The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Visceral Fat Accumulation Contributes to Insulin Resistance, Small-Sized Low-Density Lipoprotein, and Progression of Coronary Artery Disease in Middle-Aged Non-Obese Japanese Men
Author(s)	小林, 一史
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43138
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【82】

氏　　名	小林一史（こばやしひとし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　16636　号
学位授与年月日	平成14年1月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Visceral Fat Accumulation Contributes to Insulin Resistance, Small-Sized Low-Density Lipoprotein, and Progression of Coronary Artery Disease in Middle-Aged Non-Obese Japanese Men （日本人非肥満中年男性における、インスリン抵抗性、リポ蛋白代謝異常および冠動脈病変進展に関する内臓脂肪蓄積の意義）
論文審査委員	（主査） 教授　松澤　佑次 （副査） 教授　堀　正二　　教授　荻原　俊男

論文内容の要旨

【目的】

動脈硬化の危険因子として、高血圧、高脂血症、耐糖能異常等が、重要であることはよく知られた事実である。最近、これらの危険因子が同時に合併する病態の重要性が指摘され、インスリン抵抗性を介して集簇する機序が次第に明らかとなっている。しかし、インスリン抵抗性をもたらす原因やメカニズムに関しては明確にされておらず不明な点が多い。

一方、私たちは、肥満者における内臓脂肪蓄積がこれらの危険因子の集簇に重要な役割を果たし、冠動脈疾患の大きな要因となることを報告してきた。さらに近年、非肥満者においても内臓脂肪蓄積が冠動脈疾患の発症と密接に関連することを明らかにし、内臓脂肪症候群という概念を確立してきた。すなわち、内臓脂肪蓄積は肥満の有無に関わらず易動脈硬化状態を惹起すると考えられる。

本研究では、動脈硬化惹起における内臓脂肪蓄積の詳細な役割を明らかにするため、まず、冠動脈病変を有する非肥満中年男性において、内臓脂肪蓄積のインスリン感受性、糖代謝、冠動脈疾患重症度との関連を検討し、次に、内臓脂肪蓄積時の脂質代謝異常の詳細を明らかにするため、高脂血症未治療の非肥満中年男性の脂肪分布とリポ蛋白分画やLDLの粒子サイズとの関連性を検討した。

【方法ならびに成績】

内臓脂肪蓄積は臍部CT断面像を用い評価した。すなわち、腹壁外の皮下脂肪層の面積を皮下脂肪面積（SFA）として計測し、腹壁内で皮下脂肪層と同CT値部分の面積を計測し、内臓脂肪面積（VFA）とした。

①非肥満冠動脈疾患男性における内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性、冠動脈病変重症度との関連

冠動脈造影を行われた65名の非肥満中年男性（年齢40～69才、BMI＜26.4kg/m²）において血清総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロールを測定した。75g-OGTTを施行し、血糖およびインスリン値の曲線下の面積をグルコース面積（PGA）、インスリン面積（PIA）とし、インスリン抵抗性を表す簡易モデルとしてHOMA-IR（空腹時血糖×空腹時インスリン/135）を計算した。冠動脈病変を持つ患者25名においてSteady State Plasma Glucose（SSPG）法を施行し、インスリン感受性をSSPG値で決定した。65名の内、冠動脈造影上狭窄病変が全く認められなかった15名を対照群とした。冠動脈病変を認めた50名の病変を狭窄度ごとにスコア化し、各患者でスコアを合計して冠動脈重症度スコアとした。

冠動脈病変を有する患者は対照群よりVFA、収縮期および拡張期血圧、空腹時インスリン値、PIAが高値を示し、HDLコレステロールが低値を示した。全対象においてVFAは空腹時インスリン値、HOMA-IR、PIAと有意な正の相関関係を示した。SSPG値とVFA、収縮期血圧、PGAとの間に有意な正相関が認められ、偏相関の検討でVFAのみが単独でSSPG値との間に有意な正の相関関係を示した。さらに、冠動脈病変を有する患者においてVFAと冠動脈病変の重症度スコアは単独で有意な正相関を示したが、SSPG値は重症度スコアと有意な相関を示さなかった。

②高脂血症未治療非肥満中年男性における内臓脂肪蓄積とリポ蛋白代謝との関連

高脂血症未治療非肥満中年男性44名を対象に、超遠心法にてリポ蛋白分画（VLDL、IDL、LDL、HDL_2、HDL_3）を分離し、各分画のコレステロール、トリグリセリドを測定した。またアポ蛋白（A-1、B、E）を免疫沈降法にて測定した。さらにLDLの粒子サイズをHPLC法にて測定した。VFAはアポ蛋白B、Eと有意な正の相関を示し、アポB含有リポ蛋白であるVLDL、IDL、LDL分画のコレステロールおよびトリグリセリド値とも有意な正相関を示した。また、HDL_2コレステロールとは有意な負の相関を示した。SFAはいずれの指標とも関連がなかった。LDLの粒子サイズはVFA、総コレステロール、トリグリセリド、アポB、アポEと有意な負の相関を示した。

【総括】

本研究により、日本人中年非肥満男性において内臓脂肪蓄積はインスリン抵抗性の憎悪やリポ蛋白代謝異常と密接に関わっており、これらの動脈硬化危険因子の集積病態において、内臓脂肪蓄積が重要な基盤となることが明らかとなった。また、冠動脈病変の進展に対し、内臓脂肪蓄積は危険因子の集積の基盤として関与しているだけでなく、直接的に関連していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、当大学松澤らによって報告されてきた内臓脂肪蓄積の動脈硬化発症進展への関与について、非肥満者を対象にインスリン抵抗性やリポ蛋白代謝異常との関連などその詳細な役割と冠動脈疾患の重症度に及ぼす影響を検討し、その密接な関連性を示しており、非肥満者においても内臓脂肪蓄積の動脈硬化に及ぼす影響が非常に大きいことを示した貴重な報告である。本論では非肥満冠動脈疾患患者において内臓脂肪蓄積を表わす臍部CT上の内臓脂肪面積はインスリン抵抗性を表すSteady state plasma glucose値と単独で強い正の相関関係にあり、冠動脈病変の重症度とも単独で正相関することが示されている。また非肥満者において内臓脂肪面積はremnant lipoproteinの増加と正相関を、LDLの粒子サイズと負の相関を持ち、内臓脂肪蓄積は脂質代謝異常としてatherogenic lipoproteinの産生増加を介して動脈硬化に関連していることも示された。すなわち本研究により、日本人中年非肥満男性において内臓脂肪蓄積はインスリン抵抗性やリポ蛋白代謝異常と密接に関わっており、これらの動脈硬化危険因子の集積病態において、内臓脂肪蓄積が重要な基盤となることが明らかにされた。さらに、本研究は内臓脂肪蓄積がこれら動脈硬化危険因子の集積の基盤として動脈硬化に関与しているのみならず、直接関連している可能性を示唆した点で画期的であり、学位を与えるにふさわしい研究であると考える。