

# 肥満小児のインスリン抵抗性獲得における内臓脂肪の影響

三重大学 富樫 健二  
(共同研究者) ますだこども 増田 英成  
クリニック  
三重大学 住田 安弘  
同 勝木 顕  
国立病院機構 神谷 齊  
三重病院

## Sex Difference in Abdominal Fat Distribution and Insulin Resistance in Obese Japanese Children

by

Kenji Togashi, Yasuhiro Sumida, Akira Katsuki

*Mie University*

Hidenari Masuda

*Masuda Kodomo Clinic*

Hitoshi Kamiya

*National Mie Hospital*

### ABSTRACT

It is well known that abdominal visceral fat is closely related to insulin resistance in adult subjects. But few reports have evaluated the relationship between abdominal fat and insulin resistance in obese children using MRI or CT scanning. The purpose of this study was to investigate the sex difference in abdominal fat distribution (AFD) and insulin resistance in obese children. The subjects were 66 obese children (38 boys, and 28 girls) with a mean age of 10.9 years (7-17 years) and a mean relative weight (RW) of 152.9%. Abdominal subcutaneous fat (ASF) and visceral fat (AVF) were measured using L4-L5 CT scanning. The 3-h (Pre, 30, 60, 120, and 180min) oral glucose tolerance

test (OGTT) was performed, and we regarded the insulin area-under-the-curve (AUC) as an index of insulin resistance. There was no significant difference in ASF between boys and girls (253.3 vs 268.0cm<sup>2</sup>), but AVF was significantly larger in boys than in girls (57.8 vs 43.7cm<sup>2</sup>;  $p < 0.05$ ). The insulin AUC was significantly greater in girls than in boys (10652.1 vs 6922.3uU min/ml;  $p < 0.001$ ). The simple correlation of both ASF and AVF with insulin AUC in both sexes was significant. After controlling for the total adiposity (RW) by partial correlation, the relationship between AFD and insulin AUC disappeared in girls, but remained in boys. These data suggest that total body fat, rather than abdominal fat, may be the primary determinant of insulin resistance in girls. On the other hand, in boys the abdominal fat depot, especially AVF, is associated with insulin resistance independent of total body fat level.

## 要 旨

原発性肥満小児66名(男児38名, 女児28名, 平均年齢10.9歳, 平均肥満度52.9%)を対象に, 腹部CT画像より求めた脂肪分布(内臓脂肪面積, 皮下脂肪面積)と経口糖負荷試験より求めたインスリン抵抗性(インスリン曲線下面積)との関係を検討した。肥満男児では肥満女児よりも内臓脂肪蓄積が多く, 既に11歳で性差が認められた。インスリン抵抗性は肥満女児において高く, 思春期における生理的なインスリン抵抗性状態に加え, 体脂肪増加の影響が考えられた。肥満度と年齢を調整した皮下脂肪面積とインスリン抵抗性との偏相関は肥満男児, 女児ともに相関が認められないのに対し, 内臓脂肪面積では肥満男児のみ正の相関関係が認められた。

以上の結果から, 肥満小児におけるインスリン抵抗性の構築には性差が存在し, 肥満男児では内臓脂肪が, また, 肥満女児では体全体の脂肪やその他の因子がインスリン抵抗性に関与していると考えられた。

## 緒 言

平成14年に行われた糖尿病実態調査<sup>1)</sup>では糖

尿病が強く疑われる者と可能性を否定できない予備軍を合わせると約1620万人に達することが報告されており, 平成9年に行われた調査よりも250万人の増加を示している。同様に小児の2型糖尿病患者出現率は肥満小児の出現率増加と相まって1976~80年で0.2人/10万人/年であったものが, 1991~95年では2.0人と急増し<sup>2)</sup>, 今後増加が予想されることから早期の対応が必要とされている。成人肥満領域においてはインスリン抵抗性の基盤として内臓脂肪の関与が明らかとなっているが<sup>3)</sup>, 肥満小児においては対象の特殊性や測定の高難さなどから未解明な部分が多い。これまでの検討において空腹時インスリン値は年齢・肥満度をマッチさせた肥満女児において肥満男児より高値であるのに対し, 内臓脂肪の蓄積量は肥満女児より肥満男児において高値であることが明らかにされていることから<sup>4)</sup>, インスリン抵抗性獲得までの機序が肥満小児男女において異なる可能性が指摘されている。そこで本研究では肥満小児の腹部脂肪分布, 特に内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性との関連を検討することにより, 肥満小児のインスリン抵抗性獲得における内臓脂肪の影響について明らかにすることを目的とした。

## 1. 研究方法

### 1.1 対象

対象は小児適正体格検討委員会の基準<sup>5)</sup>に基づき小児肥満症と診断され、本人および保護者の同意のもと肥満解消を目的として入院治療を行った中～高度原発性肥満小児66名(男児38名, 女児28名, 平均年齢 $10.9 \pm 0.2$ 歳)とした(表1). 研究の遂行においては施設内の倫理委員会にて承認を得た後に行った.

表1 対象児の身体的特性

	全体(n=66)	男児(n=38)	女児(n=28)
年齢(歳)	$10.9 \pm 0.2$	$10.6 \pm 0.3$	$11.4 \pm 0.4$
身長(cm)	$146.9 \pm 1.3$	$146.3 \pm 1.7$	$147.6 \pm 1.9$
体重(kg)	$59.0 \pm 1.6$	$57.1 \pm 1.8$	$61.5 \pm 2.8$
肥満度(%)	$52.9 \pm 2.0$	$51.5 \pm 2.1$	$54.8 \pm 3.7$

Values are means  $\pm$  s.e.

### 1.2 形態測定

形態面として入院直後に身長, 体重, 肥満度を測定・算出した. 肥満度は村田ら<sup>6)</sup>の作成した性別年齢身長別体重表により各々の標準体重を求め, 現在の体重が標準体重に対して何%増加しているかを表す  $[(\text{現在体重} - \text{標準体重}) / \text{標準体重} \times 100]$  の式を用いて算出した.

### 1.3 腹部脂肪分布

腹部の脂肪分布(皮下脂肪面積, 内臓脂肪面積)を検討するため病院所有のCT解析装置(GE横河 High Speed DXI)を用い, 臍高部での腹部断層像撮影を行った. レントゲンフィルムに撮影された臍高部CT画像をイメージスキャナ(Epson GT-9700F)を用いてコンピュータ(Apple社製 Macintosh)へ取り込み, 画像解析ソフト(Fat Scan, N2システム)を用いて皮下脂肪面積, 内臓脂肪面積の定量を行った. CT画像の解析は同一検者が行い, 皮下脂肪面積と内臓脂肪面積の和を総脂肪面積とした.

### 1.4 経口糖負荷試験

肥満小児のインスリン抵抗性を評価するため, 入院後1週間以内に経口糖負荷試験を行った. 負荷前の採血は, 前日の夕食後から測定当日の早朝まで約10時間以上の絶食を保った後に行った. その後, 各児の身長に対する標準体重1kg当り1.75gのグルコースを含むデンプン部分水解物溶液(トレーランG75:清水製薬株)を摂取させ, 負荷後30分, 60分, 120分, 180分にわたり血糖値, インスリン値の変動を観察した. 血糖値は酵素法にて測定し, インスリン値は2抗体法にて測定した. 本研究では経口糖負荷試験より求められた総インスリン分泌面積(インスリン曲線下面積)をインスリン抵抗性の指標とした.

### 1.5 統計処理

統計処理には, 統計解析プログラム StatView5.0(SAS Institute)を用い, 全ての結果は平均値 $\pm$ 標準誤差で表した. 男女間の比較には unpaired t-test を用い, 経口糖負荷試験時の時間経過に伴う有意差検定は paired t-test を用いた. 各パラメータ間の相関解析については Pearson's correlation coefficient test を用いた. また, 相関解析において目的とする2変量以外に影響する変量があった場合, 偏相関解析により調整した. いずれの場合も統計的有意水準は危険率5%未満とした.

## 2. 結果

対象とした肥満小児の平均肥満度は $52.9 \pm 2.0\%$ であり, 男女間に有意差は認められなかった(男児 $51.5 \pm 2.1\%$  vs 女児 $54.8 \pm 3.7\%$ )(表1).

CT画像より求めた腹部の脂肪分布は皮下脂肪面積において男女間に有意差は認められなかったが(男児 $253.3 \pm 10.3\text{cm}^2$  vs 女児 $268.0 \pm 15.8\text{cm}^2$ ), 内臓脂肪面積では肥満男児が肥満女児よりも有意に高値を示した(男児 $57.8 \pm 4.0\text{cm}^2$  vs 女児 $43.7 \pm 3.7\text{cm}^2$ ,  $p < 0.05$ )(図1).

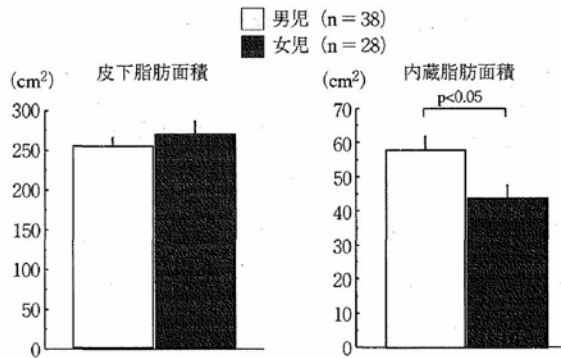


図1 皮下脂肪面積および内臓脂肪面積における性差

経口糖負荷試験時の負荷前採血より空腹時血糖及びインスリン値を検討したところ、空腹時血糖では男女間に有意差が認められないにもかかわらず（男児  $86.8 \pm 1.2$  mg/dl vs 女児  $86.5 \pm 1.4$  mg/dl）、空腹時インスリン値では肥満女児が肥満男児より有意に高値を示した（男児  $10.5 \pm 0.6$   $\mu$ U/ml vs 女児  $15.2 \pm 1.4$   $\mu$ U/ml,  $p < 0.01$ ）（図2）。

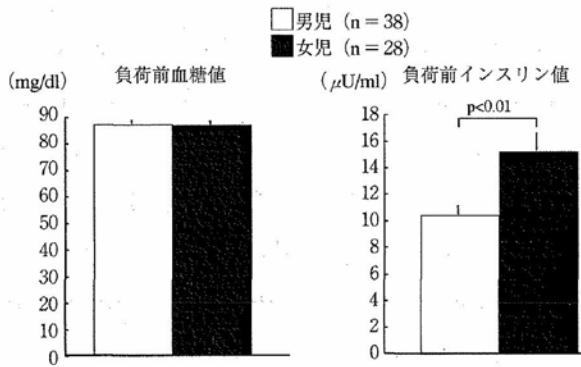


図2 早朝空腹時血糖およびインスリン値の性差

経口糖負荷試験時における血糖値、インスリン値の経時変化を図3に示した。血糖値の推移に

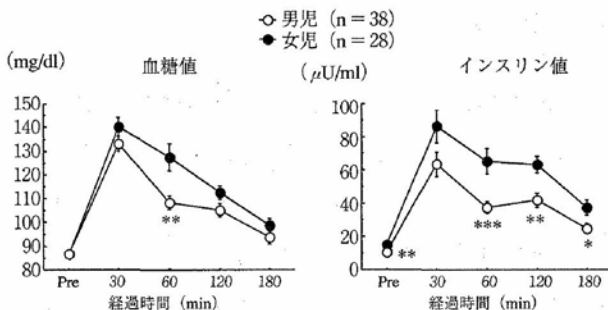


図3 経口糖負荷試験時における血糖値、インスリン値の変動

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$

においては負荷後60分において肥満男児が肥満女児に比べ有意に低値を示したが（男児  $108.3 \pm 2.8$

mg/dl vs 女児  $127.5 \pm 5.7$  mg/dl,  $p < 0.01$ ）、それ以外の採血時間において有意差は認められなかった。経口糖負荷試験時におけるインスリン値は肥満男児に比べ肥満女児で高値傾向を示し、60分後、120分後、180分後において有意差が認められた（60分後：男児  $37.4 \pm 3.5$   $\mu$ U/ml vs 女児  $65.3 \pm 7.3$   $\mu$ U/ml,  $p < 0.001$ , 120分後：男児  $41.7 \pm 4.2$   $\mu$ U/ml vs 女児  $63.0 \pm 5.1$   $\mu$ U/ml,  $p < 0.01$ , 180分後：男児  $24.8 \pm 3.1$   $\mu$ U/ml vs 女児  $37.3 \pm 4.4$   $\mu$ U/ml,  $p < 0.05$ ）。

本研究においてインスリン抵抗性の指標とした経口糖負荷試験時の総インスリン分泌面積は肥満男児に比べ肥満女児で有意に高値を示した（男児  $6992.3 \pm 579.5$   $\mu$ U/ml $\cdot$ min vs 女児  $10652.1 \pm 817.2$   $\mu$ U/ml $\cdot$ min,  $p < 0.01$ ）。

腹部脂肪分布と総インスリン分泌面積との関係を表2に示した。単相関において皮下脂肪面積と

表2 皮下脂肪面積、内臓脂肪面積と総インスリン分泌面積との関連における性差

<単相関>		
	男児 (n=38)	女児 (n=28)
皮下脂肪面積	0.32*	0.47*
内臓脂肪面積	0.46**	0.38*
<偏相関>		
	男児 (n=38)	女児 (n=28)
皮下脂肪面積	0.25	0.24
内臓脂肪面積	0.40*	0.20

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$

総インスリン分泌面積は男女ともに有意な正の相関関係を示し、肥満女児において相関係数は高い傾向が認められた（男児  $r = 0.32$ ,  $p < 0.05$ , 女児  $r = 0.47$ ,  $p < 0.05$ ）。一方、内臓脂肪面積と総インスリン分泌面積も男女ともに有意な正の相関関係を示したが、相関係数は肥満男児において高い傾向を示した（男児  $r = 0.46$ ,  $p < 0.01$ , 女児  $r = 0.38$ ,  $p < 0.05$ ）。年齢および体全体の脂肪量（肥満度）を調整した上で腹部の脂肪分布とインスリン抵抗性との関連を検討するため偏相関解析を行った。その結果、皮下脂肪面積においては男女ともに、また内臓脂肪面積においては肥満女児のみ総イン

スリン分泌面積との相関が認められなくなったのに対し、肥満男児ではこれら調整を行った上でも内臓脂肪面積と総インスリン分泌面積との間に有意な正の相関関係が認められた ( $r = 0.40$ ,  $p < 0.05$ ).

### 3. 考 察

成人期の肥満に伴う内臓脂肪の蓄積はインスリン抵抗性や糖尿病、高脂血症、高血圧症などの代謝病を合併させる原因となり、最終的に心筋梗塞や脳卒中などの致死的心血管系イベントへつながると考えられている<sup>3,7)</sup>。近年、これらの概念はメタボリックシンドロームとして整理され、国内外における診断基準の発表とともに<sup>8)</sup>、予防への機運が高まっている。一方、小児期の肥満は成人肥満へ移行しやすいこと<sup>9)</sup>や、小児の段階で既に生活習慣病を発症することがあること<sup>10)</sup>などから早期の対応が望まれているが、成人肥満の領域に比べ対象の特殊性などから内臓脂肪を含む腹部脂肪分布やインスリン抵抗性などについて十分な検討がなされていない。本研究は、CT画像解析を用いた肥満小児の腹部脂肪分布、特に内臓脂肪の蓄積と、経口糖負荷試験より求めたインスリン抵抗性との関連を検討することにより、肥満小児のインスリン抵抗性獲得における内臓脂肪の影響について明らかにすることを目的とした。

肥満小児の腹部脂肪分布は皮下脂肪面積で大きな性差は認められないものの、内臓脂肪面積では対象児の年齢(11歳)で既に肥満男児が肥満女児を上回っていた。小児適正体格検討委員会の提言<sup>5)</sup>では肥満治療が特に必要となる医学的問題として内臓脂肪面積 $60\text{cm}^2$ 以上をあげているが、本研究においては肥満男児で15名(39.5%)、肥満女児で5名(17.9%)がこの基準を超えていた。男性ホルモンであるアンドロゲンは内臓脂肪の蓄積に深く関与している<sup>11,12)</sup>ことから、肥満男児の思春期に伴う性ホルモンの変化(テストステロ

ンの増加)が内臓脂肪の蓄積を加速させていることが推察された。

小児期の肥満とインスリン抵抗性に関する先行研究では空腹時採血の情報を用いてインスリン値やHOMA-IR、QUICKYによって評価されたものが多く<sup>13,14)</sup>、必要とする時間や侵襲度の問題などから経口糖負荷試験<sup>15)</sup>やインスリンクランプ法<sup>16)</sup>を用いた検討は少ない。本研究では肥満小児に対し経口糖負荷試験を実施した結果、空腹時および糖負荷試験中の血糖値に差は認められないにもかかわらず、インスリン値では肥満男児に対し肥満女児で有意な高値を示し、同程度の肥満度(体全体の脂肪量)であっても肥満女児においてインスリン抵抗性が強いことが明らかとなった。一般に思春期にはインスリン抵抗性が強くなることが知られているが、Moranらは様々な体型の思春期小児357名を対象にInsulin Clampを実施し、タナーステージのT1からT2にかけてインスリン抵抗性は30%程度上昇し、T4からT5といった思春期の終わりにほぼ元の値に戻るといった結果を報告している。この背景として思春期における体脂肪や除脂肪量の増加や成長ホルモン<sup>17)</sup>、IGF-1分泌の増加<sup>18)</sup>などを指摘しており、発育そのものや内分泌環境の変化によってもたらされる生理的な現象であるとしている。この現象は男児にも認められるが特に女児で強いことが報告されており、Minimal Modelを用いて思春期小児のインスリン抵抗性における性差を検討したHoffmanら<sup>19)</sup>は、思春期には女児において男児よりもインスリン感受性が低下しており、それを代償するために膵臓からのインスリン分泌を高め耐糖能を維持していること、また肝でのインスリン抵抗性に性差がなかったことから末梢に原因がある可能性を示唆している。このように非肥満小児でも認められる思春期のインスリン抵抗性は通常思春期の終わりとともに落ち着くが、肥満小児では体脂肪の影響が強いため非肥満小児のようにインスリン

抵抗性が下がらず<sup>20)</sup>、高インスリン血症を長期間持続することにより膵臓が疲弊し2型糖尿病へ移行していく可能性が高いと考えられる。実際、我が国における肥満小児の2型糖尿病罹患率は男児に比べ女児で高いことから<sup>21)</sup>、肥満女児における2型糖尿病への移行を防ぐ上でも早期対応が必要であると考えられた。

肥満小児の腹部脂肪分布と経口糖負荷試験などから得られたインスリン抵抗性の関係について性差を述べた報告は少ない。Brambillaら<sup>22)</sup>は23名の肥満小児を対象にMRIを用いた腹部脂肪分布と経口糖負荷試験より求めたインスリン曲線下面積との関係を検討している。その結果、皮下脂肪面積とインスリン曲線下面積との間に相関は認められなかったが、内臓脂肪面積との間には相関傾向を認めた ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.07$ ) としているが、サンプルサイズの関係もあり性差については述べていない。本研究において単相関では肥満男女とも皮下脂肪面積、内臓脂肪面積とインスリン抵抗性との間に有意な正の相関関係が認められた。一方で腹部脂肪分布とインスリン抵抗性との関係についてより独立した関係をみるために年齢と肥満度を調整した偏相関係数を計算したところ、皮下脂肪面積では肥満男女児とも、また内臓脂肪面積では肥満女児で相関が認められなくなったのに対し、内臓脂肪面積では肥満男児のみインスリン抵抗性と有意な相関関係が維持された。

これらの結果はインスリン抵抗性の構築される機序が肥満男児と肥満女児とでは異なる可能性を示唆しており、肥満男児では従来から報告<sup>23)</sup>されているとおり内臓脂肪がインスリン抵抗性と強く関わるのに対し、肥満女児では内臓脂肪特異的ではなく、体全体の脂肪やその他の要因によってインスリン抵抗性が決定づけられていると考えることができる。小児期のインスリン抵抗性と関わる要因には腹部脂肪分布の他に、思春期のステージ、出生時の体重、身体活動量、食事の因子など

があげられており<sup>24)</sup>、今後、肥満女児のインスリン抵抗性を規定する要因についてより詳細な検討が必要であると考えられた。

#### 4. まとめ

肥満小児を対象に腹部脂肪分布とインスリン抵抗性との関係について検討した。内臓脂肪の蓄積は肥満男児で多く、一方、インスリン抵抗性は肥満女児において高いことが示唆された。肥満男児では内臓脂肪蓄積がインスリン抵抗性を強く規定しているのに対し、肥満女児では内臓脂肪のみならず、体全体の脂肪量や他の因子がインスリン抵抗性構築に関与していることが予想された。

#### 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、ご協力頂きました対象児ならびに保護者の皆様、病院スタッフ、当研究室学生諸氏に感謝の意を表します。また、本研究に対して助成頂きました(財)石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省健康局, 平成14年度糖尿病実態調査報告. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html> (2004)
- 2) Kitagawa, T., Owada, M., Urakami, T., and Yamauchi, K., Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr*, 37, 111-115 (1998)
- 3) Matsuzawa, Y., Shimomura, I., Nakamura, T., Keno, Y., Kotani, K., and Tokunaga, K., Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res*, 3, 187S-194S (1995)
- 4) Togashi, K., Masuda, H., Fujisawa, T., Kawata, Y., and Kamiya, H., Abdominal fat distribution and exercise treatment in obese Japanese children. *Clin Paediatr Endocrinol*, 12, 41-48 (2003)

- 5) Asayama, K., Ozeki, T., Sugihara, S., Ito, K., Okada, T., Tamai, H., Takaya, R., Hanaki, K., and Murata, M., Criteria for medical intervention in obese children: a new definition of 'obesity disease' in Japanese children. *Pediatr Int*, 45, 642-646 (2003)
- 6) 村田光範, 山崎公恵, 井谷昭幸, 稲葉美佐子, 5歳から17歳までの年齢別身長別標準体重表について. *小児保健研究*, 39, 93-96 (1980)
- 7) Seidell, J. C., and Bouchard, C., Visceral fat in relation to health: is it a major culprit or simply an innocent bystander? *Int J Obes*, 21, 626-631 (1997)
- 8) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会, メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌*, 94, 794-809 (2005)
- 9) Togashi, K., Masuda, H., Rankinen, T., Tanaka, S., Bouchard, C., and Kamiya, H., A 12-year follow-up study of treated obese children in Japan. *Int J Obes*, 26, 770-777 (2002)
- 10) Dietz, W. H., Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics*, 101, 518-525 (1998)
- 11) Marin, P., Holmang, S., Jonsson, L., Sjostrom, L., Kvist, H., Holm, G., Lindstedt, G., and Bjorntorp, P., The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes*, 16, 991-997 (1992)
- 12) Tchernof, A., and Despres, J. P., Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. *Horm Metab Res*, 32, 526-536 (2000)
- 13) Shalitin, S., Abrahami, M., Lilos, P., and Phillip, M., Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Int J Obes*, 29, 571-578 (2005)
- 14) 高谷竜三, 井代学, 成山紀子, 川崎康寛, 玉井浩, 岡空圭輔, 徳田正邦, 小國龍也, 小西和孝, 肥満小児のインスリン抵抗性について. *肥満研究*, 8, 173-177 (2002)
- 15) Tresaco, B., Bueno, G., Moreno, L. A., Garagorri, J. M., and Bueno, M., Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem*, 59, 217-223 (2003)
- 16) Moran, A., Jacobs, D. R., Jr., Steinberger, J., Hong, C. P., Prineas, R., Luepker, R., and Sinaiko, A. R., Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*, 48, 2039-2044 (1999)
- 17) Amiel, S. A., Sherwin, R. S., Simonson, D. C., Lauritano, A. A., and Tamborlane, W. V., Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*, 315, 215-219 (1986)
- 18) Cook, J. S., Hoffman, R. P., Stene, M. A., and Hansen, J. R., Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 725-730 (1993)
- 19) Hoffman, R. P., Vicini, P., Sivitz, W. I., and Cobelli, C., Pubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model. *Pediatr Res*, 48, 384-388 (2000)
- 20) Travers, S. H., Jeffers, B. W., Bloch, C. A., Hill, J. O., and Eckel, R. H., Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80, 172-178 (1995)
- 21) 大木由加志, 折茂裕美, 小児の肥満と2型糖尿病. *小児科臨床*, 56, 2375-2381 (2003)
- 22) Brambilla, P., Manzoni, P., Sironi, S., Simone, P., Del, M. A., di, N. B., and Chiumello, G., Peripheral and abdominal adiposity in childhood obesity. *Int J Obes*, 18, 795-800 (1994)
- 23) Goran, M. I., and Gower, B. A., Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*, 70, 149S-156S (1999)
- 24) Goran, M. I., Ball, G. D., and Cruz, M. L., Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 1417-1427 (2003)