

Table 3. Risk Ratios for Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke per 3.5-Fold (1-SD) Higher Usual Lipoprotein(a) Levels With Progressive Adjustment for Usual Levels of Confounders^a

Adjustments	Risk Ratio (95% CI)	Wald χ^2	R ² , % (95% CI)
Coronary heart disease^b			
Age and sex only	1.16 (1.11-1.22)	46	57 (36-72)
Age and sex plus			
Systolic blood pressure	1.16 (1.11-1.21)	43	57 (36-71)
Smoking status	1.16 (1.11-1.21)	42	57 (36-72)
History of diabetes	1.17 (1.12-1.22)	47	58 (37-72)
Body mass index	1.17 (1.12-1.23)	51	57 (36-71)
Total cholesterol	1.13 (1.09-1.18)	36	49 (22-66)
Ischemic stroke^c			
Age and sex only	1.11 (1.02-1.20)	6	46 (0-72)
Age and sex plus			
Systolic blood pressure	1.09 (1.01-1.17)	6	31 (0-64)
Smoking status	1.09 (1.01-1.17)	6	30 (0-64)
History of diabetes	1.10 (1.02-1.17)	7	26 (0-62)
Body mass index	1.10 (1.03-1.18)	8	25 (0-61)
Total cholesterol	1.10 (1.02-1.18)	7	30 (0-64)

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aAnalyses were restricted to participants with complete information on sex and all confounding variables. Risk ratios are stratified by sex and study group where appropriate. Studies with fewer than 10 cases of coronary heart disease or ischemic stroke outcomes were excluded from the analyses of that outcome.

^bFor coronary heart disease, 106 645 individuals, 8362 cases, 30 studies.

^cFor ischemic stroke, 69 539 individuals, 1684 cases, 13 studies.

1.04) for all cancer deaths and 1.03 (95% CI, 0.97-1.09) for smoking-related cancer deaths. The adjusted RR for nonvascular deaths other than cancer was 1.00 (95% CI, 0.95-1.06). There were too few cases of particular types of cancer (or other nonvascular outcomes) to enable reliable analyses by subtype. Adjusted RRs for major vascular and nonvascular outcomes were qualitatively similar in analyses that included fatal outcomes without censoring previous nonfatal outcomes (eFigure 8).

COMMENT

Contrary to previous suggestions of steep threshold effects, the current analysis of 126 634 individuals has demonstrated broadly continuous associations of Lp(a) concentration with the risk of CHD. Because these associations were only slightly reduced after adjustment for long-term average levels of lipids and other established risk factors, it increases the likelihood that Lp(a) is an independent risk factor for CHD. Lipoprotein(a) concentration is, however, a relatively modest coronary risk factor, being only about one-quarter as strong overall as non-HDL cholesterol, although Lp(a) may be-

come proportionally more important to CHD at very high concentrations owing to its potentially curvilinear risk relationship. Because associations of higher Lp(a) concentration with CHD are similar at different levels of non-HDL cholesterol, the absolute benefits of cholesterol lowering should be greater if Lp(a) concentration is high (or when absolute risk is high for some other reason).

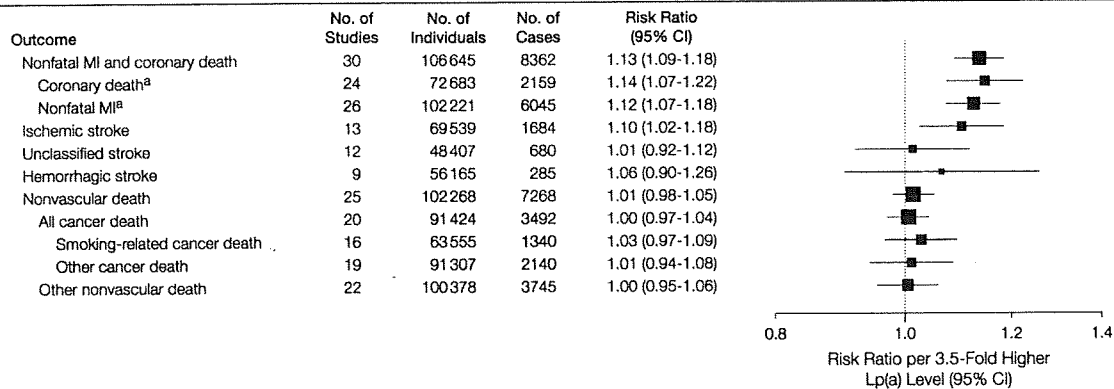
Whereas previous literature-based reviews of Lp(a) have focused only on CHD,⁸⁻¹⁰ the current individual participant meta-analysis also investigated stroke subtypes and cause-specific mortality, including nonvascular deaths. Although current data in relation to Lp(a) concentration and stroke were somewhat sparser and less distinct than those for CHD, findings were broadly similar to those for CHD. In contrast, Lp(a) concentration was unrelated to the aggregate of nonvascular mortality, including cancer and noncancer deaths. Hence, Lp(a) appears to be more specifically associated with vascular outcomes than are a number of systemic markers of inflammation that have been strongly associated with both vascular and nonvascular outcomes.^{66,74,75} As a subsidiary finding, the current analy-

ses convincingly demonstrate that Lp(a) concentration is more consistent within individuals over several years than are levels of total cholesterol, HDL cholesterol, or systolic blood pressure.

Recent large studies have reported highly significant associations of variants in or near the *LPA* gene (a locus known to strongly influence circulating Lp[a] concentration)⁷⁶⁻⁷⁸ with CHD risk.^{79,80} Together with the current findings of continuous, independent, and specific associations of Lp(a) concentration with vascular outcomes, available data are consistent with the existence of a causal relationship and increase priority for investigation of Lp(a) as a potential therapeutic target. Because the current findings show that Lp(a) concentration is a relatively modest risk factor for CHD, however, interventions capable of much more powerful and specific Lp(a) lowering than currently available may be required to demonstrate any vascular benefits in randomized trials.

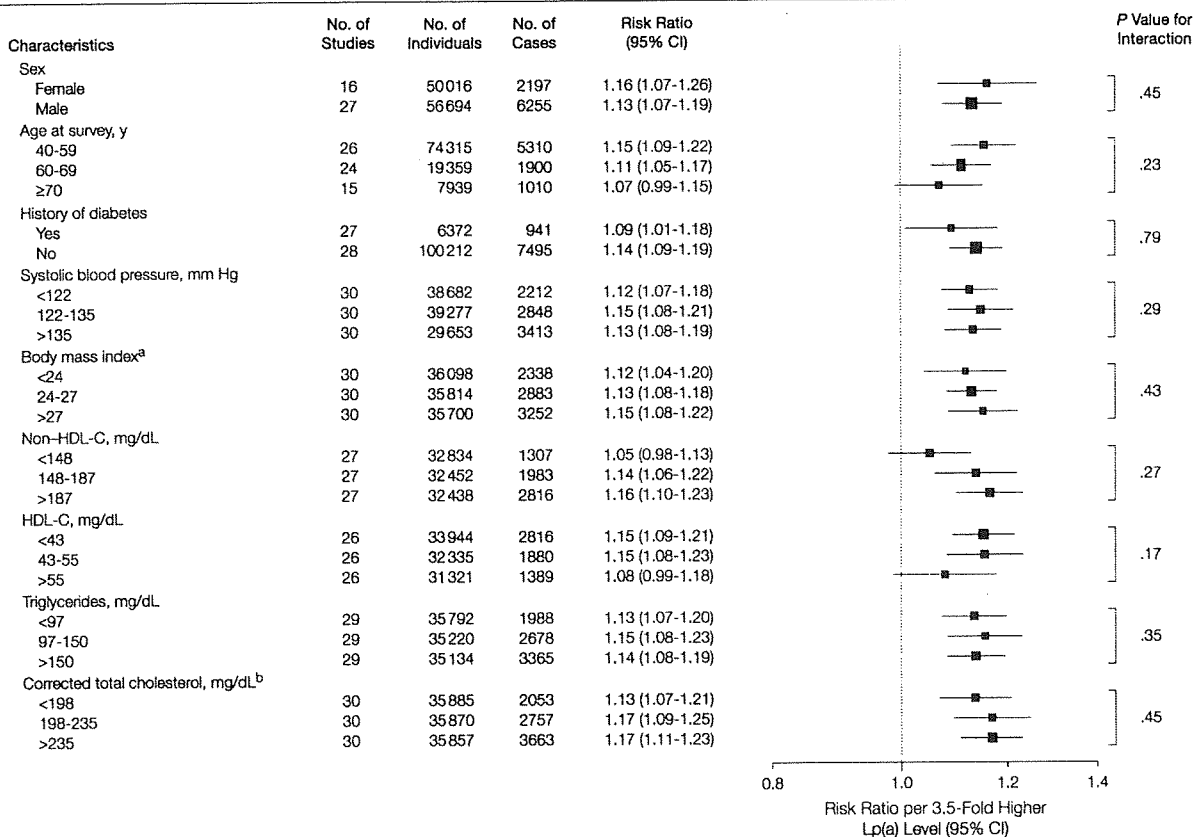
Substantial modification of Lp(a) concentration has been difficult to achieve without pharmacological agents.⁸¹ Niacin and certain inhibitors of cholesteryl ester transfer protein can reduce Lp(a) by about 20% and about 40%, respectively.⁸² Contradictory findings have been reported about the effect of statins on Lp(a) concentration,^{83,84} and it remains uncertain whether statin use attenuates the CHD risk associated with Lp(a) concentration.^{2,85,86} Large randomized trials of niacin and cholesteryl ester transfer protein inhibitors in the secondary prevention of CHD are in progress.⁸⁷ Such studies may not, however, enable causal inferences because, in addition to Lp(a) lowering, these agents increase HDL cholesterol and decrease LDL cholesterol and triglyceride concentrations. Similar considerations may apply to mipomersen, an antisense oligonucleotide directed at human apo B₁₀₀ now in phase 2 clinical trials that has been shown to reduce circulating Lp(a) concentration by 70% in transgenic mice, as well as reducing LDL cholesterol, apo B₁₀₀, and oxidized phospholipids.^{88,89}

Figure 3. Risk Ratios for Vascular and Nonvascular Outcomes per 3.5-Fold (1-SD) Higher Usual Lp(a) Level, Adjusted for Cardiovascular Risk Factors



Lp(a) indicates lipoprotein(a); MI, myocardial infarction; CI, confidence interval. Sizes of data markers are proportional to the inverse of the variance of the risk ratios. Risk ratios are adjusted for age, usual levels of systolic blood pressure, smoking status, history of diabetes, body mass index, and total cholesterol and are stratified, where appropriate, by sex and study group. Studies involving fewer than 10 cases of any outcome were excluded from the analysis of that outcome.
^aSubtotals do not add to the total number of coronary heart disease outcomes because some nested case-control studies did not subdivide outcomes into coronary death or nonfatal MI.

Figure 4. Risk Ratios for Coronary Heart Disease per 3.5-Fold (1-SD) Higher Usual Lp(a) Level, by Age and Thirds of Individual Characteristics



Lp(a) indicates lipoprotein(a); HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; CI, confidence interval. Sizes of data markers are proportional to the inverse of the variance of the risk ratios. Risk ratios are adjusted for age, usual levels of systolic blood pressure, smoking status, history of diabetes, body mass index, and total cholesterol and are stratified, where appropriate, by sex and study group. Studies with fewer than 3 cases per stratum were excluded from analyses.

^aBody mass index is calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

^bCorrection for the cholesterol content of Lp(a) was made by subtracting estimated Lp(a) cholesterol values from total cholesterol; Lp(a) cholesterol was estimated from Lp(a) total mass using the following equation: Lp(a)–cholesterol (mg/dL) = 0.15 × Lp(a) (mg/dL) + 1.24.⁷³

Even though the first epidemiological study of Lp(a) and CHD was reported in 1972,⁹⁰ the investigation of this lipoprotein as a potential cardiovascular risk factor has been hampered by the lack of consistent approaches to its measurement. International reference material for Lp(a) laboratory standardization emerged only in 2000⁹¹ and was accepted by the World Health Organization in 2003.⁹² Even with methods that use the same standard, however, there is significant variability in measured Lp(a) concentration if assays are sensitive to variation in numbers of repeat domains in apo(a).^{93,94} Hence, in 2003 an expert panel recommended use of assay systems not sensitive to apo(a) isoforms (eFigure 2B).⁹³ Population differences can also contribute to variation in Lp(a) concentration, particularly since values differ substantially between individuals and are highly heritable.^{1,78,95} Nevertheless, pooled analyses of individual data from prospective studies should remain informative, provided that, as in the current study, analyses compare cases and noncases only within each study and explore potential diversity across groups of studies using similar assay methods.

Despite considerable scope for such diversity, it is notable that there is relatively moderate heterogeneity in RRs among the studies based in 15 different Western countries contributing to the current findings, an observation that supports the ability to generalize these data to such populations. Because more than 90% of the participants in the current study were of European continental ancestry, however, further studies are needed in nonwhite racial groups, particularly in black and South Asian populations, which have different Lp(a) concentrations.^{96,97} The RRs in the current analysis were not strongly different between studies using assays sensitive and insensitive to apo(a) isoforms (although there was, of course, some heterogeneity within each of these groups of studies). Although the findings did not differ appreciably in subgroups defined by the laboratory and population features recorded, further studies are needed that can explore in greater depth such potential sources of heterogeneity and joint effects

with other lipid markers. For example, large studies are needed to assess whether Lp(a) particles with smaller-sized apo(a) isoforms confer even higher RRs for CHD^{53,98} (such assessment was not possible in the current study because it lacked concomitant data on apo[a] isoforms). Similarly, larger studies are needed to assess proposed synergy in the promotion of vascular disease through oxidative damage (again, this was not possible in the current study because the data set lacked concomitant information on oxidized LDL and lipoprotein-associated phospholipase A₂).⁹⁹⁻¹⁰¹

CONCLUSION

Under a wide range of circumstances, there are continuous, independent, and modest associations of Lp(a) concentration with the risk of CHD and stroke that appear exclusive to vascular outcomes.

Authors/Writing Committee: The following members of the Emerging Risk Factors Collaboration take authorship responsibility for the study results: Sebat Erqou, MD, Stephen Kaptoge, PhD, Philip L. Perry, MBChB, Emanuele Di Angelantonio, MD, University of Cambridge, Cambridge, England; Alexander Thompson, PhD, University of Cambridge; Ian R. White, MSc, MRC Biostatistics Unit, Cambridge, England; Santica M. Marcovina, PhD, University of Washington, Seattle; Rory Collins, FMedSci, University of Oxford, Oxford, England; Simon G. Thompson, DSc, MRC Biostatistics Unit; John Danesh, FRCP, University of Cambridge.

Author Contributions: Drs Erqou and Danesh had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and accuracy of the analyses. **Study concept and design:** Erqou, Kaptoge, Di Angelantonio, Thompson, White, Marcovina, Thompson, Danesh.

Acquisition of data: Erqou, Kaptoge, Perry, Di Angelantonio, Thompson, White, Collins, Thompson, Danesh.

Analysis and interpretation of data: Erqou, Kaptoge, Perry, Di Angelantonio, Thompson, White, Marcovina, Collins, Thompson, Danesh.

Drafting of the manuscript: Erqou, Di Angelantonio, Danesh.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Erqou, Kaptoge, Perry, Di Angelantonio, Thompson, White, Marcovina, Collins, Thompson, Danesh.

Statistical analysis: Erqou, Kaptoge, Perry, Di Angelantonio, Thompson.

Obtained funding: Danesh.

Administrative, technical, or material support: Kaptoge, Thompson, White, Marcovina, Collins, Thompson, Danesh.

Study supervision: Thompson, Danesh.

Financial Disclosures: Dr Collins reports having received research funding from AstraZeneca, Bayer, British Heart Foundation, Cancer Research UK, European Union, Kadoorie Trust, Medical Research Council, Merck, Schering, Solvay, and UK Biobank. Dr Danesh reports having received research funding from the British Heart Foundation, BUPA Foundation, diaDexus, European Union, Evelyn Trust, GlaxoSmithKline, Medical Research Council, Merck Sharp and Dohme, Roche, and Wellcome Trust. No other disclosures were reported.

Investigators/Contributors: (Appendix 1 in Danesh et al¹⁹ lists the study acronyms.) **AFTCAPS:** Robert W. Tipping, MS, Merck Research Laboratories, United States; **ALLHAT:** Charles E. Ford, PhD, University of Texas School of Public Health, United States; Lara M. Simpson, PhD, University of Texas School of Public Health, United States; **AMORIS:** Göran Walldius, MD, Karolinska Institutet, Sweden; Ingmar Jungner, MD, Karolinska Institutet, Sweden; **ARIC:** Aaron R. Folsom, MD, University of Minnesota, United States; Lloyd Chambless, PhD, University of North Carolina, United States; **ATTICA:** Demosthenes Panagiotakos, MD, Harokopio University, Greece; Christos Pitavos, MD, University of Athens, Greece; Christina Chryschoou, MD, University of Athens, Greece; Christodoulos Stefanadis, MD, University of Athens, Greece; **BIP:** Uri Goldbourt, PhD, Sheba Medical Center, Israel; Michal Benderly, PhD, Sheba Medical Center, Israel; David Tanne, MD, Sheba Medical Center, Israel; **BRHS:** Peter Whincup, FRCP, University of London, England; S. Goya Wannamethee, PhD, University College London, England; Richard W. Morris, PhD, University College London, England; **BRUN:** Stefan Kiechl, MD, Medical University Innsbruck, Austria; Johann Willeit, MD, Medical University Innsbruck, Austria; Peter Santer, MD, Bruneck Hospital, Italy; **BUPA:** Nicholas Wald, FRS, Wolfson Institute of Preventive Medicine, England; **BWHHS:** Shah Ebrahim, DM, London School of Hygiene & Tropical Medicine, England; Debbie Lawlor, PhD, University of Bristol, England; **CaPS:** John Yarnell, MD, Queen's University of Belfast, Northern Ireland; John Gallacher, PhD, Cardiff University, Wales; **CASTEL:** Edoardo Casiglia, MD, University of Padova, Italy; Valérie Tikhonoff, MD, University of Padova, Italy; **CHARL:** Paul J. Nietert, PhD, Medical University of South Carolina, United States; Susan E. Sutherland, PhD, Medical University of South Carolina, United States; David L. Bachman, MD, Medical University of South Carolina, United States; **CHS:** Mary Cushman, MD, University of Vermont, United States; Bruce M. Psaty, MD, University of Washington, United States; Russ Tracy, PhD, University of Vermont, United States (see <http://chs-nhlbi.org> for acknowledgments); **COPEN:** Anne Tybjaerg-Hansen, MD, University of Copenhagen, Denmark; Borge G. Nordestgaard, MD, University of Copenhagen, Denmark; Ruth Frikke-Schmidt, MD, University of Copenhagen, Denmark; Pia R. Kamstrup, MD, University of Copenhagen, Denmark; **CUORE:** Simona Giampaoli, MD, Istituto Superiore di Sanità, Italy; Luigi Palmieri, DrStaz, Istituto Superiore di Sanità, Italy; Salvatore Panico, MD, Federico II University, Italy; Diego Vanuzzo, MD, Centre for Cardiovascular Prevention, Italy; Lorenza Pilotto, MD, Centre for Cardiovascular Prevention, Italy; **DRECE:** Agustín Gómez de la Cámara, MD, Hospital 12 de Octubre, Spain; Juan A. Gómez Gerique, PhD, Hospital Marqués de Valdecilla, Spain; **DUBBO:** Leon Simons, MD, University of New South Wales, Australia; John McCallum, DPhil, Victoria University, Australia; Yechiel Friedlander, PhD, Hebrew University, Israel; **EAS:** F. Gerry R. Fowkes, MBChB, University of Edinburgh, Scotland; Amanda Lee, PhD, University of Edinburgh, Scotland; **EPESBOS:** James Taylor, MD, East Boston Neighborhood Health Center, United States; Jack M. Guralnik, MD, US National Institute on Aging, United States; Caroline L. Phillips, MS, US National Institute on Aging, United States; **EPESLOW:** Robert B. Wallace, MD, University of Iowa, United States; Jack M. Guralnik, MD, US National Institute on Aging, United States; **EPESINCA:** Dan G. Blazer, MD, Duke University Medical Center, United States; Jack M. Guralnik, MD, US National Institute on Aging, United States; Caroline L. Phillips, MS, US National Institute on Aging, United States; **EPESINHA:** Caroline L. Phillips, MS, US National Institute on Aging, United States; Jack M. Guralnik, MD, US National Institute on Aging, United States; **ESTHER:** Hermann Brenner, MD, German Cancer Research Center, Germany; Elke Raum, MD, German Cancer Research Center, Germany; Heiko Müller, DrScHum, Ger-

man Cancer Research Center, Germany; Dietrich Rothenbacher, MD, German Cancer Research Center, Germany; **FIA**: Jan-Håkan Jansson, MD, Umeå University, Sweden; Patrik Wennberg, MD, Umeå University, Sweden; **FINE_FIN**: Aulikki Nissinen, MD, National Institute for Health and Welfare, Finland; **FINE_IT**: Chiara Donfrancesco, DrStat, Istituto Superiore di Sanità, Italy; Simona Giampaoli, MD, Istituto Superiore di Sanità, Italy; **FINRISK92**, **FINRISK97**: Veikko Salomaa, MD, National Institute for Health and Welfare, Finland; Kennet Harald, MA, National Institute for Health and Welfare, Finland; Pekka Jousilahti, MD, National Institute for Health and Welfare, Finland; Erkki Vartiainen, MD, National Institute for Health and Welfare, Finland; **FLETCHER**: Mark Woodward, PhD, Mount Sinai School of Medicine, United States; **FRAMOFF**: Ralph B. D'Agostino, PhD, Boston University, United States; Philip A. Wolf, MD, Boston University School of Medicine, United States; Ramachandran S. Vasan, MD, Boston University School of Medicine, United States; Michael J. Pencina, PhD, Boston University, United States; **GLOSTRUP**: Else-Marie Bladbjerg, PhD, University of Southern Denmark, Denmark; Torben Jørgensen, MD, University of Copenhagen, Denmark; Lars Møller, MD, World Health Organization; Jørgen Jespersen DSc, University of Southern Denmark, Denmark; **GOH**: Rachel Dankner, MD, Gertner Institute for Epidemiology and Health Policy Research, Israel; Angela Chetrit, MSc, Gertner Institute for Epidemiology and Health Policy Research, Israel; Flora Lubin, RD, Gertner Institute for Epidemiology and Health Policy Research, Israel; **GOTO33**, **GOTO43**: Annika Rosengren, MD, Göteborg University, Sweden; Lars Wilhelmsen, MD, Göteborg University, Sweden; Georgios Lappas, Göteborg University, Sweden; Henry Eriksson, MD, Göteborg University, Sweden; **GOTOW**: Cecilia Björkelund, MD, Göteborg University, Sweden; Lauren Lissner, PhD, Göteborg University, Sweden; Calle Bengtsson, MD, Göteborg University, Sweden; **GRIPS**: Peter Gerner, MD, Klinikum der Universität München LMU, Germany; Dorothea Nagel, PhD, University of Munich, Germany; **HELSINAG**: Reijo S. Tilvis, MD, Helsinki University Hospital, Finland; Timo E. Strandberg, MD, Oulu University Hospital, Finland; **HONOL**: Beatriz Rodriguez, MD, University of Hawaii, United States; **HOORN**: Jacqueline Dekker, PhD, VU University Medical Center, the Netherlands; G. Nijpels, MD, Vrije Universiteit Medical Center, the Netherlands; Coen D. A. Stehouwer, MD, Maastricht University Medical Centre, the Netherlands; **HPFS**: Eric Rimm, ScD, Harvard University, United States; Jennifer K. Pai, ScD, Brigham and Women's Hospital, United States; **IKNS**: Shinichi Sato, MD, Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, Japan; Hiroyasu Iso, MD, Osaka University, Japan; Akihiko Kitamura, MD, Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, Japan; Hiroyuki Noda, MD, Osaka University, Japan; **ISRAEL**: Uri Goldbourt, PhD, Sheba Medical Center, Israel; **KIDD**: Jukka T. Salonen, MD, University of Kuopio, Finland; Kristina Nyssönen, PhD, University of Kuopio, Finland; Tomi-Pekka Tuomainen, MD, University of Kuopio, Finland; **LASA**: Dorly J. H. Deeg, PhD, VU University Medical Centre, the Netherlands; Jan L. Poppelaars, MA, VU University Medical Centre, the Netherlands; **MALMO**: Bo Hedblad, MD, Lund University, Sweden; Göran Berglund, MD, Lund University, Sweden; Gunnar Engström, MD, Lund University, Sweden; **MCVDRFP**: W. M. M. Verschuren, PhD, National Institute of Public Health and the Environment, the Netherlands; Anneke Blokstra, MSc, National Institute for Public Health and the Environment, the Netherlands; **MOGERAUG1**, **MOGERAUG2**, **MOGERAUG3**: Angela Döring, MD, German Research Center for Environmental Health, Germany; Wolfgang Koenig, MD, University of Ulm Medical Center, Germany; Christa Meisinger, MD, German Research Center for Environmental Health, Germany; Wilfried Mraz, PhD, University of Munich, Germany; **MORGEN**: W. M. M. Verschuren, PhD, National Institute of Public Health and the Environment, the Netherlands; Anneke Blokstra, MSc, National Institute for Public Health and the Environment, the Netherlands; H. Bas

Bueno-de-Mesquita, PhD, National Institute for Public Health and the Environment, the Netherlands; **MOSWEGOT**: Lars Wilhelmsen, MD, Göteborg University, Sweden; Annika Rosengren, MD, Göteborg University, Sweden; Georgios Lappas, Göteborg University, Sweden; **MRFIT**: Lewis H. Kuller, MD, University of Pittsburgh, United States; Greg Grandits, MS, University of Minnesota, United States; **NCS**: Randi Selmer, PhD, Norwegian Institute of Public Health, Norway; Aage Tverdal, PhD, Norwegian Institute of Public Health, Norway; Wenche Nystad, PhD, Norwegian Institute of Public Health, Norway; **NHANES I**, **NHANES II**, **NHANES III**: R. F. Gillum, MD, Centers for Disease Control and Prevention, United States; Michael Mussolino, PhD, National Institutes of Health, United States; **NHS**: Eric Rimm, ScD, Harvard University, United States; Sue Hankinson, ScD, Harvard School of Public Health, United States; JoAnn E. Manson, MD, Harvard Medical School, United States; Jennifer K. Pai, ScD, Brigham and Women's Hospital, United States; **NORTH KARELIA**: Veikko Salomaa, MD, National Institute for Health and Welfare, Finland; Kennet Harald, MA, National Institute for Health and Welfare, Finland; Pekka Jousilahti, MD, National Institute for Health and Welfare, Finland; Erkki Vartiainen, MD, National Institute for Health and Welfare, Finland; **NPHS II**: Jackie A. Cooper, MSc, University College London, England; Kenneth A. Bauer, MD, Harvard Medical School, United States; **OSAKA**: Shinichi Sato, MD, Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, Japan; Akihiko Kitamura, MD, Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, Japan; Yoshihiko Naito, MD, Mukogawa Women's University, Japan; Hiroyasu Iso, MD, Osaka University, Japan; **OSLO**: Ingar Holme, PhD, Oslo University Hospital, Norway; Randi Selmer, PhD, Norwegian Institute of Public Health, Norway; Aage Tverdal, PhD, Norwegian Institute of Public Health, Norway; Wenche Nystad, PhD, Norwegian Institute of Public Health, Norway; **OYABE**: Hideaki Nakagawa, MD, Kanazawa Medical University, Japan; Katsuyuki Miura, MD, Shiga University of Medical Science, Japan; **PARIS1**: Pierre Ducimetiere, PhD, INSERM, France; Xavier Jouven, MD, INSERM, France; Gérald Luc, MD, University of Lille, France; **PRHHP**: Carlos J. Crespo, DrPH, Portland State University, United States; Mario R. Garcia Palmieri, MD, University of Puerto Rico, United States; **PRIME**: Philippe Amouyel, MD, Institut Pasteur de Lille, France; Dominique Arveiler, MD, Université de Strasbourg, France; Alun Evans, MD, The Queen's University of Belfast, Northern Ireland; Jean Ferrières, MD, University of Toulouse, France; **PROCAM**: Helmut Schulte, PhD, Assmann-Stiftung für Prävention, Germany; Gerd Assmann FRCP, Assmann-Stiftung für Prävention, Germany; **PROSPER**: James Shepherd, MD, Glasgow Royal Infirmary, Scotland; Chris J. Packard, DSc, University of Glasgow, Scotland; Naveed Sattar, FRCP, University of Glasgow, Scotland; Ian Ford, PhD, University of Glasgow, Scotland; **QUEBEC**: Bernard Cantin, MD, Institut de Cardiologie de Québec, Hôpital Laval, Canada; Benoît Lamarche, PhD, Laval University, Canada; Jean-Pierre Després, PhD, Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Canada; Gilles R. Dagenais, MD, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Canada; **RANCHO**: Elizabeth Barrett-Connor, MD, University of California, United States; Lori B. Daniels, MD, University of California, United States; Gail A. Laughlin, PhD, University of California, United States; **REYK**: Vilmundur Gudnason, MD, University of Iceland, Iceland; Thor Aspelund, PhD, University of Iceland, Iceland; Gunnar Sigurdsson, MD, University of Iceland, Iceland; Boli Thorsen, MD, Icelandic Heart Association, Iceland; **RIFLE**: Maurizio Trevisan, MD, Nevada System of Higher Education, United States; **ROTT**: Jacqueline Witteman, PhD, Erasmus MC, the Netherlands; Isabella Karyds, MD, Erasmus MC, the Netherlands; Monique M. B. Bretelet, MD, Erasmus MC, the Netherlands; Albert Hofman, MD, Erasmus MC, the Netherlands; **SHHC**: Hugh Tunstall-Pedoe, MD, University of Dundee, Scotland; Roger Tavendale, PhD, University of Dundee, Scotland; Gordon Lowe, DSc,

University of Glasgow, Scotland; Mark Woodward, PhD, Mount Sinai School of Medicine, United States; **SPEED**: Yoav Ben-Shlomo, PhD, University of Bristol, England; George Davey-Smith, MD, University of Bristol, England; **SHS**: Barbara V. Howard, PhD, Medstar Research Institute, United States; Ying Zhang, MD, University of Oklahoma Health Sciences Center, United States; Lyle Best, MD, Missouri Breaks Industries Research Inc, United States; Jason Umans, MD, Georgetown University Medical Center, United States; **TARFS**: Altan Onat, MD, Istanbul University, Turkey; **TROMSØ**: Inger Njølstad, MD, University of Tromsø, Norway; Ellisiv B. Mathiesen, MD, University of Tromsø, Norway; Maja-Lisa Løchen, PhD, University of Tromsø, Norway; Tom Vilsgaard, PhD, University of Tromsø, Norway; **ULSAAM**: Erik Ingelsson, MD, Karolinska Institutet, Sweden; Johan Sundström, MD, Uppsala University, Sweden; Lars Lind, MD, Uppsala University Hospital, Sweden; Lars Lannfelt, MD, Uppsala University, Sweden; **USPHS**: J. Michael Gaziano, MD, Brigham and Women's Hospital, United States; Meir Stampfer, MD, Harvard School of Public Health, United States; Paul M. Ridker, MD, Brigham and Women's Hospital, United States; **USPHS2**: J. Michael Gaziano, MD, Brigham and Women's Hospital, United States; Paul M. Ridker, MD, Brigham and Women's Hospital, United States; **VHMPP**: Hanno Ulmer, PhD, Innsbruck Medical University, Austria; Günter Diem, MD, Agency for Preventive and Social Medicine, Austria; Hans Concin, MD, Agency for Preventive and Social Medicine, Austria; **VITA**: Alberto Tosetto, MD, San Bortolo Hospital, Italy; Francesco Rodeghiero, MD, San Bartolo Hospital, Italy; **WHITE I**: Michael Marmot, FMedSci, University College London, England; Robert Clarke, MD, University of Oxford, England; Rory Collins, FMedSci, University of Oxford, England; Astrid Fletcher, PhD, London School of Hygiene and Tropical Medicine, England; **WHITE II**: Eric Brunner, PhD, University College London, England; Martin Shipley, MSc, University College London, England; **WHHS**: Paul M. Ridker, MD, Brigham and Women's Hospital, United States; Julie Buring, ScD, Brigham and Women's Hospital, United States; **WOSCOPS**: James Shepherd, MD, Glasgow Royal Infirmary, Scotland; Stuart Cobbe, FMedSci, BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, Scotland; Ian Ford, PhD, University of Glasgow, Scotland; Michele Robertson, BSc, University of Glasgow, Scotland; **XIAN**: Yao He, MD, Chinese PLA General Hospital, China; **ZARAGOZA**: Alejandro Marin Ibanez, MD, San Jose Norte Health Centre, Spain; **ZUTE**: Edith Feskens, PhD, Wageningen University, the Netherlands; Daan Kromhout, PhD, Wageningen University, the Netherlands.

Investigators/Data Management Team: Matthew Walker, PhD, University of Cambridge, England; Sarah Watson, MMath, University of Cambridge, England. **Investigators/Coordinating Center**: Rory Collins, FMedSci, University of Oxford, England; Emanuele Di Angelantonio, MD, University of Cambridge, England; Sebat Erqou, MD, University of Cambridge, England; Stephen Kaptoge, PhD, University of Cambridge, England; Sarah Lewington, DPhil, University of Oxford, England; Lia Orfei, MSc, University of Cambridge, England; Lisa Pennells, MSc, University of Cambridge, England; Philip L. Perry, MBChB, University of Cambridge, England; Kausik K. Ray, MD, University of Cambridge, England; Nadeem Sarwar, PhD, University of Cambridge, England; Myriam Alexander, MPhil, University of Cambridge, England; Alexander Thompson, PhD, University of Cambridge, England; Simon G. Thompson, DSc, MRC Biostatistics Unit, England; Matthew Walker, PhD, University of Cambridge, England; Sarah Watson, MMath, University of Cambridge, England; Frances Wensley, MSc, University of Cambridge, England; Ian R. White, MSc, MRC Biostatistics Unit, England; Angela M. Wood, PhD, University of Cambridge, England; John Danesh, FRCP, University of Cambridge, England (principal investigator). **Funding/Support**: The ERC Coordinating Centre is supported by a program grant from the British Heart Foundation (RG/08/014) and supported by grants from

the UK Medical Research Council and the BUPA Foundation. Aspects of this work have been supported by unrestricted educational grants from GlaxoSmithKline and a grant from Merck Sharp and Dohme in relation to Lp(a). A variety of sources have supported recruitment, follow-up, and laboratory measurements in the 116 cohorts contributing to the ERFC. Investigators of several of these studies have contributed to a list naming some of these funding sources, available at <http://www.phpc.cam.ac.uk/MEU/>. Dr Erqou is supported by a Gates Cambridge Trust and Overseas Studentship Award. Drs Di Angelantonio and Thompson have been supported by UK Medical Research Council PhD studentships.

Role of the Sponsor: None of the sponsors had any role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; or preparation, review, or approval of the manuscript.

Additional Information: eAppendixes 1 through 3, eTables 1 through 5, and eFigures 1 through 8 are available online at <http://www.jama.com>.

Additional Contributions: Hannah Sneath and Angela Harper, University of Cambridge, provided secretarial support.

REFERENCES

- Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998;82(12A):57U-66U.
- Anuurad E, Boffa MB, Koschinsky ML, Berglund L. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. *Clin Lab Med*. 2006;26(4):751-772.
- Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10(3):225-236.
- Nielsen LB, Gronholdt MLM, Schroeder TV, Stender S, Nordestgaard BG. In vivo transfer of lipoprotein(a) into human atherosclerotic carotid arterial intima. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(5):905-911.
- Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem*. 2004;37(5):333-343.
- Poon M, Zhang X, Dunsy KG, Taubman MB, Harpel PC. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 1997;96(8):2514-2519.
- Nielsen LB, Juul K, Nordestgaard BG. Increased degradation of lipoprotein(a) in atherosclerotic compared with nonlesioned aortic intima-inner media of rabbits: in vivo evidence that lipoprotein(a) may contribute to foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(4):641-649.
- Craig WY, Neveu LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Clin Chem*. 1998;44(11):2301-2306.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000;102(10):1082-1085.
- Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):598-608.
- Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke*. 2007;38(6):1959-1966.
- Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM Jr. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation*. 1986;74(4):758-765.
- Braeckman L, De Bacquer D, Rosseneu M, De Backer G. Determinants of lipoprotein(a) levels in a middle-aged working population. *Eur Heart J*. 1996;17(12):1808-1813.
- Rifai N, Ma J, Sacks FM, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: the Physicians' Health Study. *Clin Chem*. 2004;50(8):1364-1371.
- Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA*. 2006;296(11):1363-1370.
- Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2008;117(2):176-184.
- Clarke R, Shipley M, Lewington S, et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 1999;150(4):341-353.
- Wood AM, White I, Thompson SG, Lewington S, Danesh J, Fibrinogen Studies Collaboration. Regression dilution methods for meta-analysis: assessing long-term variability in plasma fibrinogen among 27 247 adults in 15 prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2006;35(6):1570-1578.
- Danesh J, Erqou S, Walker M, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(12):839-869.
- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study Group. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2001;104(10):1108-1113.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohou C, Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health*. 2003;3:32.
- Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*. 1999;100(11):1154-1160.
- Aniyo AA, Thach C, Tracy R; Cardiovascular Health Study Investigators. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2108-2115.
- Keil JE, Loadholt CB, Weinrich MC, Sandifer SH, Boyle E Jr. Incidence of coronary heart disease in blacks in Charleston, South Carolina. *Am Heart J*. 1984;108(3 pt 2):779-786.
- Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Risk factors for acute myocardial infarction in the elderly (the Dubbo study). *Am J Cardiol*. 2002;89(1):69-72.
- Price JF, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Lipoprotein(a) and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis*. 2001;157(1):241-249.
- Rajecki M, Pajunen P, Jousilahti P, Rasi V, Vahtera E, Salomaa V. Hemostatic factors as predictors of stroke and cardiovascular diseases: the FINRISK '92 Hemostasis Study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(2):119-124.
- Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger: a prospective study. *JAMA*. 1996;276(7):544-548.
- Lubin F, Chetrit A, Luskay A, Modan M. Methodology of a two-step quantified nutritional questionnaire and its effect on results. *Nutr Cancer*. 1998;30(1):78-82.
- Cremer P, Nagel D, Mann H, et al. Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I: risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis*. 1997;129(2):221-230.
- Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1160-1168.
- Gardner CD, Winkleby MA, Fortmann SP. Population frequency distribution of non-high-density lipoprotein cholesterol (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III], 1988-1994). *Am J Cardiol*. 2000;86(3):299-304.
- Seed M, Ayres KL, Humphries SE, Miller GJ. Lipoprotein(a) as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men. *Am J Med*. 2001;110(1):22-27.
- Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al; PRIME Study Group. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2002;163(2):377-384.
- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol*. 1996;77(14):1179-1184.
- Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? the Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(3):519-525.
- Wang W, Hu D, Lee ET, et al. Lipoprotein(a) in American Indians is low and not independently associated with cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Ann Epidemiol*. 2002;12(2):107-114.
- Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis*. 2001;156(1):1-10.
- Ingelsson E, Arnlöv J, Sundström J, Zethelius B, Vessby B, Lind L. Novel metabolic risk factors for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2054-2060.
- Marmot MG, Smith GD, Stansfeld S, et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet*. 1991;337(8754):1387-1393.
- Stehouwer CD, Weijnenberg MP, van den Berg M, et al. Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men: a 10-year follow-up. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(12):1895-1901.
- Downs JR, Beere PA, Whitney E, et al. Design and rationale of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 1997;80(3):287-293.
- Gaw A, Brown EA, Docherty G, Ford I. Is lipoprotein (a)-cholesterol a better predictor of vascular disease events than total lipoprotein(a) mass? a nested case control study from the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Atherosclerosis*. 2000;148(1):95-100.
- Wald NJ, Law M, Watt HC, et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet*. 1994;343(8889):75-79.
- Dahlén GH, Weinehall L, Stenlund H, et al. Lipoprotein(a) and cholesterol levels act synergistically and apolipoprotein A-I is protective for the incidence of primary acute myocardial infarction in middle-aged males: an incident case-control study from Sweden. *J Intern Med*. 1998;244(5):425-430.
- Woodward M, Rumley A, Welsh P, Macmahon S, Lowe G. A comparison of the associations between seven hemostatic or inflammatory variables and coronary heart disease. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1795-1800.
- Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2599-2610.
- Evans RW, Shpilberg O, Shaten BJ, Ali S, Kambh MI, Kuller LH. Prospective association of lipoprotein(a) concentrations and apo(a) size with coronary heart disease among men in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(1):51-57.
- Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: be-

- yond a cholesterol carrier? *Eur Heart J*. 2005;26(16):1633-1639.
50. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Cohen NM, Wale CJ, Thomson AG. British Regional Heart Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6285):179-186.
51. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *BMJ*. 1990;301(6763):1248-1251.
52. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1993;270(18):2195-2199.
53. D'Angelo A, Ruotolo G, Garancini P, Sampietro F, Mazzola G, Calori G. Lipoprotein(a), fibrinogen and vascular mortality in an elderly northern Italian population. *Haematologica*. 2006;91(12):1613-1620.
54. Sweetnam PM, Bolton CH, Downs LG, et al. Apolipoproteins A-I, A-II and B, lipoprotein(a) and the risk of ischaemic heart disease: the Caerphilly study. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(11):947-956.
55. Klausen IC, Sjol A, Hansen PS, et al. Apolipoprotein (a) isoforms and coronary heart disease in men: a nested case-control study. *Atherosclerosis*. 1997;132(1):77-84.
56. Coleman MP, Key TJ, Wang DY, et al. A prospective study of obesity, lipids, apolipoproteins and ischaemic heart disease in women. *Atherosclerosis*. 1992;92(2-3):177-185.
57. Jauhainen M, Koskinen P, Ehnholm C, et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis*. 1991;89(1):59-67.
58. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA*. 1994;271(13):999-1003.
59. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhainen M, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis*. 1994;106(1):9-19.
60. Gaw A, Murray HM, Brown EA; PROSPER Study Group. Plasma lipoprotein(a) [Lp(a)] concentrations and cardiovascular events in the elderly: evidence from the prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER). *Atherosclerosis*. 2005;180(2):381-388.
61. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM. A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(2):239-245.
62. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kottke TE, Abu-Lebdeh HS. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation*. 1997;96(5):1390-1397.
63. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(4):1688-1695.
64. Dahlén G. Lipoprotein (a) as a risk factor for atherosclerotic diseases. *Arctic Med Res*. 1988;47(Suppl 1):458-461.
65. Easton DF, Peto J, Babiker A. Floating absolute risk: an alternative to relative risk in survival and case-control analysis avoiding an arbitrary reference group. *Stat Med*. 1991;10(7):1025-1035.
66. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al; Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and non-vascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(14):1799-1809.
67. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-1558.
68. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-560.
69. Knudman MW, Divitini ML, Buzas JS, Fitzgerald PE. Adjustment for regression dilution in epidemiological regression analyses. *Ann Epidemiol*. 1998;8(1):56-63.
70. Rosner B, Willett WC, Spiegelman D. Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for systematic within-person measurement error. *Stat Med*. 1989;8(9):1051-1069, discussion 1071-1073.
71. Rosner B, Spiegelman D, Willett WC. Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for measurement error: the case of multiple covariates measured with error. *Am J Epidemiol*. 1990;132(4):734-745.
72. Fibrinogen Studies Collaboration. Correcting for multivariate measurement error by regression calibration in meta-analyses of epidemiological studies. *Stat Med*. 2009;28(7):1067-1092.
73. Tate JR, Rifai N, Berg K, et al. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for the measurement of lipoprotein(a), I: evaluation of the analytical performance of lipoprotein(a) assay systems and commercial calibrators. *Clin Chem*. 1998;44(8 pt 1):1629-1640.
74. Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: the Reykjavik Study. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):844-851.
75. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol*. 2005;15(4):266-271.
76. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest*. 1992;90(1):52-60.
77. Mooser V, Scheer D, Marcovina SM, et al. The Apo(a) gene is the major determinant of variation in plasma Lp(a) levels in African Americans. *Am J Hum Genet*. 1997;61(2):402-417.
78. Boomsma DI, Knijff P, Kaptein A, et al. The effect of apolipoprotein(a)-, apolipoprotein E-, and apolipoprotein A4- polymorphisms on quantitative lipoprotein(a) concentrations. *Twin Res*. 2000;3(3):152-158.
79. Trégouët DA, König IR, Erdmann J, et al; Wellcome Trust Case Control Consortium; Cardiogenics Consortium. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2009;41(3):283-285.
80. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301(22):2331-2339.
81. Kostner KM, Kostner GM. Factors affecting plasma lipoprotein(a) levels: role of hormones and other nongenetic factors. *Semin Vasc Med*. 2004;4(2):211-214.
82. Insull W Jr, McGovern ME, Schrott H, et al. Efficacy of extended-release niacin with lovastatin for hypercholesterolemia: assessing all reasonable doses with innovative surface graph analysis. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1121-1127.
83. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem*. 2003;49:1785-1796.
84. Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL. HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation*. 1989;80(5):1313-1319.
85. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA*. 1995;274(22):1771-1774.
86. Berg K, Dahlen G, Christophersen B, Cook T, Kjekshus J, Pedersen T. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet*. 1997;52(5):254-261.
87. Treatment of HDL to reduce the incidence of vascular events HPS2-THRIVE. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630>. Accessed July 1, 2009.
88. Merki E, Graham MJ, Mullick AE, et al. Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic mice. *Circulation*. 2008;118(7):743-753.
89. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation*. 2006;114(16):1729-1735.
90. Dahlén G, Ericson C, Furberg C, Lundkvist L, Svardsudd K. Studies on an extra pre-beta lipoprotein fraction. *Acta Med Scand Suppl*. 1972;531:1-29.
91. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem*. 2000;46(12):1956-1967.
92. Dati F, Tate JR, Marcovina SM, Steinmetz A; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; IFCC Working Group for Lipoprotein(a) Assay Standardization. First WHO/IFCC international reference reagent for lipoprotein(a) for immunoassay—Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(6):670-676.
93. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987;330(6144):132-137.
94. Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, Koschinsky ML, Gaur VP. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem*. 1995;41(2):246-255.
95. Barlera S, Specchia C, Farrall M, et al; PROCARDIS Consortium. Multiple QTL influence the serum Lp(a) concentration: a genome-wide linkage screen in the PROCARDIS study. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(2):221-227.
96. Paultre F, Pearson TA, Weil HF, et al. High levels of Lp(a) with a small apo(a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and white men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(12):2619-2624.
97. Anand SS, Yusuf S, Vuksan V, et al. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups (SHARE). *Lancet*. 2000;356(9226):279-284.
98. Holmer SR, Hengstenberg C, Kraft HG, et al. Association of polymorphisms of the apolipoprotein(a) gene with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(5):696-701.
99. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(8):1788-1795.
100. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;353(1):46-57.
101. Tsimikas S, Tsimikas LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A₂ in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(10):2094-2099.

連載

運動・身体活動と公衆衛生(19)

「これまでの連載を振り返って第二弾」, 「身体活動量をどう評価するか」

武庫川女子大学生生活環境学部食物栄養学科 内藤 義彦

はじめに

現在, この連載(1)が始まってから計20回に達しようとしていることを踏まえ, 本稿は, 先の中間地点であった第9回以降に掲載された記事について, 各執筆者のメッセージを専断的に要約し, 残りの連載記事へのつなぎと位置づけたい。

次に, 運動・身体活動を語る上で基本的手続きともいえる身体活動量の把握について, 保健指導に役立ちそうな基礎知識を紹介した。

1. これまでの連載記事の要約

第9回は私が担当し, 前半では, 初回から8回までの連載全体を振り返り, 「運動・身体活動及び公衆衛生」に関連する研究や活動のテーマが多岐にわたり, 各執筆者が採り上げたテーマのいずれにも興味深い調査成績や考え方を提示され有意義だったと述べた。とくに, 毎回, 新しい情報がコンパクトにまとめられ, 発見的かつ効率的な学習機会になったことともに, データに基づいて身体活動を語る際の疫学の理論と技術の有用性を改めて強調した。後半では, 米国において執筆当時に改定されたばかり新しい運動指針を紹介した。

第10回を担当した種田行男氏は, 健康日本21における身体活動に関する中間評価の結果が芳しくなかったことに触れ, この状況を打開するためには, 特定保健指導のような二次予防対策に偏るのではなく, 一次予防対策をもっと重視すべしと説く。さらに, 一次予防の進め方として, 身体活動の恩恵(効用)を提示した上で国民に対して行動変容を働きかけることになるが, ハイリスクアプローチだけでなくポピュレーションアプローチが不可欠と説く。その際, 健康支援チャンネル(健康支援を提供するための経路)を考え, 複数のチャンネルを構築することによって, より多くの住民に行動変容のチャンスを与えることができる。さらに, 新しい保健活動が登場しつつあり, その例としてポイント制度, バウチャー制度, 家庭用体操ロボットなどのアイデア紹

介した。最後に, 運動指導は食育と異なり, 行動の抑制ではなく促進であり, 目標が前向きかつ積極的であることを強調した。したがって, 健康づくり活動は, 実行する人が楽しく, 無理なく目標を達成し, 継続しやすいものであるべきとした。

国民が良い方向へ行動変容することを期待するのであれば, 北風型の厳しい対応よりも, 明るい雰囲気の中で自らが行動変容するよう太陽のごとく支援する方がより効果的と言うことであろう。

第11回を担当した下光輝一氏は, 健康づくりにおいて身体活動・運動の重要性がかつてないほどに高まっているにもかかわらず, わが国では疫学研究のエビデンスや身体活動・運動推進の方策に関する研究の蓄積が不十分だと指摘した。以前の連載記事(第2回の荒尾孝氏)でも触れられたことだが, この分野に関心を持つ有志の集まりとして運動疫学研究会が発足したことから, 健康日本21の運動・身体活動分野の目標設定に関わった経緯を紹介した。続いて, 国民向けの身体活動・運動推進施策として, 米国では勧告やガイドラインが策定されてきたが, わが国では策定の態勢が米国に比べこれまで不十分だったと指摘した。そこで, 「健康づくりのための運動基準2006」策定に当たっては, エビデンスを重視したシステマティックレビューを行ったところ, 国内研究が少なかった。日本人のエビデンスを基にすることが望ましいわけだから, 運動疫学研究をもっと推進することが必要であると訴える。後半では, わが国の健康づくりの動きがハイリスクアプローチに戻りつつあるのではないかと懸念し, ポピュレーションアプローチも重視すべし, 特に物理環境だけでなく社会環境も注目していくべきとした。そして, 公衆衛生学会の会員に向けて, 健康福祉行政に係わる会員が多数いるはずだから, 身体活動の奨励のみならず研究成果をどう社会に還元していくかについて議論し, さらに行動すべきであると提言した。

国民全体を考えた視点から, 日本人を対象とした

運動疫学のエビデンスが不足している現状を打破する必要性、多くの人々の健康行動に影響を及ぼす環境に対する対策の強化、公衆衛生学に関わる人々との連帯などを訴えた幅広い識見からの記事であった。

第12回を担当した岡田邦夫氏は、現場を知悉している産業医の立場から、技術革新の影響によって働く人の身体活動量が著しく低下してきていること、さらに社会状況の変化が心の健康にも深刻な影響を及ぼしており、働く人が置かれて現在の厳しい状況を指摘した。この状況の中で、働く人の健康診断の有所見率は増加をたどり、その増加の一因として運動習慣に係る身体活動の低下があると考察した。そこで、企業に勤める中高年男性従業員において運動習慣・身体活動と疾病との関連をコホート研究により検討した結果、高血圧発症リスクは、通勤時の歩行時間が長いほど低くなり、また運動習慣のある群の方が習慣のない群に比べ低い結果だった。2型糖尿病発症リスクは、休日活動が活動的な群で低く、運動習慣の頻度が増すほど低くなっていた。また、当初運動習慣がなくても4年後に運動習慣を有している群では、運動習慣がないままの群に比べ発症リスクが低かった。

以上の検討により、身体活動の低下が生活習慣病のリスクを高めることが明らかになったが、メンタルヘルスにも身体活動が影響する可能性に触れ、活動的な余暇を含めたライフスタイルとワークスタイルのバランスのとれた基盤構築が重要な課題であると指摘している。

身体活動不足が、高血圧や糖尿病などの典型的な健康異常とともに、産業衛生分野のみならず社会全体の問題であるメンタルヘルスにも大きな影響を及ぼしているとし、働く人の生活基盤の整備が大事との指摘は今後の健康管理の優先課題を示唆するものと考えられる。

第13回を担当した田畑泉氏は、これまで連載記事において幾人かの執筆者が触れた「健康づくりのための運動基準2006—身体活動・運動・体力—」策定に委員として関わったことから、策定のために行ったシステムティックレビューの過程や内容（身体活動の効用）、使い方について概説した。身体活動の効用の典型として、糖尿病発症リスクは余暇時間身体活動量と用量依存性の負の関連を認めるものの、身体活動だけで発症を予防することは不可能と指摘し、身体活動に対する過度な期待に戒めている。次に、運動基準で示された「健康づくりのために必要な」身体活動量は23メッツ・時/週、運動では4

メッツ・時/週」の根拠を詳説した。さらに、研究数は少なかったが、体力と生活習慣病の罹患との関連を検討し、とくに最大酸素摂取量、すなわち持久力との間に明らかな関連を認めた。一方、筋力はエビデンスがさらに少ないが、介護予防の観点から採用したという。欧米人とは生活習慣や遺伝子素因の異なる日本人に関する身体活動量や体力の基準を決めるには、日本人のデータがもっと必要であり、今後、長期大規模な観察研究および介入研究を組織的に行う必要があると訴えた。

運動指導のガイドラインともいえる運動基準2006策定にまつわる話を当事者から分かり易く解説してもらい、意義や使い方の理解が深まった会員も多いのではないかと感じた。

第14回を担当した加賀谷淳子氏は、現代の子どもたちにおける身体活動の実態を示し、積極的な身体活動の実践により健康的な子どもを育てる方策について論じた。子どもの身体活動量を論じる場合、評価には成人とは異なる配慮が必要だと指摘する。その上で、現在の身体活動量と健康・体力との関連を検討した結果、現在の身体活動量と体脂肪量の間には負の関連を認め、中～高強度の身体運動時間が長いほど、最大酸素摂取量が高いというエビデンスを紹介した。ただし、子どもの身体活動を論じる場合には、発育段階に常に留意する必要があると指摘する。子どもの頃の身体活動と大人になってからの健康・体力（特に生活習慣病）との関連について、青少年期の規則的な身体活動を行うライフスタイルは成人期まで引き継がれ、健康増進につながると考えられるので、子どもの頃の規則的な身体活動の重要性はもっと強調されるべきだと説く。これまでは縦断的研究が単に少ないだけでなく、生活習慣病のリスクが高くなる中高年までの追跡を行った研究は皆無といってもいいほどなので、早急に資料の収集・蓄積に着手すべきと訴える。

働く人の議論と同様、子どもは社会状況の変化に大きく影響を受け、現在の子どもの身体活動不足はわが国の将来に少なからぬ悪影響を及ぼす可能性がある。現状把握のための評価にも配慮が必要であり、中高年期といった将来における健康への影響に関する報告が得にくい状況はあるが、子どもの身体活動対策は極めて優先度の高い課題と考えられる。

第15回を担当した津下一代氏は、運動には負の側面があることを忘れてはならないと警鐘を鳴らす。まず、運動中の事故発生状況を検証し、その後、運動処方とリスク管理について考察を加えた。わが国

には運動中に起こった事故の登録システムがないので、自身が手がけた健康運動指導士に対するアンケート調査結果から、運動中の事故の年間遭遇率を推計した。一方、運動中の心血管疾患の発生状況に関する欧米の検討によると、6 METs以上の強度の運動中はそれ未満の運動や安静時と比較して2~56倍高いとの報告を紹介した。また、運動後1時間内の発症がほとんどであること、運動習慣の無い人ほど運動による急性心筋梗塞の発症リスクが高いことなどの報告を示した。次に、運動中事故を起こしそうなハイリスク者の事前スクリーニングについて、無症状者を対象とした運動負荷試験は感度が低くスクリーニングに適さないと説く。したがって、冠危険因子の保有者には、運動指導上の注意が必要であり、運動強度や反復回数、持続時間などが留意点であると論じた。総括して、運動中に心血管事故を引き起こさないためには、低・中強度から徐々に高め、無理をしないことなどを幾つかのポイントを提示した。

一方、運動による整形外科的障害の発生は、頻度も多く、運動中断の主要な原因であるため、十分な注意が必要であると指摘した。そして、運動処方の方と考え方と運動指導する際のリスクマネジメントの基本原則を、実際に使用しているものを提示しながら紹介した。

運動の目的を考慮しながら効果的な指導を行うとともに、リスク管理のような安全に運動する方法に関する教育も重要と強調し、それに役立つマニュアルを作成したとの情報提供があった。

運動の効用に関心が向くと、ややもすれば運動の実践のみに目が向きがちだが、運動のリスクを忘れると、活動的なライフスタイルの普及推進に水を差すことになりかねないという重要な警告と考えられる。

第16回を担当した川久保清氏は、限られた時間の枠内で、効果のある運動指導をおこなうのは困難な場合が多いと指摘し、特定保健指導を想定した運動指導の方法を論じた。運動指導は、運動の種類、強度、頻度、時間の4つの要素から考えるが、ガイドラインどおりに、運動・身体活動の追加を一般人に求めるのは容易ではないと指摘する。運動の効果はエビデンスとしては確立しているが、効果があっても運動を習慣的に実践するのは困難なものである。ところで、食事は毎日のことだが、運動は毎日とは限らない(むしろ少数?)。指導では、どのように運動の技術を習得し、習慣化させるかが問題である。一人ではなかなか実践できない場合が多いが、

食事と異なり、集団として実践できる利点を活かすことができる。集団での運動指導のメリットは、グループ化による仲間意識が醸成し、共通の目標を共有でき、運動実践の自信を高め、日常生活習慣改善の意欲が高まることにある。

また、普段の日に、歩数を増やす工夫をすることや、自宅周辺をウォーキングすることにより、目標の身体活動量を目指すようにする。また、同じ目的意識を持つ仲間からの情報は、普段の食生活に及ぼす好影響もある。リスクの高い者は対象外なので、運動に伴う突然死などのリスクは少ないが、運動トレーニングは基本的には自己責任でおこなうものであるが、最低限の安全性の確認はすべきと説く。

運動が仲間意識を醸成するという利点は、家庭や地域の絆が失われつつあるように見える現代社会において有意義な波及効果を期待できそうである。

第17回を担当した田中千晶氏は、第14回の加賀谷氏と同様、子どもの身体活動の課題を採り上げ、とくに身体活動の評価について、以下のような内容について論じた¹⁾。子どもの身体活動は、低年齢ほど、一定の運動を継続することが少なく、運動以外の身体活動(Nonexercise activity thermogenesis: NEAT)が多い間欠的な活動で構成されている²⁾。成人と比較し、意外かもしれないが、子どもの身体活動レベル(一日全体の身体活動量)は低く、低強度と高強度の活動が入り混じっており、主に高強度の活動で全体が決定される³⁾。子どもの身体活動は成人と比べとらえにくいのが、加速度計や歩数計、DLW法など、できるだけ客観的かつ正確な方法を用いて評価する必要がある⁴⁾。子どもの頃の生活習慣は、成人にまで引き継がれ、それが生活習慣病に結びつく可能性があるが、それを裏付ける根拠は乏しい状況にある⁵⁾。根拠が十分とはいえないが、欧米に習って日本における子どもの身体活動のガイドラインを検討中である⁶⁾。子どもの身体活動に環境要因の影響があるのは確かだが、年齢によっても異なる。

1)は、体育の授業のあり方について警鐘を鳴らすものであると同時に、子どもにおいても運動以外の身体活動(NEAT)を評価することの重要性を示すものである。将来を担う子どもたちの身体活動状況が重要視されつつあるが、大人とは異なる身体活動の評価法や追跡の困難さ、成長に伴う習慣及び生体指標の変化など、未解決の課題が多い。しかし逆に、今後の展開が楽しみといえる。

第18回を担当した新開省二氏は、介護との関連か

ら社会的側面が強調されがちな「健康長寿」には、高齢者本人のQOLや生き甲斐を維持・増進するという側面もあり、社会と個人の双方にメリットがある目標であると指摘し、老年学の立場からこうした高齢期の健康の目標と身体活動および運動との関連を考察した。最初に、高齢期における心身障害に関して3分類(early onset disability, late onset disability, Successful aging)と2分類(progressive disabilityとcatastrophic disability)を紹介し、障害発生は避けられないが、それを先送りすることはでき、それが介護予防につながるという。長期縦断研究により高齢期におけるADL障害の予知因子を検討した結果では、介入するターゲットは、下肢機能、口腔機能、栄養状態、抑うつ、認知機能、社会参加に置かれるべきとなった。これらを基に2006年から地域支援事業という介護予防事業が始まったが、この事業のうち、ハイリスクアプローチは、参加者数が十分とはいえず人口全体への寄与はわずかと指摘した。

一方、ポピュレーションアプローチでは、運動だけでは必ずしも1日当たりの消費エネルギー量の増加につながらないので、家事などの日常の活動全体を見るのが重要だと説く。また、ポピュレーションアプローチでは、活動的で生産的なライフスタイルをおくる(active and producing aging)ため、社会参加やソーシャルキャピタル(社会環境資源)を含めた計画を練っていく必要があるとし、身体活動はそれに付随して増大すると説く。

増加する高齢者に対応するため、介護をできるだけ必要としない高齢者を増やす作戦を練ってきたが、生活の質(QOL)をより重視し、高齢者が出来るだけ社会参加するやり方が、実は運動機能の維持に貢献するという、高齢者に対する福音のような話題であった。

2. これまでの連載全体を通して

以上、運動・身体活動と公衆衛生に関係する研究テーマの中で、8回目までの内容とは異なる話題について、それぞれの分野をリードする一人である執筆者から大変わかりやすく簡潔に、最新情報またはエッセンスを提供していただいた。19回目までの連載全体を振り返って願うのは、この連載を読んで身体活動に対する関心を持つ読者が増えることである。

なお、今後、1回目の連載記事の末尾の図で提示した「運動・身体活動と公衆衛生に関するトピックスまたはキーワード」を意識しながら、あと少し連載を続ける予定である。

3. 質問紙による身体活動量評価について

これまでの連載記事の中で、身体活動量評価のことに触れた執筆者が数人あった。生活習慣病対策のかなめである行動変容を人々に働きかけるときには、その行動に関する現状を把握することが指導(介入)の第一歩である。しかしながら、現在の多くの健康診断や保健指導は、生活習慣病対策を掲げながら、生理的あるいは生化学的検査など定量評価が確立した評価方法を優先し、肝心の生活習慣そのものに関する情報は概ね簡単なものが多い。生活習慣病対策という以上、生活習慣の実情を把握した上でその改善を図るべきである。身体活動量を把握するために様々な方法(図)が考えられているが、公衆衛生分野では、多数の人間を対象にすることが多いので、できるだけ効率的にデータを得る工夫も必要であり、質問紙が大いに役に立つ。以下、質問紙を利用した身体活動量の把握について論じる²⁾。

1) 質問紙を用いる目的と場面

質問紙は、欧米において1950年代から主にコホート研究に導入され、身体活動の効用に関する多数の疫学的証拠が得られてきた^{3,4)}。疫学研究だけでなく、同じく多人数を対象とした健康診断の問診にも用いられてきたが、所要時間や担当者を出来るだけ節約するため、比較的少数の質問項目から構成された簡便なものが多い。定期的(習慣的)な運動だけをたずねる簡単なものが一般的で、様々な身体活動(家事や仕事、通勤など、生活活動という表現もある)も含めた定量評価が可能なものはあまり見かけない。また、糖尿病やメタボリックシンドロームに代表される生活習慣病に対する保健指導の際にも、栄養摂取状況とともに身体活動量の充足・不足を判定するツールのニーズは高く、様々な質問紙が導入

身体活動量の評価方法

1. Calorimetry(消費エネルギー測定法)
 - ① Direct Calorimetry(直接的消費エネルギー測定法:熱量測定)
 - ② Indirect Calorimetry(間接的消費エネルギー測定法:呼吸分析)
 - ③ Doubly Labeled Water Method(二重標識水法:DLW法)
2. Behavioral Observation(行動観察法)
3. Mechanical and Electronic Monitors
(歩数計や加速度計、心拍数計などを用いる方法)
4. Survey Procedures(調査票形式の推定法)
 - ① Diary(日記方式の自己活動記録法)
 - ② Recall Method(思い出し法)
 - ③ Quantitative History(年問を定量的に評価する方法)
 - ④ General Survey(簡易質問法)
 - ⑤ Global self-reports(簡易自己評価法)
5. Physiological Markers
(生理学的マーカーを用いる方法、最大酸素摂取量など)
6. Dietary Measures
(ほとんど体重増減がない場合に、摂取カロリーより推定する方法)

(Ronald E. LaPorteの分類を改変)

されているが、現状では、標準的な質問紙は未だ確立していない。

2) 質問紙による身体活動の評価とその有用性

身体活動量の各評価方法にはそれぞれ利点・欠点があり、方法の選択に当たっては、目的や条件に応じて、いくつかの観点（妥当性、再現性、定量性、費用、複雑さ、代表性、被調査者の受容性、評価する主体が調査者か被調査者自身か、客観的か主観的か、前向き調査か思い出し調査か、など）から、適切なものを判断していくことになる⁹⁾。

身体活動とは「基礎レベルを上まわるエネルギー消費を伴う骨格筋の収縮により生じる身体動作¹⁰⁾」という定義があり、その多寡を示す指標が身体活動量である。しかし、この身体活動の定義は概念的なものであり、定義どおりに身体活動量を測定することは現実的には不可能である。妥当性が高いとされる呼気分析法や二重標識水法（DLW法：doubly labeled water method）も骨格筋による消費エネルギー量だけを抽出できないし、加速度計や心拍数計のような様々な先進的デバイスも全体の身体活動の一部を評価しているに過ぎない。すなわち、実際に評価される身体活動量は大きなり小なり（部分または他を含む）偏った情報といえる。

さらに、妥当性が高いとされるDLW法や加速度法には、家事や仕事、通勤、運動等の個別の活動（physical activity domains）における身体活動量を算出できないという弱点がある。一方、質問紙は個別の活動内容を質問することが可能であり、疫学研究のみならず生活指導の際に、有益な情報（例えば、どの活動内容の身体活動を増やすべきか）を提供すると考えられる。また、1ヶ月や1年などの比較的長期間の時間枠や過去の一時期の身体活動に関する情報（lifetime exposure）を得る場合にも質問紙の方が有利である。さらに、工夫次第では、身体活動の量だけでなく種類（有酸素運動、レジスタンス運動、柔軟運動など）、不活動時間など、様々な角度から身体活動を評価できる可能性がある。直接的な身体活動情報ではないが、身体活動に関連する有益な情報（行動変容の準備性、ライフスタイル、環境など）も一緒に把握できるのも質問紙の利点である。実際の指導の現場では、身体活動量以上にこの情報が有用と考えられる。これらの利点に加え、低費用かつ比較的短時間で調査が出来ることが、質問紙の最大の利点といえよう。

このように、質問紙ならではの利点があるが、一方で、質問紙の設計や利用の方法に注意しないと、妥当性や精度に問題が生じ、誤った判断をするリス

クがあることにも注意が必要である（次項）。

3) 質問紙法を利用する場合の留意点

質問紙を利用する場合にどのような問題が起こりうるかを検討するには、回答を得るまでのプロセスを理解しておく必要がある。まず、被調査者に質問を提示する段階では、提示方法や質問の表現および内容、想定される身体活動の範囲などの制約条件があるので、結果として、質問から得られる身体活動に関する情報が偏ることは避けられない。次に、被調査者が質問内容を読んで理解する段階では、受け止め方の個人差が影響する可能性がある。次いで、被調査者は自身の日常生活活動を思い浮かべ、それと質問内容とを照合し、一致・不一致を判断したり量的評価をしたりする段階では、活動に関する認知や記憶、主観的判断のバイアスなどが混入するおそれがある。とくに、長期にわたる活動を思い出してもらう場合には、記憶の曖昧さや過剰または過小評価による精度の問題がより強く生じうる。さらに、回答を記入する段階では、自己イメージと一致するように偏った内容を記入する可能性もある。最後に質問紙を回収する段階にも気をつける必要がある。たとえば、内容チェックの有無や程度によって回答の精度は大きく影響を受ける。このように、質問紙法には、気をつけないと、実情とはかなり異なった評価をしてしまう（情報バイアスが大きくなる）おそれがある。

以上のこととは事情は少し異なるが、身体活動量に関する正確性を求めるあまり質問項目数を増やすと、被調査者に負担を強いることになり、回答意欲が低下し、結果的に精度の低下につながるおそれがある。全ての身体活動を把握することは不可能なので、代表的な活動を提示したり、ある条件（最低限の活動時間や頻度、強度など）を設けたりして、その活動時間を聞き取ったりする方法が一般的である。

なお、質問紙から消費エネルギー量を算出するロジックはどの方法もほぼ同じで、一定の期間内における個々の活動の運動強度（MET値）に活動時間を乗じたものを加算して、全体の身体活動量（メッツ・時/期間）を算出する（「健康づくりのための運動指針2006」におけるエクササイズのお考え方も原理的にはほぼ同じ）。この計算方法は、活動の漏れが多いと、1日全体の身体活動量の過小評価になるおそれがある。一方、着目した活動の強度や持続時間が過大あるいは過小評価されると過大評価に偏る可能性がある（ゴルフ、登山、介護など）。

4) 質問紙の設計と妥当性の検討

新たに質問紙を作成する場合に、質問内容を決定していく上での留意事項を列挙し、その質問紙の妥当性の検証法について略述する。

質問紙の回答(記入)者はだれか?

情報の収集は、行動した本人、本人の記入の上で調査者のチェック、調査者の聞き取り、本人の行動を知る他者などから考えられ、対象者の属性(性別、地域、年齢、ライフスタイル)や評価に求められる諸条件(精度、費用、時間など)から決定することになる。それに伴い、質問の内容やスタイル、言葉使いなどが異なる。

(2) どの範囲の時間枠における身体活動量を注目するか?

短い限定された時間内か、1日、1週間、1年間、過去の特定の時期など調査の目的によって異なる。平日と休日の差、季節変動が大きい場合は、より長期間の情報を得るべきである。過去の身体活動歴がその後の健康に影響するという研究もある。また、活動時間の単位も問題になる。一般的には、分単位が頻用されるが、長期間の枠組みで評価する場合には、時間や年、月が用いられる。

(3) どのような種類(domains)の身体活動を把握対象とするか?

疫学研究では、余暇(主に運動)と仕事とに大別して身体活動量を評価することが多かったが、最近では、身体活動の全体を、労働、余暇活動(定期的運動、ボランティア、その他)、移動(通勤、通学など)家事、その他などに細かく分類することが行われる。また、特定の種類の身体活動を個別に質問することも行われる。

(4) どのレベルの運動強度からの身体活動を評価するか?

極めて短い時間や意識しないような低強度の身体活動も含めて、全ての身体活動を質問紙で評価するのは不可能であり、活動時間や運動強度などにより活動のふり分けがなされる。例えば、習慣的な運動では、1回に15~20分以上の時間閾値を上まわり、週1回以上の頻度のものだけを把握・評価するようなことである。運動強度では、散歩レベルの強度以上の運動(散歩、普通歩行、ジョギング、ランニングなど)のみを把握したりする(エクササイズガイド2006では3メッツ以上だけを着目して1週間に23メッツ・時の身体活動量を確保することを目標と設定した)。もっとも、最近ではNEAT(Non Exercise Activity Thermogenesis)による身体活動量や不活動時間も注目されており、質問紙によるこれらの評価も検討課題である。

(5) 身体活動以外の情報を把握するか?

身体活動量の多寡に間接的に関連した質問(同世代の同性の平均像と比べた自覚的な身体活動量の評価、階段とエスカレーターとの選択傾向、仕事中の姿勢など)を設定する場合もある。最近では、運動指導に必要な行動変容の準備性に関する質問や身体活動の背景要因を知るために、職業や身体活動に影響する環境要因も併せて質問することが行われる。

(6) 表現や用語は分かりやすく適切か?

質問は簡単かつ明確な表現をこころがけ、紛らわしくないよう表現しなくてはならない。例えば、通勤の歩行時間を聞き取るのに片道と往復ははっきり分かるように記述する。また、同じ用語でも人によってとらえ方が異なる場合があるので表現に工夫が必要である(速歩も人によって実際の速度が異なる)。

(7) 妥当性はどうか検討するか?

身体活動量の妥当性の検討は必須である。最近ではDLW法による消費エネルギー量との比較により検討することが多いが、簡便性と経済性の点から、DLW法の代わりに24時間活動記録法や加速度計法を用いた妥当性の検討が行われこともある。

5) 実際に使われている質問紙

欧米では様々な質問紙が考案され、多くの研究報告があり、主な質問紙法のレビューが掲載されているので、詳しくはそれらを見てもらいたい^{7,8)}。国際共同研究ではIPAQ(International Physical Activity Questionnaire)⁹⁾が有名だが、私どもは、わが国における循環器疾患に関するコホート研究の多くが参加する統合研究¹⁰⁾における使用を目的に身体活動量質問票(JALSPAQ)を開発した。この質問紙には、以下のような特長がある²⁾。

①様々な活動状況(睡眠、仕事、移動、家事、運動、その他の余暇活動)の情報、②運動の種目、頻度、1回の時間、強さなどの詳しい情報、③不活動時間(Sedentary activity)、④身体活動量の自己評価、⑤身体活動量確保への意欲、運動習慣の変容ステージ、阻害要因などの指導に有用と考えられる付随的情報、を比較的短時間に聞き取り、定量評価することができる。また、最近行ったDLW法による妥当性研究では比較的良好な結果を得ている(厚生労働科学研究費補助金によるエネルギー必要量推定法に関する基盤的研究(主任研究者:田中茂穂)にて報告、現在投稿中)。

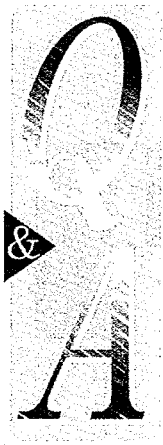
さいごに

質問紙の導入自体は簡単だが、利用する場合の問題点をしっかりと理解しておく必要がある。生活習

慣改善を目標とする特定保健指導の現場において、「1に運動, 2に食事…」と唱えられている運動・身体活動の現状を的確に評価するとともに生活指導に役立つ情報を同時に把握することは指導の実効性を上げ効果を評価する上で有益であり, 質問紙を積極的に導入・活用することをもっと真剣に検討すべきと考える。このニーズに応える質問紙の確立が今後の課題である。

文 献

- 1) 内藤義彦. 連載 運動・身体活動と公衆衛生(1)「公衆衛生分野において運動・身体活動をどう考えるか」. 日本公衛誌 2008; 55(3): 186-188.
- 2) 内藤義彦. 身体活動・運動と生活習慣病—運動生理学と最新の予防・治療—「質問紙」. 東京: 日本臨床, 2009; 143-149.
- 3) U.S. department of health and human services. A Report of the Surgeon General Executive Summary—Physical activity and Health. Atlanta: Center for Disease Control, 1996.
- 4) Haskell WL, et al. Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Med. Sci. Sports Exerc 2007; 39: 1423-1434.
- 5) 原田亜紀子, 内藤義彦. 身体活動量の評価. 健康・運動の疫学入門—エビデンスに基づくヘルスプロモーションの展開—(熊谷秋三編), 東京: 医学出版, 2008; 28-37.
- 6) Laporte RE. Assessment of physical activity in epidemiologic research: problems and prospects. Public Health Reports 1985; 100: 131-146.
- 7) Motoye HJ, et al. Measuring physical activity and Energy Expenditure. Illinois: Human Kinetics, 1996.
- 8) Kriska AM, Caspersen CJ. Physical activity questionnaires used in the general population. Med Sci Sports Exerc suppl 1997; 29: S10-107.
- 9) Craig CL, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 1381-1395.
- 10) Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group. Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC): rationale, design, and population characteristics. Circ J 2008; 72: 1563-1568.



Question

身体活動と肥満の関係は？

運動や身体活動量と肥満の関係について教えてください。

内藤義彦

武庫川女子大学 生活環境学部食物栄養学科

Answer

この質問は難問です。限られた紙面で有益な情報を提供できるか不安ですが、偏りのそしりを覚悟しながら、本特集の趣旨を考え、「肥満」者に対して身体活動に関する指導（運動療法）が有効かどうか、有効とすれば、どのような（量や質の）身体活動が有効か、略述します。

肥満とは脂肪組織の過剰な蓄積状態であり、脂肪の増減には主に摂取と消費のエネルギー収支の結果が反映することから、身体活動または運動が肥満に影響を及ぼすのは当然です。多くの減量指導に、摂取エネルギーの制限とともに身体活動量の増加（運動の習慣化）が奨励され、効果を認める多数の報告があります。さらに、マクロ的には、近年の地球規模（特に、米国）で蔓延する肥満者の増加傾向に関して、近年の身体活動量低下傾向の影響を指摘する研究者も多く、異論は多くないように思えます。

しかしながら、疫学データとして、身体活動の肥満への影響に関する科学的根拠は必ずしも確立していません¹⁾。特に観察研究は色々な弱点を指摘できます。たとえば、現在の身体活動量により層別化しBMIの平均値や肥満者の頻度を比較する横断研究では、因果の逆転が起こり、肥満者は運動を勧められる機会が多く、機会が少ない非肥満者よりも定期的運動をする人が多くなる可能性があります。そこまではならないとしても、一部の肥満者の運動により身体活動量と肥満の関連が弱まる結果が予想されます。縦断（コホート）研究でも、身体活動の変化が疾

病や障害の状態の変化と関連しますので、病気の状態から健康を回復しますと、（エネルギー摂取量や病状を調整しなければ）身体活動量の増加に伴い体重が増加することもあります（肥満者では少ないかもしれませんが）。また、体重や他の肥満指標の変化を評価する観察期間内に、身体活動と栄養がどう変化したか定量的に評価することの困難さが指摘されます。

したがって、エビデンスレベルの高い介入研究（特にRCT）の成績が重視されますが、介入研究にも問題があります。たとえば、一般人に比し偏った研究対象になりやすいこと、長期継続が困難な内容の運動処方が多いこと、定量的評価を優先して日常生活に導入しにくい内容（例：自転車エルゴメーターを毎日〇分漕ぐなど）が多いことなど、研究結果を一般化しがたい場合が多くあります。

研究に共通する問題としては、評価する身体活動量や肥満指標に関する妥当性・信頼性が必ずしも確立していないことが結果に影響します。このように、「常識」である事柄に関して、現場にそのまま適用できる、科学的にきちんと評価されたデータが意外に少ないことに驚かれることでしょう。

理論的には、エネルギー消費、代謝面、体組成、体脂肪分布等、さまざまな経路を介して肥満に影響を及ぼします²⁾。エネルギー面では、総エネルギー消費量（total energy expenditure：TEE）における身体活動全体（運動＋生活

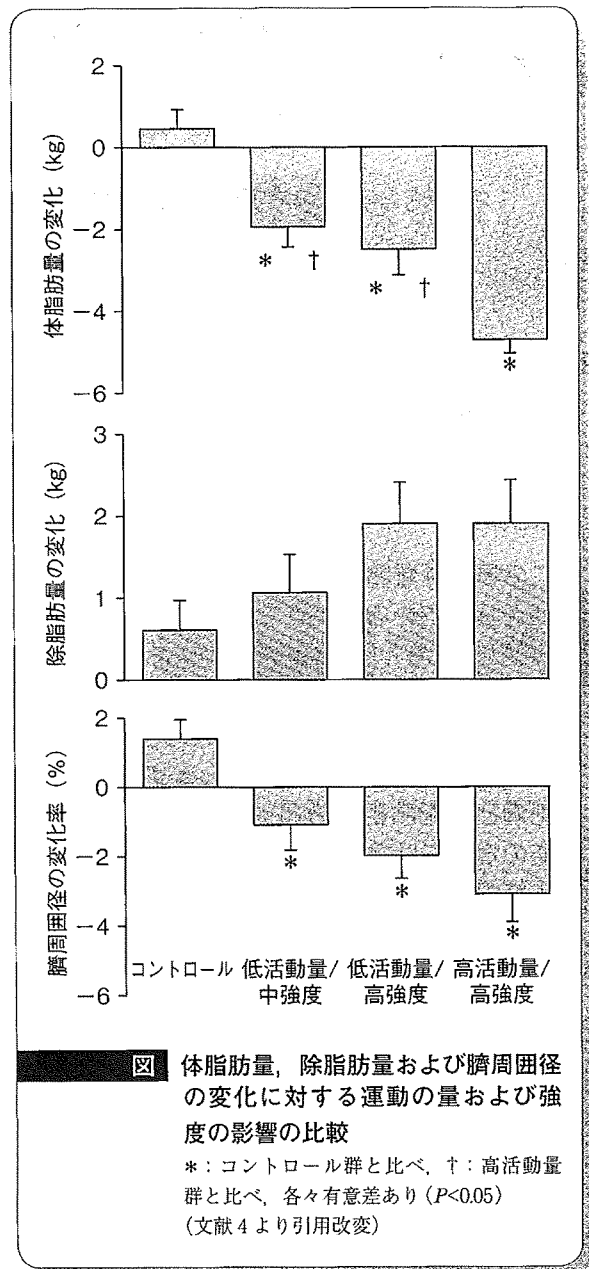
活動)が占める割合は平均 30%程度ですが、運動が TEE に占める割合は一般的に小さい(30分の速歩を週 5 回しても 3%程度)ので、身体活動量の大部分は運動以外の身体活動、すなわち NEAT (Nonexercise activity thermogenesis) と呼ばれ、姿勢の保持、家事、通勤歩行など、低~中強度を中心としたさまざまな生活活動が含まれます。小まめに動く人では NEAT が大きく、肥満に対する寄与が想定されています³⁾。

最後に、身体活動の量・質と肥満に関する参考になる研究を 1 つ紹介しておきましょう。STRRIDE Study は、過体重の男女 182 名を対象とした RCT ですが、体脂肪量(皮下脂肪厚測定による推定)およびウエスト周囲径は消費エネルギー量と、除脂肪量は運動強度との関連が強い結果を認めました⁴⁾(図)。

疾病との関連から言えば、肥満は BMI とともにウエスト周囲径、さらには内臓脂肪にを評価することが一般的になっており、その意味では、後の Q & A を読んでください。

文献

- 1) Wareham NJ, van Sluijs EMF, Ekelund U : Physical activity and obesity prevention : a review of the current evidence. *Proceedings of the Nutrition Society, Cambridge Univ Press* 64 : 229-247, 2005
- 2) Jonathan Webber : Energy balance in obesity. *Proceedings of the Nutrition Society, Cambridge University Press* 62 : 539-543, 2003
- 3) 田中茂穂 : 連載 運動・身体活動と公衆衛生 (5) 「日常生活における生活活動評価の重要性」, *日本公衛誌* 55 (7) : 474-477, 2008
- 4) Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, et al. : Effects of the Amount of Exercise on Body Weight, Body Composition, and Measures of Central Obesity STRRIDE. A Randomized Controlled Study. *Arch Intern Med* 164 : 31-39, 2004



KEY WORD

NEAT : 直訳すると非運動性活動熱発生。立っている、家事をするなどの緩やかな日常生活の身体活動による熱量の消費のことです。過食したときに、NEAT が増加するかどうかによって太るかどうかが決まるといった結果や、肥満者の座位時間が非肥満者より約 2.5 時間/日多いと結果があり、NEAT の肥満への影響が注目されています。

ADVICE

肥満改善に身体活動が有効なのはごく当たり前のように思いがちですが、実際の肥満への対処法としての科学的根拠は意外に乏しい状況です。さまざまな身体活動(種類、総消費エネルギー量、強度、頻度の違いによる)がさまざまな機序で脂肪蓄積に影響を及ぼすことが示唆されていますが、日常生活にそれらをどう定着させるかが、現実の指導上における重要な課題です。

耐糖能異常者に対する健康行動支援プログラムの 長期継続の有効性

— 追跡調査による長期継続者と非継続者の比較から —

山津 幸司¹, 熊谷 秋三², 佐々木 悠²

Efficacy of Adhering a Behavioral Intervention in Japanese
Patients with Diabetes Mellitus
: Comparison between Adherence Group and Non-Adherence Group

Koji YAMATSU¹, Shuzo KUMAGAI², Haruka SASAKI²

Summary

The purpose of the present study was to observe diabetic conditions of the non-adherence participants and to examine the efficacy of adhering behavioral intervention in patients with diabetes mellitus. Among 206 diabetic patients who participated the intervention from Sep 1994 to June 2002, consisted of the 94 adhered (45.6%) and the 112 non-adhered (54.4%) participants. Among the 112 non-adhered participants, 22 subjects were replied and defined as non-adherence group. Age, sex, diabetic type, and follow-up durations matched subjects were selected from the adherence group. The adhered participants improved visceral fat area, endurance fitness, fasting insulin, and high-density-lipoprotein-cholesterol better than the non-adhered patients. Therefore, adhering the behavioral intervention may have contributed to improved endurance fitness, central obesity, and lipid and glucose metabolism in patients with diabetes mellitus.

I. はじめに

近年、国内外の研究成果を集約した結果をもとに、食事や運動療法等のいわゆる非薬物療法は2型糖尿病の予防や治療に不可欠と考えられるようになった¹。しかし、糖尿病患者に対する非薬物療法は多忙な日常診療、専門家不足等から必ずしも医療場面で普及しているとはいえない²。このため、熊谷・佐々木他は、2型糖尿病やその合併症予防を目的とした健康行動支援プログラムを展開してきた³。本プログラムの特

¹ 佐賀大学 文化教育学部 健康スポーツ科学講座

² 九州大学 健康科学センター

徴は、1) 医療機関が糖尿病の診断や病態をチェックし、医療機関外施設が生活習慣改善の支援を行い、2) 新規に診断された非薬物療法下にある2型糖尿病や耐糖能異常者を対象とし、3) 患者にとって利便性の高い自宅中心の介入である、の3点であった。1年後までの継続者では、内臓脂肪面積、糖・脂質代謝および持久的体力が有意に改善していた²⁾。しかし、1年後までのプログラム継続率は45%であった。比較しうるデータが存在せず結果の解釈は難しいが、非薬物療法下にある耐糖能異常者のプログラム継続率としては比較的良好と考えられた。本プログラム継続者はその後の病態や肥満度、体力等が毎年定期的にチェックされているが、非継続者のその後の状態は不明であった。

そこで、本研究の目的は、健康行動支援プログラムの非継続者に追跡調査を行い、その病態、肥満度、糖・脂質代謝や持久的体力を観察すること、また継続者との比較から本プログラムの長期継続の有効性を検討すること、であった。

II. 方 法

1. 健康行動支援プログラム

本プログラムの詳細はすでに報告³⁾したが、その教育要素は、a)健康行動やメンタルヘルスの自己チェック、b)身体組成や持久的体力の測定、c)1回の対面指導(運動や食事療法の情報、管理栄養士や運動指導士による行動目標の設定)、d)6ヶ月のセルフモニタリングであった。6ヶ月の介入期間終了後、半年間の自助努力に取り組み、再度プログラムの管理下に入るというシステムである。

2. 対 象

本研究では、1994年9月から2002年6月までの約8年間に健康行動支援プログラムに参加した206名の

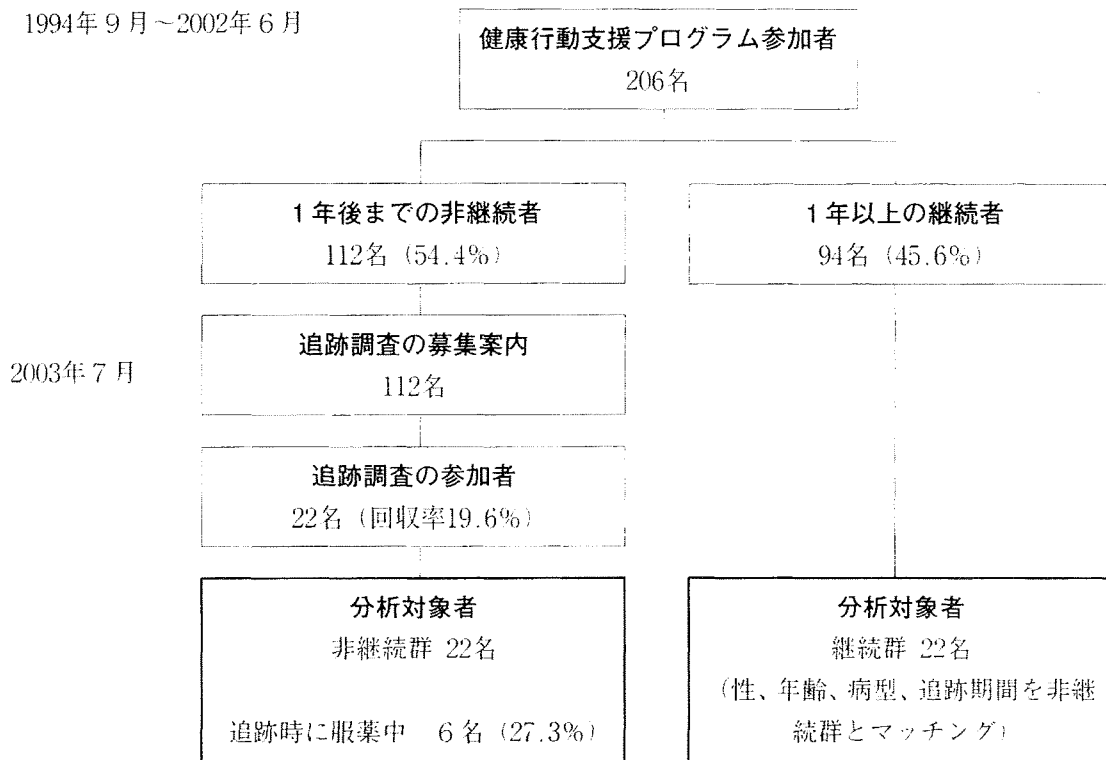


図1. 研究対象者の推移

内、1年以内に離脱した非継続者112名(54.4%)を追跡調査の対象とした(図1)。前報²⁾に示したように、本プログラムの参加者は75g 経口糖負荷試験(OGTT)を受けた未介入・未治療下にある新規の耐糖能異常者であり、糖尿病専門医によって一定期間の非薬物療法下での食事・運動療法が適応であると判断された者であった。本研究では、非継続者のその後の病態等を把握するために、非継続者に追跡調査の案内を送付し、研究目的および内容について十分に説明を受け書面による同意の得られた22名(19.6%)を非継続群とした。なお、対象者の中に、旧基準を用いたため現在の糖尿病診療ガイドラインでは正常型と判定される者が含まれたが、検診での異常値に加えて、肥満もしくは糖尿病の家族歴から高リスク群であると医師の判断で、本プログラム適応とした。本研究は、九州大学健康科学センター倫理委員会の承認を受けて実施した。

3. 評価項目

肥満指標として、体重、Body Mass Index (BMI)、臍部周囲径(WC)、さらに腹部CT検査にて臍位での皮下(SFA)および内臓脂肪面積(VFA)を算出した¹⁾。体力指標として、最大酸素摂取量($\dot{V}O_2\max$)を自転車エルゴメーターで測定し、Åstrandのノモグラム⁵⁾から間接法で推定した。採血は、12時間以上絶食後の早朝空腹時に実施した。糖代謝指標として空腹時血糖(FPG)とインスリン(FIRI)濃度、およびHbA_{1c}を用いた。HOMAモデルによるインスリン抵抗性スコア(HOMA-IR)は以下の公式を用いて算出した($FIRI[\mu U/ml] \times FPG[mmol/L] \div 22.5$)⁶⁾。脂質代謝指標としては、OGTTの前血を用い総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)および高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-c)を用いた。安静時血圧は、30分以上の安静後に座位にて3回測定し、そのうち最も低い値を、収縮期血圧(SBP)および拡張期血圧(DBP)とした。以上の項目を、非継続群にはベースライン時と追跡時に、継続者にはベースライン時、介入終了時(1年後)および非継続群の追跡時と同時期の値を追跡時の値として用いた。

4. 統計処理

追跡調査時の選択バイアスを検討するために、本プログラムの非継続者で追跡調査に参加した22名(追跡参加者=非継続群)、参加しなかった90名(非参加者)および継続者94名のベースライン特性を一元配置の分散分析にて比較した。また、本プログラムの継続者と非継続者を比較するために、継続者94名の中から、性、年齢、糖尿病の病型およびプログラムへの初参加後の期間(追跡期間)をマッチングさせて、非継続者1名に対し1名ずつ計22名を選出し継続群とした。非継続群と継続群の肥満指標、 $\dot{V}O_2\max$ 、糖・脂質代謝指標および血圧の変化の比較には2要因分散分析を用いた。 $\dot{V}O_2\max$ 、糖・脂質代謝指標および血圧の分析では、追跡時までに服薬を開始した6名を除く16名の値を用いた。さらに、継続群22名については、ベースライン時、介入終了時、追跡時の上記指標の変化を1要因分散分析にて検討した。多重比較は、いずれもFisher's LSD検定を用い、危険率5%未満をもって統計的に有意とした。

Ⅲ. 結果

1. 対象者のベースライン特性

非継続者112名(追跡参加者[非継続群]22名、非参加者90名)と継続者94名のベースライン特性には有意差は認められなかった(表1)。

継続群22名と性、年齢、糖尿病の病型、追跡期間をマッチングさせた非継続群22名とのベースライン特性にも有意差は認められなかった(表2)。

2. 非継続群と継続群の介入指標の変化

肥満指標を比較した結果、VFAのみに有意差を認めた(表3)。すなわち、非継続群のVFAは、ベース

表 1. 健康行動支援プログラムの非継続群と継続群のベースライン特性

	非継続者 (n=112)		継続者 (n=94)	P
	追跡参加者 (n=22)	非参加者 (n=90)		
年齢 (歳)	52.7 (10.4)	51.5 (11.9)	51.4 (14.4)	0.913
BMI (kg/m ²)	24.3 (4.6)	25.5 (4.1)	25.8 (5.1)	0.410
臍部周囲径 (cm)	86.4 (10.2)	88.7 (9.0)	89.7 (11.6)	0.404
VFA (cm ²)	152.3 (51.3)	164.3 (54.2)	162.8 (65.5)	0.695
SFA (cm ²)	157.3 (94.5)	180.8 (81.3)	183.8 (123.6)	0.561
HbA1c (%)	6.5 (1.6)	6.3 (1.5)	6.3 (1.3)	0.905
TC (mg/dL)	222.7 (39.1)	217.5 (41.2)	219.5 (40.3)	0.853
HDL-C (mg/dL)	53.3 (7.7)	52.5 (15.0)	49.4 (14.2)	0.260
TG (mg/dL)	148.3 (113.1)	152.9 (112.4)	144.9 (86.2)	0.867
FPG (mg/dL)	131.3 (31.6)	134.5 (38.8)	133.2 (34.1)	0.926
FIRI (μ U/ml)	5.1 (2.9)	7.3 (4.8)	8.2 (7.3)	0.080
HOMA-IR	1.65 (1.09)	2.44 (2.03)	2.75 (2.99)	0.161
$\dot{V}O_2$ max (ml/kg/min)	34.5 (4.9)	31.3 (5.8)	32.1 (6.3)	0.085
SBP (mmHg)	132.3 (15.2)	132.9 (18.7)	131.0 (17.6)	0.785
DBP (mmHg)	82.0 (11.5)	84.7 (11.0)	82.2 (10.9)	0.260
追跡期間 (年)	5.6 (2.4)	6.0 (2.2)	6.5 (2.1)	0.151
男/女 (n)	16/6	56/34	63/31	0.597
糖尿病型 (n)	13	55	69	0.387
境界型 (n)	5	18	15	
正常型 (n)	4	17	10	

上段の値は平均値 (標準偏差)、下段の値は人数である

ライン時の152.0 \pm 54.2cm²から追跡時の162.8 \pm 48.5cm²に増加したのに対し、継続群では166.9 \pm 41.8cm²から151.4 \pm 39.6cm²へと減少した。

持久的体力、糖・脂質代謝、および血圧については、 $\dot{V}O_2$ max、FIRIおよびHDL-cに有意差が認められた (表3)。すなわち、非継続群の $\dot{V}O_2$ maxは、ベースライン時の35.2 \pm 5.2ml/kg/minから追跡時の32.9 \pm 4.3ml/kg/minに減少したのに対し、継続群では32.7 \pm 5.9ml/kg/minから35.5 \pm 4.8ml/kg/minに増加した。非継続群のFIRIは5.4 \pm 3.3 μ U/mLから6.5 \pm 1.2 μ U/mLに増加、継続群では6.3 \pm 2.8 μ U/mLから5.4 \pm 1.9 μ U/mLに減少した。HDL-cは、非継続群も継続群もベースライン時に比べて追跡時に増加したが、継続群の増加幅が非継続群より大きかった。

また、追跡時に服薬治療中であった者は非継続群で27.3%であったのに対し、継続群では皆無であった。

3. 継続群の介入指標の変化

継続群については、ベースライン、介入終了時、および追跡時の変化も検討した。主効果を認めたのはVFA、 $\dot{V}O_2$ max、HbA1cおよびHDL-cの4項目であった。そのうち、介入終了時の改善が追跡時まで維持していたのは $\dot{V}O_2$ maxとHDL-cであった。すなわち、 $\dot{V}O_2$ maxはベースライン時の32.7 \pm 5.9ml/kg/minが

表2. 健康行動支援プログラムの非継続群と継続群のベースライン特性

	非継続群 (<i>n</i> = 22)	継続群 (<i>n</i> = 22)	<i>P</i>
	<i>Mean</i> (<i>SD</i>)	<i>Mean</i> (<i>SD</i>)	
Age (yrs)	52.7 (10.4)	54.4 (12.0)	0.6115
Body weight (kg)	64.6 (12.8)	66.3 (17.6)	0.7146
BMI (kg/m ²)	24.3 (4.6)	25.2 (5.3)	0.5688
Waist circumference (cm)	86.4 (10.2)	88.5 (12.4)	0.5566
%FAT (%)	21.9 (10.5)	22.2 (6.9)	0.9272
WHR	0.97 (0.13)	0.94 (0.05)	0.3457
Visceral Fat Area (cm ²)	152.3 (51.3)	168.2 (41.3)	0.2625
Subcutaneous Fat Area (cm ²)	157.3 (94.5)	175.1 (118.5)	0.5836
V/S ratio	1.2 (0.8)	1.1 (0.5)	0.6759
HbA1c (%)	6.5 (1.6)	6.1 (1.3)	0.4290
Total Cholesterol (mg/dL)	222.7 (39.1)	212.4 (31.1)	0.3364
High Density Lipoprotein Cholesterol (mg/dL)	53.3 (7.7)	51.0 (15.7)	0.5294
Triglyceride (mg/dL)	148.3 (113.1)	137.6 (72.8)	0.7114
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	131.3 (31.6)	126.5 (34.7)	0.6387
Fasting Insulin (μU/ml)	5.1 (2.9)	7.3 (5.6)	0.1015
HOMA-IR	1.65 (1.09)	2.31 (1.76)	0.1421
AUCBG	1628.0 (197.5)	586.7 (175.5)	0.4675
AUCIRI	183.3 (48.2)	163.7 (234.6)	0.1315
VO ₂ max (ml/kg/min)	34.5 (4.9)	32.6 (5.8)	0.2316
SBP (mmHg)	132.3 (15.2)	130.1 (14.0)	0.6263
DBP (mmHg)	82.0 (11.5)	82.9 (7.2)	0.7657
HR at rest (beat/min)	74.7 (10.7)	73.6 (11.1)	0.7393
GOT	23.7 (8.6)	24.3 (6.9)	0.8128
GPT	31.1 (15.4)	30.8 (17.3)	0.9404
γ-GTP	71.3 (86.2)	41.3 (21.6)	0.1453
尿酸	5.1 (1.5)	5.8 (1.5)	0.1158
追跡期間 (年)	5.6 (2.4)	5.2 (2.2)	0.6315
Male / Female	16/6	16/6	
Type 2 DM	13	13	
IGT	5	5	
Normal	4	4	
Medication started at follow-up	27.3	0.0	