

《原著》

非肥満者の代謝性異常のリスク解析—大規模健診コホート研究

下方 浩史¹⁾

研究要旨

【目的】非肥満でありながら高血糖、血清脂質異常、血圧高値など代謝性異常となる病態（非肥満者の代謝異常）について、生活習慣を中心に非肥満者が代謝性異常となるリスク要因を明らかにすることを目的とした。

【方法】2009年から2014年までの5年間で名古屋市内の人間ドック機関を受診した男性32,436人、女性20,705人の合計53,141人を対象とした。高血糖、高血圧、脂質異常のうちの2つ以上を有しながら腹囲及びBMIが基準値以下である非肥満者の代謝異常を引き起こす要因について、問診で得られた生活習慣から、特に食生活、運動習慣、喫煙、飲酒、体脂肪率、体重変化、睡眠などに注目し、縦断的な解析により非肥満者が代謝性異常となるリスク要因を検討した。

【結果】20歳の時の体重から10kg以上の体重増加、朝食を抜くこと、飲酒、早食い、就寝前の間食が非肥満者の代謝異常のリスクを上げており、一方で、運動習慣があること、身体活動が多いことが代謝異常のリスクを下げている。

【結論】非肥満者の代謝性異常の要因としては、食生活、飲酒、運動習慣や身体活動の不足などが重要であり、代謝異常の発症予防には生活習慣の是正が重要であることが明らかになった。

キーワード：メタボリックシンドローム、非肥満、代謝異常、生活習慣、縦断的研究

【研究目的】

日本は先進国の中では最も肥満者の割合が低い国である。しかし日本人には肥満が少ないにもかかわらず糖尿病などの代謝異常を持つ人が多い。日本人は欧米人に比べると肥満でなくても心血管性の疾患のリスク要因を有する者が多いことをすでに我々は報告している¹⁾。

腹囲が男性85cm以上、女性90cm以上で、高血糖、高血圧、脂質異常のうちの2項目以上がある人たちはメタボリックシンドロームと診断される²⁾。一方、腹囲は基準値以下で、肥満の指標であるBMIが25未満の非肥満者でも、メタ

ボリックシンドロームと同じように代謝異常を有する、いわゆる「隠れメタボ」の人が日本人では多く存在する。しかし、現在の特定健診制度は肥満者を対象としており、このような非肥満で代謝異常を有する人たちは保健指導の対象にならず、予防対策から取り残されてしまっている³⁾。

本研究の目的は大規模健診コホートの約5万人を対象とし、縦断的な解析により問診で得られた生活習慣から、特に食生活、運動習慣、喫煙、飲酒、体脂肪率、体重変化、睡眠などに注目し、非肥満者が代謝性異常となるリスク要因を明らかにすることである。

1) 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科

【研究方法】

1. 対象

2009年から2014年までの5年間で名古屋市内の人間ドック機関を受診した男性32,436人、女性20,705人の合計53,141人を対象とした検討を行った。男性の初診時の平均年齢±標準偏差は 47.7 ± 10.0 歳、女性は 46.5 ± 10.3 歳であり、検査結果は延べ142,785件、平均受診回数は 2.7 ± 1.8 回、平均追跡期間は 1.9 ± 2.0 年であった。

2. 測定項目及び解析方法

肥満および代謝異常関連の検査項目は血液一般生化学検査、身体測定検査の結果を用いた。血圧高値は血圧130/85mmHg以上、もしくは高血圧症治療中とした。脂質異常は空腹時でのトリグリセライドが150mg/dL以上、HDLコレステロールが40mg/dL未満、脂質異常症治療中のいずれかひとつ以上ある場合とした。高血糖は、空腹時血糖が110mg/dL以上、糖尿病治療中のいずれかひとつ以上ある場合とした。肥満は腹囲が男性85cm以上、女性90cm以上もしくはBMIが25.0以上とした²⁾。非肥満者の代謝異常は、腹囲が基準値未満かつBMIが25未満で、血圧高値、脂質異常、高血糖のうち2項目以上ある場合とした。

生活習慣に関しては特定健診の調査票に準じて以下の項目について解析を行った。

「20歳の時の体重から10kg以上増加していますか。」

「1回30分以上の軽く汗をかく運動を週2日以上、1年以上実施していますか。」

「日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施していますか。」

「ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速いですか。」

「この1年間で体重の増減が±3kg以上ありましたか。」

「人と比較して食べる速度が速いですか。」

「就寝前の2時間以内に夕食をとることが週に3回以上ありますか。」

「夕食後に間食（3食以外の夜食）をとることが週に3回以上ありますか。」

「朝食を抜くことが週に3回以上ありますか。」

「現在、たばこを習慣的に吸っていますか。」

「お酒（清酒、焼酎、ビール、洋酒など）を飲む頻度は、どのくらいですか。」

「睡眠で休養が十分とれていますか。」

解析にはR3.5.1を用い^{4, 5)}、性別、年齢、検査時期を調整した一般化推定方程式（GEE）にて生活習慣による代謝異常の発症リスクを推定した⁶⁾。

（倫理面への配慮）

本研究は、人間ドックにおける既存資料を個人の特定がまったくできない連結不可能匿名化された状態で提供を受けている。「疫学研究における倫理指針」⁷⁾を遵守し、全体として集団的に集計解析を行い、個人情報の厳守に努めた。

【研究結果】

表1に対象者の特性を性別に示した。年齢に有意な性差はなかった。身体活動と夕食後の間食には性差はなかったが、その他の項目には有意な性差が認められた（表1）。

問診で得られた生活習慣から非肥満者が代謝異常となるリスクを一般化推定方程式にて推計した。男女全体では、飲酒習慣、20歳の時から10kg以上の体重増加、早食い、夕食後の間食、朝食を抜くことが非肥満者の代謝異常の発症促進要因となっており、運動習慣や身体活動が発症抑制要因となっていた（表2）。男性だけの解析では、飲酒習慣、20歳の時から10kg以上の体重増加、早食い、朝食を抜くことが非肥満者の代謝異常の発症促進要因となっており、運動習慣や身体活動が発症抑制要因となっていた（表3）。女性だけの解析では、20歳の時から10kg以上の体重増加、早食いが非肥満者の代謝異常の発症促進要因となっており、発症抑制要因は運動習慣のみであった（表4）。

【考察】

縦断的な解析により問診で得られた生活習慣

表 1. 対象者の特性

	男性	女性	p 値*
人数(人)	32436	20705	
年齢(歳)	47.7 (10.0)	46.5 (10.3)	<0.001
身長 (cm)	170.6 (6.0)	157.8 (5.5)	<0.001
体重 (kg)	68.7 (10.6)	52.6 (8.3)	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.6 (3.2)	21.1 (3.2)	<0.001
体脂肪率 (%)	22.1 (5.2)	26.6 (6.1)	<0.001
腹囲 (cm)	84.4 (8.6)	77.0 (8.5)	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	117.4 (15.9)	110.6 (16.7)	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	71.8 (11.4)	65.0 (10.9)	<0.001
血清総コレステロール (mg/dL)	203.4 (32.9)	205.7 (34.9)	<0.001
HDL-コレステロール (mg/dL)	56.9 (14.4)	72.4 (16.1)	<0.001
LDL-コレステロール (mg/dL)	124.3 (30.2)	117.9 (31.0)	<0.001
空腹時血糖 (mg/dL)	103.2 (19.8)	93.7 (13.3)	<0.001
HbA1c (%)	5.12 (0.69)	5.01 (0.49)	<0.001
喫煙習慣あり (%)	35.5	7.1	<0.001
飲酒習慣あり (%)	73.9	43.2	<0.001
日常生活において歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施している (%)	48.4	48.6	NS
20 歳の時の体重から 10kg 以上増加あり (%)	46.9	18.7	<0.001
1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施している (%)	30.1	23.4	<0.001
ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い (%)	58.8	45	<0.001
この 1 年間で体重の増減が±3kg 以上あった (%)	27.7	24.2	<0.001
人と比較して食べる速度が速い (%)	44.1	31.5	<0.001
就寝前の 2 時間以内に夕食をとることが週に 3 回以上ある (%)	52.3	27.7	<0.001
夕食後に間食(3 食以外の夜食)をとることが週に 3 回以上ある (%)	18	17.5	NS
朝食を抜くことが週に 3 回以上ある (%)	23.7	12.9	<0.001
睡眠で休養が十分とれている (%)	72.7	70.5	<0.001

* t 検定またはカイ二乗検定 平均値(標準偏差)

表 2. 非肥満の代謝性異常となる生活習慣 (男女全体)

項目	オッズ比	95%信頼区間	p値
喫煙習慣あり	0.992	0.920 - 1.070	0.835
飲酒習慣あり	1.105	1.040 - 1.173	0.001 **
日常生活において歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施している	0.927	0.878 - 0.978	0.005 **
20 歳の時の体重から 10kg 以上増加あり	1.714	1.611 - 1.823	<0.001 ***
1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施している	0.932	0.889 - 0.977	0.003 **
ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い	0.993	0.945 - 1.044	0.789
この 1 年間で体重の増減が±3kg 以上あった	1.001	0.951 - 1.055	0.959
人と比較して食べる速度が速い	1.139	1.078 - 1.203	<0.001 ***
就寝前の 2 時間以内に夕食をとることが週に 3 回以上ある	1.076	1.024 - 1.130	0.004 **
夕食後に間食(3 食以外の夜食)をとることが週に 3 回以上ある	0.984	0.919 - 1.052	0.630
朝食を抜くことが週に 3 回以上ある	1.148	1.067 - 1.235	<0.001 ***
睡眠で休養が十分とれている	1.011	0.957 - 1.069	0.683

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

表 3. 非肥満の代謝性異常となる生活習慣 (男性)

項目	オッズ比	95%信頼区間		p値
喫煙習慣あり	0.958	0.886	- 1.035	0.278
飲酒習慣あり	1.263	1.170	- 1.364	<0.001 ***
日常生活において歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施している	0.908	0.854	- 0.966	0.002 **
20 歳の時の体重から 10kg 以上増加あり	1.562	1.460	- 1.672	<0.001 ***
1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施している	0.939	0.889	- 0.992	0.026 *
ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い	1.002	0.944	- 1.063	0.952
この 1 年間で体重の増減が±3kg 以上あった	1.011	0.952	- 1.074	0.713
人と比較して食べる速度が速い	1.124	1.054	- 1.199	<0.001 ***
就寝前の 2 時間以内に夕食をとることが週に 3 回以上ある	1.053	0.997	- 1.113	0.064
夕食後に間食(3 食以外の夜食)をとることが週に 3 回以上ある	1.013	0.936	- 1.097	0.746
朝食を抜くことが週に 3 回以上ある	1.126	1.038	- 1.222	0.004 **
睡眠で休養が十分とれている	1.035	0.970	- 1.104	0.301

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

表 4. 非肥満の代謝性異常となる生活習慣 (女性)

項目	オッズ比	95%信頼区間		p値
喫煙習慣あり	1.103	0.867	- 1.402	0.426
飲酒習慣あり	0.897	0.803	- 1.002	0.054
日常生活において歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施している	0.962	0.869	- 1.064	0.449
20 歳の時の体重から 10kg 以上増加あり	2.199	1.926	- 2.511	<0.001 ***
1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施している	0.900	0.823	- 0.983	0.020 *
ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い	0.916	0.837	- 1.002	0.056
この 1 年間で体重の増減が±3kg 以上あった	0.975	0.881	- 1.078	0.617
人と比較して食べる速度が速い	1.138	1.025	- 1.262	0.015 *
就寝前の 2 時間以内に夕食をとることが週に 3 回以上ある	1.082	0.971	- 1.205	0.154
夕食後に間食(3 食以外の夜食)をとることが週に 3 回以上ある	0.893	0.787	- 1.014	0.081
朝食を抜くことが週に 3 回以上ある	1.045	0.883	- 1.236	0.608
睡眠で休養が十分とれている	0.970	0.874	- 1.075	0.559

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

から、特に食生活、運動習慣、喫煙、飲酒、体脂肪率、体重変化、睡眠などに注目し、非肥満者が代謝性異常となるリスク要因を明らかにした。その結果、20歳の時の体重から10kg以上の体重増加、朝食を抜くこと、飲酒、早食い、夕食後の間食がリスクを上げており、一方で、運動習慣があること、身体活動が多いことがリスクを下げていることが明らかとなった。

図 1 にメタボリックシンドローム(メタボ)と非肥満の代謝異常(隠れメタボ)を対比させな

がら、その成因をライフステージ別にまとめてみた。胎生期あるいは小児期の栄養状態の重要性が最近注目されている。「生活習慣病胎児期発症起源説」あるいは DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説とも言われている^{8,9)}。第二次世界大戦中、オランダで飢餓状態の時に生まれた子どもたちが成人して、その多くが糖尿病や高血圧症などの代謝異常となっていることが知られ、胎生期の栄養状態が、成人後の代謝障害のリスクになっていた。

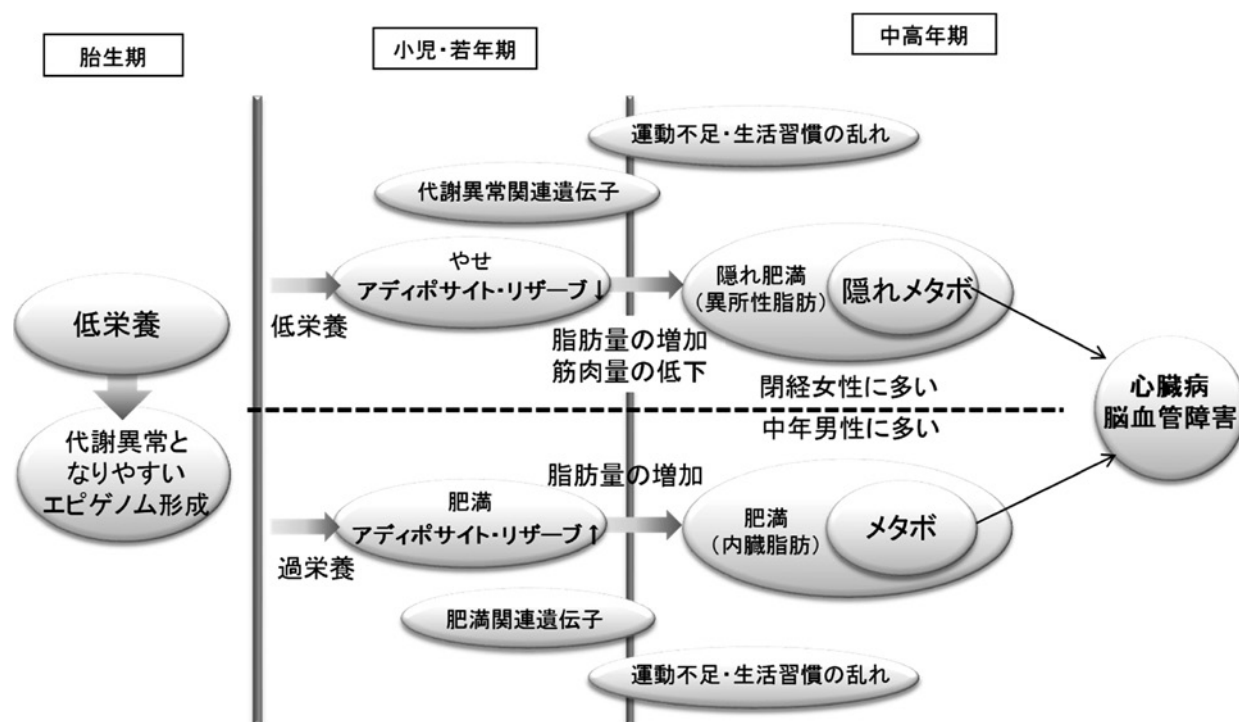


図1. メタボと隠れメタボの要因

メタボは内臓脂肪の蓄積が最大の要因であり、隠れメタボは異所性の脂肪蓄積が要因になっており、またメタボ、隠れメタボともに、胎生期から小児期の栄養、遺伝子多型、運動不足、生活習慣の乱れ、加齢、ホルモンなど数多くの要因が重なり合っているのではないかと考えられる。

胎生期の低栄養は「低栄養でも生きていける」というエピゲノム変化を形成し、成人してから栄養過多になると代謝異常を引き起こしやすくなる。日本でも第二次世界大戦後の食糧難が、現在の高齢者の代謝異常を引き起こしている可能性がある。

小児期、若年期では脂肪細胞の形成が将来の代謝異常発生の重要な要因となる可能性がある。脂肪細胞数は小児期から思春期に増加し、思春期が過ぎてからは身体のなかに蓄えられた脂肪細胞の量（アディポサイト・リザーブ）は生涯にわたってほとんど変化しない¹⁰⁾。ひとつひとつの脂肪細胞に蓄積できる脂肪量には限度があるために、成人以降、過食、運動不足によってエネルギーの過剰状態になると、脂肪は肝臓や骨格筋、心臓周囲、膵臓など、本来脂肪が蓄積する部位ではない場所に蓄積する。これが異所性脂肪である。特に膵臓内の異所性脂肪はインスリンを分泌するβ細胞の細胞死を誘導し、糖尿病の原因となると言われている¹¹⁾。若年期にやせていて十分な脂肪細胞数が確保できていない場合には、肥満にならなくても生活習慣の

変化による比較的軽度な体重増加で、異所性脂肪の蓄積により代謝障害を引き起こす危険がある。一方、小児期・若年期の肥満による過剰なアディポサイト・リザーブは、中年期以降の肥満、減量抵抗性につながり、さらにインスリン抵抗性を引き起こす可能性がある。

非肥満者の代謝異常、いわゆる隠れメタボには遺伝子の関与が大きいと言われている。特に非肥満者での糖尿病には、多くの関連遺伝子の変異が報告されており^{12,13)}、またその変異の蓄積も非肥満者で多いことが報告されている¹⁴⁾。日本人の中年男女で肥満者と非肥満者での糖尿病発症機序が違うという研究結果がある。肥満者では過食によるインスリン分泌の過剰がインスリン抵抗性を引き起こし、その結果インスリン作用が低下し糖尿病が発症する¹⁵⁾。非肥満者では、高インスリン血症とならず、最初から膵臓のβ細胞の機能低下が起こり、インスリン分泌が低下することで糖尿病となると考えられる¹⁶⁾。このように肥満に伴うインスリン抵抗性と高インスリン血症を経て糖尿病を発症するタイプの糖尿病と、非肥満者でインスリン分泌能

が低下して糖尿病を発症するという、肥満の有無によって異なる糖尿病発症機序が考えられている。

メタボでは腹腔内の内臓脂肪が増えることが代謝異常の原因になっているとされているが、やせていても腹腔内の脂肪蓄積が多い場合には、特に高齢者で代謝異常となりやすい¹⁷⁾。また、隠れメタボには女性ホルモンの変化が関与している可能性がある¹⁸⁾。隠れメタボが閉経後の女性に多いことは、女性ホルモンの変化によると考えられる。また、炎症反応や酸化ストレスが隠れメタボの要因である可能性もある^{19, 20)}。さらに生活習慣の乱れやそれに伴う自律神経の失調などが要因となるという報告もある²¹⁾。運動不足は肥満の要因でもあるが、骨格筋量低下の要因でもある。骨格筋は糖の取り込みを行い、グリコーゲンの貯蔵臓器でもあり、さらにエネルギー消費量を決定する器官でもある²²⁾。骨格筋量の低下は代謝異常の重要な要因のひとつである。

隠れメタボには胎生期の低栄養、小児期のアディポサイト・リザーブの不足、代謝異常を引き起こす遺伝子、閉経など、成人以後の介入が困難な要因も多いが、運動不足、生活習慣の乱れとそれによる異所性脂肪の蓄積、骨格筋量の低下などは生活指導等による改善が可能である。本研究でも、大規模コホートの長期間にわたる観察で生活習慣の重要性が確認された。

【結論】

非肥満者が代謝性異常となるリスク要因としては、体重増加、朝食を抜くこと、飲酒、早食、夕食後の間食があり、一方運動習慣や身体活動などが予防要因となっていた。代謝異常の発症予防には生活習慣の是正が重要であることが明らかになった。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「非肥満者に対する保健指導方法の開発に関する研究（H27－循環器等－一般－008）」として実施した。

【文献】

- 1) Iwao N, Iwao S, Muller DC, Koda M, Ando F, Shimokata H, Kobayashi F, Andres R: Differences in the relationship between lipid CHD risk factors and body composition in Caucasians and Japanese. *Int J Obes* 29; 228-235, 2005.
- 2) 日本肥満学会：メタボリックシンドローム。肥満症診療ガイドライン2016。ライフサイエンス出版、東京、p 71-77, 2016.
- 3) 厚生労働省：特定健診・特定保健指導について。 <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000161103.html> (2018年11月4日確認)。
- 4) R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org> (2018年11月4日確認)。
- 5) The R Stats Package. Available at: <https://stat.ethz.ch/R-manual/R-devel/library/stats/html/00Index.html> (2018年11月4日確認)。
- 6) Hojsgaard S, Halekoh U, Yan J: Package 'geepack' Version 1.2.1. at: <https://cran.r-project.org/web/packages/geepack/geepack.pdf> (2018年11月4日確認)。
- 7) 厚生労働省：研究に関する指針について <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html> (2018年11月4日確認)。
- 8) Osmond C, Barker DJ, Winter PD, et al: Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 307; 1519-1524, 1993.
- 9) Swanson JM, Entringer S, Buss C, et al: Developmental origins of health and disease: environmental exposures. *Semin Reprod Med* 27; 391-402, 2009.
- 10) Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al: Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 453; 783-787, 2008.
- 11) Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 93; 359-404, 2013.
- 12) Yamakawa-Kobayashi K, Natsume M, Aoki S, et al: The combined effect of the T2DM susceptibility genes is an important risk factor for T2DM in non-obese Japanese: a population based case-control study. *BMC Med Genet* 13; 11, 2012.
- 13) Shimomura H, Sanke T, Ueda K, Hanabusa T, et al: A missense mutation of the muscle glycogen

- synthase gene (M416V) is associated with insulin resistance in the Japanese population. *Diabetologia* 40; 947-952, 1997.
- 14) Tokunaga A, Horikawa Y, Fukuda-Akita E, et al: A Common P2 Promoter Polymorphism of the Hepatocyte Nuclear Factor-4 α Gene Is Associated with Insulin Secretion in Non-Obese Japanese with Type 2 Diabetes. *Endocr J* 55; 999-1004, 2008.
 - 15) Kosaka K, Kuzuya T, Yoshinaga H, et al: A prospective study of health check examinees for the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus: relationship of the incidence of diabetes with the initial insulinogenic index and degree of obesity. *Diabet Med* 13 (Suppl 6); S120-S126, 1996.
 - 16) Alvarsson M, Wajngot A, Cerasi E, et al: K-value and low insulin secretion in a non-obese white population: predicted glucose tolerance after 25 years. *Diabetologia* 48; 2262-2268, 2005.
 - 17) Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med* 165; 777-783, 2005.
 - 18) Rossi R, Origliani G, Modena MG: Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes care* 27; 645-649, 2004.
 - 19) Kim M, Paik JK, Kang R, et al: Increased oxidative stress in normal-weight postmenopausal women with metabolic syndrome compared with metabolically healthy overweight/obese individuals. *Metabolism* 62; 554-560, 2013.
 - 20) Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al: Positive association between high-sensitivity C-reactive protein and incidence of type 2 diabetes mellitus in Japanese workers: 6-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev* 29; 398-405, 2013.
 - 21) Oda E, Aizawa Y: Resting heart rate predicts metabolic syndrome in apparently healthy non-obese Japanese men. *Acta Diabetol* 51; 85-90, 2014.
 - 22) Elsen M, Raschke S, Eckel J: Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *J Endocrinol* 222; R25-38, 2014.

Abstract

**Risk analysis of metabolic abnormalities in non-obese people
– a large-scale health checkup cohort study**

Hiroshi Shimokata¹⁾

Purpose: Aim of this study is to clarify the risk factors of metabolically obese normal weight (MONW) that is non-obesity with metabolic abnormality as hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension.

Methods: Subjects were 32,436 men and 20,705 females who visited a medical examination agency in Nagoya during 5 years from 2009 to 2014. Risk factors of the MONW (two or more metabolic abnormality with hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension despite non-obesity with BMI less than 25 and waist less than the reference value) was examined by longitudinal analysis, focusing on dietary habits, exercise, smoking, drinking alcohol, body fat, body weight change, and sleep.

Results: Weight gain of 10 kg or more from the weight at the age of 20 years, skipping breakfast, alcohol drinking, fast eating, and night snack were the risks of developing metabolic abnormality in non-obese subjects. On the other hand, exercise habits and physical activity reduced the risk of metabolic abnormalities.

Conclusion: Dietary habits, alcohol drinking, and lack of exercise habits and physical activities are important risk factors for non-obese to become metabolic abnormalities. It became clear that correcting lifestyle was important to prevent metabolic abnormalities.

Keywords: Metabolic syndrome, Non-obese, Metabolic abnormality, Life-style, Longitudinal study

1) Graduate School of Nutrition sciences, Nagoya University of Arts and Sciences