

2) 男性

ベトナム 27 名と台湾 150 名の男性の身体特徴を比較した (表 8)。両国の比較を図 5 に示した。

まず身長について、51~55 歳の年齢層の台湾男性を除き、身長はベトナム男性のそれより高く、56~60 歳、61~65 歳と 71~75 歳は統計的に有意差があった (p=0.041, p=0.038, p=0.042)。次に台湾男性の全ての年齢層において、その体重はベトナムより重く、その中でも 45~50 歳、56~60 歳と 71~75 歳で有意差があった

(p=0.027, p=0.000, p=0.021)。さらに、全年齢層に対して台湾男性の BMI がベトナム男性より高く、特に 51~60 歳の年齢層で有意差があった (51~55 歳 p=0.028, 56~60 歳 p=0.002)。また、台湾糖尿病者の BMI が 25~26 前後であることに對し、ベトナム 60 歳以下の糖尿病者の BMI は 21~23 と低いことがわかった。同様の傾向は、ウエスト囲、ヒップ囲にもみられた。加齢による変化はベトナム人では、60 歳を境に区別できることがわかった。一方、台湾糖尿病者には加齢による大きな変化はなかった。WHR と BMI の比較より、60 歳以下のベトナム糖尿病発生原因は肥満ではないと示唆された (図 5)。

【表 8】台湾とベトナムの男性年齢層別の比較

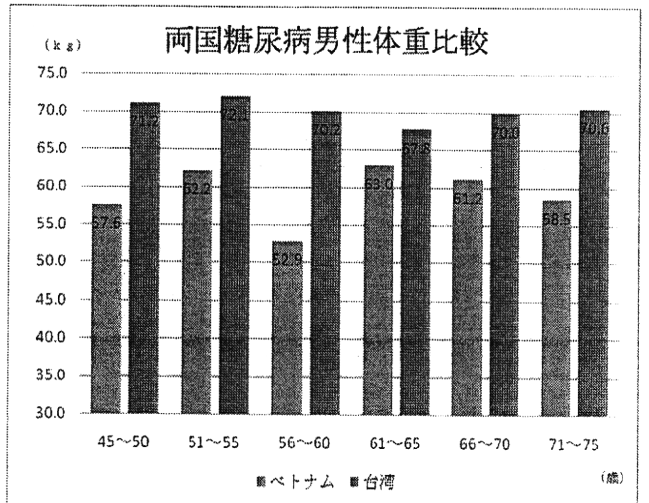
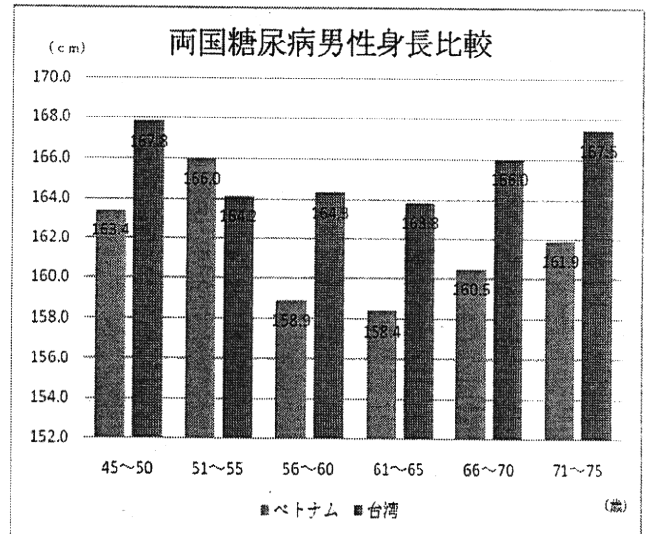
| Age    | 45~50 | 51~55        | 56~60         | 61~65          | 66~70        | 71~75        |              |
|--------|-------|--------------|---------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| Number | V     | 4            | 3             | 5              | 5            | 4            | 6            |
|        | T     | 37           | 26            | 30             | 24           | 24           | 9            |
| Age    | V     | 48.0         | 51.7          | 58.2           | 62.8         | 68.0         | 72.0         |
|        | T     | 48.3         | 53.2          | 58.4           | 63.6         | 67.5         | 72.3         |
| Height | V     | 163.4 ± 5.2  | 166.0 ± 6.7   | 158.9 ± 5.2    | 158.4 ± 3.5  | 160.5 ± 2.7  | 161.9 ± 4.8  |
|        | T     | 167.8 ± 5.5  | 164.2 ± 6.5   | 164.3 ± 5.3*   | 163.8 ± 5.3* | 166 ± 5.5    | 167.5 ± 4.5* |
| Weight | V     | 57.6 ± 11.1  | 62.2 ± 6.2    | 52.9 ± 0.7     | 63.0 ± 11.1  | 61.2 ± 8.1   | 58.5 ± 9.9   |
|        | T     | 71.2 ± 12.9* | 72.1 ± 9.9    | 70.2 ± 0.9**   | 67.8 ± 8.9   | 70.0 ± 8.9   | 70.6 ± 8.4*  |
| BMI    | V     | 21.53 ± 4.35 | 22.56 ± 2.06  | 21.04 ± 2.95   | 25.04 ± 3.83 | 23.68 ± 2.53 | 22.45 ± 4.30 |
|        | T     | 25.29 ± 3.94 | 26.70 ± 2.97* | 25.98 ± 3.10** | 25.24 ± 3.02 | 25.36 ± 2.81 | 25.34 ± 2.41 |
| Hip    | V     | 89.6 ± 12.5  | 90.0 ± 6.4    | 87.3 ± 0.7     | 95.5 ± 11.1  | 91.9 ± 4.8   | 92.9 ± 8.2   |
|        | T     | 95.6 ± 7.1   | 96.8 ± 6.8    | 95.5 ± 0.0**   | 96.5 ± 7.1   | 96.5 ± 6.1   | 97.8 ± 5.6   |
| Waist  | V     | 79.0 ± 9.9   | 83 ± 3        | 76.7 ± 0.7     | 89.8 ± 13.6  | 86.6 ± 9.0   | 85.4 ± 12.5  |
|        | T     | 88.4 ± 10.4  | 91.3 ± 7.2    | 89.5 ± 0.8**   | 88.7 ± 8.2   | 91.5 ± 9.6   | 92.3 ± 7.7   |

| WHR | V | 0.88 ± 0.18 | 0.92 ± 0.32 | 0.88 ± 0.08  | 0.94 ± 0.03 | 0.94 ± 0.07 | 0.92 ± 0.07 |
|-----|---|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
|     | T | 0.92 ± 0.63 | 0.94 ± 0.43 | 0.94 ± 0.05* | 0.92 ± 0.07 | 0.95 ± 0.06 | 0.95 ± 0.07 |

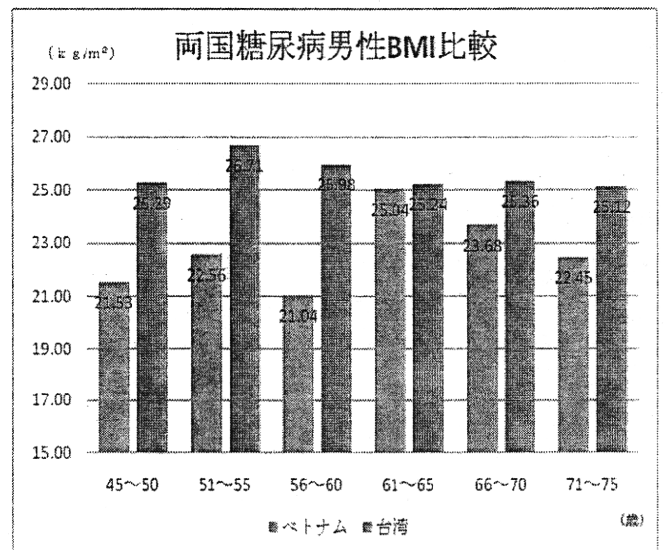
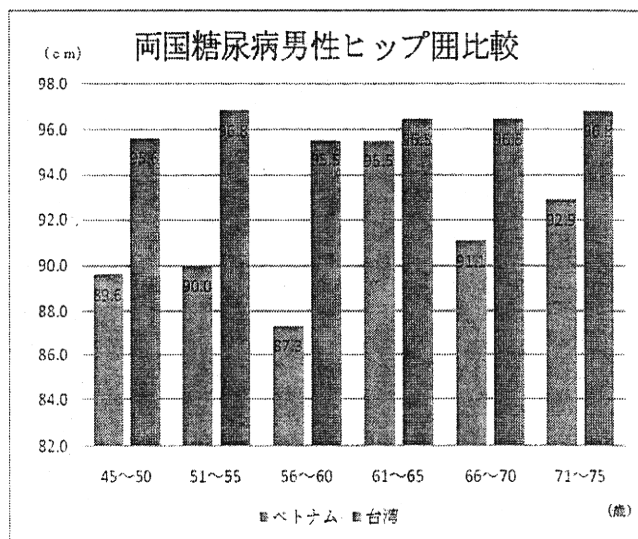
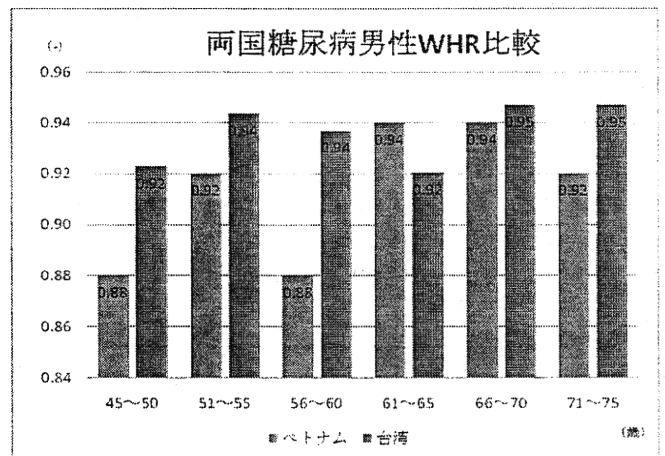
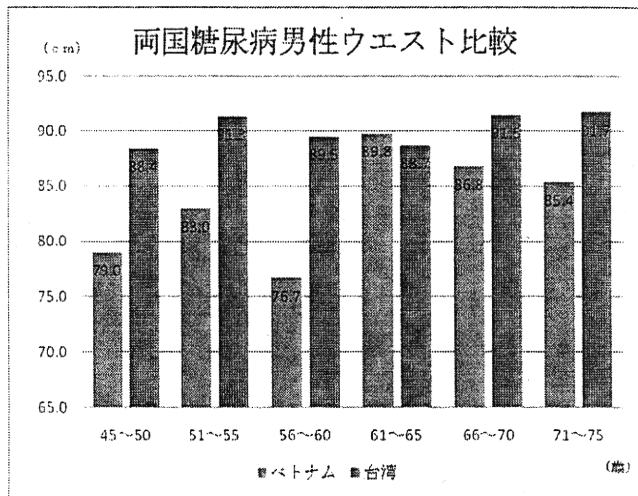
\*mean ± s.d., independent t-test was used to compute p-values.

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

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



a. 台湾とベトナムの男性の身長 (上) と体重 (下) の比較



b. 台湾とベトナムの男性のウエスト囲 (上) とヒップ囲 (下) の比較

c. 台湾とベトナムの男性の WHR (上) と BMI (下) の比較

【図5】ベトナムと台湾で新たに糖尿病と診断された男性の身体特徴の比較 (a~c)

## 6. 相関性分析

### 1) 女性の年齢

Pearson 相関係数を利用し、年齢と各変数の相関性を分析した。女性において、両群ともに身長、体重と BMI は加齢により減少する傾向があり、ベトナムの方が有意差があった (身長  $r=-0.337$ ,  $p<0.001$ ; 体重  $r=-0.293$ ,  $p=0.001$ ; BMI  $r=-0.190$ ,  $p=0.032$ )。

また、両群のヒップ囲は同じく加齢により減少するが、台湾女性のウエスト囲のみ加齢とともに増加した。それにより、WHR も増加し、統計的有意水準が出ることが考えられた。なお、WHR について、女性には男性と反対の傾向がみられ、台湾の方で増加傾向が大きかった。しかし、その傾

向に統計的有意差はなかった。したがって、男性に比べて、女性の方は加齢の影響が小さいと考えられる(表9)。

【表9】女性年齢と各変数の相関係数

|       | 相関係数 (r) |         |
|-------|----------|---------|
|       | ベトナム     | 台湾      |
| 身長    | -0.337** | -0.078  |
| 体重    | -0.293** | -0.105  |
| BMI   | -0.190** | -0.07   |
| ヒップ囲  | -0.158   | -0.006  |
| ウエスト囲 | -0.086   | 0.114   |
| WHR   | 0.021    | 0.181*  |
| 収縮圧   | 0.272**  | 0.281** |
| 拡張圧   | 0.031    | -0.006  |

\*5%水準で有意(両側) \*\* 1%水準で有意(両側)

## 2) 男性の年齢

男性の身体特徴に対して、年齢増加による顕著な変化はほぼみられなかったが、台湾男性の収縮圧のみ顕著に正の相関がみられた

( $r=0.166, p<0.05$ )。ベトナム男性については、加齢により身長が減少し、さらに BMI も減少した。また、統計的有意差はみられなかったものの、ベトナムのヒップ囲と WHR は増加する傾向があり、台湾男性の身長、体重、BMI、体脂肪、拡張圧は減少する傾向があった。

ベトナム男性において、加齢によるヒップ囲とウエスト囲の増加傾向は、台湾男性より強くみられた。しかし、BMI は減少した。以上のことから、ベトナム男性は加齢により、筋肉量が減少し、体脂肪量が増加することが示唆された(表10)。

【表10】男性年齢と各変数の相関係数

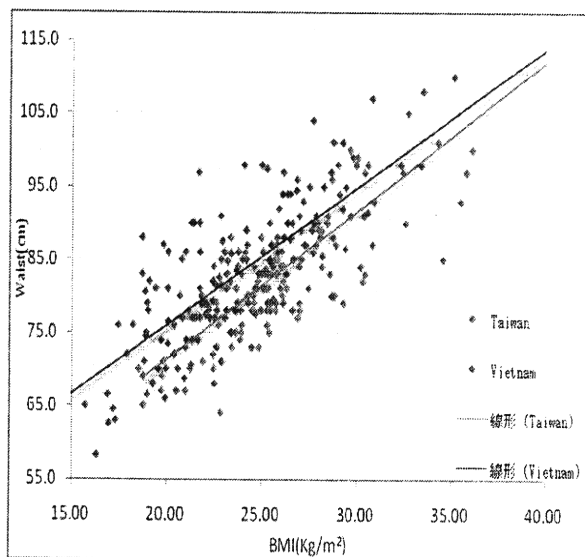
|       | 相関係数 (r) |        |
|-------|----------|--------|
|       | ベトナム     | 台湾     |
| 身長    | -0.207   | -0.096 |
| 体重    | 0.140    | -0.082 |
| BMI   | -0.229   | -0.042 |
| ヒップ囲  | 0.330    | 0.045  |
| ウエスト囲 | 0.245    | 0.091  |

|     |       |        |
|-----|-------|--------|
| WHR | 0.309 | 0.093  |
| 収縮圧 | 0.242 | 0.166* |
| 拡張圧 | 0.027 | -0.131 |

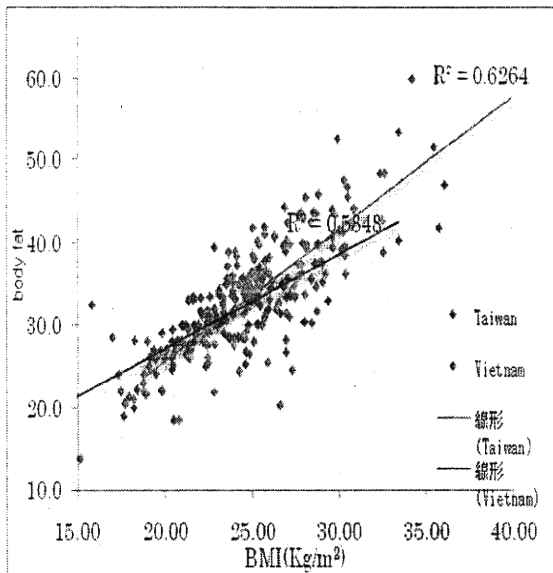
\*相関係数は5%水準で有意(両側)

## 3) 新たに糖尿病と診断された女性の BMI

図6はベトナムと台湾の新たに糖尿病と診断された女性の BMI に関する相関図である。BMI が等しい場合、アジア人は白人より体脂肪が多いと報告されている<sup>32)</sup>。本研究ではアジアの台湾とベトナムの WHR、ウエスト囲、体脂肪率と BMI を比較した。両国の女性において、BMI が増加すると、ウエスト囲と WHR も増加した。また、ウエスト囲、WHR と BMI の相関図より、ベトナム女性のウエスト囲と WHR は台湾より高いことが示された。しかし、BMI が増加すると、台湾女性の体脂肪率はベトナムより高くなった。BMI が等しい場合、ベトナム女性は台湾女性より、内臓脂肪が蓄積しやすく、メタボリックシンドロームを引き起こしやすいと示唆された(図6)。



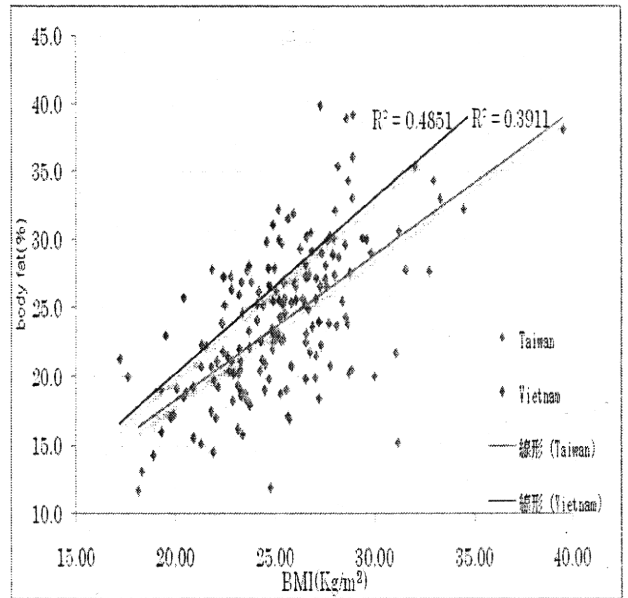
体脂肪率と BMI の相関図



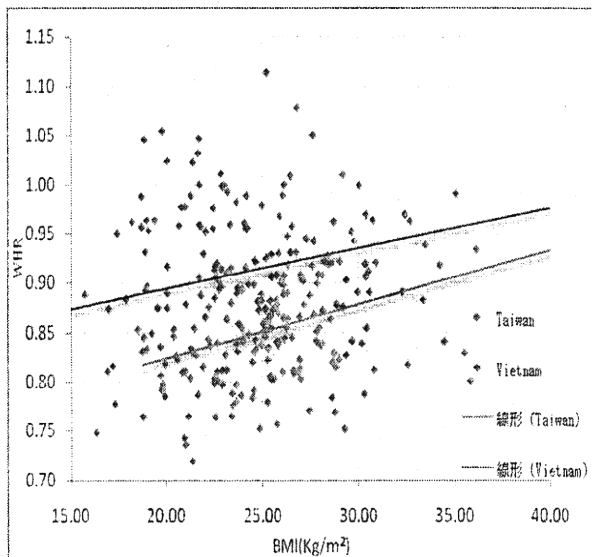
ウエスト囲と BMI の相関図

ほど、内臓脂肪型肥満になりやすいため、それによって引き起こされる合併症に注意する必要があることが示唆された(図7)。

また、BMI 20~25 の間に、ベトナム男性のウエスト囲が急速に増加していったことが目立つ。糖尿病の予防面から、ベトナム人に対して BMI カットオフ値 23 以下が適当であると考える。

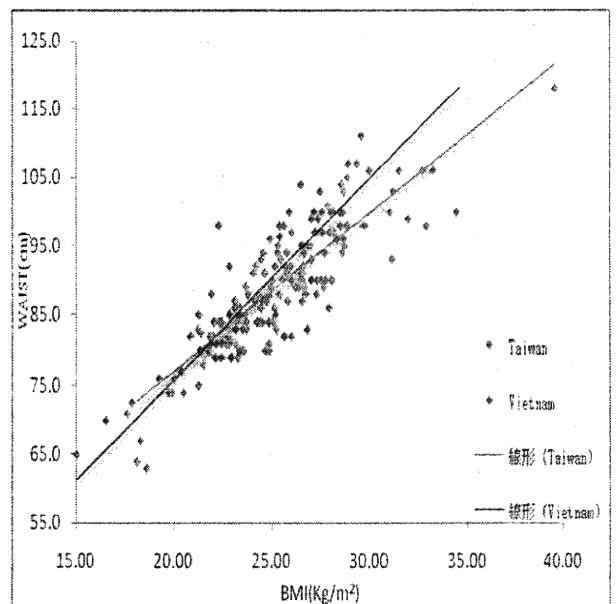


体脂肪と BMI の相関図



WHR と BMI の相関図

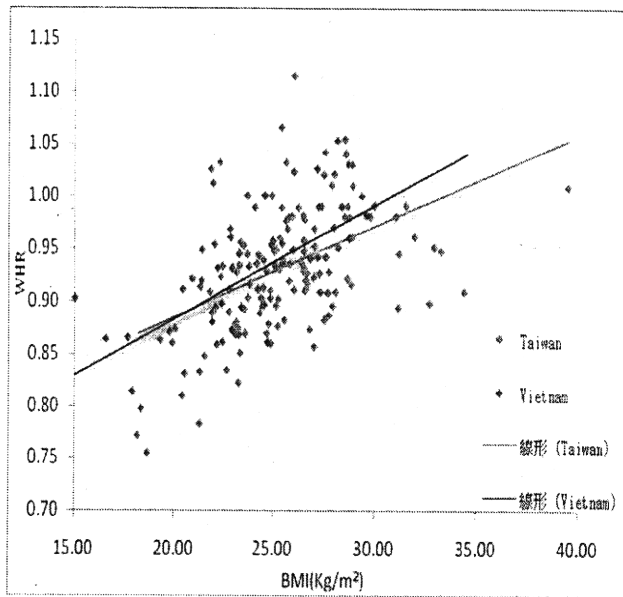
【図6】ベトナムと台湾女性の BMI に関する相関図



ウエスト囲と BMI の相関図

#### 4) 男性の BMI

図7は、ベトナムと台湾の新たに糖尿病と診断された男性の BMI に関する相関図である。両国の男性の BMI について比較した。図7より、各 BMI において、ベトナム男性は台湾男性より、体脂肪率が高いことが示された。また、どの群でも BMI が増加するとともに、ウエスト囲と WHR が増加した。BMI が 18~23 の時、台湾男性のウエスト囲と WHR はベトナム男性より高かったが、BMI が段々増加すると、ベトナム人男性の値が台湾人を上回っていった。したがって、ベトナム男性は BMI が高い



WHR と BMI の相関図

【図7】ベトナムと台湾男性のBMIに関する相関図

#### 考察

今回の研究から、同じモンゴロイド系アジア人（東ユーラシア人）でも健常人および新たに診断された糖尿病患者のBMIは、台湾人がベトナム人より高いことが示され、アジア人全てに対して糖尿病などの生活習慣病予防のためのBMI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。

糖尿病は、遺伝との関係が深い。最近確認された白人の2型糖尿病患者で、遺伝的な原因による罹患者は全体の10~20%で、生活習慣に起因する罹患者より低いという報告がなされた<sup>29)</sup>。同じ部分の遺伝子で比較したアメリカの研究では、食事改善をした被験者で糖尿病のリスクが軽減した<sup>30)</sup>。また、Qiらは、糖尿病の遺伝性素因スコアによって低、中および高群に分類し、食事調査を行った。どの群でも赤肉や加工肉など摂取が多いほど、糖尿病のリスクが高くなることを報告している。以上のことは、遺伝定期要因よりも食事の要因の影響が大きいことを示唆している。

BMI値は、肥満の簡便な判定方法の一つとしてよく用いられる。しかし、アジア人は同じBMIでも、白人より体脂肪量が多いと報告されている。また、The Decodea (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic criteria in Asia) Study Groupは、健常な成人の平均BMI

は、中国約25、日本とフィリピン約23、インド約22と報告している。これより、同じBMIカットオフ値が世界中で通用できるのかという点が疑問としてあがってくる<sup>16)</sup>。

本研究で、ベトナム女性の結果は他の先行調査と一致しているが<sup>19)</sup>、ベトナム男性のWHRは台湾より低いことが新たにわかった。それは、ベトナムにおいて予定していた人数の男性対象者を募集することが困難であったため、人数が少ないことによるバイアスがかかっている可能性があると考えている。しかし、台湾とベトナムの両国の結果からみると、アジア人は欧米人に対し低いBMI約25~27においても糖尿病が発生しやすいという、先行研究の結果と一致している。したがって、ベトナム人にとっては、さらに低いBMI値で糖尿病発症する可能性があることと示唆された。以上のことから、糖尿病の予防面から、現在用いているWHOのBMIカットオフ値より、ベトナムの22~23、台湾の約25はより適当であると考えられる。

また、両国女性のWHRを比較し、ベトナムの0.91は台湾の0.86より高いが、前者のBMIはわずか23.3であり、台湾の25.9に比べて低いことが示唆された。過剰な体脂肪、特に内臓脂肪型肥満は様々な合併症を引き起こしやすい。この高いWHRの結果は、他のベトナム相関研究とインドの先行研究における報告に一致する<sup>17-19)</sup>。Ambady R (2010)は内臓脂肪型肥満と高脂血症は南アジアの糖尿病患者特徴だと述べている<sup>11)</sup>。過剰の脂肪分解による、血液中と筋肉中の遊離脂肪酸とトリグリセリドの濃度が上がることで、グルコースの取り込みを抑制させる。また、過度の内臓脂肪は内分泌腺のように作用し、サイトカインを放出し、インスリン抵抗性や血管障害を引き起こし、心血管疾患に至る<sup>19, 21-22)</sup>。低いBMIと過剰な内臓脂肪はインスリン抵抗性の糖尿病と深く関連しており、早期発見が難しいことによって、公衆衛生としてもっと着目する必要があると考える。

先行調査により、ベトナムにおいて日常食事のタンパク質/脂肪/炭水化物の比率は15:14:71であるが<sup>17, 19)</sup>、台湾国民栄養調査から、台湾人の通常食は15:33:51である。飲食中に炭水化物を占める比率がグルコース代謝またはインスリン分泌に影響すると報告されている<sup>22)</sup>。炭水化物過剰摂取の食事により、食後血糖値とインスリン分泌は促進され、長期的にインスリン抵抗性が起こり、糖尿病など肥満相関疾患を発生する原因のひとつになると考えられている。

一方、異なる種類の炭水化物は消化吸収率、血糖上昇速度とインスリン分泌に影響を与える。そして、消化吸収率に応じて、グリセミッグインデックス(GI値)により、炭水化物を含む食物を分類された。しかし、GI値が高い食物と心血管疾患は強い関連があると報告されている<sup>22)</sup>。

白米は東南アジア諸国の伝統な主食であるが、GI値が高いことが報告されている。それで、Willett Walter 教授は血糖が上げやすい白米は砂糖と同じカテゴリに置かれ、できるだけ摂取量を減らすべきだと提唱している。しかし、林らの研究は炭水化物比が等しく、脂肪比の異なる食事を取った場合でグリセミック反応に影響すると報告していることから<sup>24-25)</sup>、白米より脂肪の方が血糖を上昇しやすいと考える。ベトナムは台湾よりGI値が高い白米を多く摂取しているため、血糖値が上がりやすい、糖尿病罹患しやすいを考えている。Yukihiko Ito(2005)は玄米、発芽玄米、白米の摂取量を比較し、インスリン分泌に影響を与えない上、玄米と発芽玄米は食後血糖値の急激上昇を予防でき効果がある。また、玄米は白米より繊維を含み、糖尿病と心筋梗塞のリスクも減少させることができると報告している。さらに、低いGI値の炭水化物を摂取することにより、2型糖尿病のリスクが下がり、in vitro においてもインスリン感受性を改善できる、他にも総コレステロール、LDL-Cと血漿トリグリセリド値が下がり、HDL-Cが上げると報告がある<sup>22,24)</sup>。以上のことから、炭水化物を主食とするアジア各国の糖尿病患者に対して、玄米は白米より健康な食品であることが示唆された。

本研究は台湾人とベトナム人の体位を比較した。同じモンゴロイド系のアジア人の新たに診断された糖尿病患者のBMIは、台湾とベトナムで異なることが示された。その違いは、遺伝的な要因よりも食事またはライフスタイルなど他の要因にあると考えており、さらに詳しい研究が必要であることが示唆された。

### 結論

今回の研究から、健常人および新たに診断された糖尿病患者のBMIは、台湾人がベトナム人より高いことが明らかとなった。これにより、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ので、糖尿病予防の面から、我々はBMIカットオフ値に対して、ベトナム人23、台湾人25を提案する。また、今回の研究から、アジア人にとって、予防のためにBMIよりもWHRかウエスト囲と一緒に合わせて検討するほうが適切かもしれないことなどが示唆された。

### 謝辞

本研究を実施するにあたって、国立台湾大学病院の黄國晉教授、元医学部長黄伯超教授、ホーチミン栄養研究所のLe Nguyen Trung Duc Son医師に御礼申し上げます。また、ご指導を頂きました山本茂教授に感謝申し上げます。

### 参考文献

1. Hilary King, Ronald E. Aubert, William H. Herman. Global Burden of Diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; September Volume 21, Number 9: 1414-1431
2. Newking 医林漫話 Retrieved 2010/6/23 (<http://blog.udn.com/wangkwo/3055445>)
3. Le Nguyen Trung Duc Son, Kaoru Kusama, and Shigeru Yamamoto. A community-based picture of type 2 diabetes mellitus in Vietnam. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2005; vol. 13, No. 1:1-5
4. 行政院衛生署 中央研究院 台湾栄養健康變遷調査 Retrieved 2010/6/21 (<http://blog.udn.com/wangkwo/3055445>)
5. WHO BMI Classification Retrieved 2010/6/22 ([http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html))
6. Tsuguhito Ota, Toshinari Takamura et al. Preobesity in World Health Organization Classification Involves the Metabolic Syndrome in Japanese. *Diabetes Care* 2002; 25(7): 1252-1253
7. P. Brunetti. The lean patient with type 2 diabetes: characteristics and therapy challenge. *Int J Clin Pract* 2007; June, 61, (Suppl. 153): 3-9
8. Gertraud Maskarinec, Andrew Grandinetti, Grace Matsuta et al. Diabetes Prevalence and Body Mass Index Differ by Ethnicity: The Multiethnic Cohort. *Ethn Dis*. 2009; 19(1): 49-55
9. Jack Wang, John C Thronton, Mary Russell, Santiago Burastero., Steven Heymsfield, and Richard N Pierson Jr. Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do whites: comparisons of anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:23-8
10. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; 363:157-63
11. Ambady Ramachandran, Ronald Ching Wan Ma, Chamukuttan Snehalatha. Diabetes in Asia. *Lancet* 2010;375:408-18
12. Kam Cheong Wong, Zhiqiang Wang. Prevalence of type 2 diabetes mellitus of Chinese population in Mainland China, Hong Kong, and Taiwan. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 73: 126-134

13. Nicola Abate, Manisha Chandalia. The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2003; 17: 39-58
14. Nicola Abatem, Manisha Chandalia. Ethnicity, type 2 diabetes & migrant Asian Indians. *Indian J Med Res* 2007; 125, March :251-258
15. Barry M Popkin. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;84:289-98
16. S.N. Wulan, K.R. Westerterp, G. Plasqui. Ethnic differences in body composition and the associated metabolic profile: A comparative study between Asians and Caucasians. *Maturitas* 2010; 65:315-319
17. Ha Huy Khoi. Changes in lipid intake of Vietnamese and relates health consequences *Proceedings of Japan Society for Lipid Nutrition* 2005; 14(1):15-26
18. L.E.N.T. Duc Son, K. Kusama, N.T.K. Hung, T.T.H. Loan, N. VanChuyen, D. Kunii, T.Sakai and S. Yamamoto. Prevalence and risk factors for diabetes in Ho Chi Minh city, Vietnam. *Diabetes UK. Diabetic Medicine* 2004; 21: 371-376
19. Le Nguyen Trung Duc Son, Tran Thi Minh Hanh, Kaoru Kusama, Daisuke Kunii, Tohru Sakai, Nguyen Thi Kim Hung, Shigeru Yamamoto. Anthropometric characteristics, dietary patterns and risk of type 2 diabetes mellitus in Vietnam. *Journal of the American College of Nutrition* 2005, 24(4): 229-234
20. Lu Qi, Jun Liang. Interactions between genetic factors that predict diabetes and dietary factors that ultimately impact on risk of diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21:31-37
21. Jean-Pierre Despres, Benoit J Arsenault, Melanie Cote, Amelie Cartier, Isabelle Lemieux Abdominal Obesity: The cholesterol of the 21st century? *Can J Cardiol* 2008;24(Suppl D):7D-12D
22. Sumit Isharwal, Anoop Misra, J.S. Wasir & Priyanka Nigam. Diet & insulin resistance: A review & Asian Indian perspective. *Indian J Med Res* 2009; 129(May): 485-499
23. Tzu-Fang Hsu, Mitsuo Kise, Ming-Fu Wang, Yukihiko Ito, Mei-Due Yang, Hiromichi Aoto, Rie Yoshihara, Jyunichi Yokoyama, Daisuke Kunii, Shigeru Yamamoto. Effect of pre-germinated brown rice on blood glucose and lipid levels in free-living patients with impaired fasting glucose of type 2 diabetes. *J Nutr Sci Vitaminol* 2008; 54: 163-168
24. David JA Jenkins, Cyril WC Kendall, Livia SA Augustin, Silvia Franceschi, Maryam Hamidi, Augustine Marchie, Alexandra L Jenkins, and Mette Axelsen. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2002;76(Suppl):266S-73S
25. Pei-Ying Lin, Bui Thi Nhung, Nguyen Cong Khan, Nobuko Sarukura, Daisuke Kunii, Tohru Sakai, Afework Kassu, Shigeru Yamamoto. Effect of Vietnamese common diet on postprandial blood glucose level in adult females. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007; 53: 247-252
26. Manisha Chandalia, Ping Lin, Thanalakshmi Seenivasan, Edward H. Livingston, Peter G. Snell, Scott M. Grundy, Nicola Abate. Insulin resistance and body fat distribution in south Asian men compared to Caucasian Men. *PLoS ONE* 2007; 2(8):e812
27. Kazue Tomisaka, Jimaima Lako, Chizuko Maruyama, Nguyen Thi Lam Anh, Do Thi Kim Lien, Ha Huy Khoi, Nguyen Van Chuyen. Dietary patterns and risk factors for type 2 diabetes mellitus in Fijian, Japanese and Vietnamese populations. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2002; 11(1):8-12
28. International Diabetes Federation, IDF Diabetes ATLAS 4<sup>th</sup>, Retrieved 2010/6/23 (<http://www.diabetesatlas.org/>)
29. Marilyn C. Cornelis, Lu Qi, Chuilin Zhang, Peter Kraft, JoAnn Manson, Tianxi Cai, David J. Hunter and Frank B. Hu. Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in U.S men and women of European Ancestry. *Ann Intern Med.* 2009; 150:541-550
30. Florez JC, Jab lonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program, *N Engl J Med* 2006; 355:241-250
31. Willett WC. The dietary pyramid: does the foundation need repair? *Am J Clin Nutr.* 1999;Mar; 69(3):572-3
32. P. Deurenberg, M. Deurenberg-Yap and S. Guricci Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obesity reviews* 202; 3:141-146

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

「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」

研究分担者 名前 稲垣 暢也 所属 京都大学大学院医学研究科

糖尿病・栄養内科学

研究要旨：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検討した。その結果、日本人健常者における糖負荷後・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た。この結果からインクレチン分泌について摂取する栄養の内容・量によって、GLP-1 分泌よりも GIP 分泌の方がより影響を受ける可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

インクレチンは食後のインスリン分泌に重要な因子であり、海外の報告では食後のインスリン分泌の 50-60%がインクレチン作用の増強によるものとされている。経口栄養摂取後のインクレチン分泌についての検討が行われているが、それらの多くは日本人とは遺伝的背景の異なる欧米人での報告である。日本人は欧米人と比較して肥満が少なく、インスリン抵抗性が弱い反面、相対的にインスリン分泌能が低いことが知られている。こうした背景をもつ日本人の摂取する栄養の内容や量の相違によって、GIP や GLP-1 の分泌がどのような影響を受けるかは報告はなされていない。

そこで本研究は、日本人健常者における

糖負荷後ならびに食事負荷後のインクレチン分泌について検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

日本人健常者 10 人（年齢：31.7±1.3 歳，BMI：23.1±0.9，HbA<sub>1c</sub>：5.12±0.0%）に対し 75g 経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)、17gOGTT および食事負荷試験(MTT)を施行した。0 分および負荷後 30 分、60 分、120 分、180 分に採血を行い、各ポイントにおける総 GIP 濃度、総 GLP-1 濃度、血糖値 (PG)、インスリン値 (IRI)、C ペプチド値 (CPR) を測定し、それぞれの曲線下面積 (AUC) を算出、比較した。



### C. 研究結果

OGTT の結果、被験者は全員正常耐糖能を有しており、糖負荷後、総 GIP 濃度、総 GLP-1 濃度はいずれも負荷前に比して有意な上昇を認めた。2 種類の OGTT の結果を比較すると、PG、IRI、CPR の曲線下面積（それぞれ AUC-PG、AUC-IRI、AUC-CPR）は、17gOGTT 後よりも 75gOGTT 後において、有意に大きかった。また 75gOGTT 後の GIP の AUC (AUC-GIP) は 17gOGTT 後の AUC-GIP よりも有意に高値であったが ( $P < 0.001$ )、GLP-1 の AUC (AUC-GLP-1) は 75gOGTT 後と 17gOGTT 後との間で有意差を認めなかった。MTT と 75gOGTT の比較では、AUC-PG、AUC-IRI、AUC-CPR および AUC-GLP-1 に関しては有意差を認めなかったが、AUC-GIP は、75gOGTT 後よりも MTT 後で有意に大きな値を示した ( $P < 0.001$ )。

### D. 考察

GIP は、インスリン分泌促進作用に加えて脂肪組織に直接作用し、脂肪蓄積に関与することが報告されている。我々の結果から、糖質量が多い食物や脂質に富んだ食事は、食後の GIP 分泌を増加させることが明らかとなった。以上から現在の飽食と欧米化した日本人の食生活は、食後の GIP 分泌増加を介して体重増加に影響する可能性がある。

### E. 結論

GLP-1 分泌よりも GIP 分泌の方が、摂取する栄養の内容・量によってより強く規

定されている可能性がある

### F. 健康危険情報

該当事項なし。

### G. 研究発表

1. Mukai, E., Fujimoto, S., Sato, H., Oneyama, C., Kominato, R., Sato, Y., Sasaki, M., Nishi, Y., Okada, M., and Inagaki, N. Exendin-4 suppresses Src activation and reactive oxygen species production in diabetic GK rat islets in an Epac-dependent manner. *Diabetes* 60:218-226, 2011
2. Yoshihara, E., Fujimoto, S., Inagaki, N., Okawa, K., Masaki, S., Yodoi, J., and Masutani, H. Disruption of TBP-2/Txnip ameliorates insulin sensitivity and secretion without affecting obesity. *Nat. Commun.* Nov. 1(8):127 doi: 10.1038/ncomms1127, 2010
3. Fujita, Y., Hosokawa, M., Fujimoto, S., Mukai, E., Abudukadier, A., Obara, A., Ogura, M., Nakamura Y., Toyoda, K., Nagashima, K., Seino, Y., and Inagaki, N. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers fasting blood glucose levels through reactive nitrogen species. *Diabetologia* 53: 1472-1481, 2010.

### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

## 研究要旨

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。

今回我々は、JMS コホート研究のデータを用いて、総コレステロールと死亡率の関連を検討した。総コレステロールのデータのある 12,241 人を対象とし、追跡期間は 11.9 年で、145,312 人年を追跡した。

160-199mg/dl を基準として、<160mg/dl、200-239mg/dl、 $\geq$ 240mg/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死亡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。

## A. 研究目的

高コレステロールが健康に良くないことはよく知られているが、低コレステロールの健康への影響についてはあまり知られていない[1-3]。低コレステロールと脳出血の関係については、日本のコホート研究が最初に報告しており[4]、その後、観察研究では、低コレステロールが脳出血、がん、自殺、外傷や非冠動脈疾患死亡との関連を報告している[6-8]。しかしながら、これまでのところ因果関係については結論が出ていない。

脂質に対する介入研究のメタアナリシスでは、動脈硬化のリスクが低い人では、脂質降下療法が死亡率の上昇と関連していた[9]。スタチンを用いた研究でも高齢者においてスタチン投与が癌の発症率を上昇させていたり[10]、二次予防の治療介入時に乳がんの発症が増えたり[11]、全癌の発症率が上昇したりしている[12]。

日本の研究者は低コレステロールと死亡率の関連につ

いては、肝疾患による死亡を除外したところ関連がなかった[13]。

コレステロールと死亡率の関連を見るために死因（脳卒中、心臓病、がん）別で検討してみた。さらに、肝疾患による死亡を除いて、コレステロールと死亡率の関連も検討した。

## B. 研究方法

### 対象者

JMS コホート研究は 1992 年に開始した全国 12 地区からなるコホート研究である。ベースラインデータは 1992-1995 年に収集した。全対象者は 12,490 人で参加率は 65%であった[13]。全対象者のうち、追跡調査への同意があり、追跡調査ができていて、総コレステロールのデータのある 12,241 人を対象とした。追跡期間は 11.9 年で、145,312 人年を追跡した。JMS コホート研究の方法についての詳細は別に記しているため省略する[14]。

## 検査データ

総コレステロールは、酵素法を用いて測定した。すべての検体はSRLで測定された。

## 交絡因子

交絡因子として、喫煙、飲酒、血圧、身長、体重、HDLコレステロールをベースラインデータから使用した。

## 追跡調査

対象者については、毎年、心血管疾患の発症に関する追跡調査を行った。総務省の許可を得て、死亡小票の閲覧により情報収集を行った。

死因の分類はICD10を用いて、出血性脳卒中 160、161、169.0、169.1、虚血性脳梗塞 163、I69.3、心筋梗塞 I21、I22、心不全 I50、とした。

## 統計解析

総コレステロールと死亡率との関連は直線関係ではないため、総コレステロールを4群 (<160mg/dl、160-199mg/dl、200-239mg/dl、 $\geq$ 240mg/dl) に分け1第2群 (160-199mg/dl) を対照群とした。死亡率についてCox比例ハザードモデルを用い、年齢調整のハザード比および多変量による調整のハザード比を計算した。多変量による調整は、年齢、喫煙、飲酒、血圧、HDLコレステロール、BMIで調整した。統計解析は、Windows版STATA/SE (STATA社、テキサス)を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

### (倫理面への配慮)

今回の検討は、JMSコホート研究の一環として行っており、JMSコホート研究としては、平成15年に自治医科大学疫学研究倫理審査委員会にて承認を得ている。また、対象者には、書面にて同意を得ている。

## C. 研究結果

欠損データのため解析対象は11,869人となった。解析から除外となった対象者の背景は解析対象者と変わりがなかった。追跡期間中に、合計で、男性635人、女性423人が死亡した。死因別でみると、肝臓疾患による死亡は肝癌と肝不全がほとんどであった。

総コレステロールの群別で総死亡に対するハザード比を、Cox比例ハザードモデルを用いて男女別に解析した。

160-199mg/dlを基準として、<160mg/dl、200-239mg/dl、 $\geq$ 240mg/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。肝臓疾患死亡を除いた場合の多変量で調整したハザード比はそれぞれ1.27(<160mg/dl、多変量で調整したハザード比は、男性ではそれぞれ、1.27(1.03-1.56)、1.10(0.89-1.36)、1.25(0.85-1.85)で、女性では、1.40(0.99-1.98)、0.92(0.72-1.17)、0.93(0.66-1.31)であった。

女性において閉経前後で総死亡のハザード比を検討したところ、閉経前では、<160mg/dlのハザード比は、0.50(0.16-1.55)、閉経後では、1.42(0.98-2.06)と閉経前後で関係が逆転していた。

癌、脳卒中、心筋梗塞の既往を除外してみても、データは同様であった。また、追跡期間のうち初めの5年間の死亡を除外しても、傾向は変わらなかった。

疾患別死亡で見た場合、脳卒中と心疾患、癌による死亡では、いずれも、<160mg/dlのハザード比は1を超えていて、そのうち癌死亡では、有意に上昇していた。

男性の脳梗塞と女性の心筋梗塞では、<160mgでは、ハザード比は1未満であったが、女性では、脳出血で3.86(1.18-112.68)、心筋梗塞を除外した心不全で5.79(1.07-31.27)であった。

## D. 考察

我々は、今回、低コレステロールと死亡率の上昇との関連を明らかにした。岡村ら[13]は、潜在的な肝臓士官が死亡率と関連していたことを報告したが、本研究では、肝臓疾患による死亡を除外しても、低コレステロールと死亡率の増加の関連は変わらなかった。脳出血、および、

心筋梗塞を除外した心不全では、低コレステロールと死亡と関連していることを示唆している。

低コレステロールと非血管疾患死亡との関連では、癌に加えて、脳卒中、心疾患でも関連を認めた。低コレステロールと脳出血との関連は、これまでの研究と同様であった[3,5]。高コレステロールと脳梗塞死亡との関連は明らかでなかったが、このことは高コレステロールに対する治療介入によりリスクが薄まるが、低コレステロールに対する治療介入を行わないことに寄るのかも知れない。

低コレステロールと心疾患死亡との関連は解釈が難しい。虚血性心疾患でない心不全でも高コレステロールと死亡率の関連が報告されている[16]。脚気心やアルコール依存症などの低栄養状態では考えられるが、低コレステロールと心不全死亡との関連についての報告は見当たらない。低コレステロールと心疾患の関連は男性より女性で強く出ていた。メタアナリシスでは、心血管疾患死亡が未症状甲状腺機能亢進症と関連しているとの報告もある[17]。

低コレステロールが癌死亡と関連していることで、低コレステロールが癌の存在を示唆する所見とされており、肝臓癌で死亡率が上昇するとの報告もある[13,15]。しかしながら、今回の検討では、肝臓疾患を除外しても低コレステロールで癌死亡の上昇が変わらなかった。このことは低コレステロールがあれば、肝臓癌だけでなく他の部位の癌も検索する必要があることを示唆している。

我々の結果は、高コレステロールと死亡率が関連しているとの過去の報告[1,3]とも異なっている。高コレステロールでのハザード比が女性では 0.93(0.67-1.30)で、高コレステロールより低コレステロールの方が注目されるべきと考える。

我々の研究の特徴は、対象地域が田舎にあるため追跡率がきわめて高いこと、死因は死亡小票により情報を得ているため、死因の正確性には疑問の余地がある。また、高コレステロールに対しては健診で異常を指摘されるため潜在的には高コレステロールの死亡への影響は低く見積もっている可能性がある。

我々の結果は、日本の田舎のデータによるため、都会

には抵抗できない可能性もある。日本の田舎では欧米に比べて冠疾患が少なく、低コレステロールの死亡に対する影響が増加している可能性もある。

日本でも高コレステロールが健康に影響することは広く知られているが、日本の田舎では、高コレステロールによるリスクはそれほど重要ではなく、却って低コレステロールの方が注目されることが重要と考える。現在、日本では、健診で LDL コレステロールと HDL コレステロールのみ測定されているが、総コレステロールの方が死亡をより予測するため健診で総コレステロールを項目として残しておく意味はある

## E. 結論

最後に、我々は心筋梗塞を除外してみても、癌、脳出血、心不全と低コレステロールの関連があった。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Niwa Y, Ishikawa S, Gottho T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Association Between Stroke and Metabolic Syndrome in a Japanese Population: Jichi Medical School (JMS) Cohort Study J Epidemiol 20(1) 62-69, 2010
2. Matsumoto M, Ishikawa S, Kayaba K, Gottho T, Nago N, Tsutsumi A, Kajii E, and the Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Risk Charts Illustrating the 10-year Risk of Myocardial Infarction among Residents of Japanese Rural Communities: The JMS Cohort Study J Epidemiol, 19(2), 94-100, 2009
3. Yoshida M, Dezaki K, Yamato S, Aoki A, Sugawara H, Toyoshima H, Ishikawa SE, Kawakami M, Nakata M, Yada T, Kakei M. Regulation of voltage-gated K<sup>+</sup> channels by glucose metabolism in pancreatic beta-cells. FEBS Lett. Jul. 583(13) 2225-30, 2009

## H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし

### 参考文献

1. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152:1490-500.
2. Epstein FH. Relationship between low cholesterol and disease. Evidence from epidemiological studies and preventive trials. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;748:482-90.
3. Iso H, Naito Y, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Takayama Y, et al. Serum total cholesterol and mortality in a Japanese population. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:961-9.
4. Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Tsujioka K, Tanigaki M, et al. Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med*. 1980;9:722-40.
5. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320:904-10.
6. Cummings P, Psaty BM. The association between cholesterol and death from injury. *Ann Intern Med*. 1994;120:848-55.
7. Lester D. Serum cholesterol levels and suicide: a meta-analysis. *Suicide Life Threat Behav*. 2002;32:333-46.
8. Epstein FH. Low serum cholesterol, cancer and other noncardiovascular disorders. *Atherosclerosis*. 1992;94:1-12.
9. Smith GD, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ*. 1993;306:1367-73.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
11. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
12. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:409-18.
13. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, et al; NIPPON DATA80 Research Group. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis*. 2007;190:216-23.
14. Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K; Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol*. 2002;12:408-17.
15. Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S; JPHC Study Group. Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts. *Int J Cancer*. 2009;125:2679-86.
16. Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, Robins SJ, Kannel WB, Levy D. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;120:2345-51.
17. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusssekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148:832-45.

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

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

研究分担者 島野 仁（筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授）

研究協力者 藤原和哉、鈴木浩明（筑波大学大学院人間総合科学研究科）

#### 研究要旨

2 型糖尿病の冠動脈 CT 適応の指標を得るべく、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。冠動脈 CT を施行した 72 名の虚血性心疾患の既往のない 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 が冠動脈病変の有無について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。

#### A. 研究目的

糖尿病患者では冠動脈疾患のリスクが高くかつ無症候性であることが多い。一方、急性心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群（ACS）の 3 分の 2 はプラークの破綻が原因とされるが、破綻したプラークは有意狭窄を有さないものも多い。

近年、非侵襲的な冠動脈病変の診断として CT coronary angiography (CTCA) が広く使用されてきている。非侵襲的に冠動脈病変の狭窄およびプラークの性状を評価可能だが、被曝量が多く、コスト的にも検査の適応が問題となる。そこで冠動脈病変、中でも冠動脈不安定プラークを有する患者を選択的に推定する方法を確立す

ることが望まれる。しかし、CTCA を使用した冠動脈不安定プラークの有無と日常臨床で利用される検査指標との関連については明らかにされていない。2 型糖尿病患者における冠動脈不安定プラークを有する患者の特徴を明らかにすることにより、急性冠症候群のリスクの高い冠動脈病変の早期発見、早期介入と予後の改善につながる可能性がある。

2 型糖尿病患者における CTCA による冠動脈狭窄および冠動脈不安定プラークの診断に関する臨床指標を明らかにし、急性冠症候群の予防に役立てることを目的として以下の研究を行った。

#### B. 研究方法

2009 年 4 月から 2010 年 11 月までに筑波大学

附属病院内分泌代謝・糖尿病内科に入院した 2 型糖尿病患者 355 症例のうち、IMT (Intima-Media Thickness) 肥厚例、心電図異常例、運動負荷心電図にて陽性所見から無症候性心筋虚血が疑われ、CTCA を施行した 72 症例について解析した。CTCA において 50%以上の狭窄病変を冠動脈病変、そのうち CT 値<50HU あるいは positive vessel remodeling を認めた場合冠動脈不安定プラークとした。頸動脈超音波検査において低輝度プラークを認める症例を頸動脈不安定プラークとした。各種臨床検査指標と冠動脈病変または冠動脈不安定プラークの有無で比較し、有意であった指標を従属変数、冠動脈病変もしくは冠動脈不安定プラークを独立変数としたロジスティック回帰分析で解析した。また、不安定プラークの個数と脂質値の関連について、共分散分析で検討した。

### C. 研究結果

患者背景を表 1 に示す。

ロジスティック回帰分析の結果、糖尿病罹病期間と max IMT、高血圧が冠動脈病変の、また L/H 比と頸動脈不安定プラークが冠動脈不安定プラークの独立した予測因子であった。max IMT $\geq$ 1.7 mm をカットオフ値に設定すると、冠動脈病変検出の感度、特異度、陽性的中率 (PPV)、陰性的中率 (NPV) はそれぞれ、88.4%、58.6%、76.0%、77.3% であり、2.0-5.0 の範囲で最も優れた指標となり L/H 比を加えても向上しなかった。冠動脈不安定プラーク に関して、頸動脈不安定プラーク陽性では、感度 66.7%、特異度 66.7%、PPV 45.2%、NPV 82.9% であったが、頸動脈不安定プラーク陽性または L/H 比 $\geq$ 4.0 とすると、冠動脈不安定プラークの感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ、81.0%、62.7%、47.2%、88.9% と向上した。

冠動脈不安定プラークの個数と血中脂質値との関連について検討すると、LDL-C 値、non-HDL-C 値、L/H 比と不安定プラークの個数

に有意な関連が認められた (表 2)。

### D. 考察

2 型糖尿病において、頸動脈病変の性状が冠動脈病変の性状を良く反映することが示された。また、頸動脈不安定プラークとともに L/H 比が独立した冠動脈不安定プラークの独立した予測因子となることがわかった。冠動脈不安定プラークを有する群は、有さない群に較べては、LDL-C、non-HDL-C、L/H 比が有意に高値であり、冠動脈不安定プラークの発症に高 LDL-C 血症が関与していることが示唆された。HDL-C については単独では冠動脈不安定プラークの有無で有意差は認められなかったが、LDL-C よりも L/H 比の方が冠動脈不安定プラークと関連が強かったことから、HDL も冠動脈病変の不安定化に関与していることが示唆された。

また、冠動脈病変や冠動脈不安定プラークの有無を頸動脈エコー所見と血清脂質値からある程度予測可能であることが明らかとなり、2 型糖尿病において、簡便かつ安全、効率的に、より冠動脈疾患のリスクが高い患者に対して、早期に厳格な介入を行うことが可能になると考えられる。

### E. 結論

冠動脈病変の不安定化には、血清脂質異常が関与している可能性が示唆された。

### F. 健康被害情報 なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Jinno Y, Nakakuki M, Sato A, Kawano H, Notsu T, Mizuguchi K, Shimano H. Cide-a and Cide-c are induced in the progression of hepatic steatosis and inhibited by eicosapentaenoic acid. PROSTAGLANDINS LEUKOTRIENES AND ESSENTIAL FATTY ACIDS 83(2): 75-81, 2010 Aug
2. Kodama S, Horikawa C, Anasako Y,

- Saito K, Hirasawa R, Ibe Y, Yachi Y, Asumi M, Shimano H, Yamada N, Sone H. Comparison between Fasting and Post-Load Glucose Values as a Continuous Risk Factor for Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *DIABETES* 59(Suppl.): A298-A298, 2010 Jun
3. Izumida Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Nishi M, Yamada T, Kubota M, Kumagai M, Ota K, Takase A, Igarashi M, Sekiya M, Izuka Y, Kageyama H, Shioda S, Itaka K, Kataoka K, Nijima A, Katagiri H, Oka Y, Osuga JI, Yamada N, Shimano H, Ohashi K, Kadowaki T. Hepato-Vagal Nerve Pathway Switches Energy Source from Carbohydrate to Fat during Fasting. *DIABETES* 59(Suppl.): A420-A420, 2010 Jun
4. Watanabe M, Takahashi A, Shimano H, Hara H, Sugita S, Nakamagoe K, Tamaoka A. Thunderclap headache without hypertension in a patient with pheochromocytoma. *J Headache Pain.* 11(5):441-4, 2010 Oct (2010 Jul 13. [Epub ahead of print])
5. Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb.* 17(6): 601-609, 2010 Jun 30.
6. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Mar 5. 11(5): 817-828
7. Yamamoto T, Watanabe K, Inoue N, Nakagawa Y, Ishigaki N, Matsuzaka T, Takeuchi Y, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Suzuki H, Yahagi N, Gotoda T, Yamada N, Shimano H. Protein kinase C $\beta$  mediates hepatic induction of sterol regulatory element-binding protein-1c by insulin. *J Lipid Res.* 51(7): 1859-70, 2010 Jul.
8. Takeuchi Y, Yahagi N, Izumida Y, Nishi M, Kubota M, Teraoka Y, Yamamoto T, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sekiya M, Izuka Y, Ohashi K, Osuga JI, Gotoda T, Ishibashi S, Itaka K, Kataoka K, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, Shimano H. Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit. *J Biol Chem.* 2010 Feb 9. 285(15): 11681-11691
2. 学会発表
1. 藤原和哉, 大崎芳典, 久芳素子, 小林和人, 矢藤繁, 高橋昭光, 鈴木浩明, 島野仁: 糖尿病性足壊疽を契機に家族性高コレステロール血症(FH)が疑われた一例. 第47回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2010
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



表1. 患者背景

|  | 不安定プラークなし<br>n = 51 | 不安定プラークあり<br>n = 21 |
|--|---------------------|---------------------|
| Age (years)                            | 61 ± 11             | 65 ± 10             |
| Male/female                            | 23/28               | 17/4**              |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )               | 25.8 ± 5.1          | 25.3 ± 3.8          |
| Duration of diabetes (years)           | 7.0 (1.0-7.0)       | 14.0 (4.5-21.0)     |
| Hypertension (%)                       | 55%                 | 81%                 |
| Metabolic syndrome                     | 61%                 | 65%                 |
| Systolic blood pressure (mmHg)         | 136.8 ± 17.7        | 134.2 ± 17.9        |
| Diastolic blood pressure (mmHg)        | 79.5 ± 10.5         | 73.9 ± 12.1         |
| current smoking (%)                    | 41%                 | 57%                 |
| family history of CAD (%)              | 24%                 | 14%                 |
| retinopathy (%)                        | 31%                 | 43%                 |
| nephropathy (%)                        | 37%                 | 52%                 |
| neuropathy (%)                         | 57%                 | 62%                 |
| HbA1c (%)                              | 9.5 ± 1.9           | 9.5 ± 2.1           |
| Fasting plasma glucose (mg/dl)         | 169 ± 58            | 150 ± 36            |
| Total cholesterol (mg/dl)              | 197 ± 45.6          | 215 ± 62.3          |
| LDL cholesterol (mg/dl)                | 116 ± 32.2          | 141 ± 50.4*         |
| HDL cholesterol (mg/dl)                | 49.9 ± 22.5         | 42.7 ± 11.2         |
| Non-HDL cholesterol (mg/dl)            | 144 ± 35            | 172 ± 62*           |
| LDL-C/HDL-C ratio                      | 2.59 ± 1.02         | 3.51 ± 1.49*        |
| Triglycerides (mg/dl)                  | 152 ± 76.2          | 157 ± 70.3          |
| White cell count (x10 <sup>9</sup> /L) | 6.7 ± 1.8           | 7.2 ± 1.6           |
| C-reactive protein (mg/dl)             | 0.12 (0.09-0.19)    | 0.10(0.07-0.21)     |
| eGFR                                   | 83.9 ± 36.0         | 80.7 ± 21.3         |
| statin (%)                             | 37%                 | 52%                 |
| RAS inhibitors (%)                     | 35%                 | 47%                 |
| aspirin (%)                            | 14%                 | 24%                 |
| mean CIMT (mm)                         | 0.90 (0.80-1.30)    | 1.40 (1.05-2.35)**  |
| Max IMT (mm)                           | 2.10 (1.20-2.90)    | 3.00 (2.30-3.60)**  |
| vulnerable carotid plaque              | 33%                 | 67%*                |

\*p<0.05, \*\*p<0.01

表2. 不安定プラークの数と各脂質検査との関連

|                             | VP 0<br>n=51  | VP 1<br>n=6   | VP 2<br>n=6   | VP 3<br>n=9   | p value |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|
| Total cholesterol (mg/dl)   | 190 (177-203) | 203 (164-241) | 220 (181-260) | 232 (199-265) | 0.11    |
| LDL cholesterol (mg/dl)     | 112 (102-123) | 126 (109-172) | 141 (109-172) | 157 (131-183) | 0.02    |
| non-HDL cholesterol (mg/dl) | 143 (131-154) | 152 (119-186) | 172 (138-206) | 194 (165-222) | 0.01    |
| HDL cholesterol (mg/dl)     | 48 (43-52)    | 50 (37-63)    | 48 (35-61)    | 39 (27-50)    | 0.43    |
| L/H ratio                   | 2.6 (2.3-2.9) | 2.6 (1.8-2.4) | 3.2 (2.4-4.1) | 4.2 (3.5-4.9) | < 0.01  |
| Triglycerides (mg/dl)       | 150 (129-171) | 133 (73-193)  | 158 (97-219)  | 182 (131-233) | 0.6     |

初期動脈硬化病変におよぼすアポB48の関与

分担研究者 山下静也 大阪大学医学部附属病院 循環器内科 病院教授

**研究要旨** 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、内膜中膜厚（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は中性脂肪と強い相関を示し、腹囲等とも相関を示した。全症例でアポ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。一方、非肥満群においても中性脂肪は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受け、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。

共同研究者

大阪大学保健センター 西田誠

一般的な危険因子の評価の他、アポB48はCLEIA法を用いて測定を行った。

A 研究目的

生活習慣の改善による初期動脈硬化の予防は、虚血性心疾患、脳梗塞等の発症抑制につながる予防疫学上の重要な課題である。一般健診において、血圧、コレステロール、血糖などの動脈硬化危険因子が評価されるが、これらの旧来の危険因子のみで、動脈硬化の程度が規定されているわけではない。

最近我々が世界に先駆けて測定法を開発したアポB48は外因性リポ蛋白のマーカーであり、生活習慣との関連が予想される。さらにアポB48は、動脈硬化の新たなリスクとして注目される食後高脂血症のマーカーでもある。そこで、本研究では、アポB48が初期動脈硬化にどのように関連するかを調べ、究極的にはアポB48を減少させる治療法を開発し、動脈硬化疾患の予防をめざすものである。

B 研究方法

大阪大学保健センターで健診を行った内服加療をうけていない健常男性242例（40-59歳）を対象とした。初期動脈硬化の指標としては、薬剤の介入試験の結果評価にも広く用いられるようになっている頸動脈エコーによる最大（Max）内中膜肥厚（IMT）および平均（Mean）IMTを測定した。尚、IMTの測定誤差を少なくするため、一人の技師が検査を行った。

（倫理面への配慮）

大阪大学の倫理委員会の承認を得た研究であり、健診外項目の測定および健診データの研究利用について書面で各人の承諾を得ている。

C 研究結果

表1に対象者のデータを示す。健常人のため、各危険因子の平均値は正常範囲内であった。アポB48は年齢、LDL-C、血糖との相関は認めなかったが、BMI、腹囲、TC、TG、HDL-Cと有意な正相関関係を認めた。特にTGとの相関は $r=0.82$ の強い相関であった（表2）。次にアポB48を含む脂質マーカーとIMTとの関連をみたところ、LDL-Cがと有意な相関を示したがアポB48はIMTとの有意な相関は認めなかった（表3）。

アポB48は全体で見るとIMTとの関連がなかったため、対象群の層別化を行った。その結果、非肥満群においてアポB48は $r=0.221$ と弱いながらもIMTと有意な相関を示した。またこの群でもTGはIMTと有意な相関を示さなかった（表4）。

さらに生活習慣とアポB48の関連をみると、喫煙および飲酒の多い者が、アポB48濃度が高くなる傾向を認めた。（図1）

表1 対象者のデータ

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| Age, y                 | 42.2±9.6  |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> | 23.5±3.2  |
| Waist, cm              | 82.4±8.7  |
| Max IMT, mm            | 0.98±0.49 |
| mean IMT, mm           | 0.72±0.20 |
| SBP, mmHg              | 118±14    |
| DBP, mmHg              | 78±11     |
| TC, mg/dl              | 198±30    |
| TG, mg/dl              | 115±72    |
| HDL-C, mg/dl           | 57±13     |
| LDL-C, mg/dl           | 125±27    |
| FPG, mg/dl             | 88±9      |
| HbA1c, %               | 5.0±0.4   |

表2 アポ B48 と他の危険因子の相関

| Risks | B48           |                   |
|-------|---------------|-------------------|
|       | r             | p                 |
| Age   | -0.06         | 0.333             |
| BMI   | <b>0.226</b>  | <b>0.0002</b>     |
| Waist | <b>0.238</b>  | <b>&lt;0.0001</b> |
| IRI   | <b>0.311</b>  | <b>&lt;0.0001</b> |
| TC    | <b>0.213</b>  | <b>0.0005</b>     |
| TG    | <b>0.821</b>  | <b>&lt;0.0001</b> |
| HDL-C | <b>-0.218</b> | <b>0.0004</b>     |
| LDL-C | 0.025         | 0.693             |
| Glc   | 0.007         | 0.906             |

表3 IMT と脂質マーカーの相関

| Marker   | Max IMT      |              | Mean IMT     |              |
|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|          | r            | p            | r            | p            |
| Apo B-48 | 0.158        | 0.114        | 0.142        | 0.114        |
| TG       | 0.145        | 0.125        | 0.162        | 0.085        |
| LDL-C    | <b>0.238</b> | <b>0.011</b> | <b>0.199</b> | <b>0.034</b> |

考察

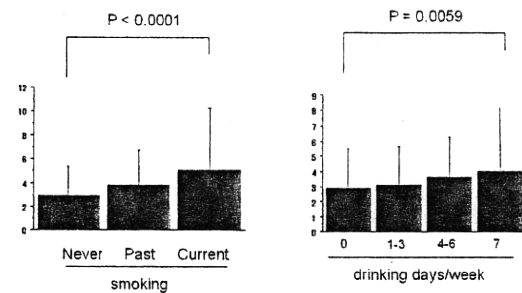
D 腸管から吸収された脂質は、カイロミクロンで運搬される。カイロミクロンはLPLの作用で、カイロミクロンレムナントなり肝臓へ取り込まれる。この外因性リポ蛋白に特異的なアポタンパクがアポ B48 である。一方肝臓から分泌される VLDL, VLDL から産生される IDL, LDL は内因性のリポ蛋白であり、アポ B100 が存在する。アポ B48 とアポ B100 は長らく区別して測定することが困難であったが、我々はその測定法を開発し、食後高脂血症のマーカーになることを示した(J Lipid Res 44:1256, 2003)。今回、さらに初期動脈硬化の評価にも有用である可能性を示した。

本研究で、非肥満者でのみアポ B48 が IMT と相関を示した理由については、肥満者では、VLDL の分泌が多く、内因性リポ蛋白の

表4 非肥満者における IMT と脂質マーカーの相関

| Marker   | Max IMT      |              | Mean IMT     |              |
|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|          | r            | p            | r            | p            |
| Apo B-48 | <b>0.221</b> | <b>0.046</b> | 0.187        | 0.096        |
| TG       | 0.172        | 0.125        | 0.180        | 0.111        |
| LDL-C    | <b>0.308</b> | <b>0.005</b> | <b>0.243</b> | <b>0.029</b> |

図1 アポ B48 と喫煙および飲酒の関連



影響が強くなるためと考える。またアポ B48 と非常に強い相関のある中性脂肪が相関を示さなかったのは、動脈硬化との関連が示唆されている食後高脂血症にアポ B48 が関連しているためと考える。

喫煙や飲酒でアポ B48 が増加する傾向については、タバコやアルコールの直接作用であるのか、そのライフスタイルに伴う食生活の違いなのかさらなる検討が必要である。

結論

アポ B48 濃度は、生活習慣の影響を受け、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。従ってアポ B48 の測定は初期動脈硬化の予防に有用なものになる可能性がある。

健康危険情報  
なし

F 研究発表

1. 論文発表  
現在投稿準備中

G 2. 学会発表

第75回日本循環器学会(2011)  
\*抄録は公表されているが、  
震災のため発表は2011年8月

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  
H 3. その他 なし