなった．

5．身体的フィットネスの評価

上記の対象のうち，18～23歳の肥満男性127名，非肥満対照男性10名で，自転車エルゴメータ（Monark 818E, Monark Stiga AB, Sweden）により同一プロトコールで症候限界性の運動負荷試験を行なった．負荷のプロトコールは3分毎に50 Watt，100 Watt，以後は25 Wattづつ漸増し，下肢疲労により50 rpmのペダリングが維持できなくなった時点で終了とした．経過中，心拍数をモニターし，呼気ガス分析装置（Sensor Medics MMC4400tc, Yorba Linda, CA, USA）により酸素摂取量，二酸化炭素排泄量を測定した．

運動継続時間，ピーク心拍数，ピーク酸素摂取量を求め，体重で除したピーク酸素摂取量（peakV_{O_2}/wt）を身体的フィットネス（運動耐用能）の指標とした[19]．

6．減量プログラム

上記の対象のうち89名（男性61名，女性28）で，食事プラス身体活動による減量指導を行ない1.5年後に体組成，血液代謝指標を再評価した．

食事のエネルギー量の処方は，現在のエネルギー消費量（＝摂取量）を基礎代謝（実測値または年齢，身長，体重からの予測値）×1.5により推定し，これより500～1000 kcal減じた量とした．P：F：Cバランスは15：20：65とし，独自の教材を用い医師の講義に引き続く管理栄養士の小グループないし個別指導を行った[10]．

また，運動処方として，ウォーキングまたは自転車エルゴメータを用いたオールアウト運動負荷試験中の，酸素摂取量，二酸化炭素排泄量，またはピーク心拍数をもとに，50%心拍予備能～無酸素性作業閾値の強度で1回30分以上，週3～5回行なうよう指示した[20]．あわせて，米国疾病対策センター/アメリカ・スポーツ医学会による身体活動指針[21]に即して，中等度の身体活動を1日合計30分以上，ほぼ毎日行なうよう指導した．身体活動量は自己申告式の日誌を記録させた．食事および運動指導後は，外来で1，2か月に1回フォローアップをおこなった．

7．横断的検討

1）代謝指標，MSのリスクにおよぼすBMI，年齢の影響

肥満者を均等な年齢幅で4群（18～23，24～29，30～34，35～39歳），BMIで2群（25～29.9，30以上）に層別化し，男女別に体組成，代謝指標，血圧を比較し，MSのコンポーネント数，頻度におよぼす年齢，BMI，性差の影響を評価した．

2）MSのリスクにおよぼす身体的フィットネスの影響

つぎに，peakV_{O_2}/wtを測定した18～23歳の男性137名（肥満者127名，非肥満者10名）で，peakV_{O_2}/wtのMSのコンポーネント数，頻度への影響を検討した．

8．縦断的検討：減量幅別に見た代謝指標，MSのリスクの変化

減量指導後1.5年で89名を再評価し，介入前後の体重変化率（＝(介入後の値－介入前値)/介入前値）で3群（<-15，-15～<-5，-5～<0%）に層別化し，各群の体組成，代謝指標，血圧の変化率，およびMSのコンポーネント数，頻度の変化を検討した．介入後早期にドロップアウトし，1ないし2年後にフォローアップしえた15名（男性8名，女性7）（体重増加群）についても同様に再評価を行った．

9．統計

データの解析には，統計ソフトSPSS for Windows version 12.0J (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)，StatXact version 6，LogXact version 5 (Cytel Software, Cambridge, MA, USA) およびConfidence Interval Analysis for Windows version 2.11 (available at http：//www.som.soton.ac.uk/cia/) を用いた．

ロジスティック多重回帰はLogXact，ノンパラメトリックな検定はStatXact，重回帰分析およびその他の記述統計はSPSSを用いた．MSの頻度，介入前後の差の信頼区間はConfidence Interval Analysisを用い，それぞれWilson法，Newcombe法で算出した．有意水準は$P<0.05$とした．

結　果

1．横断的検討

1)：代謝指標，MSのリスクにおよぼすBMI，年齢の影響

肥満者550名を年齢，BMIで層別化し，体組成，代謝指標，血圧を男女別に比較した（第3表）．BMI 30未満と30以上で比較すると，女性の脂質代謝指標，男性のHDL-Cを除くいずれの指標も有意差を認め，BMI 30以上の群で体脂肪の高値，代謝指標，血圧の好ましくないプロフィールを示した．一方，代謝指標の年齢に伴う傾向は一様でなく，血糖は男女とも高い年齢層で高値を示す傾向を示したが，空腹時および平均インスリンは30歳代後半で低値となる傾向を示し，年齢の影響が

第３表　対象の体組成・血液代謝指標・血圧

男性	非肥満対照	肥満者					
年齢（歳）	18～23		18～23	24～29	30～34	35～39	
N [N*]	18 [10*]	BMI 25－29.9	113 [40*]	17 [8*]	15 [7*]	17 [7*]	
		≧30	137 [69*]	44 [22*]	28 [17*]	24 [12*]	
BMI	21.2 (0.3)		28.7 (0.1)	28.3 (0.4)	27.7 (0.3)	27.6 (0.3)	P
			33.1 (0.3)	36.0 (0.9)	36.0 (1.1)	35.4 (0.9)	年齢 / BMI
体脂肪率 (%)*	15.6 (0.8)		25.3 (0.7)	26.7 (1.0)	29.6 (1.0)	26.2 (0.8)	0.0200 / <0.0001
			31.1 (0.6)	34.1 (1.5)	34.4 (1.2)	33.1 (1.7)	0.0277
体脂肪量 (kg)*	10.0 (0.6)		21.5 (0.6)	22.6 (1.2)	25.4 (1.2)	21.2 (0.8)	0.1313 / <0.0001
			31.0 (1.0)	36.8 (2.8)	39.0 (3.1)	35.3 (2.8)	0.0029
除脂肪体重 (kg)*	54.2 (1.7)		63.3 (0.9)	61.7 (1.0)	60.1 (1.4)	59.9 (1.3)	0.0359 / <0.0001
			67.5 (0.8)	68.8 (1.6)	72.4 (1.9)	70.2 (1.7)	0.0113
内臓脂肪面積 (cm^2)	22 (2)		91 (3)	131 (10)	138 (14)	142 (9)	<0.0001 / <0.0001
			116 (4)	171 (7)	187 (9)	209 (14)	<0.0001
皮下脂肪面積 (cm^2)	50 (8)		233 (5)	216 (11)	228 (18)	178 (7)	0.0012 / <0.0001
			329 (8)	404 (24)	368 (21)	342 (26)	0.0547
空腹時血糖 (mg/dl)	87 (1)		86 (1)	92 (5)	96 (2)	101 (4)	<0.0001 / 0.0495
			89 (1)	93 (2)	98 (3)	119 (10)	<0.0001
平均血糖 (mg/dl)	102 (5)		111 (2)	128 (9)	134 (8)	139 (9)	<0.0001 / 0.0001
			120 (3)	134 (5)	141 (6)	168 (15)	<0.0001
空腹時インスリン（μU/ml)	8 (1)		15 (1)	13 (2)	12 (1)	10 (1)	0.0013 / <0.0001
			20 (1)	22 (2)	23 (4)	24 (3)	0.1878
平均インスリン（μU/ml)	36 (4)		62 (2)	70 (9)	50 (4)	54 (7)	0.1049 / <0.0001
			90 (4)	102 (8)	106 (8)	86 (11)	0.2979
TG (mg/dl)	66 (8)		107 (5)	112 (14)	132 (16)	185 (39)	0.0054 / <0.0001
			147 (7)	152 (12)	180 (19)	198 (39)	0.0597
HDL-C (mg/dl)	57 (3)		44 (1)	42 (2)	43 (2)	44 (2)	0.7017 / 0.2085
			42 (1)	41 (1)	43 (2)	42 (2)	0.9810
収縮期血圧 (mmHg)	121 (3)		126 (1)	126 (3)	119 (2)	125 (3)	0.1005 / <0.0001
			132 (1)	130 (2)	132 (3)	134 (3)	0.9111
拡張期血圧 (mmHg)	71 (2)		74 (1)	79 (3)	78 (2)	81 (2)	0.0003 / <0.0001
			79 (1)	83 (2)	91 (3)	92 (2)	0.0001

平均（標準誤差）

女性	非肥満対照	肥満者					
年齢（歳）	18～23		18～23	24～29	30～34	35～39	
N (N*)	7 [7*]	BMI 25－29.9	18 [7*]	9 [3*]	13 [3*]	12 [5*]	
		≧30	24 [15*]	25 [13*]	29 [16*]	25 [13*]	
BMI	19.6 (0.7)		27.8 (0.4)	29.0 (0.2)	28.0 (0.4)	27.6 (0.5)	P
			36.3 (1.0)	36.2 (1.0)	34.7 (0.6)	34.4 (0.7)	年齢 / BMI
体脂肪率 (%)*	25.0 (2.1)		36.3 (1.5)	37.2 (1.4)	35.2 (1.4)	37.0 (1.7)	0.6257 / <0.0001
			41.3 (1.3)	43.7 (1.7)	43.5 (1.0)	43.8 (2.6)	0.5923
体脂肪量 (kg)*	12.2 (1.4)		26.6 (1.0)	26.7 (0.7)	25.1 (0.7)	26.5 (1.6)	0.7019 / <0.0001
			37.8 (2.8)	41.9 (3.0)	39.0 (1.5)	37.9 (2.4)	0.9563
除脂肪体重 (kg)*	36.0 (0.9)		46.8 (2.2)	45.3 (3.2)	46.3 (2.4)	45.1 (1.0)	0.1749 / 0.0009
			52.8 (2.1)	52.8 (1.7)	50.5 (1.2)	48.9 (2.7)	0.2472
内臓脂肪面積 (cm^2)	25 (6)		76 (7)	100 (14)	92 (7)	105 (15)	0.0677 / <0.0001
			116 (7)	152 (12)	138 (6)	163 (10)	0.0001
皮下脂肪面積 (cm^2)	92 (21)		280 (16)	309 (25)	298 (13)	288 (15)	0.9870 / <0.0001
			465 (22)	438 (28)	441 (18)	406 (23)	0.1190
空腹時血糖 (mg/dl)	78 (2)		85 (2)	87 (2)	86 (2)	99 (3)	0.0080 / 0.0004
			90 (2)	100 (4)	103 (7)	97 (2)	0.0775
平均血糖 (mg/dl)	86 (7)		115 (5)	119 (9)	113 (4)	140 (8)	0.0224 / 0.0009
			132 (5)	141 (9)	144 (7)	139 (7)	0.4590
空腹時インスリン（μU/ml)	4 (1)		14 (2)	12 (2)	12 (1)	12 (2)	0.5304 / 0.0001
			21 (2)	21 (3)	17 (3)	16 (2)	0.0161
平均インスリン（μU/ml)	34 (3)		67 (8)	61 (9)	69 (11)	57 (8)	0.6165 / 0.0004
			101 (12)	87 (9)	99 (12)	83 (8)	0.4363
TG (mg/dl)	49 (5)		125 (25)	79 (10)	130 (24)	131 (31)	0.5530 / 0.3675
			123 (15)	115 (11)	123 (13)	119 (15)	0.8183
HDL-C (mg/dl)	75 (6)		53 (2)	52 (4)	51 (3)	54 (3)	0.7402 / 0.1024
			49 (2)	47 (2)	52 (2)	52 (3)	0.1745
収縮期血圧 (mmHg)	104 (4)		114 (3)	120 (6)	118 (5)	125 (3)	0.0136 / 0.0005
			127 (3)	125 (3)	128 (3)	129 (3)	0.5307
拡張期血圧 (mmHg)	69 (4)		73 (2)	74 (3)	74 (3)	80 (4)	0.0711 / <0.0001
			82 (3)	83 (3)	88 (2)	85 (2)	0.2354

平均（標準誤差）

肥満者における年齢，BMIによるトレンドはそれぞれ Jonckheere-Terpstra Test, stratified Wilcoxon-Mann-Whitney Test により検定した．

第4表　Metabolic Syndrome の各コンポーネントの頻度

男性	非肥満対照	肥満者					
年齢（歳）	18～23		18～23	24～29	30～34	35～39	P
各コンポーネントの頻度（%）		BMI					年齢　BMI
内臓脂肪面積≧100cm²	0	25－29.9	37	82	73	88	<0.0001　0.0001
		≧30	57	95	100	96	
空腹時血糖≧110mg/dl	0		1	12	7	18	<0.0001　0.2703
			1	9	18	33	
IGT, IFG, 糖尿病型	6		9	18	27	35	<0.0001　0.1630
			12	25	36	50	
平均インスリン≧50μU/ml	28		65	65	47	41	0.0050　<0.0001
			88	86	86	71	
TG ≧150mg/dl	6		15	24	33	35	0.0006　<0.0001
			36	39	54	50	
HDL-C < 40mg/dl	6		28	29	27	35	0.3771　0.0830
			36	41	43	42	
TG≧150mg/dl または HDL-C<35mg/dl	11		21	35	47	41	0.0042　0.0005
			41	52	61	50	
血圧≧140/90mmHg	6		25	18	13	24	0.3434　0.0001
			39	41	39	63	
血圧≧130/85mmHg	22		33	35	27	47	0.0033　<0.0001
			52	60	69	60	

女性	非肥満対照	肥満者					
年齢（歳）	18～23		18～23	24～29	30～34	35～39	P
各コンポーネントの頻度（%）		BMI					年齢　BMI
内臓脂肪面積≧100cm²	0	25－29.9	17	56	38	50	0.0060　<0.0001
		≧30	63	92	90	88	
空腹時血糖≧110mg/dl	0		0	0	0	25	0.1048　0.2647
			4	24	10	16	
IGT, IFG, 糖尿病型	0		11	22	8	50	0.5953　0.0046
			46	52	45	40	
平均インスリン≧50μU/ml	0		56	78	54	50	0.4152　0.0041
			83	80	86	72	
TG ≧150mg/dl	0		17	0	31	17	0.9326　0.2331
			29	28	24	24	
HDLC <50mg/dl	0		22	67	46	33	0.9426　0.1238
			58	60	41	56	
TG ≧150mg/dl または HDL-C <39mg/dl	0		17	11	31	17	0.1781　0.0604
			46	44	28	24	
血圧≧140/90mmHg	0		6	11	15	42	0.0159　0.0010
			33	44	52	52	
血圧≧130/85mmHg	0		11	22	15	50	0.0568　<0.0001
			50	60	69	60	

肥満者の各コンポーネントの頻度の年齢，BMI によるトレンドは Cochran-Armitage Trend Test により検定した．

はっきりしなかった．脂質代謝指標は，男性で TG が年齢とともに高値となったが，女性では年齢で差がなかった．また，収縮期血圧は年齢で差がなかったが，拡張期血圧は男性では年齢層があがるにつれ高値を示し，女性も同様の傾向を示した．

MS の診断基準となっている各コンポーネント陽性者の頻度をみると（第4表），耐糖能異常の頻度は年齢とともに高値を示す傾向にあるものの頻度は低く，一方，高インスリン血症の頻度は，男性非肥満者では定義上約25%であるのに対し，肥満者では40～80%台で，高インスリン血症を特徴的に呈していた．耐糖能異常に比べて，脂質代謝異常，高血圧症の頻度は一般に高い傾向にあった．

次に，MS のコンポーネント数，頻度について，年齢，BMI 群ごとの比較をおこなった（第5表）．各代謝指標と同様，MS のコンポーネント数，頻度とも BMI 30 以上の群で高く，高度肥満者の MS のリスクは軽度肥満者に比べて明らかに高かった．また，男性では年齢層が

第5表　対象の Metabolic Syndrome の発現

	非肥満対照	肥満者					
年齢（歳）	18～23		18～23	24～29	30～34	35～39	P
		MSのコンポーネント数　平均（標準誤差）					
男性		BMI					年齢　BMI
WHO	0.5 (0.2)	25－29.9	1.6 (0.1)	2.2 (0.2)	2.1 (0.3)	2.3 (0.3)	<0.0001　<0.0001
		≧30	2.4 (0.1)	3.0 (0.1)	3.2 (0.2)	3.3 (0.3)	
NCEP	0.3 (0.1)		1.1 (0.1)	1.8 (0.3)	1.7 (0.3)	2.2 (0.3)	<0.0001　<0.0001
			1.8 (0.1)	2.4 (0.1)	2.9 (0.2)	3.0 (0.2)	
女性							
WHO	0.0 (0.0)		1.1 (0.3)	1.8 (0.4)	1.4 (0.4)	2.1 (0.4)	0.1642　<0.0001
			2.7 (0.3)	3.1 (0.3)	3.0 (0.2)	2.8 (0.2)	
NCEP	0.0 (0.0)		0.7 (0.2)	1.4 (0.3)	1.3 (0.3)	1.8 (0.4)	0.0155　<0.0001
			2.0 (0.3)	2.6 (0.2)	2.3 (0.2)	2.4 (0.2)	
		MSの頻度　％（95%信頼区間）					
男性		BMI					年齢　BMI
WHO	6 (1－25)	25－29.9	14 (9－22)	24 (10－47)	20 (7－45)	35 (17－59)	<0.0001　<0.0001
		≧30	44 (36－52)	77 (63－87)	75 (57－87)	71 (51－85)	
NCEP	0 (0－17)		9 (5－16)	35 (27－59)	13 (4－38)	41 (22－64)	<0.0001　<0.0001
			27 (20－35)	45 (31－59)	68 (49－82)	71 (51－85)	
女性							
WHO	0 (0-35)		11 (3－33)	0 (0－30)	23 (8－50)	25 (9－53)	0.2735　<0.0001
			42 (25－61)	60 (41－77)	55 (38－72)	52 (34－70)	
NCEP	0 (0-35)		6 (10－26)	11 (20－44)	8 (1－33)	17 (5－45)	0.8058　0.0001
			38 (21－57)	52 (34－70)	41 (26－59)	40 (23－59)	

肥満者のMSのコンポーネント数の年齢，BMI によるトレンドは generalized Cochran-Mantel-Haenszel Test により検定した．
肥満者のMSの頻度の年齢，BMI によるトレンドは Cochran-Armitage Trend Test により検定した．

第6表　体脂肪分布，MS のコンポーネント数・オッズにおよぼす年齢，BMI，性別の影響

	年齢（10歳）			BMI（5 kg/m²）			性別（女性）			調整済 R^2
	偏回帰係数（95%信頼区間）	標準化係数	P	偏回帰係数（95%信頼区間）	標準化係数	P	偏回帰係数（95%信頼区間）	標準化係数	P	
内臓脂肪面積（cm²）	38（33 to 44）	0.467	0.0001	29（25 to 32）	0.490	0.0001	-28（-36 to -20）	-0.229	0.0001	0.462
皮下脂肪面積（cm²）	-10（-18 to -1）	-0.051	0.0330	103（97 to 109）	0.791	0.0001	74（61 to 86）	0.271	0.0001	0.725
MS（WHO）のコンポーネント数	0.4（0.3 to 0.6）	0.229	0.0001	0.6（0.5 to 0.7）	0.427	0.0001	-0.2（-0.4 to 0）	-0.072	0.069	0.240
MS（NCEP）のコンポーネント数	0.6（0.4 to 0.7）	0.326	0.0001	0.4（0.3 to 0.5）	0.329	0.0001	-0.3（-0.5 to 0）	-0.094	0.019	0.215

	年齢（10歳）		BMI（5 kg/m²）		性別（女性）	
	オッズ比（95%信頼区間）	P	オッズ比（95%信頼区間）	P	オッズ比（95%信頼区間）	P
MS（WHO）	1.99（1.46 to 2.71）	<0.0001	3.22（2.46 to 4.20）	<0.0001	0.49（0.30 to 0.79）	0.0032
MS（NCEP）	2.28（1.73 to 3.10）	<0.0001	2.01（1.62 to 2.50）	<0.0001	0.61（0.38 to 0.97）	0.0351

体脂肪分布，MS のコンポーネント数については重回帰モデル，MS のオッズについてはロジスティック多重回帰モデルにより年齢，BMI，性別の関与を推定した．

上がるにつれ MS のコンポーネント数，頻度とも高値を示したが，症例数の少ない女性では同様の傾向を認めたものの，必ずしも有意でなかった．

年齢，BMI，性別を独立変数とし，重回帰およびロジスティック多重回帰モデルによって，MS のコンポーネント数，頻度におよぼす影響を評価した（第6表）．MS に重要な関与をおよぼすとされる内臓脂肪面積の蓄積には一般に性差があるため，同様のモデルであわせて評価をおこなった．（なお，MS のコンポーネント数は，得られる結果を理解が容易なものとするため，ここでは連続変数として扱い重回帰モデルを用いた）その結果，他の指標が等しく，年齢が 10 歳高い，または BMI が 5

大きいとき，MSのコンポーネント数は0.4〜0.6多く，MSのリスクのオッズ比は2〜3.2となることが示された．

女性は男性に比べてMSのリスクが低かったが，重回帰モデルの標準化係数の比較から，性別の影響は年齢，BMIに比して小さいことが示された．内臓脂肪面積を従属変数とする重回帰分析では，年齢，BMIが同じであれば，女性は男性に比べて内臓脂肪面積が28 cm^2少なく，これは年齢が7.5歳若い，あるいはBMIが5小さいのと同等の効果であることがわかる．このような好ましい体脂肪分布にも関わらず，女性であることのMSのリスクの低減効果はそれほど大きくないことが，今回の解析で明らかとなった．

2）MSのリスクにおよぼす身体的フィットネス（peakV_{O_2}/wt）の影響

年齢18〜23歳の肥満男性127名，非肥満対照男性10名について，肥満者をBMIで2群に分け，BMI群間の身体的フィットネス（運動耐用能）の比較を行った（第7表）．運動継続時間，ピーク心拍数はBMIによる影響が認められなかったが，peakV_{O_2}/wtはBMIが高いほど低値を示した．

第7表　BMI階層別に見た身体的フィットネス

BMI	非肥満対照	肥満者		P
	<25 (N=10)	25-29.9 (N=57)	≧30 (N=70)	
運動継続時間（分）	15.1（2.2）	17.0（2.7）	16.0（3.1）	0.2789
ピーク心拍数（bpm）	182（10）	182（13）	180（25）	0.9311
Peak V_{O_2}/wt（ml/kg/min）	41.7（3.3）	34.7（4.8）	31.3（4.5）	<0.0001

平均（標準偏差）

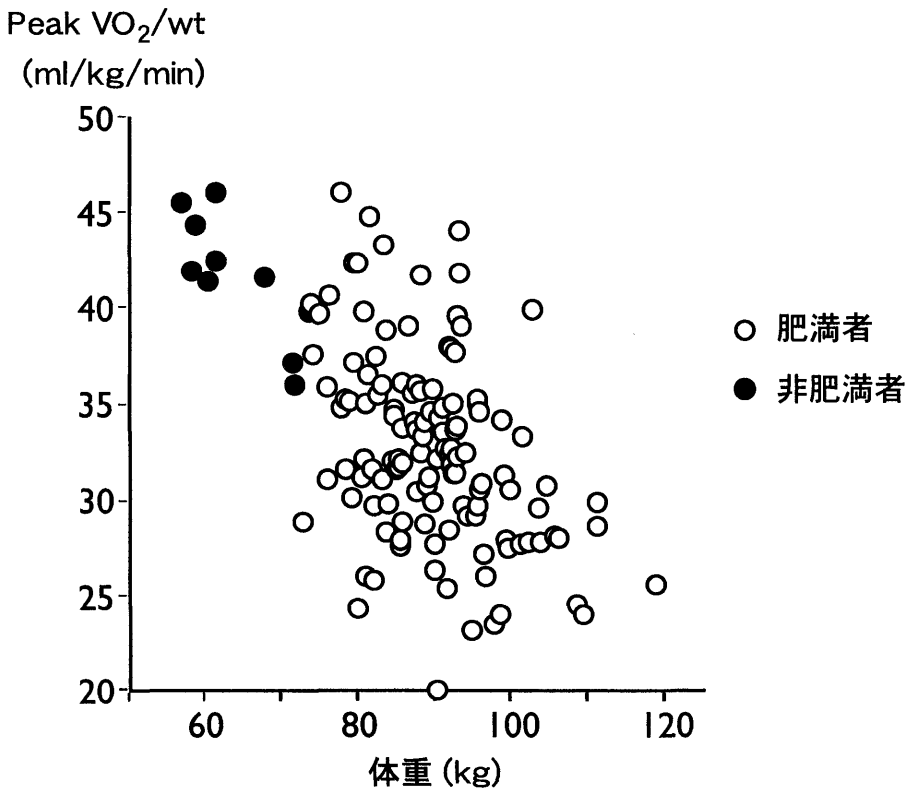
BMIによるトレンドをJonckheere-Terpstra Testにより検定した．

第8表　MSのコンポーネント数・オッズにおよぼす体重，peak V_{O_2}/wtの影響

	体重（10 kg）			Peak V_{O_2}/wt（5 ml/kg/min）			調整済 R^2
	偏回帰係数（95%信頼区間）	標準化係数	P	偏回帰係数（95%信頼区間）	標準化係数	P	
MS（WHO）のコンポーネント数							
全例（N=137）	0.2（0 to 0.4）	0.204	0.030	-0.3（-0.5 to -0.1）	-0.308	0.001	0.195
肥満者のみ（N=127）	0.2（0 to 0.5）	0.186	0.040	-0.3（-0.5 to -0.1）	-0.286	0.002	0.146
MS（NCEP）のコンポーネント数							
全例	0.3（0.1 to 0.4）	0.240	0.012	-0.3（-0.5 to -0.1）	-0.249	0.009	0.175
肥満者のみ	0.3（0.1 to 0.5）	0.234	0.011	-0.3（-0.5 to -0.1）	-0.236	0.010	0.142

	体重（10 kg）		Peak V_{O_2}/wt（5 ml/kg/min）	
	オッズ比（95%信頼区間）	P	オッズ比（95%信頼区間）	P
MS（WHO）				
全例	1.74（1.07-2.87）	0.0180	0.73（0.45-1.16）	0.1984
肥満者のみ	1.98（1.18-3.43）	0.0070	0.71（0.43-1.16）	0.1748
MS（NCEP）				
全例	1.49（0.87-2.61）	0.1484	0.48（0.26-0.86）	0.0098
肥満者のみ	1.46（0.82-2.56）	0.1862	0.49（0.26-0.87）	0.0124

MSのコンポーネント数については重回帰モデル，MSのオッズについてはロジスティック多重回帰モデルにより体重，peak V_{O_2}/wtの関与を推定した．



第1図　Peak V_{O_2}/wt と体重の関係
Peak V_{O_2}/wt と体重との間には負の相関が認められた
（Spearman 順位相関，ρ＝-0.49，P＜0.001（全例，N＝137），ρ＝-0.38，P＜0.0001（肥満者のみ，N＝127））．

しかし，peakV_{O_2}/wt と体重の関係を見ると（第1図），両者には負の相関が認められた（Spearman 順位相関，ρ＝-0.49（全例），-0.38（肥満者のみ））．そこで，体重と独立した peakV_{O_2}/wt の MS への関与を見るため，体重，peakV_{O_2}/wt を独立変数とし，重回帰およびロジスティック多重回帰モデルによって，MS のコンポーネント数，頻度におよぼす影響を評価した（第8表）．その結果，体重が同じとき，peakV_{O_2}/wt が 5 ml/kg/min 高いと，MS のコンポーネント数は 0.3 少なく，オッズ比で示される MS のリスクの減少は 0.7～0.5 であることが示された．これらの結果は肥満者のみで見た場合も，非肥満対照を含めた場合も同様であった．

2．縦断的検討

1.5 年の介入による体重の変化率は平均-11.6%，ドロップアウト群を含めると平均-8.8（-31.2～＋21.2）%であった．体重変化率で4群に層別化し，各群の体組成，代謝指標，血圧の変化率を検討した（第9表）．いずれの指標の変化率も体重変化率と強い関連が認められた．各代謝指標の変化率の 95%信頼区間を見ると，体重変化率が＜-15，-15～＜-5%の2群ではほとんどの指標が改善を示したのに対し，-5～＜0%の群では，体組成は有意な変化を認めたものの，代謝指標，血圧の改善はいずれも有意ではなかった．

アディポネクチン，レジスチン，レプチン，および hsCRP の体重変化率別にみた介入前後の変化率（第10表）を示す．これらの指標は，体重変化率に応じた変化を認めた．

次に，体重が減少した3群について，減量前後での MS のコンポーネント数，頻度の変化を比較した（第11表）．介入によりいずれの群も MS のコンポーネント数は減少したが，体重変化率が-5～＜0%の群では MS の頻度の変化は必ずしも明らかでなかった．-15～＜-5%（平均-10%）の減量群では，WHO，NCEP の基準による MS の頻度はそれぞれ 52 から 21%，41 から 16%に低下した．なお，体重減少率の大きい群ほど，

第9表　体重変化率別にみた体組成・代謝指標の変化率

体重変化率（%） 平均（標準偏差）	<-15% -21（5）	≧-15% to <-5% -10（3）	≧-5% to <0% -3（2）	≧0% 8（6）	P
N（男性/女性）	16/9（8/6*）	29/15（13/9*）	16/4（7/3*）	8/7（2/3*）	
変化率（%）					
体脂肪量*	-40（-47 to -33）	-21（-25 to -16）	-12（-17 to -8）	18（0 to 35）	<0.0001
除脂肪体重*	-9（-12 to -6）	-4（-5 to -2）	2（0 to 3）	4（1 to 8）	<0.0001
内臓脂肪面積	-57（-63 to -50）	-33（-40 to -26）	-16（-23 to -9）	27（8 to 47）	<0.0001
皮下脂肪面積	-48（-57 to -40）	-25（-29 to -20）	-8（-12 to -4）	13（6 to 19）	<0.0001
空腹時血糖	-10（-15 to -4）	-6（-10 to -2）	-4（-8 to 0）	6（1 to 12）	0.0001
平均血糖	-19（-27 to -11）	-14（-18 to -10）	-4（-11 to 3）	4（-3 to 12）	<0.0001
空腹時インスリン	-42（-52 to -32）	-28（-38 to -18）	-1（-21 to 20）	36（11 to 60）	<0.0001
平均インスリン	-44（-54 to -35）	-26（-36 to -15）	-5（-21 to 12）	12（-5 to 29）	<0.0001
TG	-41（-49 to -34）	-13（-24 to -2）	8（-8 to 24）	40（13 to 67）	<0.0001
HDL-C	23（13 to 33）	11（4 to 17）	2（-4 to 8）	0（-6 to 7）	0.0002
収縮期血圧	-7（-11 to -3）	-6（-10 to -3）	-5（-10 to 0）	3（-2 to 7）	0.0129
拡張期血圧	-15（-20 to -9）	-4（-9 to 1）	-4（-11 to 3）	4（-5 to 13）	0.0012

平均（95%信頼区間）

体重変化率によるトレンドはJonckheere-Terpstra Testで検定した.

第10表　体重変化率別にみた脂肪細胞由来のサイトカイン・hsCRPの変化率

	介入前の値	変化率（%） 体重変化率（%） <-15	≧-15 to <-5	≧-5 to <0	≧0	P
アディポネクチン（N=47）	16.3（10.6）μg/ml	51.7（34.1）	9.3（40.3）	12.9（46.2）	-14.5（28.8）	0.0094
レジスチン（N=29）	24.9（16.7）ng/ml	-21.8（16.1）	-12.9（20.7）	15.3（69.4）	23.2（20.7）	0.0143
レプチン（N=47）	14.3（7.9）ng/ml	-54.5（19.8）	-23.7（22.3）	-12.2（28.2）	3.1（32.4）	0.0005
hsCRP（N=38）	0.137（0.125）mg/dl	-64.2（26.0）	-32.2（56.9）	-9.1（49.4）	41.6（96.6）	0.0019

値は平均（標準偏差）を示した.
体重変化率によるトレンドはJonckheere-Terpstra Testで検定した.

第11表　体重減少率別にみたMSのコンポーネント数・頻度の変化

体重減少率（%）	MSコンポーネント数 前	後	P	MSの頻度（%） 前	後	差（95%信頼区間）	P
<-15%							
WHO	3.0	0.7	<0.0001	60	4	-56（-73 to -31）	0.0001
NCEP	2.6	0.8	<0.0001	56	0	-56（-73 to -33）	0.0001
≧-15% to <-5%							
WHO	2.8	1.5	<0.0001	52	21	-32（-46 to -15）	0.0005
NCEP	2.3	1.4	<0.0001	41	16	-25（-39 to -10）	0.0034
≧-5% to <0%							
WHO	2.5	1.7	0.0076	30	35	5（-18 to 27）	0.1892
NCEP	1.7	1.4	0.0082	30	20	-10（-31 to 12）	0.0309

MSの頻度の変化の95%信頼区間はNewcombe法により求めた.
MSのコンポーネント数，頻度の変化はそれぞれWilcoxon signed rank Test, McNemar Testにより検定した.

第12表　MSのコンポーネント数の変化におよぼす体重変化率，減量前のコンポーネント数の影響

	体重変化率（-10%）			減量前のMSコンポーネント数			調整済
	偏回帰係数（95%信頼区間）	標準化係数	P	偏回帰係数（95%信頼区間）	標準化係数	P	R^2
MS（WHO）のコンポーネント数	-0.71（-0.40 to -1.0）	-0.418	0.0001	-0.43（-0.25 to -0.61）	-0.427	0.0001	0.288
MS（NCEP）のコンポーネント数	-0.55（-0.29 to -0.81）	-0.395	0.0001	-0.35（-0.18 to -0.51）	-0.404	0.0001	0.239

重回帰モデルにより体重減少率，減量前のコンポーネント数の関与を評価した．

介入前のMSのコンポーネント数，頻度の多い傾向が認められた（コンポーネント数：WHO：P=0.1019, NCEP：P=0.0162（Jonckheere-Terpstra Test），頻度：WHO：P=0.0544, NCEP：P=0.0974（Cochran-Armitage Trend Test））．

体重が減少した3群，計89名で，MSのコンポーネント数の減少量を従属変数，体重変化率，介入前のMSのコンポーネント数を独立変数とし，重回帰分析を行った（第12表）．その結果，10%の減量によってMSのコンポーネント数は0.6〜0.7減少することが示された．

考　察

本研究は，若年の成人肥満に注目し，その代謝上のリスクを評価した．MSを構成する各代謝指標のうち，耐糖能異常の頻度は年齢とともに増加傾向にあったが，わが国の成人（20〜79歳）の糖尿病，IGTの頻度の推定値がそれぞれ6.9，13.0%である[22]ことと比較すると，肥満度が高いにもかかわらず耐糖能異常の頻度は低く，若年であることの影響が示唆された．今回の肥満者では40〜80%以上が高インスリン血症を呈し，これが耐糖能異常の頻度の低さと関連していると考えられた[23]．また，耐糖能異常に比べて脂質代謝異常，高血圧症の頻度の方が高く，Reaven[1]が最初に示した典型的なSyndrome Xの病態を呈していた．

WHO，NCEPの診断基準にもとづくMSの頻度は，大規模な疫学調査でおおむね10〜20%代前半と報告されている[6, 11, 12, 24, 25]．若年者での報告は少ないが，NHANES IIIの対象では，12〜19歳で4.2%[26]，20歳代で7%，30歳代で13%[11]，Canada Heart Health Survey[6]では，20歳代5%，30歳代9%である．DECODE研究に参加した2つのコホートでも，30歳代の頻度は9%とされている[12]．今回の検討のBMI 25〜29.9の過体重者のMSの頻度は，こうした値に比べてやや高い傾向にあり，さらに，BMI 30以上の症例では最も年齢の若い18〜23歳群から，MSの頻度が極めて高いことが明らかとなった．

重回帰，およびロジスティック多重回帰モデルによる横断的検討から得られた年齢，BMIの影響が個人の縦断的な変化にも当てはまると仮定すると，若年成人肥満者は（たとえBMIが変化しなくても）中高年となるまでに，MSのリスクがさらに増加することになる．また，男性は最も体重増加が著しい年齢でもあるので，さらにリスクの増加が予想される．一方，女性は皮下脂肪が多く内臓脂肪が相対的に少ない好ましい体脂肪分布を呈するため，リスクが少ないかのように考えられがちだが，今回の検討からは，女性であることのリスクの低減効果はそれほど大きくないことが示された．

MSは，大規模な前向き研究で全死亡[12, 27, 28]，心血管死[12, 25, 27, 28]，虚血性心疾患のイベント[29]および死亡リスク[27]の増加と関連することが報告されている．また，MSを有する非糖尿患者では糖尿病発症のリスクが高いことも示されている[29, 30]．若年成人肥満者は早期予防の重要なターゲットといえる．

MSおよびそのリスクへの身体活動の関与を，身体的フィットネスを指標に用いて評価した検討としては，Aerobics Center Longitudinal Study（ACLS）とKuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study（KIHD）の成績がある．ACLSの女性コホートを対象とした横断的検討では，身体的フィットネス・レベルの低い者で，MSの頻度が高いことが報告されている[31]．また，男性コホートにおける平均10年間の前向き研究では，フィットネス・レベルで補正すると，MS合併の有無で全死亡および心血管死のリスクに差がなくなると報告されている[28]．もっとも，ACLSではトレッドミルの最大運動負荷試験での走行時間をフィットネスの指標に用いており，体重それ自体が運動耐容能に大きく影響する．実際，これらの成績ではフィットネス・レベルの

低い者は体重が多いが，体重の補正はされていない．一方，KIHDでは，住民から抽出した約1000名の男性を，質問紙法により調査した身体活動量と自転車エルゴメータによる最大運動負荷試験中の最大酸素摂取量でそれぞれ3群に分け，MSのオッズを比較している[32]．その結果，身体活動量やフィットネス・レベルの低い者でMSのリスクは高かったが，BMIで補正すると，身体活動量についてこの関連は消失し，フィットネスにおける関連も減弱したという．

ACLS，KIHDの対象はいずれも平均年齢が40歳代以降の中高年者であるが，本研究では18～23歳の均一な年齢の若年者を対象とし，自転車エルゴメータで測定したpeak V_{O_2}/wtとMSの関連を評価した．その結果，有酸素能力を良く反映し身体的フィットネス評価のgold standardとされるpeak V_{O_2}/wtは，体重が多く広い範囲に分布する肥満者では（体重が負荷とならない自転車エルゴメータによって測定した場合でも），体重とあきらかな負の相関を示すことがまず明らかとなった．本研究ではこのため体重補正を行い，体重とは独立したpeak V_{O_2}/wtのMSのリスクに対する抑制的関与を若年肥満男性で明らかにした．

運動療法を用いた介入研究では，HERITAGE Family Studyの20週間の有酸素トレーニングにより，当初MSを有した者の30.5%でMSを認めなくなったことが報告されている[33]．ただし，この報告では対象者の体重変化は触れられていない．一方，Watkinsら[34]は，WHOとNCEPのMSの診断基準を折衷した独自の基準で，高血圧に高インスリン血症，高脂血症を合併した過体重者42名を選出し，26週間の運動療法単独vs.運動プラス食事療法併用の無作為化対照試験を行っている．結果は，10kg（10%）の体重減少を認めた運動プラス食事療法併用群に比べて，体重減少が2kgにとどまった運動療法単独群の代謝指標の改善効果は劣っていたという．この成績から，運動療法は体重減少を伴わない場合その効果は限定的であり，MSをともなう過体重者の治療には運動と食事療法（減量）の併用が望ましいとWatkinsらは結論している．

本研究では，食事と運動療法を併用し，減量指導開始後1.5年後の時点で評価を行った．体重が大きく減少を続けている時期はエネルギー出納バランスは負の状態にあり，代謝指標は体重減少に加えて，負のエネルギーバランスの影響も受ける．極端な食事制限によって減量した直後の血液指標は大きく改善しているが，減量後，食事摂取量を増やすと，体重に変化がなくても血液指標の改善の程度が減弱するのはこのためである．減量開始1.5年後でも，まだアクティブな体重減少が続いている症例も一部にはいるが，多くはこの時期は体重維持期に入っている．本研究では，食事制限による負のエネルギー出納バランスの影響を除いた減量それ自体の効果が評価されていると考えられる．

今回の-5～<0%の減量群では，体脂肪量，内臓・皮下脂肪面積は有意に減少し，除脂肪体重は増加傾向にあった．減量時には体脂肪，除脂肪体重は通常3：1の比率で減少するので，この群は運動の併用で除脂肪体重が維持され，体重の変化も少なかったものと推測される．しかし，こうした体組成の改善にも関わらず，この群では代謝指標の有意な改善を認めなかった．肥満者で，運動療法を行ないながら，消費したエネルギー量を補食させ体重を一定に維持した場合，インスリン感受性は改善しなかったという介入実験の成績[35), 36]もあり，肥満者の代謝指標の改善には，体脂肪を大きく減少させることがまず重要であること[37]が示唆される．

欧米の肥満診療指針では，当初の減量目標を治療前体重の10%減としている[38), 39]．その根拠は，無作為化対照試験による3～12か月の食事療法の減量プログラムの体重減少効果が平均8%，3～4.5年の体重維持は前値の4%減にとどまり，運動併用による追加の減量も～2kg程度で，現実に達成，維持できる減量がこの程度であることである[39]．また，こうした軽度の減量でも高血圧症，高脂血症などの代謝異常が著明に改善することも根拠として挙げられている[39]．こうした軽度減量のメリットに関するこれまでのエビデンスは，いずれも平均年齢が40歳代以上の中高年者で検証されたものであるが，本研究の若年成人肥満者でも，-15～<-5%（平均-10%）の減量群で，ほとんどの代謝指標の改善を認め，-10%の減量が当初の目標として適切なものであることが確認された．体組成の変化は，内臓脂肪面積>皮下脂肪面積>体脂肪量>体重の順に減少率が大きく，-10%の体重減少でも内臓脂肪は-33%と大きく減少することが明らかとなった．

MSと関連する脂肪細胞由来のサイトカイン，および慢性炎症のマーカーであるhsCRPは，いずれも体重変化率に応じた変化を認め，減量に伴うインスリン感受性（アディポネクチン，レジスチン），血圧（レプチン）の改善に関与している可能性が示唆された[40]．

-15～<-5%（平均-10%）の減量群のBMIの減少量は平均3.5であり，減量によるMSのコンポーネント数の減少効果（第12表）は，横断的検討（第6表）から予測されるよりも大きいことが明らかとなった．同様の関係は，インスリン感受性と体重の関連についても指

摘されており，同一個人の体重変化によるインスリン感受性の変化は，多人数の横断的観察から予想される両者の関係より 2.4～4.5 倍大きいという[41-44]．これらは，わずかの減量が MS のリスクの減少に有効であることを示唆する所見である．

最後に，本研究の limitation について言及する．本研究は，病院の外来患者を対象としており，一般集団と異なるのではないかという疑問がある．しかしながら，本研究の症例の多くは職場や学校検診で過体重を指摘されて受診した者であること，受診時に服薬治療を受けていた者が全体の 3％に過ぎないことから，患者を対象とした通常の成績と異なり，都市部の若年肥満者の状況を比較的良く反映する対象と考えられる．本研究の対象人数を一般集団で確保するには大規模な調査が必要となるであろう．

次に，長期間の縦断的な検討で介入手段のモニターが困難であるという問題がある．1.5 年という長期間にわたる摂取エネルギー量，消費エネルギー量の変化を精度高く評価する方法を我々は持ち合わせていない．今回の検討では，これらのエネルギー出納の結果としての体組成の変化を比較的正確に評価したに過ぎない．体重減少に比べて効果は小さいものの，身体活動量の増加も代謝指標の改善に関与していると考えられるが，どの程度の関与があるかは明らかではない．これは現在の介入研究すべてに共通する問題点といえる．

3 点目として，今回の縦断的検討では，介入前の MS のコンポーネント数，頻度が，体重減少率の大きい群ほど高い傾向にあり，介入による改善効果に影響しているという点があげられる．一般に介入前の代謝指標の異常の程度が顕著なほど，介入によるその改善効果は大きいが，介入前の MS のコンポーネント数，頻度がその後の体重減少に関連する，という所見は興味深いものである．MS の病因に関連するとされるインスリン抵抗性は，体重調節にも関与しており，成人を対象とした複数の前向き研究で，インスリン感受性が高い者ほどその後体重増加をきたしやすいと報告されている[41-44]．インスリン抵抗性が高度で MS のコンポーネント数の高い個体は，体重増加に対し抑制的で減量しやすい可能性がある．今回の介入は，減量によって得られる効果が，こうした介入前の代謝異常の程度と個体の減量しやすさの影響を含んだものをみている点には留意しておく必要があると考えた．

結論として，これらの若年肥満者では，年齢とともに体組成や多くの代謝指標に悪化が認められた．こうした代謝指標の改善には，-10％程度の軽度の減量でも（体脂肪が大きく減少し）有効であることが，今回の検討から示唆された．若年肥満者の多くは体重がなお増加傾向にあり，今後さらに高度の肥満に移行する可能性が高い．いったん確立した肥満の治療が困難なことを考慮すると，軽度の減量をめざした，生活習慣修正による早期からの一次予防が重要と考えられた．

総　括

18～39 歳の若年成人肥満者 550 名について，WHO, NCEP の診断基準にしたがい metabolic syndrome (MS) のリスクを評価し，以下の結果を得た．

1）若年成人肥満者では，高インスリン血症を特徴的に認め，耐糖能異常よりも早期に脂質代謝異常，高血圧症が発現していた．

2）年齢が 10 歳，あるいは BMI が 5 高い場合の MS のコンポーネントの数の増加は 0.4～0.6，MS のオッズ比は 2～3.2 であった．年齢，BMI に比べて性差の影響は小さかった．

3）PeakV_{O_2}/wt は体重とは独立して MS のコンポーネント数の減少と関連していた．PeakV_{O_2}/wt が 5 ml/kg/min 高い場合の MS のコンポーネントの数の減少は 0.3，MS のオッズ比は 0.7～0.5 だった．

4）生活習慣修正による減量の程度に応じて，各種代謝指標が改善した．MS と関連する脂肪細胞由来の各種サイトカイン，および hsCRP は体重変化率に応じて変化し，減量に伴う代謝指標の改善に関与している可能性が示唆された．

5）-10％程度の軽度の減量でも MS の頻度は，WHO の基準で 52 から 21％，NCEP の基準で 41 から 16％へと大きく減少した．

謝　辞

本研究に際し，ご指導ご校閲を賜りました慶應義塾大学医学部内科学教室猿田享男教授に深甚なる謝意を表します．また，多くの貴重なご指導ご鞭撻をいただきました慶應義塾大学スポーツ医学研究センター山崎元教授に深謝いたします．さらに，多大なるご助言をいただきました慶應義塾大学スポーツ医学研究センター大西祥平教授に感謝いたします．

本研究の一部は第 13，15 回日本臨床スポーツ医学会，第 59 回日本体力医学会プロジェクト研究，第 23，25 回日本肥満学会で発表した．

文　献

1) Reaven GM：Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37：1595-1607, 1988.
2) World Health Organization：Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications：report of a WHO consultation, part 1：diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, February 1999.
3) National Cholesterol Education Program：Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)：executive summary. NIH Publication No. 01-3670, May 2001.
4) Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C：NHLBI/AHA Conference Proceedings：definition of metabolic syndrome：report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 109：433-438, 2004.
5) Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA：NHLBI/AHA Conference Proceedings：clinical management of metabolic syndrome：report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Management. Circulation 109：551-556, 2004.
6) Ardern CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R：Discrimination of health risk by combines body mass index and waist circumference. Obes Res 11：135-142, 2003.
7) Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L：Predictors of the incident metabolic syndrome in adults：the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care. 27：788-93, 2004.
8) 吉池信男，西信雄，松島松翠，伊藤千賀子，池田義雄，樫原英俊，吉永英世，小倉浩，小峰慎吾，佐藤祐造，佐藤則之，佐々木陽，藤岡滋典，奥淳治，雨宮禎子，坂田利家，井上修二：Body mass index に基づく肥満の程度と糖尿病，高血圧，高脂血症の危険因子との関連：他施設共同研究による疫学的検討．肥満研究 6：4-17, 2000.
9) Yoshiike N, Seino F, Tajima S, Arai Y, Kawano M, Furuhata T, Inoue S：Twenty-year changes in the prevalence of overweight in Japanese adults：The National Nutrition Survey 1976-95. Obes Rev 3：183-190, 2002.
10) 勝川史憲：運動処方・運動指導実践ファイル：若年肥満者．臨床スポーツ医学　20：696-702, 2003.
11) Ford ES, Wayne HG, William HD：Prevalence of the metabolic syndrome among US adults：findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 287：356-359, 2002.
12) Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K：Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med 164：1066-1076, 2004.
13) Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB：The metabolic syndrome：prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 163：427-436, 2003.
14) 勝川史憲，大西祥平，山崎元，辻秀一，井筒睦，平松京一：若年肥満者における糖質脂質代謝異常，体脂肪分布と運動耐容能の関連の検討：運動療法効果を含めて．臨床スポーツ医学 9：1397-1402, 1992.
15) Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A：Densitometric analysis of body composition：revision of some quantitative assumptions. Ann N Y Acad Sci 110：113-140, 1963.
16) 勝川史憲：体脂肪率と肥満．臨床栄養 90：1-9, 1997.
17) Yeni-Komshian H, Abbasi F, Carantoni M et al.：Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. Diabetes Care 23：171-5, 2000.
18) 松澤佑次，井上修二，池田義雄，坂田利家，齋藤康，佐藤祐造，白井厚治，大野誠，宮崎滋，徳永勝人，深川光司，山之内国男，中村正：新しい肥満の判定と肥満症の診断基準，6：18-28, 2000.
19) 勝川史憲，木下訓光，大西祥平，山崎元，小熊祐子，石田浩之：若年過体重男性において，身体的フィットネスは内臓脂肪蓄積，代謝異常と関連するか？臨床スポーツ医学 15：641-646, 1998.
20) 勝川史憲：若年成人肥満者を対象とした運動＋食事指導による生活習慣修正の効用．日本臨床スポーツ医学会誌 11：454-463, 2003.
21) Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, Kriska A, Leon AS, Marcus BH, Morris J, Paffenberger RS, Patrick K, Pollock ML, Rippe JM, Sallis J, Wilmore JH：Physical activity and public health：a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and American College of Sports Medicine. JAMA 273, 402-407, 1995.
22) International Diabetes Federation：Diabetes Atlas 2nd ed. p 64-67, 2004.
23) 勝川史憲，辻秀一，大西祥平，山崎元，西野素子，和井内英樹，片岡邦三：耐等能正常若年者の高インスリン血症：体組成，身体的フィットネスの及ぼす影響，動脈硬化危険因子との関連について．肥満研究 1：84-89, 1995.
24) Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM：Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. Diabetes 52：2160-2167, 2003.

25) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L：Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 24：683-689, 2001.
26) Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH：Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents：findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 157：821-827, 2003.
27) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT：The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 288：2709-2716, 2002.
28) Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN：Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. Arch Intern Med 164：1092-1097, 2004.
29) Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J：Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 29：414-419, 2003.
30) Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA：Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus：application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. Am J Epidemiol 156：1070-1077, 2002.
31) Farrell SW, Cheng YK, Blair SN：Prevalence of the metabolic syndrome across cardiorespiratory fitness levels in women. Obes Res 12：824-830, 2004.
32) Lakka TS, Laaksonen DE, Lakka HM, Mannikko N, Niskanen LK, Rauramaa R, Salonen JT：Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness,and the metabolic syndrome. Med Sci Sports Exerc 35：1279-1286, 2003.
33) Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, Bouchard C：Targeting the metabolic syndrome with exercise：evidence from the HERITAGE Family Study. Med Sci Sports Exerc 35：1703-1709, 2003.
34) Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, Hinderliter A, Babyak M, Gullette E, Waugh R, Blumenthal JA：Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. Arch Intern Med 163：1889-1895, 2003.
35) Segal KR, Edano A, Abalos A, Albu J, Blando L, Tomas MB, Pi-Sunyer FX：Effect of exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in lean, obese, and diabetic men. J Appl Physiol 71：2402-2411, 1991.
36) Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I：Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. Arch Intern Med 133：92-103, 2000.
37) 勝川史憲：介入試験ほかのエビデンスからみた有効な減量法とは？日本臨床スポーツ医学会誌 12：186-197, 2004.
38) World Health Organization：Obesity：preventing and managing the global epidemic：report of a WHO consultation. WHO Technical Report No. 894 1999.
39) National Institute of Health：Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults：the evidence report. NIH Publication No.98-4083, August 1998.
40) Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, Saruta T：Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. Obes Res 11：997-1001, 2003.
41) Swinburn BA, Nyomba BL, Saad MF, Zurlo F, Raz I, Knowler WC, Lillioja S, Bogardus C, Ravussin E：Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. J Clin Invest 88：168-173, 1991.
42) Hoag S, Marshall JA, Jones RH, Hamman RF：High fasting insulin levels associated with lower rates of weight gain in persons with normal glucose tolerance：The San Luis Valley Diabetes Study. Int J Obesity 19：175-180, 1995.
43) Ravussin E, Swinburn BA：Insulin resistance is a result, not a cause of obesity：Socratic debate：pro side. Progress in Obesity Research 7. (Ed) Angel A, Anderson H, Bouchard C, Lau D, Leiter L, Mendelson R, John Libbey, London, p.173-174, 1996.
44) Katsukawa F, Oguma Y, Kinoshita N, Yamamoto S, Yamada S, Kawai T, Tsujioka M, Yamada K, Onishi S, Yamazaki H：'Relative' hypoinsulinemia is associated with subsequent weight gain in professional 'sumo' wrestlers. Med Sci Sports Exerc 32：S230, 2000.