

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

「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」

分担研究者 名前 和田高士 所属 東京慈恵会医科大学新橋健診センター

研究要旨：2008 度からメタボリックシンドロームに特化した特定健診・特定保健指導が開始される。しかし保健指導該当者のほとんどが無症状であるために、医療関係者は無関心状態から関心状態に移行させるのに苦慮する。東京慈恵会医科大学では、1999 年より腹囲測定を人間ドックに取り入れメタボリックシンドロームの診断を行ってきた。日立製作所はこのデータからメタボリックシンドローム発症の有無を、相関ルールマイニングを用いて解析し、日立メディコは発症に関するリスクを表示する IT ツール「生活習慣病リスクシミュレーション」を開発した。本装置の使用者は、性別、年齢、生活習慣、検査値などをインプットする。保存されているデータからこれと同じ条件のグループが抽出される。そのグループから 5 年間でメタボリックシンドロームが何%発症したか表示される。またどの要因がもっとも発症に寄与しているかを表示し、さらにそれを改善した場合、発症率がどれだけ軽減されるかも表示される。自分と同じ境遇の者の過去のイベントを事前に知ること、容易に関心期に移行させうると期待される。

#### A. 研究目的

高血圧、脂質異常症（2007 年 4 月より高脂血症から名称変更された）、糖尿病は動脈硬化の主要な促進因子であり、ひいては死亡原因のトップクラスに位置する脳血管障害、虚血性心疾患を引きおこす。これらの疾病の元凶は、過剰な内臓脂肪の蓄積によることが明らかにされ、メタボリックシンドローム（metabolic syndrome, 以下 MS と略す）という概念が確立された。日本人の MS 診断基準が 2006 年に作成され、一気に国民に知られるようになった。MS は過食、運動不足などの不健康な生活習慣の結果、内臓脂肪が蓄積し腹囲が大きくなり、高血圧、脂質異常症、糖尿病を生じる病態をいう。

2008 年度から、MS に的を絞った特定健診が始まる。特定健診の特徴は、健診後の

生活習慣改善を主眼とした保健指導に重点をおき、改善の良し悪しで保険者に金銭的な損得までかかってくるところにある。すなわち、MS の診断を受けた人をいかに非 MS 状態にするかが、医療関係者に果たされる責務である。

しかしながら、MS はほとんどが無症状であるがために、MS 該当者であってもなかなか改善しようという意欲が生じない。つまり、保健指導をする側にとって、どのような方法をとれば対象者を無関心状態から関心状態に移行させ、生活習慣改善に導き出せるかが大きな課題となる。

東京慈恵会医科大学附属病院新橋健診センターでは、MS 対策をにらみ、1999 年、人間ドックとして日本で最初に腹囲測定を取り入れ MS 発病・予防の生活習慣の特徴を明らかにしてきた。これまでに 7 年分、累積

6万人分という膨大なデータが蓄積された。生活習慣の改善に関心を持っていただくために、いかに効果的に保健指導を行うか、ITを活用して効率的に保健指導を行うかを目的に、MSおよび高血圧、脂質異常症、糖尿病発症リスクのコンピュータプログラムを確立した。

## B. 研究方法

1999年11月から2005年12月までに、東京慈恵会医科大学附属病院健康医学センター（2007年4月より新橋健診センターに名称変更）での人間ドック受診者および日立健康管理センターでの健診受診者の中で複数回受診し、データ利用の許可を承諾書で得た約20,000人（累計10万件）を抽出し、「蓄積データ」とした。

MSは内臓脂肪蓄積を基盤として高血圧、脂質異常、糖尿病（耐糖能異常を含む）の3疾患を含む複合的病態である。診断基準にあるように、3疾患のうち2疾患を保有している場合をMS、1疾患保有のみではMS予備群という。つまり特定健診保健指導対象者には、高血圧、脂質異常、糖尿病単独の保有者も存在するため、MS、高血圧、脂質異常、糖尿病の4疾患それぞれの指導が必要になってくる。そこで以下の手順でITツール「生活習慣病リスクシミュレーション」を開発した。

1. 全データから、非MS者がMSになった症例をMS発症群とし、非MS状態を維持しつづけた症例をMS非発症群とした。同様に高血圧発症（収縮期血圧140mmHg以上もしくは拡張期血圧90mmHg以上あるいは降圧薬使用開始）群と高血圧非発症群、脂質異常症発症（中性脂肪150mg/dL以上あるいは

HDLコレステロール40mg/dL未満あるいは脂質改善薬使用開始）群と脂質異常非発症群、糖尿病発症（空腹時血糖126mg/dL以上あるいはHbA1c6.1%以上あるいは糖代謝改善薬使用開始）と糖尿病非発症群を設定した。

2. 男女別、40歳未満・40歳代・50歳以上の年齢群別の全6グループ別に、生活習慣約50項目を分析し、MS、高血圧、脂質異常症、糖尿病の発症について統計学的に有意に寄与し、指導に重要な19項目を抽出した。これらの内訳は性、年齢、身長、体重、20歳時からの体重増加量、飲酒、喫煙、食事量や早食いなどの食生活、身体活動の実践などである。

3. 各項目該当有無別に、すべての組み合わせを設定し小グループ分類を行った。データマイニングの一手法である相関ルールマイニングを用いて、各小グループ別の疾病の発症割合を求めた。そして、使用者の健診結果を照合して、過去の同じ状況下にあったグループを選出し、どの程度の割合で疾病を発症したかを算出した。

4. 各小グループにおいて、発症にもっとも寄与する要因を3つまでリストアップした。

5. 最強要因を保有していない症例グループの疾病発症割合との差異を求め、最強の寄与要因を排除した場合での疾病発症の減少率とした。

6. これらの解析結果から、一般者が使用できるよう、コンピュータ画面を設計した。統計ソフトはSPSS11.0を使用した。

以上の過程は、国立大学法人東京工業大学像情報工学研究施設、日立健康管理センター、日立製作所中央研究所との共同作業と

して行われ、発症リスクのロジックプログラムを確立した。データの視覚化を施した画面設計を行った。

(倫理面への配慮)

なお本研究は、本研究の承諾を得たもののみを対象とした。研究東京慈恵会医科大学倫理委員会、日立製作所倫理委員会の承認を得て、開始した。データは匿名化処理されて行った。

### C. 研究結果

本装置の使用者は、画面上で自分の実情に合致するボタンを選択する。設問選択肢は、性別、年齢群、現在の体重、20歳時からの体重増加、食生活、喫煙、飲酒である。最後にMS発症計算ボタンを押す。「蓄積データ」の中から、同一の条件に合致するグループが選出される。

使用者の今後5年以内のMS、MS予備軍群の発症割合が画面左に表示される。さらに画面中央には高血圧、脂質異常、糖尿病発症割合が表示される。つまり、使用者と同一の条件(境遇)にあった者がどの程度の割合で生活習慣病を発症したかを表記しているものである。

画面下には、使用者が現在持っている(ボタンを押した中で発症に寄与する)MS発病・増悪要因の中で最強の要因を3つまで表示する。

改善画面に移動すると、発病リスク最強の生活習慣を改善した場合、どの程度発病リスクが軽減されるかも表示する。このことにより、保健指導対象者に対して、今、何をすればもっとも効果的にリスクを軽減させることができるかを分かりやすく説明することができる。

### D. 考察

2008年度から40~74歳を対象にメタボリックシンドロームの概念を導入した健診及び保健指導が発足する。メタボリックシンドロームが強く疑われる者または予備群と考えられる者(推定約1960万人)に対しては保健指導が義務づけられるわけだが、保健師(約4万6千人)という現実の下、生活習慣の改善にいかに関心を持たせるために、そして効果的に保健指導を行うか、効率的に保健指導を行うかという点が重要となる。

この問題点を解決するためには、ITツールの利用が重要であると考え、まず糖尿病について、相関ルールマイニングにより分析して開発した糖尿病リスクシミュレーション機能を開発した。MSおよびその構成疾患である高血圧、脂質異常症、糖尿病の各疾患の発症リスクを表示するITツール「生活習慣病リスクシミュレーション」を開発した。そしてその使いやすさ、指導での有用性を確認しえた。

本装置の特徴として以下のことが考えられた。

#### (1) 疾病別の発症リスク表示

MS(予備群、発症者)およびその構成疾患である高血圧、脂質異常症、糖尿病の各発症リスクを表示させることにより、保健指導対象者に対して生活習慣病予防の動機付けに役立つ。

とくに際立っていることは、既知の発症リスクを羅列しているのではなく、過去の存在した同一の性、年齢、生活習慣である人が、5年以内に何%これらの疾病を発症したかという現実を、表示している点にあ

る。これができるのも、年間人間ドック受診数が 8,000 名余りという大規模施設が日本で最初（1999 年）に腹囲測定を人間ドック検査項目に取り入れ、そのデータを蓄積しつづけたことによって実現した。

## (2) 推奨改善項目の表示・推奨改善項目押下時の再計算リスク表示

生活習慣に関する問診項目の中で最もリスクを高めている項目を 3 つまで表示する。最もリスクを高めている生活習慣を変えた場合にどのくらいリスクが軽減されていたかを表示させることにより、より具体的な改善内容と生活習慣病予防への意識を高め目標が見出すことができる。もっとも効率的な発症危険を脱しうる指南役となり、的確な生活改善処方箋といえるものである。

## (3) 健康者と比較した場合のリスク表示

健康者と比較して、どの位リスク（倍率）が高いかを表示することにより、生活習慣病予防への意識を高めることができる。現状の健診結果からは自分のおかれている立場が不明確である。異常値を単に数値で表すのに比べて、生活習慣病改善の動機付けを目に強く訴えられる特徴をもつものである。

利用しやすいように簡便な設問にしたがゆえに、相反して発症リスク表示の限界、問題点がある。生活習慣病といえども、遺伝要因が発病・悪化に影響するが、本装置の設問には設けていないため、発症リスクに誤差が生じる。詳細なカロリー計算、消費エネルギーなどの情報を投入しないため、精度が劣る。検査結果を 3 グループにしか分類していないため、発病すれすれの者と発病には程遠い者も包括されるため、表示される発症リスクは概算であることの理解

をしてもらう必要があること。また発症リスクは最大値のみの表示で範囲でない。血液検査のデータを入力しないと、発症リスクを表示することができないために、健診を受けないと利用できないなどがあげられる。

なお本機能は導入した施設の検査結果や生活習慣の問診結果を蓄積し、それを基にして分析することで、地域性や対象者別の特異性も加味することができるようなアドバンス機能も保有させてある。施設毎のより具体的な保健指導を実施も可能となる。

## E. 結論

2008 年 4 月から始まる特定健診・特定保健指導に対応した「生活習慣病リスクシミュレーション」として上市しえた。

本装置には 5 年間約 2 万人累計 10 万件の健診データが内蔵され、被験者の検診結果と照合することで、同一状態のグループを抽出する。5 年以内に何%の割合で MS、糖尿病、高血圧、脂質異常症を発症していたかを割り出してグラフ表示する。同時に各疾病発症リスク要因も表示することができるので、効率的な保健指導の一助となる。最もリスクを高めている生活習慣を改善した場合、どの程度発症リスクが軽減されるかもグラフ表示される。この視覚的訴えにより、保健指導対象者に対して、今、何をすればもっとも効果的にリスクを軽減させることができるかを分かりやすく説明することが可能となる。

2008 年度から義務化される特定健診・特定保健指導は生活習慣改善が最大の目的である。保健指導対象者はほぼ 100% 近くが無症状であり、かつ相当数が無関心期にあ

る。無関心期から関心期に移行させるには、保健指導側にとって相当の時間と労力が必要である。しかし本装置は、短時間でスムーズに移行させうる強力な IT ツールになりうると考えられる。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

I. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 長谷川泰隆, 和田高士ほか: 複数の生活習慣病に対応したリスクシミュレーション機能の開発. 総合健診, 34: 249, 2007.

2) 和田高士ほか: メタボリックシンドローム対応リスクシミュレーション. MEDIX47: 4-7, 2007

3) Wada T et al. Effective prevention of metabolic syndrome: A motto for healthy habits- "none of one, less of two, more of three". Obesity Res & Clin Prac 1:133-138, 2007

4) 和田高士: 低HDLコレステロール血症 非薬物療法. 日臨 65 臨増 7: 687-690, 2007

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

長谷川泰隆, ほか: 複数年度の測定値を用いた腹囲推定方法. 第 48 回日本人間ドック学会学術大会 (人間ドック 22: 239, 2007)

長谷川泰隆, ほか: 運動習慣に関する問診とメタボリックシンドローム改善との関係. 日本総合健診医学会第 36 回大会 (総合健診 35: 215, 2008)

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

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

「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」

（分担課題名：「循環器患者における健診・保健指導プログラムに関する疫学研究」）

分担研究者 名前 金井恵理

所属 京都府立医科大学

研究要旨： 循環器患者における新たなハイリスクアプローチの開発を目的として、①健診と②保健指導の二つの方向から疫学調査を実施した。①健診へのアプローチにおいては、高齢予備世代の高血圧患者を対象を絞り、独自に構築した脳 MRI 健診を実施した。一人あたり所要時間約 10 分・料金約 1 万円と、集团的に十分実施可能であり、かつ脳卒中の危険群である Lacunae を 77.6%と効率良く早期発見することができた。②保健指導へのアプローチにおいては、様々なリスクを持つ循環器患者に対して、地域で行えるような簡単な保健指導の指標を自己申告型調査によって調査した。運動療法は客観的な指標を持って行うことが重要であること、食事療法では必ずしも栄養指導を受けなくても効果的に実施可能であることがわかり、専門家の確保が難しい地域の循環器患者の保健指導について効果的な指標を提供した。

A. 研究目的

現在日本では、傷病分類別一般診療費は高血圧・脳血管疾患・虚血性心疾患、要介護要因は脳卒中、といずれも第一位は循環器疾患であり、循環器疾患対策は取り組むべき重要課題になっている。このような状況の中、厚生労働行政では健診・保健指導プログラムの見直しが行われており、従来のポピュレーションアプローチにハイリスクアプローチを組み合わせる必要性が明らかになってきた。そこで我々は、循環器患者に対する新たなハイリスクアプローチの開発を目的として、①健診と②保健指導の二つの方向から疫学調査を実施した。①健診へのアプローチでは、高齢予備世代の高血圧患者を対象を絞り、要介護要因第一位である脳卒中の危険群を効率良く早期発見することを目指した。②保健指導へのアプローチでは、様々なリスクを持つ循環器患者に対して、地域で行えるような簡単な保

健指導の指標を探った。

B. 研究方法

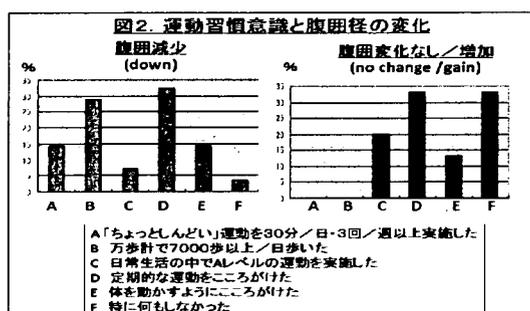
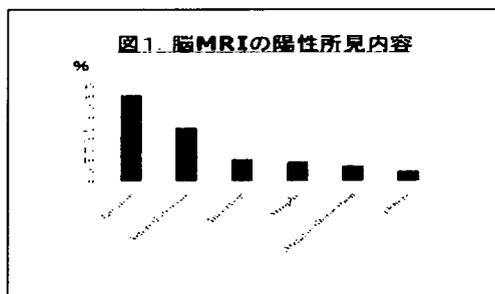
①健診へのアプローチ：京都府乙訓地方在住の高齢予備世代で「高血圧要医療者」のうち、本研究に同意が得られ希望する者を対象に、新たに構築した脳 MRI 検査を使って集団健診を実施した。また、MMSE 痴呆検査と健診前後の健康意識調査も併して実施した。

②保健指導へのアプローチ：京都府およびその周辺の医療機関で循環器外来を受診する患者で本研究に同意を得られた者に対し、運動と食事に関する自己申告型調査と心機能・adiponectin 等メタボリックリスクに関する検査を 2-3 ヶ月おきに実施した。

（倫理面への配慮）

両研究とも書面で被験者の同意を確認し、また必要な部分に関して京都府立医科大

学医の倫理委員会の承認を得た（平成 18 年 京都府立医科大学医学倫理委員会許可 C-186）。



### C. 研究結果

①健診へのアプローチ：前高齢期世代の高血圧患者 224 名（男性 60 名、女性 164 名、年齢  $59.5 \pm 4.5$  歳）に、集団脳 MRI 健診を実施した。この健診は一人あたり所要時間約 10 分・料金約 1 万円と、従来の高価で時間のかかる個人を対象とした脳健診とは異なり、集団的に実施可能な形であった。224 名全員が無症状でかつ MMSE 痴呆検査にて認知症のないことを確認したが、画像所見上では 77.6% に何らかの所見を認めた。そのうち最も多かったのは Lacunae で 45.5% に検出した（図 1）。また、脳健診前後に実施した被験者の健康意識調査から、健診結果に関わらず、86% の被験者が健康に関する意識が「高くなった」もしくは「やや高くなった」と答えた。

②保健指導へのアプローチ：初期調査と

して 70 名を登録し、そのうち 56 名（男性 22 名、女性 34 名、年齢  $68.8 \pm 9.4$  歳）について経過を観察した。主疾患は 52% が高血圧、28% が虚血性心疾患であった。94% が観察開始時に腹囲径がメタボリックシンドロームの診断基準を満たし、Adiponectin が  $4\text{ng/ml}$  以下の者は 9.4% で全員男性であった。心エコーで %FS が 30% 以下と有意な心収縮機能障害がある者は 6.8% しかいなかったが、心負荷を示す BNP が  $20\text{pg/ml}$  以上である者は 56% にのぼり、肥満の循環器患者では明らかな心収縮力の低下がなくとも潜在的な心負荷の存在が示唆された。

3 カ月～18 カ月の観察期間の中で、65.8% が腹囲径の減少に成功した。運動習慣に関する自己申告型調査では、腹囲径が減少した者のうち 46% が目標運動量（最大酸素摂取量のおよそ 50% 強度の有酸素運動を週 3 回以上）を達成できたと答えた。万歩計などの客観的な指標を持って実施した群では全員が腹囲径減少に成功したが、指標を持たず主観的に「実施できた」と答えた群では 60% しか成功しなかった。食事習慣に関する調査では、目標食事量（理想体重（身長  $(\text{m})^2 \times 22$ )  $\times 25\text{kcal}$ ）を週 3 回以上実施できたと答えた者のうち 67% が腹囲減少に成功した。しかし、目標食事量の指標として実施したマンツーマンの栄養指導は有意な効果を示さなかった（図 3）。腹囲径の減少と心機能やメタボリックリスクの調査では、腹囲径が減少した者に、BNP が下がり、かつ adiponectin が上昇する傾向があることがわかった。

### D. 考察

従来の MRI を使った脳の検査では、脳卒中の危険群である Lacunae の検出率は

20-29%である。本研究では、陽性所見検出率 77.6%、Lacunae 検出率 45.5%と、従来より明らかに高い割合で所見を検出した。これは、ハイリスクグループを想定して被験者を 50~65 歳の「高血圧要医療者」に絞ったことが一因と考える。また、一般に行われる脳健診は、“脳ドック”という形で個人を対象に行われており、概して時間がかかり費用は数万円と高いのが実状である。本研究で我々が独自に構築し実施した健診では、一人あたり所要時間約 10 分・料金約 1 万円と、高い検出率だけでなく、集団的に実施できる形であり、健診プログラムのハイリスクアプローチとして今後応用可能であることが示唆された。

保健指導は、入院中など十分な医療指導・監視のもとで個人を対象にすると、比較的实施しやすい。しかしながら、退院後日常生活にある者を対象とし、かつ経済的・社会的な集団効果を上げようとする、目的の達成はきわめて困難になる。本研究では、専門家がいなくとも地域で実施できる保健指導の効果的な指標を探った。同じように「目標運動量を達成した」と考える者でも、客観的な指標を持った者では全員が腹囲減少に成功したのに、指標を持たない群では 6 割しか成功できなかった。このことから、地域で行う運動療法には、手段は問わないが、何か客観的に評価できる指標を持って実施することが重要であることがわかった。また食事療法については、必ずしもマンツーマンの栄養指導が効果を生まなかったことから、栄養士など専門家の確保が難しい地域では、パンフレットなど

の提示によって代替しうる可能性を示した。さらに、腹囲径の減少した者に心負荷の指標である BNP の減少を来す傾向があることから、腹囲の減少が心機能にも良い影響を及ぼすことが示唆された。

#### E. 結論

循環期患者の二次予防を目標に、①健診と②保健指導の二つの方向から効果的なハイリスクアプローチを検討した。元気な高齢社会を目指すためには、この分野における evidence-based medicine を幅広く実施していく必要があり、今後も科学的な調査研究が不可欠である。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Iwai-Kanai E., Ogawa F., Nakagawa M., Nishimura T., Matsubara H., Naruse S. The Role of Group Brain Check-up Using Magnetic Resonance Imaging in pre-Elderly with Hypertension. *Progress in C. I.* 2006. 28 (1): 35-41.

##### 2. 学会発表

金井恵理、成瀬昭二、他. 高齢予備世代における脳 MRI 集団健診の意義と有用性. 第 29 回日本脳神経 CI 学会、東京.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

「メタボリックシンドロームに対する食事・運動介入」

分担研究者 名前 上田之彦 所属 国家公務員共済組合連合会・京阪奈病院・内科

研究要旨：京大病院に通院中の患者でメタボリックシンドロームと診断された患者に対する食事指導・運動指導による介入において食事・運動目標と各パラメータの改善効果について検討した。食事療法の達成群では非達成群に比して有意差を持って体重減少と腹囲の減少が得られ、腹囲の減少は収縮期血圧、拡張期血圧の低下、血清 HDL コレステロール値の増加、中性脂肪値の減少、空腹時血糖値の低下を伴った。運動療法の達成は体重の減少と腹囲の減少を促進した。血清 HDL コレステロール値および空腹時血糖値の改善も有意差は得られなかったが、改善傾向が示された。トリグリセリドは有意に減少し、目標達成と各パラメータの変化率に有意な関係が認められた。

A. 研究目的

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おいて目標達成と各パラメータの変化との関係を検討する。

B. 研究方法

今回我々は、食事療法および運動療法のメタボリックシンドローム治療効果を評価するため、メタボリックシンドローム診断基準を満たす 35 歳から 75 歳の男女（男性 15 名；平均年齢 62.7 歳、女性 11 名；平均年齢 59.7 歳）に対し、6 ヶ月間の食事療法（標準体重 1Kg あたり 25Kcal）および運動療法（歩数計で 1 日あたり 1 万歩）を指導し、それぞれの達成とメタボリックシンドロームの各要素、すなわち腹囲、高血圧、脂質異常症、および高血糖への影響を検討した。

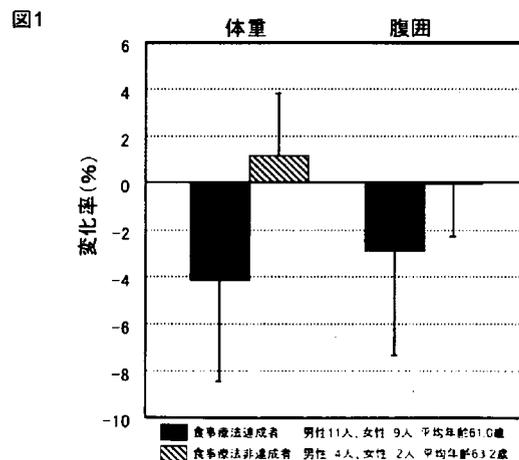
食事療法の達成は、指導摂取エネルギーの 120% までを、運動療法は 1 日あたり 8 千歩以上をそれぞれ達成とし、食事療法、運動療法の開始前と開始 6 ヶ月後の体重、腹囲、血圧測定、血液検査を施行した。

（倫理面への配慮）

対象者の人権擁護について得られたデータに関しては単に統計上の数値として発表する。本プロトコルに関しては京都大学医の倫理委員会において承認された(C-30)。

C&D. 研究結果と考察

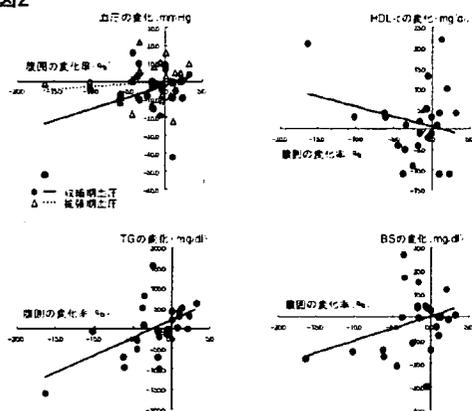
食事療法の達成と体重変化率、腹囲変化率を図 1 に示す。食事療法の達成群では非達成群に比して有意差を持って体重減少と腹囲の減少が得られた。



また、腹囲の変化率と血圧、血清 HDL コレステロール値、中性脂肪値、空腹時血糖値それぞれの変化との相関を図 2 に示す。腹囲の減少は高血圧、脂質異常症、耐糖能

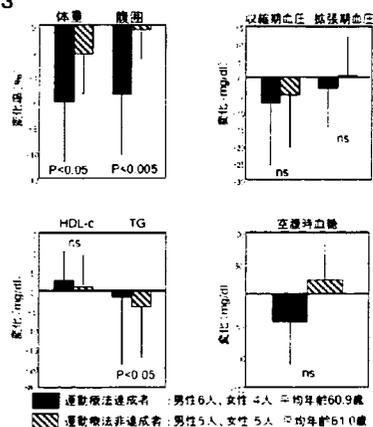
異常いずれの改善をもともなうことが明らかとなった。すなわち、腹囲の減少は収縮期血圧、拡張期血圧の低下、血清 HDL コレステロール値の増加、中性脂肪値の減少、空腹時血糖値の低下を伴った。

図2



次に、食事療法達成群での運動療法達成がいかにかメタボリックシンドローム各要素に影響するかを検討した。図3に示すように、運動療法の達成は有意差を持って体重の減少と腹囲の減少を促進した。高血圧の改善傾向を認めるが、有意差は得られなかった。血清 HDL コレステロール値および空腹時血糖値の改善も有意差は得られなかったがその傾向は示唆された。中性脂肪値の減少は有意差を持って認められた。

図3



## E. 結論

今回のデータでは、対象患者数の不足のために有意差を持って証明はできなかったが、食事療法、運動療法の有用性がメタボリックシンドロームの各指標において示唆された。今後患者数を重ねることによりさらに明らかな検証が可能であると考ええる。

## 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

なし

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

「メタボリックシンドローム患者に対する運動・食事介入の臨床的意義に関する研究」

分担研究者 林 達也（京都大学大学院人間・環境学研究科）

研究協力者 熊澤美恵・田中理恵・山本由美子（篠山市健康部健康課）、足立路代・安達良典・宮崎葉子（丹波市健康部健康課）、藤原兌子（京都女子大学食物栄養学科）、鴫田佳津子（京都大学高等教育研究開発推進機構）、上 英俊（京都市立芸術大学）

**研究要旨：**多施設共同介入研究「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」のプロトコールに基づき、40～64歳のメタボリックシンドローム患者を対象として、5～6ヶ月間の非薬物介入を実施した。介入期間中に体重減少（平均2.1 kg、2.8%）、ないしは腹囲の減少（平均4.1 cm、4.3%）を呈した男性26名（平均58.2歳）の解析において、血糖値、血清脂質、肝由来酵素に有意の改善が認められた。介入による摂取エネルギーの減少量は平均218 Kcal/日、また介入期間中の歩行量は平均8386歩/日であり、比較的軽度の生活習慣修正の継続によってメタボリックシンドロームの病態が顕著に改善する可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究班において多施設共同介入研究として実施されている「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」（実施責任者：京都大学循環器内科北徹）のプロトコールに基づき、メタボリックシンドローム患者に対して基本的な食事・運動介入を行う「健康増進教室」を開催することを通じて、その病態がどのように改善するかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象者

兵庫県篠山市（平成20年度1月末人口46,204人、男性22,149人、女性24,055人）、丹波市（平成20年度1月末人口71,262人、

男性34,143人、女性：37,119人）の住民で、篠山市においては平成18年度の基本検診を受診した65才未満の男性と女性、丹波市においては平成19年度の基本健診を受診した65歳未満の男性のうち、BMI、血圧、血清脂質、血圧からメタボリックシンドロームを有する可能性が示唆された住民をピックアップした。これらの住民に郵便または電話、口頭にて、「健康増進教室」（篠山市：男性教室名「ちょいやせ教室」、女性教室名「ビューティ教室」、丹波市「きりり☆ダンディ メタボ撃退教室」）への参加を呼びかけた。篠山市においては、男性教室13名、女性教室15名、丹波市においては46名の参加があり、参加者全員において腹囲が男性で85 cm、女性90 cm以上であった。このうち多施設共同介入研究におけるエン

トリー基準（下記参照）を満たした篠山市男性 12 名、篠山市女性 9 名、丹波市男性 17 名をエントリーした。本報告書のデータの解析対象は、介入前後で所定の身体計測と血液検査を受けた男性 28 名（篠山市 12 名、丹波市 16 名）、女性 8 名のうち、教室終了時に体重減少ないしは腹囲の減少が認められた篠山市男性 12 名（100%）、丹波市男性 14 名（88%）、篠山市女性 8 名（100%）とした。

エントリー基準：

年齢が 40-75 歳、かつ、腹囲が男性で 85cm、女性 90cm 以上に加え、以下①②③のうち 2 項目以上該当する者

①中性脂肪 150mg/dl 以上、HDL コレステロール 40mg/dl 未満、高脂血症で薬物治療中のいずれかに該当

②収縮期血圧 130mmHg 以上、拡張期血圧 85mmHg 以上、高血圧症で薬物治療中のいずれかに該当

③空腹時採血の場合血糖値 110mg/dl 以上、糖尿病で薬物治療中のいずれかに該当

## 2. 健康教室の開催

篠山市においては、男性教室については平成 18 年 12 月より月 1 回計 6 回の開催を、女性教室については平成 18 年 11 月より計 7 回、丹波市については、平成 19 年 8 月より計 8 回、初回開催から 6 ヶ月以内で終了した。

健康教室においては、

(1) 医師と保健師によるメタボリックシンドロームや動脈硬化症に関する講義と検査結果の解説、資料の配付

(2) 健康運動指導士による集団運動指導（適切なウォーキング法、家庭内で行える有酸素運動、レジスタンストレーニング、

ストレッチング等）

(3) 管理栄養士による集団栄養指導（食事療法に関する文書資料やカロリーブックの配付、「バランス型紙」（武庫川女子大学栄養クリニック研究室）やフードモデル等を用いた男性 1600 Kcal、女性 1200 Kcal、ないしは標準体重×25 Kcal の基本食指導、食事实習（栄養計算された仕出し弁当を用いた栄養学習、バイキング形式での食品取り分け実習、各自が食事を持参してその栄養評価をする、低カロリー食品の調理実習を行うなど）

を行った。さらに希望者には、運動、食事とも個別指導を行った。

日々の運動目標については、プロトコルに従い、基本的運動として 1 日 30 分以上の有酸素運動を週 3 回以上ないしは、1 日歩数 1 万歩週 5 日以上を目標とするよう指導した。また摂取エネルギー量の目標についても、プロトコルに従って、標準体重×25Kcal/日となるよう各自が調節するよう指導した。

## 3. 運動・食事・体重のモニタリング

運動については、毎日どのような運動を行ったかの記録をつけさせるとともに、長時間記録型歩数計（オムロンヘルスカウンタ Walking Style）を配付して、毎日の歩行量を記録させた。

食事については教室開始前と教室終了時に、2 日ないし 3 日間の食事調査を行った。ポケットカメラを配付して調査期間中に食べたものすべてを写真にとらせるとともに、食事記録をつけさせ、それらをもとに栄養士が聞き取り調査を行って各自の食事記録を修正した。食事記録は栄養計算ソフト（エクセル栄養君 Ver4.0）を用いて解析し、1

日あたりの栄養素摂取量を算出した。

体重については、各自にデジタル体重計（オムロン体重体組成計カラダスキャン）を貸与し、1日4回計測（起床直後、朝食直後、夕食直後、就眠直前）による「グラフ化体重日記」（肥満症治療ガイドライン2006、日本肥満学会）を実施するよう指導した。またあわせてカラダスキャンを用いた生体インピーダンス法による体脂肪率の計測も行った。

#### （倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言の趣旨に則り参加者に研究の趣旨と方法を説明し、プロトコルに規定されているインフォームド・コンセントを得た者のみにおいて実施した。

### C. 研究結果（表1～3）

#### 1. 解析対象者プロフィール

男性は、群全体としては、腹囲・血圧（収縮期・拡張期）・血清脂質（トリグリセリド）とメタボリックシンドロームの基準を3項目満たしていた。女性については、腹囲・血圧（収縮期・拡張期）・血糖値の3項目を満たしていた。

#### 2. 体重・腹囲・体脂肪率の変化

男性では期間中平均2.1 kg (2.8%)の体重減少と4.1 cm (4.3%)の腹囲減少を、女性では平均3.9 kg (6.1%)の体重減少と5.0 cm (5.3%)の腹囲減少を認めた。体脂肪率は男性では有意の変化がなく、女性で有意の減少(-1.3%)を認めた。

#### 3. 血圧・血清脂質（トリグリセリド・HDLコレステロール）・血糖値の変化

血圧は男性、女性ともに収縮期、拡張期ともに有意の変化を認めなかった。血清脂質は、男性において有意のトリグリセリド

減少とHDLコレステロールの上昇を認めたが、女性では変化はなかった。血糖値は男性において有意に低下し、HbA1cの減少が認められた。女性については有意ではなかった。

#### 4. その他の血液指標の変化

男性においては肝由来酵素(ALT・ $\gamma$ -GTP)の減少とBUNの低下が認められた。女性では逆にBUNの上昇が認められたが、正常値の範囲内であった。

#### 5. 食事指標の変化

介入に伴って、男性においては218 Kcal/日、女性においては389 Kcal/日の摂取エネルギーの減少が認められた。男性においては、脂質と炭水化物の摂取量が有意に減少したが、女性においては炭水化物の減少が有意であった。男性、女性ともに食物繊維や食塩の摂取量に変化はなかった。

#### 6. 介入期間中の平均歩数

介入開始前の歩数調査が不十分であったため（歩数計の配付・装着に伴って歩行量が増大した対象者が多数認められた）期間中の1日総歩数を算出した。平均値では男性が女性より多かったが、統計的有意差は認められなかった（ $P=0.14$ ）

### D. 考察

今回の研究では、教室形式の集団運動指導・食事指導に伴って体重減少ないしは腹囲減少が認められた40歳以上65歳未満の中年男女を対象に、メタボリックシンドロームに関する臨床指標の変化の検証を行った。体重減少、腹囲減少のどちらをもきたさなかった者が男性2名だけと少数であったため、データ解析はこの2名を除いた「有効群」のみで行った。

男性においては、平均 2.1kg (2.8%) と比較的軽度の体重減少が得られただけであったが、血糖値、血清脂質、肝由来酵素において有意の改善が認められた。肝由来酵素が低下した理由は、脂肪肝の改善によるものと考えられた。摂取エネルギーの減少は 200 Kcal/日程度、歩行量も 8000 歩/日余りであり、いずれも日常生活の中で多大な努力なしに実現可能なレベルにあった。

一方、女性では平均 3.9 kg (6.1%) の体重減少が得られたにもかかわらず、血圧や血清脂質、血糖値のいずれに対しても有意の改善は認められなかった。今回は解析対象人数が 8 名と少なく、また、8 名中 6 名が降圧剤を、また 6 名が高脂血症剤を服用中（両者服用は 4 名）であり、薬剤の効果によって介入の効果 がマスクされた可能性も考えられた。女性においては摂取エネルギーの減少量は 400 Kcal/日近くもあり、一方で歩行量は 6000 歩台と比較的少なく、男性に比して女性では食事に重きを置いた生活習慣修正を行っていた可能性が示唆された。

本研究は多施設共同介入研究として実施したものであり、今回得られた結果と、多施設のデータを総合した結果との間に相違が出てくるかもしれない。運動と食事による非薬物的介入の効果は、その程度に差はあっても、性別・年齢を問わない普遍的なものと考えられることから、女性に対する介入においても抗メタボリックシンドローム効果が認められる可能性が高いと思われる。

## E. 結論

メタボリックシンドロームを有する中年

男女に対して、健康教室開催を通じて集団的な運動、食事介入を行い 5～6 ヶ月間フォローした。介入期間中に体重減少ないしは腹囲の減少を呈した男性の解析において、血糖値、血清脂質、肝由来酵素の有意の改善が認められた。これらの改善に必要とした食事制限や歩行習慣は、一般に多大な努力を必要とせずに達成できるレベルにあった。メタボリックシンドロームは、比較的軽度の生活習慣修正を継続することによって、その病態を改善させうるものであることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tanaka T, Masuzaki H, Yasue S, Ebihara K, Shiuchi T, Ishii T, Arai N, Hirata M, Yamamoto H, Hayashi T, Hosoda K, Minokoshi Y, Nakao K. 2007. Central melanocortin signaling restores skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab.* 5 (5) :395-402.
2. Arai N, Masuzaki H, Tanaka T, Ishii T, Yasue S, Kobayashi N, Tomita T, Noguchi M, Kusakabe T, Fujikura J, Ebihara K, Hirata M, Hosoda K, Hayashi T, Sawai H, Minokoshi Y, Nakao K. 2007. Ceramide and adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase are two novel regulators of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase

type 1 expression and activity in cultured preadipocytes. *Endocrinology*. 148 (11):5268-77.

3. Tanaka S, Hayashi T, Toyoda T, Hamada T, Shimizu Y, Hirata M, Ebihara K, Masuzaki H, Hosoda K, Fushiki T, Nakao K. 2007. High-fat diet impairs the effects of a single bout of endurance exercise on glucose transport and insulin sensitivity in rat skeletal muscle. *Metabolism*. 56 (12):1719-28.

4. 田中早津紀, 林 達也. 2007. 運動とAMP キナーゼ. *Life Style Medicine*. 1 (1):70-5.

5. 鵜田佳津子・梅田陽子・藤原兌子・中島貞枝・椿野美穂・田村雅代・林 達也. 2007. 椅子座位による運動プログラムをとり入れた健康増進教室. *臨床運動療法研究会誌*. 9 (1):1-5.

6. 鵜田佳津子, 梅田陽子・藤原兌子・渡邊祐巳・林 達也. 2007. 椅子を補助に用いた高齢者の転倒予防運動プログラムの実践経験. *臨床運動療法研究会誌*. 9 (1):6-9.

7. 鵜田佳津子・梅田陽子・中尾一和・林達也. 2007. 糖尿病における運動療法について 椅子に座ったままおこなうチェア・エクササイズを紹介. *訪問看護と介護*. 12 (10):839-43.

8. 田中早津紀, 林 達也. 2007. II. 運動療法 (3) 運動処方の特ピックス「レジスタンストレーニングとストレッチング」. *糖尿病カレントライブラリー⑧ 糖尿病の食事・運動療法*. 文光堂 東京. 157-61.

9. 林 達也. 2007. 「メタボリック・シンドローム患者に対する運動・食事介入

の臨床的意義に関する研究」 厚生労働省科学研究費補助金 循環器疾患等総合研究事業 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 平成 18 年度総括・分担研究報告書 (1) :74-8.

10. 林 達也. 2007. 「チェア・エクササイズを用いた生活習慣病の予防と対策に関する研究 中年肥満女性における検討」 厚生労働省科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策研究事業 「健康づくりのための運動指針」に関する研究-身体活動量による生活習慣病の一次予防効果- 平成 18 年度総括・分担研究報告書:47-56.

## 2. 書籍

1. 津田謹輔・林 達也編. 2007. 糖尿病カレントライブラリー⑧ 糖尿病の食事・運動療法. 文光堂 東京.

## 3. DVD

1. 林 達也・中野雅子・梅田陽子・鵜田佳津子編著, 森谷敏夫プロジェクトアドバイザー, 中尾一和監修 2007 「生活習慣病予防と改善のためのチェア・エクササイズ すわろピクス DVD 版」 ブックハウスエイチディ 東京都.

## 4. 学会・研究会発表

1. 林 達也. 岡崎医師会学術講演会 (指定講演会)「生活習慣病の運動療法～健康増進のための3要素」 2007. 4. 10 岡崎市  
2. 林 達也. 第34回日本整形外科学会スポーツ医学研修会「内分泌・代謝系の運動生理とトレーニング効果」 2007. 8. 10 東京都.

3. 林 達也. 第3回京都糖尿病アカデミー「糖尿病患者が運動する意義とは何か」  
2007. 9. 13 京都市
4. 鴫田佳津子・皆本圭美・芝崎美幸・足立路代・安達良典・藤原兌子・中尾一和・林 達也. 第28回日本肥満学会「運動プログラムにチェア・エクササイズを取り入れた中年女性肥満介入の臨床的有用性」  
2007. 10. 20. 東京都.
5. 林 達也. 第2回生活習慣病予防士指導士研修会「メタボリックシンドロームの運動療法～痩せなくても運動すべき理由」 2007. 12. 16 守口市
6. 林 達也. 第17回赤穂糖尿病勉強会「糖尿病の運動療法－筋力トレーニングの臨床的意義」 2008. 3. 22 赤穂市

#### 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

表1 解析対象者\*プロフィール

		男性	女性
人数 (人)		26	8
年齢 (歳) (平均±標準偏差)		58.2 ± 5.8	59.8 ± 4.0
メタボリックシンドロームの 該当項目	腹囲+3項目 (人)	4 (15 %)	6 (75 %)
	腹囲+血圧・脂質 (人)	17 (65 %)	1 (13 %)
	腹囲+血圧・血糖 (人)	5 (19 %)	1 (13 %)
	腹囲+血糖・脂質 (人)	0 (0 %)	0 (0 %)
服薬中の疾患	高血圧 (人)	8 (31 %)	6 (75 %)
	高脂血症 (人)	5 (19 %)	6 (75 %)
	糖尿病 (人)	4 (15 %)	2 (25 %)

\*介入期間前後に所定の検査を受けたメタボリックシンドローム該当の男性 28 名、女性 8 名のうち、介入期間中に体重の減少、ないしは腹囲の減少を認めた男性 26 名(93%)、女性 8 名(100%)。

表2 介入期間前後における指標の比較（男性）

		介入前	介入後	P (paired T)	N
体重 (kg)		74.6 ± 7.7	72.5 ± 7.8	0.0003	26
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		27.3 ± 3.0	26.6 ± 2.9	0.0004	26
腹囲 (cm)		94.4 ± 6.4	90.3 ± 6.1	0.00001	26
体脂肪率 (%)		26.7 ± 3.3	26.0 ± 3.6	0.073	26
血圧 (mmHg)	収縮期圧	150.7 ± 17.1	147.7 ± 15.1	0.295	26
	拡張期圧	88.2 ± 13.9	87.0 ± 12.5	0.560	26
栄養調査	総摂取量 (Kcal/day)	2330.0 ± 408.0	2112.4 ± 420.5	0.016	24
	蛋白質 (g/day)	87.3 ± 18.3	82.4 ± 19.4	0.250	24
	脂質 (g/day)	65.7 ± 18.0	57.1 ± 14.8	0.018	24
	炭水化物 (g/day)	311.4 ± 61.0	277.8 ± 58.9	0.046	24
	食物繊維 (g/day)	16.8 ± 4.8	16.6 ± 4.8	0.782	24
	食塩 (g/day)	13.0 ± 4.4	12.4 ± 3.1	0.507	24
期間中平均歩数 (歩/日)		8386 ± 2782			23
FBS (mg/dl)		108.4 ± 23.1	102.3 ± 19.0	0.015	26
HbA1c (%)		5.51 ± 0.51	5.40 ± 0.39	0.050	26
T-Cho (mg/dl)		210.6 ± 42.1	216.6 ± 35.6	0.338	25
LDL-Cho (mg/dl)		127.6 ± 41.3	133.5 ± 38.0	0.191	25
HDL-Cho (kg/m <sup>2</sup> )		47.7 ± 10.8	56.1 ± 14.2	0.001	25
TG (mg/dl)		180.2 ± 139.4	122.8 ± 71.8	0.025	25
Apo B (mg/dl)		114.3 ± 31.7	111.5 ± 26.8	0.439	25
Lp (a) (mg/dl)		21.0 ± 21.6	24.0 ± 23.4	0.144	25
AST (IU/L/37°C)		25.5 ± 5.7	23.7 ± 5.7	0.054	26
ALT (IU/L/37°C)		32.3 ± 11.2	25.2 ± 9.2	0.0001	26
γ-GTP (IU/L/37°C)		48.6 ± 23.0	38.5 ± 18.3	0.007	26
BUN (mg/dl)		17.1 ± 3.2	15.6 ± 3.1	0.018	26
Cre (mg/dl)		0.87 ± 0.26	0.85 ± 0.23	0.202	26
UA (mg/dl)		6.23 ± 0.92	6.02 ± 0.94	0.172	26
CK (IU/L/37°C)		169.9 ± 88.1	167.8 ± 95.5	0.893	26
albumin (g/dl)		4.55 ± 0.25	4.53 ± 0.16	0.584	26
TSH (IU/mL)		2.43 ± 1.23	2.75 ± 1.53	0.074	26
hs-CRP* (ng/ml)		526.0 ± 286.1	463.4 ± 216.4	0.349	22
		平均 ± 標準偏差			

\* 介入前、後の値がともに 2000 ng/ml 以下のデータのみ集計

表3 介入期間前後における指標の比較（女性）

		介入前	介入後	P (paired T)	N
体重 (kg)		63.5 ± 8.3	59.6 ± 8.1	0.0004	8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		28.0 ± 2.2	26.3 ± 2.1	0.0004	8
腹囲 (cm)		93.6 ± 4.9	88.6 ± 4.3	0.001	8
体脂肪率 (%)		37.9 ± 2.6	36.6 ± 2.1	0.027	8
血圧 (mmHg)	収縮期圧	150.6 ± 18.1	145.1 ± 13.3	0.307	8
	拡張期圧	85.9 ± 10.5	82.3 ± 11.2	0.336	8
栄養調査	総摂取量(Kcal/day)	1800.8 ± 285.3	1412.1 ± 281.4	0.017	8
	蛋白質(g/day)	76.1 ± 14.2	62.3 ± 16.9	0.058	8
	脂質(g/day)	55.9 ± 11.4	47.2 ± 13.1	0.115	8
	炭水化物(g/day)	243.7 ± 37.5	183.0 ± 35.1	0.015	8
	食物繊維(g/day)	16.5 ± 3.6	15.2 ± 4.6	0.397	8
	食塩(g/day)	8.8 ± 0.8	8.8 ± 2.1	0.917	8
介入期間中平均歩数 (歩/日)		6681 ± 1881			7
FBS (mg/dl)		127.5 ± 26.8	121.1 ± 28.6	0.130	8
HbA1c (%)		6.11 ± 0.85	5.99 ± 0.95	0.323	8
T-Cho (mg/dl)		216.6 ± 39.6	228.6 ± 31.4	0.193	7
LDL-Cho (mg/dl)		124.3 ± 38.9	137.4 ± 27.5	0.067	7
HDL-Cho (mg/dl)		63.4 ± 12.3	62.4 ± 12.6	0.785	7
TG (mg/dl)		121.0 ± 47.2	115.1 ± 48.1	0.836	7
Apo B (mg/dl)		98.1 ± 21.1	108.1 ± 16.5	0.095	7
Lp (a) (mg/dl)		10.3 ± 9.4	12.4 ± 11.2	0.067	7
AST (IU/L/37°C)		34.1 ± 37.6	20.1 ± 5.1	0.271	8
ALT (IU/L/37°C)		41.4 ± 58.7	17.8 ± 7.9	0.239	8
γ-GTP (IU/L/37°C)		27.1 ± 15.9	18.5 ± 6.1	0.077	8
BUN (mg/dl)		15.9 ± 2.4	18.9 ± 3.3	0.039	8
Cre (mg/dl)		0.62 ± 0.08	0.58 ± 0.08	0.147	8
UA (mg/dl)		5.89 ± 1.36	5.31 ± 1.07	0.094	8
CK (IU/L/37°C)		166.1 ± 69.5	130.1 ± 57.0	0.070	8
albumin (g/dl)		4.66 ± 0.18	4.66 ± 0.14	1.000	8
TSH (IU/mL)		2.65 ± 0.88	3.01 ± 1.32	0.142	8
hs-CRP* (ng/ml)		896.7 ± 664.2	848.2 ± 355.6	0.936	6
		平均±標準偏差			

\* 介入前、後の値がともに 2000 ng/ml 以下のデータのみ集計

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

「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」

分担研究者 名前 久米典昭

所属 京都大学循環器内科学

研究要旨：粥状動脈硬化の進展とプラーク破綻に重要な役割を演じる酸化 LDL に対する受容体 LOX-1 の可溶性分子(sLOX-1)の急性冠症候群急性期の血中濃度が、その再発症と死亡の予測に有用であることを、他のバイオマーカーと比較して明らかにした。また、LOX-1 がレムナントリポ蛋白(RLP)の受容体であることを明らかにした。

A. 研究目的

LOX-1 は虚血性心疾患の発症の成因となる酸化 LDL の受容体であるが、その発現は催炎症性の刺激により誘導されるとともに、その一部が細胞表面から切断されて血中に放出されることが示されている。可溶性 LOX-1(sLOX-1)の血中濃度が急性冠症候群の急性期に上昇し、さらにその診断感度・特異度が従来からのマーカーであるトロポニン T および心臓型脂肪酸結合蛋白(H-FABP)と比較しても優れていることを私どもは明らかにした。そこで私どもは、急性冠症候群の予後予測にも急性冠症候群発症急性期に sLOX-1 (および他の関連バイオマーカー) が測定された症例のその後の臨床経過をフォローアップしたデータを解析することにより、急性冠症候群発症後の予後予測（急性冠症候群再発症および死亡）における sLOX-1 値の有用性を、高感度 CRP やトロポニン T と比較して検討した。

B. 研究方法

旧来のポリクローナル抗体を用いた ELISA 法で急性冠症候群発症急性期に sLOX-1 値が測定された急性冠症候群 94 例を対象とし、最長でその後約 7 年間の臨床経過を解析した。

C. 研究結果

急性冠症候群 94 例のうち、13 例が経過観察中に死亡あるいは急性冠症候群が再発症し（再発死亡群）、残りの 81 例は再発症することなく生存した（非再発生存群）。初回発症時の血中 sLOX-1 値は、再発死亡群で有意に高い値を示した ( $p < 0.0001$ ) が、同時に測定した高感度 CRP 値、トロポニン T 値には両群で有意差を認めなかった。Cox ハザード解析でも sLOX-1 のみが再発死亡に有意に関連した ( $p < 0.05$ )。Kaplan-Meier 曲線を比較したところ、カットオフ値を 3ng/ml (上位 1/2) , 5ng/ml (上位 1/3) いずれに設定しても有意に高値群で早期の再発と死亡が多かった (Logrank:  $p < 0.005$ ,  $p < 0.001$ )。一方、高感度 CRP およびトロポニン T は、同様の上位 1/2 あるいは上位 1/3 をわけるカットオフ値を用いて Kaplan-Meier 曲線を比較したところ有意差とはならなかった。さらに内臓肥満やメタボリックシンドロームに随伴して増加し、動脈硬化や心臓突然死の原因の一つとも考えられているレムナント様リポ蛋白(RLP)との関連も検討したが、細胞レベルの実験にて LOX-1 が RLP の受容体であることも明らかとなり、さらにこの方面の研究も推進