

Table 1. Median comparison of crude daily nutrients between two FFQs and the 24HRs (n=118).

Nutrients	Median (25-75th percentile)			Median percentage of difference	
	FFQ1	FFQ2	24HRs	FFQ1 vs FFQ2 ^a	FFQ1 vs 24HRs ^b
Energy (kJ)	8238 (6728, 10159)	8546 (6426, 9690)	7735 (6560, 8821)	-1 ***	7 ***
Protein (g)	84.9 (65.5, 102.0)	85.2 (68.1, 99.4)	76.2 (62.4, 89.4)	1 ***	9 ***
Lipid (g)	53.0 (41.5, 68.2)	54.1 (41.7, 63.0)	51.0 (41.0, 60.6)	0 ***	3 ***
Carbohydrate (g)	279.0 (215.6, 341.5)	286.9 (215.1, 353.7)	267.5 (218.7, 320.3)	0 ***	2 ***
Fiber (g)	8.6 (6.4, 11.4)	8.7 (6.7, 12.1)	7.0 (5.6, 9.5)	0 ***	20 ***
Retinol (mcg)	393.4 (217.4, 622.0)	397.8 (267.5, 572.9)	317.7 (143.3, 499.8)	4 ***	31 **
Caroten (mcg)	5373 (3424, 7259)	5085 (3618, 6974)	3069 (2083, 5048)	-2 ***	55 *
Vitamin B ₁ (mg)	1.38 (1.07, 1.73)	1.44 (1.07, 1.66)	1.23 (0.96, 1.46)	2 ***	17 ***
Vitamin B ₂ (mg)	1.21 (0.94, 1.64)	1.24 (0.97, 1.55)	0.86 (0.73, 1.19)	0 ***	34 ***
Vitamin C (mg)	144.8 (101.5, 213.3)	143.5 (104.1, 208.4)	91.1 (66.0, 137.0)	-1 ***	50 **
Calcium (mg)	900 (644, 1194)	861 (657, 1203)	562 (437, 787)	-2 ***	53 *
Iron (mg)	18.7 (14.7, 24.1)	19.6 (15.5, 24.2)	14.9 (11.8, 18.1)	1 ***	36 ***
Potassium (mg)	2701 (2169, 3578)	2727 (2148, 3286)	2117 (1743, 2522)	0 ***	34 ***

^a (FFQ1-FFQ2)/FFQ1.

^b (FFQ1-24HRs)/24HRs.

Significantly different, paired t-test: *, P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001

Table 2. Pearson and Spearman correlation coefficients, percentages of subjects classified into the same and opposite thirds of intake, and weighted kappa (Kw) from the FFQ1 and FFQ2 (n=118).

	Pearson ^a		Spearman		Percentage classified in ^b		Kw
	Unadjusted	Energy-adjusted ^b	Unadjusted	Energy-adjusted ^b	Same third	Opposite third	
Energy	0.86	-	0.75	-	72	3	0.58
Protein	0.83	0.61	0.67	0.48	68	3	0.53
Lipid	0.81	0.70	0.67	0.58	62	1	0.42
Carbohydrate	0.86	0.68	0.76	0.47	68	2	0.51
Fiber	0.86	0.86	0.67	0.72	74	2	0.62
Retinol	0.62	0.56	0.63	0.59	70	4	0.55
Caroten	0.82	0.85	0.59	0.55	69	0	0.54
Vitamin B ₁	0.81	0.67	0.66	0.60	67	3	0.50
Vitamin B ₂	0.91	0.88	0.68	0.63	73	0	0.59
Vitamin C	0.87	0.86	0.69	0.70	71	0	0.56
Calcium	0.87	0.81	0.65	0.66	66	0	0.49
Iron	0.85	0.73	0.72	0.59	68	3	0.51
Potassium	0.90	0.89	0.69	0.60	77	1	0.65

^a Nutrient values were log-transformed to improve normality.

^b Nutrient intake were adjusted for energy intake by residual method.

Table 3. Pearson and Spearman correlation coefficients, percentages of subjects classified into the same and opposite thirds of intake, and weighted kappa (Kw) from the 24HRs and FFQ1 (n=118).

	Pearson ^a		Spearman		Percentage classified in ^b		Kw
	Unadjusted	Energy-adjusted ^b	Unadjusted	Energy-adjusted ^b	Same third	Opposite third	
Energy	0.70	-	0.70	-	59	3	0.38
Protein	0.57	0.32	0.57	0.32	59	7	0.29
Lipid	0.38	0.20	0.38	0.20	42	9	0.15
Carbohydrate	0.73	0.26	0.68	0.26	62	1	0.44
Fiber	0.41	0.40	0.41	0.40	48	9	0.22
Retinol	0.45	0.45	0.45	0.45	53	11	0.29
Caroten	0.25	0.26	0.25	0.26	42	11	0.13
Vitamin B ₁	0.49	0.38	0.49	0.32	51	9	0.27
Vitamin B ₂	0.36	0.29	0.42	0.29	47	9	0.21
Vitamin C	0.38	0.31	0.38	0.34	49	10	0.23
Calcium	0.33	0.16	0.33	0.16	44	12	0.17
Iron	0.44	0.25	0.46	0.25	47	9	0.21
Potassium	0.46	0.31	0.46	0.26	48	9	0.22

^a Nutrient values were log-transformed to improve normality.

^b Nutrient intake were adjusted for energy intake by residual method.

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者	書籍名	出版社 名	出版地	出版年	ページ
Nhung BT, Khan NC, Hop LT, Lam NT, Khanh NL, Lien DT, Nakamori M, Hien VT, Kassu A, Yamamoto S.	Resting Metabolic Rate of Older Vietnamese ベトナムの高齢者の基礎代謝		Ann Nutr Metab			2007	51:7-13
Pei-Ying Lin, Bui Thi Nhung, Nguyen Cong Khan, Nobuko Sarukura, Daisuke Kuni, Tohru Sakai, Afework Kassu and Shigeru Yamamoto	Effect of Vietnamese Common Diet on Postprandial Blood Glucose Level in Adult Females ベトナムの米の多すぎる食事が血糖値に及ぼす影響に関する研究。 たん		JNSV			2007	(in press)
Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Miao S, Suzuki E, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N.	Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. 糖尿病患者の喫煙が健康への影響		Diabetes Care.			2007	In press

Afework Kassu, Berhanu Andualem, Nguyen Van Nhien Masayo Nakamori, Takeshi Nishikawa Shigeru Yamamoto, Fusao Ota	Vitamin A deficiency in patients with diarrhea and HIV infection in Ethiopia,	<i>Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition</i>	2007	In press
Nhung BT, Khan NC, Hop LT, Lam NT, Khanh NL, Lien DT, Nakamori M, Hien VT, Kassu A, Yamamoto S	.Resting metabolic rate of Vietnamese adolescents. 思春期のベトナム人の基礎代謝量	<i>Eur J Clin Nutr.</i>	2007	In press
Binh TQ, Shinka T, Khan NC, Hien VT, Lam NT, Mai le B, Nakano T, Sei M, Yamamoto S, Nakamori M, Nakahori Y.	Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and lifestyle factors with calcaneal quantitative ultrasound and osteoporosis in postmenopausal Vietnamese women.	<i>J Hum Genet.</i>	2006	1022-9.
Afework Kassu, Nguyen Van Nhien, Masayo Nakamori, Ermias Diro, Belete Ayele, Getahun Mengistu, Yared Wondmikun, Takeshi Nishikawa, Shigeru Yamamoto, Fusao Otam.	Serum retinol levels among HIV infected and uninfected tuberculosis patients in Gondar, Ethiopia.	<i>Nutrition Reseach</i>	2007	86-91.
Son le NT, K Kusama, S Yamamoto	A community-based picture of Type 2 diabetes mellitus un Vietnam. 総説	J Thromb Atheroscler	2006.	13:16-20
草間かおる、トラン・テイ・ミン・ハン、レ・グエン・チュン・ドック・シヨン、吉池信男、グエン・テイ・キム・フン、山本茂	ベトナム・ホーチミン市における身体活動調査質問票(PAQ)の再現性および妥当性の検討	第59回日本栄養・食糧学会大会講演集 (東京農業大学)	2006 平 17.5.13	p.164
BT Nhung, NC Khan, LT Hop, DK Lien, LNT Duc	FAO/WHO/UNU equations overestimate resting metabolic	<i>Eur J Clin Nutr</i>	2006	1099-104

Son, VTT Hien, M Nakamori, D Kunii, T Sakai, and S Yamamoto. HH Khoi	rate in Vietnamese adult. エネルギー一代謝							
Son le NT, Kunii D, Hung NT, Sakai T, Yamamoto S:	The metabolic syndrome: prevalence and risk factors in the urban population of Ho Chi Minh City. メタボリック・シンドローム	Diabetes Res Clin Pract.	2005	67:243-250				
Duc Son le NT, Hanh TT, Kusama K, Kunii D, Sakai T, Hung NT, Yamamoto S	.:Anthropometric characteristics, dietary patterns and risk of type 2 diabetes mellitus in Vietnam. 糖尿病者の食事、体位	J Am Coll Nutr.	2005	24:229-34.				
Kusama K, Duc Son LENT, Hanh TTM, Takahashi K, Hung NTK, Yoshiike N and Yamamoto S.	Reproducibility and validity of a quantitative food frequency questionnaire among Vietnamese in Ho Chi Minh City. あらたな栄養調査方法の開発	J Am Coll Nutr.	2005	24:466-473				
Amalia Veronica Irei,; Keiko Takahashi, , Le Nguyen Trung Duc Son,; Pham Thi Ngan Ha,; Nguyen Thi Kim Hung,; Daisuke Kunii; Tohru Saka; Teruyoshi Matoba,; Shigeru Yamamoto	Obesity increases the risk of allergy in Vietnamese adolescents. 肥満とアレルギー	Eur J Clin Nutr	2005.	59:571-577				
Vu Thi Thu Hien, Nguyen Cong Khan, Nguyen Thi Lam, Le Bach Mai, Le Nguyen Trung Duc Son, Bui Thi Nhung, Masayo Nakamori, Daisuke Kunii, Tohru Sakai, and Shigeru Yamamoto.	The prevalence of osteoporosis and related factors in Vietnamese adult women. 骨粗鬆症	Am J Epidemiol,	2005.	161:824-830				

草間おる、レ・グエン・チュン・ドク・シヨン、トラン・テイ・ミン・ハン、國井大輔、グエン・テイ・キム・ファン、山本茂	ベトナム・ホーチミン市における食物摂取頻度調査票(FFQ)の再現性および妥当性の検討	第58回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集(東北大学)	2004 平 16.5.22	p.75
Le Nguyen Trung Duc Son, Kaoru Kusama, Nguyen Thi Kim Hung, Tran Thi Hong Loan, Nguyen Van Chuyen, Daisuke Kunii, Tohru Sakai, Shigeru Yamamoto.	Prevalence and risk factors for Diabetes in Ho Chi Minh City, Vietnam. 糖尿病の要因	Diabet Med	2004	21, 371-376
Le Nguyen Trung Duc Son, Hoang Anh Vu, Yoko Ichikawa, Daisuke Kunii, Tohru Sakai, Nguyen Thi Kim Hung, Shigeru Yamamoto	.Agreement of body weight, body fat percentage values between two body composition analyzers. フィードでの体脂肪測定法の信頼性	Nutrition Research	2003	23, 1489-1494
Le Nguyen TD, Tran TM, Kusama K, Ichikawa Y, Nguyen TK, Yamamoto S,	Vietnamese type 2 diabetic subjects with normal BMI but high body fat, 糖尿病者の BMI と体脂肪率	Diabetes Care.	2003	26, 1946-1947
To Quyen D, Irei AV, Sato Y, Ota F, Fujimaki Y, Sakai T, Kunii D, Cong Khan N, Yamamoto S:	Nutritional factors, parasite infection and allergy in rural and suburban Vietnamese school children. 寄生虫とアレルギー	J Med Invest	2004.	51,171-177
Irei AV, Sato Y, Lin TL, Wantg MF, Chan YC, Hung NTK, Kunii D, Sakai T, Kaneda M and Yamamoto S.	Overweight is associated with allergy in school children of Taiwan and Vietnam but not in Japan. 肥満とアレルギーに関する日本、ベトナム、台湾での比較	J Med Invest	2005.	52:33-40

Hanh TTM, Yoshimura Y, Takahashi K, Kusama K, Chuyen NV, Hung NTK and Yamamoto S..	Nutrition survey software 'Vietnam EIYOKUN'. 概要)ベトナムの食事調査および評価を行うためのソフトウェア「Vietnam EIYOKUN」は Microsoft Excel アドインソフトで開発したので、日本語および英語の Windows を OS とするコンピュータで使用できる。また、食品名にはベトナム語と英語の併記により、アジア他国での使用を可能にした。このソフトの開発により調査データの精度の向上および標準化がされ、多くの専門家が利用できる。	Child Nutrition Center of Ho Chi Min City	Nha Xuat Ban Thanh Publis hing House,	Ho Chi Minh City, Vietnam	2004	CD-RO M : 1 冊 枚、 B4 子 : B4 版、 109 頁
草間かおる、高橋啓子、國井大輔、酒井徹、吉村幸雄、山本茂	ベトナム・ホーチミン市における食事評価ソフトウェア エクセル栄養君 (Vietnam EIYOKUN) の開発		第50回日本栄養改善学会学術総会講演集 (川崎医療福祉大学)		2004 平 15.10.18	p.369
Day RS, Nakamori M, Yamamoto S.	Recommendations to develop an intervention for Japanese youth on weight management. ボディイメージに関する研究		J Med Invest		2004.	51,154-162
Minh Kieu NT, Yasugi E, Kim hung NT, Kido T, Kondo K, Yamamoto S,	Van Chuyen N, Oshima M: Serum fatty acids, lipoprotein(a) and apolipoprotein profiles of middle-aged men and women in South Vietnam, 各種脂質の状況		Asia Pacific J Clin Nutr,		2002;	II: 112-116
Child Nutrition Center of Ho Chi Min City	Portion Size of 400 Vietnam Meals 栄養調査用に開発したベトナム食品・料理の成分表	Child Nutrition Center of Ho Chi Min City	Nha Xuat Ban Hoc,	Hanoi, Vietnam	2001	; 292

Hanh, T. T. M., Komatsu, T., Nguyen, Thi, K. H., Nguyen, Van, C., Yoshimura, Y., Tien, G. P., <u>Yamamoto, S.</u> :	Nutritional Status of Middle-aged Viethamese in Ho Chi Minh City, 中年の栄養状態		<i>J. Am. Coll. Nutr.</i> ,			2001;	20(6): 616-22
Tran, T. M., Komatsu, T., Nguyen, V. C., Yoshimura, Y., Takahashi, K., Wariishi, M., Sakai, T., <u>Yamamoto, S.</u> :	:Blood Pressure, Serum Cholesterol Concentration and their Related Factors in Urban and Rural Elderly of Ho Chi Minh City, 血圧、血清コレステロール濃度		<i>J. Nutr. Vitaminol., Sci.</i>			2001;	47: 147-155
Guyen, T. L. A., Tran, T. D., So, T. K. L., Ha, H. K., Nguyen, V. C., <u>Yamamoto, S.</u> :	Food Intake and Lipid Status of Three Viethamese Populations with Different Incomes, 食事調査		<i>J. Nutr. Vitaminol., Sci.</i>			2001	47: 64-68
Rosalia Noromor Yabao1, Charmaine A. Duante2, Milanita Lucas3, Corazon VC Barba2, Felicidad V. Velandria2, Shigeru Yamamoto,	Prevalence of Dental Caries and Sugar Consumption among 6-12 years old School Children in La Trinidad, Benguet, Philippines		Eur J Clin Nutr			2005	59: 1429-1438
Dang S, Yan H, Yamamoto S, Wang X, Zeng L.	Feeding practice among younger Tibetan children living at high altitudes.		Eur J Clin Nutr.;			2005	59(9):1022-9.
Dang S, Yan H, Yamamoto S, Zeng L.	Poor nutritional status of younger Tibetan children living at high altitudes.		Eur J Clin Nutr58,			2004	938-946
National Institute of Nutrition, Hanoi:	Nutritive Composition Table of Viethamese Foods: 正確に栄養調査ができるように、食品成分表の整備をして出版を援助した。	National Institute of Nutrition, Hanoi:		Nha Xuat Ban Hoc	Hanoi, Vietnam	2000	1-210

厚生科学研究費補助金(国際医学協力研究事業)

分担研究報告書

日本人糖尿病患者における IIb 型高脂血症の特徴

分担研究者 (筑波大学 島野 仁、)

研究要旨 糖尿病患者における複合型高脂血症の臨床的特徴について検討するために、筑波大学糖尿病外来の通院患者について IIb 型 (TC>220 mg/dL かつ TG>150 mg/dL) 高脂血症を解析した。特に高脂血症の程度が重症なグループ (TC>240 mg/dL かつ TG>200 mg/dL) をハイリスク IIb 型として通常 IIb 群と比較した。IIb 型高脂血症合併する糖尿病患者は男女とも上腹部肥満、メタボリックシンドロームを高率に認めた。男性の方が女性よりも TG が高く、治療抵抗性であった。ハイリスク IIb 群は通常 IIb 群よりも若年傾向にあった。ハイリスク IIb の男性は、肥満や血圧上昇の傾向が通常 IIb より強く、より MetS の特徴を呈した。女性にはその傾向は認めなかった。高脂血症治療に関しては、スタチンの使用が過半数を占め、LDL コレステロールの改善は良好であったが、TG, nonHDL のコントロールは十分とはいえなかった。従って、主に糖尿病を背景とする IIb 型高脂血症は、男性では MetS が強く関与し、女性では加えて原発性複合型高脂血症の素因が関与していると推測された。さらに IIb 型高脂血症の単一指標としては、nonHDL が優れており、高トリグリセリド血症の治療指針のよいマーカーになると考えられた。

A. 研究目的

2 型糖尿病では、高率に心血管イベントを認める。その原因のひとつに高脂血症の合併があげられるが、糖尿病の場合、昨年解析したメタボリックシンドローム同様、糖尿病患者は、高トリグリセリド血症を伴うことが多い。高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を伴う IIb 型高脂血症はよりハイリスク群と考えられる。その特徴の把握は高トリグリセリド血症の診療ガイドラインの策定に重要と考え、当科外来で 2 型糖尿病患者を中心に IIb 型高脂血症の解析を行った。

B. 研究方法

当院内分泌代謝糖尿病内科外来担当医 (13 名) のもとに 1 - 3 ヶ月の間隔で定期的に検査、治療通院している患者 1237 名について、IIb 型高脂血症を抽出した。

通常 IIb :

TC > 220mg/dl および

TG > 150mg/dl

ハイリスク IIb :

TC > 240mg/dl および

TG > 200mg/dl

特に当科通院患者は主として糖尿病であり、約 70% をしめる。

スクリーニング時の検査値を治療前値とし、以後生活習慣の改善、薬物治療を開始し、直近の外来受診時の検査値を治療後値とした。

該当患者を男女別に、年齢、身長、体重、BMI、ウエスト周囲径、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c、治療前後の総コレステロール、トリグリセリド値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール（計算値 TC - HDLc - TG/5）、nonHDL コレステロール（TC - HDLc）、背景因子として糖尿病、高血圧、メタボリックシンドローム、虚血性心疾患、脳梗塞の有無、動脈硬化症診療ガイドライン（2002年度版）のカテゴリー（A, B1, B2, B3, B4, C）分類、治療内容（食事運動療法、薬物スタチン、フィブラート、レジン、プロブコール、ニコチン酸）について調べた。

C. 研究結果

1. 通常 IIb 型グループの特徴

TC > 220mg/dl および TG > 150mg/dl を満たす高脂血症患者は、全数 1200 名のうち、男女とも 100 名であり、当科受診患者の約 6 分の 1 に該当した。BMI は男女とも 25 以上と肥満傾向にあり、特に男性では腹囲 90 cm 近く上腹部肥満であった。糖尿病患者が 7 割をしめ、HbA1c は 7% 前後の血糖コントロールであった。総コレステロール、LDL は男女で大差ないが、TG は明らかに男性の方が高く、HDL は女性のほうが高かった。その結果、nonHDL は、男性のほうが約 10 mg/dl 高かった。治療開始後、TC、LDL、TG、nonHDL いずれも低下していたが、コレステロール値のほうが、TG よりも良好なコントロールを得ている印象であった。患者背景としては、DM の他に高血圧は男性 6 割、女性 4 割、メタボリックシンドローム (MetS) は、男 40%、女 25% であった。この MetS の割合は、昨

年度報告した 2 型糖尿病患者のコーホート JDCS における男性 20-30%、女性 10% 以下に比し、あきらかに高値であり IIb 型高脂血症では、MetS が多く含まれていることがわかった。動脈硬化症診療ガイドラインにおけるリスクの分類では、糖尿病患者（これだけで B3 に分類）が多く含まれている関係上 その多くが B3, B4, C に含まれ、ハイリスクグループに属した。治療については食事については 2-4 割にとどまり特にスタチンの使用が半分以上を占めた。

フィブラートは 10 数%にとどまった。動脈硬化症既往では、虚血性心疾患が 10 数%と高めであった。

2. ハイリスク IIb グループの特徴

上記の様な特徴をもつ通常 IIb 型グループの中でも、より高脂血症が重度で

TC > 240mg/dl および TG > 200mg/dl を満たすハイリスク IIb グループを抽出し、通常 IIb 群と比較した。

男性の場合 有意差はないものの、ハイリスク IIb の方が通常 IIb よりも若年化、BMI やウエストが高くより肥満が強い傾向が認められた。TC は 30 mg/dl TG は 120 mg/dl の有意増加を認めたが LDLc は 10 mg/dl 高値にとどまった。HDL の低下は有意ではなかった。NonHDL は、30 mg/dl の有意増加であった。治療後いずれの値も改善したが、TG の高値だけは、両群で有意差を残した。

女性については、男性と同様の傾向であったが、TG の両群の差が 50 mg/dl 程度で nonHDL では有意差が生じなかった。患者背景については、男女ともに糖尿病、高血圧、MetS、動脈硬化症既往症の頻度、カテ

ゴリー, 治療内容については差を認めなかった。

3. NonHDL コレステロール は IIb 型高脂血症のよい指標となる

nonHDL コレステロール に関して男性 190 mg/dl、女性 180 mg/dl をカットオフとしてそれ以上, 以下に分類して解析した。この値はそれぞれ、IIb 群を男女において半数ずつに分ける値となっている。男性 NonHDL > 190 の高値群のほうが低値群に比して、有意差をもって TC、TG 高値, HDL の低値を示した。女性についても NonHDL 高値群のほうが低値群に比して、男性同様有意差をもって TC、高値, HDL の低値を示した。

D. 考察

糖尿病患者のIIb型の特徴として以下の様な点が考察された。

1. 男の方が女よりもTGが高く, 治療抵抗性であった、アルコールの関与が推測される。
2. IIbは上腹部肥満, MetSが多かった
3. ハイリスクIIbの男では, より血圧、ウエストが高値でMetS的であった
4. ハイリスクIIbの女では, 血圧や高コレステロールなどのリスクに差を認め、MetSで説明できない原発性複合型高脂血症の素因が強いことが推測された。
5. NonHDLの程度は, TC, TG, HDLの程度をよく反映していた
6. スタチンによる治療が多くLDLの低下は良好であるが、TG, nonHDLはじゅうぶんとはいえなかった

E. 結論

IIb 型高脂血症は、男性では MetS が深く関与する一方、女性では原発性複合型高脂血症の素因が含まれていることが推測される。コレステロール, TG 両方のリスクを有しており, その全体評価には, nonHDL が優れた指標になることがあきらかになった。今後高 TG 血症の診療指標にも有用と考える。IIb 型高脂血症の診療にあたっては、男性については、MetS の管理, 女性については、脂質の値の高低に関係なく原発性高脂血症を意識して管理すべきと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Yamamoto T, Shimano H, Inoue N, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Takahashi A, Yahagi N, Sone H, Suzuki H, Toyoshima H, Yamada N. Protein Kinase A suppresses SREBP-1c expression via phosphorylation of LXR in the liver. *J Biol Chem.* 2007 Feb 12; [Epub ahead of print]
2. Shimano H. SREBP-1c and TFE3, energy transcription factors that regulate hepatic insulin signaling. *J Mol Med.* 2007 Feb 6; [Epub ahead of print]
3. Ishikawa M, Okajima F, Inoue N, Motomura K, Kato T, Takahashi A, Oikawa S, Yamada N, Shimano H. Distinct Effects of Pravastatin, Atorvastatin, and Simvastatin on Insulin Secretion from a beta-cell Line, MIN6 Cells. *J Atheroscler Thromb.* 2006 Dec;13(6):329-35
4. Shibata N, Jishage K, Arita M, Watanabe M,

- Kawase Y, Nishikawa K, Natori Y, Inoue H, Shimano H, Yamada N, Tsujimoto M, Arai H. Regulation of hepatic cholesterol synthesis by a novel protein (SPF) that accelerates cholesterol biosynthesis. *FASEB J.* 2006 Dec;20(14):2642-4. Epub 2006 Oct 31.
5. Shimano H. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 2006 Jul;128(1):42-5. Review. [Japanese.]
6. Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Yokoo T, Endo Y, Ishikawa M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Kumadaki S, Yahagi N, Takahashi A, Sone H, Suzuki H, Toyoshima H, Hasty AH, Takahashi S, Gomi H, Izumi T, Yamada N. Granuphilin is activated by SREBP-1c and involved in impaired insulin secretion in diabetic mice. *Cell Metab.* 2006 Aug;4(2):143-54.
7. Okazaki H, Igarashi M, Nishi M, Tajima M, Sekiya M, Okazaki S, Yahagi N, Ohashi K, Tsukamoto K, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, Shimano H, Yamada N, Aoki J, Morikawa R, Takanezawa Y, Arai H, Nagai R, Kadowaki T, Osuga J, Ishibashi S. Identification of a novel member of the carboxylesterase family that hydrolyzes triacylglycerol: a potential role in adipocyte lipolysis. *Diabetes.* 2006 Jul;55(7):2091-7
8. Shimohata H, Yoh K, Morito N, Shimano H, Kudo T, Takahashi S. MafK overexpression in pancreatic beta-cells caused impairment of glucose-stimulated insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Aug 4;346(3):671-80. Epub 2006 Jun 8.
9. Okazaki H, Tazoe F, Okazaki S, Isoo N, Tsukamoto K, Sekiya M, Yahagi N, Iizuka Y, Ohashi K, Kitamine T, Tozawa R, Inaba T, Yagyu H, Okazaki M, Shimano H, Shibata N, Arai H, Nagai RZ, Kadowaki T, Osuga J, Ishibashi S. Increased cholesterol biosynthesis and hypercholesterolemia in mice overexpressing squalene synthase in the liver. *J Lipid Res.* 2006 Sep;47(9):1950-8. Epub 2006 Jun 1.
10. Motoyama K, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Shimano H, Maemura K, Nishizawa Y. SREBP inhibits VEGF expression in human smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Mar 31;342(1):354-60. Epub 2006 Feb 3.
- Nakagawa Y, Shimano H, Yoshikawa T, Ide T, Tamura M, Furusawa M, Yamamoto T, Inoue N, Matsuzaka T, Takahashi A, Hasty AH, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Yahagi N, Yamada N. TFE3 transcriptionally activates hepatic IRS-2, participates in insulin signaling and ameliorates diabetes. *Nat Med.* 2006
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）。
1. 特許取得
- | | |
|-------|-------------------|
| 出願番号 | PCT/JP2006/300008 |
| 発明者 | 島野 仁、加藤豊範 |
| 発明の名称 | 脂肪毒性の改善剤 |
| 出願人 | 持田製薬株式会社 |
| 出願日 | 2006年1月4日 |
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金（国際医学協力研究事業）
分担研究報告書

わが国におけるメタボリックシンドロームと閉経状況との関連の検討

分担研究者 松村 康弘

研究要旨

大規模断面調査データより、日本の40～59歳の看護職従事女性9,647名における閉経の状況と各種検査値およびメタボリックシンドロームとの関連を検討し、以下の結果を得た。

- ① メタボリックシンドロームの構成要因の内、最も頻度の高かったのは高コレステロール・低HDLコレステロール（34.7%）であり、次いで高血圧（22.6%）、高空腹時血糖（16.0%）、腹部肥満（10.3%）であった。また、メタボリックシンドロームの頻度は3.3%であった。
- ② メタボリックシンドロームおよびその構成要因の有病割合は閉経によって高くなる傾向がみられたが、年齢補正により、高コレステロール・低HDLコレステロールを除いて、閉経の影響は消失した。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームは動脈硬化性疾患のいくつかのリスクファクターを個人で持っている状態である。これらのリスクファクターとして、腹部肥満、高血圧、高脂血症、インスリン抵抗性、耐糖能力異常が定義されている。

女性の立場からみると、これらのメタボリックシンドロームを構成するリスクファクターは更年期を境に変化することが従来言われている。したがって、女性の更年期を考える上で月経の状況を考慮する必要があると考えられるが、閉経に伴ってメタボリックシンドロームおよびこれを構成するリスクファクターのリスクがどのような影響を受けるかについて、わが国での検討は少ない。

したがって本研究では、大規模断面調査データより、日本の看護職従事女性における閉経の状況と各種検査値およびメタボリックシンドロームとの関連を検討した。

B. 研究方法

女性看護職コホートであるJapan Nurses' Health Studyの自記式ベースライン調査票（2001-2004年）のデータを用いた。本コホートの対象者は30歳以上の看護職女性42560名であり、そのうち、身長、体重、ウエスト周囲長、血圧値（収縮期、拡張期）、血中脂質値（血清総コレステロール、血清HDLコレステロール）、空腹時血糖値の情報があり、人工閉経者以外の40～59歳の9,647名（40～44歳、3,499名；45～49歳、3,048名；50～54歳、2,252名、55～59歳、848名）を解析対象とした。

わが国の8学会合同委員会のメタボリックシンドローム診断基準によると、本対象者においてはウエスト周囲長が90cm以上の者は2%にしかすぎないことから、本研究では、International Diabetes Federation (IDF)の定義を用いた。さらにここでは、中性脂肪の測定がないことから、高脂血症の判定を総コレステロール（220mg/dl）とHDLコレステロールの組合せで行った。

統計的方法としては、メタボリックシンドローム、各種検査値と月経状況との年齢階級別クロス集計を行い、それぞれの関連を χ^2 検定を用いて検討した。さらに、各種検査値およびメタボリックシンドロームに対する閉経の影響を年齢補正して検討するため、多重ロジスティック回帰分析を行った。

(倫理面への配慮)

Japan Nurses' Health Study は、文部科学省・厚生労働省通知の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。この研究課題にかかわる倫理およびプライバシーの保護は、次のとおりである。

- ①本調査への参加について、書面にて同意を得ている。
- ②個人識別情報へのアクセスは、指名された研究者に限定され、対象者番号を付与した上で、厳重に保管管理されている。
- ③データ解析に際しては、対象者番号を用いて匿名化された調査票情報のみを取り扱っている。
- ④研究計画については、独立研究評価委員会の審査・承認（平成 14 年 10 月 9 日）、群馬大学医学部の IRB（施設内審査委員会）の承認（平成 13 年 7 月 30 日）および国立保健医療科学院の研究倫理審査委員会の承認（平成 15 年 2 月 3 日）を得ている。

C&D. 研究結果と考察

1) 各診断項目およびメタボリックシンドロームの有病割合

自然閉経者の割合は、40～44 歳、0.6%；45～49 歳、7.7%；50～54 歳、55.8%；55～59 歳、96.8%であり、年齢とともにその割合は高くなっていった。

ウエスト周囲長が 80cm 以上の者の割合は、全体では閉経者の方が有経者より統計学的に有意に高かったが（閉経者、13.4%；有経者、9.2%）、年齢階級別にみて統計学的に有意であったのは 40～44 歳のみであった（図 1）。

高血圧者（収縮期血圧 130mmHg 以上または拡張期血圧 85mmHg 以上）の割合は、全体では閉経者の方が有経者より有意に高かったが（閉経者、37.2%；有経

者、18.0%）、年齢階級別にみて有意であったのは 40 歳台のみであった（図 2）。

空腹時血糖値が 100mg/dl 以上の者の割合は、全体では閉経者の方が有経者より統計学的に有意に高かったが（閉経者、21.2%；有経者、14.4%）、年齢階級別にみて統計学的に有意であったのは 40～44 歳のみであった（図 3）。

高コレステロール・低 HDL コレステロールを示す者の割合は、全体では閉経者の方が有経者より統計学的に有意に高かったが（閉経者、51.7%；有経者、29.3%）、年齢階級別にみて有意であったのは 45～54 歳台であった（図 4）。

メタボリックシンドロームを示す者の割合は、全体では閉経者の方が有経者より統計学的に有意に高かったが（閉経者、5.7%；有経者、2.6%）、年齢階級別にみて統計学的に有意であったのは 40～44 歳のみであった（図 5）。

2) 多重ロジスティック回帰分析

各種検査値とメタボリックシンドロームに対する閉経の影響を年齢補正するために、各診断基準すべてにおいて正常域の者を基準として多変量ロジスティック回帰分析を行った（表 1）。その結果、メタボリックシンドロームの構成要因で閉経と関連が認められたのは高コレステロール・低 HDL コレステロールのみであり、メタボリックシンドロームも閉経との関連は消失した（表 1）。

E. 結論

大規模断面調査データより、日本の 40～59 歳の看護職従事女性 9,647 名における閉経の状況と各種検査値およびメタボリックシンドロームとの関連を検討し、以下の結果を得た。

- ① メタボリックシンドロームの構成要因の内、最も頻度の高かったのは高コレステロール・低 HDL コレステロール (34.7%) であり、次いで高血圧 (22.6%)、高空腹時血糖 (16.0%)、腹部肥満 (10.3%) であった。また、メタボリックシンドロームの頻度は 3.3%であった。

② メタボリックシンドロームおよびその構成要因の有病割合は閉経によって高くなる傾向がみられたが、年齢補正により、高コレステロール・低HDL コレステロールを除いて、閉経の影響は消失した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ・ 松村康弘, 藤田利治, 李廷秀, 片野田耕太, 高木廣文, 今関節子, 鈴木庄亮, 林邦彦. 日本ナースヘルス研究における閉経状況と各種検査値との

関連. 第 21 回日本更年期医学会学術集会, 2006.10.15

- ・ 松村康弘, 藤田利治, 李廷秀, 片野田耕太, 高木廣文, 今関節子, 鈴木庄亮, 林邦彦. 日本ナースヘルス研究における腹囲と BMI との関連ならびに各種検査値との関連. 第 65 回日本公衆衛生学会総会, 2006.10.25

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

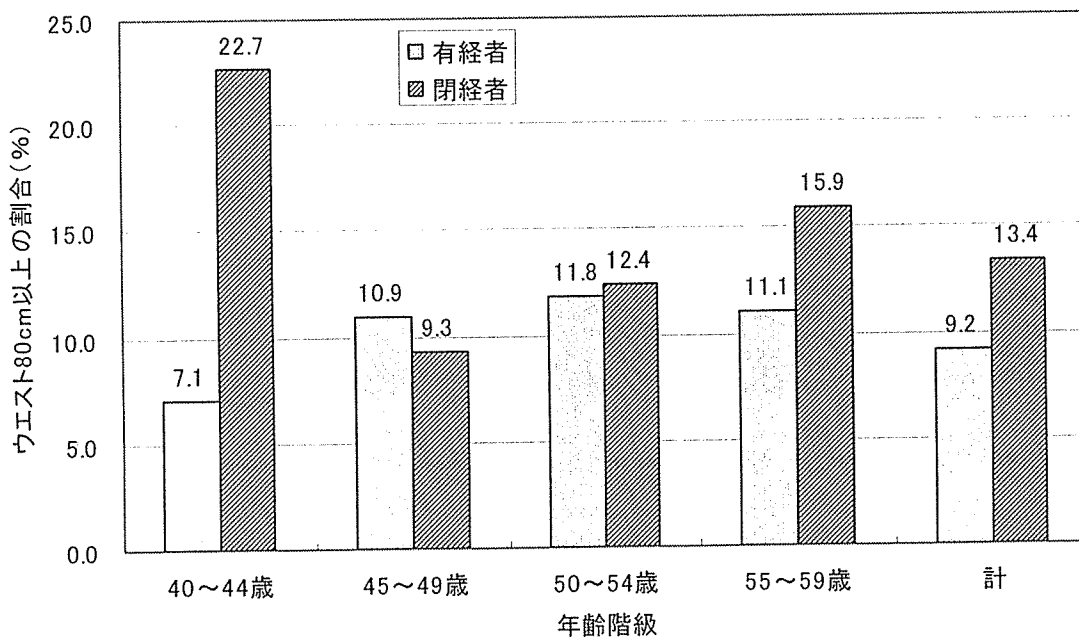


図1 年齢階級別月経状況別のウエスト周囲長80cm以上者割合

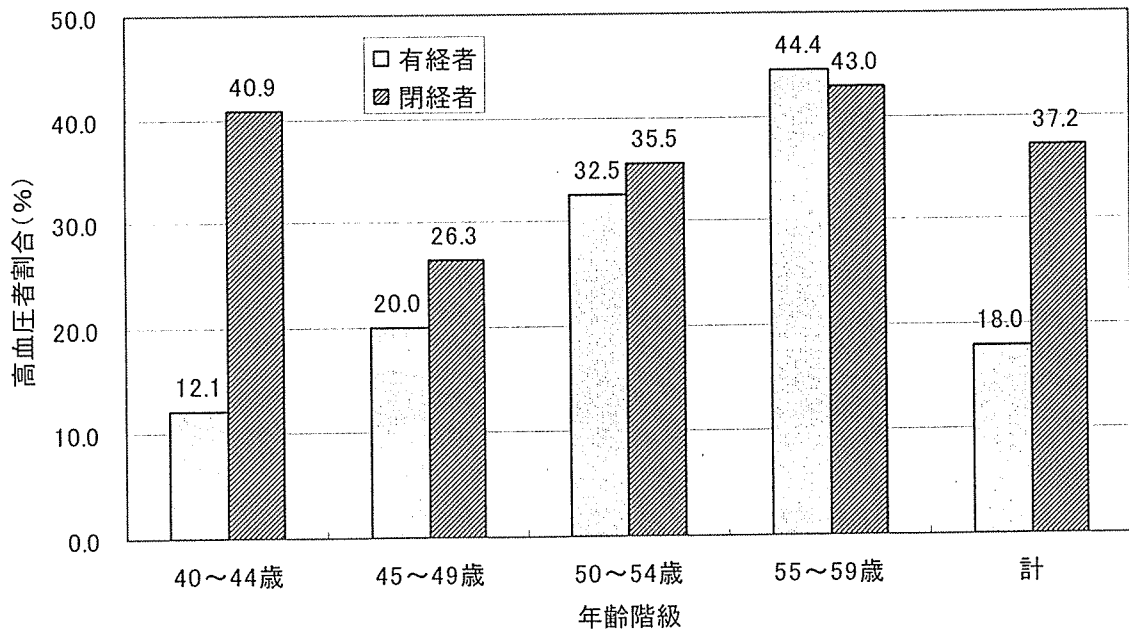


図2 年齢階級別月経症状別の高血圧者割合

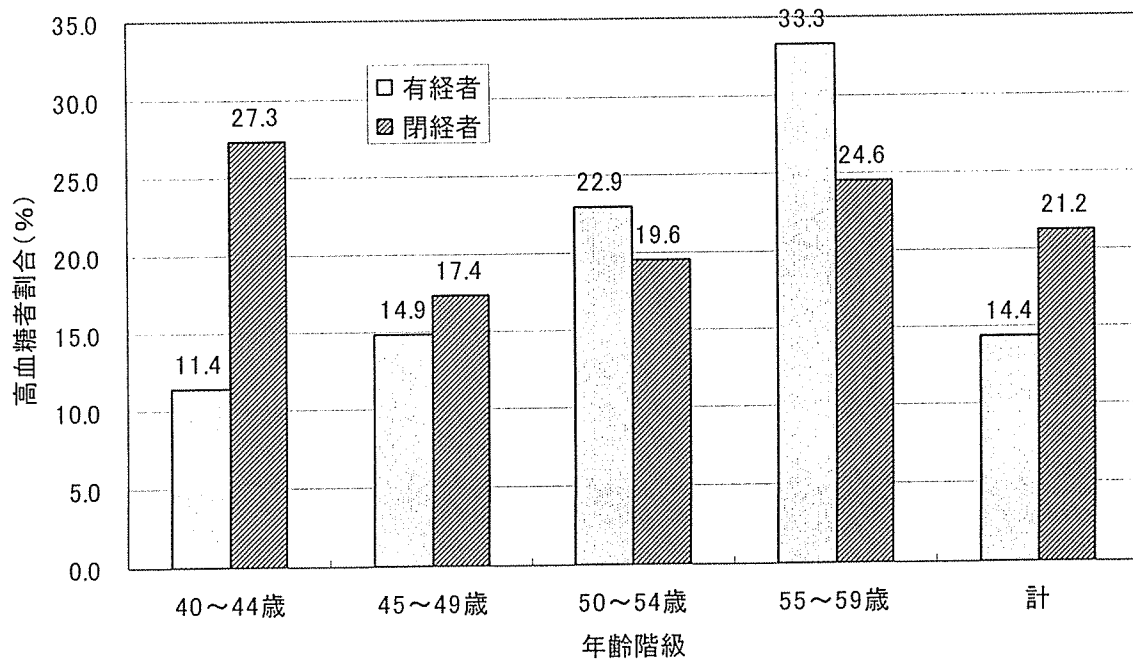


図3 年齢階級別月経状況別の高血糖者割合

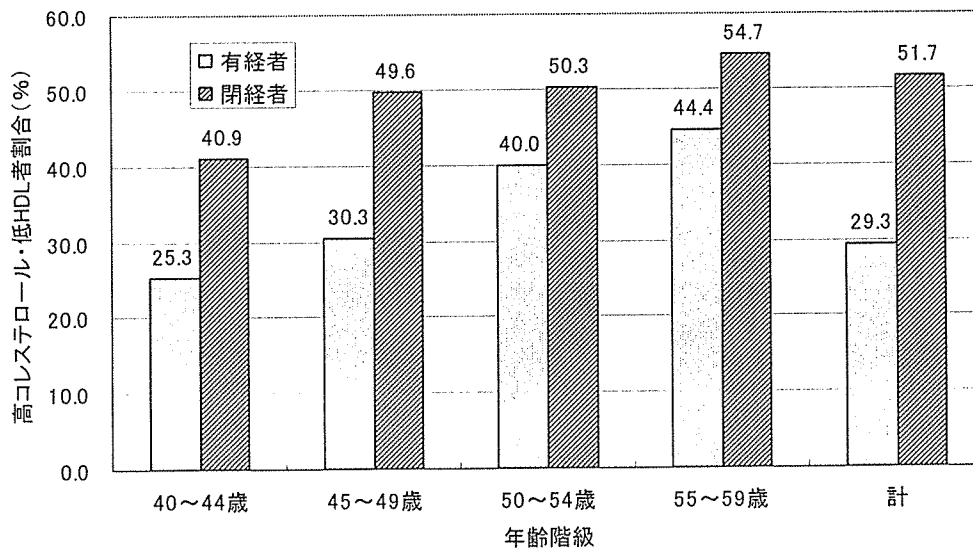


図4 年齢階級別月経状況別の高コレステロール・低HDL者割合

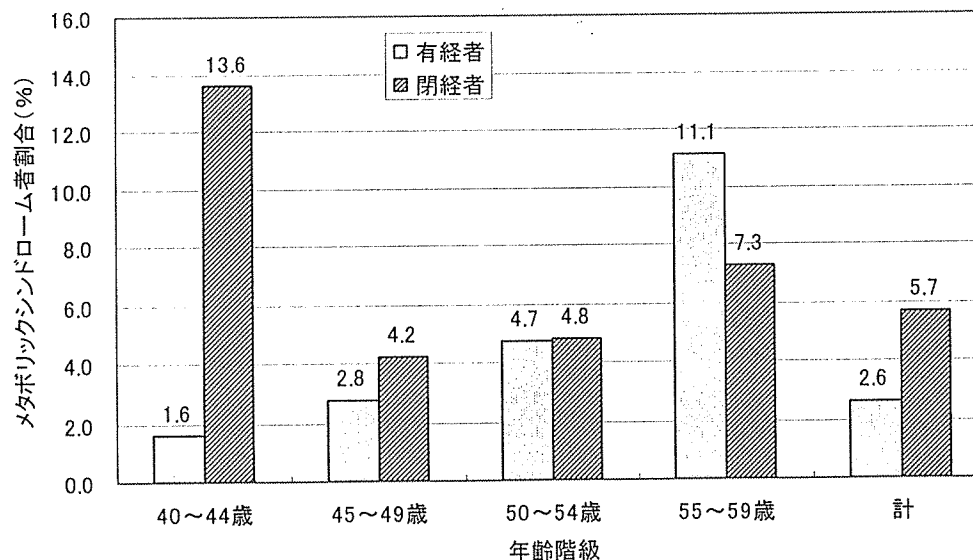


図5 年齢階級別月経状況別のメタボリックシンドローム者割合 (%)

表1 各検査値・メタボリックシンドロームに対する月経状況の影響 (ロジスティック回帰分析)

目的変数	説明変数	OR	95%CI	p
ウエスト周囲長80cm以上	年齢	1.057	1.038 - 1.077	<0.0001
	閉経	0.967	0.787 - 1.188	0.7475
高血圧	年齢	1.123	1.107 - 1.138	<0.0001
	閉経	1.083	0.933 - 1.257	0.2956
高血糖	年齢	1.076	1.059 - 1.092	<0.0001
	閉経	0.886	0.747 - 1.052	0.1666
高コレステロール・低HDL	年齢	1.063	1.050 - 1.076	<0.0001
	閉経	1.584	1.383 - 1.813	<0.0001
メタボリックシンドローム	年齢	1.105	1.070 - 1.140	<0.0001
	閉経	1.037	0.740 - 1.452	0.8348

厚生科学研究費補助金（国際医学協力研究事業）
分担研究報告書

一般住民におけるメタボリック・シンドロームと CRP : JMS コホート研究

分担研究者 石川鎮清（自治医科大学地域医療学センター）

研究要旨

近年メタボリック・シンドロームと炎症との関連についての研究がいくつか出てきているが、日本人での研究はまだ少ない。今回、JMS コホート研究のデータを用いてメタボリック・シンドロームと CRP との関連を検討した。対象者は 2,191 人で、データ収集は 1992 年から 1995 年までで行った。メタボリック・シンドロームの診断基準を満たすものは 109 人、5.0% で、男性が 9.4% 女性が 1.8% と男性の割合が多かった。CRP の幾何平均値および中央値は、メタボリック・シンドローム群（MS 群）の方がそうでない群（non-MS 群）より高かった。全体の対象者を CRP 値で 3 分位に分けた場合の MS 群割合のオッズ比は第 1 分位を基準として、第 2 分位が 2.9（95%信頼区間：1.5-5.9）、第 3 分位が 5.7（3.1-11.1）であった。炎症を示す高感度 CRP は、メタボリック・シンドロームで上昇していた。

A. 研究目的

メタボリック・シンドロームは、肥満、脂質代謝異常、糖尿病や耐糖能障害といった糖代謝障害、高血圧の各項目により構成され、これまでも、心血管疾患との関連が一般住民で検討されてきた(1-5)。1999 年に WHO(6)が、2001 年に米国の National Cholesterol Education Program (NCEP) が Adult Treatment Panel III, ATP III(7)としてそれぞれメタボリック・シンドロームの診断基準を発表している。他の欧米諸国はこのどちらかの基準で報告している研究が多い。しかし、体型などの違いなどを考慮し、日本におけるメタボリック・シンドロームの基準が 2005 年に 8 学会合同で発表された(8)。それ以前は、日本における研究でも NCEP 基準を用いたりしていた。

近年、急性反応タンパクである CRP が心血管疾患のマーカーであるとの報告がなされ(9-13)、さらに糖尿病やメタボリック・シンドロームの予知指標としての報告もなされている(14)。メタボリック・シンドロームと CRP の

関連については、いくつか検討した研究がある(15-20)。Ridker らは、米国の健康な女性を対象にした研究で、MS 群の方が CRP が高く、将来の心血管疾患の発症に CRP 値が関連していたと報告している(15)。日本でも、健康男性についての検討(16)や少人数での検討(20)などはあるが、一般集団を対象とした研究はない。今回、一般集団を対象とした日本の診断基準を用いてのメタボリック・シンドロームと CRP の関連について検討した。

B. 研究方法

対象者

JMS コホート研究は、1992 年に始まった住民を対象とした脳卒中および心筋梗塞の発症を追跡調査するコホート研究である(21)。今回は、その一環として 12 地区 12,490 人の全対象者の中から、ベースラインデータ収集時に腹囲を測定していた 3 地区 2,191 人を対象とした。JMS コホート研究は住民健診を利用しており、今回の参

加者は住民健診受診対象者のうち 56% となる。

測定

腹囲測定は、腸骨上端で測定しており適正であった。身長、体重も測定し、BMI は、 $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身長(m)}^2$ で計算した。血圧は、血圧は自動血圧計（日本コーリン BP203RV-II）を用いて、座位 5 分安静の後に右腕で測定した。問診にて、喫煙歴、飲酒歴および身体活動について情報収集した。身体活動（PAI）は、Framingham 研究のもの(22)を用い、運動強度と時間数の積の 24 時間の合計で表している。運動強度は、安静が 1、静作業が 1.1、軽作業が 1.5、中等度作業が 2.5、重作業が 5.0 としている。血液検査では、CRP の他に総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪を測定した。CRP は、高感度 nephelometry 法で測定した(23)。測定限界は 0.03mg/L であったため、限界以下は 0.015mg/L に置き換えた。

メタボリック・シンドローム

メタボリック・シンドロームについては、2005 年に合同 8 学会で発表された日本の基準を用いた(2005 #107)。腹囲：男性で 85cm 以上、女性で 90cm 以上、を必須項目とし、脂質：中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dL}$ and/or HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$ 、血圧：収縮期血圧（SBP） $\geq 130\text{mmHg}$ and/or 拡張期血圧（DBP） $\geq 85\text{mmHg}$ 、血糖：空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dL}$ 、3 項目のうち 2 項目以上該当するものとした(8,24)。

解析

データは、CRP と中性脂肪を除き、平均値 \pm SD で示した。CRP は、強度に分布が歪んでいるため、幾何平均 (\pm SD) で示した。平均値の比較には、unpaired t-test を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。CRP 値により対象者全体を 3 分位に分け、メタボリック・シンドロームの割合とオッズ比を計算した。計算には、SAS 8.2 を使用した。

(倫理面への配慮)

今回の検討は、JMS コホート研究の一環として行って

おり、JMS コホート研究としては、平成 15 年に自治医科大学疫学研究倫理審査委員会にて承認を得ている。また、対象者には、書面にて同意を得ている。

C. 研究結果

対象者の平均年齢は男性 57.1 歳、女性 56.3 歳であった。年齢、BMI、DBP では、男女間に差はなかった。空腹時血糖、中性脂肪、CRP、PAI は、女性に比べて、男性の方が高かった。SBP、総コレステロール、HDL コレステロールは、男性に比べて、女性の方が高かった。既往歴では、脳卒中が男性 1.2%、女性 0.6%で、心筋梗塞が男性 1.2%、女性 0.3%、悪性腫瘍が男性 0.7%、女性 1.8%であった。高脂血症治療中は男性 2.1%、女性 1.3%であった。

メタボリック・シンドロームの 10 歳階級別の人数は、男性で 50 台が最も多く、女性で 60 歳代が最も多かった。メタボリック・シンドローム群 (MS 群) は 109 人 (5.0%) で、男性の方が女性より割合が高かった (男性 9.4%、女性 1.8%)。MS 群では、CRP の幾何平均で男性 0.308mg/L、女性 0.327mg/L と近似していた。メタボリック・シンドローム群 (MS 群) とそうでない群 (non-MS 群) では、年齢で、59.4 歳、56.5 歳だったが、両群に有意な差はなかった。総コレステロール、PAI、でも両群に有意な差はなかった。BMI、SBP、DBP、空腹時血糖は、MS 群の方が non-MS 群より有意に高かった (BMI : MS 群 $26.7 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ 、non-MS 群 $22.6 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$; $p < 0.0001$ 、SBP : MS 群 $144.7 \pm 18.6 \text{ mmHg}$ 、non-MS 群 $129.4 \pm 22.0 \text{ mmHg}$; $p < 0.0001$ 、DBP : MS 群 $85.8 \pm 11.2 \text{ mmHg}$ non-MS 群 $76.9 \pm 12.8 \text{ mmHg}$; $p < 0.0001$ 、空腹時血糖 : MS 群 $109.4 \pm 28.6 \text{ mg/dL}$ 、non-MS 群 $93.2 \pm 15.5 \text{ mg/dL}$; $p < 0.0001$)。CRP の幾何平均 (\pm SD) は、MS 群 0.312 mg/L (0.074-1.309 mg/L) で non-MS 群 0.122 mg/L (0.023-0.644 mg/L) より有意に高かった ($p < 0.0001$)。糖尿病の有無による影響については、MS の有無による影響に比べて小さかった。

全対象者を CRP 値で 3 分位に分けたときのカットオフ値は、それぞれ、0.057 mg/L、0.265 mg/L であった。3 分位のそれぞれの MS 群の割合は、第 1 分位で 1.7%、第 2

分位で、4.6%、第3分位で8.7%であった。第1分位を基準としたMS群のオッズ比は、第2分位が2.9(95%信頼区間:1.5-5.9)、第3分位が5.7(3.1-11.1)であった。

D. 考察

今回1990年台前半にベースラインデータ収集を行ったJMSコホート研究のデータを用いて、メタボリック・シンドロームとCRPの関連について検討した。2005年に日本の基準が発表され、今回その基準を用いた住民ベースの初めての研究である。MSは男性の方が女性より多かった。全体でメタボリック・シンドロームの割合が5.0%であり、過去の報告より低かった。これは、JMSコホート研究自体が田舎を対象としていること、1990年台前半のデータであることが関係していると考えられる。現に、脳卒中、心筋梗塞、悪性腫瘍の既往のある対象者の割合は、低く、高脂血症治療中も低かった。ただ、既往歴などが結界に影響しないか、上記の対象者を除いて検討したが、結果は同様であった。

CRPは炎症を示すマーカーとして知られているが、心血管疾患(9-1)や脳梗塞(25,26)との関連や動脈硬化との関連(27)についても強いマーカーとされている。JMSコホート研究においても過去に、CRPが欧米に比べて低いこと(28)や、5年後にCRPの値を再測定した結果、intra-individualの安定性が比較的高かった(correlation coefficient 0.43)こと(29)を報告している。

欧米では、高齢の女性でメタボリック・シンドローム死亡の関連について(3)、中年(1,4)、および高齢者(2,5)で心血管疾患との関連が報告されている。日本では、新しい日本の基準を用いて糖尿病患者について調べた研究があるが、男女ともメタボリック・シンドロームは心血管疾患の予測因子としては、有意な関連はなかったが、WHOの基準、NCEP-ATPⅢの基準を用いると有意な関連があったとしている(30)。ケースコントロール研究では、NCEP-ATPⅢの基準を用いた場合メタボリック・シンドロームと脳梗塞との間に有意な関連があったとしている(31)。Ridkerらは、CRPに関するレビューの中で、CRPとメタボリック・シンドローム、およびCVD

が関連していると報告している(32)。

メタボリック・シンドロームの各項目とCRPの関連については、英国の一般集団を対象とした研究がCRPとBMI、喫煙と関連を報告している(11)。一般集団をランダムサンプルしたコホート研究であるMONICA Augsburg Cohort Studyでは、CRPは将来の心筋梗塞の予測因子であることと、BMI、血圧、糖尿病と正の関連、HDLコレステロールと負の関連を報告している(10)。Cardiovascular Health Studyでは、BMI、腹囲、中性脂肪と正の関連、HDLコレステロールと負の関連を報告している(33)。一卵性双生児での研究では、CRPは遺伝子の影響とは別に肥満と関連していた(34)。Laakasoneらは、CRPは将来のMSの指標であることを報告している(35)。

日本においては、NakanishiらがCRPが空腹時血糖と正の関連があることを報告している(36)。コホート研究では、NCEP基準を用いたMS群でnon-MS群に比べて心臓疾患に2.2倍なりやすいとの報告もある(37)。MSとCRPの関連を検討している研究としては、Tamakosiらの労働者での研究(16)やMSの診断のためにCRPのカットオフ値を検討した研究(20)がある。

研究の限界としては、ベースライン時に内服薬の詳細を聴取していないこと、10年以上前のデータであることなどが上げられる。しかし、2005年に発表された日本の基準で行った研究であること、一般集団のデータであること、1990年前半のデータが今となっては貴重であることなどが、研究の利点として挙げられる。日本の基準を用いたメタボリック・シンドロームの割合については、Miyatakeらは、男性で30.7%に対し、女性で3.6%と男女間に大きな開きがあったとしている(38)。メタボリック・シンドロームの日本の基準が報告された後、日本における基準の妥当性について議論がなされ、特に腹囲の基準について議論が活発である。今回、腹囲を男性 ≥ 90 cm、女性 ≥ 80 cmで再解析してみたところ、MSの割合が男性で4.7%、女性で7.5%となり、オッズ比は第2分位で3.2(95%:1.8-5.7)、第3分位で5.6(3.2-9.9)と、元の2.9(1.5-5.9)、5.7(3.1-11.1)と同様の結果であった。