

200926016B

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19～21年度 総合研究報告書

主任研究者 太田博明 (東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授)

分担研究者 松村康弘 (桐生大学医療保健学部 教授) ほか

平成22(2010)年 4月

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 19～21 年度 総合研究報告書

主任研究者 太田博明 (東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授)

分担研究者 松村康弘 (桐生大学医療保健学部 教授) ほか

平成 22 (2010) 年 4 月

目 次

I	総合研究報告	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)	
1.	中高年ボランティア女性を対象とした研究	P2
	太田 博明 (東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授)	
	(資料) 論文3編	
	DHQ	
	JALSPAQ	
2.	大規模成人女性を対象とした研究	P70
	松村 康弘 (桐生大学医療保健学部 教授)	
II	研究成果の刊行に関する一覧表	P103
IV	研究成果の刊行物・別刷	P105

I 総合研究報告

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. 中高年ボランティア女性を対象とした研究

太田 博明 (東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授)

橋本 和法 (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。

次に中高年健常ボランティア女性を対象にMetabolic Syndrome (Mets)と骨粗鬆症との関連について検討を行った。その結果、Metsも内臓脂肪の蓄積だけに留まっている間は体重増加とアディポネクチンの低下により、骨密度(BMD)の増加を呈する。しかし内臓脂肪の蓄積から、高血糖、高HbA1c、高TG血症、高血圧、高CRPを呈するとBMDの低下を来すMetsの予備段階ではBMDは増加し、骨粗鬆症を併発しないがMetsが進行して血管が硬化し、動脈硬化を来たしてくるとBMDは低下し、骨粗鬆症化を呈するので、Metsと骨粗鬆症は併発することとなる。

従って、Metsに至らない内臓脂肪の蓄積の段階で予防策を講じれば、脂質・糖代謝異常や高血圧の防止が可能となり、動脈硬化も抑止できると考える。すなわち、動脈硬化が抑止できれば骨粗鬆症化も招かないこととなる。健全老化のためには健康教育などの介入によりMetsの初期段階における内臓脂肪の蓄積を持続させないことが重要であると考えられる。これらから心血管系イベントや糖尿病合併症の併発および骨粗鬆症性骨折など複数の生活習慣病の防止が可能となる。

さらに中高年ボランティア女性を対象として、通常老化からメタボリックシンドローム (Met-s)、さらには動脈硬化をはじめとした生活習慣病への移行過程を探索した。その結果、アディポネクチンがその指標となる可能性が示唆されたこと、またライフスタイルの調査より、体重や体脂肪面積が大きい対象者では、運動エネルギー量が増大していることが判明した。一方本研究の対象では、高血糖状態で生成される終末糖化産物であるAGE(advanced glycation endproducts)は他のMet-s指標との関係は認められなかったが、その阻害因子であるesRAGE(endogenous secretory receptor of AGE)はVFA、PBF、hsCRP、インスリンとの間に有意な負相関を認めた。

すなわち、アディポネクチンを指標とし、身体活動量を高めることによって、Met-sの進展が阻止され、生活習慣病への罹患を阻止することが可能となることが判明した。また通常老化の段階では、AGE生成が顕著な状態には至っていないため、AGEと他の因子との関連性は薄いと推測された。一方、esRAGEはMet-sに至る前の初期段階から生活習慣病を反映する指標のひとつとなりうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

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 (Mets) 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 Mets 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、Mets 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。

B. 研究方法

(1) 平成 19 年度

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) との関係明らかにするために、まず臍上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 ± 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。

(2) 平成 20 年度

本研究の対象は 40 - 80 歳の健常ボランティア女性 221 名 (平均年齢 58.6 ± 9.0 歳) とした。研究方法としては基本背景情報 (年齢, 既往歴, 治療薬服用歴等) を聴取し, 身長, 体重, 腹囲, 血圧, 腰椎骨密度 (DXA 法 (Dual Energy X-ray Absorptiometry)), 脈波伝播速度 (PWV), 内臓脂肪面積 (IN BODY, Impedance 法) を測定した。

さらに血液採取により脂質代謝 (TC, HDL-C, TG,), 糖代謝 (FBS, HbA1c), 骨代謝 (ucOC), アディポネクチン, hsCRP, ホモシステイン, ペントシジン等を含む 130 項目の血中各ファクターを評価した。加えて生活習慣把握のために食事調査 (DHQ : Self-administered Diet History Questionnaire) と身体活動調査 (JALSPAQ : Self-administered Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Physical Activity Questionnaire) を行った。

(3) 平成 21 年度

昨年度に引き続き, 40~80 歳の健常ボランティア女性 221 名 (平均年齢 58.6 ± 9.0 歳) について解析対象とした。研究方法としては, 平成 20 年度と同様であるが, 関連血中因子 130 項目に加え, AGE, esRAGE, PEDF の各血中濃度を測定した。

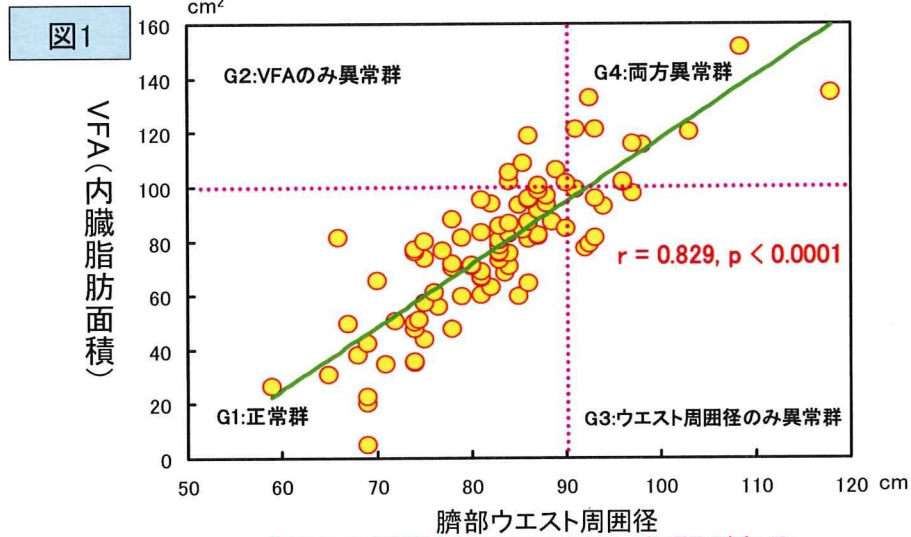
本年度は最終年度であるため, 研究課題を以下のごとく明白に定めた。すなわち, この対象集団は健常に近い集団であり, かつ加齢に伴う通常老化集団であることが判明したため, この対象集団から導き出す課題として, (1) 通常老化が生活習慣病への進展過程と血管硬化度の指標である PWV 値にて検討を行い, その際の血液指標値についても探索する。(2) 栄養習慣や運動習慣などのライフスタイルが通常老化にどのような関わりをもっているかを探索する。(3) 生活習慣病への進展過程において, 今年度は新たに測定した AGR, esRAGE および PEDF の関与にて探索することとした。

C. 研究結果

(1) 平成 19 年度

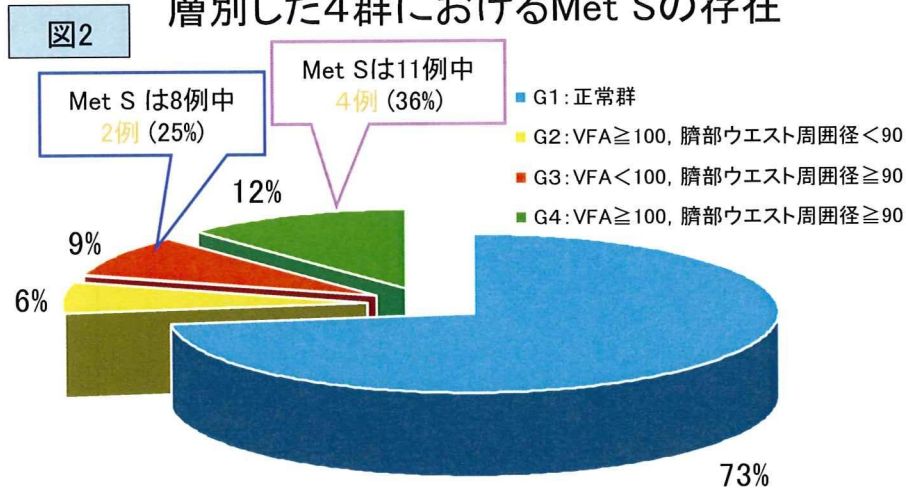
研究①は平成 19 年度, 更年期外来受診者を対象として行った研究により, Impedance 法による VFA (内臓脂肪面積) は体成分分析に有用 (図 1) で, 臍部ウエスト周囲径の測定よりも Mets による合併症を反映する検査法であった (図 2)。また PWV 法は Mets 診断基準の TG および HDL-C と相関し (図 3), 動脈硬化の指標として有用性があることが判明した。また近年, 血管の石灰化と骨の粗鬆症化が相互に疾患関連性を有することが臨床的にも基礎的にも示されているが, DXA (Dual energy X-ray absorptiometry) で測定した BMD と PWV 値が相関を示すことを確認した (図 4)。

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



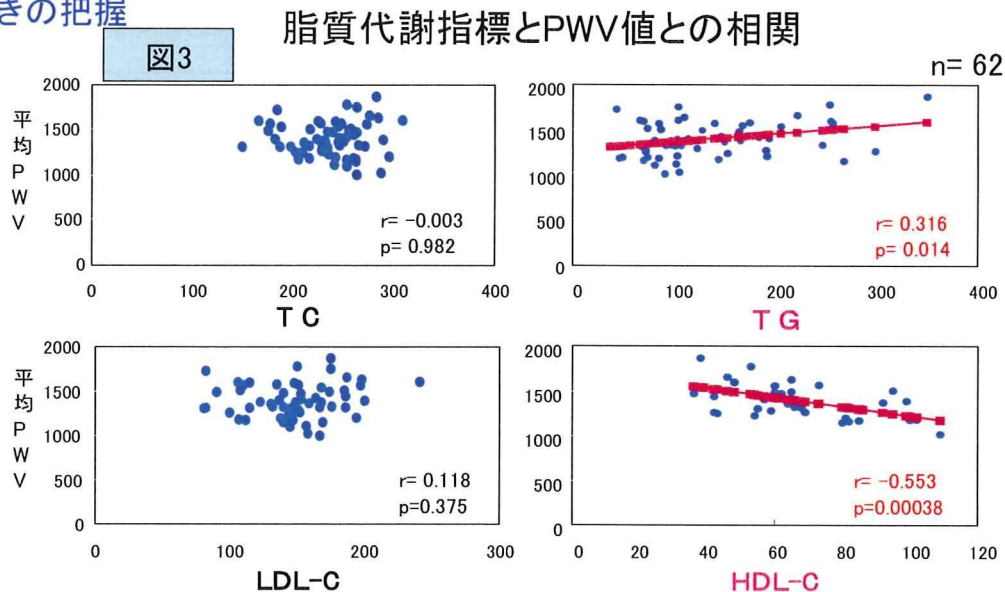
ウエスト周囲径とVFAは強い相関がある
 2指標の異常の有無で4群に層別する

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



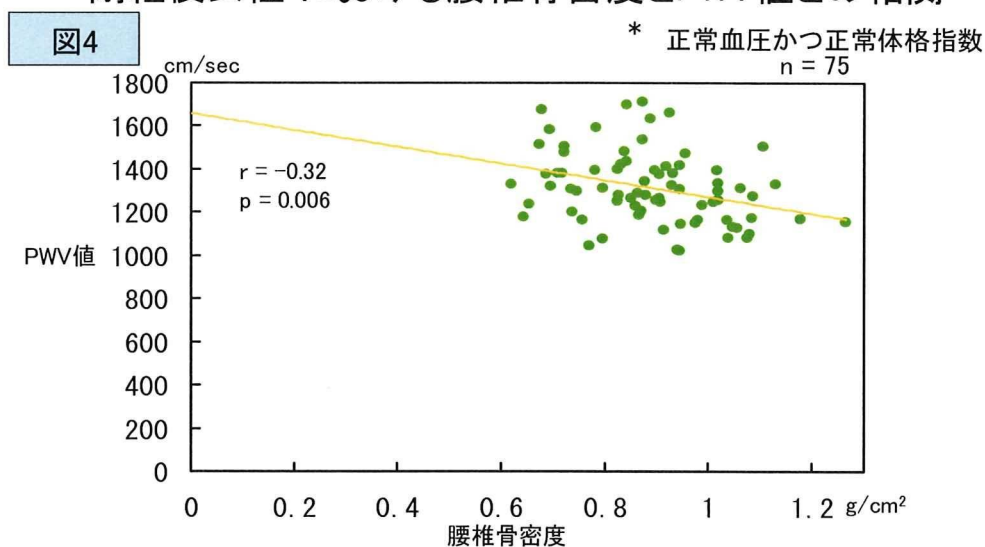
Met Sの診断は93例中6例(6.5%)に認められた
 なお久山町の調査(40-79歳, 8.2%)とほぼ同率であった

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



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
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

すなわち, Mets 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 Physical Activity Questionnaire) を用いて探索するとともに, surrogate marker として, Adiponectin, Homocysteine, Pentosidine などによる実証研究を展開した。

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、および同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。

本研究では調査票による自己申告により、生活習慣・保健習慣の調査を行っている。しかし、質の高い研究であるためには、曝露情報としての各種習慣についての正確な情報の把握が前提となる。そのため、自己申告による生活習慣・保健習慣の情報が正確であるかどうかを確認する妥当性検討を横断的に実施し、さらに追跡期間中における変化に関する検討を平成 19 年度および平成 20 年度に実施してきている。また、コホート研究におけるベースライン時における各種疾患の有病状況を検討し、その後の追跡期間中における各種疾患の発生状況も把握し、その妥当性についても検討を継続している。これらの結果を踏まえて、今後生活習慣・保健習慣と疾病発生状況の関連を横断的に検討することはもちろんのこと、コホート内症例対照研究のデザインを用いて、縦断的に検討する準備を整えつつある。

(2) 平成 20 年度

対象者 221 名の基本背景データを表 1 に、血液検査データを表 2、また 1 日あたりの栄養摂取データを表 3 に示した。表 1 および 2 より、本研究対象における腹囲は Mets 診断基準 90cm を超えない、 79.8 ± 9.6 cm であり、平均内臓脂肪面積も 84.7 ± 27.9 cm²、平均血圧も $111.5 \pm 16.2/69.9 \pm 9.9$ mmHg、平均空腹時血糖値は 91.1 ± 12.5 mg/dL、TG は 96.7 ± 51.3 mg/dL、HDL-C は 91.1 ± 12.5 mg/dL であり、本研究対象は平均的には Mets の診断基準を充たすものではなかった。

なお、一日あたりの栄養摂取状況を表 3 に示すが、本研究対象のそれは、わが国における国民栄養調査における 40～70 歳代の平均値と大きな差は認めていない。

研究結果については結果 1～4 として以下にまとめる。

表1

基本背景データ

		例数	Mean	SD	基準値
年齢	(歳)	221	58.6	9.0	
身長	(cm)	220	155.8	5.5	
体重	(kg)	221	54.7	8.6	
BMI		220	22.5	3.4	18.5~25
腹囲	(cm)	221	79.8	9.6	<90
sBP	(mmHg)	221	111.5	16.2	<130
dBP	(mmHg)	221	69.9	9.9	<85
BMD	(g/cm ²)	219	0.9	0.2	80%YAM
T-BMD	1	219	-0.9	1.4	<-2.5
Z-BMD		219	0.5	1.1	
rPWV	(cm/s)	221	1389.7	254.1	<1400
IPWV	(cm/s)	221	1411.1	308.3	<1400
内臓脂肪面積	(cm ²)	221	84.7	27.9	<100
体脂肪率	(%)	221	29.5	7.5	<30

表2

血液検査データ

		例数	Mean	SD	基準値
Ca	(mg/dL)	221	9.8	0.4	8.4-10.3
P	(mg/dL)	221	3.9	0.7	2.5-4.3
TG	(mg/dL)	221	96.7	51.3	30-150
TC	(mg/dL)	221	228.3	37.6	130-220
HDL-C	(mg/dL)	221	71.5	17.0	40-69
空腹時血糖値	(mg/dL)	221	91.1	12.5	65-105
HbA1c	(%)	221	5.2	0.5	4.3-5.8
CK-MB	(U/L)	221	3.8	1.8	≤5.2
ホモシステイン	(nmol/ml)	221	7.4	1.6	3.7-13.5
ペントシジン	(pmol/ml)	221	140.5	39.5	91.5-431
B6PAM	(ng/ml)	221	0.2	0.1	<0.6
B6PAL	(ng/ml)	221	24.7	96.4	4.0-19.0
B6PIN	(ng/ml)	221	3.0	0.4	<3.0
葉酸	(ng/ml)	221	12.6	4.1	4.4-13.7
アディポネクチン	(μg/ml)	221	11.3	5.7	5-10
ucOC	(ng/ml)	221	3.7	2.6	<4.5
hsCRP	(mg/dL)	221	0.1	0.1	<0.3
Apo A1	(mg/dL)	221	168.9	26.7	126-165
Apo B	(mg/dL)	221	98.5	24.4	66-101

表3 1日あたりの栄養摂取データ

		例数	Mean	SD	40-70歳代の平均値
摂取重量	(g)	182	2867.0	898.9	ND
摂取エネルギー	(kcal)	182	1805.2	465.3	1738
蛋白質	(g)	182	64.1	20.1	67.35
脂肪	(g)	182	54.3	20.9	48.4
炭水化物	(g)	182	249.4	63.9	251
Ca	(mg)	182	524.0	226.2	474.5
P	(mg)	182	1013.1	327.9	976.5
K	(mg)	182	2468.6	870.5	2488.5
n-3	(g)	182	2.5	1.02	ND
n-6	(g)	182	10.1	3.6	ND
Cholesterol	(mg)	182	265.0	144.0	294
VB1	(mg)	182	0.9	0.3	1.56
VB2	(mg)	182	1.3	0.4	1.47
VB6	(mg)	182	1.2	0.5	1.98
VB12	(μ g)	182	7.8	5.1	7.1
葉酸	(μ g)	182	339.2	135.1	332
VD	(μ g)	182	8.7	4.7	8.28
VK	(μ g)	182	307.4	171.5	256

結果 1

Mets 診断基準項目である腹囲 90cm 以上は 35 名 (15.8%), TG 150mg/dL 以上は 29 名 (13.1%), HDL-C 40mg/dL 未満は 1 名(0.1%), 空腹時血糖 110mg/dL 以上 13 名 (5.4%), sBP 130mmHg 以上, dBP 85mmHg 以上 29 名 (13.1%) 存在した。しかし, 診断基準を充たすものは 5 名 (2.3%) であった。

Mets 予備群として腹囲 90cm 以上のものは糖代謝や脂質代謝に影響し, 負に傾いたが, 一方骨密度や体格に対しては有意な高値を示し, 逆に正に傾いた。加えて腹囲 90cm 以上のものでは栄養面に関し, 炭水化物の摂取が多く, n-3 および n-6 不飽和多価脂肪酸の摂取が有意に多かった。

結果 2

原発性骨粗鬆症の診断基準により, 骨粗鬆症は 26 名 (11.9%), 骨量減少 86 名 (39.3%), 正常 107 名 (48.8%) であった。正常群と比較し, 骨粗鬆症および骨量減少は低 HDL-C 高 ucOC 高 PWV および低体重であった。

一方, 脈波伝播速度 (PWV) の cut off 値 1400cm/scc 以上を示すものは 88 名 (39.3%) であった。両群の比較では, 血圧と身長における有意差はさることながら, FBS, VFA, 年齢が有意に高値を, 骨密度は有意な低値を認めた。

結果 3

Mets および骨粗鬆症の指標である VFA および BMD の両者に関与するものとして, 年齢, 体重, BMI, アディポネクチン, HDL-C, ApoA1, PWV の 7 因子が抽出された。

Mets および骨粗鬆症が進行して心血管イベント, 糖尿病合併症骨折を併発しないとホモシス

テインやペントシジンは有意な変動を認めないことが判明した。

結果 4

なお, VFA および BMD の両者に関与する 7 因子のうち, 体重, アディポネクチン, HDL-C, PWV の 4 因子についてデータを呈示する。

(1) 体重の関与

体重と VFA および BMD は有意な正相関を呈する。すなわち, 体重があると VFA と腹囲の増大とともに BMD の高値につながる。このことから体重は Mets に負に, また BMD には正に作用する (図 1 および図 2)。

図1 体重のVFAおよびBMDに対する関与

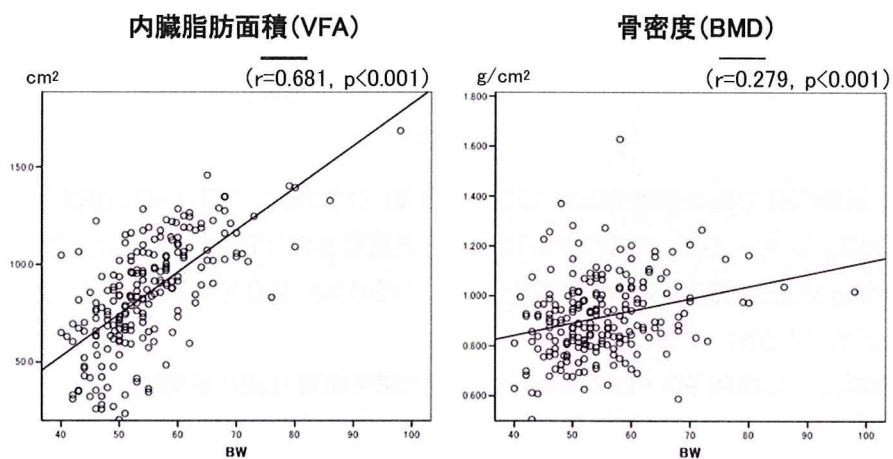
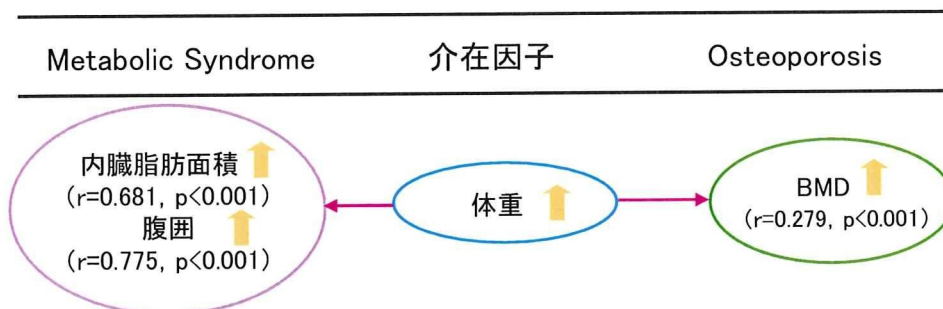


図2 メタボリックシンドロームと
骨粗鬆症との疾患関連性(1)



(2) アディポネクチンの関与

アディポネクチンと VFA および BMD は有意な負相関を呈する (図3)。すなわち、アディポネクチンの低値は VFA と腹囲の増大をもたらすとともに BMD の高値につながる。このことからアディポネクチンの低下は Mets に負に、また BMD には正に作用する (図4)。

さらにアディポネクチンの体格に関する関与は体重および BMI に対して有意な負相関を呈する (図5)。

またアディポネクチンの脂肪蓄積に対する関与としては VFA, 体脂肪率, 腹囲に対して各々有意な負相関を呈する (図6)。

脂質代謝に対する関与としては, TG には有意な負相関を, また HDL-C には有意な正相関を呈する (図7)。糖代謝, 炎症マーカーに対する関与については図8に示すが, アディポネクチンは HbAdC および hsCRP に対して有意な負相関を呈する。

以上からアディポネクチンの低値は内臓脂肪, 脂質異常, 糖代謝異常, 炎症マーカーの高値および血圧の上昇や動脈硬化に関係し, BMD 高値となる。すなわち, アディポネクチンの低値は臓器脂肪の増加, 蓄積, 糖代謝異常, 血圧, 動脈硬化など Mets に負に, また BMD には正に作用する (図9)。

図3
 アディポネクチンのVFAおよびBMDに対する関与

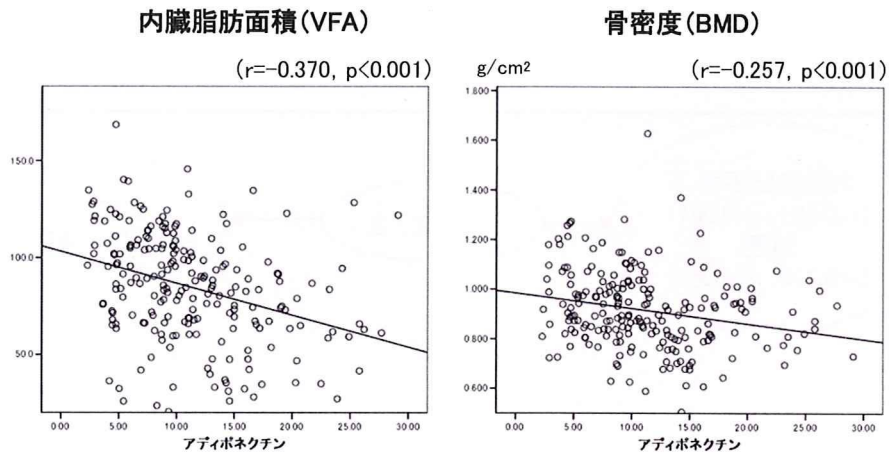


図4
 メタボリックシンドロームと
 骨粗鬆症との疾患関連性(2)

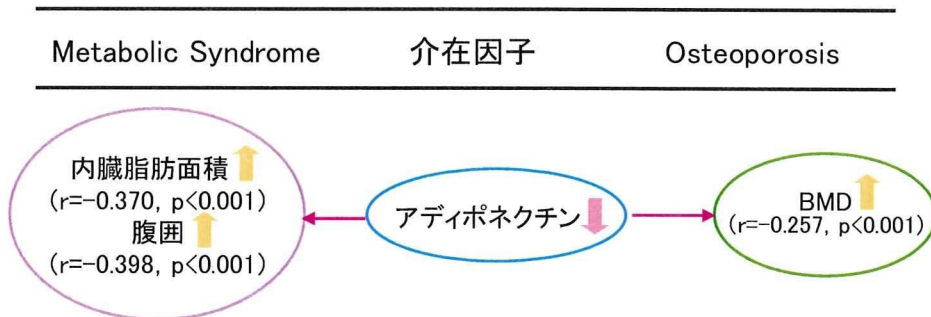


図5 アディポネクチンの体格に対する関与

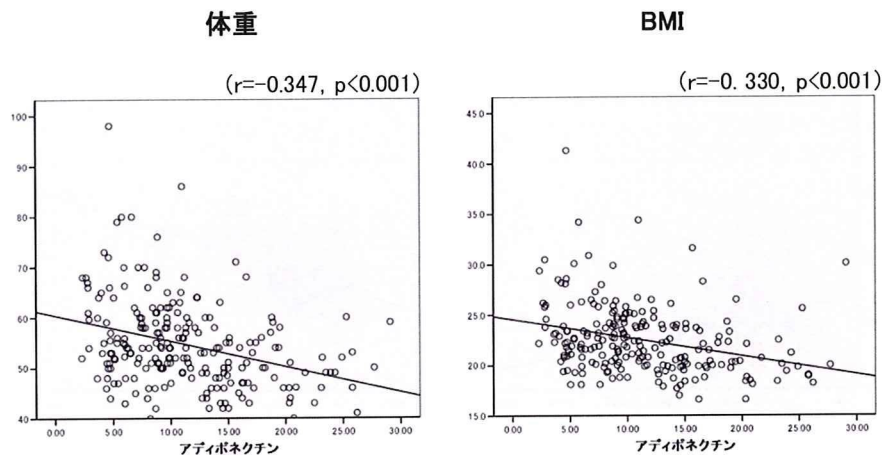


図6 アディポネクチンの脂肪蓄積に対する関与

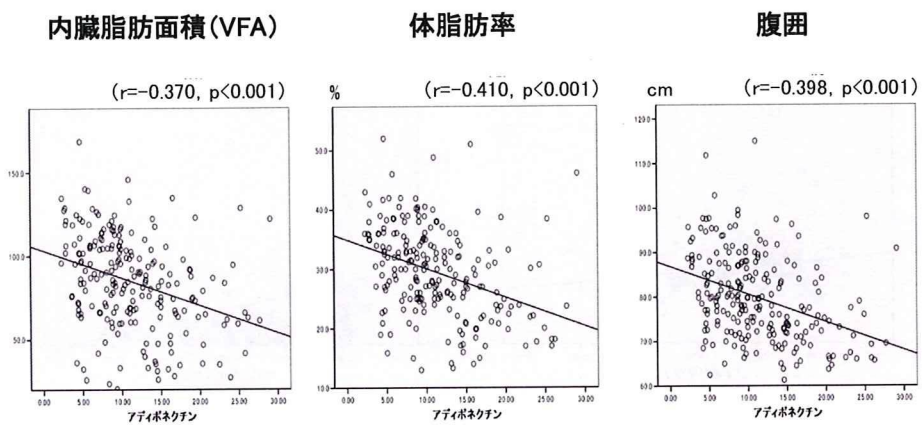


図7 アディポネクチンの脂質代謝に対する関与

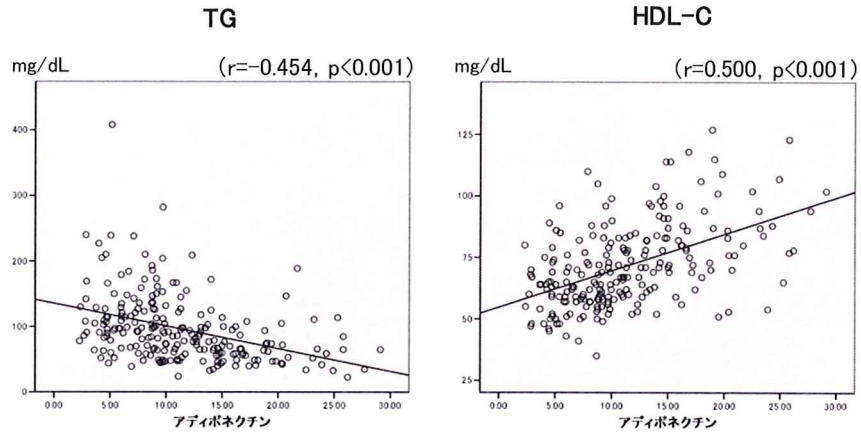
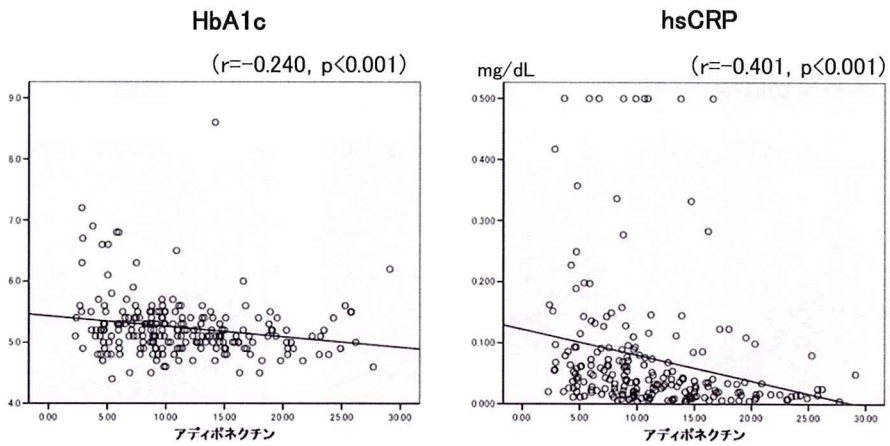
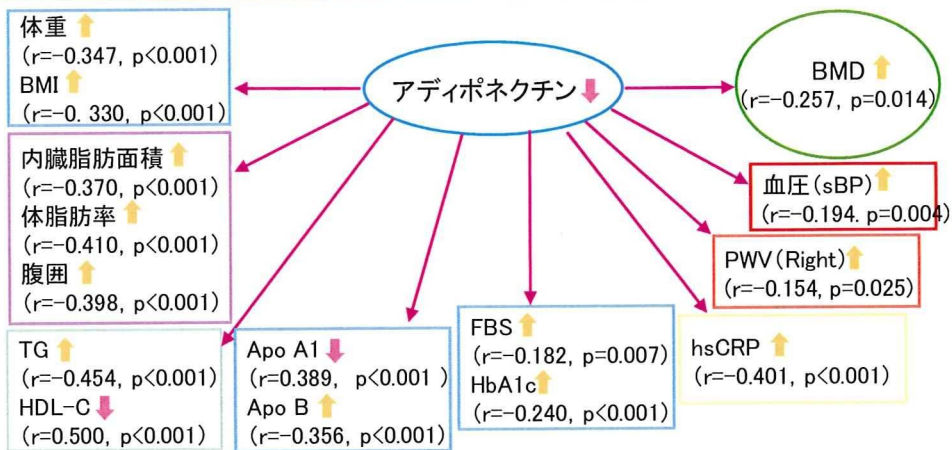


図8 アディポネクチンの糖代謝・炎症マーカーに対する関与



メタボリックシンドロームと
骨粗鬆症との疾患関連性(3)



(3) HDL-C の関与

HDL-C と VFA および BMD は有意な負相関を呈する (図 10)。すなわち、HDL-C の低値は VFA と腹囲の増大をもたらすとともに、BMD の高値につながる。従って、HDL-C の低下は Mets に負に、また BMD に対しては正に作用する (図 11)。

図 12 にまとめるが、HDL-C の低値は Mets 各種要因の悪化をもたらすとともに BMD の高値につながる。以上から、HDL-C の低下は Mets に負に、また BMD には正に作用する。

図10 HDL-CのVFAおよびBMDに対する関与

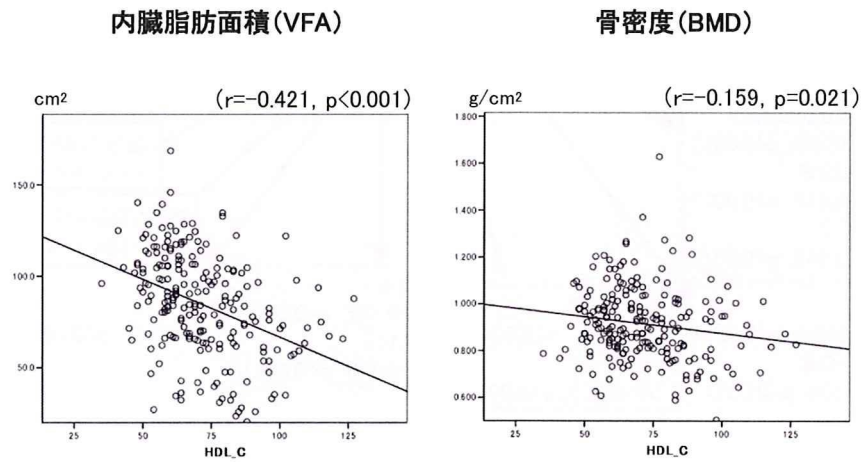


図11 メタボリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性(4)

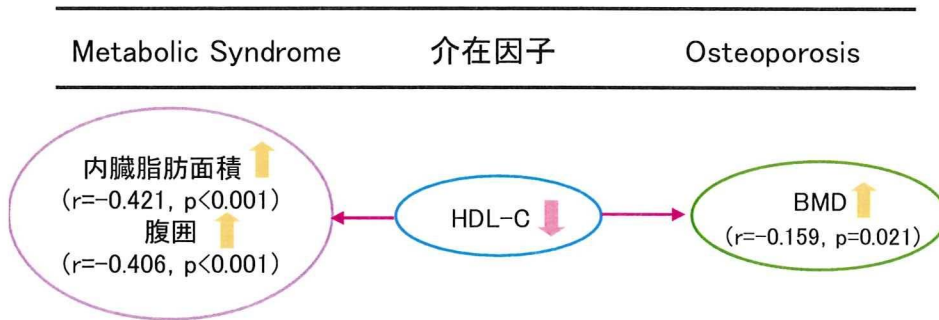
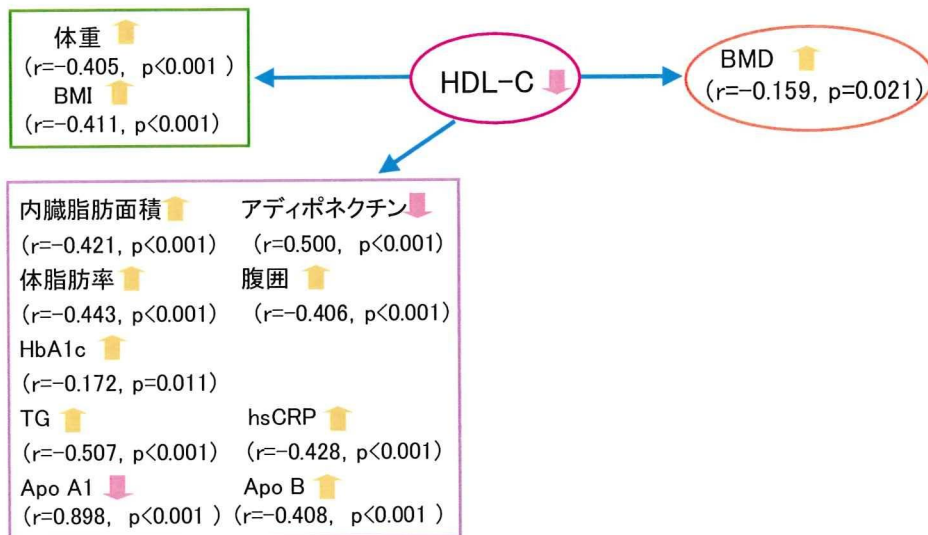


図12 メタリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性(5)



(4) PWV の関与

PWV は BMD と有意な負相関, ucOC と有意な正相関を呈する (図 1 3)。また PWV の年齢, 体格, 血圧に対する関与はいずれも有意な正相関を呈する (図 1 4)。さらに PWV の脂肪蓄積に対する関与は PWV と脂肪蓄積に対する各指標は有意な正相関を呈する (図 1 5)。糖代謝に対する関与としては, PWV 糖代謝の各指標は有意な正相関を呈する (図 1 6)。また PWV の脂質代謝および炎症マーカーに対する関与として, PWV は TG および hsCRP と有意な正相関を呈する (図 1 7)。

以上から, PWV の高値は Mets 各種要因の悪化をもたらすとともに, BMD 低値と ucOC 高値となり, 骨粗鬆化に関連する。このことから Mets と骨粗鬆症の発症・進展に PWV が介在することが判明した (図 1 8)。