

博士(医学) 釣谷大輔

## 論文題目

Significant correlation between visceral adiposity and high-sensitivity CRP in Japanese subjects

(日本人における内臓脂肪と高感度 CRP の有意な相関関係)

## 論文の内容の要旨

### [目的]

高感度 C 反応性蛋白(High-sensitivity C-reactive protein: hsCRP)は動脈硬化や内臓脂肪肥満、高血糖、高血圧による軽度の炎症のマーカーとして知られている。これらの因子のうちどれが最も炎症と強い関連を持つかは今のところ不明であるため、今回は日本人の軽度肥満者もしくは軽度耐糖能異常者を対象に hsCRP と内臓脂肪、インスリン抵抗性、耐糖能との相関を検討し、炎症反応と最も関連する因子について検討した。

### [対象ならびに方法]

聖隷予防検診センターを受診した磐田市の国民健康保険に加入している 65 歳未満を対象にした。一次検診で腹囲が男性で 85 cm、女性で 90 cm 以上の人、インスリン抵抗性指数(HOMA-IR)が 1.7 以上もしくは空腹時血中インスリン(IRI)値が 10.0  $\mu$ U/ml 以上のインスリン抵抗性を持つ人、あるいは HbA1c 5.5~6.0 %もしくは空腹時血糖 110~125 mg/dl (糖尿病治療者を除く)の耐糖能異常を持つ人、男性 50 名、女性 62 名、合計 112 名を対象に二次検診を行った。二次検診項目として問診、血圧測定、HbA1c 測定、腹囲測定、75g 経口糖負荷試験(OGTT)とグリコアルブミン、1,5AG、hsCRP、尿中アルブミン、腹部 CT 検査 (内臓脂肪面積測定)、頸動脈エコー検査を施行した。

### [結果]

平均の腹囲は男性 87.3 $\pm$ 6.1 cm、女性 90.7 $\pm$ 9.4 cm、全体で 89.4 $\pm$ 8.4 cm、BMI は 24.2 $\pm$ 2.7 kg/m<sup>2</sup> であり、日本の軽度肥満の範疇であった。収縮期血圧(SBP) 128.5 $\pm$ 16.7 mmHg、拡張期血圧(DBP) 78.8 $\pm$ 9.2 mmHg であり 15 名が高血圧の診断基準を満たしていた(SBP >140 mmHg and/or DBP >90 mmHg)。CT で評価された内臓脂肪面積は 110.4 $\pm$ 37.1cm<sup>2</sup>、皮下脂肪面積は 196.7 $\pm$ 74.4 cm<sup>2</sup> であった。75gOGTT では 48 名が正常、12 名が impaired fasting glucose、49 名が impaired glucose tolerance、3 名が WHO の診断基準で糖尿病と診断された。平均空腹時血糖は 105.3 $\pm$ 9.2 mg/dl、OGTT 2 時間後の血糖値は 139.0 $\pm$ 33.7 mg/dl、HOMA-IR 1.47 $\pm$ 0.98、HbA1c 5.57 $\pm$ 0.4 %、HDL-C 62.9 $\pm$ 13.9 mg/dl、TG117.1 $\pm$ 84.7 mg/dl、AST 22.7 $\pm$ 8.5 mg/dl、ALT 23.3 $\pm$ 13.4 mg/dl、hsCRP 662.7 $\pm$ 1093.2 ng/ml であり、アルブミン尿は全例で正常であった。また 87 名に対し行われた頸動脈エコーにおける内中膜複合体厚の最大値(max IMT)の平均は 0.97 $\pm$ 0.32 mm であった。hsCRP を値別に 4 群に分け (Q1 : 25、Q2 : 50、Q3 : 75、Q4 : 100 パーセンタイル)、各データにつき 4 群間での有意差を検討した。平均 hsCRP は Q1 : 117.7 $\pm$ 31.3、Q2 : 248.7 $\pm$ 50.5、Q3 : 450.5 $\pm$ 70.5、Q4 : 1057.4 $\pm$ 530.6 ng/ml で、Q1 に対し Q2、Q3、Q4 で有意に高値であった(p < 0.05)。内臓脂肪面積は男女とも hsCRP 値とともに有意に増加しており(Q4 vs. Q1, p < 0.05)、皮下脂肪面積は女性において hsCRP 値とともに有意に増加がみられたが(Q4 vs. Q1, p < 0.05)、男性では認められなかった。内臓脂肪面積が 100 cm<sup>2</sup>

以上の群における hsCRP 値は 100 cm<sup>2</sup>未満の群に比べ有意に高値であった。しかし、メタボリック症候群と診断された群とされなかった群との間に hsCRP 値は有意差を認めず、同様に境界型、および糖尿病と診断された群と正常耐糖能群間で hsCRP 値に有意差を認めなかった。次に、頸動脈エコーを施行された 87 名につき各データを用いて単相関を検討した。Log 変換した hsCRP 値は BMI ( $r=0.278$ ,  $p<0.01$ )、HOMA-IR ( $r=0.296$ ,  $p<0.005$ )、75gOGTT 2 時間後 IRI 値 ( $r=0.218$ ,  $p<0.05$ )、max IMT ( $r=0.240$ ,  $p<0.05$ )、内臓脂肪面積 ( $r=0.423$ ,  $p<0.0001$ )と皮下脂肪面積 ( $r=0.231$ ,  $p<0.05$ )との間に有意に相関がみられた。さらに相関を認めた各因子を用いた重回帰分析では、hsCRP 値と皮下脂肪面積、内臓脂肪面積、max IMT が有意に相関し、そのうち内臓脂肪面積が hsCRP 値と最も強い相関因子であることが示された。

#### [考察]

今回の研究では内臓脂肪面積が hsCRP 値と最も強い独立した相関因子であることを示したが、これまでに hsCRP と強い相関を持つと報告されている皮下脂肪面積や HOMA-IR、OGTT 2 時間後血糖値、尿中アルブミン値などとも弱いながらも相関を認めた。このことは、これらの因子が hsCRP 自体ではなく内臓脂肪過多に関係していることを示唆する。また、内臓脂肪と皮下脂肪の違いを明確にすることは重要であるが、内臓脂肪のみが酸化ストレスやインスリン抵抗性に関係するという報告や、一方で皮下脂肪とインスリン抵抗性は相関するとの報告もある。しかし、どちらの脂肪組織が最も緊密に hsCRP に関係しているかを検討した研究は少ない。今回の研究では女性においては内臓、皮下両脂肪は有意に hsCRP と相関しており特に高い hsCRP 値では著明であった。しかし、男性では内臓脂肪のみが hsCRP の値によらず相関しており皮下脂肪とは相関がなかった。同レベルの hsCRP では皮下脂肪面積は男性より女性においてより大きかった。これらの結果は、皮下脂肪が閉経後の女性で hsCRP に影響することを示唆した。しかし、遊離脂肪酸や MCP-1 の内臓脂肪からの放出がより炎症性変化やインスリン抵抗性と強い相関があるとする既報と今回の結果とを合わせて考えると内臓脂肪は軽微な炎症反応を誘発する因子として皮下脂肪より重要な因子であることが示唆された。また、内臓脂肪と IMT の両者が相関を持つことは知られているが、どちらがより hsCRP と強い関連を持つかを決定的に示したデータはない。今回の研究データでは、内臓脂肪が IMT と比較して hsCRP と有意に相関しており、日本人の軽度肥満者で軽度代謝異常を持つ対象において hsCRP は頸動脈の動脈硬化よりも内臓脂肪を強く反映すると考えられる。また CRP 自体が血管内皮障害を起こすという報告を合わせて考えると、軽度肥満者においては内臓脂肪の軽度炎症由来の CRP が血管内皮障害をきたす可能性も示唆された。

#### [結論]

日本人の軽度肥満者ならびに軽度耐糖能異常者において、内臓脂肪量は hsCRP レベルの有意な、そして独立した予測因子である。

## 論文審査の結果の要旨

高感度 CRP (hsCRP) は軽度の炎症マーカーとしてメタボリック症候群で上昇傾向を認めると報告されている。ただ、動脈硬化、内臓脂肪肥満、高血糖・耐糖能異常、高血圧などの因子のうち、hsCRP がいずれと関連性が強いかどうかについては明らかではなかった。そこで、申請者は重度の疾患患者ではなく、地域の特定健診受診者の中から軽度肥満者と軽度耐糖能異常者を選別して、hsCRP と内臓脂肪量、インスリン抵抗性、耐糖能、頸動脈の内膜中膜複合体厚など種々の因子との関係を調べた。

その結果、対数変換した hsCRP 値は、BMI、HOMA-IR、75gOGTT 2 時間後の IRI 値、頸動脈の内膜中膜複合体の最大厚、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積と有意な相関性を認めた。それら相関を認めた各因子で重回帰分析を行ったところ、hsCRP と皮下脂肪面積、内臓脂肪面積、頸動脈の内膜中膜複合体の最大厚が有意に相関し、中でも内臓脂肪面積との間に最も強い相関を認めた。

内臓脂肪は、種々のアディポサイトカインを分泌し、炎症性変化やインスリン抵抗性などを惹起し、CRP 自体も血管内皮障害を起こすとも言われており、相互に関連している可能性が考えられる。さらなる検討が期待される。

本研究により、日本人の軽度肥満者と軽度耐糖能異常者において、hsCRP は内臓脂肪量と有意に、そして独立した予測因子となりうることが明らかとなった。

審査員は、従来までに報告されていた重度の糖尿病患者などを対象とせず、予防医療の観点からメタボリック症候群のハイリスク群の選別に主眼をおいて、上記結論を得たことを高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 前川 真人  
副査 梅村 和夫 副査 佐藤 洋