

E. 結論

日本人の一般集団を対象に、2005年の日本のメタボリック・シンドローム診断基準を用いた検討では、CRPはメタボリック・シンドロームと関連していた。今後前向きな検討も必要であろう。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population. *Circ J* 2007;71:26-31.
2. Ishikawa S. The dose-dependent relationship between CRP and MS with the Japanese definition. *Circ J* 2007(in press)(Author's reply).

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし

参考文献

1. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
2. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, Mertens A, Rubin SM, Butler J, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes* 2004;53:1068-73.
3. Hillier TA, Rizzo JH, Pedula KL, Cauley JA, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Increased mortality associated with the metabolic syndrome in older women with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2258-60.
4. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666-73.
5. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004;109:706-13.
6. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In Report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organization, 1999.
7. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
8. Committee to Evaluate Diagnostic Standards for Metabolic Syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2005;94:794-809 (in Japanese).
9. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
10. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. 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;99:237-42.
11. Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary

heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J* 1999;20:954-9.

12. 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;342:836-43.

13. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.

14. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25:2016-21.

15. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.

16. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:443-9.

17. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Sung KC, Kim BS, et al. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int J Cardiol* 2004;97:101-6.

18. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. C-reactive protein,

the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;110:380-5.

19. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005;28:878-81.

20. Oda E, Oohara K, Abe A, Veeraveedu PT, Watanabe K, Kato K, et al. The optimal cut-off point of C-reactive protein as an optional component of metabolic syndrome in Japan. *Circ J* 2006;70:384-8.

21. Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol* 2002;12:408-17.

22. Kannel WB, Sorlie P. Some health benefits of physical activity. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1979;139:857-61.

23. Itoh Y, Ichihara K, Kanno T, Sugawara T, Ohkubo A, Hirabayashi Y, et al. serum protein standardization project in Japan: evaluation of an IFCC reference material (RPPHS/CRM470) and establishment of reference intervals. *J Clin Lab Anal* 1997;11:39-44.

24. Oda E, Watanabe K. Japanese criteria of metabolic syndrome. *Circ J* 2006;70(3):364.

25. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575-9.

26. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.

27. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT,

Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.

28. Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, Kayaba K, Ishikawa S, Nago N, et al. 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.

29. Kayaba K, Tsutsumi A, Gotoh T, Ishikawa S, Miura Y. Five-year stability of job characteristics scale scores among a Japanese working population. *J Epidemiol* 2005;15:228-34.

30. Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, et al. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions: additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2006;29:145-7.

31. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A. Metabolic syndrome as a predictor of ischemic stroke in elderly persons. *Intern Med* 2005;44:922-7.

32. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818-25.

33. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167-76.

34. Greenfield JR, Samaras K, Jenkins AB, Kelly PJ, Spector TD, Gallimore JR, et al. Obesity

is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. *Circulation* 2004;109:3022-8.

35. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47:1403-10.

36. Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. C-reactive protein concentration is more strongly related to metabolic syndrome in women than in men: the Minoh Study. *Circ J* 2005;69:386-91.

37. Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isobe T, et al. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men—the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2005;28:203-8.

38. Miyatake N, Kawasaki Y, Nishikawa H, Takenami S, Numata T. Prevalence of metabolic syndrome in Okayama prefecture, Japan. *Intern Med* 2006;45:107-8.

Table 1 General characteristics of the total study subjects by sex.

	Men	n=920	Women	n=1,271	p*
Age (years)	57.1	12.2	56.3	12.0	ns
Body-mass index (kg/m ²)	22.7	2.8	22.9	3.1	ns
Systolic blood pressure (mmHg)	128.9	21.4	131.1	22.5	0.02
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.6	12.4	77.1	13.1	ns
Fasting glucose (mg/dL)	95.7	17.3	92.8	16.2	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	186.1	33.0	196.4	33.5	<0.001
Triglyceride (mg/dL)§	100.6	(58.7-172.3)	87.4	(55.5-137.6)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dL)	48.3	13.6	51.3	11.9	<0.001
CRP (mg/L)§	0.152	(0.028-0.830)	0.113	(0.022-0.577)	<0.001
Physical activity index	35.9	10.1	30.8	4.7	<0.001
Current smoking (%)	48.9		4.5		<0.001
Diabetes mellitus (%)†	4.9		3.7		ns
Hypertension (%)‡	35.2		37.6		ns
Past history\$					
Stroke (%)	1.2		0.6		ns
Myocardial infarction (%)	1.4		0.3		<0.01
Malignancy (%)	0.7		1.8		0.03
Hyperlipidemia (%)	2.1		1.3		ns

Data were shown with mean and SD for variables and percentage for proportions.

§ Triglycerides and CRP: geometric mean (\pm SD)

p* values were calculated with unpaired t-test for variables and with chi-square test for proportions.

† Diabetes mellitus was as currently medicated and fasting glucose \geq 126mg/dL.

‡ Hypertension were as currently medicated and SBP \geq 140 mmHg and/or DBP \geq 90 mmHg.

\$ Data about past history were obtained by questionnaire.

Table 2 General characteristics of subjects with or without metabolic syndrome

Men	MS†		non-MS†		p*
	n=86	9.4%	n=834	90.6%	
Age (years)	58.5	12.2	56.9	12.2	ns
Body-mass index (kg/m ²)	26.1	1.8	22.4	2.6	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	143.4	18.1	127.5	21.1	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	85.9	11.4	76.8	12.2	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	107.8	26.3	94.5	15.5	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	194.1	30.0	185.2	33.2	ns
Physical activity index	34.1	9.7	36.1	10.2	ns
CRP (mg/L)§	0.308 (0.068-1.398)		0.141 (0.026-0.773)		<0.001
Women	MS†		non-MS†		p*
	n=23	1.8%	n=1,248	98.2%	
Age (years)	62.7	11.0	56.2	12.0	0.01
Body-mass index (kg/m ²)	28.8	4.4	22.8	3.0	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	149.7	20.1	130.8	22.4	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	85.4	10.4	77	13.1	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	115.8	35.6	92.3	15.4	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	211.1	32.4	196.2	33.4	0.04
Physical activity index	30.1	2.7	30.9	4.7	ns
CRP (mg/L)§	0.327 (0.107-1.002)		0.111 (0.022-0.567)		<0.001
Total	MS†		non-MS†		p*
	n=109	5.0%	n=2,082	95.0%	
Age (years)	59.4	12.1	56.5	12.1	ns
Body-mass index (kg/m ²)	26.7	2.8	22.6	2.8	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	144.7	18.6	129.4	22.0	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	85.8	11.2	76.9	12.8	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	109.4	28.6	93.2	15.5	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	197.7	31.1	191.8	33.8	ns
Physical activity index	33.3	8.9	32.9	7.8	ns
CRP (mg/L)§	0.312 (0.074-1.309)		0.122 (0.023-0.644)		<0.001

Data were shown with mean and SD

† MS: Metabolic syndrome

§ CRP: geometric mean (\pm SD)

*p value was calculated with unpaired t-test, ns means not significant: p>0.05

Table 3 The effect of diabetes on CRP with or without Metabolic syndr

	MS†		non-MS†	
	DM (+)‡	DM (-)‡	DM (+)‡	DM (-)‡
Men	0.315	0.277	0.141	0.119
Women	0.418	0.224	0.111	0.102

Data of CRP were shown in geometric mean.

†MS: Metabolic syndrome

‡DM: Diabetes mellitus

Table 4 Proportion of Metabolic syndrome devided by tertile of CRP

	1st‡	2nd‡	3rd‡	total
MS†	12	34	63	109
non-MS†	717	700	665	2,082
MS† (%)	1.7	4.6	8.7	5.0

†MS: Metabolic syndrome

All subjects were divided by tertiles; cutoff points were 0.057 mg/L and 0.265 mg/L.

‡ 1st: first tertile; the lowest group, 2nd: second tertile; the next group and, 3rd: third tertile; the highest group.

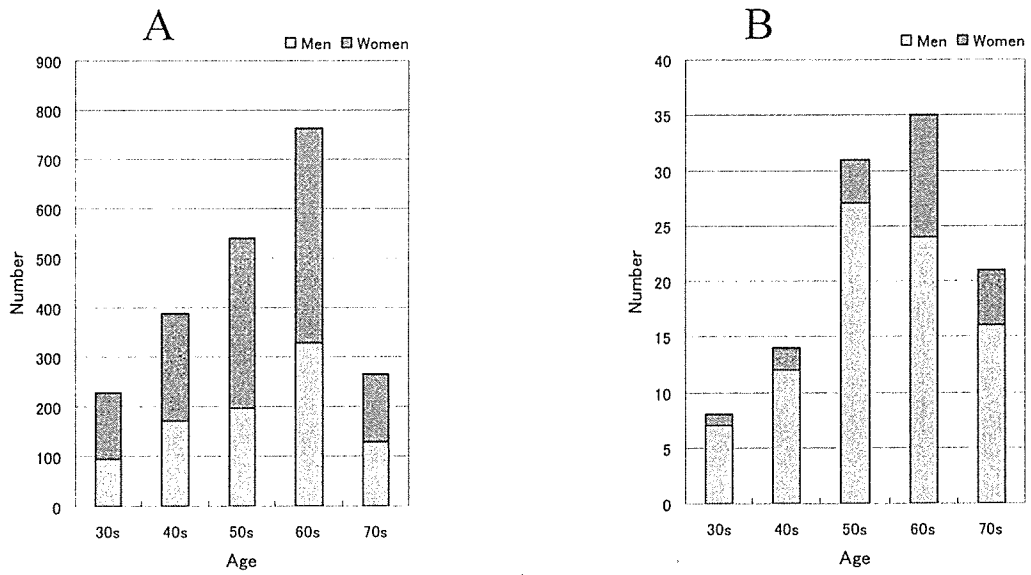


Figure 1 Distribution of all participants (A) and the participants with Metabolic syndrome (B) classified with 10-year age group.

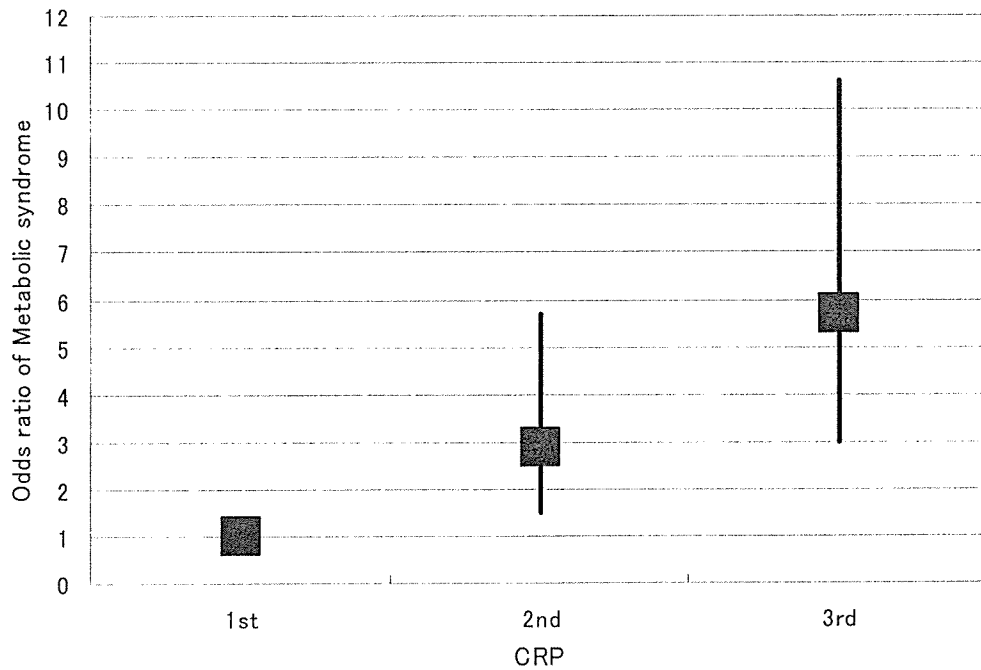


Figure 2 Odds ratios of Metabolic syndrome of 2nd and 3rd tertiles of CRP were analyzed using the 1st tertile of CRP as a reference. 1st: first tertile; the lowest group, 2nd: second tertile; the next group and, 3rd: third tertile; the highest group. Odds ratios (95% confidence interval) of 2nd and 3rd tertiles were : 2.9 (1.5-5.9) and 5.7 (3.1-11.1).

厚生労働科学研究費補助金（国際医学協力研究事業）

分担研究報告書

「メタボリックシンドロームのアジアと米国における発症機序と

その健康対策に関する研究」

分担研究者 名前 稲垣 暢也 所属 京都大学 糖尿病・栄養内科

研究要旨：インスリン抵抗性とインスリン基礎分泌低下を持つ impaired fasting glucose tolerance(IFG)の日本人で糖尿病発症に関わる重要な因子を見つけることを目的とする。日本人 IFG における負荷後の高血糖はインスリン抵抗性よりインスリン分泌、特にインスリン初期分泌能の低下が重要な因子であり、欧米でのインスリン抵抗性増大の結果インスリン分泌能低下し糖尿病を発症する経過とは異なるものである。

A. 研究目的

耐糖能障害と言われる impaired fasting glucose tolerance (IFG) と impaired glucose tolerance (IGT)は糖尿病発症の risk factor である。以前我々は日本人糖負荷試験の結果、normal glucose tolerance(NGT)から IGT, 糖尿病への進展にはインスリンの初期分泌が重要な要素あることを以前報告し、また NGT から IFG, 糖尿病への進展にはインスリンの基礎分泌減少とインスリン抵抗性の増大が重要な要素であることを報告した。現在、メタボリックシンドロームが注目される中でもともとインスリン抵抗性とインスリン基礎分泌低下をもつ IFG がどのような要因で糖尿病発症を生じるかを研究目的とした。

B. 研究方法

ADA の糖負荷試験の IFG の診断基準 (126mg/dl>負荷前血糖 \geq 110mg/dl)から日本人 IFG 検者 403 人を isolated IFG158 人 (140mg/dl>2 時間後血糖), IFG/IGT164 人 (200mg/dl>2 時間後血糖 \geq 140mg/dl), IFG/isolated postchallenge hyperglycemia(IPH)81 人(2時間後血糖 \geq 200mg/dl)

の3つに亜分類しインスリン抵抗性

(HOMA-IR, ISI composite), インスリン分泌能(Insulinogenic Index, HOMA β -cell)を評価した。(倫理面への配慮) 日常診療内での実施である。

C. 研究結果

Insulinogenic Index は isolated IFG と比較して IFG/IGT, IFG/IPH では著明な低下をみとめた。HOMA β -cell, HOMA-IR は IFG/IPH と isolated IFG 間で有意差を認めたがその程度は軽度であった。ISI composite は 3 群で有意な差を認めなかった。負荷後高血糖は insulinogenic index と強い相関関係にあった

D. 考察

日本人をはじめとするアジア人は欧米人に比較して BMI が低くインスリン抵抗性が低い反面、インスリン分泌能は低いことが特徴である。今回、NGT よりインスリン抵抗性が高く糖尿病進展の初期段階である IFG においても、糖負荷後の血糖上昇にはインスリン分泌、特にインスリン初期分泌能の低下が重要な要因であることが証明された。このことはインスリン抵抗性増大の結果インスリン分泌能が低下し糖尿病を発

症する欧米人と異なる経過である。

E. 結論

インスリン抵抗性が高い IFG の耐糖能障害を持つ日本人であっても負荷後高血糖にはインスリン抵抗性よりインスリン分泌能、特にインスリン初期分泌能の低下がより重要な因子である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 1) Mitsui, R., Fukushima, M., Nishi, Y., Ueda, N., Suzuki, H., Taniguchi, A., Nakai, Y., Kawakita, T., Kurose, T., Yamada, Y., Inagaki, N., and Seino, Y. Factors responsible for deteriorating glucose tolerance in newly diagnosed type 2 diabetes in Japanese men. *Metabolism* 55: 53-58, 2006.
- 2) Nabe, K., Fujimoto, S., Shimodaira, M., Kominato, R., Nishi, Y., Funakoshi, S., Mukai, E., Yamada, Y., Seino, Y., and Inagaki, N. Diphenylhydantoin suppresses glucose-induced insulin release by decreasing cytoplasmic H⁺ concentration in pancreatic islets. *Endocrinology* 147: 2717-2727, 2006.
- 3) Sassa, M., Fukuda, K., Fujimoto, S., Toyoda, K., Fujita, Y., Matsumoto, S., Okitsu, T., Iwanaga, Y., Noguchi, H., Nagata, H., Yonekawa, Y., Ohara, T., Okamoto, M., Tanaka, K., Seino, Y., and Inagaki, N., and Yamada, Y. A single transplantation of the islets can produce glycemic stability and reduction of basal insulin requirement. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 73: 235-240, 2006.
- 4) Yamada, C., Nagashima, K., Takahashi, A., Uen., H., Kawasaki, Y., Yamada, Y., Seino, Y., and Inagaki, N. Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis. *Eur. J.Pharmacol.* 553: 67-72, 2006.
- 5) Yamada, K., Hosokawa, M., Fujimoto, S., Nagashima, K., Fukuda, K., Fujiwara, H., Ogawa, E., Fujita, Y., Ueda, N., Matsuyama, F., Yamada, Y., Seino, Y., and Inagaki, N. The spontaneously diabetic Torii rat with gastroenteropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 75: 127-134, 2007.
- 6) Hamasaki, A., Yamada, Y., Kurose, T., Ban,

N., Nagashima, K., Takahashi, A., Fujimoto, S., Shimono, D., Fujiwara, M., Toyokuni, S., Seino, Y., and Inagaki, N. Adult pancreatic islets require differential pax6 gene dosage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 353: 40-46, 2007.

- 7) Izuka, M., Fukushima, M., Taniguchi, A., Nakai, Y., Suzuki, H., Kawakita, T., Kawamata, S., Kajimoto, O., Tsuda, K., Inagaki, N., Murakami, M., and Seino, Y. Factors responsible for glucose intolerance in Japanese subjects with impaired fasting glucose. *Horm. Metab. Res.* 39: 41-45, 2007.
- 8) Ohgushi, M., Taniguchi, A., Fukushima, M., Nakai, Y., Kuroe, A., Ohya, M., Nagasaka, S., Taki, Y., Yoshii, S., Matsumoto, K., Yamada, Y., Inagaki, N., and Seino, Y. Soluble tumor necrosis factor receptor 2 is independently associated with pulse wave velocity in nonobese Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, in press.

2.学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mitsui, R., Fukushima, M., Inagaki, N., et al.	Factors responsible for deteriorating glucose tolerance in newly diagnosed type 2 diabetes in Japanese men.	<i>Metabolism</i>	55	53-58	2006
Nabe, K., Fujimoto, S., Inagaki, N., et al.	Diphenylhydantoin suppresses glucose-induced insulin release by decreasing cytoplasmic H ⁺ concentration in pancreatic islets.	<i>Endocrinology</i>	147	2717-2727	2006
Sassa, M., Fukuda, K., Inagaki, N., et al.	A single transplantation of the islets can produce glycemic stability and reduction of basal insulin requirement.	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	73	235-240	2006

Yamada, Y., Fukuda, K., Inagaki, N., et al.	SUIT, secretory units of islets in transplantation: An index for therapeutic management of islet transplanted patients and its application to type 2 diabetes.	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	74	222-229	2006
Yamada, C., Nagashima, K., Inagaki, N., et al.	Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis.	<i>Eur. J. Pharmacol.</i>	553	67-72	2006
Yamada, K., Hosokawa, M., Inagaki, N., et al.	The spontaneously diabetic Torii rat with gastroenteropathy.	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	75	127-134	2007
Hamasaki, A., Yamada, Y., Inagaki, N., et al.	Adult pancreatic islets require differential pax6 gene dosage.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	353	40-46	2007
Izuka, M., Fukushima, M., Inagaki, N., et al.	Factors responsible for glucose intolerance in Japanese subjects with impaired fasting glucose.	<i>Horm. Metab. Res.</i>	39	41-45	2007

平成18年度厚生労働科学研究費補助金（国際医学協力研究事業）
分担研究報告書

高トリグリセリド血症の合併による動脈硬化リスクの解析

分担研究者 武城英明

（千葉大学大学院医学研究院）

研究要旨 高トリグリセリド血症の動脈硬化リスクを明らかにすることを目的に、1) 一般住民の冠動脈疾患既往者における高コレステロール血症に高トリグリセリド血症を合併した頻度、2) 高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民における頸動脈硬化、リスク合併の頻度について疫学調査解析を行った。対象は、継続的に住民検診を受診した地区住民とした。検診結果から高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民を抽出し、実際に診断した対象の冠動脈疾患、脂質プロファイル、血中MDA-LDL濃度、血中リポタンパクリパーゼ（LPL）蛋白量、頸動脈内膜中膜肥厚度（IMT）を検討した。その結果、一般住民の冠動脈疾患既往者のなかで、高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民は男性29%、女性22%に認められた。高トリグリセリド血症を合併した住民は、合併しない住民に比べて頸動脈硬化が進展し、HDL-C低値、MDA-LDL高値、LPL低値を合併した。以上の結果から、一般住民において高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併することは冠動脈疾患の発症と密接に関連し、血中コレステロール値に加えて血中トリグリセリド値が増加した状態が動脈硬化にハイリスクな状態を引き超すことが明らかになった。病態としてLPL蛋白量が低下していることからインスリン抵抗性を合併することが考えられ、病態について詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

動脈硬化症の進展における高コレステロール血症のリスク性が明らかであるのに対し、高トリグリセリド血症のリスクは不明の部分が多い。本研究の目的は、高コレステロール血症に高トリグリセリド血症が合併することによる動脈硬化リスクを明らかにすることである。そのために、今回、1) 一般住民の冠動脈疾患既往者における高コレステロール血症に高トリグリセリド血症が合併する割合、2) 高コレステロール血症に高トリグリセリド血症が合併する住民における頸動脈硬化、リスク合併の頻度について疫学調査解析を行った。

B. 研究方法

3年間継続的に住民検診を受診した千葉県安房地区の住民より高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民を抽出した。高コレステロール血症と高トリグリセリド血症の合併は、過去3年間に2回以上、TC 220 mg/dl およびTG 200 mg/dl 以上を示したものとした。HbA1c7.5以上、TG1,000mg/dl 以上の住民は除外した。冠動脈疾患は既往歴および心電図異常により診断した。動脈硬化の進展程度の指標として、冠動脈疾患の既往に加え頸動脈内膜中膜肥厚度（IMT）を計測、血中危険因子として、脂質プロファイルに加えて、酸化LDL濃度（MDA-LDL）、血中リポタンパクリパーゼ（LPL）蛋白量を測定した。

（倫理面への配慮）

研究解析に関しては研究実施機関における倫理委員会の承認の上、施行した。

C. 研究結果

対象とした一般住民 1614 名の臨床的指標は、男性 611 名、女性 1003 名。年齢男性 64 ± 14 才、女性 62 ± 10 才、喫煙者男性 70%、女性 9.5%、総コレステロール値男性 207 ± 31 mg/dl、女性 221 ± 24 mg/dl、中性脂肪値男性 119 ± 85 mg/dl、女性 95 ± 49 mg/dl、HDL コレステロール値男性 53 ± 15 mg/dl、女性 62 ± 13 mg/dl、だった。冠動脈疾患の既往は男性 5%、女性 2%、脳血管傷害は男性 5%、女性 3%だった。高血圧は男性 27%、女性 26%、糖尿病は男性 10%、女性 3%だった。

1) 一般住民の冠動脈疾患既往者における高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民の頻度、

冠動脈疾患を有する症例男性 17 名、女性 21 名と年齢を一致させた男性 551 名、女性 721 名の脂質プロファイルと比較検討した。冠動脈疾患群は、男性で BMI が有意に高値 (24.8 ± 2.8 vs 22.5 ± 2.9 , $p < 0.05$) だったが他の指標に差異を認めなかった。血清脂質は、冠動脈疾患群でコレステロール値が有意に高値 (男性 225 ± 29 vs 203 ± 30 , $p < 0.05$ 、女性 237 ± 28 vs 222 ± 32 , $p < 0.05$)、トリグリセリド値が有意に高値 (男性 145 ± 44 vs 115 ± 73 , $p < 0.05$ 、女性 139 ± 40 vs 96 ± 55 , $p < 0.05$)、HDL-C 値が男性で有意に低値 (男性 50 ± 11 vs 57 ± 14 , $p < 0.05$) だった。高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民の割合は男性で 29%、女性で 22%と、対照 (男性 12%、女性 9%) に比べて高値を示した (図 1)。

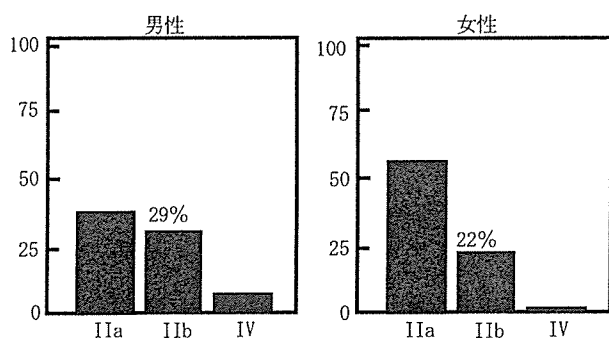


図 1 冠動脈疾患既往者における高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民の割合

2) 高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民における動脈硬化、リスク合併の頻度

高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民男性 38 名、女性 36 名と年齢、総コレステロール値を一致させた男性 91 名、女性 96 名の脂質プロファイルと比較検討した。BMI に有意差を認めなかった。IMT は、高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民は対照群に比べて男性で高値の傾向、女性で有意に高値だった (図 2)。HDL-C 値は男女ともに有意に低値を示した。MDA-LDL は男女ともに有意に高値、LPL 蛋白量は対照群に比べて男性で低値の傾向、女性で有意に低値だった。

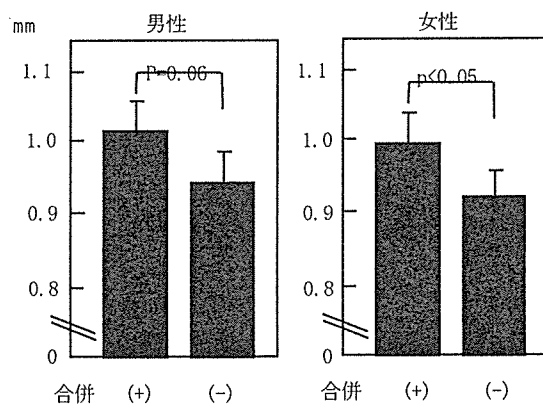


図 2 高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民の頸動脈硬化

D. 考察および結論

本研究結果から、1) 一般住民の冠動脈疾患既往者で、高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民は男性 29%、女性 22%と一般の頻度に比べ高い。2) 高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民は、合併しない住民に比べて頸動脈硬化が進展し、HDL-C 低値、MDA-LDL 高値、LPL 低値を合併することが明らかになった。

以上の結果から、一般住民において高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民は冠動脈疾患の発症と密接に関連し、血中コレステロール値に加え

て血中トリグリセリド値が増加した状態が動脈硬化にハイリスクな状態を引き起すことが明らかになった。さらに、高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併した住民において LPL 蛋白量が低下していることからインスリン抵抗性を合併することが考えられ、病態について詳細な検討が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1) Ohwaki K, Bujo H, Jiang M, Yamzaki H, Schneider WJ, Saito Y. A secreted soluble form of LR11, specifically expressed in intimal smooth muscle cells, accelerates a formation of lipid-accumulated macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 in press.

2) Jiang M, Bujo H, Zhu Y, Yamazaki H, Hirayama S, Kanaki T, Shibasaki M, Takahashi K, Schneider WJ, Saito Y. Pitavastatin attenuates the PDGF-induced LR11/uPA receptor-mediated migration of smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Oct 6;348(4):1367-77.

3) Sakurai K, Fukata H, Todaka E, Saito Y, Bujo H, Mori C. Colestimide reduces blood polychlorinated biphenyl (PCB) levels. *Intern Med.* 2006;45(5):327-8.

4) Bujo H, Saito Y. Modulation of smooth muscle cell migration by members of the low-density lipoprotein receptor family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Jun;26(6):1246-52.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Jiang M, Bujo H, Zhu Y, Yamazaki H, Hirayama S, Kanaki T, Shibasaki M, K.Schneider WJ, Saito Y.	Pitavastatin attenuates the PDGF-induced LR11/uPA receptor-mediated migration of smooth muscle cells.	Biochem Biophys Res Commun.	348(4)	1367-77	2006
Bujo H, Saito Y.	Modulation of smooth muscle cell migration by members of the low-density lipoprotein receptor family.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	26(6)	1246-52	2006

体格指数と臨床検査値との関連

分担研究者 河野幹彦（自治医科大学附属大宮医療センター総合医学1 教授）

研究要旨

メタボリックシンドロームの診断基準が提唱され、肥満症の疾患としての意義が重要視されている。体格指数（Body Mass Index: BMI）と臨床検査値との関連を検討するため、自治医大健診センター受診者の検査成績を BMI で層別化し、性および年齢による違いを検討した。5,106 名（男性 3,076 名、女性 2,030 名、平均年齢 49.2±8.2 歳）を、BMI を 18.5 未満、18.5～21.9、22.0～23.4、23.5～24.9、25.0～27.4、27.5～29.9、30.0 以上の 7 群に、年齢を女性の閉経年齢を考慮し 55 歳未満（男性 2,190 名、女性 1,593 名）と 55 歳以上（男性 886 名、女性 437 名）の 2 群に区分した。男性は女性に比べ肥満の頻度が高く、男性では 55 歳未満に重度肥満が多く、女性では 55 歳未満にやせ傾向が多かった。また、男性では女性に比べ同じ BMI でも多くの検査項目に異常が出現する頻度が増加する傾向が見られ、同じ BMI でも男性と女性とでは異なる対応が必要であると考えられる。

A. 研究目的

日本におけるメタボリックシンドローム（MS）は、腹腔内脂肪蓄積（腹囲：男性 85cm 以上、女性 90cm 以上）に加え、収縮期高血圧（130mmHg 以上）かつ/または拡張期血圧（85mmHg 以上）、高トリグリセリド血症（150mg/dl 以上）かつ/または低 HDL-コレステロール血症（40mg/dl 未満）、空腹時高血糖（110mg/dl）のうち 2 項目以上が該当する場合を診断基準とし、腹部肥満の意義が重要視されている。しかし、従来動脈硬化性疾患における肥満の重要性の検討には腹囲ではなく、体格指数（Body Mass Index: BMI）が多く用いられ、最近動脈硬化性疾患における腹囲と BMI の有用性を比較する研究が開始されてい

る状況にある。今回は、腹囲を調査していなかった時点における健診データであることから、肥満度として BMI を用いた。自治医科大学健診センター受診者の検査成績を BMI で層別化し、性および年齢による違いによる検査項目の平均値と検査異常値の出現率について検討した。

B. 研究方法

自治医科大学健診センターを受診し、HBs 抗原または HCV 抗体陽性者を除外した 5,106 名（男性 3,076 名、女性 2,030 名、平均年齢 49.2±8.2 歳）を対象とした。BMI を 18.5 未満、18.5～21.9、22.0～23.4、23.5～24.9、25.0～27.4、27.5～29.9、30.0 以上の 7 群に、年齢を女性の

閉経年齢を考慮し 55 歳未満（男性 2,190 名、女性 1,593 名）と 55 歳以上（男性 886 名、女性 437 名）の 2 群に区分した。検査項目として、座位血圧、総コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、HDL-コレステロール（HDL-C）、空腹時血糖（FPG）、CRP、超音波検査による脂肪肝の有無を検討した。血液検査項目は臨床自動分析器により測定した。超音波検査の判定は超音波専門医により行われた。検討された BMI は対象者の数などを考慮し、18.5～21.9（A 群）、23.5～24.9（B 群）、27.5～29.9（C 群）の区分とした。

C&D. 結果と考察

1) 年齢および性の違いによる BMI の頻度 (図 1)

肥満（BMI25 以上）の頻度は、男性では 55 歳未満 37.4%、55 歳以上 36.3%と年齢の違いによる大きな差異は見られなかった。しかし、BMI30 以上の重度肥満は 55 歳未満に多く見られた。女性では 55 歳未満 21.5%、55 歳以上 25.7%と 55 歳以上に肥満の頻度がやや多く、55 歳未満に BMI18.5～21.9 のやせ傾向が多く見られた。また、BMI25 以上の肥満者の頻度は各年齢群とも男性が女性に比べ約 10～15% 多く見られた。

2) BMI と検査項目の平均値 (表 1)

収縮期血圧（sBP）と拡張期血圧（dBP）の平均値は、BMI の区分では BMI の増加とともに上昇し、BMI（C）群においては MS 診断基準値を超えていた。年齢による区分では男性に比べ女性で年齢間の差が大きく、年齢の影響を受ける可能性が示唆された。

FPG の平均値は、BMI の区分では BMI の増加とともに上昇し、BMI（C）群男性においては MS 診断基準値を超えていた。年齢による区分では男性に比べ女性で年齢の差が大きく、血圧と同様に年齢の影響を受ける可能性が示唆された。また、同年齢区分では男性が女性よりやや高値を示し、性差にも影響を受ける可能性が示唆された。

TC の平均値は、BMI の区分では BMI の増加とともに上昇した。年齢による区分では 55 歳以上の女性ではすべての BMI 区分で 220mg/dl 以上であり、閉経による影響を受けることが示唆された。

TG の平均値は明らかな男女差があり、男性で高値を示し、性差の影響を受けることが示唆された。BMI の区分では BMI の増加に伴い上昇し、BMI（C）群の男性においては MS 診断基準値を超えていた。年齢による区分では男性では 55 歳未満が、女性では 55 歳以上が高値を示した。

HDL-C の平均値は明らかな男女差があり、女性で高値を示し、性差の影響を受けることが示唆された。BMI の区分では BMI の増加に伴い減少したが、MS の診断基準値未満の群はなかった。年齢による区分では男女とも、同性では差は認められなかった。

CRP の平均値は、BMI の区分では男性では BMI の増加に伴い上昇したが、女性では明らかな変化は認められなかった。年齢による区分では男女とも、55 歳以上で上昇する傾向が認められた。女性に比べ男性で平均値が高い傾向が認められた。

3) BMI と検査異常値出現率 (表 2)

sBP140 以上、dBP90 以上、FPG110~125mg/dl (IFG)、FPG126 以上 (DM)、TC220mg/dl 以上、TG150mg/dl 以上、HDL-C40mg/dl 未満、CRP0.1mg/dl 以上を異常値とした。超音波検査による脂肪肝 (FL) の診断は超音波専門医が行った。sBP と d BP の異常出現率は、BMI の区分では BMI の増加とともに上昇し、BMI (C) 群においては 25~50% が異常を示した。年齢による区分では男女とも大きな差は認められなかった。血圧の異常は年齢より肥満度の影響をより強く受ける可能性が示唆された。IFG の出現率は、BMI の区分では BMI の増加とともに上昇し、BMI (C) 群においては 55 歳未満女性以外の群では 25~40% の出現率であったが、55 歳未満女性では BMI の影響は大きくなかった。年齢の区分でも 55 歳未満女性では IFG の頻度が少なかった。

DM の出現率は、BMI の区分では男性は BMI の増加とともに上昇し、BMI (C) 群においては 10~25% の出現率であったが、女性では BMI の影響は小さく、男性より DM が少なかった。年齢の区分では男女とも 55 歳以上で DM が多かった。糖代謝においては男女とも、BMI とともに年齢の影響を受けるが、55 歳未満女性においては、BMI の影響は強くないことが示唆された。

TC の異常値出現率は、BMI の区分では BMI の増加とともに上昇し、BMI (C) 群においては 35~75% が異常を示した。年齢による区分では 55 歳以上女性で多く、他の 3 群では大きな差は認められなかった。TC の上昇は閉経の影響をより強く受ける可能性が示唆された。

TG の異常値出現率は、BMI の区分では BMI

の増加とともに著明に上昇し、BMI (C) 群男性においては 40~50% が異常を示した。年齢による区分では、男性は 55 歳未満が高く、女性では大きな差は認められなかった。

HDL-C の異常値出現率は、BMI の区分では BMI の増加とともに上昇し、BMI (C) 群男性においては約 10% が異常を示したが、女性では非常に少なかった。年齢による区分では、男女とも大きな差は認められなかった。

CRP の異常値出現率は、BMI の区分では BMI の増加とともに上昇し、BMI (C) 群においては 35~45% が異常を示した。年齢による区分では、男性では大きな差は認められなかったが、女性では 55 歳以上で頻度が高かった。

CRP の異常値出現率は、BMI の区分では BMI の増加とともに著明に上昇し、BMI (C) 群男性および 55 歳以上女性においては 70~75% が異常を示したが、55 歳未満女性では頻度が少なかった。年齢による区分では、女性にのみ認められ、55 歳未満で少なかった。FL の出現には性差および閉経の影響を強く受けることが示唆された。

E. 結論

男性は女性に比べ肥満の頻度が高く、男性では 55 歳未満に重度肥満が多かったが、女性では 55 歳未満にやせ傾向が多いことが認められた。また、男性では女性に比べ同じ BMI でも多くの検査項目に異常が出現する頻度が増加する傾向が見られた。これらの成績から、MS で出現する病態には、性差の影響を受ける病態、年齢の影響を強く受ける病態、女性においては閉経の影響を強く受ける病態などが

混在していることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表（投稿予定）

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

図1：年齢および性の違いによるBMIの頻度

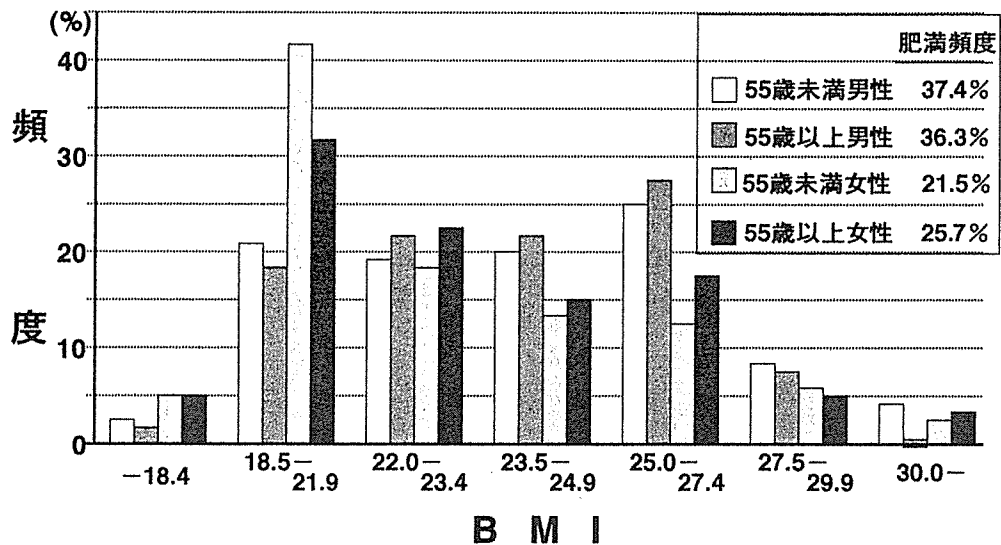


表1：BMIと検査平均値

BMI	18.5 - 21.9				23.5 - 24.9				27.5 - 29.9			
	男性		女性		男性		女性		男性		女性	
	<55	55≤	<55	55≤	<55	55≤	<55	55≤	<55	55≤	<55	55≤
sBP	119	122	112	122	125	128	120	127	132	137	130	136
dBp	75	76	69	74	79	79	74	77	83	85	80	84
FPG	100	106	92	101	104	107	97	105	111	115	99	107
TC	193	198	196	223	206	204	210	221	215	210	215	237
TG	100	95	67	89	143	133	94	103	176	176	115	137
HDL-C	64	65	73	72	56	57	65	66	52	52	61	62
CRP	0.05	0.18	0.06	0.18	0.08	0.16	0.05	0.09	0.22	0.27	0.11	0.08
WBC	5.64	5.47	4.88	4.76	6.05	5.71	5.24	4.90	6.46	6.04	5.68	5.68
Plts	24.8	23.8	25.2	23.9	25.1	24.1	27.4	25.6	25.4	24.5	28.9	25.4

sBP, dBp: mmHg; FPG, TC, TG, HDL-C, CRP: mg/dl; WBC: $\times 10^3/\mu\text{l}$; Plts: $\times 10^4/\mu\text{l}$