

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした
発症機序の解明に関する研究(臨床研究実施チームの整備)

平成 16年度 総括・分担研究報告書

平成 17(2005)年 3 月

主任研究者 友池仁暢
(国立循環器病センター)

目 次

I. 総括研究報告

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化 と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究	1
友池 仁暢	

II. 分担研究報告

1. 虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化 と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究	7
北風 正史	
2. 虚血性心疾患の遺伝要因に関する研究	9
野々木 宏	
3. 吹田市基本健診での生活習慣とメタボリック・シンドロームに関する研究	11
岡山 明	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	21
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	23
-----------------	----

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業
総括研究報告書

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と
分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究（臨床研究実施チームの整備）

主任研究者 友池仁暢 国立循環器病センター病院長

研究要旨：本研究は脳卒中と虚血性心疾患の発症機序に関連する生活習慣、健診・臨床情報、ゲノム多型情報をデータベース化しテーラーメイド医療の基礎を作ることを目的としている。そこで、臨床研究実施チームの整備により以下の研究を実施した。①虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験、②心房細動における脳卒中に関連する遺伝子解析および脳卒中予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究、③変性による大動脈弁狭窄症進展に関連する遺伝子発現解析および進展予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究、④高齢者心不全の治療戦略に関する研究、⑤心筋症・心不全関連遺伝子及び蛋白研究、⑥糖尿病症例におけるインスリン抵抗性改善による心筋梗塞再発予防に関する研究、⑦耐糖能異常症例における食後高血糖改善による心筋梗塞再発予防に関する研究、⑧ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬の心筋保護に関する研究、⑨虚血性心疾患患者の耐糖能障害の病態に関する研究、⑩脳血管障害と虚血性心疾患の遺伝子多型に関する研究、⑪都市部一般住民の生活習慣病と遺伝子多型に関する研究。申請者らが所属する国立循環器病センターでは、多くの臨床研究が平行して行われている。日常診療で十分に説明時間が取れない外来医に代わり、本研究チームが患者説明を行い、文書による承諾を頂くことにより、臨床研究の実施がスムーズに行われるようになった。また次回受診予定などのスケジューリングを行うことにより、検査の取り忘れなどが非常に少なくなり質の高いデータを得ることが可能となった。臨床研究実施チームが整備されたことにより、臨床研究において患者説明と同意文書がスムーズになると同時に、欠損データの排除が容易となったため、データの品質が向上した。本チームの整備で得られた人員の配置などは、今後の研究に大いに役に立つものと考ええる。本研究で得られた実行手順をふまえて他の循環器疾患においても臨床研究を実施していくことが可能であると考えられた。

臨床研究実施チーム(a組)：指導医師：北風政史（国立循環器病センター・部長）、若手医師：新谷泰範、臨床研究協力者：岡田健一郎

臨床研究実施チーム(b組)：指導医師：野々木宏（国立循環器病センター・部長）、若手医師：片岡 有、臨床研究協力者：太田恵子

臨床研究実施チーム(c組)：指導医師：岡

山 明（国立循環器病センター・部長）、若手医師：大澤正樹、臨床研究協力者：小泉 ひとみ

A. 研究目的

脳血管障害と虚血性心疾患を主病とする循環器病の外来患者数、入院患者数は共にがんの倍以上であり、わが国の医療の最重要課題となっている。近年、少子化とともに超高齢

化が加速しており、循環器疾患に抜本的施策の立案は焦眉の問題である。健康日本 21 に示されていることであるが、今確立されるべき処方是一次予防である。具体的な生活習慣の改善指導が第一歩であることは世界的にも共通の認識である。近代化とともに各個人の生活習慣は多様化しており、予防においては医療以上に個人の特性に留意した指導が肝要である。本研究では、脳卒中と虚血性心疾患の発症機序の解明を目的とするが、その理由は両疾患が加齢と関係する動脈硬化性疾患でありながら発症の病態生理が著しく異なる背景は不明であること、成因に差があるとすると各疾患に対する一次予防の具体的事項は当然差があるべきだと考えられるが、それらを明確に示したガイドラインは存在しない等である。両疾患の成立の差を知ることが予防法の確立に必要条件と考え、さらに、指導内容をより定量的かつ個別化できるように調査研究におけるデータベースのプラットフォーム化とデータマイニング法、バイオインフォマティクス、システム・アナリシス等による系統的分析の二点を研究手法の要と位置づけた。また、本研究の個々のデータは個人情報と深く係わるので個人情報保護の立場からのセキュリティの確保と三省の倫理指針の遵守をインフォームド・コンセントの重要性和同列に扱った。

B. 研究方法

老健法に基づく健康診査実施時に受診案内とともに、プラットフォームの基礎データの1つである生活習慣アンケートを送付した。さらに、アンケートの結果と健診との関係についての解析を行い、生活習慣項目の中で、どの項目が健診結果と関連があるのかを解析し

た。一方、循環器病センターを受診する急性期の脳卒中、心筋梗塞患者に対して、入院時と検査・治療時にインフォームド・コンセントを実施し、同意の得られた患者に対して生活習慣アンケート調査を実施した。患者本人からインフォームド・コンセントをとることが困難な場合、親族に説明し代諾者としての同意をとった。遺伝子多型の解析に使用する遺伝子は、入院時検査に合わせて採血、遺伝子を抽出し、TaqMan 法により遺伝子多型を同定した。多型解析とアンケート、診療データを用い、病型別に解析し、遺伝子と循環器疾患との関連(association study)、及び遺伝要因と生活習慣要因との交互作用(gene-gene interaction、gene-environmental interaction)を解析した。

脳卒中と虚血性心疾患の発症の差異を生活習慣、遺伝要因、臨床情報に求め疾患モデルとして解析した。

臨床研究実施チームの整備により、厚生科学研究費「脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究(H16-循環器(生習)-006)」から発展して、以下の研究を実施した。①虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験、②心房細動における脳卒中に関連する遺伝子解析および脳卒中予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究、③変性による大動脈弁狭窄症進展に関連する遺伝子発現解析および進展予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究、④高齢者心不全の治療戦略に関する研究、⑤心筋症・心不全関連遺伝子及び蛋白研究、⑥糖尿病症例におけるインスリン抵抗性改善による心筋梗塞再発予防に関する研究、⑦耐糖能異常症例に

おける食後高血糖改善による心筋梗塞再発予防に関する研究、⑧ヒスタミン H2 受容体拮抗薬の心筋保護に関する研究、⑨虚血性心疾患患者の耐糖能障害の病態に関する研究。

C. 研究結果

臨床研究実施チームの整備により以下の研究を実施することができた。

(1) 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

本研究では心筋梗塞急性期に通常行われている治療に加えて心筋保護効果のある薬剤を急性期・亜急性期に投与することで、心筋梗塞サイズを縮小することが出来るか否かを全国約 100 施設と共同にて大規模臨床試験により明らかとするとともに、最適な心筋梗塞治療の開発を実施した。

(2) 心房細動における脳卒中に関連する遺伝子解析および脳卒中予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究

本研究では、1) スタチン製剤を用いた積極的なコレステロール低下療法は心房細動における脳卒中を抑制するか、その効果を遺伝子多型解析で予測することが出来るか、2) 脳卒中関連遺伝子の遺伝子多型解析により、心房細動における脳卒中を予測することができるかについて多施設共同で大規模無作為試験により検討を試みた。

(3) 変性による大動脈弁狭窄症進展に関連する遺伝子解析および進展予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究

本研究では、1) 動脈硬化関連遺伝子の適伝子多型解析により、変性による大動脈弁狭窄

症の進展を予測することができるか、2) スタチン製剤を用いた積極的なコレステロール低下療法は本症の進展を抑制するか、その効果を伝子多型解析で予測することが出来るか、3) 大動脈弁狭窄症の進展に持続的炎症は関与しているか、スタチン製剤は抗炎症作用を介して本症の進展に影響を与えるか、について多施設共同で大規模無作為試験により検討した。

(4) 高齢者心不全の治療戦略に関する研究

本研究では、新しい統計解析手法（データマイニング）を用いて心不全の治療を最適化し、心不全の生命予後はもとより生活の質を低下させる脳梗塞や心不全による再入院を回避することを検討した。

(5) 心筋症・心不全関連遺伝子及び蛋白研究

高齢者増加による心不全患者の増加は必至である。心不全は原因疾患が多岐にわたり病態が不均一であることから遺伝子解析技術の応用は不可欠である。本研究では発現解析から着手した。

(6) 糖尿病症例におけるインスリン抵抗性改善による心筋梗塞再発予防に関する研究

虚血性心疾患の危険因子としてメタボリックシンドロームと呼ばれる軽度代謝異常症候群に注目が集まっており、なかでも 2 型糖尿病の基礎病態であるインスリン抵抗性はこのメタボリックシンドロームにおいて中心的な役割を果たしているとされている。本研究によって虚血性心疾患の 2 次予防の新しい手法を見出した。

(7) 耐糖能異常症例における食後高血糖改善

による心筋梗塞再発予防に関する研究

耐糖能異常の段階から生活習慣の改善や薬物療法により積極的に介入することで糖尿病への進展を抑制できることが示されており、ひいては虚血性心疾患の発症予防にもつながることが期待される。しかし耐糖能異常是正と虚血性心疾患 2 次予防について検討した大規模研究の報告はなく、今回我々は本研究を通じて食後高血糖改善薬を使用することによる虚血性心疾患 2 次予防効果を多施設共同にて検討した。

(8)ヒスタミン H2 受容体拮抗薬の心筋保護に関する研究

近年基礎的研究では、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬が心保護作用を有する知見が得られているが、臨床的に検討した研究は国内外になく、本研究はかかる心保護作用を臨床的に明らかとすることに着手した。

(9)虚血性心疾患患者の耐糖能障害の病態に関する研究

耐糖能(食後血糖)が動脈硬化進展に及ぼす影響について検討した。2000年4月から2002年6月までに入院した虚血性心疾患 534 症例において、冠動脈造影、75g ブドウ糖負荷試験を施行した。耐糖能障害(IGT)症例では血管径が細く病変長が長い特徴を有し、多変量解析では、食後高血糖が細小血管・びまん性病変の独立した寄与因子であった。糖尿病のみならず IGT 症例においても冠動脈病変の進展が認められ、その予防には食後高血糖の是正が必要であることが明らかにされた。

(10)脳血管障害と虚血性心疾患の遺伝子多型に関する研究

循環器病センターに入院してきた患者にリサーチナースがインフォームドコンセントを行い、遺伝子用採血を実施した。遺伝子採血ご血液検体は匿名化を行い、病型別脳卒中と遺伝子多型との関連性を検討した。ホスホジエステラーゼ 4D、血管系に作用する一酸化窒素合成酵素、酸化ストレスに関与するパラオキシネースや NADPH 酸化酵素 p22phox、高血圧関連の α -アデューシンや G 蛋白 β 3 サブユニットなど計 16 遺伝子、48 多型の解析を施行した。Heme-oxygenase 1 遺伝子のプロモーター領域の T(-413)A の AA 型が心筋梗塞と負相関であった。ABCA1 遺伝子のプロモーター領域の変異と HDL コレステロールと相関があるも、心筋梗塞と関連性はなかった。ApoA1 T84C 変異と HDL コレステロールとの間に極めて強い関連性が認められ、心筋梗塞との関連も見られた。

(11)都市部一般住民の生活習慣病と遺伝子多型に関する研究

脳血管障害と虚血性心疾患の遺伝子多型候補を検索するために、サブクリニカルデータとして、頸部超音波所見と脈波伝播速度を測定し、循環器疾患の関連遺伝子検索として頸部エコー検査を用い、117 SNPs で関連が見られ候補遺伝子多型とした。

(12)都市部一般住民の生活習慣調査に関する研究

生活習慣アンケートを解析し(33,297名)、多食、早食い、不規則な睡眠で、全ての性年齢層でメタボリック・シンドロームと有意な関連を認め、予防のための有効な生活習慣改善指導につながり得る資料となった。

これらの臨床研究遂行のため臨床研究チームが人的資源の不足を補うだけでなく、研究を発展させる上でも、中心的な活動が行えた。

D. 考察

申請者らが所属する国立循環器病センターでは、多くの臨床研究が平行して行われている。日常診療で十分に説明時間が取れない外来医に代わり、本研究チームが患者説明を行い、文書による承諾を頂くことにより、臨床研究の実施がスムーズに行われるようになった。また次回受診予定などのスケジューリングを行うことにより、検査の取り忘れなどが非常に少なくなり質の高いデータを得ることが可能となった。

臨床研究実施チームが整備されたことにより、臨床研究において患者説明と同意文書がスムーズになると同時に、欠損データの排除が容易となったため、データの品質が向上した。本チームの整備で得られた人員の配置などは、今後の研究に大いに役に立つものと考えられる。本研究で得られた実行手順をふまえて他の循環器疾患においても臨床研究を実施していくことが可能であると考えられた。

E. 結論

臨床研究実施チームが整備されたことにより、臨床研究において同意取得時の患者説明がスムーズになると同時に、データの品質が欠損データなどを排除することにより向上した。医学的な知識と臨床研究の流れを十分に理解した臨床研究実施チームの組織化や若手医師の育成は今後の研究を発展させる上で必要不可欠であると考えられる。

F. 健康危険情報

健康を害することは本研究ではないと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表：別紙参照
2. 学会発表：別紙参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

若手医師・協力者活用に要する研究

虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究
分担研究報告書

分担研究者 北風 正史 国立循環器病センター 心臓血管内科

研究協力者 橋村 一彦 国立循環器病センター 心臓血管内科

研究要旨

脳血管障害と虚血性心臓病は我国の3大死因であり、受療率でも悪性新生物の3倍にも及ぶ。また、訪問看護利用者の3人に1人が脳血管疾患で、循環器全体では利用者の過半数にもなり、両疾患の予防が極めて重要である。これらの成因に動脈硬化が関与しているが疾病の発症機序は良く分かっていない。脳血管障害と虚血性心臓病に共通するリスクファクターは世界的に広く認められているが欧米での虚血性心疾患発症率は脳血管障害の数倍であるのに対し、我が国では脳血管障害の方が3倍近く高い。なぜこのような差が生じるのかは未だ解明されていない。本研究は国立循環器病センターでの高いデータ精度を持つ多数の症例と分子疫学を基本にした系統的な解析によって、予防やテーラーメイド医療に役立つ発症機序の解明を行うのが目的である。

A. 研究目的

本研究の第一の目的は脳血管障害と虚血性心疾患について患者のデータベースと地域住民の健診、調査データベースを同じプラットフォームの上に作成する。対象者は三省指針に準拠して登録し、個人情報の管理を行う。第二の目的は地域住民に対応する断面研究と脳血管障害や虚血性心疾患に対応する症例対象研究を、個人の特定を非連結とした地域データベースから厳密な基準で選び、臨床情報、生活習慣、遺伝子、分子情報について対比検討する。第三の目的は、発症機序の解明をデー

タマイニング法、バイオインフォーマティクス、システムアナリシスの多次元から系統的に行い、精度と定量化に優れた効果を得る。これらを実現するために国立循環器病センターの集検部、病院（心臓血管部門、脳血管部門など）、研究所（病因部、栄養疫学）、運営部（調査課）、吹田市医師会が緊密な連携の下に3ヵ年かけて共同研究を実施する。

B. 研究方法

地域住民の生活習慣調査：吹田市の基本健康診査受診予定者に基本健康診査案内とともに生活習慣アンケートを送

付する。受信者には生活習慣アンケートを返却する。生活習慣と基本健診との相関解析を実施する。脳血管障害、虚血性心疾患の遺伝要因と生活習慣要因の交互作用に関する症例対象研究：性年齢階層別に無作為抽出された健診受診者の一部を対象に、インフォームドコンセントを実施し、生活習慣病と遺伝子多型との関係を解析する。今回の目的は脳血管障害と虚血性心疾患に共通する危険因子に対応する血液検査項目、遺伝子多型の項目を選び決定すること。(倫理面への配慮)本研究が対象とする血液サンプル等に付随する国立循環器病センターの個人情報、提供を受けたセンターの個人情報管理者が管理、保護する(連結可能匿名化)。吹田市医師会の基本健康診査と生活習慣アンケートの個人情報は、吹田市個人情報保護条例に遵守して、吹田市医師会の個人情報管理者が管理、保護する。

C. 研究結果

センター脳内科および心臓血管内科より両科に共通するであろう血液検査、遺伝子多型を選択した。生活習慣アンケートを行い食事(エネルギー、脂質、食塩摂取)と身体活動(睡眠、運動)の評価に加えストレス、喫煙、飲酒の面からも解析中である。

D. 考察

本年は3年計画の3年目であり、研究計画の推進、倫理的配慮などの諸手続き、パイロット研究の実施などを行った。また生活習慣アンケートの解析も行った。

E. 結論

国立循環器病センターで治療を受けた虚血性心疾患患者についての臨床情報と遺伝子多型情報のデータベース化を図り、生活習慣の面から、より効果的かつ定量的な予防法を確立するための研究を実施中である。

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

1. 特許取得

現在のところ無し。

2. 実用新案登録

現在のところ無し。

3. その他

特記事項無し。

厚生労働科学研究費（循環器疾患等総合研究事業）
脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化
と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究
分担研究報告書

虚血製心疾患の遺伝要因に関する研究

分担研究者 野々木 宏 国立循環器病センター心臓血管内科
研究協力者 野口 輝夫 国立循環器病センター心臓血管内科

研究要旨：虚血性心疾患の発症機序の解明に系統的に解析し、疾患発症の高リスク者に対する生活習慣改善の具体的な指導のための基本原理を見だし、より効果的かつ定量的な予防のための質の高いテーラーメイド医療を目指すことを目的とする。質の高い臨床情報と遺伝型との解析により循環器疾患の素因遺伝子の同定を試みた。

A. 研究目的

虚血性心疾患の発症機序の解明を、データマイニング法、バイオインフォマティクス、システム・アナリシスの多次元から系統的に行い、両疾患発症の高リスク者に対する生活習慣改善の具体的な指導のための基本原理を見だし、より効果的かつ定量的な予防のための質の高いテーラーメイド医療を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

虚血性心疾患の患者に説明と同意を行い、質の高い臨床情報(生活習慣情報を含む)の収集とデータベース化を行った。これらと遺伝型の分散分析をすることにより循環器疾患の素因遺伝子の同定も行った。虚血性心疾患合併患者の臨床情報として以下の項目との関連を調査した。(項目総数:130)冠動脈危険因子(高血圧、糖尿病、喫煙、肥満、高脂血症)合併の有無、虚血性心疾患との関係(PTCA,ステント、CABG など)、運動耐容能との関係(CPXの諸データ)、予後との関係(入院歴など)、リモデリングとの関係(心カテ、UCG)、生理活性物質との関係(BNP, CNP, angiotensinII など)、再狭窄との関係(投薬、QCA 関連項目)、心エコーによる心室径(超音波診断装置を随用する)、安静時代謝量(呼気ガス代謝モニターを使用する)、冠動脈造影像(画像表示装置を使用する)、呼吸中枢機能(携帯

用パルスオキシメーターを使用する)

C. 研究結果

我々はこれまで以下に示す研究成果を発表してきた。1) 日本人の心筋梗塞の発症に有意に関与する遺伝子多型として、Aldehyde dehydrogenase 2およびGP VIが新たに同定された。一方、欧米で報告されているAngiotensin converting enzyme およびEndothelial nitric oxideの遺伝子多型は日本人の心筋梗塞の発症には関与せず、またABCA1の遺伝子多型は血中HDL cholesterol値とは関連せず、欧米人と日本人では疾患の発症に関わる遺伝子多型が異なることが示唆された。また、2) 日本人の心筋梗塞の発症に lymphotoxin-alfa (LTA) 遺伝子の遺伝子多型が有意に関与していること。第2にconnexin37の遺伝型が心筋梗塞の発症に影響を与えていることが確認された。本年度は、臨床症状のデータベースから、冠攣縮性狭心症と血管の炎症反応(高感度CRP、IL-6)の関連を示唆する結果を得た。

D. 考察および結論

今後もさらに冠攣縮性狭心症と炎症反応との

関連を引き続き検討していく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.Suzuki S, Goto Y, Tsutsumi M, Terashima M, Noguchi T, Yokoya T, Nonogi H. Increased inflammatory markers in patients with vasospastic angina. 2003 第67回日本循環器病学会

2. Iwanaga Y, Ono K, Takagi S, Terashima M, Tsutsumi Y, Mannami T, Yasui N, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Association analysis between polymorphisms of the lymphotoxin-alfa gene and myocardial infarction in Japanese population. Atherosclerosis. 2004; 172:197-198

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

現在のところなし

2.実用新案登録

現在のところなし

3.その他

現在のところなし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究

吹田市基本健診での生活習慣とメタボリック・シンドロームに関する研究

分担研究者：岡山 明・小久保 喜弘（国立循環器病センター循環器病予防検診部）

伊達 ちぐさ（奈良女子大学生活環境学部食物栄養学科）

研究協力者：奈倉 淳子（国立循環器病センター循環器病予防検診部）

研究要旨：平成 16 年度吹田市基本健診で質問票を用いて 30 項目の生活習慣調査を行い、30-89 歳の男性 8,652 人、女性 17,870 人より得た有効回答にもとづき、生活習慣とメタボリック・シンドロームの関連を検討した。30-49 歳、50-69 歳、70-89 歳のすべての年齢層で男女ともに関連を認めた項目は、「他の人より食べる量が多い。」「早食いだである。」「睡眠時間は不規則である。」「立位・歩行状態が 1 日 3 時間未満である。」であり、多変量解析もでこれら 4 項目は独立してメタボリック・シンドロームと関連していた。対象者を 4 項目の該当個数で群分けすると、該当個数の増加とともにメタボリック・シンドロームの有病率は増加していた。該当個数 0 個に対する該当個数 1、2、3、4 個のオッズ比は、男性で 1.20、1.87、2.65、4.68 (95% 信頼区間: 3.11-7.05)、女性で 1.12、1.84、2.84、3.58 (95% 信頼区間: 2.40-5.34) であった(trend-p<0.0001)。

日本都市部の中老年男女で、他の人より食べる量が多く早食いだであり、睡眠時間が不規則で座りがちな生活を送るという生活習慣が、メタボリック・シンドロームと関連していた。これらの生活習慣は、メタボリック・シンドロームの背景要因の中心となっている可能性が考えられた。

A. 研究目的：

近年の生活習慣の変化により、メタボリック・シンドロームの有病率が世界中で増加している。特にアジア人は白人に比べて近代化された生活の影響を受けてメタボリック・シンドロームになりやすいと言われている。メタボリック・シンドロームはインスリン抵抗性と関係しており、肥満、脂質代謝異常、高血圧を伴い、循環器疾患、そして 2 型糖尿病のリスクを増大させる。循環器疾患と 2 型糖尿病を予防するためにはメタボリック・シンドロームの治療が必要であり、生活習慣改善による治療が強く推奨されている。この研究では、日本の都市部

での生活習慣の実態を明らかにし、メタボリック・シンドロームに関連する生活習慣を検討することを目的とした。

B. 研究方法：

対象 平成 16 年度吹田市基本健康診査では、受診予定者約 10 万人に基本健康診査案内とともに生活習慣に関する質問票を送付した。受診者は事前に記入した質問票を基本健康診査実施日に持参して検査を受けた。平成 16 年度吹田市基本健康診査の総受診者約 7 万人のうち 33,297 人から質問票が回収された。また、7 万人のうち 61,879 人は同一の検査機関で血液生化学的検査が行われた。この研究では、質問

表に回答し、同一の検査機関で血液生化学的検査が行われ、かつ研究に必要な検査項目に欠損データのなかった30-89歳の26,534人(男性8,658人、女性17,876人)を対象とした。

質問表 質問項目は、既往歴または治療中の病気と、30項目の生活習慣から構成された。食事の20項目のうち、15項目は記載の内容が自分の状況に該当しているものを選び、4項目は3個の回答選択肢から選び、1項目は4個の回答選択肢から選ぶ形式であった。身体活動の5項目のうち、2項目は4個の回答選択肢から選び、3項目はそれぞれ5、9、10個の回答選択肢から選ぶ形式であった。睡眠の2項目は4個と8個の回答選択肢から選び、ストレスの1項目は4個の回答選択肢から選ぶ形式をとった。

メタボリック・シンドロームの定義 健診には、血圧測定、身長・体重測定、血液検査が含まれていた。血圧は、水銀、または自動血圧計を用いて、座位で3分間安静後に測定した。身長は靴を脱いで、体重は軽衣で測定し、BMIは体重(Kg)/身長²(m²)で計算した。ウエスト周囲長は健診項目には含まれなかった。採血は一晩絶食後に行われた。NCEPATPIIIの基準に準拠して以下の5つの項目のうち、3項目以上を満たすものをメタボリック・シンドロームと定義した。その5項目とは、肥満(body mass index ≥ 25 km/m²)、高血圧(収縮期血圧 ≥ 130 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 85 mmHg)、高中性脂肪血症(中性脂肪 ≥ 150 mg/dl)、低HDL血症(男性:HDL <40 mg/dl、女性:HDL <50 mg/dl)、高血糖(血糖 ≥ 110 mg/dl)であった。

統計解析

メタボリック・シンドロームとその構成因子の有病率を、性・年齢階級別に求めた。

質問項目を2値の変数に変換した。回答選択肢が3個の項目では、「はい」以外の選択肢を結合した。回答選択肢が肯定的と否定的回答2

個ずつを含む4選択肢からなる項目では、肯定、否定別に2群に分けた。回答選択肢が数値を示す場合は、対象者の分布の半数ずつが含まれるように2分した。メタボリック・シンドロームに対するこれらの項目のオッズ比を、ロジスティック回帰モデルを用いて年齢調整し、30-49歳、50-69歳、70-89歳の3つの年齢層に分けて男女別に求めた。性・年齢層別の6群で共通して関連を認めた質問項目を選出した。年齢と選出された項目を男女別にロジスティック回帰モデルに投入し、選出された項目がメタボリック・シンドロームに独立して関連しているかを検討した。選出された質問項目に該当する個数ごとに対象者を群分けし、群ごとのメタボリック・シンドロームの有病率を男女別に求めた。該当個数0個に対する該当個数1、2、3、4個のオッズ比を男女別に求め、該当個数のメタボリック・シンドロームに対する線形傾向をロジスティック回帰モデルを用いて検討した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

(倫理面への配慮) 個人情報とは特定の者が管理することにより、個人情報の管理を徹底した。個人情報や遺伝情報、臨床情報を、独立したコンピューターシステムにより厳重に管理し、匿名化された番号のみによって取り扱った。

C. 研究結果: 表1には、性・年齢階級別の対象者数と、メタボリック・シンドロームおよびその構成因子の有病率を示した。図1では、これらの割合を男性について多重折れ線グラフで示した。高血圧の有病率は年齢とともに増加し、高中性脂肪血症、肥満の有病率は40歳代をピークに年齢とともに減少していた。これらの傾向にともない、メタボリック・シンドロームの割合は30歳代から40歳代にかけて増加した後40歳代をピークにほぼ横ばいとなりながら、減少する傾向にあった。図2では、メタボリック・シンドロームおよびその構成因子の有病率を女性について多重折れ線グラフ

で示した。殆どの構成因子の有病率は年齢とともに増加し、中でも高血圧の有病率は年齢による増加が著しかった。メタボリック・シンドロームの有病率はこれらの構成因子の増加に伴い年齢とともに増加していた。男女ともに、メタボリック・シンドロームの対象者での構成因子の中で高血圧の占める割合は、高齢になるほど高かった（表には示さず）。

表 2 では、30 の質問項目を 2 値の変数に変換するために再構成したものを列挙し、これらの質問項目に肯定的に回答した対象者の割合を男女別に示した。

表 3 では、性・年齢層別に、メタボリック・シンドロームと有意に関連した質問項目を示した。「他の人より食べる量が多い」「早食いである」「睡眠時間は不規則である」の 3 項目は、すべての年齢層で男女ともに関連があった。「立位・歩行時間が 1 日 3 時間未満である」は 30-49 歳の女性以外のすべての群で関連があった。

表 4 では、共通して関連のあった 4 つの質問項目について、その質問に肯定的な回答をした対象者の割合、メタボリック・シンドロームに対する年齢調整オッズ比 (95%信頼区間) を性別・年齢層別に示した。「立位・歩行状態の時間が 1 日 3 時間未満である」は、30-49 歳の女性でも関連する傾向にあった ($p=0.09$)。

図 3 では、表 4 に示した 4 つの質問項目に該当する個数を横軸に、メタボリック・シンドロームの有病率を縦軸にして棒グラフを描いた。男女とも、該当個数が増えるほど、メタボリック・シンドロームの有病率が高くなっていった。該当個数 0 個に対する該当個数 1、2、3、4 個のオッズ比は、男性で 1.20(1.03-1.41)、1.87(1.58-2.20)、2.65(2.14-3.27)、4.68(3.11-7.05)、女性で 1.12(0.99-1.28)、1.84(1.60-2.11)、2.84(2.36-3.41)、3.58(2.40-5.34)であった($\text{trend-}p<0.0001$)。

D. 考察・総論：

我々はこの研究で、「他の人より食べる量が多い」「早食いである」「睡眠時間が不規則である」「立位・歩行状態の時間が少ない」の生活習慣がメタボリック・シンドロームと関連することを見出した。早食いであること、睡眠時間が不規則であることがメタボリック・シンドロームと関連するという知見は、過去の研究では得られていない。

早食いであることがメタボリック・シンドロームと関連することの機序については、いくつかの研究から類推できる。一つには、STOP-NIDDM 研究では、炭水化物の刷子縁からの吸収を遅らせる作用をもつ薬剤であるアカルボースを用いて、炭水化物の吸収を遅らせることは心血管イベントと高血圧のリスクを半減させるという直接的な証拠が得られた。二つ目には、glycaemic index (GI) と glyceic load (GI x 炭水化物) が高いと心筋梗塞のリスクが高まることが Nurses Health Study で示された。三つ目には、負荷後血糖が高いと死亡の相対危険度が高まることが DECODE study や他の複数の大規模前向きコホート研究で示された。これらの結果から、急激な血糖の上昇がメタボリック・シンドロームを引き起こし心血管イベントにつながるという可能性が推察される。また、本研究で、「早食いである」はすべての性・年齢層で、「他の人より食べる量が多い」と関連していた。このことは早食いであると、摂食開始後求心性のシグナルが到達して満腹感を感じる前に多量の食物を摂食してしまい、肥満につながるという可能性が推察される。

睡眠時間が不規則であることについては機序は明らかでない。不規則な睡眠は、70-89 歳の男性以外では「他の人より食べる量が多い」「早食いである」と有意に関連し、「仕事以外に定期的な運動をしていない」という身体活動

の低下を示す項目とはすべての性・年齢層と関連していた(表には示さず)。その一方で、「睡眠時間が短い」「ストレスを感じる」というメタボリック・シンドロームとは関連のみられなかった項目とすべての性・年齢層で関連していた(表には示さず)。これらの結果より、睡眠が不規則であることが食事、運動に関する行動と関連しており、メタボリック・シンドロームにつながるという可能性が考えられる。動物実験では、homozygous circadian Clock mutant mice は日中の食事リズムが減退し、過食で肥満となり、メタボリック・シンドロームに進展したと最近報告された。肥満とサーカディアン・リズムの関連に関して、肥満者では日中の眠気が多く夜間の睡眠が障害される報告があり、サーカディアン・リズムの異常のためと考察されている。生体のリズムが食行動、運動におよぼす影響、そして肥満が生体のリズムに及ぼす影響の双方について、今後さらに検討していく必要がある。

エネルギーの過剰摂取、運動不足とメタボリック・シンドロームとの関連は過去の研究結果と整合性がある。なお、本研究では解析上立位・歩行状態の時間を3時間で区切っているが、もともとの質問表では、立位・歩行状態の時間は0時間から7時間以上の9選択肢により質問されており、その時間とメタボリック・シンドロームの割合は直線的な関連を示していた(データには示さず)。

本研究の利点は都心部で多くの対象者数が得られたことにある。本研究の対象者では、メタボリック・シンドロームの構成因子が世代によって極端に異なっていた。その理由はおそらく老化現象と1970年代以降の日本での急激な経済成長の両方にあるであろう。現在の日本では、老化の影響と生活様式変化の影響の両方が混在し、年齢と生活習慣病との関係が複雑になってしまっているかもしれない。したがって、本研究では対象者数が多いが故に、代謝や生活

習慣の年齢、性による違いを超えて、メタボリック・シンドロームに関連した生活習慣の基本的な行動様式を検出することができた。

都市部から多数の対象者を得ることが出来た理由は、吹田市基本健康審査の全受診対象者に質問表を送付し、吹田市内のすべての医療機関で基本健康診査時に質問表を回収し、同時に同じ臨床検査機関で血液検査を行ったことにある。この方法により平成16年度吹田市基本健康診査受診者約7万人の約4割にあたる26,534人を本研究の対象とすることができた。したがって我国の生活習慣変化の影響を直接的に反映していると考えられる都心部での本研究結果は、今後の日本国民全体のメタボリック・シンドローム予防対策に重要な役割を果たすものと考えられる。

本研究の限界について述べる。一つ目に、断面研究であり生活習慣とメタボリック・シンドロームとの因果関係を明らかにできないことにある。前述の不規則な睡眠時間のほかにも解釈困難な項目があった。「お酒を飲む。」が負の関連を示したことに関しては、少量の飲酒がHDLコレステロールを上昇させる働きがあり、健康のための少量の飲酒を行っている受診者が当地域ではみられている一方、健康状態の悪い受診者が飲酒を控える傾向にあった可能性も否定できない。「洋菓子を月に1回以上食べる。」が負の関連を示したことも、洋菓子の摂取量を正確に把握する自己管理の行き届いた受診者が肯定的に回答した可能性がある一方、健康状態の悪い受診者が洋菓子の摂取を控える傾向にあった可能性も否定できない。

二つ目は、NCEP ATP IIIのメタボリック・シンドロームの基準にはウエスト周囲長が用いられるが吹田市基本健康診査では必須項目ではないのでBMIで代用したことである。2005年4月に我国で定められた基準でも、ウエスト周囲長により判断される腹部肥満があることがメタボリック・シンドローム判定の大

前提となっており、我国の基準にのっとることも出来なかった。三つ目は、質問表の質問が簡素であり、栄養素の詳細な検討ができなかったことにある。米国の NHANES 研究では、炭水化物の摂取がメタボリック・シンドロームと関連していることが見出された。飽和脂肪酸の摂取を抑えるために代用された pure な炭水化物が逆に肥満を引き起こしているといわれている。日本人の肥満の原因は米国人と異なることが予想されるので、米国の研究結果を受け入れるのではなく日本人で詳細な検討を行うことが必要である。

日本都市部の中高年男女で、他の人より食べる量が多く早食いであり、睡眠時間が不規則で座りがちな生活を送るとい生活習慣が、メタボリック・シンドロームと関連していた。これらの生活習慣は、メタボリック・シンドロームの背景要因の中心となっている可能性が考えられた。

表1. 性・年齢階級別メタボリック・シンドロームおよびその構成因子の有病率

	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代	合計
男性							
対象者数(人)	418	504	840	3649	2679	562	8,652
肥満(%)	28	33	32	27	21	13	25
高血圧(%)	26	42	63	70	75	81	68
高血糖(%)	2	6	12	14	13	12	12
低HDL血症(%)	12	10	9	11	13	12	12
高中性脂肪血症(%)	30	39	36	32	24	16	29
メタボリック・シンドローム(%)	11	18	18	18	16	10	16
女性							
対象者数(人)	2,231	2,193	3,450	5,729	3,376	891	17,870
肥満(%)	7	13	16	21	22	19	17
高血圧(%)	7	20	46	62	74	84	50
高血糖(%)	0	1	4	5	7	9	4
低HDL血症(%)	7	8	9	15	18	21	13
高中性脂肪血症(%)	4	7	15	19	20	19	15
メタボリック・シンドローム(%)	2	3	7	12	14	16	9

表2. 質問項目と肯定的回答の割合

	肯定的回答の割合 (%)	
	男性	女性
1. 他の人より食べる量が多い。	15	14
2. 間食を日に3回以上する。	3	5
3. めん類の汁を飲む。	49	28
4. 味のついたおかずや漬物にしょうゆやソースをかける。	28	11
5. 牛乳は濃厚なものをよく飲む。	13	11
6. 外食（社員食堂は除く、出前は含む）は月に1回以上する。	60	53
7. 出来合いのお惣菜、ご飯もの、弁当などを週1回以上食べる。	41	31
8. 揚げもの、炒めものを日に1回以上食べる。	18	16
9. 漬物や佃煮を週3回以上食べる。	57	50
10. 果物を日に1回以上食べる。	51	50
11. ばら肉、しもふり肉、ミンチ肉（ハンバーグを含む）を日に1回以上食べる。	5	5
12. ハム、ソーセージ、ベーコンを週に1回以上食べる。	43	42
13. 洋菓子（ケーキ、シュークリーム、クッキーなど）を月1回以上食べる。	47	63
14. 甘い飲料（砂糖を入れたコーヒー、紅茶を含む）を日に3回以上飲む。	14	9
15. 卵をほぼ毎日1個以上食べる。	29	19
16. 夕食を7時以降にとる。	53	54
17. 欠食（食事を抜く）することがある。	8	7
18. 食事をとるのがはやい（早食いである）。	35	33
19. ビタミン剤を利用している。	24	28
20. 健康補助食品（サプリメント）を利用している。	19	27
21. タバコを吸う。	30	9
22. お酒を飲む。	69	33
23. 睡眠時間（昼寝を含む）は7時間未満である。	43	54
24. 立位・歩行状態の時間は1日3時間未満である。	60	43
25. 重い（10Kg以上）肉体作業の時間はない。	68	79
26. 短い距離（徒歩10分）でも車を利用する。	31	25
27. 階段とエレベータがあり3階まで昇としたら階段を利用する割合は4割未満である。	46	49
28. 仕事以外で定期的な運動をしている。	42	51
29. 睡眠時間は規則正しくない。	16	18
30. 現在ストレスを感じている。	46	66

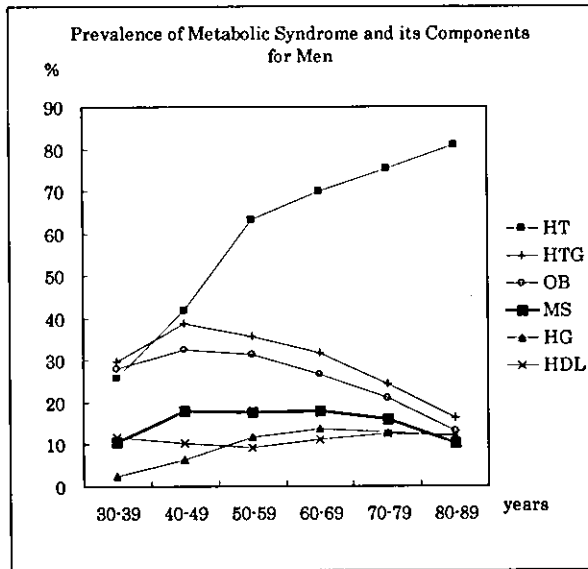


図 1. メタボリック・シンドロームおよびその構成因子の有病率男性。

HT, hypertension; HTG, hypertriglyceridemia; OB, obesity; HDL, low HDL; MS, metabolic syndrome; HG, hyperglycemia

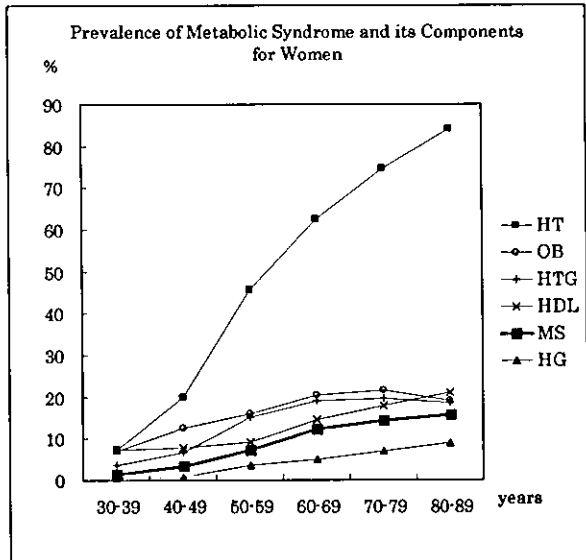


図 2. メタボリック・シンドロームおよびその構成因子の有病率女性。

HT, hypertension; OB, obesity; HTG, hypertriglyceridemia; HDL, low HDL; MS, metabolic syndrome; HG, hyperglycemia.

表3. メタボリック・シンドロームと関連した項目

性別	男性			女性			
	年齢 (歳)	30	50	70	30	50	70
1. 食べる量		○	○	○	○	○	○
2. 間食				○	○	○	○
3. めん類汁		○			○	○	
4. しょうゆ		○				○	
5. 濃厚な牛乳			○		○		
6. 外食			○		○		
7. 出来合いの惣菜		○			○		
9. 漬物や佃煮					○		
10. 果物			◎		◎		
11. ばら肉					○		○
12. ハム					○		
13. 洋菓子					◎		◎
15. 卵		○	○		○		
16. 夕食					○		
17. 欠食					○		
18. 早食い		○	○	○	○	○	○
19. ビタミン剤			○				○
21. タバコ					○		
22. お酒			◎	◎		◎	◎
24. 歩行時間		○	○	○		○	○
26. 短い距離で車			○	○		○	○
27. 階段の利用		○	○	○		○	○
28. 定期的運動			○	○		○	○
29. 睡眠不規則		○	○	○	○	○	○

○：正の関連、◎：負の関連。
年齢は各群の下限年齢を示した。