

表4 BMIが25kg/m²以上のB・C型肝炎とNAFLD

	HBV-L	HBV-H	HCV-H	NAFLD	HBV-H vs HBV-L	HCV-H vs HBV-L	NAFLD vs HBV-L
	(n=19)	(n=16)	(n=36)	(n=17)			
Age	40[22 - 69]	53[40 - 73]	59[30 - 77]	54[20 - 80]	0.08	<0.001	N.S.
BMI	22.3[16.8 - 24.4]	26.4[25.1 - 31.6]	27.7[25.1 - 40.5]	24.5[19.8 - 29.3]	-	-	-
Sex: M/F	9/10	13/3	19/17	10/7	0.073	N.S.	N.S.
DM: yes/no	2/17	2/14	3/33	5/12	N.S.	N.S.	N.S.
Ferritin (ng/mL)	82[20 - 168]	146[12.2 - 621]	139[4 - 877]	176[20 - 1954]	N.S.	<0.05	<0.005
AST (IU/L)	48[16 - 195]	36[24 - 351]	43[15 - 168]	38[23 - 124]	N.S.	N.S.	N.S.
ALT (IU/L)	77[11 - 390]	44.5[25 - 501]	54.5[18 - 310]	49[33 - 182]	N.S.	N.S.	N.S.
γ-GTP (IU/L)	49[12 - 140]	49[19 - 259]	45.5[15 - 364]	54[29 - 221]	N.S.	N.S.	<0.05
Plt (x10 ⁴ /μL)	21.0[9.7 - 38.5]	16.6[12 - 26.1]	16.5[7.1 - 30.7]	20.4[10.5 - 34.3]	N.S.	0.05	N.S.
Total cholesterol (mg/dL)	220[177 - 245]	186[134 - 267]	177[126 - 254]	206[140 - 286]	<0.05	<0.0001	N.S.
Triglyceride (mg/dL)	73[29 - 260]	132[59 - 201]	124[49 - 813]	174[68 - 287]	<0.05	N.S.	<0.001
IRI (μU/mL)	3.0[1.6 - 3.0]	9.2[8.7 - 10.8]	13.5[4.7 - 54.7]	10[5.4 - 18.9]	<0.05	<0.001	<0.005
Glucose (mg/dL)	95[78 - 104]	100[86 - 177]	108[81 - 298]	102[94 - 161]	<0.05	<0.0005	<0.005
HbA1c (%)	5.0[4.7 - 7.1]	5.45[5 - 6.5]	5.2[4.4 - 12]	5.5[4.9 - 8]	N.S.	N.S.	N.S.
HOMA	0.7[0.3 - 0.7]	2.4[2.3 - 2.6]	3.5[1.4 - 34.2]	2.8[1.4 - 4.5]	<0.05	<0.001	<0.005
F: 0/1/2/3/4	2/6/11/0/0	1/4/5/6/0	0/16/6/10/4	8/5/1/3/0	N.S.	N.S.	<0.05
A: 0/1/2/3	0/8/10/1	0/9/7/0	0/17/11/8	8/3/6/0	N.S.	N.S.	<0.05
I: 0/1/2/3/4	13/2/2/1	6/3/2/4/1	21/8/5/2/0	6/6/4/1/0	<0.05	N.S.	N.S.
Steatosis:					N.S.	<0.05	<0.005
mild	19	14	29	7			
moderate	0	2	7	7			
severe	0	0	0	3			

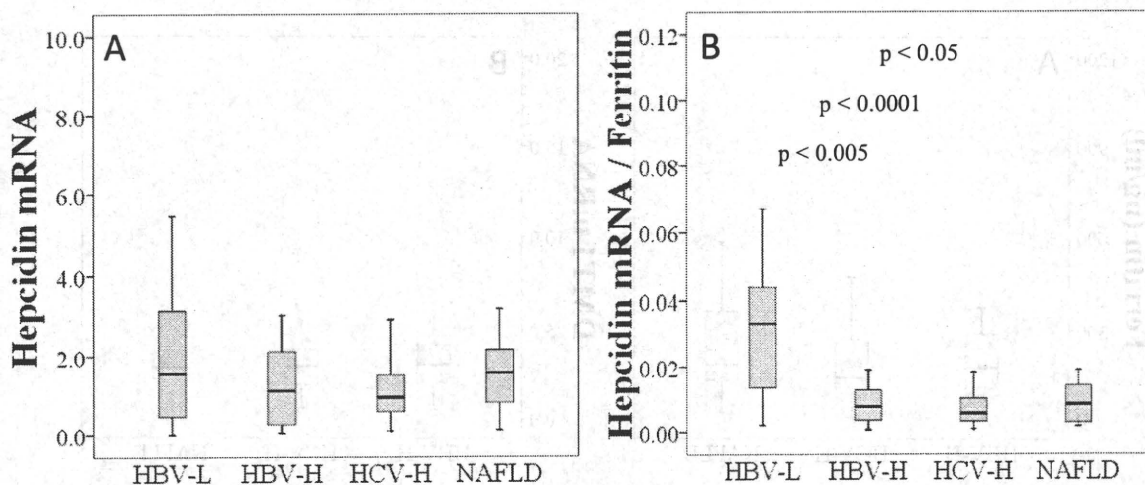


図4 Hepcidin mRNAレベル (BMIが25kg/m²以上)

表5 Hepcidin mRNA関連因子 (BMIが $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上)

	r	univariate	multivariate
Age	0.102	N.S.	-
BMI	0.038	N.S.	-
F score	0.132	N.S.	-
A score	0.004	N.S.	-
Steatosis	-0.090	N.S.	-
Iron score	0.453	< 0.0005	N.S.
ferritin	0.493	< 0.00005	< 0.05
AST	-0.104	N.S.	-
ALT	-0.153	N.S.	-
γ -GTP	0.088	N.S.	-
Plt	-0.002	N.S.	-
T-Chol	0.137	N.S.	-
TG	-0.003	N.S.	-
IRI	-0.093	N.S.	-
FPG	-0.200	N.S.	-
HbA1c	-0.243	N.S.	-
HOMA	-0.116	N.S.	-
HFE2 mRNA	-0.019	N.S.	-
TFR2 mRNA	0.460	< 0.0005	N.S.
TMPRSS6 mRNA	0.054	N.S.	-
BMP6 mRNA	0.416	< 0.005	N.S.
BMPRI1 mRNA	-0.179	N.S.	-
DMT1 mRNA	0.474	< 0.0005	< 0.005
FPN mRNA	0.219	N.S.	-
HFE mRNA	0.131	N.S.	-
TFRC mRNA	-0.059	N.S.	-

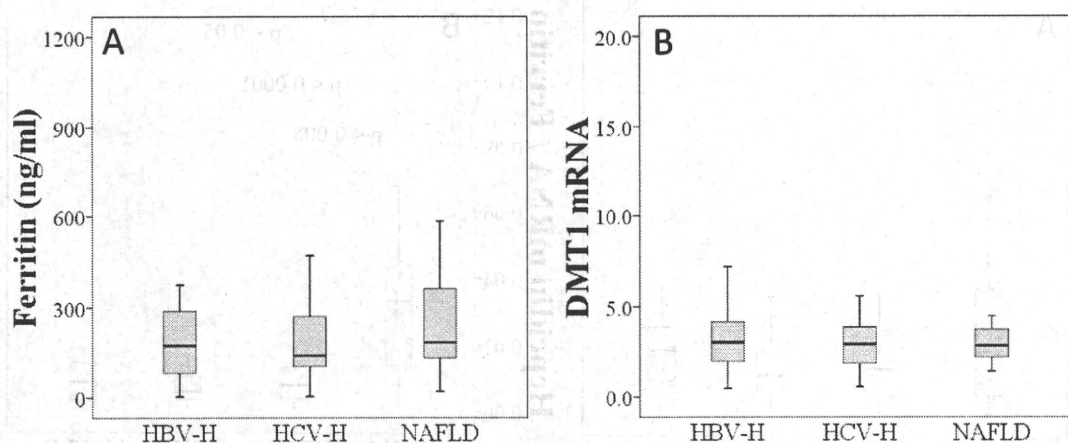


図5 血清フェリチンとDMT1 mRNAレベル (BMIが $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上)

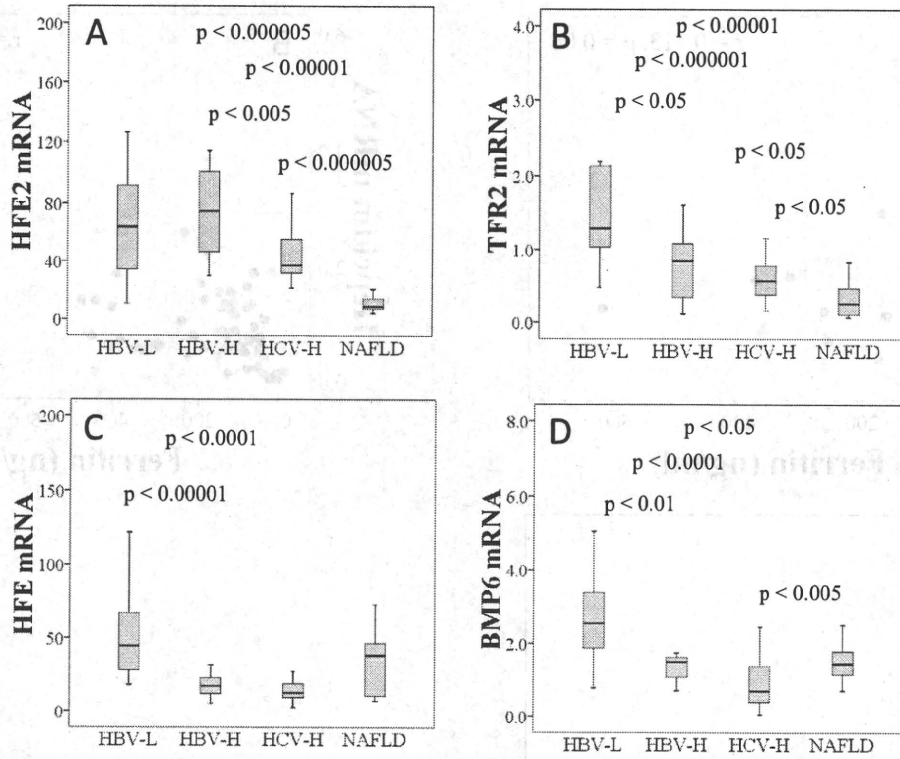


図6 Hepcidin合成関連分子の発現レベル (BMIが $\geq 25\text{kg/m}^2$ 以上)

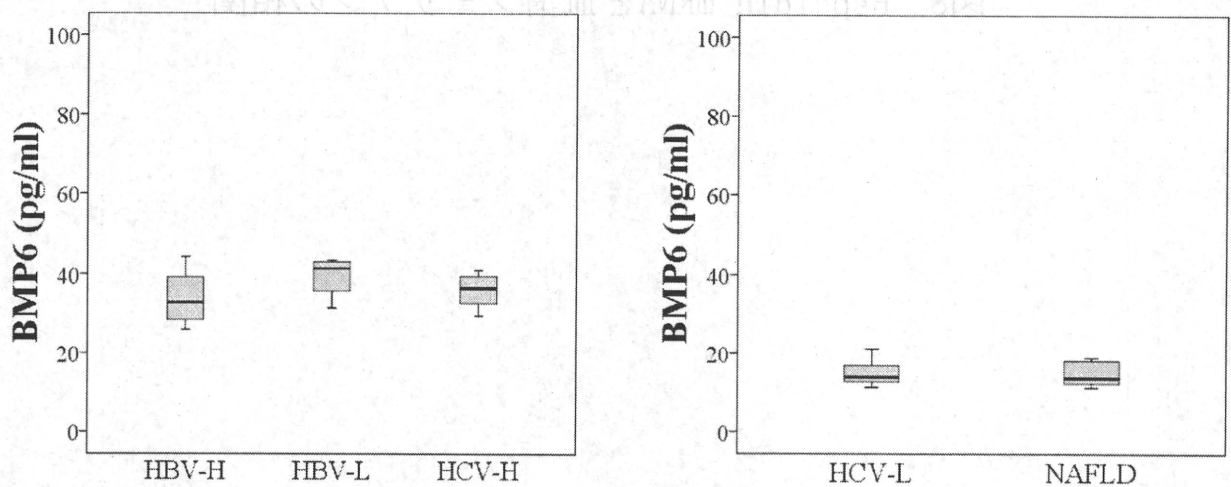


図7 血清BMP6値 (pg/ml) n=81

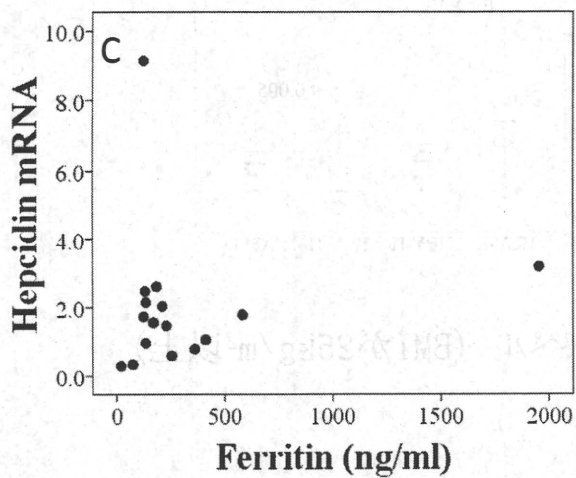
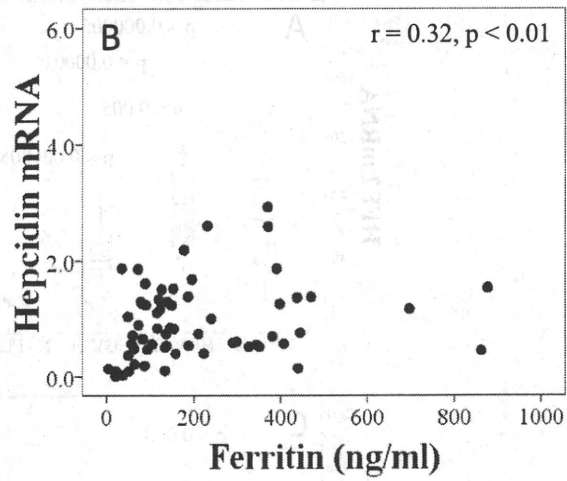
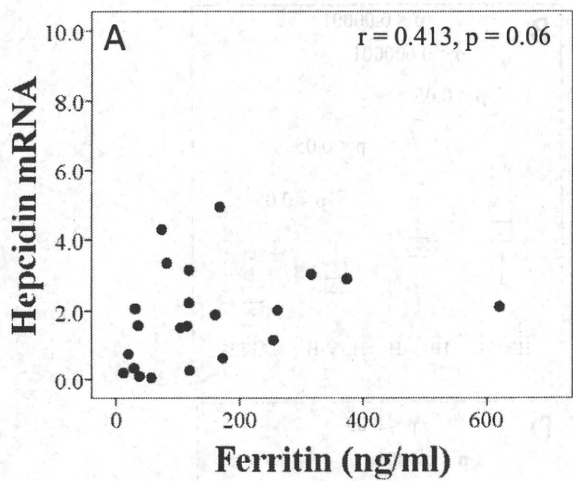


図8 Hepcidin mRNAと血清フェリチンの相関

HCV coreアミノ酸置換が代謝要因に及ぼす影響

研究分担者 熊田 博光 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 分院長

研究要旨： Ribavirin 併用療法難治要因である HCV-1b core aa70/91 置換が代謝要因・肝病態に及ぼす影響について検討した。多変量解析で Core aa70 置換は脂質/糖代謝要因・*IL28B* 遺伝子多型と関連していた。更に、Core aa70 置換は肝病態(肝線維化進行度・肝癌)に関与し、特に多変量解析で Ribavirin 併用療法 non-SVR 例からの肝発癌にも関与していた。Core アミノ酸置換は代謝・宿主要因と関連しながら肝病態に影響している可能性が臨床的に示された。

A. 研究目的

当院では HCV-1b core aa70/91 置換[aa70 の Arg70(Wild)から Gln70/His70(Mutant)への置換と、aa91 の Leu91(Wild)から Met91(Mutant)への置換]が

Peginterferon/Ribavirin 併用療法難治要因であることを報告してきたが、今回は Core aa70/91 置換が代謝・宿主要因と肝病態(肝線維化進行度・肝発癌)に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

(検討 1)Core aa70/91 置換が肝病態(肝線維化進行度・肝癌)に及ぼす影響を検討した。特に、24～48 週間の十分量の Ribavirin 併用療法で non-SVR であった HCV-1b の 352 例を対象として肝発癌に寄与する要因を 18 個の因子を用いて多変量解析で検討した(multivariate Cox proportional hazard model)。(検討 2)HCV-1b で Core アミノ酸

置換を評価された 2,220 例から Core aa70/91 置換と関連する代謝・宿主要因を 17 個の因子を用いて多変量解析で検討した(multiple logistic regression analysis)。Core region はダイレクトシーケンス法でアミノ酸配列を決定した。

(倫理面の配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新 GCP に遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

(検討 1)単変量解析で Core aa70(Mutant)又は aa91(Mutant)の頻度は、年齢が高くなるとう昇し($P<0.001$)、肝病態が進行すると

上昇していた(P<0.001)。更に、Ribavirin 併用療法 non-SVR 例からの肝発癌に寄与する要因は、単変量解析で Core aa70(Mutant),Core aa91(Wild),ISDR 変異数(2 個以上)が有意差を示し、多変量解析では Core aa70(Mutant)(HR5.5,P=0.040)のみが独立要因として抽出された。

(検討 2)Core aa70(Mutant)と関連する要因を多変量解析で検討すると、*IL28B* 遺伝子多型(rs8099917 non-TT)(OR6.4,P<0.001)が独立要因として抽出された。また、*IL28B* 遺伝子多型を除外した代謝要因のみで Core aa70(Mutant)と関連する要因を検討すると、中性脂肪(≥ 100 mg/dl)(OR1.6,P=0.001),LDL-C(< 85 mg/dl)(OR1.4,P=0.037),空腹時血糖(≥ 126 mg/dl)(OR1.8,P=0.042)という脂質/糖代謝要因が独立要因として抽出された。糖尿病合併例を除外した検討においても HOMA-IR 値が高くなると Core aa70(Mutant)の頻度が上昇する傾向が単変量解析で確認された(P=0.072)。

D. 考察

トランスジェニック・マウスによる動物実験では HCV core 蛋白による肝細胞脂肪化・インスリン抵抗性といった脂質/糖代謝への影響やそれらを介した肝発癌への影響が報告されてきた。当施設の検討は、このような基礎的な検討を臨床面から支持する成績であるといえる。特に、脂質/糖代謝・肝発癌に寄与する要因としてウイルス要因の Core アミノ酸置換が抽出されたことは HCV の肝病態への直接的な関与を示唆する重要な成績であるといえる。

今回、Core aa70 置換は脂質/糖代謝要因・*IL28B* 遺伝子多型と関連しながら肝病態に密接に影響している可能性が示された。更に、従来 IFN 単独療法施行例からの肝発癌に Core aa70・aa91 置換が関与することを当施設では報告してきたが、今回の検討でより強力な抗 HCV 療法の Ribavirin 併用療法においても Core aa70 置換が肝発癌に関与する可能性が示唆されたことは、Core アミノ酸置換の肝発癌への影響を考察する上で重要な結果であると思われる。

この様に、RBV 併用療法難治要因の Core アミノ酸置換と *IL28B* 遺伝子多型の関連や、Core アミノ酸置換の脂質/糖代謝要因への影響を解析することが将来の新規抗 HCV 療法の開発と肝癌抑制を目指した新規治療の開発につながるとと思われる。

E. 結論

(検討 1)Core aa70 置換は肝病態に関与し、特に Ribavirin 併用療法 non-SVR 例からの肝発癌においても関与する可能性が示唆された。(検討 2)Core aa70 置換は脂質/糖代謝要因・*IL28B* 遺伝子多型と関連する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

今回の研究内容については特になし。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, Kumada H. Influence of

amino-acid polymorphism in the core protein on progression of liver disease in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 2010;82:41-48.

2) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients. *Am J Med* 2010;123:951-956.

3) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;52:421-429.

4) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon, and ribavirin. *J Med Virol* 2010;82:575-582.

5) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M,

Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near *IL28B* gene affect viral dynamics during telaprevir, peginterferon and ribavirin. *Intervirology* 2010 (in press).

6) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Chayama K, Kamatani N, Nakamura Y, Miyakawa Y, Kumada H. Influence of *ITPA* polymorphism on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated IFN, ribavirin and telaprevir. *Hepatology* 2010 (in press).

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

今回の研究内容については特になし。

研究分担報告書

C型肝炎ウイルス持続感染における心筋障害の可能性の検討

研究分担者 林 純 九州大学大学院感染環境医学、九州大学病院総合診療科、教授

研究要旨： 近年、C型肝炎ウイルス（HCV）と心筋炎や心筋症などの心筋疾患との関連が報告されている。今回、心筋障害の鋭敏なマーカーであるヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)を用いて、HCV感染における心筋障害の影響について検討したので報告する。心疾患を指摘されることがないHCV感染患者99例（HCV感染群；男性49例、女性50例、平均年齢 58.4 ± 5.4 才）を、性、年齢をマッチさせた対照198例（対照群；男性98例、女性100例）と比較し解析を行った。HCV感染群は、対照群に比べ、NT-proBNP値が有意に高値であった（中央値（25th-75th）HCV感染群：46.0（23.2-106.0）、対照群：36.5（20.0-59.6）、 $p < 0.05$ ）。心疾患の存在が疑われるNT-proBNP ≥ 125 pg/mlを認めたのは、HCV感染群では18例(20%)であり、対照群0.6%に比べ有意に高率であった。HCV感染群内での比較では、NT-proBNP ≥ 125 pg/ml群(n=18)は、NT-proBNP < 125 pg/ml群(n=81)に比べ、有意にBMI、中性脂肪値が低く、収縮期血圧、HDL-C、HCV RNA量が高値であった。多重ロジスティック回帰分析にて、NT-proBNP ≥ 125 pg/mlに影響を及ぼす変数として、HCV感染の有無とBMI値が抽出された。また、HCV感染群におけるNT-proBNPに及ぼす因子については、多重ロジスティック回帰分析にて収縮期血圧値、中性脂肪値、HCV RNA量が抽出された。以上より、HCV持続感染は、NT-proBNP上昇に影響を及ぼし、心筋障害をきたす可能性が示唆された。

研究協力者

岡田享子 九州大学病院 総合診療科
古庄憲浩 九州大学病院 総合診療科
澤山泰典 九州大学病院 総合診療科

どの肝外疾患を引き起こす可能性が報告されている。特に心筋炎などの心筋障害性疾患は、心電図や心臓超音波検査が正常でも存在し、生検以外の方法での診断が困難とされてきた。ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）は、心筋細胞で合成され、その分泌は心筋細胞の壁応力の増加とともに亢

A. 目的

C型肝炎ウイルス（HCV）持続感染は、心筋症、心筋炎などの心疾患や脳血管疾患な

進し、心筋ストレスマーカーに位置づけられており、心筋疾患の診断と予後に有用とされている。

以上より、今回の本研究の目的は、C型肝炎ウイルス (HCV) 持続感染における心筋障害の可能性についてNT-proBNPを用いて検討した。

B. 研究方法

対象は、当院受診者のうち、C型慢性肝炎患者99例 (HCV感染群; 男性49例、女性50例、平均年齢 58.4 ± 5.4 才) と、性、年齢をマッチさせた対照198例 (対照群; 男性98例、女性100例) を比較し解析を行った。

対象の除外基準は、血液生化学的、肝組織学的に肝硬変、C型慢性肝炎以外の缶疾患、心疾患の既往、甲状腺機能亢進および低下症、悪性腫瘍の合併とした。

血液検査項目として、血計、一般生化学検査項目に加えて、NT-proBNPを測定した。HCV感染群では、HCVRNA量、ジェノタイプを測定した。また、C型慢性肝炎群では、全例肝生検を試行し、staging, gradingの評価を行った。

頸動脈超音波検査は7.5MHzプローブでアロカSSD (アロカ、東京) を用いた。背臥位の患者の左右総頸動脈の内膜中膜複合体厚 (IMT) を頸動脈分岐部から頭側へ2cm、2.5cmと3.0cmの3点での範囲を観察し6点平均のIMTを測定した。

各患者の血液検体は、絶食12時間後に採取した。

血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、中性脂肪値を酵素法で測定し、

LDLコレステロール値をFriedewald法で算出した。

HCV RNAはアンプリコア法で測定した。

(倫理面の配慮)

各患者に書面によるインフォームドコンセント得た。臨床試験は九州大学病院の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 臨床背景 (表1)

HCV感染群99例は、対照群198例と比べ、年齢、性別、BMI、血圧、高血圧の病歴、頸動脈IMT値において、有意な差を認めなかったが、糖尿病、脂質異常症の有病率が有意に低率であった。

表1. 臨床背景

	HCV感染群 99例	対照群 198例	P値
年齢, 歳	58.4 ± 5.4	58.5 ± 11.2	0.926
男性, n(%)	49 (49.4)	94 (47.4)	0.387
BMI, kg/m ²	23.4 ± 3.3	23.6 ± 3.7	0.705
血圧, mmHg			
収縮期	127.2 ± 17.4	126.0 ± 16.9	0.585
拡張期	76.9 ± 12.1	76.8 ± 12.4	0.904
病歴			
高血圧	37 (37.4)	88 (44.4)	0.343
糖尿病	21 (21.2)	88 (43.4)	<0.001
脂質異常症	27 (27.3)	94 (47.5)	0.001
頸動脈IMT, mm	0.69 ± 0.09	0.70 ± 0.17	0.682

Data represents as the mean value \pm SD or number (%) of patients.

2. 血液検査成績 (表2)

HCV感染群は、対照群と比べ、空腹時血糖値、HbA1c、総コレステロール値、LDLコレステロール値、中性脂肪値が有意に低く、ALT値が有意に高値であった。

表2. 血液検査成績

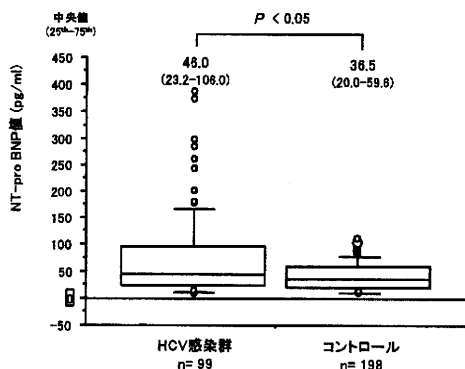
	HCV感染群 99例 平均±SD	対照群 198例 平均±SD	P値
血糖関連検査			
FPG, mg/dL	95.2 ± 14.4	107.8 ± 29.3	< 0.001
IRI, μU/ml	9.2 ± 5.6	9.5 ± 6.9	0.688
HbA1c, % (JDS)	5.3 ± 0.5	6.0 ± 1.1	< 0.001
HOMA-R*	2.2 ± 1.4	2.6 ± 1.9	0.703
血清脂質, mg/dL			
TC	176.9 ± 33.6	200.4 ± 39.0	< 0.001
LDL-C	104.7 ± 28.7	127.6 ± 39.1	< 0.01
HDL-C	52.2 ± 14.4	54.5 ± 18.8	0.284
TG	100.2 ± 41.5	128.2 ± 81.5	< 0.01
肝炎関連検査			
ALT, U/L	41.3 ± 28.4	19.8 ± 10.1	< 0.05
γ-GTP, U/L	36.3 ± 19.7	24.5 ± 12.9	0.052
HCV RNA, IU/ml	2749.5 ± 3348.8	-	

HOMA-R: homeostasis model assessment of insulin resistance.

3. NT-proBNP 値の比較

HCV 感染群は、対照群に比べ、NT-proBNP 値が有意に高値であった（中央値（25th-75th）HCV 感染群：46.0 (23.2-106.0)、対照群：36.5 (20.0-59.6), $p < 0.05$ ）（図1）。

図1. HCV感染群と対照群のNT-proBNP値の比較



また、心負荷があるとされる NT-proBNP ≥ 55 pg/ml を認めたのは、HCV 感染群では 39 例(43.3%)であり、対照群 45 例(25.0%)に比べ有意に高率であった(オッズ比: 1.81、95%信頼区間: 1.06-3.08、 $p < 0.05$)。加えて、心疾患の存在が疑われるとされる NT-proBNP ≥ 125 pg/ml を認めたのは、HCV 感染群では 18 例(20%)であり、対照群 1 例(0.6%)に比べ有意に高率であった(オッズ比: 37.8、95%信頼区

間: 4.93-286.9、 $p < 0.05$) (図2)。

図2. HCV感染群と対照群のNT-proBNP値の比較

・NT-pro BNP値 ≥ 55 pg/ml: 心負荷あり

	総数	NT-pro BNP値 ≥ 55 pg/ml		オッズ比	95%CI	P値
		人数	%			
HCV感染群	99	39	43.3	1.81	1.06-3.08	$P < 0.05$
コントロール	198	45	25.0			

・NT-pro BNP値 ≥ 125 pg/ml: 心疾患の存在が疑われる

	総数	NT-pro BNP値 ≥ 125 pg/ml		オッズ比	95%CI	P値
		人数	%			
HCV感染群	99	18	20.0	37.8	4.93-286.9	$P < 0.05$
コントロール	198	1	0.6			

4. HCV 感染群内での比較(1) (表3)

NT-proBNP ≥ 125 pg/ml 群(n=18)は、NT-proBNP < 125 pg/ml 群(n=81)に比べ、有意に BMI が低値であり、収縮期血圧が有意に高値であった。

表3. HCV感染群内での比較(1)

	NT-pro BNP値		P値
	≥ 125 pg/ml 18例	< 125 pg/ml 81例	
年齢, 歳	59.4 ± 5.6	58.1 ± 5.4	0.357
男性, n(%)	9 (50.0)	39 (48.1)	0.887
BMI, kg/m ²	21.8 ± 3.2	23.7 ± 3.2	0.043
血圧, mmHg			
収縮期	134.6 ± 19.4	125.6 ± 16.6	0.047
拡張期	76.9 ± 13.5	77.0 ± 11.9	0.981
病歴			
高血圧	8 (44.4)	27 (33.3)	0.372
糖尿病	3 (16.7)	18 (22.2)	0.802
脂質異常症	3 (16.7)	20 (24.7)	0.466
頸動脈 IMT, mm	0.68 ± 0.07	0.69 ± 0.10	0.843

Data represents as the mean value ± SD or number (%) of patients.

5. HCV 感染群内での比較(2) (表4)

血糖関連項目では、NT-proBNP ≥ 125 pg/ml 群と NT-proBNP < 125 pg/ml 群では有意差を認めなかった。一方、血清脂質では、NT-proBNP ≥ 125 pg/ml 群は NT-proBNP < 125 pg/ml 群に比べ、有意に HDL コレステロール値は高値であり、中性脂肪値は低値であった。

表4. HCV感染群内での比較(2)

	NT-pro BNP値		P値
	≥125pg/ml 18例	<125pg/ml 81例	
血糖関連検査			
FPG, mg/dL	96.8 ± 12.2	94.8 ± 14.9	0.608
IRI, μU/ml	7.6 ± 4.7	9.5 ± 5.7	0.191
HbA1c, % (JDS)	5.1 ± 0.5	5.3 ± 0.5	0.381
HOMA-R*	1.8 ± 1.1	2.3 ± 1.4	0.197
血清脂質, mg/dL			
TC	175.1 ± 31.8	177.3 ± 34.1	0.799
LDL-C	100.6 ± 30.9	105.6 ± 28.3	0.506
HDL-C	58.6 ± 12.4	50.8 ± 14.5	0.037
TG	79.6 ± 18.9	104.7 ± 43.8	0.019

Data represents as the mean value ± SD. HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

6. HCV感染群内での比較(3) (表5)

肝炎関連検査では、NT-proBNP≥125pg/ml群とNT-proBNP<125pg/ml群では、ALT値、γ-GTP値、血小板数、及びserotype, staging, gradingにおいて、有意な差をみとめなかったが、NT-proBNP≥125pg/ml群は、NT-proBNP<125pg/ml群にくらべ、有意にHCVRNA量が高値であった。

表5. HCV感染群内での比較(3)

	NT-pro BNP値		P値
	≥125pg/ml 18例	<125pg/ml 81例	
肝炎関連検査			
ALT, U/L	42.9 ± 19.67	41.5 ± 29.1	0.87
γ-GTP, IU/L	52.2 ± 14.4	54.5 ± 16.8	0.64
血小板, 10 ⁴ /μl	15.4 ± 4.4	16.9 ± 5.2	0.259
HCV RNA, KIU/ml	4132.5 ± 5115.2	2442.2 ± 2766.1	<0.05
Serotype 1.n (%)	15 (83.3)	65 (80.2)	0.783
Staging F3.n (%)	3 (16.7)	14 (17.3)	0.554
Grading A3.n (%)	1 (5.6)	1(3.7)	0.898

Data represents as the mean value ± SD or number (%) of patients.

7. NT-proBNPに及ぼす因子の検討(表6)

多重ロジスティック回帰分析にて、NT-proBNP≥125pg/mlに影響を及ぼす変数として、HCV感染とBMI値が抽出された (HCV感染: 調整オッズ比 18.6、95%信頼区間 2.40-144.08、 $p=0.005$; BMI: 調整オッズ比 1.3、95%信頼区間 1.05-1.52、

$p=0.013$)。

表6. NT-proBNPに及ぼす因子の検討

Variables	多重ロジスティック回帰分析		
	adjusted odds ratio†	95% CI	p-value
HCV感染(有/無)	18.6	2.40 - 144.08	0.005
BMI (mg/dl)	1.3	1.05 - 1.52	0.013

†説明変数として、HCV感染(有/無)に加え、単変量解析にて $P<0.05$ であった変数(BMI, HOMA, 収縮期血圧, FPG, TC, HDL)を用いた。

8. HCV感染群におけるNT-proBNPに及ぼす因子の検討(表7)

HCV感染群におけるNT-proBNP≥125pg/mlに及ぼす因子については、多重ロジスティック回帰分析にて収縮期血圧値、中性脂肪値、HCVRNA量が抽出された。(収縮期血圧: 調整オッズ比 0.96、95%信頼区間 0.93-0.99、 $p=0.018$; 中性脂肪: 調整オッズ比 1.03、95%信頼区間 1.01-1.05、 $p=0.013$; HCVRNA: 調整オッズ比 1.00、95%信頼区間 1.00-1.00、 $p=0.032$)。

表7. HCV感染群におけるNT-proBNPに及ぼす因子の検討

Variables	多重ロジスティック回帰分析		
	adjusted odds ratio†	95% CI	p-value
収縮期血圧 (mmHg)	0.96	0.93-0.99	0.018
中性脂肪 (mg/dl)	1.03	1.01-1.05	0.008
HCV RNA (KIU/mL)	1.00	1.00-1.00	0.032

†説明変数として、単変量解析にて $P<0.05$ であった変数(BMI, 収縮期血圧, FPG, TG, HDL, HCV-RNA)を用いた。

結果のまとめ

1. HCV感染群は、対照群と比べ、糖尿病、脂質異常症の罹患率が低く、NT-proBNP値

が有意に高値であった ($p < 0.05$)。

2. 心疾患の存在が疑われるNT-proBNP $\geq 125\text{pg/ml}$ を認めたのは、HCV感染群では20%であり、対照群0.6%に比べ有意に高率であった ($p < 0.05$)。

3. 多重ロジスティック回帰分析にて、NT-proBNP $\geq 125\text{pg/ml}$ に影響を及ぼす変数として、HCV感染とBMI値が抽出された。

4. 多重ロジスティック回帰分析にて、HCV感染群内におけるproBNP $\geq 125\text{pg/ml}$ に及ぼす因子については、収縮期血圧値、中性脂肪値、HCVRNA量が抽出された。

考察

以前より、HCV感染と肝外疾患、すなわち、混合型クリオグロブリン血症、晩発性皮膚ポルフィリン症などとの関連が広く知られていたが、近年、HCV感染と心筋炎、心筋症との関連が報告されてきている。実際、心筋炎、心筋症で死亡したC型肝炎患者らの剖検にて、心筋細胞からHCVRNAが検出されていることも報告されている。一般に、心筋炎は、エンテロウイルス、特にコクサッキーBウイルス等のウイルス感染により発症する。臨床症状は、心筋障害部位が小範囲であれば軽度であるが、広範囲に及ぶと心不全、のちに拡張型心筋症となり致命的とされている。しかしながら、心筋炎は心電図や心臓超音波検査が正常もしくは非特異的所見を示すことが多く、侵襲的検査である心臓生検以外での診断が困難とされている。

NT-proBNPは、心筋細胞で合成され、心筋細胞の壁応力の増加とともに亢進するため、虚血性心疾患等の心筋疾患の診断と予後に

有用とされているが、心筋炎や心筋症においても、スクリーニング検査として有用ではないかと考えられてきている。

今回、HCV感染例が対象例に比べ、NT-proBNP値が有意に高値であることが示され、心疾患の存在が示唆されるNT-proBNP $\geq 125\text{pg/ml}$ をきたす因子として、HCV感染が抽出された。このことは、HCV感染は、肝臓内での持続感染のみならず、心筋内での持続感染の結果生じたものではないかと考えられる。一般に肝内でのHCV持続感染の臨床経過は、一連の増悪と寛解を呈し、最終的に肝硬変、肝不全、肝臓癌と進展する特徴がある。心臓でのHCV持続感染の経過も、心筋内への慢性感染ののち、一部が心筋の線維化をきたし、またその一部が拡張型心筋症や肥大型心筋症へと進展する可能性が考えられている。

心筋疾患の重症度に影響を及ぼす因子としては、IL-1、IL-2、TNF- α などのサイトカインが重要な因子と考えられており、今後は、インターフェロン治療前後でのNT-proBNP値の推移を検討する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J, Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C, World Journal of Gastroenterology, 2010;16(35):4400-4409.
- 2) Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Taniai H, Otaguro S, Kainuma M, Murata M, Sawayama Y, Hayashi J, Excellent superiority and specificity of COBAS

TaqMan HCV assay in an early viral kinetic change during pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin treatment, BMC Gastroenterology, 2010;10:38.

- 3) 林 純、古庄憲浩、村田昌之、ウイルス肝炎の予防のあり方、臨床とウイルス, 2010;38(4):277-283.
- 4) 林 純、古庄憲浩、C型肝炎ウイルスの疫学的・臨床的研究、福岡医学雑誌, 2010;101(3):46-52.
- 5) 古庄憲浩、林 純、B型急性肝炎に対する核酸アナログ製剤の適応, Expert Opinion on Hepatitis B, 2010;8:10-13.
- 6) 林 純、B型肝炎も STI, 臨床研修プラクティス, 2010;7(2):70-71.

2. 学会発表

- 1) 古庄憲浩、永樂順三、豊田一弘、小川栄一、池崎裕昭、居原毅、林 武生、貝沼茂三郎、村田昌之、林 純。C型慢性肝炎（CH-C）におけるヘリコバクター・ピロリ（HP）感染と除菌療法の功績 第80回日本感染症学会西日本地方会学術集会 松山市 2010年
- 2) 岡田享子、古庄憲浩、金本陽子、永淵正法、林 純。10年間の追跡調査による沖縄県八重山地区における糖尿病の有病率及び危険因子に関する検討 第48回日本糖尿病学会九州地方会大分 2010年
- 3) 澤山泰典、大西八郎、貝沼茂三郎、古庄憲浩、林 純。閉塞性睡眠時無呼吸症候群におけるインスリン抵抗性と動脈硬化との関連 第48回日本糖尿病学会九州地方会大分2010年
- 4) 古庄憲浩、豊田一弘、小川栄一、居原毅、池崎裕昭、林 武生、古賀恒久、迎 はる、貝沼茂三郎、村田昌之、林 純。塩酸ラロキシフェン併用は閉経後女性C型慢性肝炎におけるPEG-

IFNα2a・RBV療法の効果を上げる日本消化器関連学会週間 横浜 2010年

- 5) Hayashi T, Furusyo N, Kajiwara E, Nakamuta M, Maruyama T, Takahashi K, Nomura H, Sato T, Tanabe Y, Koto K, Azuma K, Shimoda S, Domen K, Sakai H, Hayashi J. The efficacy of pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C patients with a history of hepatocellular carcinoma. IDSA 48th ANNUAL MEETING Vancouver 2010
- 6) Eiraku K, Furusyo N, Ihara T, Ikezaki H, Mukae H, Hayashi T, Koga T, Toyoda K, Murata M, Hayashi J. Chronic infection of Helicobacter pylori among pre-school age children: A Project of the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). IDSA 48th ANNUAL MEETING Vancouver 2010
- 7) Kainuma M, Furusyo N, Murata M, Toyoda K, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Eiraku K, Hayashi J. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C patients with persistently normal ALT. IDSA 48th ANNUAL MEETING Vancouver 2010
- 8) Murata M, Furusyo N, Kajiwara E, Nakamuta M, Maruyama T, Takahashi K, Nomura H, Sato T, Tanabe Y, Koto K, Azuma K, Domen K, Sakai H, Hayashi J. Insulin resistance is

- associated with the virological response to pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy of Japanese patients with genotype 1 chronic hepatitis C but is not associated with genotype 2. IDSA 48th ANNUAL MEETING Vancouver 2010
- 9) Furusyo N, Murata M, Ogawa E, Toyoda K, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Koga T, Kainuma M, Hayashi J. Ribavirin concentration in the later stages of 48-week pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin treatment is useful for predicting the virological response of chronic hepatitis C patients. IDSA 48th ANNUAL MEETING Vancouver 2010
- 10) Unno M, Furusyo N, Ihara T, Koga T, Ohnishi H, Sawayama Y, Hayashi J. An association of visceral fat area by bioelectrical impedance analysis (BIA) with metabolic syndrome (MetS) : Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS) 第42回日本動脈硬化学会総会 2010年
- 11) Okada K, Furusyo N, Sawayama Y, Murata M, Kainuma M, Hayashi J. A hypertriglyceridemic state increases the high-sensitivity C-reactive protein of men with normal glucose tolerance 第42回日本動脈硬化学会総会 2010年
- 12) Murata M, Furusyo N, Sawayama Y, Hayashi J. Analysis for metabolic abnormalities associated with the highly active antiretroviral therapy (HAART) in Japanese patients with human immunodeficiency virus (HIV) 第42回日本動脈硬化学会総会 2010年
- 13) Sawayama Y, Koga T, Ohnishi H, Maeda S, Furusyo N, Hayashi J. Low-dose Pravastatin Plus Ezetimibe versus Standard-dose Pravastatin: The effect of the Carotid Atherosclerosis of patients with Hypercholesterolemia 第42回日本動脈硬化学会総会 2010年
- 14) 古庄憲浩、貝沼茂三郎、迎 はる、海野麻美、小川栄一、前田晋至、村田昌之、三瀨忠道、林 純. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンα (PEG-IFNα) ・リバビリン (RBV) 併用療法における漢方薬 (四逆湯類) の併用効果について 第61回日本東洋医学会学術総会 2010年
- 15) Okada K, Furusyo N, Sawayama Y, Kanamoto Y, Murata M, Hayashi J. Prevalence and risk factors for diabetes: A ten year follow-up study of the Yaeyama district of Okinawa 78th (European atherosclerosis society) congress Hamburg Germany, 2010
- 16) 古庄憲浩、林 純. 一般住民検診における生活習慣病の現状 福岡市内科医学会学術講演会 福岡 2010年
- 17) 古庄憲浩、梶原英二、中牟田誠、丸山俊博、高橋和弘、野村秀幸、佐藤武顕、田邊雄一、古藤和浩、東 晃一、下野淳哉、下田慎治、道免和文、境浩徳、

林 純. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンα (PEG-IFNa) ・リバビリン (RBV) 併用療法の副作用の検討 第46回日本肝臓学会総会 山形
2010年

けるヘリコバクター・ピロリ感染の血清ペプシノ
ンと上部消化器病変の検討 第1回日本病院総
診療医学会学術総会

- 18) 貝沼茂三郎、古庄憲浩、迎 はる、古賀恒久、小川栄一、豊田一弘、村田昌之、林 純. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンα (PEG-IFNa) ・リバビリン (RBV) 併用療法における漢方薬 (四逆湯類) の併用効果について 第46回日本肝臓学会総会 山形
2010年
- 19) 古庄憲浩、居原毅、海野麻美、古賀恒久、永樂順三、迎 はる、貝沼茂三郎、村田昌之、澤山泰典、林 純. C型慢性肝炎に対するウイルス療法におけるウイルス血症モニタリングの検討 第84回日本感染症学会総会 京都
2010年
- 20) 居原毅、古庄憲浩、古賀恒久、大西八郎、迎はる、海野麻美、永樂訓三、貝沼茂三郎、村田昌之、澤山泰典、林 純. 沖縄県石垣市一般検診におけるパルボウイルスB19感染症の疫学調査 第84回日本感染症学会総会 京都
2010年
- 21) 大西八郎、澤山泰典、古庄憲浩、前田晋至、林 純. 末梢動脈閉塞症の危険因子と有病率および頸動脈硬化症との関連：九州・沖縄疫学研究(KOPS) 第1回日本病院総合診療医学会学術総会 福岡 2010年

豊田一弘、古庄憲浩、村田昌之、武岡宏明、大西八郎、澤山泰典、林 純. 沖縄県石垣市一般住民にお

研究分担報告書

C型慢性肝炎症例における肥満度の変化と
代謝データの改善についての検討

研究分担者 石坂 信和 大阪医科大学内科学講座内科学III・教授

研究要旨：

肥満とそれに伴うインスリン抵抗性の亢進は、血圧上昇や糖・脂質代謝障害につながり、高血圧、動脈硬化性疾患、糖尿病などの生活習慣病の発症リスクを増加する。慢性C型肝炎症例では、非肝炎症例に比較して中性脂肪やLDLコレステロールが低値をとることが多いが、インスリン抵抗性は増加しており、動脈硬化性疾患の発症率も非肝炎症例に比較して低くはない。一般的には、肥満の改善は、インスリン感受性の回復や糖・脂質データの改善につながるということが知られている。慢性C型肝炎などの慢性肝疾患の進展にも肥満や生活習慣が関係するという報告が最近見られるようになってきている。しかしながら、慢性C型肝炎症例におけるインスリン抵抗性の発症機序は、非肝炎症例とは異なる点があり、インスリン抵抗性改善の目的のために、慢性C型肝炎症例では、より厳しい肥満対策が求められるのか、あるいは、逆に肥満解消がインスリン抵抗性の改善につながりにくいのであれば、栄養学的な観点から、減量はむしろ望ましくないのかについての基礎的なデータは乏しいといえる。本研究では、慢性C型肝炎症例の健診受診者のデータを解析し、体重やウエスト周囲径の変化が非肝炎症例と同程度に、脂質データ、インスリン抵抗性、トランスアミナーゼ、rGTPの変化に反映されるかどうかについての検討をおこなった。その結果、減量により、慢性C型肝炎症例においても非肝炎症例と同程度インスリン抵抗性、中性脂肪、rGTPが改善すること、一方、慢性C型肝炎症例では、非肝炎症例とは逆に、減量やウエスト周囲径の減少により、HDLコレステロールが減少することが明らかになった。

A.研究目的

慢性C型肝炎症例において、インスリン抵抗性が亢進していることが知られている。一方、肝炎症例では、非肝炎症例に比較して肥満者の頻度はむしろ低く、また血清中性脂肪値が低いなど、メタボリックシンド

ロームの表現型については、明らかになりにくい印象がある。このことは、慢性C型肝炎症例が、メタボリックシンドロームとしての表現型にとぼしい、「かくれインスリン抵抗性」の状態である可能性がある。しかしながら、慢性C型肝炎では、肝脂肪化

の合併が高率であること、肥満やインスリン抵抗性が慢性C型肝炎の治療反応性や発癌にも関連していること、などが明らかになっていることから、肥満対策は非肝炎症例に同様重要課題であるといえる。一方、体重やウエスト周囲径の変化が、インスリン抵抗性やGOT、GPT、rGTPなどの肝臓関係データの変化に反映される程度に、慢性C型肝炎症例と非肝炎症例の間で差があるかどうか、についての報告はない。実際、特定健診においても、肝炎の有無によって、異なる肥満対策の指針が示されているわけではない。しかしながら、慢性肝炎症例においては、不必要な減量や、それにとまなう低栄養を回避するためにも、この点についての検討が必要であると考えられる。そこで、今回の検討では、2年連続で健診を受診した症例のデータを解析し、慢性C型肝炎症例、および非肝炎症例におけるBMIおよびウエスト周囲径の経年変化率と、インスリン抵抗性、糖・脂質代謝関連パラメータ、および肝機能関連データの経年変化率との関連について比較検討を行う。

B.研究方法

2004年1月から2009年12月に、人間ドックを2年連続で受診した4391名(男性2863名、女性1528名)のうち、HCVコア蛋白についての検査が施行された症例3852名(男性2541名、女性1311名)を対象として、BMI、ウエスト周囲径の経年変化率がインスリン抵抗性などの変化率との関連について比較検討した。

変化率についての標記

各パラメータの変化率を(「2回目受診時の

値」-「初回受診時の値」)/「初回受診時の値」×100(%)で求め、以下の表記とした。なお、ウエスト周囲径の変化率は、肝炎症例、非肝炎症例のいずれにおいても、BMIの変化率に比較して各パラメータの変化率に反映される度合いが少ないため、本報告書においては、BMIの変化率を中心に結果を記載する。

BMIの変化率 %dBMI

ウエスト周囲径の変化率
%dWC

中性脂肪の変化率 %dTG

HDL-Cの変化率 %dHDL-C

LDL-Cの変化率 %dLDL-C

GOTの変化率 %dGOT

GPTの変化率 %dGPT

rGTPの変化率 %dGGT

HOMA-IRの変化率 %dHOMA

(倫理面への配慮)

本研究は、三井記念病院と東京大学医学部、大阪医科大学の共同研究プロジェクトであるが、いずれの施設においても、倫理委員会の承諾を得ており、個人情報の取り扱いにも細心の注意を払っている。

C.研究結果

対象症例

2年連続受診症例のうち、HCVコア蛋白(抗原)陽性の慢性C型肝炎症例は33症例、陰性症例は、3819症例であり、2回の受診間の平均間隔は376±66日であった。平均年齢は非肝炎症例の60±10歳に比較し、C型肝炎症例の平均年齢は66±11歳と有意に高かったが、男性の頻度はそれぞれ67%、

66%と差がなかった。

C型肝炎症例では、非肝炎症例に比較して、BMI が低値で(肝炎/非肝炎：26±2/23±3kg/m²)あったが、ウエスト周囲径には差がなかった。中性脂肪は低値(肝炎/非肝炎：90±29/118±83mg/dL)、HOMA-IR が高値(肝炎/非肝炎：2.8±2.4/1.7±1.3)、GPT が高値(肝炎/非肝炎：66±41/23±9U/L)、rGTP が高値(肝炎/非肝炎：70±58/46±66U/L)であった(表 1)。

単年度における BMI と各パラメータの関連

各パラメータの BMI との関連を散布図で示した。中性脂肪、HOMA-IR、GOT、GPT は肝炎症例、非肝炎症例ともに、BMI と正の相関を、また、HDL コレステロールは、BMI と負の相関を示していた。BMI と HOMA-IR の間には、肝炎症例(R=0.65)、非肝炎症例(R=0.49)ともに中等度の相関を認めた。

2年間の BMI のパーセント変化率(%dBMI) と各パラメータの変化率の関連

次に、BMI のパーセント変化率(%dBMI)と各パラメータの変化率について検討した。その結果、%dBMI は、中性脂肪、LDL コレステロール、HOMA-IR、GOT、GPT のパーセント変化率と正の相関を認め、回帰直線の傾きに、肝炎症例、非肝炎症例で大きな差を認めなかった。すなわち、10%の BMI の増加(減少)は肝炎症例では 29%の、非肝炎症例では 30%の HOMA-IR の増加(減少)に反映される可能性があることが明らかになった。また、同様に 10%の BMI

の増加(減少)は肝炎症例では 21%の、非肝炎症例では 30%の rGTP の増加(減少)に反映される可能性があることが明らかになった。HDL コレステロールは肝炎症例と非肝炎症例で BMI の変化の反映の方向が異なり、+10%の BMI の変化は肝炎症例では+10%HDL コレステロールの変化に、非肝炎症例では-6%HDL コレステロールの低下(増加)につながっていた。

D. 考察

今年度は、昨年度に引き続き、BMI の増加に伴い、2年連続で健診を受診した症例のデータを解析し、BMI の変化やウエスト周囲径の変化の、肝機能関連データ、インスリン抵抗性指数 HOMA-IR、および、脂質データの変化への反映に、C型肝炎の有無が影響を与えるかどうかについて検討した。検討対象の期間を昨年度より延長することで、HCV コア蛋白(抗原)陽性の慢性C型肝炎症例を 33 症例、本検討にエントリーできた。

本研究では、C型肝炎の有無にかかわらず、BMI の減少(増加)が、肝機能(GOT、GPT、rGTP)、中性脂肪、LDL コレステロールの低下(増加)に反映されること、10%の BMI の増減の程度がインスリン抵抗性指数の増減に与える影響は肝炎の有無にかかわらず、約 30%であることが明らかになった。これらのことより、健診受診者においては、慢性C型肝炎においても、インスリン抵抗性、脂質代謝、肝機能の正常化のためには、適切な体重コントロールが必要であること、その効果は、(HDL コレステロール以外は)おおむね非肝炎者と同等であること、また

逆に、体重の増加は、これらのパラメータを好ましくない方向に変化させる可能性があると考えられた。

E. 結論

慢性 C 型肝炎症例においても、インスリン抵抗性、肝機能の維持の観点から、非肝炎症例同様、体重のコントロールと肥満予防が重要であることが示された。しかし、以下の点については今後の研究で解決されなければならないと考えられる。

(1) 本研究における慢性 C 型肝炎の症例数は 33 例と多くない。今後症例数を増加して検討する必要がある。

(2) 本研究では、1 年間の変化率のみを検討している。より長期の影響を見る必要がある。

(3) 体重の増減の検査データへの反映を検討したが、予後やイベント発症に与える影響についても調査が必要である。

(4) 散布図では、BMI の変化率と各パラメータの変化率は(統計的に有意であっても)、かなりばらけている。慢性 C 型肝炎症例、非肝炎症例の双方に BMI の変化が反映されやすい症例、反映されにくい症例が存在すると思われる。今後、そのプレディクタがなにかを明らかにすべきであると考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【論文発表】

1) Sakamoto A, Ishizaka Y, Toda E, Nagai

R, Koike K, Yamakado M, Ishizaka N. Impact of changes in obesity parameters on glucose metabolism and insulin resistance over a one-year period. J Atheroscler Thromb 2010; 17(12):1246-1255.

2) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, Koike K, Nagai R.

Association between gamma-glutamyltransferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked. J Atheroscler Thromb 2010; 17(5):476-485.

3) Ishizaka N, Hongo M, Matsuzaki G,

Furuta H, Saito K, Sakurai R, Sakamoto A, Koike K, Nagai R. Effects of the AT1 receptor blocker, losartan and calcium channel blocker, benidipine, on accumulation of lipid in the kidney of rat model of metabolic syndrome.

Hypertension Research 2010;33(3): 263-268.

4) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, Tani M,

Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. J Rheumatol 2010;37(2): 410-416.

【学会発表】

1) Ishizaka N. An unrecognized etiology of cardiovascular diseases: hepatitis C virus infection. World Congress of

Cardiology-Scientific Sessions 2010,
Beijing, China, 2010.

- 2) 石坂信和. 肥満と動脈硬化／メタボリックシンドロームの再検証. 第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 岐阜, 2010.
- 3) Sakamoto A, Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Koike K, Nagai R. Impact of changes in obesity parameters over one-year period on insulin resistance in Japanese individuals. 第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 岐阜, 2010.
- 4) 石坂信和, 永井良三. 健診データからのアセスメント:メタボリックシンドロームの診断と各構成因子の個別の評価. 第58回日本心臓病学会学術集会, 東京, 2010.

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし