

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

わが国の女性における生活習慣病の実態把握と

発症要因の探索及び介入に関する研究

(H19-循環器等(生習)一般-018)

平成19年度 研究報告書

主任研究者 太田博明(東京女子医科大学産婦人科学教室 教授)

分担研究者 松村 康弘(独立行政法人国立健康・栄養研究所プロジェクトリーダー)

ほか

平成20(2008)年 4月

## 目 次

I	総括研究報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	P1
	わが国の女性における生活習慣病の実態把握と発症要因の探索及び介入に関する研究（H19-循環器等（生習）-一般-018）	
	太田博明（東京女子医科大学産婦人科学教室 教授）	
II	分担研究報告	
	1. 更年期外来受診者を対象とした研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・	P11
	太田博明（東京女子医科大学産婦人科学教室 教授）	
	（資料） 論文3編	
	2. 大規模成人女性を対象とした研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・	P53
	松村 康弘（独立行政法人国立健康・栄養研究所 プロジェクトリーダー）	
	（資料） 学会発表 抄録	
	デザインペーパー	
III	研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・	P79
IV	研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・	P80

# I 総括研究報告

平成 19 年度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)

わが国の女性における生活習慣病の実態把握と  
発症要因の探索及び介入に関する研究  
(H19-循環器等(生習)一般-018)

## 1. 研究の概要

わが国では 2005 年には 65 歳以上の高齢人口が全人口の 20% となり完全な高齢化を呈しているが、この年代の女性における Met-s の罹患数は膨大で、中高年女性の QOL を著しく損ない健康寿命の短縮にもつながることから悪性腫瘍と共に今世紀における最重要課題の 1 つとなっている。

現在わが国で不足している女性における生活習慣の健康影響についてのエビデンスを積み上げるため、大きく 2 つの集団（研究①「更年期外来受診者を対象とした研究」および研究②「大規模成人女性を対象とした研究」）について、Met-s の実態を把握し、それと生活習慣・保健習との関連について検討する。また、一方の集団については、食事・運動の観点から指導・介入を行い、その改善効果の検証を行う。研究①と研究②において、その相違を検討する。

研究①の対象は、婦人科更年期外来の受診者であり、特に Met-s に着目して、潜在的な Met-s 罹患患者の早期発見およびライフスタイル改善による Met-s 進展抑制を通じた予防を検討する。

具体的には、従来の指標であるウエスト周囲径に加え、新たに血液的にはアディポネクチンを、また Impedance 法により臓器脂肪の蓄積を、さらに脈波伝播速度により血管硬化度を評価し、ライフスタイルとしての栄養素摂取量および身体活動量の調査結果との関連性を解析する。このような、新たな Met-s のスクリーニング指標を用いて、対象者を女性に限り、しかも更年期という若年期から Met-s 病態の確立を未然に防ごうという取組は過去の報告ではない。

研究②では、全国 47 都道府県の 25 歳以

上の女性看護職（現時点では 1 万 8 千人がコホートメンバーとして確定済み、ベースライン調査対象者は約 5 万人）を対象とした大規模コホート研究である日本ナースヘルス研究において、ベースラインデータ及び追跡データの確定を行い、Met-s の発生の実態を把握するとともに、生活習慣・保健習慣等との関連を横断的および縦断的に分析する。平成 19 年度は(1) コホート・メンバーの調査票データの確定とデータクリーニング、(2)生活習慣・保健習慣・疾患の把握に関する妥当性の検討、(3)ベースライン調査（横断調査）データを用いた疾病の既往の実態把握及び生活習慣との横断的関係の検討を行う。平成 20 年度以降は、(1) コホートメンバーのフォローアップ、(2) 疾病発生・死亡と生活習慣・保健習慣・リプロダクティブヘルスとの関連の検討を行う。

## 2. 研究の目的、必要性及び期待される成果

わが国の閉経後女性は脂質代謝が劣化し、高脂血症の頻度が高まり、同じ頃から高血圧傾向となる。これは過食、運動不足などの不健康な生活習慣によるものである。本研究では脂質代謝の劣化に伴う高脂血症、高血圧の発症時期である更年期女性におけるメタボリックシンドローム (Met-s) の罹患と栄養素摂取状況、身体活動量との関連性を明確化し、食習慣・運動習慣等のライフスタイルの改善を通じた発症予防法および進展抑制法を検討・提唱することを第 1 の目的とする。また、現行の Met-s 診断基準の根幹をなす腹囲基準値については議論のあるところであり、本研究ではウエスト周囲径に替わる指標として血液的にはア

ディポネクチンを、また臓器脂肪の蓄積を Impedance 法により、さらに血管硬化度の評価として脈波伝播速度を検討する。これらによって、Met-s の潜在患者数および発症とライフスタイルとの関連性が明確化され、予防および進展防止の啓発を行うことが可能となり、研究を通じた予防方法の構築により将来的な罹患者の減少が期待される。そして、これに関連する医療費の抑制や、健康寿命の延伸が図られ、医療経済効果のみならず、患者の幸福に資することが期待される。

一方、喫煙・飲酒・栄養・運動などの日常生活習慣や各種の保健習慣において、疾患予防の観点からのエビデンスが、大規模疫学研究によって提供されてきた。しかしながら、その多くは男女共通の要因探索が主であった。生活習慣は男女で大きく異なり、また標的となる疾患も異なるため、女性における生活習慣の健康影響についてのエビデンスは現在大きく不足している。そこで、全国の女性看護職を対象とした日本ナースヘルス研究の追跡調査を継続しながら、約5万人のベースライン調査（横断調査）データを用いて疾病の既往の実態を年齢やリプロダクティブヘルス歴などとの関連から詳細な整理を行ない、次第に蓄積される追跡調査データを活用して高コレステロール血症、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、動脈硬化性疾患等の生活習慣病の発生の実態と生活習慣・保健習慣などとの関連を分析することを第2の目的とする。これによって、女性特有の健康問題を解明し、女性の生涯ステージに応じた健康ケアの疫学的エビデンスの蓄積に寄与することが期待される。

### 3. この研究に関連する国内・国外に

#### おける研究状況及びこの研究の特色・独創的な点

米国の Framingham study によれば、急性心筋梗塞に対する3大危険因子として、高コレステロール血症、高血圧、喫煙がある。しかしわが国におけるその危険因子は欧米とは異なり、高コレステロール血症に代わって糖尿病があげられている。しかもこの危険因子には明らかな性差があり、男性では高血圧喫煙、糖尿病の順であるが、女性では喫煙、糖尿病、高血圧の順である。これらはいずれも栄養摂取過多、運動不足、喫煙や飲酒などのライフスタイルが密接に関連している。これらのリスクファクターはウィメンズ・ヘルスケアを指向した更年期外来において十分に抽出可能であり、この時期におけるライフスタイルを同時に調査することで両者の関連性が明確化され、その是正・改善により一次予防や疾患の進展抑制は十分に可能であると考えられる。なお、対象者を女性に限り、しかもより若年である更年期からのこれからの取組は未だなされておらず、その独創性と斬新性が示唆される。

一方、研究②である日本ナースヘルス研究は、米国の Nurses' Health Study チームと緊密に連携をとっているわが国では初めての大規模女性コホート研究であり、女性に特徴的な生活習慣・保健習慣と、各種疾病との関連や女性に固有のリプロダクティブヘルスとの関連についての大規模疫学研究は、わが国では皆無である。日本ナースヘルス研究によって、女性における根拠に基づいた適切な健康管理法を見出すことはきわめて重要といえる。さらに、本研究では生活習慣・保健習慣の変化を、2年に一度定期的に繰り返し調査しており、曝露要因の変化の把握を加味している点が独創的

といえる。また、対象者も全国 47 都道府県のすべてに分布しているという際立った特徴があるため、疾病発生、リプロダクティブヘルス、保健習慣などの実態や関連における都市・地方間の異なる特徴などを明らかにしうる可能性がある。

#### 4. 申請者がこの研究に関連して現在までに行った研究状況

主任研究者太田らのこれまでの検討により、高脂血症者は更年期外来受診者の 30% を超えるほど存在し、同年齢でも、閉経者では脂質代謝は有意な劣化を認めている。また閉経者の高血圧は、40 歳代以降 70 歳代まで加齢によって血圧の有意な上昇を認め、更年期外来受診者の約 25% に高血圧を認めている。次に耐糖能異常は、HbA1c 6.0% をカットオフ値とすると、未閉経者では糖代謝と脂質代謝は互いにリンクしている可能性が示唆されている。肥満に関しても、fat-CT で計測した内臓脂肪は増加し、内臓脂肪の  $\beta 3$ - (アドレナリンレセプター/AR) 発現量は閉経によって減少する。これらの知見は、閉経によりエストロゲンが低下すると内臓脂肪の  $\beta 3$ -AR 発現が低下することから、脂肪分解の低下が示唆される。以上のごとく、エストロゲンの低下と加齢を契機に、Met-s 要因が加わると、心血管系病変の各種の危険因子が確実に顕症化、すなわち Met-s に陥ることを見出している。

研究②は、日本看護協会、全国 47 都道府県看護協会、全国保健師長会および日本更年期医学会の協力を得て平成 13 年から実施中で、研究実施組織も既に確立しており、多数の研究者等の協力のもと平成 18 年度末には約 2 万人からなるコホートが確立される予定である。なお、分担研究者の

松村はフォローアップ委員会の責任者であり、運営委員会・データ管理解析委員でもある。このように本研究課題を遂行する研究組織及び研究環境は整っており、匿名化された調査票情報のデータマネージメントを行うデータセンターの体制も整備されている。また、日本ナース・ヘルス研究は米国の Nurses' Health Study と連携を持ちながら進めている。すなわち、ハーバード大学公衆衛生大学院疫学部アレクサンダー・ウォーカー、同栄養学部ウォルター・ウィレット、および国際保健学部マイケル・ライシュなどと情報交換を行っている。

#### 5. 研究計画・方法及び倫理面への配慮

##### 1) 目的

更年期女性におけるメタボリックシンドロームへの潜在状況とライフスタイルを把握し、その予防や進展抑制の戦略を確立する。

##### 2) 方法

##### ①前向きコホート研究および介入研究

##### ②対象

- ・ 更年期外来受診者 (約 200 名/各年次)

##### ③調査項目

- ・ 背景情報：略名、月経の有無、現在の月経状態、妊娠・分娩歴、既往歴、服薬状況、喫煙、飲酒などの嗜好
- ・ 身体計測：身長、体重、ウエスト周囲径、内臓脂肪量、血圧、脈波伝播速度
- ・ 血液検査：総コレステロール(C)、LDL-C、HDL-C、TG、血糖、HbA1c、アディポネクチン
- ・ ライフスタイル調査：a. 身体活動：Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study 使用質問紙への記入

b. 栄養総摂取量：「自記式食事歴：Diet History Questionnaire(DHQ)」質問表への記入

#### ④データ収集

更年期外来受診者を対象とするコホートを構築し、年2回の計測を実施する。

<項目>第1年次 第2年次 第3年次

- |       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
| ・背景   | ○ |   |   |
| ・身体計測 | ○ | ○ | ○ |
| ・血液検査 | ○ | ○ | ○ |
| ・生活習慣 | ○ | ○ | ○ |

#### ⑤介入方法

- ・ 運動習慣：Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study 使用質問から得た身体活動量を10%および20%個別的に up させる。
- ・ 食習慣：DHQ 質問結果より3大栄養素のバランス是正と共に摂取エネルギー量を10%および20%個別的に down させる。

#### ⑥解析

- ・ 身体活動（生活項目別の消費エネルギー量・時間）と検査値およびMet-s発症との関連性

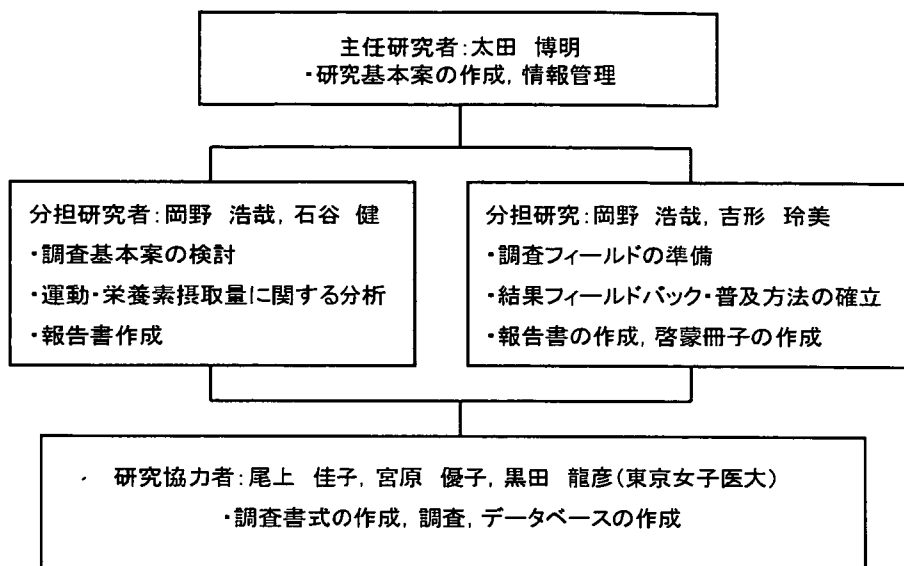
各種栄養摂取量・摂取エネルギー量と検査値およびMet-s発症との関連性

#### 3)研究組織・作業分担

研究組織 太田博明（主任研究者）：研究基本案の作成，情報管理，研究総括，報告書作成

岡野浩哉，石谷 健（分担研究者）：調査基本案の検討，コホートのリクルート，栄養摂取・身体活動に関する分析

尾上佳子，宮原優子，黒田龍彦（研究協力者）：調査書式・



## 研究②

平成 19 年度では、生活習慣・保健習慣や健康状態について、下記の点などを解明する。

- ・平成 18 年度に確定されたコホート・メンバーの調査票データの確定とデータクリーニング

平成 18 年度で確定される 5 万名以上の看護職から回答された調査票データの論理チェックを行い、データの確定を行う。このうち、10 年間の追跡調査への参加に同意している約 20,000 名のコホート・メンバーを確定する。平成 13 年度、14 年度など早期から参加しているメンバーについては、既に 2 年後調査、4 年後調査が終了していることから、同様のデータクリーニングを行う。

- ・生活習慣・保健習慣・疾患の把握に関する妥当性の検討

- ・ベースライン調査（横断調査）データを用いた疾病の既往の実態把握及び生活習慣との横断的關係の検討

（平成 20 年以降）

- ・コホート・メンバーのフォローアップ（2、4、6、8 年後追跡調査）

日本ナースヘルス研究では、参加募集を平成 18 年度末に終了し、以降は全てのコホート・メンバーが追跡調査の段階になることになる。平成 19 年度以降については、既に確立した研究体制の質の改善を図りながら、2 年間隔の追跡調査を継続的に実施する。なお、2 年間隔の追跡調査の実施時期は、調査開始時期はコホート・メンバーによって異なる。また、追跡が不能になった参加者についての住民基本台帳の照会や厚生労働省が所管する人口動態統計調査の目的外使用に基づいた死因の確認を行う。

- ・疾病発生・死亡と生活習慣・保健習慣・リプロダクティブヘルスとの関連の検討

追跡調査によって得られた疾病発生および死亡発生に関する情報に基づき、女性の生活習慣・保健習慣（女性ホルモン剤使用、サプリメント使用、検診受診など）・リプロダクティブヘルスと疾患発生との関連について検討を進める。



#### 4)倫理面への配慮

##### 研究①

1)施設の倫理委員会または IRB にて研究計画を審査し開始する。

##### 2)インフォームド・コンセント

登録に先立って、調査担当者は説明文章を対象者に渡し、以下の内容を文書にて説明した上で、同意書に氏名・日付を記入する。

- ① この研究の目的は、ライフスタイルと生活習慣病との関係を確認すること
- ② 調査研究における依頼事項は身体測定、質問票への記入、採血であること
- ③ 検査結果に応じ、食事・運動指導が行われること
- ④ 参加されなくてもなんら不利益を受けないこと
- ⑤ プライバシーは保護されること

##### 3)プライバシーの保護と対象者識別

情報のやりとりは、直接手渡しすることを原則とする。情報管理者である主任研究者の指示の下、研究協力者は集積された情報を連結可能匿名化し、作成した対応表は外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネットに保管する。鍵は情報管理者が管理する。上記の対応表や情報を廃棄する場合は、連結不可能匿名化し、焼却処分する。

##### 研究②

日本ナース・ヘルス研究は、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調査脱落者および死亡者についての調査は、参加について書面にて同意した調査参加者について実施している。健康状態についての10年以上にわたる追跡調査が予定されていること、同意後でもいつでも参加

を取りやめることができること、追跡が不能になった場合には住民基本台帳などの照会を行うこと等について書面による説明を行い、文書による同意を取得している。

②個人識別情報へのアクセスは、研究分担者（日本ナース・ヘルス研究の主任研究者である林）が指名し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う。

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）を既に得ている。なお、研究計画書を

「<http://www.niph.go.jp/wadai/ibra/keikakusho/03007a.pdf>」において公表し調査参加者を含めて誰もが研究計画について知りえるようにしている。

#### 6. 本研究の成果（予定を含む。）

（主任研究者）

太田 博明

○太田博明. 更年期から取り組むトータルヘルスケア—その重要性と実践のために—。更年期と加齢のヘルスケア. 2007;6(6): 32-39

・Miyabara Y, Onoe Y, Harada A, Kuroda T, Sasaki S, Ohta H. Effect of physical activity and nutrition on bone mineral density in young Japanese Women. J Bone Miner Metab. 2007;25(6):414-418

○太田博明. わが国における更年期医療。産婦人科治療. 2006; 92(1): 96-101.

○太田博明. 骨型アルカリホスファターゼ (BAP) . CLINICAL CALCIUM. 2006 ; 16(6) : 138-144.

○太田博明. 性差医療とウィメンズヘルス . 産婦人科治療 . 2006;92(6) : 1005-1011.

○太田博明. 運動の介入による骨粗鬆症および骨折の予防. 医学のあゆみ. 2006 ; 217(11) : 1041-1046.

・太田博明. 婦人科 Cancer survivor の癌腫別・病期別の腰椎骨密度の解析 -婦人科良性疾患両側卵巣切除例と比較して-. 癌生存例の骨粗鬆症発症についての実態調査ならびに予防治療指針の策定 報告書-平成 17 年度老人保健健康推進等事業-(骨粗鬆症財団) .2006 : 41-46.

○太田博明. 閉経女性と動脈硬化. 産婦人科治療. 2006 ; 93(5):519-528.

・ Kishimoto H, Fukunaga M, Kushida K, Shiraki M, Itabashi A, Nawata H, Nakamura T, Ohta H, Takaoka K, Ohashi Y : Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis : a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen. J Bone Miner Metab. 2006;24:405-413.

・ Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida K, Gorai I, Shiraki M, Fukunaga M, Hosoi T, Miki T, Chaki O, Ichimura S, Nakatsuka K, Miura M, For the Committee on the Guidelines for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis, Japan Osteoporosis Society : Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004) :J Bone Miner Metab 2005.;23(2):97-104.

・ Makita K, Ishitani K, Ohta H, Horiguchi F, Nozawa S : Long-term effects on bone mineral density and bone metabolism of 6month's treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues in Japanese women : Comparison of buserelin acetate with leuprolide acetate. J Bone Miner Metab. 2005;23(5): 389-394.

○太田博明. プライマリケア医に必要な更年期女性診療の知識. クリニカル プラクティス. 2005 ; 24(7) : 755-760.

○太田博明. 骨粗鬆症の予防における生活習慣指導の意義. Modern Physician. 2005 ; 25(11) : 1413-1417.

(分担研究者)

松村 康弘

○ Hayashi K, Mizunuma H, Fujita T, Suzuki S, Imazeki S, Katanoda K, Matsumura Y, Kubota T, Aso T. Design of the Japan Nurses' Health Study: A prospective occupational cohort study of women's health in Japan. Industrial Health 2007; 45(5): 679-686.

○ Fujita T, Hayashi K, Katanoda K, Matsumura Y, Lee JS, Takagi H, Suzuki S, Mizunuma H, Aso T. Prevalence of diseases and statistical power of the Japan Nurses' Health Study. Industrial Health 2007; 45(5): 687-694.

・ Ohashi J, Naka I, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Furusawa T, Nakazawa M, Ataka Y, Patarapotikul J, Nuchnoi P, Tokunaga K, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R.

- J Hum Genet. 2007 Epub
- Katanoda K, Kim H-S, Matsumura Y. A new quantitative index for dietary diversity (QUANTIDD) and its annual changes in the Japanese. Nutrition 2006; 22(3): 283-287.
  - Ohashi J, Naka I, Tokunaga K, Inaoka T, Ataka Y, Nakazawa M, Matsumura Y, Ohtsuka R. Mitochondrial DNA variation suggests extensive gene flow from Polynesian ancestors to indigenous Melanesians in the northwestern end of the Bismarck Archipelago. Am J Phys Anthropol. 2006;130(4): 551-556.
  - Fukuyama S, Inaoka T, Matsumura Y, Yamauchi T, Natsuhara K, Ohashi J, Kimura R, Ohtsuka R. Anthropometry of 5-19-year-old Tongan children with special interest in sex difference and age at emergence of overweight Annals of Human Biology 2005; 32(6): 714-723.
  - Katanoda K, Nitta H, Hayashi K, Matsumura Y. Is the National Nutrition Survey in Japan representative of the entire Japanese population? Nutrition 2005; 21: 964-966.
  - Waki K, Noda M, Sasaki S, Matsumura Y, Takahashi Y, Isogawa A, Ohashi Y, Kadowaki T, Tsugane S Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I Diabet Med. 2005; 22(3): 323-331.
  - Katanoda K, Matsumura Y. Dietary Diversity in the Japanese National Dietary Guidelines. Nutrition Reviews 2005; 63(1): 37.
  - 村田沙和美, 川戸美由紀, 谷脇弘茂, 栗田秀樹, 橋本修二, 亀井哲也, 松村康弘, 小栗重統, 岡山 明, 中村好一, 柳川洋. 保健統計に基づく糖尿病と高血圧の受療者数と有病者数の年次推移厚生 の指標 2005; 52(10): 23-27.
  - 片野田耕太, 廣田晃一, 松村康弘. 自治体区分別にみた健康日本 21 地方計画における数値目標策定 状況 日本公衆衛生雑誌 2005; 52(9): 817-823.
- 林 邦彦
- Hayashi K, Mizunuma H, Fujita T, Suzuki S, Imazeki S, Katanoda K, Matsumura Y, Kubota T, Aso T. Design of the Japan Nurses' Health Study: A prospective occupational cohort study of women's health in Japan. Industrial Health 2007; 45(5): 679-686.
  - Fujita T, Hayashi K, Katanoda K, Matsumura Y, Lee JS, Takagi H, Suzuki S, Mizunuma H, Aso T. Prevalence of diseases and statistical power of the Japan Nurses' Health Study. Industrial Health 2007; 45(5): 687-694.
  - Mizunuma H, Shiraki M, Shintani M, Gorai I, Makita K, Itoga S, Mochizuki Y, Mogi H, Iwaoki Y, Kosha S, Yasui T, Ishihara O, Kurabayashi T, Kasuga Y, Hayashi K. Randomized trial comparing low-dose hormone

- replacement therapy and HRT plus 1alpha-OH-vitamin D3 (alfacalcidol) for treatment of postmenopausal bone loss. J Bone Miner Metab 2006; 24 (1): 11-15.
- Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K. An epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. BJU International. 2005; 96 (9): 1314-8.
  - Maeno T, Ohta A, Hayashi K, Kobayashi Y, Mizunuma H, Nakai S, Ohashi Y, Suzuki S. Impact of reproductive experience on women's smoking behaviour in Japanese nurses. Public Health. 2005; 119(9): 816-824.
  - Osuga Y, Hayashi K, Kobayashi Y, Toyokawa S, Momoeda M, Koga K, Yoshino O, Tsutsumi O, Hoshiai H, Terakawa N, Taketani Y. Dysmenorrhea in Japanese women. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2005; 88: 82-83.
  - 林邦彦. 疫学調査研究からみたホルモン補充療法. 産婦人科治療 90(5): 841-8, 2005・林邦彦. WHI 研究とは—その意義と意味するところ. 骨粗鬆症治療 4: 18-24, 2005
  - 45(5): 679-686.
  - Fujita T, Hayashi K, Katanoda K, Matsumura Y, Lee JS, Takagi H, Suzuki S, Mizunuma H, Aso T. Prevalence of diseases and statistical power of the Japan Nurses' Health Study. Industrial Health 2007; 45(5): 687-694.
  - 藤田利治. 第IV相 (市販後サーベイランス, 市販後臨床試験). 臨床試験ハンドブック (丹後俊郎, 上坂浩之編), 64-79, 朝倉書店, 東京, 2006.・藤田利治. ファーマコヴィジランス. 臨床試験ハンドブック (丹後俊郎, 上坂浩之編), 464-486 朝倉書店, 東京, 2006.
  - 藤田利治. 医薬品情報とファーマコビジランス, リスクマネジメント. 医薬情報学 2006; 8 : 43-4
- Fujita T, Miura Y, Mayama T. A pilot study to build a database on seven anti-hypertensive drugs. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2005; 14 : 41-46.
7. 健康危険情報  
特になし

#### 藤田利治

- Hayashi K, Mizunuma H, Fujita T, Suzuki S, Imazeki S, Katanoda K, Matsumura Y, Kubota T, Aso T. Design of the Japan Nurses' Health Study: A prospective occupational cohort study of women's health in Japan. Industrial Health 2007;

## 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)

### 研究(1) 報告書

#### 更年期外来受診者を対象とした研究

主任研究者	太田博明 (東京女子医科大学産婦人科学教室	主任教授)
分担研究者	岡野浩哉 (東京女子医科大学産婦人科学教室	講師)
	石谷 健 (東京女子医科大学産婦人科学教室	准講師)
研究協力者	尾上佳子 (東京女子医科大学産婦人科学教室	研究員)
	吉形玲美 (東京女子医科大学産婦人科学教室	助教)
	宮原優子 (東京女子医科大学産婦人科学教室	助教)
	黒田龍彦 (東京女子医科大学産婦人科学教室	研究生)

## 1. 研究要旨

婦人科更年期外来受診者を対象に生活習慣病への傾きの把握を行った。ウエスト周囲径に対して BIA (Bioelectrical impedance analysis) 法によって求めた Visceral fat area (VFA) の妥当性の検証を先ず行った。さらに PWV 値は脂質代謝指標の劣化をよく反映して上昇することのエビデンスも得られた。また近年、血管の石灰化と骨の粗鬆症化が相互に疾患関連性を有することが臨床的にも基礎的にも示されているが、DXA (Dual energy X-ray absorptiometry) で測定した BMD と PWV 値が相関を示すことを確認した。これらのエビデンスから次年度以降、Met-s と骨粗鬆症に共通する生活習慣と生化学的指標を探索する予定である。

### A. 研究目的

平均寿命において世界一の長寿をほこる日本人女性ではあるが、それは介護や寝たきりの期間を含めたもので、向後は生命量ばかりでなく生命の質の向上が重要視されている。生命の質の向上とは、とりもなおさず、障害や疾病のない健康寿命の延伸である。一方、産婦人科ではその果たす役割として、昨今、女性の生涯に亘る健康支援を標榜している。その実践的窓口の主体となるのが、20 年来の歴史がある産婦人科更年期専門外来であり、本学会で実践しているわが更年期医療である。

そこで、わが国の女性における生活習慣病の実態把握をすべく当科更年期外来受診者を対象に以下の 3 研究を行った。

- ① インピーダンス(BIA)法による体成分分析の有用性について
- ② 脂質異常症者における脈波伝播速度(PWV)による動脈硬化への傾きの把握
- ③ 腰椎骨密度(BMD)とPWVによる血管硬化度との関係

### B. 研究方法

(1) インピーダンス(BIA)法による体成分分析の有用性について

更年期外来受診者 93 例 (平均年齢 55.9 ± 8.5 歳) (33~74 歳) を対象にメタボリックシンドローム (Met-s) の罹患率および合併症 (高血圧, 糖尿病, 高 TG 血症, 低 HDL-C 血症) との関係性を明らかにするために、まず臍高部でのウエスト周囲径を診断基準に則り計測した。さらに 4 極 8 点接触型電極法による BIA: Bioelectrical impedance analysis (測定周波 1-1000kHz, InBody S20, Biospace, Seoul Korea) にて体成分分析を行い、体脂肪率 (Percent Body Fat: PBF) と内臓脂肪面積 (visceral fat area: VFA) を測定した。合併症との関係性を検討するために合併症数を評価した。合併症は Met-s 診断基準に則り、血清脂質、血圧、血糖の測定値異常、または、高血圧、糖尿病、高 TG 血症 and/or 低 HDL-C 血症に対する治療の有無にて行い、合併症の数を 0, 1, 2, 3 個とした。

(2) 脂質異常症者における脈波伝播速度 (PWV) による動脈硬化への傾きの把握  
更年期外来受診者のうち脂質異常症を呈する 62 例 (平均年齢 55.0 ± 0.5 歳) を対象とし、動脈硬化の指標として血管硬化度を Pulse wave velocity (PWV: 脈波伝播速度)

で測定した。なお、PWVは簡便に動脈の弾力を測定し、動脈硬化の器質的変化を伴わない、初期の動脈硬化としての機能変化の出現を把握しうる検査である。

### (3) 腰椎骨密度(BMD)とPWVによる血管硬化度との関係

更年期外来受診者のうち閉経後女性143例(平均年齢 $57.9 \pm 8.3$ 歳)を対象に骨密度として第2腰椎から第4腰椎の平均骨密度(L2-4BMD)をHologic社製QDR-4500にてDXA法(Dual energy X-ray absorptiometry)を用いて測定した。血管硬化度は上記PWV値を用いて、BMDを比較・検討した。

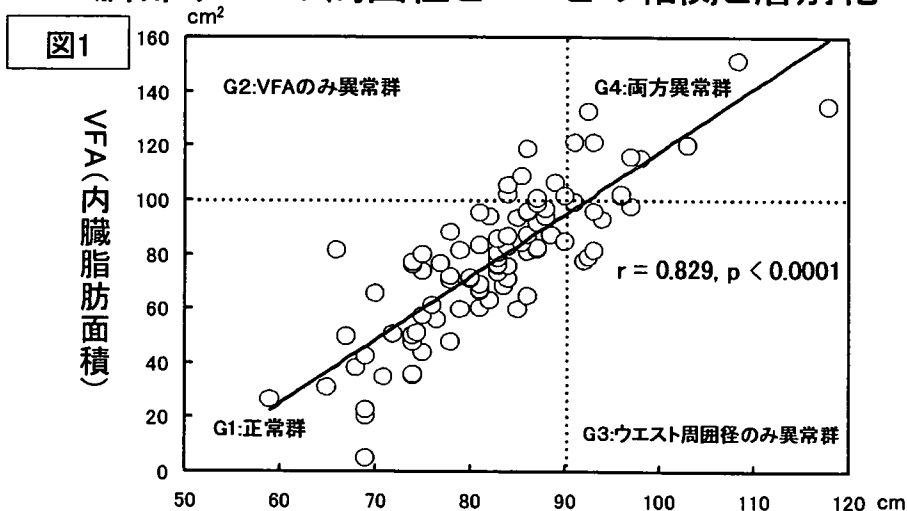
## C. 研究結果および考察

### (1) インピーダンス(BIA)法による体成分分析の有用性について

Met-s診断の基盤となるものとしてウエ

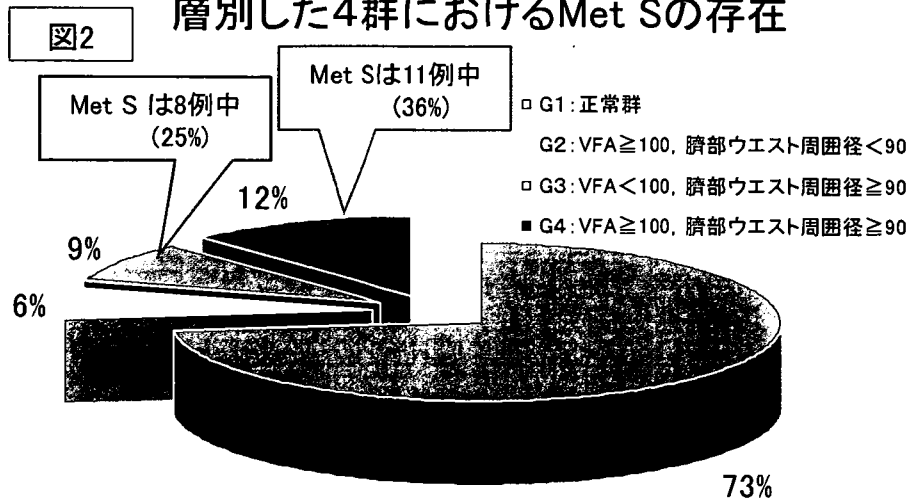
スト周囲径があるが、我々はBioelectrical impedance analysis(BIA)法を用いた内臓脂肪の測定がMet-s診断・管理に有用であるか否かを検討した。その結果、臍部ウエスト周囲径とBIA法によって測定したVFAとの関係は $r=0.829$ ,  $p<0.0001$ と有意な正相関を呈した(図1)。このようにウエスト周囲径とVFAとは強い相関があることが判明したが、さらにこの2指標の異常の有無で4群に層別し、Met-s存在について検討した。ウエスト周囲径によってMet-sの診断は93例中6例(6.5%)に認められ、久山町の調査<sup>5)</sup>の8.2%とほぼ同等であった。さらに脂質異常症、高血圧、高血糖の合併症数の比較を行ったところ、合併症数はウエスト周囲径 $\geq 90$ cm以上よりもVFA $\geq 100$ cm<sup>2</sup>の方が合併症の増加とより関係していることが判明した。以上から、BIA法によるVFAはMet-s診断および管理に有用性があることが示唆された(図2)。

## ① インピーダンス(BIA)法による体成分分析の有用性について 臍部ウエスト周囲径とVFAとの相関と層別化



臍部ウエスト周囲径  
ウエスト周囲径とVFAは強い相関がある  
2指標の異常の有無で4群に層別する

①インピーダンス(BIA)法による体成分分析の有用性について  
層別した4群におけるMet Sの存在



Met Sの診断は93例中6例(6.5%)に認められた  
なお久山町の調査(40-79歳, 8.2%)とほぼ同率であった

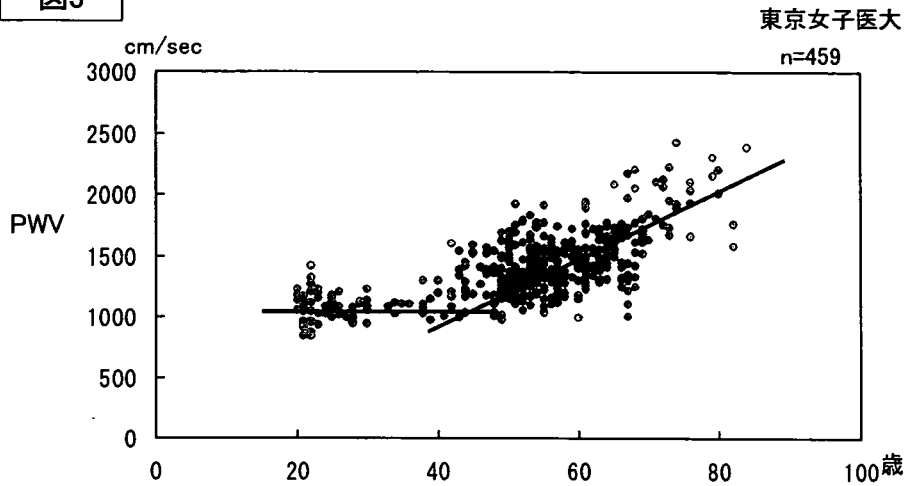
(2) 脂質異常症者における脈波伝播速度(PWV)による動脈硬化への傾きの把握  
閉経後女性はエストロゲン分泌の低下により脂質代謝の劣化から脂質異常症の有症率が高まり、動脈硬化へ進展するといわれている。そこで、PWVの加齢変化を検討したところ、閉経前は低いPWV値を維持するが、閉経周辺期から直線的に上昇し、動脈血管は硬化することが判明した(図3)。さらに脂質代謝指標とPWV値との関係を検討した。その結果、総コレステロール(TC)値およびLDL-C値とは相関を認めなかつ

たが、中性脂肪(TG)値とPWV値とは有意な正相関を、またHDL-C値とは有意な負相関を呈した(図4)。このことはMet-s診断基準として、TCやLDL-CではなくTGやHDL-Cが取り上げられていることと一致し、この診断基準の妥当性を示唆するものと思われる。また、PWV値が脂質代謝の劣化とともに上昇するという事はPWV値の妥当性も示唆するものと思われる。



## 年齢とPWV値との関係

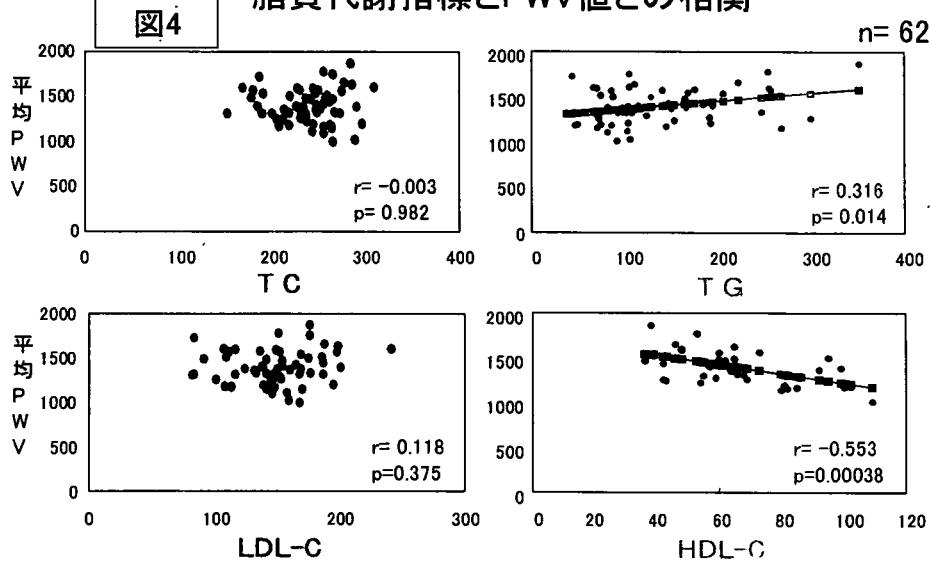
図3



閉経前は低いPWV値を維持するが閉経周辺期から直線的に上昇(動脈血管は硬化する)する

## ②脂質異常症者における脈波伝播速度(PWV)による動脈硬化への傾きの把握

### 脂質代謝指標とPWV値との相関



TG値とPWV値は正相関を、HDL-C値とPWV値は負相関を呈する

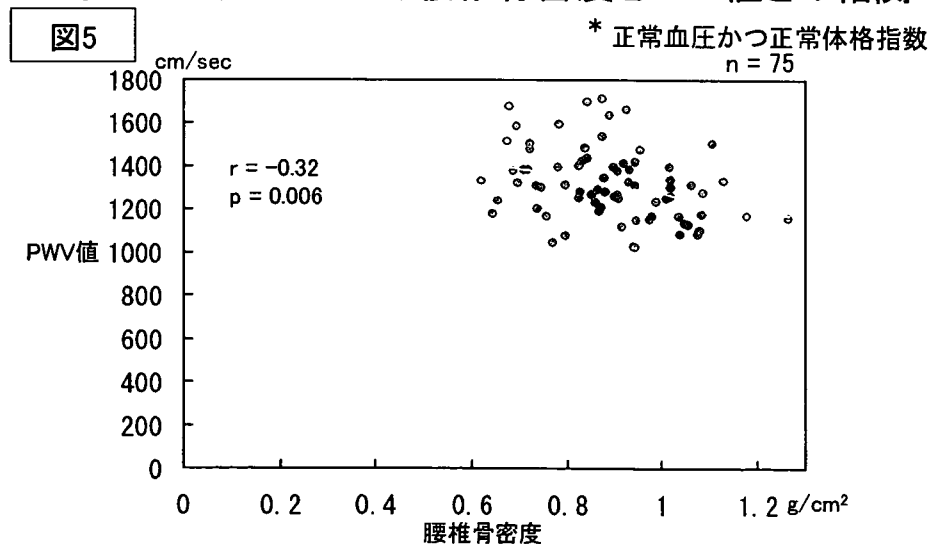
### (3) 腰椎骨密度(BMD)と PWV による血管硬化度との関係

骨粗鬆症と心血管病変、骨量の低下と血管の石灰化とが極めてリンクした疾患関連性を有していることが臨床的にも分子細胞学的にも示されている。そこで我々は、閉経後女性における腰椎骨密度と PWV 値との関係を検討した。なお骨密度は体格に依存するので、BMIが18.5以上、25.0未満の正常体格例を抽出し、PWVは血圧に依存するので正常血圧者を抽出した。その結果を図5に示すが、両者は有意な負相関( $r=-0.32$ ,  $p=0.006$ )を呈し、低骨密度であるとPWV値は高く、動脈硬化傾向にあることが判明した。さらに、骨密度が骨粗鬆症域、骨量減少域、正常域にある3群でPWV値を比較した結果が図6である。この検討においても骨密度の正常者に比べ骨量減少者および骨粗鬆症者のPWV値は

有意 ( $p<0.05$ ) に高いことが判明した。特に腰椎骨密度が  $0.673\pm 0.009\text{g/cm}^2$  を呈する骨粗鬆症者では、PWVの基準値  $1400\text{cm/sec}$  に近似する  $1399.5\pm 54.1\text{cm/sec}$  であったことは特筆される。

血管の石灰化と骨の粗鬆化との関連については以前からカルシウム移動説として、加齢と共にカルシウムの分布が骨から軟部組織へ変わるといわれてきた。一連の研究から、血管石灰化は単なる血管壁における受動的なカルシウム沈着ではなく、血管構成細胞、特に血管平滑筋細胞が様々な因子によって、骨組織に類似した機構により能動的に石灰化促進方向へと作動する病態であることが想定されている。そして血管平滑筋細胞は骨組織における骨化と極めて類似の機構、すなわち *Cbfa-1* によりダイナミックに骨芽細胞様に変化するとされている。

### ③ 腰椎骨密度(BMD)とPWVによる血管硬化度との関係 閉経後女性\*における腰椎骨密度とPWV値との相関

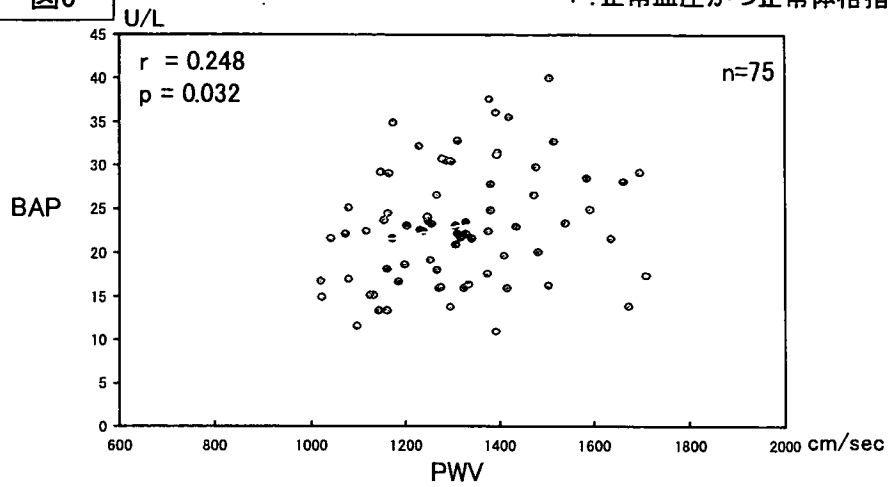


低骨密度であるとPWV値は高く、動脈硬化傾向にある

③腰椎骨密度(BMD)とPWVによる血管硬化度との関係  
閉経後女性\*におけるPWV値と骨型ALPとの相関

図6

\* : 正常血圧かつ正常体格指数



PWV値の上昇に伴い骨芽細胞機能の指標である骨形成マーカーの骨型ALPが高値を示す

#### D. 結論

今年度行った本研究により、BIA 法による VFA（内臓脂肪面積）は体成分分析に有用で、臍部ウエスト周囲径の測定よりも Met-s による合併症を反映する検査法であった。また PWV 法は Met-s 診断基準の TG および HDL-C と相関し、動脈硬化の指標として有用性があることが判明した。

以上の結果を踏まえ、現在 BIA 法と PWV 法を駆使し、Met-s と骨粗鬆症の疾患関連性について共通の生活習慣を DHQ および JALSPAQ（Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study による physical activity questionnaire）を探索するとともに、surrogate marker として、Adiponectin, Homocysteine, Pentosidine などによる実証研究を展開中である。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 太田博明：更年期から取り組むトータルヘルスケアーその重要性と実践のためにー。更年期と加齢のヘルスケア 6(1), 32-39, 2007
2. Yuko Miyabara, Yoshiko Onoe, Akiko Harada, Tatsuhiko Kuroda, Satoshi Sasaki, Hiroaki Ohta : Effect of physical activity and nutrition on bone mineral density in young Japanese women. J Bone Miner Metab, 25,414-418, 2007
3. Miho Mikumo, Hiroya Okano, Remi Yoshikata, Ken Ishitani, Hiroya Okano: Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in

postmenopausal women. J Bone Miner Metab, 2008 In submission

##### 学会発表

1. 太田博明：女性のライフイベントとウィメンズヘルス。東京女子医科大学病院 H18 年度基本セミナー(1 月期), 2007 年 1 月 3 日, 東京
2. 太田博明：特別講演 女性の健康長寿。至誠会 研究会, 2007 年 1 月 20 日, 東京
3. 太田博明：シンポジウム ライフステージに沿った骨粗鬆症予防の必要性。第 4 回性差医療・医学研究会学術集会, 2007 年 2 月 10 日, 東京
4. 太田博明：ランチョンセミナー 女性のライフイベントとして看過できない骨粗鬆症。第 5 回日本歯科骨粗鬆症研究会, 2007 年 3 月 4 日, 大阪
5. 太田博明：特別講演 産婦人科で実践する女性の健康長寿のための対応。福井大学産科婦人科教室 同門会「鶴の会」, 2007 年 3 月 11 日, 福井
6. 太田博明：特別講演 女性のライフイベントとしての骨の健康を守る意義。北海道婦人科骨粗鬆症学術講演会, 2007 年 3 月 17 日, 北海道
7. 太田博明：シンポジウム 女性のライフサイクルと骨量値の推移。第 27 回日本医学会総会 2007 大阪, 2007 年 4 月 6-8 日, 大阪
8. 岡野浩哉, 吉形玲美, 宮原優子, 三雲美穂, 清水真弓, 大原麻美, 折戸征也, 酒井牧知子, 尾上佳子, 石谷 健, 太田博明：閉経前後および HRT が血管硬化度に及ぼす影響についての検討。第 59 回