

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

(国際医学協力研究事業)

肥満関連疾患のアジアと米国における遺伝疫学的検討と

その対策に関する研究 (H22-国医一指定-005)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書(1/2)

研究代表者 川上 正舒

平成 23 年(2011)年 5 月

目次

I. 総括研究報告書

- 肥満関連疾患のアジアと米国における遺伝疫学検討とその対策に関する研究 … 1
川上正舒

II. 分担研究報告

- 1 ベトナム人耐糖能異常者および2型糖尿病患者における血漿NOx値 … 8
河野幹彦
- 2 ベトナム人における耐糖能異常とPPARG2遺伝子変異 … 10
河野幹彦・豊島秀男・川上正舒
- 3 台湾とベトナムの糖尿病患者の身体的特徴に関する比較研究 … 12
山本 茂
- 4 肥満関連疾患のアジアと米国における遺伝疫学検討とその対策に関する研究 … 26
稲垣暢也
- 5 日本人におけるnon-HDL cholesterolと脳卒中の関係について:JMSコホート研究 … 28
石川鎮清
- 6 日本人2型糖尿病における冠動脈CT所見と脂質指標に関する検討 … 32
島野 仁
- 7 初期動脈硬化病変におよぼすアポB48の関与 … 37
山下静也
- 8 高齢女性における筋肉量がメタボリックシンドロームに及ぼす影響 … 39
大内尉義
- 9 肥満症の疫学研究調査 … 45
渡邊 昌
- 10 人間ドックにおけるアディポネクチン測定の意義 - 慢性胃炎との関連 - … 49
松澤佑次
- 11 メタボリックシンドロームの研究調査 … 51
船橋 徹
- 12 脂肪細胞移植による糖尿病を標的とした代謝疾患新規治療法の開発 … 53
齋藤 康・武城英明
- 13 新規消化管特異的分泌タンパク遺伝子IBCAP (intestinal Beta-cell Augmenting Promoter) … 57
に関する研究
豊島秀男

III. 研究成果の刊行に関する一覧表(別冊)

IV. 研究成果の刊行物・別刷(別冊)

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金
地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業）
総括研究報告書

肥満関連疾患のアジアと米国における遺伝学的検討とその対策に関する研究
研究代表者 川上 正舒 自治医科大学総合医学第 1 講座 教授

研究要旨 本研究は、日本、米国および東南アジア諸国における栄養代謝に関わる諸問題について調査研究し、様々な問題の解決についての方策を立てることを目的とする。平成 22 年 10 月 1, 2 日に群馬県前橋市において日米の研究者により肥満関連疾患の基礎・臨床の進歩と各地域の問題点などが検討された。平成 23 年 2 月 5 日には当研究事業の日本班研究員 13 名による班会議を開催し、本年度の総括、研究成果発表と討論が行われた。

なお、本年度までにベトナムで得られた成績がベトナムにおける保健衛生行政に多大な貢献をしたことが認められ、ハノイの国立栄養研究所とホーチミン栄養センターからそれぞれ感謝状が、また、ベトナム厚生省からは「国民の健康への貢献」勲章が贈られた。

国内研究班員の研究要旨を記載する。

1) ベトナムなどにおける肥満関連疾患の地域特異性と遺伝的背景

血中 NOx 値がインスリン抵抗性や耐糖能異常の予知因子となる可能性が提唱されているが、ベトナム人においては否定的であること、2 型糖尿病を発症しにくいとされている *PPARG2 Pro12Ala* の遺伝子異常発現頻度に健常者と 2 型糖尿病患者に有意差はなく、2 型糖尿病のリスクを予測する遺伝子マーカーではないこと、台湾人とベトナム人における糖尿病予防のための BMI カットオフ値は、ベトナム人 23、台湾人 25 であること、BMI よりも WHR が予防のために適切である可能性があることが示めされた。

2) 生活習慣と肥満関連疾患の発症機序の関係

日本人においては、糖負荷量が多い場合や脂質に富む食事では GLP-1 に比べ GIP 分泌が多く、食事の質の違いでインクレチン分泌にも違いがあることが明らかになった。

3) 動脈硬化の発症進展における代謝異常の影響

日本人においては、低コレステロール血症と総死亡増加（癌、脳出血、心不全）との関連を認めた。また、2 型糖尿病患者における冠動脈病変の独立した予測因子として高血圧、糖尿病罹病期間、頸動脈超音波における max IMT が、冠動脈不安定プラークの独立した予測因子として、LDL-C/HDL-C (L/H) 比と頸動脈不安定プラークが認められ、2 型糖尿病患者では頸動脈 IMT1.7mm で冠動脈疾患リスクを有する感度、特異度がともに最も高かった。また、アポ蛋白 B48 は中性脂肪や腹囲と相関し、非肥満群においては IMT と有意な相関が、喫煙や飲酒で増加する傾向が認められた。

4) 肥満関連疾患における加齢の影響

高齢者女性においては筋肉量低下がメタボリックシンドロームの独立した危険因子である可能性が示された。

5) 肥満関連疾患に対する予防法・治療法の探索

40-59歳の3,584名の平均10年間追跡により、2型糖尿病発症におけるBMI25以上のハザード比はBMI18.5-25の2.4前後であり、肥満は独立した糖尿病発症の危険因子であり、低アディポネクチン血症が糜烂性胃炎発症の独立した危険因子であることが明らかとなった。また、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)の有意な説明変数が推定内臓脂肪量、HbA1c、血圧、log TG、年齢であること、肥満度に関わらず推定内臓脂肪量100cm²以上の群はそれ未満の群に比し有意にUACRが高値であること、危険因子が集積するほどUACRは増加し、内臓脂肪蓄積者でより顕著であることが明らかになった。

新規治療法に関しては、ヒト脂肪細胞は、ヒト皮下脂肪組織から単離可能で、レトロウイルスベクターによる遺伝子導入効率が高く、形質転換が認められないことから、この細胞を用いた遺伝子治療の有用性が期待され、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)遺伝子導入により細胞からLCAT蛋白が分泌され、それによりLCAT機能欠損によるHDLの成熟障害を改善することができた。また、新規消化管特異的分泌タンパク遺伝子IBCAP(Intestinal Beta-cell Augmenting Promoter)の同定に成功し、IBCAが膵臓に作用し、膵臓の形成や増殖などに関与する可能性が示唆された。

研究分担者

齋藤 康(千葉大学学長)、松澤佑次(財団法人住友病院病院長)、渡邊 昌(国立健康・栄養研究所客員研究員)、大内尉義(東京大学教授)、稲垣暢也(京都大学教授)、武城英明(千葉大学教授)、山本 茂(お茶の水女子大学教授)、島野 仁(筑波大学教授)、山下静也(大阪大学准教授)、船橋 徹(大阪大学准教授)、石川鎮清(自治医科大学准教授)、豊島秀男(自治医科大学准教授)、河野幹彦(自治医科大学教授)

A. 研究目的

本研究事業は、1966年に発足した日米医学協力計画事業の1つとして、東南アジア諸国における栄養代謝に関わる調査研究を目的に設立されたものである。当初は栄養異状部会として、当該地域におけるビタミン欠乏等の低栄養に伴う健康障害の調査とその改善が重要課題であった。しかし、1990年代から東南アジア諸国にお

いても過栄養に起因する肥満関連疾患や動脈硬化性疾患が急増し社会的問題となっていることから、1997年に栄養・代謝部会と改名された。栄養代謝に関わる諸問題には、分子生物学的な病態解明の研究とともに、食習慣を含めた生活習慣、経済的背景などを把握し各地域の特徴に沿った対策を確立する必要性がある。平成22年度もこれまでと同様、栄養学、代謝学に関わる米国の代表的研究者と密接な交流を図るとともに、疫学共同研究を通して東南アジアの政府機関と太いパイプを構築してきた。外国における疫学調査、特に本研究で計画している遺伝子解析を含む研究は現地の研究機関の積極的な協力を必要とするが、本研究申請者および分担研究者は、ベトナム厚生省、政府研究機関および医科大学と20年以上の協力関係にある。また、2008年10月にはホーチミン市とハノイ市においてメタボリックシンドロームに関する日米越合同シンポジウムを行い、ベトナムの研究者、政府関係者、市民に対して大きな影響を与えた。さらに、申請者は、大学院生や研究生としてベ

トナム人留学生を受け入れて教育にも寄与しており、既に5名が我が国の医学博士や家政学博士を取得し、ベトナム国立栄養研究所やホーチミン栄養センターの要職を得て活動し、本研究の円滑な遂行に貢献している。

B. 研究方法

栄養疫学的調査研究および臨床病態学的研究を中心として行い、これに分子遺伝学、細胞生物学的手法による検討を加え、多施設による分担で行った。本年度に行われた研究については研究結果として記載する。

(倫理面への配慮)

本研究における倫理面に対する配慮は、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、疫学研究に関する倫理指針(平成20年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成20年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守し、主任および分担研究者所属各施設の倫理委員会で承認された倫理規定を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等への承認、届出、確認のもとに行われた。ベトナムや台湾においては国の基準を留意した当該研究施設の倫理規定を遵守した。

C. 研究結果

1) ベトナムなどにおける肥満関連疾患の地域特異性と遺伝的背景

(1) ベトナム人における2型糖尿病発症危険因子

血漿一酸化窒素代謝産物(NOx)が2型糖尿病(T2DM)で増加していることが報告されている。そこで、ベトナム人422名(30-69歳)の血液検体を用いて、血中NOxが肥満とは独立してT2DM発症前のインスリン抵抗性や耐糖能異常の予知因子となる可能性について検討した。血漿NOx値は正常耐糖能者に較べて、T2DMでは

有意に増加していたが、耐糖能異常(IFG、IGT)では有意差は認められなかった。また、血漿NOx値はT2DMではBMIと逆相関していたが、非T2DMでは相関がなかった。さらに、血漿NOx値とインスリン抵抗性指標(HOMA-IR)との相関は認められなかった。以上の結果から、血漿NOxはT2DM発症前のインスリン抵抗性や耐糖能異常の予知因子となる可能性は否定的なことが示唆された(河野論文)。

また、PPAR- γ 2(*PPARG2*)の*Pro12Ala*(rs1801283)などのSNP(一塩基多型)は複数の人種において、2型糖尿病(T2DM)のリスクの低減に相関していることが報告されている。しかしながら、他の人種においても同様であるかは不明であった。本研究では、肥満が少ないにもかかわらず、T2DMの発症が増加しつつあるベトナム人においても*PPARG2 Pro12Ala*が耐糖能異常のリスクの低減に相関しているかを検討した。耐糖能異常を持つ173名の患者と、性別を合わせて無作為に集めた正常な耐糖能を持つ対照者310名を調査した。*Pro12Ala*のうち、マイナーであるAla変異の頻度は耐糖能異常者および、正常対照患者の双方において同様に低く(2.9%対、2.4%)、*PPARG2 Pro12Ala*の耐糖能異常との相関は認めなかった。以上より、*PPARG2 Pro12Ala*はベトナム人においてはT2DMのリスクを予測する重要な遺伝子マーカーではなかったが、欧米人の本遺伝子異常頻度が約10%であること考慮すると、ベトナム人は遺伝子的に糖尿病を発症しやすい民族である可能性があることが示唆された(河野、豊島、川上論文)。

(2) 台湾とベトナムの糖尿病患者の身体的特徴に関する比較研究

WHOは糖尿病予防のためにBMIのカットオフ値を23としているが、アジア人では低いBMIでも糖尿病が発症しやすい。国立台湾大学で新たに糖尿病と診断された298名(45歳~75歳)の男女、およびベトナムホーチミン市の住民調査で糖尿病と診断された155名(45歳~75歳)での

検討によると、ホーチミン市の平均 BMI は、男性 21.4、女性 22.1 であったが、糖尿病患者の平均 BMI は、男性 22.7、女性 23.2 であった。また、台湾国民栄養調査での平均 BMI は、男性 24.2、女性 23.2 であったが、糖尿病患者の平均 BMI は、男性 25.7、女性 26.1 であった。同じモンゴロイド系アジア人でも、健常人および新たに糖尿病と診断された者の BMI は、台湾人がベトナム人より高く、アジア人全てに対して BMI のカットオフ値 23 を当てはめることは必ずしも適切とは言えないことが明らかとなった(山本論文)。

2) 肥満関連疾患の発症機序解明

欧米人と比較してインスリン抵抗性が低く、インスリン分泌能が低い日本人における糖負荷後・食事負荷後のインクレチン分泌について健常人 10 名を対象に、75gOGTT、17gIVGTT および食事負荷試験 (MTT) にて検討した。その結果、GIP-AUC (曲線下面積) は 17gOGTT に比べ 75gIVGTT で有意に高値であり、75gOGTT に比べ MMT で有意に高値であった。GLP-1-AUC では 3 群間で有意差は認められなかった。日本人健常人における糖負荷後・食事負荷後の GIP 分泌は、GLP-1 分泌に比較して糖負荷量が多い場合や脂質に富む食事を摂取した際に有意に上昇することが判明し、摂取する栄養の内容・量によって、GIP 分泌の方が GLP-1 分泌よりもより影響を受ける可能性が示唆された (稲垣論文)。

3) 動脈硬化の発症進展における代謝異常の影響

(1) 日本人における non-HDL cholesterol と脳卒中の関係について: JMS コホート研究

高コレステロールが健康に影響するという考えは広く広まっているが、低コレステロールが健康に与える影響についてはあまり検討されていない。JMS コホート研究のデータ (解析対象: 総コレステロールのデータのある 11,869 人、追跡期間: 11.9 年) を用いて、総コレステ

ロールと死亡率の関連を検討した。

160-199mg/dl を基準として、<160mg/dl、200-239mg/dl、 ≥ 240 mg/dl の総死亡に対するハザード比は、男性で、1.48 (1.23-1.78)、0.98 (0.80-1.20)、0.85 (0.58-1.23) で、女性では、0.92 (0.67-1.25)、1.07 (0.86-1.33)、1.06 (0.77-1.45) であった。多変量で調整したハザード比は男性ではそれぞれ、1.38 (1.13-1.66)、1.09 (0.88-1.34)、1.21 (0.82-1.78) で、女性では、1.42 (1.02-2.00)、0.93 (0.73-1.17)、0.93 (0.67-1.30) であった。低コレステロールと総死亡 (癌、脳出血、心不全) との関連を認めたが、この傾向は、肝臓疾患を除外しても変わらなかった (石川論文)。

(2) 日本人 2 型糖尿病における冠動脈 CT 所見と脂質指標に関する検討

2 型糖尿病の冠動脈 CT 適応の指標を得るべく、CT 冠動脈造影 (CTCA) における冠動脈不安定プラークと血中脂質値や頸動脈エコー検査所見との関連について検討した。虚血性心疾患の既往がなく、心筋虚血が疑われて冠動脈 CT が施行された 72 名の 2 型糖尿病を対象にした。冠動脈内腔の 50% 以上の狭窄を冠動脈病変、冠動脈病変を形成するプラークの CT 値が 50HU 未満もしくは positive vessel remodeling を不安定プラークと定義した。高血圧、糖尿病罹病期間、頸動脈超音波における max IMT が冠動脈病変の独立した予測因子であった。一方、冠動脈不安定プラークの独立した予測因子は、LDL-C/HDL-C (L/H) 比と頸動脈の不安定プラークであった。総コレステロール、LDL-C、non-HDL-C、トリグリセリド、HDL-C、L/H 比と冠動脈不安定プラークの個数との関連について解析すると、LDL-C、non-HDL-C、L/H 比と冠動脈不安定プラークの個数に有意な関連が認められた。以上より、冠動脈プラークの不安定化には、脂質異常症が関与していることが示唆された。また、日本人糖尿病患者では頸動脈内膜中膜肥厚 (1.7mm) での冠

動脈疾患リスクを有する感度、特異度がともに最も高かった（島野論文）。

（３）初期動脈硬化病変におよぼすアポ B48 の関与

アポ蛋白（アポ）B48 は食事由来の外因性リポ蛋白のマーカーであり、最近我々は、アポ B48 の測定のための ELISA 法及び CLEIA 法を開発した。空腹時アポ B48 は食後高脂血症のマーカーであり、最近、食後高脂血症と冠動脈疾患との関連が注目されている。そこで初期動脈硬化病変に対するアポ B48 の関連と、生活習慣とアポ B48 の関連を、健常男性 242 例（40-59 歳）を対象として検討した。対象者には頸動脈エコーを施行し、最大および平均内膜中膜肥厚（IMT）を評価し、旧来のリスクファクターに加えアポ B48 を測定した。アポ B48 は BMI、腹囲、総コレステロール、中性脂肪（TG）、HDL-コレステロールと正の相関を認めたが、特に TG と強い相関を示した。全例ではアポ B48 と IMT との相関は認めなかったが、非肥満群においてはアポ B48 と IMT の相関は有意であった。しかし、非肥満群において TG は IMT との相関を認めなかった。さらに、喫煙や飲酒でアポ B48 が増加する傾向が認められた。以上の結果から、アポ B48 濃度は喫煙や飲酒等の生活習慣の影響をうけ増加し、外因性脂質の影響が大きいと考えられる非肥満例で初期動脈硬化形成に関与する可能性が示された（山下論文）。

４）高齢女性における筋肉量がメタボリックシンドローム（MS）に及ぼす影響

腹部 CT から求めた内臓脂肪面積（VFA）の上昇が、高齢者でも MS のリスク増加に関与していることを既に報告した。今回、加齢に伴い減少する筋肉量がリスク数と内臓脂肪との関連にどのような影響を及ぼしているかを検討した。65 歳以上で ADL が自立し、悪性腫瘍や糖尿病治療例などを除外した高齢女性 90 例（平均年齢 75.0 ± 6.2 歳）を対象とし、腹部 CT により VFA

を測定を、DXA 法による全身骨密度検査から skeletal muscle mass index (SMI) を求め、ウェスト周囲径を除く MS のリスク数 (IDF 基準) との検討を行った。単相関分析にて、SMI は年齢と負の、BMI および VFA と正の有意な相関が認められた。SMI 値による 3 分位とリスク数との間には有意差はなかったが、3 群間内で VFA 値により 2 分位すると、低 SMI 群内では高 VFA 群が低 VFA 群と比較してリスク数上昇と有意な関連が認められた ($P=0.02$)。リスク数を目的変数とした重回帰分析では、BMI 調整後に VFA は有意な正の相関 ($P=0.01$) が、筋肉量とは有意な負の相関 ($P=0.04$) がそれぞれ独立して認められ、さらに年齢調整を行うと筋肉量のみ関連が消失した。いじょうの結果から、高齢女性における加齢に伴う筋肉量減少は内臓脂肪とリスク数との関連をさらに増長させ、さらには内臓脂肪とは独立してリスク数に影響を及ぼしていることが明らかになった。高齢者女性においては筋肉量低下が MS の独立した危険因子である可能性が示された（大内論文）。

５）肥満関連疾患に対する予防法・治療法の探索

（１）肥満症の疫学研究調査

住民ベースのコホート集団からの糖尿病発症に肥満がどれくらいリスクにあるかを検討した。1990-1992 年に健康診断受診者で 40-59 歳の 3,584 名を対象に平均 10 年間追跡した。BMI を 3 群に分けた後の糖尿病発症人数は、BMI18.5 未満（108 名）が 3 人/1084 人年（0.27%）、BMI18.5-25（2531 名）は 127 人/27,184 人年（0.46%）、BMI25 以上（950 名）は 111 人/9,810 人年（1.13%）であった。BMI25 以上のハザード比は BMI18.5-25 の 2.4 前後で肥満は独立した危険因子であることが証明できた（渡邊論文）。

（２）人間ドックにおけるアディポネクチン測定の意義

人間ドック受診者で胃内視鏡検査を受けた全

2,400名でのアディポネクチンと内視鏡所見との関連では、248名が糜烂性胃炎と診断された。糜烂性胃炎を有する群では、BMIが有意に大きく、アディポネクチン値が有意に低いことが明らかになった。アディポネクチン値を4分割し、糜烂性胃炎の頻度を検討すると、アディポネクチンの最も低い群で糜烂性胃炎の頻度が高く、アディポネクチンが高い群ほど糜烂性胃炎の頻度が低くなることが示された。多変量解析においても、低アディポネクチンレベルが独立して糜烂性胃炎の発症と関係することが明らかになった。多変量解析ではBMIも糜烂性胃炎の発症と関連していた。

(3) 内臓脂肪蓄積とアルブミン尿

アルブミン尿は糸球体過負荷、血管内皮異常を示す病態とされ、腎不全だけでなく心血管イベントのハイリスク病態として注目されている。メタボリックシンドロームに頻度高くみられるとの報告もあるが、内臓脂肪蓄積やその下流病態との関連は未だ十分検討されていない。本研究は尼崎内臓脂肪研究の一貫として、1990名の男性都市労働者を対象に、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)と内臓脂肪、種々の心血管疾患危険因子との関連を検討した。Stepwise multiple regression analysisでは簡易測定装置を用いた推定内臓脂肪量、HbA1c、血圧、log TG、年齢がUACRの有意な説明変数であること、肥満、非肥満に関わらず、推定内臓脂肪量100cm²以上の群は、それ未満の群に比し、有意にUACRが高値であること、リスクファクターが集積するほどUACRは増加するが、内臓脂肪蓄積者でより顕著であることが明らかになった。アルブミン尿は内臓脂肪蓄積と関連しており、蛋白尿をみたときに内臓脂肪蓄積やマルチプルリスクファクターを評価することは心血管疾患の予防医学上、重要と考えられた(船橋論文)。

(4) 脂肪細胞移植による糖尿病を標的とした代謝性疾患新規治療法開発

糖尿病をはじめとする肥満関連疾患は世界中で患者数が増加傾向にあり、その救済は医療現場における最も重要な課題の一つである。本研究の最終目的はインスリン遺伝子を導入した脂肪細胞を患者に自己移植することによる糖尿病新規治療法の開発である。その臨床導入を目指し、遺伝子導入脂肪細胞移植治療法の最初の適応疾患として治療用組換え蛋白の存在しない稀な常染色体劣性遺伝性疾患である家族性レンチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ

(LCAT)欠損症を対象とした治療法の開発を進めてきた。LCAT遺伝子導入ヒト脂肪細胞は、GMP製造、移植細胞の品質試験にもとづいて調整し、この細胞が移植後がん化しないことを*in vitro*及び動物実験で確認した。これらの結果、1)形成外科領域で安全に摘出される皮下脂肪組織から比重特性を利用して単離することが可能である、2)レトロウイルスベクターによる遺伝子導入効率が高い、3)形質転換が確認されない、という特性が明らかになった。さらに遺伝子導入前脂肪細胞の分泌するLCAT蛋白の機能評価としてLCAT欠損症患者血清への*in vitro*添加試験により、LCAT機能欠損によるHDLの成熟障害が改善された。移植時の細胞のscaffoldとしてフィブリングルに着目、マウス移植実験で血中へのLCAT蛋白補充を指標において評価した結果、マウス実験で用いられるマトリゲルと同等の性能を見出した。本移植技術の臨床応用に向け厚生労働省へ本計画を申請し厚生科学審議会による審議を受け、その指摘事項に対応する追加検討を実施している。今後、移植技術を至適化し、本治療法の安全性とLCAT欠損マウスモデルで有効性評価及び生着性を確認し本治療法の臨床適用を予定する。臨床で有効性・安全性を確立した後、糖尿病を含む肥満関連疾患への適応研究を目指す(齋藤・武城論文)。

(5) 新規消化管特異的分泌タンパク遺伝子 IBCAP (Intestinal Beta-cell Augmenting

Promoter) に関する研究

新規消化管ホルモンを探索した結果、新規消化管特異的分泌タンパク遺伝子 IBCAP (Intestinal Beta-cell Augmenting Promoter) の同定に成功し、遺伝子改変動物モデル (IBCAP-トランスジェニック (Tg) マウスおよび IBCAP-ノックアウト (KO) マウス) を作成し、解析した。その結果、IBCAP は膵臓に作用し、膵臓の形成や増殖などに関与する可能性が示唆され、糖尿病治療や再生治療に結びつく可能性が考えられた (豊島論文)。

平成22年度厚生労働科学研究費補助金
地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業）
＜肥満関連疾患のアジアと米国における遺伝疫学的検討とその対策に関する研究＞
分担研究報告書

ベトナム人耐糖能異常者および2型糖尿病患者における血漿 NOx 値
研究分担者 河野 幹彦 自治医科大学 総合医学第1講座 教授

研究要旨

血漿一酸化窒素代謝産物 (NOx) が2型糖尿病 (T2DM) で増加していることが報告された。ベトナム人 422 名 (30-69 歳) の血液検体を用いて、血中 NOx が肥満とは独立して T2DM 発症前のインスリン抵抗性や耐糖能異常の予知因子となる可能性について検討した。血漿 NOx 値は正常耐糖能者に較べて、T2DM では有意に増加していたが、耐糖能異常 (IFG、IGT) では有意差は認められなかった。また、血漿 NOx 値は T2DM では BMI と逆相関していたが、非 T2DM では相関がなかった。さらに、血漿 NOx 値とインスリン抵抗性指標 (HOMA-IR) との相関は認められなかった。以上の結果から、血漿 NOx は T2DM 発症前のインスリン抵抗性や耐糖能異常の予知因子となる可能性は否定的なことが示唆された。

A. 研究目的

ベトナム人は低いBMIでも2型糖尿病 (T2DM) やメタボリックシンドローム (MS) を発症しやすく、肥満とは独立したバイオマーカーが存在する可能性がある。最近、T2DMで血漿一酸化窒素代謝産物 (NOx) が増加していることが報告されたので、血漿NOx値がT2DM発症前のインスリン抵抗性や耐糖能異常の予知因子となる可能性について検討した。

B. 研究方法

ベトナムホーチミン市在住の30～69歳におけるT2DMとMSの罹患率を調査するために、行った疫学調査を基に、本研究参加に同意した422名に75gブドウ糖負荷試験 (OGTT) を行い、1999年のWHOの診断基準により、耐糖能正常 (NGT)、空腹時高血糖 (IFG)、耐糖能異常 (IGT)、T2DMを4群に分けて比較検討した。測定および血液検査項目は、血圧、BMI、インスリン (IRI)、高感度C反応性蛋白 (hsCRP)、総コレステロール (TC)、HDL-C

コレステロール (HDL-C)、中性脂肪 (TG)、NOxとした。解析ソフトとしてWindows用SPSS、Version14.0を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は Institutional Review Board of Health Services of Ho Chi Minh City の倫理規定に従い、被健診者の同意を得て行った。

C. 研究結果

75gOGTTではNGT120名(男性57名、女性63名)、IFG111名(男性51名、女性60名)、IGT101名(男性47名、女性54名)、T2DM90名(男性47名、女性43名)であった。BMIと腹囲、血圧はNGTに較べてT2DMとIGTで有意に高く、空腹時IRIとHOMA-IRはNGTに較べてIFG、IGT、T2DMの順に有意に高値を示した。TCは4群間で有意差はなかったが、HDL-CとTGはNGT群に較べてDM群で有意に高値を示した。hs-CRPと血漿NOx値はNGTに較べてT2DMで有意に増加していたが、耐糖能異常 (IFG、IGT) では有意差は認められ

なかった。単変量解析により、T2DM で血漿 NO_x と逆相関が認められたのは BMI と HDL-C、拡張期血圧で、HOMA-IR とは相関が認められなかった。非 T2DM (NGT+IFG+IGT) で血漿 NO_x と正相関が認められたのは男性と TG で逆相関が認められたのは HDL-C であり、HOMA-IR とは NGT、IFG、IGT に分類しても相関は認められなかった。また、多変量解析により、血漿 NO_x 値の予知因子として、T2DM では BMI と拡張期血圧が、非 T2DM では BMI とは相関が認められず、正相関が認められたのは TG と性であった。

D. 考察

ベトナム人における血漿 NO_x 値は NGT に比べ T2DM で高値を示していたが、T2DM や MS 発症前の予知因子とはならなかった。また、脂肪蓄積との関連も認められなかった。T2DM における血漿 NO_x 高値は、インスリン分泌不全と関連している可能性がある。

E. 結論

ベトナム人においては、血漿 NO_x 値で T2DM 発症前のインスリン抵抗性や耐糖能異常を予測することは困難であり、T2DM 発症の有用な予知因子になる可能性は否定的であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文：1 報

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

雑誌

発表者氏名：Binh PNT, Abe Y, Tien PG, Son LNTD, Hanh TTM, Diep DTN, Kawano M, Maruyama C

論文タイトル名：Plasma NO_x concentrations in glucose intolerance and ttype 2 diabetes: a case - control study in Vietnamese population.

発表誌名：J Athroscl Thromb.

巻号：18 (4)

ページ：305-311

出版年：2011

平成22年度厚生労働科学研究費補助金
地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業）
＜肥満関連疾患のアジアと米国における遺伝疫学的検討とその対策に関する研究＞
分担研究報告書

ベトナム人における耐糖能異常と *PPARG2* 遺伝子変異

研究分担者 豊島 秀男 自治医科大学 総合医学第1講座 准教授
研究分担者 河野 幹彦 自治医科大学 総合医学第1講座 教授
研究代表者 川上 正舒 自治医科大学 総合医学第1講座 教授

研究要旨

PPAR- γ 2 (*PPARG2*) の *Pro12Ala* (rs1801283) などの SNP (一塩基多型) は複数の人種において、2 型糖尿病 (T2DM) のリスクの低減に相関していることが報告されている。しかしながら、他の人種においても同様であるかは不明であった。本研究では *PPARG2 Pro12Ala* が、肥満が少ないにもかかわらず、T2DM の発症が増加しつつあるベトナム人においても耐糖能異常のリスクの低減に相関しているかを検討した。耐糖能異常を持つ 173 名の患者と、性別と年齢を合わせて無作為に集めた正常な耐糖能を持つ対照者 310 名を調査した。*Pro12Ala* のうち、マイナーである Ala 変異の頻度は耐糖能異常者および、正常対照患者の双方において同様に低く (2.9% 対、2.4%)、*PPARG2 Pro12Ala* の耐糖能異常との相関は認めなかった。以上より、*PPARG2 Pro12Ala* はベトナム人においては T2DM のリスクを予測する重要な遺伝子マーカーではなかったが、ベトナム人は遺伝子的に糖尿病を発症しやすい民族である可能性が示された。

A. 研究目的

PPAR- γ 2 (*PPARG2*) は脂肪細胞の分化や糖代謝に重要な役割を果たしており、比較的頻度の多い *Pro12Ala* (rs1801283) 遺伝子変異がフィンランド人や日系米人ではインスリン感受性を改善し、2型糖尿病への進展防止に関連していることが報告されたが、他の人種においては相反する報告もあるが、*Pro12Ala* 遺伝子変異の T2DM 発症予防効果は肥満者に高いことが知られている。また、*Pro12Ala* (rs1801283) 遺伝子変異の頻度は人種差があることも報告されている。今回、低い BMI でも 2 型糖尿病 (T2DM) やメタボリックシンドローム (MS) を発症しやす

いベトナム人において、*Pro12Ala* 遺伝子変異が耐糖能異常のリスクの低減に相関しているかを検討した。

B. 研究方法

ベトナムホーチミン市在住者における T2DM と MS の罹患率を調査するために行った疫学調査を基に、本研究参加に同意した 483 名に 75g ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を行い、1999 年の WHO の診断基準により、耐糖能正常 (NGT)、耐糖能異常 < 空腹時高血糖 (IFG)、耐糖能異常 (IGT)、T2DM > の 2 群に分けて比較検討した。測定および血液検査項目は、血圧、BMI、腹囲、空腹時血糖、空腹時

インスリン (IRI)、総コレステロール (TC)、HDL-コレステロール (HDL-C)、中性脂肪 (TG)、*PPARG2 Pro12Ala* の Genotype と Allele とした。インスリン抵抗指数 (HOMA-IR) を算出した。解析ソフトとして Windows 用 SPSS を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は Institutional Review Board of Health Services of Ho Chi Minh City の倫理規定に従い、被健診者の同意を得て行った。

C. 研究結果

75gOGTT では耐糖能正常 173 名 (男性 70 名、女性 103 名)、性別を合わせて無作為に集めた正常な耐糖能を持つ対照者 310 名 (男性 131 名、女性 179 名) で検討した。耐糖能正常者に比べ耐糖能異常者では年齢、BMI、TG、空腹時血糖、空腹時 IRI、HOMA-IR が有意に高値を、HDL-C が有意に低値を示した。*PPARG2 Pro12Ala* の検討では、Genotype 頻度については野生型 (Pro12Pro) は正常対照者で 95.2%、耐糖能異常者で 95.4%、ヘテロ型 (Pro12Ala) は正常対照者で 4.8%、耐糖能異常者で 3.5%、ホモ型 (Ala12Ala) は正常対照者で 0.0%、耐糖能異常者で 1.2% と有意差はなかった。Allele 頻度については、マイナーである Ala 変異の頻度は耐糖能異常者で 2.9%、正常対照者で 2.4% であった。

D. 考察

ベトナム人における *PPARG2 Pro12Ala* 頻度は民族的に低いことが明らかとなり、ベトナム人においては T2DM のリスクを予測する重要な遺伝子マーカーではなかった。ただ、ベトナム人の T2DM 患者の多くは BMI が低いこと、*PPARG2 Pro12Ala* 遺伝子変異の T2DM 発症予防効果が肥満者で高いとする報告がある。欧米人の本遺伝子異常の頻度が約 10% であることを考慮すると、ベトナム人は軽度の体重増加でも *PPARG2*

Pro12Ala 遺伝子変異の発症予防効果が低下し、T2DM を発症しやすい民族である可能性がある事が示唆された。

E. 結論

ベトナム人においては、*PPARG2 Pro12Ala* はベトナム人においては T2DM のリスクを予測する重要な遺伝子マーカーではなかったが、ベトナム人は遺伝子的に糖尿病を発症しやすい民族である可能性がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
英文: 1 報
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

雑誌

発表者氏名: Binh PNT, 川上正舒, 阿部泰宣, 為本浩至, Tien PG, Son LNTD, Hanh TTM, Diep DTN, Qui LTK, Chuyen NV, Maruyama C

論文タイトル名: Lack of an association the *PPARG2 Pro12Ala* polymorphism and glucose intolerance in a Vietnamese population.

発表誌名: 日本女子大学大学院紀要.

巻号: 17 ページ: 49-57 出版年: 2010

平成22年度厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業）

＜肥満関連疾患のアジアと米国における遺伝疫学的検討とその対策に関する研究＞

分担研究報告書

台湾とベトナムの糖尿病患者の身体的特徴に関する比較研究

山本 茂 お茶の水女子大学大学院教授（国際栄養学）

要旨

【背景】肥満の判定には、Body mass index (BMI) が一般的に利用される。アジア人は、BMI の値が低くても遺伝的に糖尿病になりやすいため、WHO は糖尿病予防のために BMI のカットオフ値を 23 としている。しかし、日本人の成人(20-69 歳)の平均 BMI は、男性約 24、女性約 22 であるが、実際には成人男性の約 11%、成人女性の約 7% が糖尿病患者である。台湾では、成人の平均 BMI は、男性約 24、女性約 23 である。糖尿病の発症には、遺伝的要因以外に多くの要因が関係していることが知られている。アジア人の糖尿病予防のための BMI カットオフポイントについては、アジア人をひとくくりに 23 とすることは適切とは言えないのではないかと考える。

【目的】 同じモンゴロイド系アジア人である台湾人とベトナム人で、新たに糖尿病と診断された人たちの BMI や血液生化学検査値を比較し、糖尿病予防のための BMI カットオフポイントについて提案することを目的とした。

【方法】 国立台湾大学医学部を訪問し、新たに糖尿病と診断された 298 名（45 歳～75 歳）の男女の身体的特徴および血液性状について測定した。ベトナムにおいてはホーチミン市でマルチステージ・サンプリング法（303 地域から無作為に 65 地域を選び、そこから約 3000 名の対象者を集め、身体的特徴および空腹時血糖値の測定を行い、155 名（45 歳～75 歳）が糖尿病と診断された。台湾とベトナムの新たな糖尿病患者について、身体的特徴（身長、体重、ウエスト周、ヒップ周、血圧）および血液性状（総コレステロール、トリグリセリド）について測定し、BMI およびウエスト・ヒップ比 (WHR) を算出した。

【結果】 ベトナムホーチミン市を代表すると思われる成人の平均 BMI は、男性 21.4、女性 22.1 であった。これに対し、台湾国民栄養調査の結果から見た平均 BMI は、男性 24.2、女性 23.2 であった。糖尿病患者の平均 BMI および WHR は、ベトナム男性 22.7、0.91、台湾男性 25.7、0.93、ベトナム女性 23.2、0.91、台湾女性 26.1、0.86 であり、BMI 値は台湾で高かったが、WHR 値は似ていた。血液生化学検査値については、トリグリセライドが台湾人でベトナム人より高かった以外に顕著な差は見られなかった。

【結論】 今回の研究から、同じモンゴロイド系アジア人でも、健常人および新たに糖尿病と診断された者の BMI は、台湾人がベトナム人より高く、アジア人全てに対して BMI のカットオフ値 23 を当てはめることは必ずしも適切とは言えないこと、糖尿病予防のために提案したい BMI カットオフ値は、ベトナム人 23、台湾人 25 程度であること、BMI よりも WHR のほうが予防のために適切かもしれないことなどが示唆された。

緒言

糖尿病は現在最も注目されている生活習慣病の一つである。罹患人口は世界的にも顕著に増加し、2010 年現在では約 6.6%人が糖尿病と考えられる⁽¹⁾。また、その増加傾向は途上国で高く、2025 年には世界の糖尿病患者の 75%以上が発展途上国の人たちになると予測されている⁽²⁾。

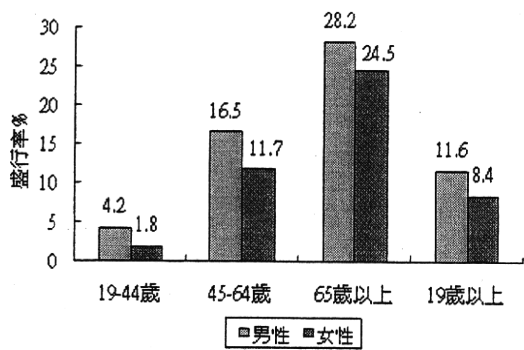
1. 糖尿病の現況

現在、有病率が最も高いのは北米の 10.2%だが、人数ではアジア地域が最大である。2007 年は、インドと中国で共に約 4 千万人であった⁽¹⁾。また、増加率は、中国が 68%で最も高く、インド 59%、ラテンアメリカとコロンビアの 41%、中東地域の 30%と続く。途上国にとって、糖尿病はすでに深刻な公衆問題である。

ベトナムは近年の約 20 年間に、経済状態の向上とともに、生活スタイルも大きく変化し、肥満、高血圧、心血管疾患、糖尿病などの生活習慣病が増加している。ホーチミン市の糖尿病の有病率は 1993 年には 2.5%であったが、2001 年には約 6.9%で、2.5 倍に増加した⁽³⁾。

2005-2008 年の台湾国民栄養調査によると、現在の糖尿病有病者率は 9.2%で、2002 年の 6.5%に比べて、著しく増加している。また、性別・年齢別の糖尿病患者率は、45-64 歳男性 16.5%、女性 11.7%、64 歳以上男性 28.2%、女性 24.5%で、中年以降の糖尿病有病率が高くなることがわかっている（図 1）⁽⁴⁾。

図一 2005-2008年年齢別、性別之糖尿病盛行率



【図 1】台湾 2005-2008 性別、年齢別糖尿病有病者率

2. BMI

肥満は糖尿病の重要な成因の一つであり、判定基準には body mass index (BMI) がよく使われる。BMI は体重と身長から計算された値で、体脂肪量をよく反映すると言われる。一方、その考え方に反論する研究者もいる⁽⁹⁾。

WHO (World Health Organization) は、1993 年に BMI による体重区分別のカットオフ値を報告した（表 1）。この基準は主にヨーロッパの白人の生活習慣病に関する研究に基づいて作成されたものである。米国の報告 (US prospective study)

では、男性 BMI26.5、女性 BMI25 以上で心血管疾患のリスクが高くなり、BMI30 以上では慢性疾患が非常に増加する⁽⁷⁻⁸⁾。

【表 1】WHO 発表の BMI による体重区分のカットオフ値

Classification	BMI (kg/m ²)	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
Overweight	≥25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
Obese	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

Source: Adapted from WHO, 1995; WHO, 2000 and WHO 2004.

同じ BMI でみると、アジア人は欧米人より 2 型糖尿病や心血管疾患などの有病率が高い。近年、アジア人には 25 より低い BMI が適切であると報告された^(6,10,14)。Gertraud(2009)はハワイとカナダに在住する 5 つ民族の BMI と糖尿病有病率を研究した⁽⁸⁾。年齢調整を行って比較した 2 型糖尿病有病者率は、白人 6.3%、日本人 10.2%、ハワイ原住民 16.1%、アフリカ系アメリカ人 15.0%、ラテン系アメリカ人 15.8%であった。

表 2 は、白人の糖尿病発症率を基準にした時の他民族のオッズ比を示したものである。モデル 1 は性別と年齢を調整し、アフリカ系アメリカ人とラテン系は 2.7、日本 1.74、ハワイ原住民 3.08 である⁽⁸⁾。モデル 1 の上に BMI を考慮したモデル 2、教育と身体活動レベルを考慮したモデル 3、さらにエネルギーを考慮したモデル 4 の全てにおいて、糖尿病発症率は白人より他の民族で高いことが報告された。

【表 2】2 型糖尿病発症率の民族間比較

Prevalence odds ratios for type 2 diabetes by ethnicity

Ethnicity	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	POR	95%CI	POR	95%CI	POR	95%CI	POR	95%CI
Caucasian	1.00	Ref	1.00	Ref	1.00	Ref	1.00	Ref
African American	2.74	2.61, 2.88	2.27	2.16, 2.39	2.18	2.06, 2.30	2.20	2.08, 2.33
Native Hawaiian	3.08	2.89, 3.27	2.48	2.33, 2.64	2.37	2.22, 2.53	2.40	2.24, 2.57
Japanese	1.74	1.66, 1.82	2.11	2.01, 2.21	2.07	1.97, 2.18	2.10	1.99, 2.21
Latino	2.91	2.77, 3.04	2.63	2.51, 2.75	2.39	2.27, 2.52	2.44	2.31, 2.57
c-statistic	0.644		0.695		0.702		0.703	

* Obtained by logistic regression, POR = prevalence odds ratio, 95%CI = 95% confidence interval

Model 1: adjusted for sex and age

Model 2: plus body mass index

Model 3: plus education and physical activity level

Model 4: plus total energy intake

Ethn Dis. Author manuscript; available in PMC 2010 January 1

Published in final edited form as:

Ethn Dis. 2009; 19(1): 49-55.

アジア人においても、BMI が 25 以下でも糖尿病と心血管疾患のリスクが高いことが報告されているが、その範囲は広く、アジア全体に応用することは必ずしも簡単ではない¹⁰⁾。したがって、アジア各国には民族・性別の適正なカットオフ値が必要と考えられる。

一方、国際糖尿病連盟 (International Diabetes Federation) は、BMI よりもウエスト・ヒップの比率 (WHR) のほうが適切であると報告している¹¹⁾。

3. 糖尿病

糖尿病は成因によって、1 型糖尿病、2 型糖尿病、特定の機序・疾患による糖尿病、妊娠中に初めて発症もしくは発見された耐糖能異常である妊娠糖尿病の 4 種類に分類されている⁶⁾。現在、糖尿病と診断されるほぼ 90~95% は 2 型糖尿病である。このタイプの糖尿病は 30 歳以上成人に好発し、80% の患者は肥満体型である。

2 型糖尿病の成因の一つは、インスリンの作用不足により体細胞がグルコースを取り込むことができない“インスリン抵抗性”と呼ばれる現象である。インスリン抵抗性糖尿病はアジア系の民族に好発する。また、インスリン抵抗性の特徴である高トリグリセリド血症、腹部または内臓脂肪の増加および高インスリン血症は細身の人に多くみられる⁶⁾。

このタイプの患者は、発病初期には膵臓のインスリン分泌能力は正常であるが、様々な原因によりグルコースを利用できなくなり糖不足が生じる。それにより、膵臓から通常より多くのインスリンが分泌され、そのような状況が続くと、細胞のインスリン受容体メカニズムに異常が発生し、インスリンに対する感受性が下がり、細胞がインスリンを利用ができなくなる。このような現象はインスリン抵抗性と呼ばれ、患者の細胞はインスリンを取り込むことができなくなり、細胞内はインスリンが不足した状態になる。そのため、膵臓は多量のインスリンを生成するために、この時期は高インスリン血症になる。こうして、長期にインスリンの過剰分泌が続くと、膵臓 β 細胞が損傷され、生成量が順々に少なくなり、最後は低インスリン血症になる。低インスリン血症になると、体内細胞はグルコースに対する利用能力が一層下がり、膵臓 β 細胞がさらに悪化し、糖尿病になる⁷⁾。

4. ライフスタイルの変化と食事

近年、アジアは急激に都市化が進んできた。都市化に伴う身体活動量の減少が、BMI や腹部内臓脂肪の増加に関連することが報告されている¹¹⁻¹²⁾。都市住民では農村部住民に比べて、精製度の高い炭水化物、加工食品、飽和脂肪酸と脂肪の摂取量も共に増える。このことは、都市化による収入の増加につれて、さらに顕著となる^{11, 15)}。同じ漢民族である台湾、香港と中国の住民を比較すると、経済状況がよい香港と台湾の糖尿病有病率は中国より高い¹²⁾。

東アジアでは、昔から米が主食である。しかし、現在の世界の栄養界のリーダーであるハーバード大学の Willett 教授は、白米や白パンは血糖値を上昇させやすいことから、砂糖と同じピラミッドの最上部の層に置き、なるべく摂取量を減らすようにすすめている³¹⁾。また、Qi sun らはアメリカ人に白米と玄米を与え、白米のほうが糖尿病のリスクを上げることが報告している⁹⁾。東アジアの白米を主食にする人たちに、伝統的な食習慣を維持しながら、糖尿病の罹患を抑えることは重要な課題であろう。

以上に述べたように、WHO や多くの研究者が、アジア人が白人に比べて低い BMI で糖尿病になりやすいと唱えているが、同じアジア人でも各種の因子によって糖尿病患者の BMI は異なると考えられる。本研究では、同じモンゴロイド系民族である台湾人とベトナム人において、新たに糖尿病と診断された人たちの BMI を比較することで、アジア人における糖尿病の BMI カットオフ値について比較検討した。

方法

対象者：

台湾においては、台北にある国立台湾大学付属病院家庭医学科で健康診断を受けた外来患者の中で、糖尿病と診断された 45~75 歳の男女各約 150 名、合計約 300 名を対象者とした。ベトナムにおいては、ホーチミン市で、303 の区域に分けられているうち 60 区域を無作為に抽出し、抽出された区域にある世帯の成人のリストを作成した。そして、各地区から無作為に 50 名を抽出した。調査の協力が得られないときは、一番近くの世帯に依頼するという国連の推奨する方法に従い、合計約 3,000 名を対象者とした。

身体計測：

下着などの軽装で、測定を行った。身長は、計量単位は小数一位まで測定した。体重は、デジタル体重計を使用した。ウエスト周囲径は、両足を揃えた立位で、両腕を身体の前側に自然に垂らし、腹壁の緊張を取り除き、自然呼吸終末に臍部に計測した。ヒップ周囲径は、臀部最大部を水平に計測した。体脂肪率は、生体電気インピーダンスによる器具で測定した。安静時血圧は、安静時座位にて水銀血圧計で右腕を 2 回測定した。2 回の測定は 5 分以上の間隔を置いて実施し、計測値の低い方の結果を採用した。

血液生化学値：

静脈血を採血し、遠心分離機で分離し、glucose oxidase 法で血糖値を測定した。また、トリグリセリド (Triglyceride, TG) と総コレステロール (Total cholesterol, TC) は酵素分析法で測定した。

糖尿病基準

WHO とアメリカ糖尿病学会が発表した糖尿病診断基準（空腹血糖値 7.0mmol/l）とした。

統計解析

両国の平均値の差の検定には対応のない2群の比較（unpaired t-test）で行った。BMI と各項目の相関比較にはピアソンの相関係数を用いた。有意水準は5%とした。また、データの集計はMicrosoft Excelで行い、解析には統計ソフトSPSS for windows ver. 11.5を使用した。

結果

1. ベトナムと台湾の女性についての比較
表3には、ホーチミン市の約3,000名ベトナム人と台湾の国民栄養調査(2005～2008)の結果を示した。

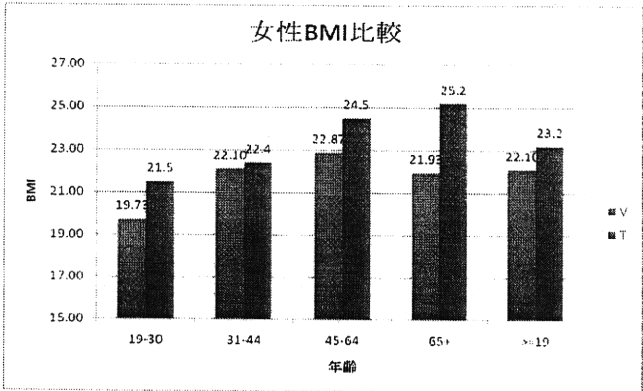
【表3】ベトナムと台湾の一般女性の年齢別身長および体重

		19～ 30	31～ 44	45～ 64	>65	≥19
身長 (cm)	ベトナム	152.7	152.8	151.2	148.4	152
	台湾	159.7	158.1	154.2	150.2	156.2
体重 (kg)	ベトナム	46.0	51.7	52.3	48.4	51.1
	台湾	55.0	56.1	58.3	56.8	56.6

*data show as mean value.

成人女性の平均身長はベトナム152cm、台湾156.2cmである。各年齢層で台湾人女性はベトナム人女性より高い。特に若い世代（19～30歳）ではベトナム152.7cm、台湾159.7cmで、明らかな差があった。

また、成人女性平均体重はベトナム51.1kg、台湾56.6kgである。どの年齢層においても台湾女性の方が重かった。さらに、台湾人女性の体重は年齢によって大幅な変化はみられなかったが、身長は減少する傾向がみられた。



【図2】ベトナムと台湾の一般女性の年齢別BMIの比較

図2にはベトナムと台湾の一般女性の年齢別BMIの比較を示した。ベトナムと台湾の女性の平均BMIは、19～30歳で19.7および21.5、31～44歳22.1および22.4、45～65歳22.9および24.5、65歳以上21.9および25.2であった。また、19歳以上成人の平均BMIは、ベトナム22.1、台湾23.2であった。台湾人女性のBMIは年齢があがるにつれて高くなる傾向がみられた。一方、ベトナム人女性のピークは45～64歳であった。両国の女性間において、BMIは台湾がベトナムより高く、特に65歳以上で明らかに高くなった。

2. ベトナムと台湾の男性についての比較

【表4】ベトナムと台湾の男性体位の比較

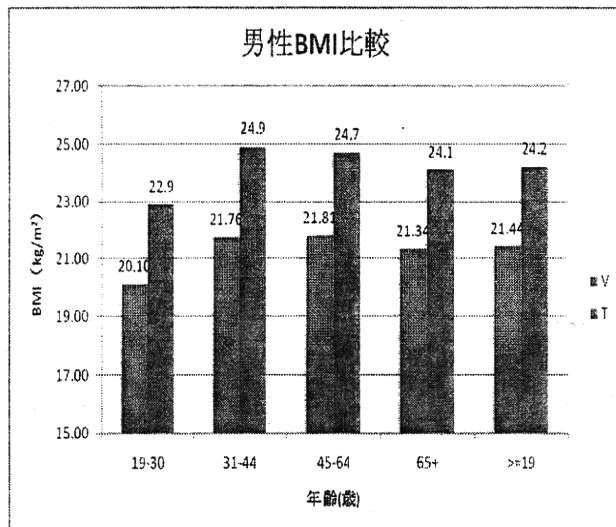
年齢 (歳)		19 ～ 30	31 ～ 44	45 ～ 64	> 65	≥1 9
身長 (cm)	ベトナム	164.6	163.3	162.4	159.4	162.5
	台湾	172.3	171.2	166.2	163.4	168.7
体重 (kg)	ベトナム	54.6	58.1	57.6	54.4	56.7
	台湾	68.1	73.1	68.3	64.4	69.0

*data show as mean value.

表4では、ベトナム人と台湾人男性の身長と体重を比較した。

成人男性の平均身長について、ベトナムは162.5cm、台湾は168.7cmである。台湾の若い男性の身長はベトナムより高いが、加齢によって両国間の身長差は少なくなった。

成人男性の平均体重について、台湾の 69.0kg はベトナムの 56.7kg より重い。また、ベトナム男性の体重に加齢による大きな変化はみられなかったが、台湾男性の体重は 31~44 歳でピークになり、段々減少していくことがわかった。



【図 3】ベトナムと台湾の一般男性の年齢別 BMI の比較

図 3 にはベトナムと台湾の一般男性の年齢別 BMI の比較を示した。ベトナムと台湾の男性の平均 BMI は、19~30 歳でベトナム 20.1、台湾 22.9、31~44 歳でベトナム 21.8、台湾 24.9、45~65 歳ベトナム 21.3、台湾 24.7、65 歳以上ベトナム 21.3、台湾 24.1 であった。また、19 歳以上成人の平均 BMI については、ベトナム 21.4、台湾 24.2 であり、各年齢層で台湾の方が高いことが示された。

3. 新たに糖尿病と診断された者の女性について

表 5 は、台湾とベトナムで新たに糖尿病と診断された女性対象者の身体計測値および血液生化学検査値の平均値である。台湾は 150 名、年齢 58.5 ± 6.1 歳、体重 62.1 ± 9.6 kg、身長 154.0 ± 4.8 cm、BMI 26.1 ± 3.6 、ウエスト 83.8 ± 9.0 cm、ヒップ 97.7 ± 7.8 cm、WHR 0.86 ± 0.06 、血圧 139 ± 22 と 79 ± 12 mmHg となった。また、ベトナムは 128 名、年齢 61.1 ± 8.5 歳、体重 53.2 ± 10.8 kg、身長 151.2 ± 5.3 cm、BMI 23.3 ± 4.2 、ウエスト 82.1 ± 10.1 cm、ヒップ 90.5 ± 8.2 cm、WHR 0.91 ± 0.08 、血圧 134 ± 21 と 80 ± 12 mmHg となった。台湾の年齢、WHR、DBP はベトナムより低い、そのうち年齢にのみ有意差があった。また、体重、身長、BMI、ヒップはベトナムの値が有意に低かった。

【表 5】台湾とベトナムで新たに糖尿病と診断された女性の身体計測値と血液生化学検査値の比較

測定項目	台湾 n=150	ベトナム n=128	p 値
年齢	58.5 ± 6.1	$61.1 \pm 8.5^{**}$	0.004
体重(kg)	62.1 ± 9.6	$53.2 \pm 10.8^{**}$	0.000
身長(cm)	154.0 ± 4.8	$151.0 \pm 5.3^{**}$	0.000
BMI	26.1 ± 3.6	$23.3 \pm 4.2^{**}$	0.000
ウエスト(cm)	83.8 ± 9.0	82.1 ± 10.1	0.149
ヒップ(cm)	97.7 ± 7.8	$90.5 \pm 8.2^{**}$	0.000
WHR	0.86 ± 0.06	$0.91 \pm 0.08^{**}$	0.000
Body Fat(%)	35.4 ± 7.3	31.6 ± 5.6	0.007
SBP(mmHg)	139 ± 22	134 ± 21	0.065
DBP(mmHg)	79 ± 12	80 ± 12	0.499
血糖値(mg/dL)	185 ± 63	190 ± 47	0.658
Triglyceride(mg/dL)	191 ± 121	200 ± 114	0.431
Total cholesterol(mg/dL)	231 ± 37	245 ± 40	0.052

平均値±標準偏差、* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

4. 新たに糖尿病と診断された男性について

表 6 は、台湾とベトナムで新たに糖尿病と診断された男性対象者の身体計測値および血液生化学検査値の平均値である。台湾は 148 名、年齢 58.1 ± 8.0 歳、体重 70.3 ± 9.6 kg、身長 165.6 ± 5.6 cm、BMI 25.7 ± 3.2 、ウエスト 89.9 ± 8.7 cm、ヒップ 96.2 ± 6.6 cm、WHR 0.93 ± 0.06 、血圧 138 ± 20 と 83 ± 2 mmHg となった。また、ベトナムは 27 名、年齢 61.3 ± 8.7 歳、体重 59.0 ± 9.1 kg、身長 161.2 ± 4.9 cm、BMI 22.7 ± 3.5 、ウエスト 83.6 ± 10.9 cm、ヒップ 91.4 ± 8.2 cm、WHR 0.91 ± 0.06 、血圧 141 ± 23 と 84 ± 13 mmHg となった。台湾の体重、身長、BMI、ウエストとヒップはベトナムより有意に高い値となったが、WHR には有意な相関はみられなかった。

【表 6】台湾とベトナムで新たに糖尿病と診断された男性の身体計測値と血液生化学検査値の比較

測定項目	台湾 n=148	ベトナム n=27	p 値
年齢	58.1±8.0	61.3±8.7	0.058
体重(kg)	70.3±9.6	59.0±9.1**	0.000
身長(cm)	165.6±5.6	161.2±4.9**	0.000
BMI	25.7±3.2	22.7±3.5**	0.000
ウエスト(cm)	89.8±8.7	83.6±10.9*	0.001
ヒップ(cm)	96.2±6.6	91.4±8.2*	0.001
WHR	0.93±0.06	0.91±0.06	0.073
Body Fat(%)	24.3±5.5	28.3±5.3	0.034
SBP(mmHg)	138±20	141±23	0.628
DBP(mmHg)	83±2	84±13	0.619
血糖値(mg/dL)	183±61	164±34	0.349
Triglyceride(mg/dL)	264±277	313±276	0.378
Total cholesterol(mg/dL)	226±44	247±38	0.198

平均値±標準偏差、*p<0.05 **p<0.01

5. 年齢別の比較

年齢を、45～55 歳、56～60 歳、61～65 歳、66～70 歳、71～75 歳の年齢層別に分け、身体特徴を男女別で分析した。

1) 女性

ベトナム 128 名と台湾 150 名の女性の身体特徴を分析した(表 7)。図 4 には両国比較の棒グラフを示した。身長、体重と BMI において、ベトナムより台湾が高く、51～55 歳、61～65 歳、66～70 歳と 71～75 歳の身長について両国間には有意差があった(p=0.029, p=0.032, p=0.046, p=0.005)。また、51～55 歳、56～60 歳、61～65 歳と 66～70 歳の体重にも有意差があった。したがって、BMI は台湾の方が高く、51 歳から 70 歳まで有意差があった(51～55 歳 p=0.001, 56～60 歳 p=0.038, 61～65 歳 p=0.001, 66～70 歳 p=0.000)。台湾の糖尿病患者の BMI は

いずれも 25 以上である。これに対し、ベトナムは 45～50 歳以外、糖尿病患者の BMI は約 23 であることがわかった。

ヒップ囲について、台湾の各年齢層のそれはベトナムより高い。51～55 歳、56～60 歳、61～65 歳と 66～70 歳で有意差があった(p=0.000, p=0.018, p=0.000, p=0.000)。また、ウエスト囲は 45～50 歳でベトナムの方が高いが、加齢によって台湾女性のウエスト囲が増える傾向にあり、有意差がなかった。しかし、WHR に関して、図 4a-c に示すように 70 歳以下はベトナムの方が高いことがわかった。したがって、ベトナム女性の糖尿病発生原因は、肥満よりも他の因子がより影響していると考えられる。

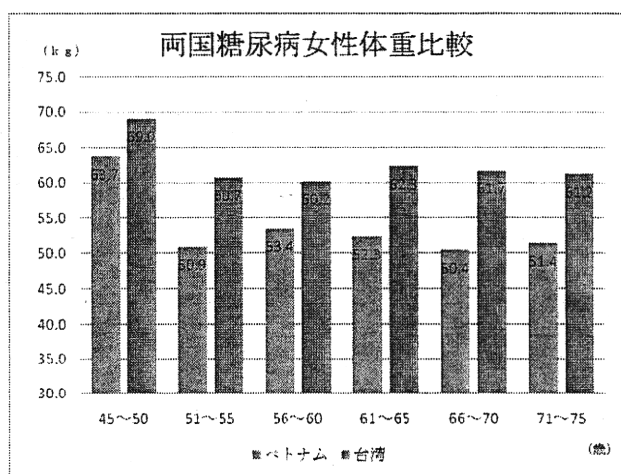
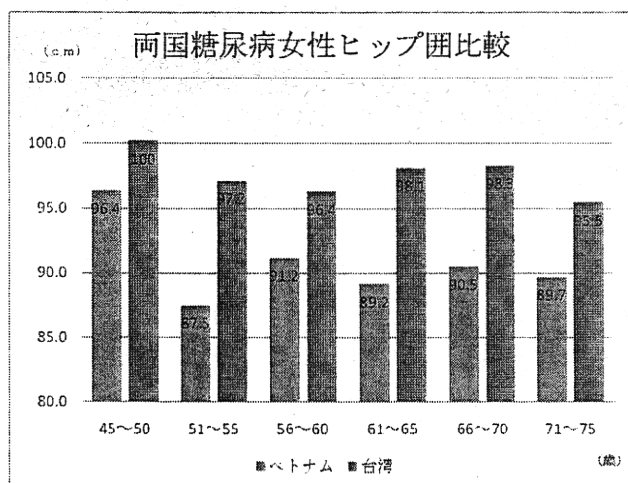
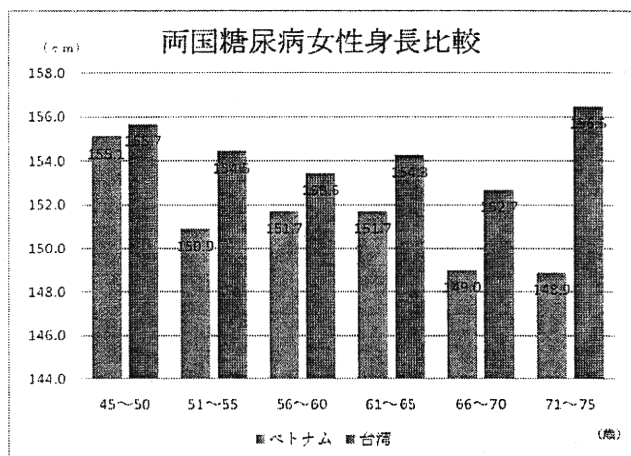
【表 7】台湾とベトナムの女性の年齢層別身体特徴比較

Age	45～50	51～55	56～60	61～65	66～70	71～75
Number	V 17	22	21	22	24	22
	T 18	29	43	41	17	2
Age	V 48.0	53.0	58.0	62.9	68.2	72.8
	T 47.7	53.4	58.1	62.8	67.4	73.0
Height	V 155.1±4.4	150.9±5.9	151.7±5.8	151.7±4.9	149.0±5.2	148.9±3.4
	T 155.7±5.4	154.5±5.3*	153.5±4.8	154.3±4.1*	152.7±4.6	156.5±0.7*
Weight	V 63.7±13.7	50.9±8.7	53.4±1.5	52.3±.6	50.4±7.6	51.4±10.8
	T 69.0±13.8	60.7±9.1**	60.2±.5**	76.2±.8**	96.1±6.5**	61.2±6.2
BMI	V 26.48±4.90	22.26±2.96	23.16±4.56	22.68±3.31	22.72±3.60	23.07±4.21
	T 28.48±5.06	25.39±3.38**	25.53±2.83*	26.17±4.08**	26.57±1.96**	25.00±2.77
Hip	V 96.4±8.3	87.5±7.1	91.2±.7	98.9±.7	79.5±6.8	89.7±8.2
	T 100.2±10.1	97.2±7.2**	96.4±.1*	79.8±.8**	98.3±4.9**	95.5±13.4
Waist	V 87.3±10.7	80.1±7.7	80.6±0.5	79.9±.9	83.6±9.7	82.2±12.3
	T 86.2±10.3	80.8±7.9	82.5±.0	84.5±0.3	87.4±7.8	88.5±3.5
WHR	V 0.91±0.10	0.92±0.07	0.88±.07	0.90±.07	0.92±0.07	0.91±0.07
	T 0.86±0.07	0.83±0.05**	0.86±.06	0.86±.06*	0.89±0.06	0.94±0.09

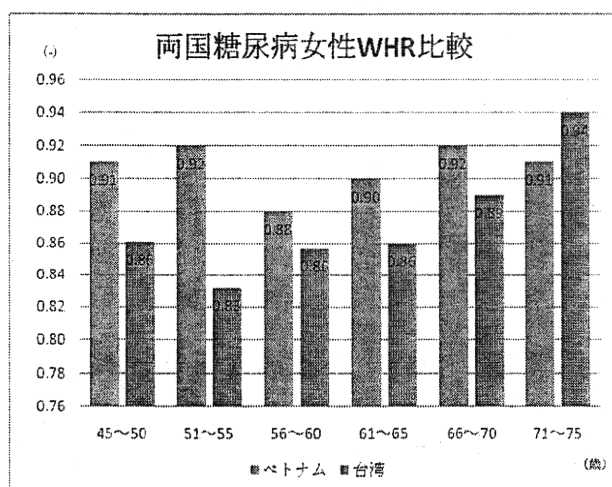
*mean±s.d., independent t-test was used to compute p-values.

*:p<0.05, **:p<0.01

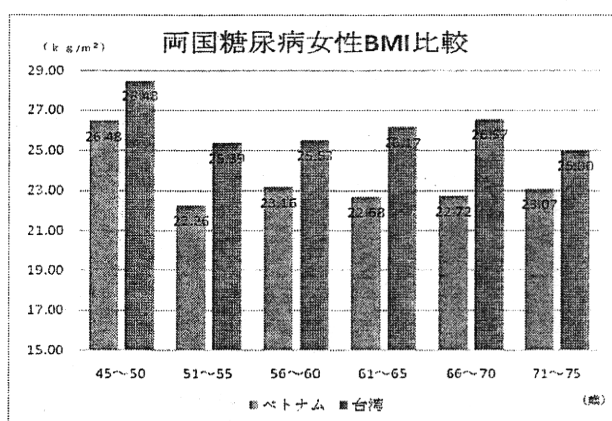
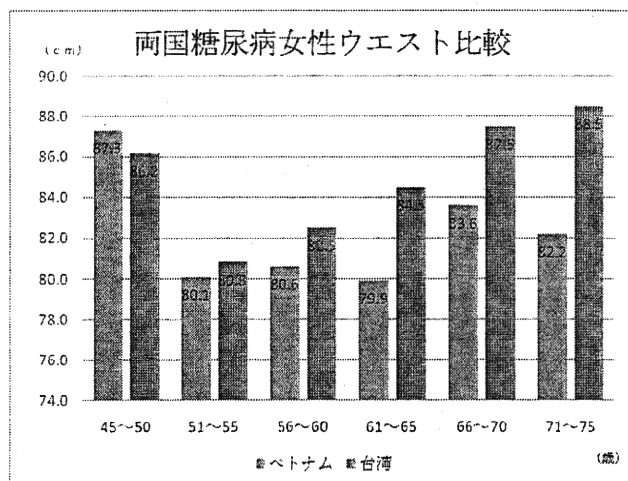
V: Vietnam, T: Taiwan, BMI: Body mass index, WHR: Waist-hip ratio.



b. 台湾とベトナムの女性のウェスト囲 (上) とヒップ囲 (下) の比較



a. 台湾とベトナムの女性の身長 (上) と体重 (下) の比較



c. 台湾とベトナムの女性の WHR (上) と BMI (下) の比較

【図4】ベトナムと台湾新たに糖尿病と診断された女性の身体特徴の比較 (a~c)