

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業（臨床研究実施チームの整備）

心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための
新たな診断システムの構築とその臨床応用（臨床研究実施チームの整備）

平成18年度総括研究報告書

主任研究者 北 徹

平成19年3月

目次

- I 研究者構成
- II 総括研究報告書
京都大学大学院医学研究科循環器内科学 北 徹
- III 研究成果の刊行に関する一覧表
- IV 研究成果の刊行物・別刷

I. 研究者構成

研究者構成

区分	名前	所属
主任研究者	北 徹	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
若手医師及び臨床 研究協力者に 対する指導者	荒井秀典	京都大学大学院医学研究科 加齢医学
	木村 剛	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
	堀内久徳	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
	久米典昭	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
若手医師	角 栄里子	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
	小笹寧子	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
	渡辺 真	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
	三岡仁和	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
臨床協力者	佐橋恭子	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
	芳野麻理絵	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
	伊東君枝	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
	菅野美和子	京都大学大学院医学研究科 糖尿病栄養内科学

II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金

(臨床研究基盤整備推進研究事業 (若手医師・協力者活用に要する研究) 総括研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための

新たな診断システムの構築とその臨床応用」

主任研究者 名前 北 徹 所属 京都大学大学院医学研究科

研究要旨：本臨床研究実施チームのそれぞれの専門性、立場からの協力により、本研究班では、多施設共同で総計 2,000 例の症例を登録し、食事療法、運動療法により、腹囲、血清可溶性酸化 LDL 受容体 LOX-1 値や脂肪細胞分泌因子アディポネクチン値等を含め種々のメタボリックシンドロームに関わる指標が、どのように改善するかを見極める前向き臨床研究の計画を立て、京都大学医の倫理委員会の承認を得、2006 年夏より研究を開始した。本臨床研究実施チームは、研究計画の立案に深く関わり、症例登録、介入等の実際面を受け持っている。そして、この研究実施を通して、若手医師、研究協力者は、高い臨床研究遂行能力を獲得してきている。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームは心血管イベント発症リスクが増加する疾患として注目を集めている。しかし、我が国における頻度や運動療法等による血清脂質値の改善効果など、不明な点が多く、早急に解明しなければならない。本研究は、食事療法や運動療法により種々のメタボリックシンドローム関連指標がどのように改善するかを明らかにすべく研究を開始した。本臨床実施チームは、この研究の立案、実施、データ解析を受け持ち、その実践を通して、臨床研究に習する人材を育成することも目的としている。

B. 研究方法

2006 年 1 月の研究班会議にて議論され、研究は春よりスタートする。本研究計画「メタボリックシンドローム患者に対する運動療法、食事療法による介入により危険因子をいかに減らせるか」は、2006 年 1 月京都大学医の倫理委員会の承認を得た。

本研究では、京都、東京、千葉、筑波、大阪、山口、福岡、鹿児島 の 8 地域における主要医療機関、検診センター及び滋賀における既存のコホートの協力を得て、多施設共同で総計 2,000 例の症例を登録し、食事療法、運動療法（特に、万歩計を持ってもらい毎日の歩数を計測）を指導する。登録症例には、登録時、6 ヶ月後、1 年後に、ウエスト周囲径、身長、体重、血圧等を測定し、LDL コレステロール（直接法）、アポリポ蛋白、リポプロテイン(a)、ポリアクリルアミドディスク電気泳動により small dense LDL、ミッドバンドの有無を検討し、アポ B/LDL コレステロール比等、血清脂質プロフィールを測定する。さらに、急性冠症候群で上昇していることを見出した血清可溶性 LOX-1 値 (Circulation, 2005) や、メタボリックシンドロームとの関連が報告されているアディポネクチン値等を測定する。そして、食事量、運動量と、種々のメタボリックシンドローム関連因子の値の関係（変化率）を明らかにする。

多数の症例を対象とした多施設共同研究であり、質の高い臨床研究を行うため、本臨床研究実施チームは、その専門分野等より、本研究の円滑な運営、およびデータ解析等に支援、協力を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、京都大学医の倫理委員会の承認を得た。本研究は、ヘルシンキ宣言に乗っ取って、また、個人情報保護法を遵守し、行われる。情報は、個人が特定されない形で保管され、研究報告に際しても、個人が特定されない形で行われる。

C. 研究結果：

本年度は、主要研究のプロトコールを構築し、準備を完成させた。そして、2006年夏より各施設で順次開始した。その結果は次年度以降に報告する。

そのため、本報告書では、それぞれのメンバーが実施している研究において得られた結果の中で、本メタボリックシンドロームの研究に参考となるべき結果を記載する。

指導教官、荒井は、厚生科研費による研究である、西暦2000年の日本人の血清脂質調査の結果をメタボリックシンドロームの観点よりまとめた(発表論文1)。メタボリックシンドロームの頻度は男性12.1%、女性1.7%、全体で7.8%であり、メタボリックシンドロームの診断基準による頻度は男性における陽性率が女性に比べ顕著に高いことを報告した。

指導教官、久米は、見出した酸化LDL受容体LOX-1(Nature, 1997)の可溶型血清濃度が急性冠症候群で上昇していることを報告した(Circulation, 2005)。可溶型LOX-1濃

度は、現在の急性冠症候群の標準的マーカーであるトロポニンTよりも早期に上昇しており、より有用性の高い急性冠症候群診断マーカーになる可能性がある。さらに、慢性期には急性冠症候群の予知因子となる可能性もあり現在、症例数を増やし、種々の疾患でも解析している。本メタボリックシンドロームに関する研究でも、血清可溶型LOX-1濃度を測定し、解析していく計画である。本年度は、血清可溶型LOX-1濃度の測定法を報告した(発表論文2)。さらに、血管障害後の平滑筋細胞にLOX-1が発現してくることを見出した(発表論文3)。

指導教官、堀内は、抗血小板薬服用中の心血管ハイリスク患者を血小板機能や可溶型LOX-1や脂肪細胞分泌因子アディポネクチン等を測定しながら予後を追跡するという前向き研究を2005年4月にスタートさせた。2年間の登録期間はまもなく終了するが、440症例の登録を得た。予備解析を開始しているが、アスピリン単独服用下の症例において、糖尿病のある群は、糖尿病のない群に比べて、血小板凝集抑制効果は劣っていた。この結果は、糖尿病における心血管イベントの上昇の原因のひとつかもしれない。2007年3月の日本循環器学会学術総会で発表し、現在、論文執筆中である。

指導教官、木村および、若手医師、小笹等は2005年、心臓リハビリテーション部門を立ち上げ、心臓病患者に対し、運動療法を積極的に施行している。本メタボリックシンドロームの研究に際しても、その経験、予備データは大きく参考になる。

D. 考察

我が国のメタボリックシンドローム患者に

対し、食事、運動療法の有効性に関するデータはこれまでのところほとんどない。周辺データや、蓄積してきた臨床研究手法をもとに、研究プロトコルを構築し、倫理委員会の承認も得ることができた。我が国のメタボリックシンドローム患者の治療法に対し、有意義な知見を示したいと考えている。

さらに、それぞれの臨床研究実施チームは、本研究の立案、実施に深く関わり、貢献してきた。今後、データベースの構築およびデータ解析に取りかかる計画である。なお、本実施チーム形成の目的に、臨床研究を遂行できる人材の育成がある。2005年および2006年に若手医師として活躍した角江里子氏には臨床研究遂行に関する活動が評価され、また、能力が評価され、2007年4月より、治験や医師主導型臨床研究を遂行する京都大学医学研究科探索医療部の助教として採用された。このように、本研究の立案・実施計画作成・および実施を通して若手医師、研究協力者ともに、高い臨床研究遂行能力を獲得してきている。

E. 結論

メタボリックシンドロームを対象とし、食事療法や運動療法の効果を判定する研究の準備は整った。本研究を実施し、食事療法、運動療法を基盤にした日本人メタボリックシンドローム治療法に関して基本指針を提供する。さらに、若手医師、若手医師、研究協力者ともに、高い臨床研究遂行能力を獲得してきている。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, Kita T, Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb.* 2006 13:202-8.
2. Ueda A, Kume N, Hayashida K, Inui-Hayashida A, Asai M, Kita T, Kominami G. R., ELISA for soluble form of lectin-like oxidized LDL receptor-1, a novel marker of acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2006 52:1210-1.
3. Eto H, Miyata M, Kume N, Minami M, Itabe H, Orihara K, Hamasaki S, Biro S, Otsuji Y, Kita T, Tei C, Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in smooth muscle cells after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 341:591-598, 2006
4. Miyamoto S, Kawamura T, Morimoto T, Ono K, Wada H, Kawase Y, Matsumori A, Nishio R, Kita T, Hasegawa K., Histone acetyltransferase activity of p300 is required for the promotion of left ventricular remodeling after myocardial infarction in adult mice in vivo. *Circulation.* 113:679-690, 2006
5. Setoyama T, Furukawa Y, Abe M, Nakagawa Y, Kita T, Kimura T., Acute pleuropericarditis after coronary stenting: a case report. *Circ J.* 2006, 70:358-61.
6. Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M,

- Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Shimamoto K, Kono S, Itakura H; J-LIT Study Group. Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J*. 2006, 70:810-4.
7. Takeda T, Akao M, Matsumoto-Ida M, Kato M, Takenaka H, Kihara Y, Kume T, Akaike A, Kita T., Serofendic acid, a novel substance extracted from fetal calf serum, protects against oxidative stress in neonatal rat cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2006, 47:1882-90.
 8. Yanagita M, Okuda T, Endo S, Tanaka M, Takahashi K, Sugiyama F, Kunita S, Takahashi S, Fukatsu A, Yanagisawa M, Kita T., Sakurai T, Uterine sensitization-associated gene-1 (USAG-1), a novel BMP antagonist expressed in the kidney, accelerates tubular injury. *J Clin Invest*. 116:70-79, 2006
 9. Hosokawa R, Kambara N, Ohba M, Mukai T, Ogawa M, Motomura H, Kume N, Saji H, Kita T., Nohara R. A catheter-based intravascular radiation detector of vulnerable plaques. *J Nucl Med*. 2006, 47:863-7.
 10. Oikawa S, Kita T., Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H; The J-LIT Study Group. Risk of coronary events in Japanese patients with both hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus on low-dose simvastatin therapy: Implication from Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Atherosclerosis*. 2006, in press
 11. Zhuge X, Arai H, Xu Y, Murayama T, Kobayashi T, Narumiya S, Kita T., Yokode M., Protection of atherogenesis in thromboxane A2 receptor-deficient mice is not associated with thromboxane A2 receptor in bone marrow-derived cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006, 351:865-71.
 12. Nishi E, Hiraoka Y, Yoshida K, Okawa K, Kita T., Nardilysin enhances ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor through activation of tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme. *J Biol Chem*. 2006, 281:31164-72.
 13. Matsumoto-Ida M, Akao M, Takeda T, Kato M, Kita T., Real-time 2-photon imaging of mitochondrial function in perfused rat hearts subjected to ischemia/reperfusion. *Circulation*. 2006, 114:1497-503.
 14. Kondo H, Shirakawa R, Higashi T, Kawato M, Fukuda M, Kita T., Horiuchi H. Constitutive GDP/GTP exchange and secretion-dependent GTP hydrolysis activity for Rab27 in platelets. 2006, 281:28657-65.
 15. Sato Y, Miyamoto T, Taniguchi R, Nishio Y, Kita T., Fujiwara H, Takatsu Y. Current understanding of biochemical markers in heart failure. *Med Sci Monit*. 2006 12:RA252-264
 16. Taniguchi R, Sato Y, Nishio Y, Kimura T, Kita T. Measurements of baseline and follow-up concentrations of cardiac troponin-T and brain natriuretic peptide in patients with heart failure from various etiologies. *Heart Vessels*. 2006, 21:344-9.
 17. Ihino S, Mukai T, Kume N, Asano D, Ogawa M, Kuge Y, Minami M, Kita T., Shiomi M, Saji H. Lectin-like oxidized LDL

receptor-1 (LOX-1) expression is associated with atherosclerotic plaque instability-analysis in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis*. 2007, in press

18. Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K. Leptin induces elongation of cardiac myocyte and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007, in press

2.学会発表

国際学会

The American Heart Association's Scientific Sessions 2006, 11.13-16, Chicago, U. S. A.

Iwanaga Y, Kihara Y, Noguchi T, Nonogi H, Kita T, Goto Y. :Obesity should be considered into the inter-individual variability of plasma BNP levels into the diagnosis and management of heart failure.

Matsumoto-Ida M, Akao M, Takeda T, Kato M, Iguchi M, Kita T: Distinct cardioprotective mechanism of cyclosporin A and ischemic preconditioning against ischemia/reperfusion revealed by real-time two-photon imaging of perfused rat hearts.

Tsuji K, Akao M, Ishii T, Ohno S, Makiyama T, Doi T, Haruna Y, Yoshida H, Nakashima T, Kita T, Horie M: Mechanistic basis for

the pathogenesis of Long QT syndrome caused by a splicing mutation in *KCNQ1* gene.

ACC 2006, 3.12, Atlanta, USA

Doi T, Yoshida H, Ohno S, Makiyama T, Tsuji K, Nishio Y, Nishiyama K, Shizuta S, Akao M, Kimura T, Kita T, Horie M: Genetic Analysis of Hyperpolarization-activated and Cyclic Nucleotide-gated Cation Channels 4 (*HCN4*) in patients with Bradyarrhythmia.

20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, and 11th FAOBMB Congress, 6.18-23, Kyoto
Hirai, M., Ohbayashi, T., Horiguchi, M., Kita, T., Nakamura, T.: DANCE promotes elastic fiber development, an implication for future aging therapies.

国内学会

第 70 回日本循環器学会総会・学術集会、3.24-26、名古屋

Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T: Down-Regulation of Cardiac Apelin System in Hypertrophied and Failing Hearts: Possible Role of Angiotensin II - Angiotensin Type 1 Receptor System.

Takeda T, Akao M, Matsumoto-Ida M, Kato M, Takenaka H, Kihara Y, Kume T, Akaike A, Kita T: Serofendic acid, a novel substance extracted from fetal calf serum, protects against oxidative stress in neonatal rat cardiac myocytes.

Hirai, M., Ohbayashi, T., Horiguchi, M., Kita, T., Nakamura, T.: DANCE promotes elastic fiber development. An implication for future aging therapies.

1) Horie T, Ono K, Abe Y, Kawamura T, Morimoto T, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K: Identification of signaling pathways that mediate myocardial GLUT4 translocation using a novel lenti viral-mediated GLUT4 reporter gene

2) Miyamoto S, Kawamura T, Morimoto T, Ono K, Kawase Y, Kita T, Hasegawa K: Histone acetyltransferase activity of p300 is required for the promotion of left ventricular remodeling following myocardial infarction in adult mice.

3) Wada H, Ono K, Kameda S, Abe Y, Kawamura T, Morimoto T, Kita T, Shimatsu A, Nakano T, Hasegawa K: A soluble Flk-1, an endogenous inhibitor of vascular endothelial growth factor, is increased in serum of patients with metabolic syndrome

4) Takaya T, Kawamura T, Ono K, Hidaka K, Morisaki T, Heike T, Nakahata T, Kita T, Hasegawa K: The role of cAMP/PKA pathway in the differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes.

5) Miyamoto S, Ono K, Abe Y, Morimoto T, Kawamura T, Wada H, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K: Simvastatin improves impairment of left ventricular diastolic filling in a rat model of type II diabetes with obesity.

第14回血管生物医学学会学術大会、12.13-15、東京

Kawato M, Shirakawa R, Kondo H, Higashi T, Ikeda T, Kita T and Horiuchi H: GTP-induced Dense Granule Secretion in Platelets is Mediated by Ral GTPase-Exocyst Pathway.

第29回心筋代謝研究会、7.14-15、札幌

Horie T, Ono K, Abe Y, Kawamura T, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K: Identification of signaling pathways that mediate myocardial GLUT4 translocation using a novel lenti viral-mediated GLUT4 reporter gene

The 23rd Annual Meeting of ISHR Japanese Section、12.1-2、千葉

1)Horie T, Ono K, Abe Y, Kawamura T, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K: Identification of signaling pathways that mediate myocardial GLUT4 translocation using a novel lenti viral-mediated GLUT4 reporter gene

2)Morimoto T, Fujita M, Kita T, Kawamura T, Wada H, Sunagawa Y, Hasegawa K: Curcumin, a Natural p300-specific HAT Inhibitor, Is a Therapeutic Agent That Prevents the Development of Heart Failure in salt-sensitive Dahl Rats

第14回日本血管生物医学学会、12.13-15、東京

1)和田啓道、尾野 亘、佐藤哲子、新城大輔、森本達也、川村晃久、中野為夫、北徹、島津 章、藤田正俊、長谷川浩二：内皮特

異的血管新生因子の内因性阻害物質である可溶性レセプターsoluble Flk-1 と soluble Tie-2 のメタボリック症候群における役割
2)尾野 亘、堀江貴裕、阿部由希子、川村晃久、島津章、北徹、長谷川浩二：インスリンによる TG-interacting factor (TGIF) の活性化は前駆脂肪細胞の分化に必要である

第 43 回日本臨床分子医学会、7.20-21、札幌

森本達也、川村晃久、和田啓道、宮本昌一、砂川陽一、藤田正俊、北 徹、長谷川浩二：天然物成分クルクミンは心筋細胞核内アセチル化抑制を介して心筋細胞肥大を抑制する

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

III. 研究成果の刊行に 関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Arai H, Yamamoto A, <u>Kita T.</u> et al	Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000..	<i>J Atheroscler Thromb</i>	13	202-8.	2006
Ueda A, Kume N, <u>Kita T.</u> et al	ELISA for soluble form of lectin-like oxidized LDL receptor-1, a novel marker of acute coronary syndrome.	<i>Clin Chem</i>	52	1210-1	2006
Eto H, Miyata M, Bito S, Otsuji Y, <u>Kita T.</u> , Tei C, et al	Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in smooth muscle cells after vascular injury.	<i>Biochem Biophys Res Commun.</i>	341	591-598	2006
Miyamoto S, Kawamura T, Ono K, <u>Kita T.</u> , Hasegawa K. et al	Histone acetyltransferase activity of p300 is required for the promotion of left ventricular remodeling after myocardial infarction in adult mice in vivo.	<i>Circulation</i>	113	679-690,	2006
Setoyama T, Furukawa Y, <u>Kita T.</u> , Kimura T et al	Acute pleuropericarditis after coronary stenting: a case report..	<i>Circ J</i>	70	358-61	2006

Sasaki J, <u>Kita T</u> , Mabuchi H, et al	J-LIT Study Group., Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin.	<i>Circ J.</i>	70	810-4	2006
Takeda T, Akao M, Kihara <u>Kita</u> T, et al	Serofendic acid, a novel substance extracted from fetal calf serum, protects against oxidative stress in neonatal rat cardiac myocytes.	<i>J Am Coll Cardiol.</i>	47	1882-90.	2006
Yanagita M, Okuda T, Yanagisawa M, <u>Kita T</u> , et al	Uterine sensitization-associated gene-1 (USAG-1), a novel BMP antagonist expressed in the kidney, accelerates tubular injury.	<i>J Clin Invest</i>	116	70-79	2006
Hosokawa R, , <u>Kita T</u> , Nohara R., et al	A catheter-based intravascular radiation detector of vulnerable plaques.	<i>J Nucl Med.</i>	47	863-7	2006
Oikawa S, <u>Kita</u> T, Mabuchi H,	Risk of coronary events in Japanese patients with both hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus on low-dose simvastatin therapy: Implication from Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT).	<i>Atherosclerosis</i>	In press		2006
Zhuge X, Arai H, <u>Kita T</u> , et al	Protection of atherogenesis in thromboxane A2 receptor-deficient mice is not associated with thromboxane A2 receptor in bone marrow-derived cells.	<i>Biochem Biophys Res Commun.</i>	351	865-71.	2006

Nishi E, Hiraoka Y, Kita T, et al	Nardilysin enhances ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor through activation of tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme.	<i>J Biol Chem</i>	281	31164-72	2006
Matsumoto-Ida M, Kita T, et al	Real-time 2-photon imaging of mitochondrial function in perfused rat hearts subjected to ischemia/reperfusion.	<i>Circulation</i>	114	1497-503	2006
Kondo H, Fukuda M, Kita T, Horiuchi H. et al	Constitutive GDP/GTP exchange and secretion-dependent GTP hydrolysis activity for Rab27 in platelets	<i>J Biol Chem</i>	281	:28657-65.	2006
Sato Y, Kita T, Fujiwara H, Takatsu Y., et al	Current understanding of biochemical markers in heart failure.	<i>Med Sci Monit.</i>	12	RA252-264	2006
Taniguchi R, Sato Y, Nishio Y, Kimura T, Kita T.	Measurements of baseline and follow-up concentrations of cardiac troponin-T and brain natriuretic peptide in patients with heart failure from various etiologies.	<i>Heart Vessels.</i>	21	344-9	2006
Ihino S, Mukai T, Kita T, Shiomi M, Saji H. et al	Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression is associated with atherosclerotic plaque instability-analysis in hypercholesterolemic rabbits.	<i>Atherosclerosis</i>	In press		2007

<p>Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, <u>Kita T</u>, Shimatsu A, Hasegawa K.</p>	<p>Leptin induces elongation of cardiac myocyte and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation.</p>	<p><i>Am J Physiol Heart Circ Physiol.</i></p>	<p>In press</p>	<p>2007</p>
---	---	--	-----------------	-------------

IV. 研究成果の刊行物・ 別刷

Original Article

Prevalence of Metabolic Syndrome in the General Japanese Population in 2000

Hidenori Arai¹, Akira Yamamoto², Yuji Matsuzawa³, Yasushi Saito⁴, Nobuhiro Yamada⁵, Shinichi Oikawa⁶, Hiroshi Mabuchi⁷, Tamio Teramoto⁸, Jun Sasaki⁹, Noriaki Nakaya¹⁰, Hiroshige Itakura¹¹, Yuichi Ishikawa¹², Yasuyoshi Ouchi¹³, Hiroshi Horibe¹⁴, Nobuo Shirahashi¹⁵, and Toru Kita¹⁶

¹Department of Geriatric Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

²National Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

³Sumitomo Hospital, Osaka, Japan.

⁴Clinical Cell Biology and Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.

⁵Institute of Clinical Medicine, Tsukuba University, Tsukuba, Japan.

⁶Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan.

⁷Department of Internal Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Japan.

⁸Department of Internal Medicine, Teikyo University, Tokyo, Japan.

⁹International University of Health and Welfare, Shizuoka, Japan.

¹⁰Nakaya Clinic, Japan.

¹¹Ibaraki Christian University, Ibaraki, Japan.

¹²Faculty of Health Sciences, Kobe University, Kobe, Japan.

¹³Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, the University of Tokyo, Tokyo, Japan.

¹⁴Keisen Clinic, Japan.

¹⁵Osaka City University Medical School, Osaka, Japan.

¹⁶Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

To determine the prevalence of metabolic syndrome in the Japanese general population, we analyzed data from a nationwide survey conducted in 2000. According to the Japanese new diagnostic criteria for metabolic syndrome in 2005, we analyzed 3,264 people aged from 20 to 79 (men, 1,917; women, 1,347) from the total participants. The incidence of metabolic syndrome was 7.8%. Men had a higher incidence (12.1%) than women (1.7%). Most of the women satisfying the criteria were 50 years old or over, while the incidence in men started to rise from their 30s. When we applied the criteria of Adult Treatment Panel III, the incidence was about 3-fold higher. In this population visceral obesity was associated with metabolic abnormalities, such as higher LDL-cholesterol, triglyceride, glucose, and blood pressure and lower HDL-cholesterol. Thus we determined the incidence of metabolic syndrome and each metabolic abnormality in the Japanese general population in 2000 and found an association of visceral obesity with metabolic abnormalities. Intervention to reduce the incidence of metabolic syndrome in Japan is necessary to reduce the risk of cardiovascular disease.

J Atheroscler Thromb, 2006; 13:202-208.

Key words; Metabolic syndrome, Dyslipidemia, Visceral obesity, Japanese

Introduction

Metabolic syndrome is a constellation of multiple risk factors, such as dyslipidemia, elevated glucose, and elevated blood pressure. This syndrome has received increased attention due to its association with increased risk for cardiovascular disease and type 2 diabetes¹. Although the pathogenesis of metabolic syn-

Address for correspondence: Hidenori Arai, Department of Geriatric Medicine, Kyoto University School of Medicine, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan.

E-mail: harai@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Received: March 30, 2006

Accepted for publication: June 12, 2006

drome has not been fully understood, the predominant underlying risk factor is considered to be visceral obesity due to an atherogenic diet and physical inactivity in the presence of some unknown genetic background²⁻⁴). In women the incidence of metabolic syndrome increases after menopause; therefore, hormonal imbalance and aging are also associated with the development of metabolic syndrome⁵).

Along with the westernization of lifestyle, the incidence of metabolic disorders, such as dyslipidemia, hypertension, and diabetes is increasing in Japan. In spite of the availability of many drugs, such as statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and aspirin, the incidence of cardiovascular disease is not decreasing in Japan, probably due to these metabolic abnormalities, especially dyslipidemia and diabetes along with obesity according to the national survey by the Ministry of Health, Labour and Welfare (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kenkou/jyunkan/jyunkan00/gaiyo.html>). In 2000, we conducted a lipid survey in various districts in Japan⁶. What we found in this survey was that the level of triglyceride increased in middle-aged men along with increased body mass index (BMI) compared with the data in 1990⁷. This increase in BMI also suggests an increase in the incidence of visceral obesity and metabolic syndrome; therefore, knowing the incidence of metabolic syndrome is very important from the standpoint of preventive medicine.

In the last few years, several expert groups have attempted to set forth simple diagnostic criteria to be used in clinical practice to identify patients with metabolic syndrome. The committee of International Diabetes Federation (IDF) adopted waist circumference as the surrogate marker for visceral obesity as an essential component of this syndrome (http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf). In Japan the committee established diagnostic criteria under the same principle as that used in the IDF criteria, except that the cutoff point for high glucose is 110 mg/dL instead of 100 mg/dL⁸). The cutoff of waist circumference for visceral obesity was adopted as ≥ 85 cm in men and ≥ 90 cm in women. Meanwhile, the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) criteria required no single factor for diagnosis, but instead required the presence of at least 3 out of 5 components for diagnosis⁹); thus, complete agreement on the definition and diagnostic criteria has not been achieved so far.

The purpose of this study is to examine the incidence of metabolic syndrome in the Japanese general population and the relationship with the risk factors included in the diagnostic criteria. We also compared

the incidence of metabolic syndrome by using the NCEP-ATP III new diagnostic criteria.

Methods

Design and Data Collection

The Research Group on Serum Lipid Level Survey 2000 in Japan organized the members of 36 institutes from various areas around Japan. The project was designed to produce representative data about serum lipid levels in the civilian Japanese population. The subjects were people receiving annual health examinations in the general community, companies, and schools, and not patient-visiting hospitals. Among the 12,839 participants we measured the waist circumference of 3,264 people aged 20 to 79 (men 1,917; women, 1,357) and examined the incidence of metabolic syndrome.

Laboratory Methods

All serum and plasma samples were obtained in the fasting state. All lipid and other analyses were conducted on venous blood samples within one week of collection at BML (Saitama, Japan). Serum cholesterol and triglyceride levels were measured by enzymatic assay. HDL-cholesterol and LDL-cholesterol were measured enzymatically using a kit from Daiichi Kagaku Co. Ltd. (Tokyo, Japan). The results of lipid analyses in the four surveys were indirectly standardized according to the criteria of the CDC Lipid Standardization Program¹⁰). Thus, the cholesterol levels in these five surveys appear comparable. Plasma glucose was determined enzymatically and HbA1c was determined using a kit from Kyowa Medex Co. Ltd (Tokyo, Japan). Serum insulin was determined by immunoradiometric assay (Abbott Diagnostics Division, Abbot Park, IL). Waist circumference at the umbilical level was measured in the late exhalation phase in a standing position.

Definition of Metabolic Syndrome

According to the new definition released by the Japanese Committee for the Diagnostic Criteria of Metabolic Syndrome in April 2005, we defined metabolic syndrome as the presence of 2 or more abnormalities in addition to visceral obesity (waist circumference: 85 cm or more in men, 90 cm or more in women). These three abnormalities are as follows: 1, triglycerides ≥ 150 mg/dL and/or HDL-cholesterol < 40 mg/dL or under treatment for this type of dyslipidemia, 2, systolic blood pressure ≥ 130 and/or diastolic blood pressure ≥ 85 , or under treatment for hypertension, 3, fasting glucose ≥ 110 mg/dL or under treatment for diabetes. People treated for dyslipid-