

表 3 交代性勤務と虚血性心疾患に関する研究

| 報告者                          | 対照   | 研究デザイン                        | 結果  |
|------------------------------|--|-------------------------------|---|
| Boggild<br>(1999)            | 5424 人男性<br>40-59 歳<br>14 の企業                                | コホート研究<br>22 年<br>IHD 発症      | 交代性勤務者(SW)1.0 (0.9-1.2)<br>主な危険因子を調整  |
| Knutsson<br>(1996)           | 2006 心筋梗塞<br>2642 対照   | 症例対照研究<br>(population based)  | 5 年間の交代性勤務は男性 RR 1.3 (1.1-1.6)<br>女性 RR 1.3 (0.9-1.8)、喫煙と教育で調整  |
| Tankanen<br>(1997)<br>(1998) | 1806 人<br>(564SW)  | コホート研究<br>6 年<br>IHD          | RR 1.4 (1.0-1.9)<br>喫煙、脂質、血圧、肥満、飲酒、仕事のストレス<br>で調整、交代性勤務の期間は調整されず  |
| McNamee<br>(1996)            | 男性肉体労働者<br>467IHD 死亡<br>467 対照                               | Nested 症例対照<br>研究             | SW 始まり 10 年後 RR 0.5 (0.3-0.8)<br>その後 RR 0.9 (0.7-1.2)<br>雇用直後の血圧、喫煙、職位、肥満で調整  |
| Kawachi<br>(1995)            | 79109 女性看護婦<br>42-67 歳<br>60%が SW の経験                        | コホート研究<br>4 年<br>292 CHD      | SW の RR 1.3 (1.0-1.7)<br>6 年未満の SW の RR 1.2 (0.9-1.6)<br>6 年の SW の RR 1.5 (1.1-2.0)<br>危険因子で調整                          |
| Kuntsson<br>(1986)           | 504 人 (製紙工場)<br>394 人 SW                                     | コホート研究<br>15 年<br>43IHD       | RR 1.4(n.s.)<br>20 年まで SW の期間が増加すると IHD のリス<br>も上昇(RR 2.8, 16-20 年)<br>喫煙、年齢で調整   |
| Angersbach<br>(1982)         | 210SW<br>142 日勤労働者<br>41SW 経験者                               | 追跡により罹患率<br>を見た研究             | 会社の診療所での心血管系疾患の訴えに差無  |
| Taylor<br>(1972)             | 男性肉体労働者<br>4188SW (10 年以上)<br>3869 日勤労働者<br>555SW 経験者(6M 以内) | コホート研究<br>444CHD 死<br>一般集団と比較 | 日勤労働者の SMR 0.9 (0.8-1.1)<br>SW の SMR 1.0 (0.9-1.2)<br>SW 経験者の SMR 1.2 (0.9-1.7)<br>60 歳未満の SMR 1.2 (1.0-1.5)<br>年齢のみの調整 |

RR : 相対リスク、ns : 有意差無し、SMR : 標準化死亡比

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
分担研究報告書  
日本人における高感度CRPと内臓脂肪の関連についての研究

主任研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座 教授

研究要旨

目的：欧米人より body mass index (BMI) の低い日本人で C-reactive protein (CRP) と内臓肥満の指標、インスリン抵抗性、頸動脈硬化の関連について検討する。

研究デザイン：横断研究

対象：116人の健康な日本人 (BMI : 15.7 ~ 30.6 kg/m<sup>2</sup>; 15人は 25 ~ 29.9 kg/m<sup>2</sup>, 2人は 30 kg/m<sup>2</sup>以上)。

測定：肥満と内臓脂肪 (身体計測、bioelectrical impedance analysis、腹部 CT)、CRP (high sensitivity)、インスリン抵抗性の指標; interleukin-6 (IL-6)、tissue necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、頸動脈超音波の intima-media thickness (IMT)

結果：単回帰では CRP は肥満の指標に有意に関連していた。年齢、性、喫煙、で調整後、CRP はウエスト周囲径、ウエスト・ヒップ比、内臓脂肪面積といった内臓肥満の指標により関連していた。IL-6 と TNF- $\alpha$  は CRP に関連しなかった。血圧、代謝の指標、CCA-IMT も CRP と関連していた。しかし、年齢、性、喫煙、BMI で調整後は血圧と HDL-コレステロールのみが有意であった。

結論：健康な日本人では、CRP は内臓肥満に関連し、インスリン抵抗性の要素の一部に関連していたが、IL-6 と TNF- $\alpha$  には関連しなかった。

(研究協力者)

西條 泰明 北海道大学大学院医学研究科  
福田 守道 北海道労働保健管理協会  
清田 典宏 北海道労働保健管理協会  
川崎 能道 北海道労働保健管理協会  
宮崎由美子 北海道労働保健管理協会  
檜村 淳子 北海道労働保健管理協会  
千葉 祐子 北海道労働保健管理協会  
永井 文乃 北海道労働保健管理協会  
宮部 敦子 北海道労働保健管理協会

A. 研究目的

C-reactive protein (CRP) は強い心血管系イベントの予測因子なので<sup>1,4</sup>, CRP 上昇のメカニズムは重要である。CRP は主要な急性期蛋白であり、炎症の指標である。脂肪組織は炎症性サイトカインを分泌している (interleukin-6 (IL-6)<sup>5</sup>、tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>6</sup>など)。CRP は IL-6 に主にコントロールされ<sup>7</sup>、

TNF- $\alpha$  も CRP 産生を刺激する<sup>8</sup>。脂肪細胞から約 30% の IL-6 が産生されると健康な Caucasian (mean BMI: 31.8 kg/m<sup>2</sup>, range: 22.3-38.7 kg/m<sup>2</sup>)<sup>9</sup> で報告された。それゆえ健康人の CRP には脂肪細胞が重要と考えられる。

インスリン抵抗性症候群は CRP 上昇と内臓肥満に関連すると報告されている<sup>10-12</sup>。また CRP は BMI とウエスト周囲径に関連する<sup>11-13</sup>。ウエスト周囲径は内臓肥満の簡便な指標である。一方、内臓脂肪を直接 CT で測定する方法が開発され、インスリン抵抗性に関連する<sup>14, 15</sup>。しかしながら CRP と CT で直接区別した内臓脂肪の関連を見た報告はすくない。Lemieux<sup>12</sup>らは CRP と内臓脂肪の関連について Canada の中年男性で BMI も高い集団で報告している。(Mean BMI: 30.3 kg/m<sup>2</sup>, range 21-41 kg/m<sup>2</sup>)。Forouhi らは<sup>16</sup> reported an association

between CRP と内臓脂肪の関連をヨーロッパ人と南アジア人 (London 在住) で比較的高い BMI (mean 25.6 kg/m<sup>2</sup>, range 17-34 kg/m<sup>2</sup>).の集団で報告している。さらに Yamada らは<sup>13</sup>日本人では訪米人に比べかなり CRP が低いことを報告している。一方 CRP は南アジア人でヨーロッパの白人より高いと報告されている<sup>16, 17</sup>。それゆえ、我々はCTで測定した内臓脂肪と CRP について、インスリン抵抗性、脂質、血圧、内頸動脈について健康な日本人で検討した。

## B. 研究方法

職域の健診時に追加のCT検査を希望する方を対象とした。既往歴、喫煙、飲酒、薬物療法、運動習慣について情報を得た。医師に糖尿病や高脂血症、心血管疾患と診断されている人は除外した。

### 測定

身長、体重、ウエスト周囲径、ヒップ周囲径を計測した。血圧は自動血圧計を用いた (USM-700G Si, Ueda Avancer, Tokyo, Japan)。

Bioelectrical impedance analysis により体脂脂肪量を計測した (TBF-110 Body Fat Analyzer : Tanita, Japan)<sup>18</sup>。

血液検査では総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDL コレステロール (HDL-C)、血糖、インスリン、Hemoglobin A1c (HbA1c)、CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  を測定し、Friedewald formula により LDL コレステロール (LDL) は計算した<sup>19</sup>。

インスリン抵抗性の指標として HOMA-R<sup>20</sup> を用いた (HOMA-R = fasting plasma glucose  $\times$  fasting plasma insulin concentrations/405)。

### Computed Tomography (CT)

内臓脂肪と皮下脂肪面積を測定した<sup>21</sup>。

### Carotid Artery Intima-Media Thickness (IMT)

Pignoli ら<sup>22</sup>の方法に従い、分岐から 10 mm 近位部を測定した。

### 統計解析

正規分布でない CRP、TG、インスリン、HOMA-R、IL-6、TNF- $\alpha$  は自然対数変換した。自然対数変換した CRP を BMI、内臓脂肪、ウエスト周囲径の4分位で比較するため ANCOVA を用いた。解析は SPSS software for Windows (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.)を用いた。

(倫理面への配慮)

研究は文書にてインフォームドコンセントを確認しておこなった。また、北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を得ている。

## C. 結果

Table 1 に対象の特徴を示す。BMI は 15.7 から 30.6 kg/m<sup>2</sup> で 15 人が 25 and 29.9 kg/m<sup>2</sup>、2 人が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上であった。CRP は <0.004 から 0.500 mg/dl であった。Fasting insulin は 1.0 から 41.7  $\mu$ U/ml であった。CCA-IMT は 0.30 から 0.95 mm であった。

単回帰分析で CRP は有意に肥満の指標と関連していた (Table 2)。年齢、性、喫煙で調整後も CRP は BMI、ヒップ周囲径、皮下・総脂肪面積、総脂肪%、総脂肪kgよりも、内臓肥満の指標 (ウエスト周囲径、ウエスト・ヒップ比、内臓脂肪面積) により強く関連していた。次に、自然対数変換した CRP を BMI、内臓脂肪、ウエスト周囲径の4分位で比較した (Figure)。

IL-6 と TNF- $\alpha$  は CRP に関連しなかつ

た(standardized regression coefficient; 0.05 and 0.18, respectively)。さらに、肥満の指標にも関連しなかった (data not shown)。

血圧と代謝の指標もまた CRP に有意に関連していた。性、年齢、喫煙、BMI で調整後、収縮期・拡張期血圧と HDL コレステロール(inversely) が CRP と有意に関連していた (Table 3)。

CRP はまた CCA-IMT に有意に関連していた。しかし、性、年齢、喫煙、BMI で調整後、関連はなくなった。

#### D. 考察

CRP は簡便な内臓肥満の指標のウエスト周囲径に関連することが報告されている<sup>11-13</sup>。しかしながら、CRP と CT で直接測定した内臓脂肪の関連に関する報告は少ない。Lemieux<sup>12</sup>らは CRP と内臓脂肪の関連について Canada の中年男性で BMI も高い集団で報告している (Mean BMI: 30.3 kg/m<sup>2</sup>, range 21-41 kg/m<sup>2</sup>)。Forouhi らは<sup>16</sup> reported an association between CRP と内臓脂肪の関連を ヨーロッパ人と南アジア人 (London 在住) で比較的高い BMI (mean 25.6 kg/m<sup>2</sup>, range 17-34 kg/m<sup>2</sup>) の集団で報告している。さらに Yamada らは<sup>13</sup> 日本人では訪米人に比べかなり CRP が低いことを報告している。一方 CRP は南アジア人でヨーロッパの白人より高いと報告されている<sup>16,17</sup>。それゆえ、CRP と簡便なものや直接測定した内臓脂肪との関連について、CRP や BMI の低い日本人集団で検討するのは重要である。この研究では CRP は肥満の指標に関連し、特に BMI、ヒップ周囲径、皮下・総脂肪面積、総脂肪%、総脂肪kgよりも、内臓肥満の指標(ウエスト周囲径、ウエスト・ヒップ比、内臓脂肪面積)により強く関連していた。

脂肪細胞は炎症性サイトカインである IL-6<sup>5</sup>や TNF- $\alpha$ <sup>6</sup> を産生する。CRP は IL-6 に主にコントロールされ<sup>7</sup>、TNF- $\alpha$  も CRP 産生を刺激する<sup>8</sup>。脂肪細胞から約 30% の IL-6 が産生されると健康な Caucasian (mean BMI: 31.8 kg/m<sup>2</sup>, range; 22.3-38.7 kg/m<sup>2</sup>)<sup>9</sup> で報告された。Yudkin らは<sup>10</sup> CRP は IL-6 and TNF- $\alpha$  に肥満のない白人で関連したとし (mean BMI; 25.9  $\pm$  4.5 kg/m<sup>2</sup>, mean age; 59.0  $\pm$  10.9 years)、また Ziccardi らは<sup>23</sup> イタリアの肥満女性で関連したとしている (mean BMI; 37.2  $\pm$  2.2 kg/m<sup>2</sup>, mean age; 35.3  $\pm$  4.8 years)。しかし IL-6 と肥満の指標についての日本人での報告はみあたらない。しかし、日本人女性で TNF- $\alpha$  は BMI、脂肪%、年齢に関連したとの報告がある (mean BMI; 24.5  $\pm$  2.7 kg/m<sup>2</sup>, mean age; 48.3  $\pm$  13.5 years)<sup>24</sup>。また、TNF- $\alpha$  は 60 代で BMI に関連したが (mean BMI; 24.2  $\pm$  1.8 kg/m<sup>2</sup>)、20 代や (mean BMI; 21.9  $\pm$  2.7 kg/m<sup>2</sup>) and 30 から 49 歳 (mean BMI; 22.0  $\pm$  2.7 kg/m<sup>2</sup>)<sup>25</sup> では関連しなかったとしている。この研究では CRP とサイトカインに関連がなかったのは、対象が比較的若く、西洋人より BMI が低いからかもしれない。エネルギー制限と体重減少後にオーストラリアの肥満女性で CRP は減少し (mean BMI; 33.8  $\pm$  0.4 kg/m<sup>2</sup>, mean age; 48.0  $\pm$  4.9 years)<sup>26</sup>、また肥満イタリア女性で、体重減少後に (食事療法、運動、行動カウンセリング、脂肪除去術—26.8%) IL-6 と TNF- $\alpha$  が減少したとしている<sup>23</sup>。一方、オーストリアの女性で手術による減量後に (Swedish adjustable gastric binding) CRP は有意に減少したが、IL-6 と TNF- $\alpha$  は変化がなかったとしてみる (mean BMI; 41.6  $\pm$  5.4 kg/m<sup>2</sup>, mean age; 40.5  $\pm$  9.1 years)<sup>27</sup>。

これは、比較的若い適切な食事や運動を行っている非肥満者では CRP は脂肪量に関連するが、IL-6 や TNF- $\alpha$  にあまり強くコントロールされていないのかもしれない。さらに CRP、サイトカイン、脂肪、食事や運動習慣の関連について、健康な非肥満者で検討する必要がある。

この研究では、単回帰では CRP は他の冠動脈危険因子と関連していたが、年齢、性、喫煙、BMI で調整後 CRP は SBP、DBP、HDL-C (inversely) にのみ関連していた。健康人についての CRP と動脈硬化の危険因子の関連について報告されていて 10-13, 16, 17, 28-30、いくつかの報告は少なくとも性、年齢、BMI で調整して、CRP と insulin<sup>6, 30</sup> や糖尿病<sup>28</sup> の有意な関連について報告している。CRP は糖尿病の予測因子であることが報告されたが<sup>31, 32</sup>、日本人の報告では関連がなかったとしている<sup>13</sup>。比較的若年で BMI の低いこの研究で年齢、性、喫煙、BMI で調整後に CRP と insulin、HOMA-R、TG、TC に関連がなかったのは、インスリン抵抗性は BMI に強く影響を受けているからかもしれない。

単回帰で CRP は有意に CCA-IMT に関連していたが、年齢、性、喫煙、BMI で調整後に関連性は消失した。CRP は頸動脈硬化と関連することが報告されている<sup>11, 33-35</sup>。Hak<sup>11</sup> らは CRP と CCA-IMT の関連名は喫煙者に限定していたとし、Blackburn<sup>34</sup> らは CRP は年齢、BMI、心血管性疾患で調整後に CCA-IMT と関連しなかったとしている。Hashimoto らは<sup>34</sup> 頸動脈プラークの進展は動脈硬化のリスクのある日本人で関連していたとしているが、この研究では BMI で調整していない。CRP は BMI の調整後に CCA-IMT との関連は小さいのかもしれないが、CRP と健康な日本人の

CCA-IMT の関連についてはさらに検討が必要である。

## E. 結論

今回の研究では CRP は有意に内臓脂肪とインスリン抵抗性の構成要素 (BP、HDL-C) と関連していたが、サイトカイン (IL-6、TNF- $\alpha$ ) とは関連していなかった。さらに健康人の CRP、サイトカイン、脂肪、食事・運動習慣の関連について検討が必要である。さらに、超音波による非侵襲的な内臓脂肪の定量化も考案されている<sup>36</sup>。今後、各内臓脂肪量の CRP の標準値を策定したら、CRP 値が動脈硬化で上昇しているのか判断ができるようになるかもしれない。

## 文献

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.

Koenig W, Sund M, Froelich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-242.

Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade

- inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
- Purohit A, Ghilchik MW, Duncan L, Wang DY, Singh A, Walker MM, Reed MJ. Aromatase activity and interleukin-6 production by normal and malignant breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3052-8.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995 ; 95: 2409-15
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990 ; 265: 621-36.
- Warren RS, Starnes HF Jr, Gaborlove JL, Oettgen HF, Brennan MF. The acute metabolic effects of tumor necrosis factor administration in humans. *Arch Surg* 1987; 122: 1396-400.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-200.
- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
- Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, Hofman A, Witteman JC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1986-91.
- Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, Bergeron J, Despres JP. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 961-7.
- Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, Kayaba K, Ishikawa S, Nago N, Nakamura Y, Itoh Y, Kajii E. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population : Jichi Medical

- School Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1183-90.
- Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; 36: 54-9.
- Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, Hennes MI, Wilson CR, Gustafson AB, Kissebah AH. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989; 110: 867-72.
- Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1327-31
- Chambers JC, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, Pepys MB, Kooner JS. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 2001; 104: 145-50.
- Cable A, Nieman DC, Austin M, Hogen E, Utter AC. Validity of leg-to-leg bioelectrical impedance measurement in males. *J Sports Med Phys Fitness* 2001; 41: 411-4
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski, B.A. Naylor, D.F. Treacher and R.C. Turner, Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419
- Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K, Arai T, Kotani K, Funahashi T, Yamashita S, Matsuzawa Y. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 1999; 211: 283-6.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
- Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-9.
- Ito H, Ohshima A, Tsuzuki M, Ohto N, Takao K, Hijii C, Yanagawa M, Ogasawara M, Nishioka K. Association of serum tumour necrosis factor-alpha

with serum low-density lipoprotein-cholesterol and blood pressure in apparently healthy Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 188-92.

Suzuki K, Kobayashi S, Koyama T, Kobayashi K, Inagaki K, Abe Y, Kuriyama K, Shiba K. Relationships between light exercise-induced changes in TNF- $\alpha$  level and serum lipid components. *Health Evaluation and Promotion* 2002; 29: 904-9. (in Japanese)

Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 968-70.

Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Sandhofer A, Weiss H, Nehoda H, Aigner F, Patsch JR. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 659-62.

Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-9.

Wu T, Dorn JP, Donahue RP, Sempos CT, Trevisan M. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 65-71.

Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.

Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Packard CJ, Sattar N. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51: 1596-600.

Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.

Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Rungger G, Egger G, Bonora E, Mitterer M, Muggeo M. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 529-537.

Blackburn R, Giral P, Bruckert E, Andre JM, Gonbert S, Bernard M, Chapman MJ, Turpin G. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1962–1968.

Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001; 104: 63–67.

Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann O Jr, Ajzen S, Ribeiro AB, Zanella MT, Ferreira SR. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk. *Hypertension* 2001; 38(3 Pt 2): 713-7.

F. 健康危険情報  
なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yasuaki Saijo, Norihiro Kiyota, Yoshimichi Kawasaki, Yumiko Miyazaki, Junko Kashimura, Morimichi Fukuda, Reiko Kishi. Relationship between C-reactive Protein and Visceral Adipose Tissue in Apparently Healthy Japanese Subjects. (Submitted)

## 2. 学会発表

西條泰明、岸玲子、清田典宏、川崎能道、宮崎由美子、福田守道:「高感度 CRP と内臓脂肪の関連」、第 73 回日本衛生学会、大分、(2003.3.26-29)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

**Table 1 Characteristics of the Study Subjects**

|  | Male (N=52)         | Female (n=67)       |
|--|---------------------|---------------------|
| Age, y                                       | 40.4 ± 10.7         | 32.3 ± 10.3         |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                       | 22.9 ± 4.3          | 20.1 ± 2.3          |
| West circumference, cm                       | 82.1 ± 8.3          | 66.2 ± 5.6          |
| Hip circumference, cm                        | 94.7 ± 5.7          | 88.2 ± 4.5          |
| West-to-hip ratio                            | 0.87 ± 0.06         | 0.75 ± 0.04         |
| Fat mass, %                                  | 22.7 ± 5.7          | 23.8 ± 4.4          |
| Fat mass, kg                                 | 15.5 ± 5.7          | 12.2 ± 4.0          |
| Adipose tissue accumulation, cm <sup>2</sup> |                     |                     |
| Total  | 161.0 ± 77.0        | 115.0 ± 65.4        |
| Visceral                                     | 54.5 ± 32.1         | 17.3 ± 16.8         |
| Subcutaneous                                 | 106.5 ± 53.7        | 97.7 ± 53.7         |
| SBP, mmHg                                    | 126.8 ± 13.7        | 114.6 ± 11.0        |
| DBP, mmHg                                    | 77.9 ± 10.0         | 67.4 ± 9.8          |
| Cholesterol, mg/dl                           | 196.3 ± 34.5        | 182.8 ± 28.5        |
| Triglycerides, mg/dl                         | 99.5 (66.5-164.0)   | 46.0 (36.0-58.0)    |
| HDL cholesterol, mg/dl                       | 57.2 ± 17.6         | 68.3 ± 14.1         |
| LDL cholesterol, mg/dl                       | 114.9 ± 29.5        | 104.0 ± 26.6        |
| Fasting glucose, mg/dl                       | 102.5 ± 16.5        | 94.5 ± 12.0         |
| Fasting insulin, µU/ml                       | 6.6 (3.3-9.1)       | 4.7 (3.0-6.8)       |
| HOMA-R                                       | 1.8 (0.6-2.4)       | 1.1 (0.7-1.6)       |
| HbA1c, mg/dl                                 | 4.5 ± 0.6           | 4.4 ± 0.4           |
| IL-6, pg/ml                                  | 0.59 (0.27-1.14)    | 0.41 (0.21-0.72)    |
| TNF-α, pg/ml                                 | 0.15 (<0.1-0.27)    | 0.17 (<0.1-0.30)    |
| CRP, mg/dl                                   | 0.052 (0.023-0.090) | 0.010 (0.005-0.024) |
| Smoker, %                                    | 55.8                | 19.4                |
| Mean IMT                                     | 0.55 ± 0.11 (n=49)  | 0.50 ± 0.1 (n=64)   |

Variables are presented as mean ± SD, as median (interquartile range) for skewed variables, or percentage.

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

HOMA-R = fasting plasma glucose × fasting plasma insulin concentrations/405.

**Table 2 Crude and Adjusted Relationships of CRP (log-transformed) Levels to Body Fatness Index**

|   | Crude   |              |         | Adjusted for gender, age<br>and smoking |              |         |
|---|---------|--------------|---------|---|--------------|---------|
|   | $\beta$ | 95%CI        | P       | $\beta$                                 | 95%CI        | P       |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                          | 0.57    | 0.42 to 0.72 | <0.0001 | 0.35                                    | 0.18 to 0.52 | <0.0001 |
| West circumference, cm                          | 0.63    | 0.49 to 0.77 | <0.0001 | 0.46                                    | 0.23 to 0.68 | <0.0001 |
| Hip circumference, cm                           | 0.46    | 0.30 to 0.62 | <0.0001 | 0.23                                    | 0.06 to 0.41 | <0.01   |
| West-to-hip ratio                               | 0.62    | 0.48 to 0.77 | <0.0001 | 0.42                                    | 0.18 to 0.67 | <0.001  |
| Adipose tissue<br>accumulation, cm <sup>2</sup> |         |              |         |   |              |         |
| Total   | 0.54    | 0.38 to 0.69 | <0.0001 | 0.34                                    | 0.18 to 0.59 | <0.0001 |
| Visceral  | 0.62    | 0.47 to 0.76 | <0.0001 | 0.39                                    | 0.17 to 0.62 | <0.001  |
| Subcutaneous                                    | 0.28    | 0.14 to 0.43 | <0.0001 | 0.28                                    | 0.14 to 0.43 | <0.001  |
| Fat mass, %                                     | 0.31    | 0.14 to 0.49 | <0.01   | 0.31                                    | 0.17 to 0.46 | <0.0001 |
| Fat mass, kg                                    | 0.49    | 0.35 to 0.65 | <0.0001 | 0.31                                    | 0.16 to 0.46 | <0.0001 |

$\beta$  indicates standardized regression coefficient.

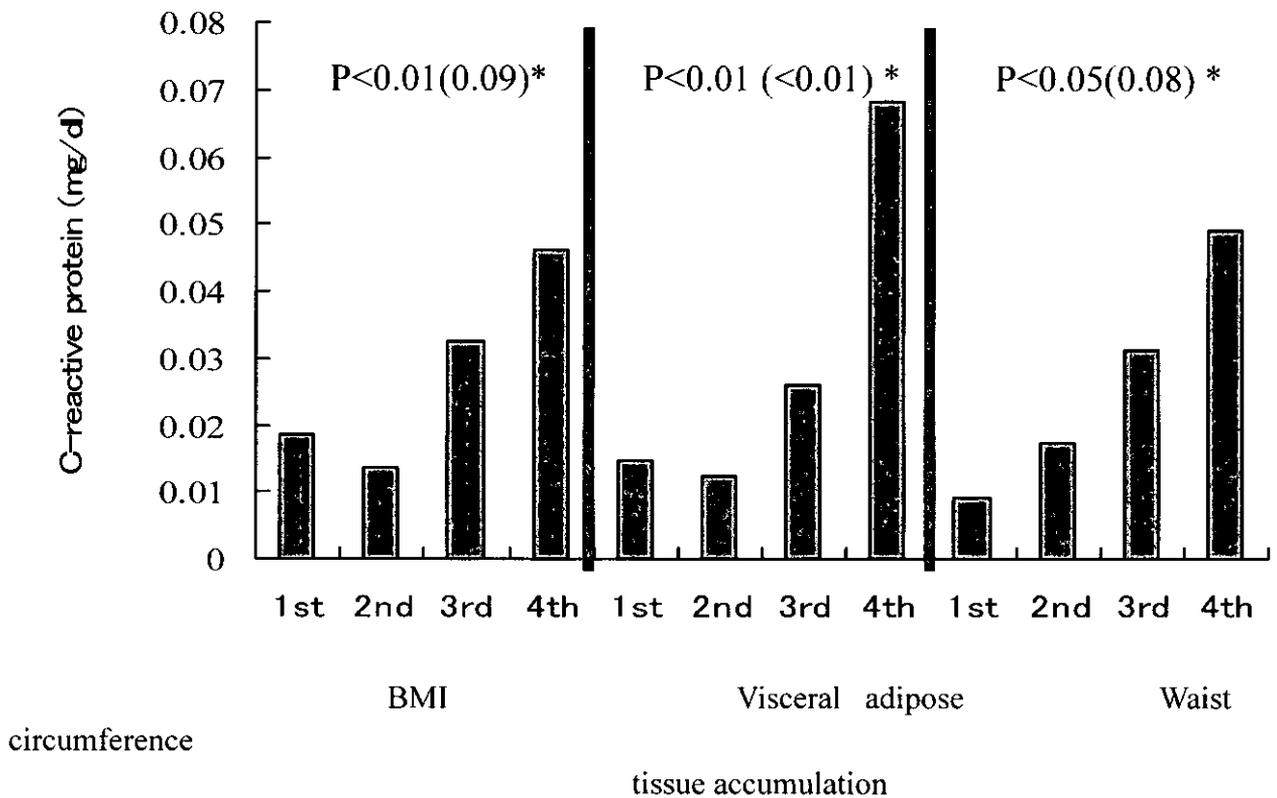
Table 3 Crude and Adjusted Relationship of CRP (log-transformed) Levels to Blood Pressure and Metabolic Variables

|                                | Crude   |                |         | Adjusted for gender, age and smoking, and BMI |                |        |
|--------------------------------|---------|----------------|---------|---|----------------|--------|
|                                | $\beta$ | 95%CI          | P       | $\beta$                                       | 95%CI          | P      |
| SBP, mmHg                      | 0.49    | 0.35 to 0.65   | <0.0001 | 0.22  | 0.06 to 0.37   | <0.01  |
| DBP, mmHg                      | 0.55    | 0.42 to 0.71   | <0.0001 | 0.28  | 0.12 to 0.44   | <0.001 |
| Cholesterol, mg./dl            | 0.20    | 0.02 to 0.38   | <0.05   | -0.11   | -0.26 to 0.05  | 0.18   |
| ln Triglycerides               | 0.46    | 0.29 to 0.62   | <0.0001 | 0.08  | -0.10 to 0.27  | 0.38   |
| HDL cholesterol, mg/dl         | -0.38   | -0.54 to -0.20 | <0.0001 | -0.17   | -0.32 to -0.01 | <0.05  |
| LDL cholesterol, mg/dl         | 0.29    | 0.11 to 0.46   | <0.05   | -0.01   | -0.18 to 0.15  | 0.88   |
| Fasting glucose, mg/dl         | 0.37    | 0.20 to 0.54   | <0.0001 | 0.15  | -0.02 to 0.32  | 0.19   |
| ln Fasting insulin, $\mu$ U/ml | 0.23    | 0.05 to 0.40   | <0.05   | 0.11  | -0.05 to 0.27  | 0.30   |
| ln HOMA-R                      | 0.27    | 0.10 to 0.45   | <0.01   | 0.09  | -0.06 to 0.24  | 0.24   |
| HbA1c, mg/dl                   | 0.31    | 0.14 to 0.49   | <0.01   | 0.06  | -0.10 to 0.23  | 0.45   |

$\beta$  indicates standardized regression coefficient.

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

Figure. Adjusted Geometric Mean Concentrations of CRP Compared among Quartiles of BMI, Visceral Adipose Tissue Accumulation, and Waist Circumference.



Adjusted mean of natural-log-transformed CRP was compared among quartiles of BMI, visceral adipose tissue accumulation, and waist circumference, with ANCOVA where age, gender (male/female) body mass index (BMI), and smoking (yes/no), were taken as covariates. The mean ln CRP was re-transferred to the geometric mean.

\* P Value for difference (P for trend)

主任研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座 教授

#### 研究要旨

1999年10月、FDAが「大豆蛋白質を含む食品が心疾患リスクを低減させる」との健康表示の認可を行ったが、諸外国と比べ日本人の大豆摂取量は多い。ここでは、日本における大豆摂取の現状と循環器疾患との関連について、過去の報告を下に検討を行ったので、報告する。

#### （研究協力者）

西條 泰明 北海道大学大学院医学研究科  
宇津木 恵 北海道大学大学院医学研究科

#### B. 研究方法

イソフラボンと循環器疾患の関連についての文献的な考察を行う。

#### A. 研究目的

1999年10月、FDAが「大豆蛋白質を含む食品が心疾患リスクを低減させる」との健康表示の認可を行ったが、それ以前より循環器疾患の割合が、西欧諸国と比較して、大豆摂取量の多い日本において低いことは、長い間認識されている。

豆類科植物には、多くのイソフラボン誘導体が含まれている。現在、イソフラボンの生活習慣病予防効果については、骨粗鬆症をはじめ、ガン、循環器疾患等の各分野で、世界規模の研究が進められている。中でも、イソフラボンを多く含む大豆を日常的に摂取する日本人は、欧米人に比べて乳癌、前立腺癌、大腸癌による死亡率が少なく、女性の更年期障害も軽いことが分かっている。イソフラボンの働きとしては、①エストロゲン様作用②骨粗鬆症予防③癌細胞増殖抑制効果④循環器疾患予防⑤抗酸化作用⑥糖尿病予防が報告されている。ここでは、イソフラボンと循環器疾患をはじめとする各種疾患予防との関連について、先行研究を用い今後の方向性の検討を行ったので報告する。

#### C. D. 結果と考案

##### 1. イソフラボンの摂取状況

イソフラボンは、フラボノイドの一つとして分類され、植物界での分布はマメ科、バラ科、アヤメ科などでみられる。日常的に摂取する食品素材の中では、大豆が大きな位置を占める。大豆には、ダイゼインやゲニステインなどのイソフラボンを多く含む。イソフラボンは、その構造がエストロゲンと類似しており、弱いエストロゲン活性を示すことから、植物エストロゲン、フェスエストロゲンとも呼ばれている。

日本人のイソフラボンの摂取源について、Wakaiらの調査によると、大豆に多く含まれるダイゼイン、ゲニステインのほぼ90%を豆腐、味噌、納豆、揚げ豆腐で摂取していることが報告されている<sup>1)</sup>。

##### 2. イソフラボンと循環器疾患との関連

まず、*in vivo*における報告についてみると、Kirkらがマウスを用いてアテローム動脈硬化疾患の感受性について研究をおこなっており、イソフラボンがLDL受容体の感受性を活発化させることで、コレステロールの値を低下すると示唆している<sup>2)</sup>。またYamakoshiらがウサギを用いて行った調査では、lowイソフラボン摂取と、highイ

ソフラボンの摂取が各々アテローム動脈硬化疾患に対し与える影響について研究した比較から、高いイソフラボン摂取群においてより HDL 上昇、LDL 低下に効果が見られたと報告している<sup>3)</sup>。

1996年8月アメリカ心臓協会(AHA)が、すべてのアメリカ人を対象に、心血管系疾患のリスクを減少させるための科学的根拠に基づく食事ガイドラインを発表した。それによるとイソフラボンを含む大豆たんぱく質は、LDLコレステロールの減少にはたらくとしている<sup>4)</sup>。また、John らの報告によれば、イソフラボンは LDL コレステロールのレベル低下、HDL コレステロールの増加を行い、循環器疾患予防に働くとしている<sup>5)</sup>。Lichtenstein が行ってレビューでは、人間と対象としたデータはまだ少ないものの、数ある交絡因子を調整した後も血中コレステロールを減少させることから、循環器疾患の減少に関係しているとしている<sup>6)</sup>。teede らは閉経後の女性と男性を対象に、大豆摂取と高血圧、高脂血症との関連についてみており、HDL、LDL において効果はみられたものの動脈そのものへは効果が見られなかったとしている<sup>7)</sup>。

一方、日本においては、Nagata らが調査を行っており、大豆摂取量の多い対象、特に女性において、循環器疾患の死亡率が少ないことから、大豆摂取は循環器疾患予防に働くとしている<sup>8)</sup>。

ところで、年齢別死因順位統計によれば、循環器疾患は、男性と比較し閉経前女性において少なく、その後閉経に合わせて増加し、60歳代後半には、男性との差がなくなる<sup>9)</sup>。閉経後の女性を対象とした循環器疾患とイソフラボン摂取との関連については、日本においては、閉経後におけるエストロゲン補充のためのホルモン補充療法普及率が諸外国に比べてまだ少ないことからも殆どなされておらず、今後更なる検討が

求められよう。

### 3. イソフラボンとその他疾患との関連

イソフラボンと疾患については、主に閉経後女性の、エストロゲン様作用としての関連について、多く研究がなされており、更年期障害予防、骨粗鬆症予防に有効であると種々の報告がなされている。

日本における近年の研究では、Nagata らが一般女性住民を対象に行っており<sup>10-12)</sup>、それによると、更年期障害特有のフラッシュ発症率は、大豆を摂取している対象において有意に少なかったことが報告されている<sup>11)</sup>。また Potter らが行った閉経後の女性を対象に行った、大豆摂取と骨量との関連についてみた調査では、高イソフラボン摂取が骨量減少を予防するとしている<sup>13)</sup>。さらに、Velasquez らの調査では、食餌性イソフラボンが腎不全の予防に働いているとの報告もある<sup>14)</sup>。

### 4. イソフラボン評価指標の開発、妥当性

最後に現在までにおけるイソフラボン摂取や大豆摂取と健康障害について調査した際用いられた指標、及びその妥当性について見ると、まず、諸外国では、Frankenfeld らが food-frequency questionnaire (FFQ) とプラズマイソフラボンを用いた調査を行っており、FFQ が信頼できる指標でありプラズマイソフラボンとの関連も見られたことから、食事摂取を図る上で有用であると報告している<sup>15)</sup>。また、同種の研究は、日本においても Yamamoto らによりなされており、FFQ、食事記録、および血清におけるイソフラボン凝集、尿中イソフラボンの測定を行った結果、尿中イソフラボンと FFQ との間に有意な相関が見られたことから、FFQ は再現性、妥当性があるという報告がなされている<sup>16)</sup>。

## E. 結論

現在、イソフラボンと循環器疾患との関連について多くの報告がみられるようにはなったが、未だその機序や、効果については議論の余地が残る。今後、一般集団を対象とした更なる検討を重ねる必要がある。

## 文献

- 1) Wakai K, Egami I, Kato K. et al : Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutr Cancer* 1999;33(2):139-45
- 2) Kirk EA, Sutherland P, Wang SA, et al : Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice. *J Nutr* 1998 Jun;128(6):954-9
- 3) Yamakoshi J, Piskula MK, Izumi T, et al : Isoflavone aglycone-rich extract without soy protein attenuates atherosclerosis development in cholesterol-fed rabbits. *J Nutr* 2000 Aug;130(8):1887-93
- 4) Krauss RM, Deckelbaum RJ, Ernst N, et al : Dietary guidelines for healthy American adults. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1996 Oct 1;94(7):1795-800
- 5) Erdman JW Jr. : AHA Science Advisory: Soy protein and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA. *Circulation* 2000 Nov 14;102(20):2555-9
- 6) Lichtenstein AH. : Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. *J Nutr* 1998 Oct;128(10):1589-92
- 7) Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, et al : Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jul;86(7):3053-60
- 8) Nagata C. : Ecological study of the association between soy product intake and mortality from cancer and heart disease in Japan. *Int J Epidemiol* 2000 Oct;29(5):832-6
- 9) 国民衛生の動向 厚生統計協会 2002;49(9)
- 10) Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, et al : Association of diet with the onset of menopause in Japanese women. *Am J Epidemiol* 2000 Nov 1;152(9):863-7
- 11) Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, et al : Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 2001 Apr

15:153(8):790-3

- 12) Nagata C, Takatsuka N, Inaba S, et al: Association of diet and other lifestyle with onset of menopause in Japanese women. *Maturitas* 1998 Jun 3;29(2):105-13
- 13) Potter SM, Baum JA, Teng H, et al: Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998 Dec;68(6 Suppl):1375S-1379S
- 14) Velasquez MT, Bhathena SJ: Dietary phytoestrogens: a possible role in renal disease protection. *Am J Kidney Dis* 2001 May;37(5):1056-68
- 15) Frankenfeld CL, Patterson RE, Horner NK, et al: Validation of a soy food-frequency questionnaire and evaluation of correlates of plasma isoflavone concentrations in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003 Mar;77(3):674-80
- 16) Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, et al: Validity and reproducibility of a self-administered food-frequency questionnaire to assess isoflavone intake in a Japanese population in comparison with dietary records and blood and urine isoflavones. *J Nutr* 2001 Oct;131(10):2741-7

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

論文

| 発表者氏名  | 論文タイトル   | 発表誌名                            | 巻号      | ページ         | 出版年  |
|--|--|---------------------------------|---------|-------------|------|
| S. Jesmin, I. Sakuma, Y. Hattori, S. Fujii, A. Kitabatake  | Long-acting calcium channel blocker benidipine suppresses expression of angiogenic growth factors and prevents cardiac remodeling in a Type II diabetic rat model.   | Diabetologia                    | 45(3)   | 402-415     | 2002 |
| Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, Fujii T, Sakuma I, Fukami K, Honda T, Ogawa H, Yamagishi M | Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia. The Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART).  | J Am Coll Cardiol               | 40(2)   | 220-227     | 2001 |
| Jesmin S, Hattori Y, Sakuma I, Mow CN, Kitabatake  | A. Related Articles: Role of ANG II in coronary capillary angiogenesis at the insulin-resistant stage of a NIDDM rat model.  | Am J Physiol Heart Circ Physiol | 283(4)  | H1387-H1397 | 2002 |
| Makino T, Hattori Y, Matsuda N, Onozuka H, Sakuma I, Kitabatake A  | Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade on beta-Adrenoceptor Signaling in Heart Failure Produced by Myocardial Infarction in Rabbits: Reversal of Altered Expression of beta-Adrenoceptor Kinase and Gi alpha. | J Pharmacol Exp Ther            | 304 (1) | 370-9       | 2003 |

| 発表者氏名         | 論文タイトル名  | 発表誌名                        | 巻号     | ページ           | 出版年  |
|---------------|--|-----------------------------|--------|---------------|------|
| 佐久間一郎、北島<br>顕 | 虚血性心疾患診療ガイドラインと<br>高脂血症の取り扱い.                          | The Lipid                   | 13(3)  | 250-259,      | 2002 |
| 佐久間一郎、北島<br>顕 | 危険因子の優先順位をどう考える<br>か.                                  | 臨床と薬物<br>治療                 | 21(5)  | 483-488       | 2002 |
| 佐久間一郎、北島<br>顕 | わが国の循環器疾患の現状と一次<br>予防—「健康日本 21」計画の評価.                  | 血圧                          | 9(5)   | 533-538       | 2002 |
| 佐久間一郎、北島<br>顕 | 虚血性心疾患の一次予防ガイドラ<br>イン.                                 | 内科                          | 89(6)  | 1248-<br>1252 | 2002 |
| 佐久間一郎、北島<br>顕 | 虚血性心疾患の一次予防—新しい<br>ガイドラインをふまえて.                        | 呼吸と循環                       | 50(7)  | 727-734       | 2002 |
| 佐久間一郎、北島<br>顕 | 閉経後女性における心血管イベン<br>ト予防.                                | 臨床婦人科<br>産科                 | 56(11) | 1378-<br>1381 | 2002 |
| 佐久間一郎、北島<br>顕 | 糖尿病における微小循環障害の特<br>徴.                                  | COMPLICA<br>TION—糖尿<br>病と血管 | 7(2)   | 114-117       | 2002 |
| 佐久間一郎、北島<br>顕 | 生活習慣病における What' s New<br>—その臨床応用—、12. ホルモン補<br>充療法の適応. | Progress in<br>Medicine     | 23(1)  | 75-82         | 2003 |
| 岸玲子、西條泰明      | ストレス回避   | 毎日ライフ                       | 33(5)  | 45-47         | 2002 |
| 岸玲子、西條泰明      | 心臓・血管病の危険因子⑩「ストレ<br>ス」                                 | すこやかハ<br>ート                 | 81 巻   | 2-4           | 2002 |

書籍

| 著者氏名      | 論文タイトル名                                 | 書籍全体の編集者名      | 書籍名                 | 出版社名       | 出版地 | 出版年       | ページ       |
|-----------|---|----------------|---------------------|------------|-----|-----------|-----------|
| 佐久間一郎、北島顕 | 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン. 虚血性心疾患のリスクファクターと予防戦略 | 島本和明           | 循環器 New Trend シリーズ5 | メジカルビュー社、  | 東京  | 2003      | pp129-138 |
| 佐久間一郎     | 日本循環器学会・高脂血症診療ガイドライン                    | 山田信博、石橋 俊、代田浩之 | 高脂血症ナビゲーター          | メディカルレビュー社 | 東京  | pp260-263 | 2003      |