

論 文 要 旨

Metabolic syndrome-related markers in obese university students in Kagoshima, Japan: implications of uric acid and plasminogen activator inhibitor type-1

鹿児島大学における肥満学生のメタボリックシンドローム
に関する研究
: 尿酸と plasminogen activator inhibitor type-1 に注目して

永田 美智子

【序論および目的】

近年の国民調査において、中高年層のみならず若年層においても肥満者の割合が増加傾向にあることが報告されている。食生活の乱れ、運動習慣の減少などは肥満につながり、病的肥満者は生活習慣病の予備群と考えられる。大学生においては、初めての一人暮らしに加えて、部活動やアルバイトを始めることにより、ライフスタイルが乱れがちになる。若年時の不適切なライフスタイルは、そのまま将来のライフスタイルを形成し、また、それは生活習慣病へとつながりやすい。若年層の病的肥満者に伴っていると考えられる高血圧などの合併症を把握し、早期段階から個々人のライフスタイルに介入し、改善することは、生活習慣病への進展予防を図る意味で意義が高いと考えられる。今回、メタボリックシンドロームに関係が深いとされる尿酸と、アディポサイトカインの一つである PAI-1 に注目して、若年時におけるメタボリックシンドロームの早期発見とその予防のため、鹿児島大学の学生を対象として、有病率とその関連事項の調査を行った。

【材料および方法】

鹿児島大学が実施した平成 17 年度～19 年度における学生定期健康診断受診時に、BMI:30 以上の病的肥満学生を抽出し、同意を得られた 46 名 (男子 31 名、女子 15 名) を研究対象とした。腹囲は呼気時臍位で測定を行い、血圧は座位で測定を行った。血液検査として、総コレステロール(T-cho)、中性脂肪(TG)、HDL コレステロール(HDL-C)、空腹時血糖(FBS)、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、尿酸(UA)、Plasminogen activator inhibitor type-1(PAI-1)を空腹時に測定した。メタボリックシンドロームの診断には、日本のメタボリックシンドローム診断基準(2005年)である必須項目(腹囲男性 85cm 以上、女性 90cm 以上+選択項目 2 項目以上)を採用した。なお、選択項目は①空腹時血糖 110mg/dl 以上、②収縮期血圧 130mmHg 以上かつ/または拡張期血圧 85mmHg 以上、③中性脂肪 150mg/dl 以上および/または HDL コレステロール 40mg/dl 以下である。また、同時に、生活習慣に関するアンケート(食生活習慣、運動習慣、喫煙歴、飲酒歴等)を自己評価記入で実施した。

【結 果】

対象者の平均年齢: 21.0 歳、平均 BMI: 32.7、平均腹囲: 101.7cm、平均収縮期血圧: 134.8mmHg、平均拡張期血圧: 79.4mmHg であった。血液検査の結果、平均 TG: 129.2mg/dl、平均 HDL-C: 46.9mg/dl、

平均 FBS : 89.7mg/dl、平均 HbA1c : 5.0mg/dl、平均 UA : 6.9mg/dl、平均 PAI-1 : 68.1ng/dl であった。

病的肥満学生のうち約 39%がメタボリックシンドロームの診断基準に該当した。また、必須項目+1項目に該当する、いわゆるメタボリックシンドローム予備群は約 34%であった。メタボリックシンドロームの項目では、対象者の約 9割が必須項目の腹囲基準を満たしていた。選択項目のうち血圧異常に該当する者が約 63%、次いで脂質代謝異常が 47.8%と多く、一方糖代謝異常は 6.5%と僅かであった。

尿酸値、PAI-1 値は、メタボリックシンドローム群で高値を示した。PAI-1 値と尿酸値とは相関が認められなかったが、BMI とメタボリックシンドロームの各項目(腹囲、血圧、T-cho、TG、HDL-C、HbA1c)との間で相関が認められた。

生活習慣に関するアンケート調査では、約半数に習慣的な欠食(朝食)がみられ、間食(34%)、高脂肪食摂取(93%)の傾向がみられた。また、非メタボリックシンドローム群においては習慣的に運動を行っている傾向がみられた。

【結論及び考察】

対象とした病的肥満学生において、約 39%がメタボリックシンドロームと診断され、また、約 73%が、メタボリックシンドロームの選択項目のうち少なくとも 1つ以上に該当していた。この結果は、若年時の病的肥満者においては、すでに内臓脂肪による代謝異常が生じており、したがって、大学生の時期の生活習慣病の把握が重要であることが推察された。なお、この結果は、調べた範囲では、日本ではこれまでに報告がない。また、メタボリックシンドロームと診断された学生の該当項目別の比較では、血圧と脂質代謝異常の組合せが最も多く、これは日本の中高年層における構成比率と同様であった。これらの血圧と脂質代謝測定の結果から、血圧の安定化と脂質代謝の正常化がメタボリックシンドロームの予防に重要であると推察された。尿酸は、メタボリックシンドローム群で有意な上昇が見られ、診断項目とも相関が認められた。このことから尿酸値の測定は、大学生においてもメタボリックシンドロームの検査マーカーとして重要であると考えられた。また、PAI-1 においてもメタボリックシンドローム群で上昇しており、診断項目と相関が認められたことから、若年肥満においても PAI-1 がメタボリックシンドロームのプロセスに重要な役割を担っていることが推察された。しかし、尿酸と PAI-1 との間に相関は認められず、したがって、これらのプロセスは異なるものと推察された。高脂肪食の改善は、高尿酸血症の予防に重要であり、さらに朝食を抜く者がメタボリックシンドローム群に多く、また、彼らは習慣的運動が少ないことから、今後の生活習慣を決定する重要な時期である大学生において、これらの生活習慣の是正がメタボリックシンドロームの予防に重要であると考えられた。

論文審査の要旨

報告番号	総研第 65 号	学位申請者	永田 美智子
審査委員	主査	丸山 征郎	学位
	副査	秋葉 澄伯	副査
	副査	佐野 輝	副査
			博士 (医学)
			乾 明夫
			堂地 勉

Metabolic syndrome-related markers in obese university students in Kagoshima, Japan: implications of uric acid and plasminogen activator inhibitor type-1

(鹿児島大学における肥満学生のメタボリックシンドロームに関する研究：尿酸と plasminogen activator inhibitor type-1 に注目して)

近年、本邦でも若年肥満者の割合が増加傾向にある中、今後の生活習慣を決定する重要な時期である大学生を対象とした肥満に関する報告は少ない。若年時からの、肥満による合併症の早期発見、早期介入は、生活習慣病への進展予防を図る意味で意義が高いと考えられる。今回、学位申請者は、メタボリックシンドロームの早期発見とその予防のため、鹿児島大学の肥満学生におけるメタボリックシンドロームの有病率、及び若年時のメタボリックシンドロームと尿酸、Plasminogen activator inhibitor type-1(PAI-1)との関連性について検討を行った。

2006年度及び2007年度の鹿児島大学定期健康診断受診時、BMI:30以上の肥満学生(2006年166名、2007年206名)の中で、保健管理センターを受診した118名のうち、同意を得られた46名(男性31名、女性16名)を対象とした。日本のメタボリックシンドロームの診断基準に基づき、各項目と尿酸とPAI-1の測定を行い、また有病率を求めた。また、食習慣、運動習慣を含む生活習慣の自己記入式アンケート調査も行った。メタボリックシンドロームの各項目と尿酸、PAI-1との相関を求め、さらにメタボリックシンドローム群、メタボリックシンドローム予備群、非メタボリックシンドローム群での3群間の比較を行った。

本研究で得られた新知見は次の7点である。

1. 肥満学生において、危険因子の保有頻度(腹囲高値93.4%、高血圧63.0%、高脂血症47.8%、高尿酸血症58.6%)が高く、39.1%と高率にメタボリックシンドロームを合併していた。メタボリックシンドローム予備群(必須項目+選択項目1項目該当)を併せると全体の7割以上を占め、若年時の肥満において、すでに内臓脂肪による代謝異常が生じていた。
2. 肥満学生のメタボリックシンドロームの危険因子の構成比は、本邦の中老年層のそれと類似しており、血圧の安定化と脂質代謝の正常化がメタボリックシンドロームの予防に重要である。
3. メタボリックシンドローム群の血中尿酸値は、予備群及び非メタボリックシンドローム群と比べ有意に上昇しており、血中尿酸値は、大学生においてもメタボリックシンドロームの検査マーカーとして重要である。
4. 尿酸と糖代謝異常との間に相関は認められなかった。食習慣の結果も含め検討した結果、肥満学生における高尿酸血症の原因として、脂質代謝異常を介したインスリン抵抗性が大きく関与していることが示唆された。高脂肪食摂取の改善は高尿酸血症の予防に重要であると推察された。
5. PAI-1はメタボリックシンドローム群において有意な上昇がみられ、また、メタボリックシンドロームの各項目と相関傾向が見られた。このことから、若年時においても、心血管疾患への進展予防の指標として、PAI-1測定は重要であると推察された。
6. PAI-1と尿酸との間に有意な相関が認められず、メタボリックシンドロームに関与するそれぞれのプロセスは異なるものと推察された。
7. メタボリックシンドローム群において、朝の欠食の割合が高く、習慣的な運動の割合が低いことから、生活習慣の是正はメタボリックシンドロームの予防において、大学生の時期から重要であると考えられた。

本研究は、肥満学生における、メタボリックシンドロームとその関連項目である尿酸とPAI-1に注目した、本邦では初めての報告である。これは、若年時の肥満による生活習慣病の合併の早期発見・早期介入の重要性、および、若年時のメタボリックシンドロームと尿酸、PAI-1との関係について、新しい知見を与えるものである。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 65 号		学位申請者	永田 美智子
審査委員	主査	丸山 征郎	学位	博士 (医学)
	副査	秋葉 澄伯	副査	乾 明夫
	副査	佐野 輝	副査	堂地 勉

主査および副査の5名（うち1名は文書による質問）は、平成21年3月9日、学位申請者永田美智子君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 鹿児島大学生のメタボリックシンドロームの頻度は全体ではどのくらいか。

(回答) 今回はBMI:30以上の肥満学生を対象に研究を行っており、また、メタボリックシンドロームの診断に必要なウエスト周囲径と血液検査を、健診では行っていないため、学生全体でのメタボリックシンドロームの頻度は不明である。

質問2) 男性が女性に比べてメタボリックシンドロームの頻度が有意に高いが、これに関して文献的にわかっていることがあるか？

(回答) 男性に頻度が高いことの理由として、日本のメタボリックシンドロームの診断基準において、男性のウエスト周囲径の基準が、女性に比べて低いことや、男性の飲酒歴、喫煙歴も含む生活習慣の関与、女性ホルモンの関与による性差などが考えられる。

質問3) BMIを30で区切っているのはなぜか。

(回答) 欧米ではBMI:25以上をoverweight、BMI:30以上をobeseと定義されていることに加え、BMI:25以上では高血圧、高トリグリセリド血症、BMI:27以上で糖尿病、BMI:29以上で高コレステロール血症を将来高率に合併しやすい状態であるとの報告があり、若年時においてもcriticalな状況ではないかと推測し、BMI:30以上を対象とした。

質問4) 内臓脂肪と皮下脂肪とでは、どちらがより多くPAI-1を分泌するのか。

(回答) 内臓脂肪細胞が皮下脂肪細胞と比較してより多くのPAI-1を合成する、という報告があるが、最近の研究では、内臓脂肪細胞よりも皮下脂肪細胞の方が高い、という報告もあり、現在PAI-1の脂肪組織部位別による分泌量の差に関して、明確な結論を下すことは困難であるという見解もある。

質問5) Fig2 (尿酸のメタボリックシンドローム群、予備群、非メタボリックシンドローム群の比較) では、男女一緒の解析を行っているが、メタボリックシンドロームの診断基準が男女で異なるので、不適切ではないか。

(回答) 女性の対象者数が少ないこともあり、今回は男女別での3群間の比較検討が困難であった。

質問6) 内臓脂肪蓄積に伴い月経異常を来すといわれているが、月経異常の有無は聞いているのか。

(回答) 月経異常の有無は調査していないが、月経異常で悩んでいる学生が1名いた。

質問7) 受診した肥満学生で、本研究に不参加の学生が、参加した学生に比べてBMI等が極端な検査値を示した学生はいたか。また、参加学生と不参加学生の間に差があったのか。

(回答) 参加学生と不参加学生とで比較すると、BMI、ウエスト、血圧に有意な差はなかった。

最終試験の結果の要旨

質問 8) 本研究では高尿酸血症を高頻度に認めるが、高尿酸血症を来すような飲酒歴を持つ対象者はいたのか。いなかった場合、男女差をどのように説明するか。

(回答) 飲酒歴のアンケート結果は、常習的飲酒歴者が 4.3%、機会飲酒歴者が 67.3%、ほとんど飲酒しない者は 28.4%であった。高尿酸血症の原因として、満腹になるまで食べる習慣や、インスタント食品及び高脂肪食摂取が高いことがあげられることから、脂肪代謝の関与が高いと考えている。また間食では菓子パンやチョコレート、スナック類やジュースなどが多いことから、プリン代謝よりもフルクトース代謝の関与も考えている。間食をする学生の 76.3%が男性であることから、そこに男女差が生じてくる可能性もあるのではないかと考えている。

質問 9) 対象者の中で、摂食障害、過食症、過敏性腸症候群で悩んでいる学生はいたか。

(回答) いなかった。

質問 10) 研究への参加に同意を得られたのは何%か

(回答) 受診者 118 名のうち 46 名で、38.9%である。

質問 11) PAI-1 以外のアディポサイトカインの測定を行ったか。

(回答) PAI-1 のみを測定した。

質問 12) 当該研究と同じ診断基準で、同じく BMI : 30 以上を対象者としたこれまでの報告と比べて、メタボリックシンドロームの割合、肥満の割合はどのように変化しているか。

(回答) 以前の健康診断では BMI を算出していなかったため、同じ母集団を抽出することは難しく、また学生の健康診断では一般的にウエスト周囲径の測定を行っていないため、メタボリックシンドロームの割合の比較はできなかった。全学生の肥満者の割合は、この 3 年間で僅かであるが増加している。

質問 13) メタボリックシンドロームの診断基準の中で、改善した方がよい具体的な数値があったか。

(回答) カットオフ値を算定するには母集団が少なかつたため、具体的な数字は出していない。しかし、本研究において、日本の診断基準と欧米の診断基準でメタボリックシンドロームの割合を比較すると、欧米基準での割合が高いことから、女性の腹囲基準を下げた方がよいのではないかと、という印象をもっている。

質問 14) 異常があった学生へのプログラムは？

(回答) 血液検査結果をもとに、高脂血症、高血圧に対して栄養指導を行い、程度に応じて適宜医療機関に紹介を行っている。

質問 16) 学年によってメタボリックシンドロームの頻度は変ってくるか。

(回答) 学年別の比較、経年的変化の比較は行っていない。

質問 17) メタボリックシンドロームは、若い頃からの生活習慣の乱れがあって惹起されるといわれているが、今研究ではそのような傾向はあったか。

(回答) 若い頃からの生活習慣の調査は行っていないが、本研究で、肥満の家族歴がある者は、全体の 52.1%で、メタボリックシンドロームの 50%に肥満の家族歴がみられた。対象者の肥満歴は、小学生からの肥満者全体の 54%であった。

以上の結果から、5名の審査委員は、申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。