

夕食：ご飯・豚肉と冬瓜・人参のスープ・魚のから揚げ・緑豆のお菓子。

表3 サイクルメニュー例

	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日	日曜日
朝食	*ひき肉入り味付お粥 *揚げパン	*白めゆ *魚の干物焼き *揚げパン	*魚入り味噌お粥 *揚げパン	*白めゆ *玉葱入りひき肉 *揚げパン	*白めゆ *味噌 *揚げパン	*白めゆ *魚の干物焼き *揚げパン	*白めゆ *ひき肉味噌 *揚げパン
昼食	*ごはん *サムロウチウ *野菜豆腐 *ひき肉と魚のスライス入りの炒め物 *豚肉のミンチ風味め *ノムアガカ(ローカルスイーツ)	*ごはん *スープ(ひめゆ *人参・ひき肉 *豚肉のスープ) *魚の煎餅 *ミネアムレ(緑豆あん)	*ごはん *サムロウチウ *トロン(空芯菜と魚のサワスープ) *豚肉豆腐の炒め物 *りんご	*ごはん *サムロウチウ *野菜豆腐 *ひき肉と魚のスライス入りの炒め物 *豚肉のミンチ風味め *ミネ	*ごはん *スガチヤウ(大根・人参・豚肉のスープ) *魚の煎餅 *ミネアムレ(タロイあん)	*ごはん *スガチライサカ(魚とキノコのスープ) *豚肉と豆腐の炒め物 *ノムアガカ(ローカルスイーツ) 2種	*ごはん *スガチスベ(野菜と豚肉のスープ) *魚の煎餅 *ノム(ローカルスイーツ) 2種
夕食	*ごはん *スガチスベ(野菜と豚肉のスープ) *魚のから揚げ *りんご *バナナ	*ごはん *サムロウチウ *野菜豆腐 *ひき肉と魚のスライス入りの炒め物 *鶏肉と玉葱の炒め物 *りんご *バナナ	*ごはん *スガチライサカ(豚肉と魚のスープ) *魚のから揚げ *ノム(ローカルスイーツ) 2種	*ごはん *スガチスベ(野菜と豚肉のスープ) *魚のから揚げ *りんご *バナナ	*ごはん *サムロウチウ *トロン(空芯菜と魚のサワスープ) *豚肉豆腐の炒め物 *バナナ	*ごはん *サムロウチウ *トロン(空芯菜と魚のサワスープ) *豚肉豆腐の炒め物 *バナナ	*ごはん *サムロウチウ *トロン(空芯菜と魚のサワスープ) *豚肉豆腐の炒め物 *バナナ



写真3 トレーニング後の調理作業



写真4 名前を確認しながら配膳をしている

提供給食の内容も大きく変化した。2006年にはメニューは調理員が市場に行きその日の献立を決めるなどして約10種類程度のスープの献立があり、その平均栄養価はエネルギー73Kcal、タンパク質6.7g、脂質1g、糖質9.1g、食材寮費は日本円にして約10円であった。2007年以降は、28日のサイクルメニューにより、エネルギー551Kcal、タンパク質38.0g、脂質18.9g、糖質46.9g、2007年以降のインフレーションにより単純には比較できないが、食材料費は約80円となった。

表3は2007年に作成した28日サイクルメニューの1週間の例である。実際にどのような内容のものか水曜日を取りあげ以下に示す。

朝食：白身魚入り味付け粥と揚げパン。  
 昼食：ご飯・空芯菜と魚のサワスープ・豚肉とカボチャの炒め物・りんご。

表4は、院内食事基準の一部抜粋である。一般常食の献立をたてるにあたって、院内食事基準を作成し、院内の医師らからなる給食委員会、院長から了解を受けた。

表4 国立小児病院食事基準

Age & Sex	Weight (Kg) NPH	Weight (Kg) ASEAN	Estimated Energy Requirement (Kcal)NPH	Protein RDA (g/day)	Total Fat (% of total energy)
Infant (months) 0-5 months (M) (F)	6	6	Breast feeding / 555	Breast feeding / 11	Breast feeding / 50%
6-11 months (M) (F)	9	9	710	14	40%
Children (years) 1-3 years (M) (F)	13 12	14	1200 1100	15 14	20-30%
4-6 years (M) (F)	19 18	20	1400 1300	20 19	20-30%
7-9 years (M) (F)	24 23	27	1600 1400	24 23	20-30%
Adolescents (years) 10-12 years (M) (F)	34 32	34 36	1700 1600	34 31	20-30%
13-15 years (M) (F)	45 44	47 45	2000 1800	43 40	20-30%

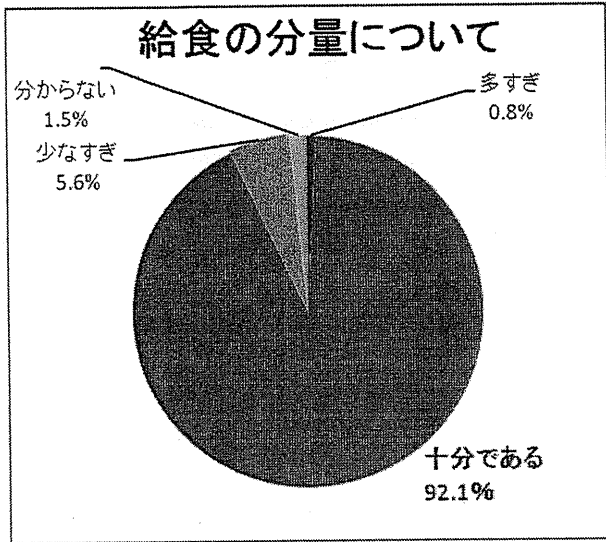
(国立小児病院食事基準より抜粋)

次に、聞き取りによる給食評価調査の結果について述べる。

給食の量については、90%以上、質について80%以上

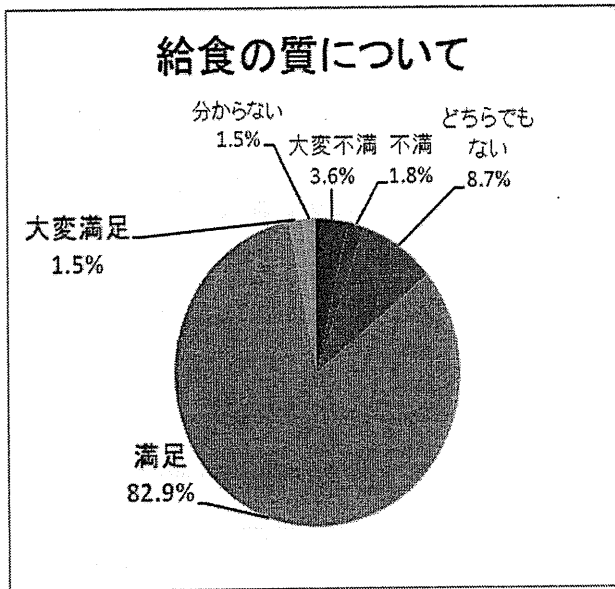
の患者付添者が十分であるとの回答をえた(図1・2)。

図1 給食の分量について



(2009年給食評価調査より)

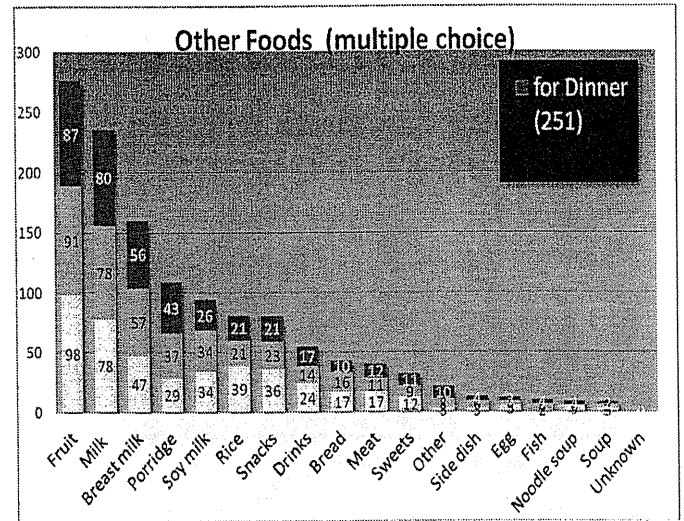
図2 給食の質について



(2009年給食評価調査より)

表5は、給食以外に外で買った食べ物についての解答である。複数解答とし、朝食時、昼食時、夕食時それぞれについて回答を得た。その結果、フルーツが最も多く、ミルク、母乳、お粥、豆乳というような献立にはないものを多く購入していることが分かった。

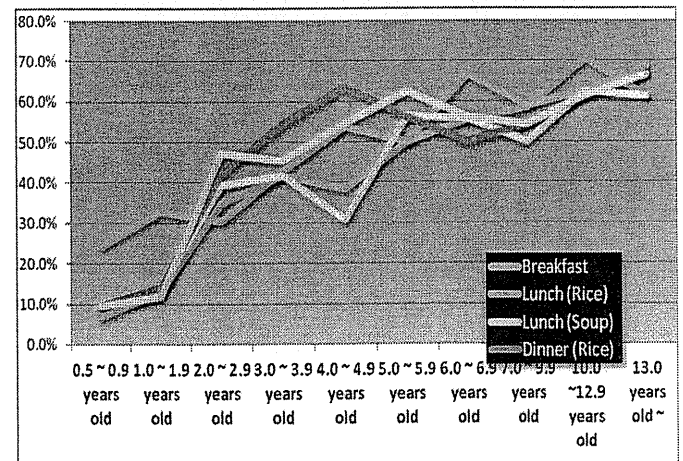
表5 給食以外に買って食べた食べ物



(2009年給食評価調査より)

表6は、朝食、昼食の御飯とスープ、夕食の御飯とスープの摂食率と年齢についての表である。接種率は年齢が高いほど高い結果が得られた。しかしながら、2歳以下の子供はほとんど食べられていないことも明らかとなった。

表6 食事摂食率と年齢



(2009年給食評価調査より)

D. 考察；

給食の量、質等、提供されている給食の内容(献立)について付添者は大変満足しているといえるが、摂食率、特に低年齢患者の摂食には結びついていないことが明らかとなった。考えられる原因を以下に述べる。

調理員の勤務体制などから、配膳時間が朝食7時、昼食11時、夕食4時と早すぎて、患者の食事時間にあっていないこと。

病棟スタッフの栄養・食事・給食への理解が低いこ

とから、患者（付添者）へ病院給食の重要性が伝えられていない。そのため、付添者が給食は患者のためであることを理解していないことが多く、患児が好きなもの、欲しがるものしか与えない傾向があるということもわかった。

現時点では、献立が常食(米飯、常菜食)1種類であることから、ミルクやいわゆる離乳食や粥といった柔らかい食事しか食べられない低年齢の乳幼児は給食を摂取することが難しいこと。

また、現在までは厨房と院内のシステムづくりを第一としていたため、分量も全患者一律であり、患者の年齢、病状に即していない場合が多々あること。

いまだに医師が食事を処方するシステムとなっていないため、患者の疾病や身体の状態にかかわらず、入院患者すべてに給食が配膳されていること など。

#### E. 結論；

国立小児病院において新しく開発したメニューは、価格は適正で栄養価も高くはなりましたが、今後、特に低年齢患児の摂取率を十分には高めるためには軟菜食、特別食、個別対応なども視野に入れ給食部門職員、院内の医療スタッフへのさらなる指導、そして患者(付添者)への教育も含めた献立・システム、両方の改善が必要であるという事が示唆された。

現在は、この結果から離乳食・特別食の導入が順次始まっております事を付け加えさせていただきます。

平成 23 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）  
分担研究報告書

「メタボリックシンドロームの研究調査」

研究分担者 名前 船橋 徹 所属 大阪大学代謝血管学寄附講座

研究要旨：アディポネクチン (APN) は抗動脈硬化、抗炎症、抗糖尿病作用を有する血漿タンパクで、脂肪細胞特異的な分泌因子であるにもかかわらず、その血中濃度は体格指数 (BMI) と逆相関する。肥満者において体脂肪の分布と血中濃度の関係は詳細に検討されていない。CT スキャンにより腹部内臓脂肪面積 (VFA)、皮下脂肪面積 (SFA) を評価した 68 名の肥満者 (男性 13 例、女性 55 例、平均年齢 33.4 歳、平均 BMI 29.4) において、VFA、SFA と血中 APN 濃度の関係を検討した。log-APN は log-BMI と男性 ( $p=0.109$ )、女性 ( $p=0.064$ ) とも有意な相関を認めなかった。log-APN は log-VFA と、男性 ( $r=-0.691$ ,  $p=0.009$ )、女性 ( $r=-0.319$ ,  $p=0.002$ ) とも有意な負の相関を認めた。log-APN は log-SFA と、男性 ( $p=0.051$ )、女性 ( $p=0.070$ ) とも有意な相関を認めなかった。肥満者における検討で、血中 APN 濃度は BMI、SFA とは相関を認めず VFA と逆相関を認め、肥満の中でも内臓脂肪蓄積が低 APN 血症に関わることが示された。

A. 研究目的

内臓脂肪蓄積は、インスリン抵抗性、耐糖能異常、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、血圧上昇などマルチプルリスクファクターを集積する動脈硬化疾患の易発症状態である。肥満の中でも体脂肪の蓄積部位が重要であり、教室では体重絶対値よりも腸間膜、大網周囲に存在する内臓脂肪が、血圧、脂質、血糖の異常とより密接に関係することを示し、内臓脂肪型肥満の概念を提唱してきた。また蓄積部位別の脂肪組織発現遺伝子解析をおこない、脂肪組織、特に内臓脂肪組織が多彩な生理活性物質を含む分泌蛋白遺伝子の発現頻度が高く、血栓惹起物質である Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) の増加など、内臓脂肪蓄積時の分泌因子異常が病態に関わる可能性を見出し、アディポサイトカインとして概念づけた。

発現遺伝子解析過程でみいだしたアディポネクチン (APN) は、多くの臨床研究、基礎研究から抗動脈硬化、抗炎症、抗糖尿病、抗線維化、心保護作用をもつことが、我々のみならず世界的にも示されてきた。また研究初期より、本分子は脂肪細胞特異的な分泌因子であるにもかかわらず、その血中濃度は体格指数 (BMI) と逆相関することを示してきた。

今回、韓国との共同研究で、肥満者において、血中 APN 濃度と CT スキャンにより評価した腹部内臓脂肪面積 (VFA)、皮下脂肪面積 (SFA) の関係を分析する機会を得たので報告する。

B. 方法

対象は糖尿病、高血圧、脂質異常などの投薬治療を受けていない BMI 25 以上の肥満者 (男性 13 名、女性 55 名、年齢  $33.4 \pm 8.4$

歳)。本研究の概要は UMIN00002997 で登録した。VFA、SFA は腹部 CT 画像より求めた。血中 APN 濃度、高分子 APN(HMW-APN)濃度は sandwich enzyme-linked immunosorbent assay により測定した。

### C. 研究結果

本研究の対象では log-APN, log-HMW-APN は log-BMI と男性 ( $p=0.109$ ,  $p=0.064$ )、女性 ( $p=0.064$ ,  $p=0.055$ ) とも有意な相関を認めなかった。log-APN は log-VFA と男性 ( $r=-0.691$ ,  $p=0.009$ )、女性 ( $r=-0.319$ ,  $p=0.002$ ) とも有意な負の相関関係を認めた。log-HMW-APN も log-VFA と男性 ( $r=-0.650$ ,  $p=0.016$ )、女性 ( $r=-0.370$ ,  $p=0.005$ ) とも有意な負の相関関係を認めた。一方、log-APN、log-HMW-APN とも、log-SFA とは男性 ( $p=0.051$ ,  $p=0.068$ )、女性 ( $p=0.070$ ,  $p=0.133$ ) とも有意な相関関係は認めなかった。

肥満男性では log-APN, log-HMW-APN とも収縮血圧、拡張期血圧、血清総コレステロール値、トリグリセライド値、HDL-C 値などのパラメーターと相関を認めなかった。肥満女性においては log-APN, log-HMW-APN は HDL-C 値と相関を認め、多変量解析でも log-VFA, HDL-C が log-APN, log-HMW-APN の有意な説明変数となった。

### D. 考察

一般に血中 APN 濃度は BMI と逆相関し、非肥満者を多く含む人間ドック受診者において BMI, VFA, SFA と逆相関することを報告してきた。しかし肥満者の中の中においてさえ、血中 APN 濃度にはかなりばらつきがあり、血中 APN 濃度が体脂肪分布とどのように関係するか多数例で分析されていない。

かった。

今回の検討では、血中 APN 濃度、血中 HMW-APN 濃度は、VFA と正相関を認めたが、BMI や SFA とは有意な相関は認めなかった。

欧米に比べ平均肥満度の低いわが国を含む東アジアの諸国でも運動不足、過栄養を基盤にした動脈硬化疾患が問題となっており肥満対策が重要な健康課題となっている。教室では肥満の中でも内臓脂肪型肥満がマルチプルリスクファクターを伴う動脈硬化疾患のハイリスク肥満であることを示してきた。今回の検討で血中 APN 濃度、血中 HMW-APN 濃度の低下も BMI より内臓脂肪蓄積と関連することが明らかになった。肥満度より内臓脂肪の過剰蓄積が脂肪細胞機能異常に関与する可能性が考えられ、この観点からも蓄積した内臓脂肪を減少させることは重要と思われる。

### E. 結論

肥満者において血中 APN 濃度は皮下脂肪面積とは相関せず内臓脂肪面積と逆相関することが示された。

### F. 健康危険情報 特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Kishida K, et al.: Relationships between Circulating Adiponectin Levels and Fat Distribution in Obese Subjects. *J Atheroscler Thromb.* 18:592-5, 2011

#### 2. 学会発表

第 32 回日本肥満学会

第 55 回日本糖尿病学会総会(予定)

### H. 知的財産権の出願・登録状況特になし

平成 23 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）

分担研究報告書

「メタボリックシンドロームのアジアと米国における発生機序とその健康  
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：糖尿病患者の食事療法において適切な必要エネルギー量の設定は、大変重要である。基礎エネルギー代謝量(BEE)は、総エネルギー代謝の60~75%と占めるが、それに寄与する因子の検討はなされていない。本研究では、食事及び薬物療法を受けた58人の2型糖尿病患者を対象に基礎代謝量(BEE)を測定し、それに寄与する因子を評価した。その結果、除脂肪量、脂肪量、内因性インスリン分泌能、インスリン治療、脈拍数の項目がBEEを規定する独立因子であることが判明した。特に内因性インスリン分泌能とインスリン投与は、BEEを抑制する独立した因子であることが示唆された。

A. 研究目的

糖尿病治療において食事療法の果たす役割は非常に大きく、食事療法の成功には適切な必要エネルギー量の設定が重要である。必要エネルギー量は個体差が大きく、それぞれの個体の基礎エネルギー代謝量と活動によるエネルギー代謝量をあわせた1日の総エネルギー量として算出する。このうち、基礎エネルギー代謝量(BEE)は、総エネルギー代謝の60~75%と多くを占めるが、それに寄与する因子の検討はなされていない。本研究では、日本人2型糖尿病患者を対象にBEEを測定し、それに寄与する因子の検討を行った。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院 糖尿病・栄養内科に入院し、食事療法と薬物治療、運動療法を受けた2型糖尿病患者58人を対象

とした。入院7病日以後に間接熱量計を用いてBEEを測定した。BEE測定3日前後に二重X線吸収測定法と生体電気インピーダンス法を用いて除脂肪体重(FFM)、脂肪量(FM)を評価した。入院中に臨床上の目的で測定されたHbA1c、グルカゴン負荷試験、BMI、脈拍数、糖尿病治療薬内容、糖尿病罹病期間、入院中の摂取食事カロリーなどのデータを収集し、BEEに寄与する因子を多変量解析で評価した。

C. 研究結果

BEEを規定する独立した因子としてFFM( $P < 0.001$ )とfat mass( $P < 0.006$ )に加えて、グルカゴン負荷6分後のCペプチド値( $P < 0.015$ )、インスリン治療( $P = 0.012$ )、脈拍数( $P = 0.011$ )の項目が認められた。これらの項目による説明変数は83.4%であった。特に内因性インスリン分

泌能(グルカゴン負荷 6 分後の C ペプチド)とインスリン治療「有」については、BEE と負の相関を有していた。

#### D. 考察

日本人 2 型糖尿病を対象とした BEE に寄与する因子を検討した。内因性インスリン分泌能とインスリン治療が基礎代謝量を低下させる理由としては、エネルギー消費の高い糖新生を抑制するためと推測する。

#### E. 結論

内因性インスリン分泌能とインスリン投与は、BEE を抑制する独立した因子であることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし。

#### G. 研究発表

1. Yamane, S., Harada, N., Hamasaki, A., Muraoka, A., Joo, E., Suzuki, K., Nasteska, D., Tanaka, D., Ogura, M., Harashima, S.-I., and Inagaki, N. The effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *J. Diabetes Invest.* 3: 80–85, 2012
2. Yabe, D., Watanabe, K., Sugawara, K., Kuwata, H., Kitamoto, Y., Sugizaki, K., Fujiwara, S., Hishizawa, M., Hyo, T., Kuwabara, K., Yokota, K., Iwasaki, M., Kitatani, N., Kurose, T., Inagaki, N., and Seino, Y. Comparison of incretin immunoassays with or without plasma extraction: correlation of clinical

characteristics and incretin secretion in Japanese untreated and sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Invest.* Volume. 3: 70-79, 2012

3. Funakoshi, F., Fujimoto, S., Hamasaki, A., Fujiwara, H., Fujita, Y., Ikeda, K., Takahara, S., Seino, Y., Inagaki, N. Analysis of factors influencing postprandial C peptide levels in Japanese patients with type 2 diabetes: Comparison with C peptide levels after glucagon load. *J. Diabetes Invest.* 2:429-434, 2011

4. Harada, N., Hamasaki, A., Yamane, S., Muraoka, A., Joo, E., Fujita, K., Inagaki, N. Plasma gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 levels after glucose loading are associated with different factors in Japanese subjects. *J. Diabetes Invest.* 2:193-199, 2011

5. Ikeda, K., Fujimoto, S., Goto, M., Yamada, C., Hamasaki, A., Shide, K., Kawamura, T., and Inagaki, N. Impact of endogenous and exogenous insulin on basal energy expenditure in patients with type 2 diabetes under standard treatment. *Am. J. Clin. Nutr.* 94:1513-1518, 2011

6. Shihara, N., Kitaoka, M., Inagaki, N., Kadowaki, T., Koumoto, S., Satoh, J., Terauchi, Y., Nuno, K., Yamada, Y.,

Sakamaki, H., and Seino, Y.  
Randomized controlled trial of  
single-agent glimepiride and  
pioglitazone in Japanese patients with  
type 2 diabetes: A comparative study. J.  
Diabetes Invest. in press, 2011

7. Yamada, C., Fujimoto, S., Ikeda, K.,  
Nomura, Y., Matsubara, A., Kanno, M.,  
Shide, K., Tanaka, K., Imai, E.,  
Fukuwatari, T., Shibata, K., and  
Inagaki, N. Relation of homocysteine  
and homocysteine-related vitamins to  
bone mineral density in Japanese  
patients with type 2 diabetes. J.  
Diabetes Invest. 2:233-239, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当事項なし。



平成 23 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）  
分担研究報告書

骨格筋細胞内脂肪測定に関する基礎的検討

研究分担者 島野仁（筑波大学医学医療系 教授）

研究協力者 鈴木浩明、岡本嘉一、磯部智範（筑波大学医学医療系）

研究要旨

骨格筋や肝臓の異所性脂肪蓄積がインスリン抵抗性と関連していることが報告されている。骨格筋細胞内脂肪（IMCL）蓄積の評価に  $^1\text{H}$ -Magnetic resonance spectroscopy (MRS) が用いられるようになってきたが、信頼性のある情報が得られるかどうかについては十分な検討がなされていない。今回、骨格筋 MRS の測定上の問題点を明らかにするために、健常男性のヒラメ筋を測定部位として、（1）筋肉内の測定部位と IMCL、クレアチン（Cr）のばらつき、（2）IMCL の CV 値、（3）体格が IMCL 測定値に及ぼす影響について検討を行った。MRS は 3T MRI で測定し、LC model で解析した。（1）3名の被験者で検討した。左右のヒラメ筋の外側と内側では IMCL の CV は 0.10~0.42、Cr は 0.12~0.24 と IMCL のばらつきが大きかった。（2）被験者 1 名を対象に 3 日連続で左右のヒラメ筋外側と内側の IMCL を測定すると、各部位の IMCL の CV は 0.07~0.14 だった。（3）健常男性 17 名の IMCL は、BMI ( $r=0.492$ ,  $p=0.038$ ) および骨格筋量 ( $r=0.631$ ,  $p=0.007$ ) と有意な正の相関を認めた。Cr は骨格筋量とは有意な相関を認めなかった ( $r=-0.208$ ,  $p=0.423$ )。また、IMCL は体脂肪量 ( $r=0.352$ ,  $p=0.166$ )、HOMA-R ( $r=0.164$ ,  $p=0.515$ ) とは相関を認めなかったが、HOMA-R は ALT とは有意な相関を認めた ( $r=0.760$ ,  $p=0.000$ )。以上の結果より、IMCL は同一筋肉であっても測定部位によって大きくばらつき、これは Cr では補正できないと考えられた。一方、同一部位で測定すれば、IMCL の変化を比較的精度良く評価できると考えられた。

A. 研究目的

近年、インスリン抵抗性の原因の 1 つとして骨格筋細胞や肝細胞への異所性脂肪蓄積が提唱されている。 $^1\text{H}$ -magnetic resonance spectroscopy (MRS) は、骨格筋細胞内脂肪 (intramyocellular lipid, IMCL) を非侵襲的に評価する手法として頻用されている。

MRS は磁場の強度が強くなるほどスペクトルの分離の精度が向上する。当初は 1.5T で測定されていた MRS も国内では 3T、海外では 7T の

MRI で評価されるようになってきているが、これまでに国内で報告されているのは 1.5T での検討である。

MRS の測定にはいくつかの問題がある。一つは、MRS による IMCL は測定領域内 (volume of interest, VOI) の骨格筋以外の組織の量に影響を受けるため、骨格筋量の補正としてクレアチン (Cr) が利用されている。しかし、Cr による補正の妥当性が十分検討されていない。また、IMCL は BMI と相関することが知られているが、

体格の何と相関するかについては不明である。

今回我々は、骨格筋 MRS 測定上の問題点を明らかにすることを目的に研究を行った。

## B. 研究方法

対象は、健常男性 17 名を対象に 3 テスラ (T) MRI (Philips Achieva 3.0T) でヒラメ筋の骨格筋  $^1\text{H-MRS}$  を行い、LC model (エルエイシステムズ) で解析を行った。3 名では、左右のヒラメ筋の外側と内側の計 4 カ所に VOI を設定し、同時にヒラメ筋の IMCL を測定した。うち、1 名では、3 日間連続して 4 カ所の IMCL を計測した。対象者全員に対して、身体計測、体組成 (InBody 720, Biospace 社)、早朝空腹時採血を行った。HOMA-R は、空腹時血糖  $\times$  空腹時インスリン値 / 405 で求めた。

統計解析については、SPSS 17.0 を用いた。変動係数 (CV) は、標準偏差を平均で除して求めた。相関はピアソンの相関係数で求めた。

## C. 研究結果

表 1 に患者背景を示す。

### (1) ヒラメ筋内の測定部位と IMCL

左右のヒラメ筋の外側と内側に VOI を置き、IMCL と Cr を測定した。表 2 に示すように、IMCL は測定部位によってばらつきが大きかった (CV は 0.10~0.42)。一方、Cr の CV は、0.12~0.24 であった。

### (2) IMCL の日差変動

同じ測定部位における IMCL の値の変化を検討するため、被験者 1 を対象に、3 日間連続で同じ部位のひらめ筋 IMCL を測定した。CV は、0.07~0.14 であった (表 3)。

### (3) IMCL と相関する指標

表 4 に IMCL と臨床指標との相関を示す。ヒラメ筋 IMCL は、BMI ( $r=0.492$ ,  $p=0.038$ ) および骨格筋量 ( $r=0.631$ ,  $p=0.007$ ) と有意な正の相関を認めた。Cr は骨格筋量とは有意な相関を認めなかった ( $r=-0.208$ ,  $p=0.423$ )。また、IMCL は体脂肪量 ( $r=0.352$ ,  $p=0.166$ )、HOMA-R

( $r=0.164$ ,  $p=0.515$ ) とは相関を認めなかったが、HOMA-R は ALT とは有意な相関を認めた ( $r=0.760$ ,  $p=0.000$ )。

## D. 考察

これまで  $^1\text{H-MRS}$  による IMCL の測定値は Cr で補正されてきた。しかし、今回の我々の検討では、同一個人の前回のヒラメ筋の IMCL と Cr には相関を認めなかった。また、ヒラメ筋 IMCL と全身の骨格筋量と有意に相関したのに対し、Cr と全身の骨格筋量とは有意な相関を認めなかった。これらのデータから、Cr はヒラメ筋 IMCL のばらつきを補正できないことが示唆された。また、IMCL は BMI とも有意な正の相関を認めるが、BMI は HOMA-R と有意な正の相関を認めるので、IMCL の体格依存性が IMCL とインスリン抵抗性との関連をみる際に交絡因子となりうるということが示唆された。一方、同一部位の IMCL を繰り返し測定する場合には、IMCL にばらつきは少なく、IMCL の変化については信頼性が高いと考えられる。したがって、IMCL を cross-sectional に解析する際には、測定部位による IMCL のばらつきや IMCL の体格依存性が影響するが、介入による IMCL の変化を検討するのは比較的信頼性が高いと考えられた。

今回、我々の検討では、IMCL と HOMA-R に相関が認められなかった。HOMA-R は空腹時血糖と空腹時インスリン値との積で表されるので、基本的には肝臓でのインスリン抵抗性を表す指標で、我々の検討でも ALT と HOMA-R には強い相関が認められた。HOMA-R はグルコースクランプ法によるインスリン抵抗性の指標と有意な相関が認められると言われているが、その相関係数は報告によってまちまちである。このため、IMCL と HOMA-R に関連が認められなかった可能性がある。IMCL と HOMA-R との関連を見た報告では、IMCL と HOMA-R に相関が認められないという報告が多く、グルコースクランプ法におけるグルコース注入率との間には相関

が認められたという報告が多い。もう一つの可能性としては、IMCLが日本人の耐糖能異常の発症に強い影響をしていない可能性もある。

#### E. 結論

同じ筋肉でも VOI の位置によって IMCL は大きく異なる。また、IMCL は BMI や骨格筋量と正相関するが、Cr による補正が、被験者の測定値のばらつきや体格依存性を補正できない可能性が示唆された。一方、VOI の位置を同一にすれば、IMCL を経時的に比較することは可能と考えられた。

#### F. 健康被害情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Ishibashi S, Oikawa S, Shimano H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; on behalf of the Japan Diabetes Complications Study Group. Comparison of Various Lipid Variables as Predictors of Coronary Heart Disease in Japanese Men and Women With Type 2 Diabetes: Subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* (in press)
2. Totsuka K, Maeno T, Saito K, Kodama S, Asumi M, Yachi Y, Hiranuma Y, Shimano H, Yamada N, Ono Y, Naito T, Sone H. Self-reported fast eating is a potent predictor of development of impaired glucose tolerance in Japanese men and women: Tsukuba Medical Center Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94: e72-4.
3. Saito R, Matsuzaka T, Karasawa T, Sekiya M, Okada N, Igarashi M, Matsumori R, Ishii K, Nakagawa Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Sone H, Suzuki H, Yahagi N,

Yamada N, Shimano H. Macrophage elovl6 deficiency ameliorates foam cell formation and reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1973-1979.

4. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh SD, Mori Y, Shimano H, Yamada N, Kosaka K, Sone H. HbA1c and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPOCS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2011;378:147-155.

##### 2. 学会発表

1. 藤原和哉, 鈴木浩明, 佐藤明, 大崎芳典, 尾本美代子, 豊崎晶子, 平安座依子, 児玉暁, 斎藤和美, 小林和人, 矢藤繁, 高橋昭光, 山田信博, 曾根博仁, 島野仁. CT coronary angiography (CTA)による冠動脈不安定プラーク(VP)と関連する臨床指標に関する検討. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011年.
2. 島野仁, 藤原和哉, 岩崎仁, 小林和人, 矢藤繁, 高橋昭光, 鈴木浩明, 山田信博. 糖尿病患者の血中脂質管理における nonHDL コレステロールの有用性. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会.
3. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Ishizu T, Heianza Y, Kodama S, Saito K, Kobayashi K, Yatou S, Takahashi A, Yamada N, Sone H, Shimano H. Impact of serum lipid level on number of vulnerable coronary plaque (VP) detected by CT angiography (CTA) in asymptomatic patients with type 2 diabetes (T2DM). 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2011.
4. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Heianza Y, Kodama S, Saito K, Kobayashi K, Takahashi A,

Yatou S, Yamada N , Sone H, Shimano H.  
Evaluation of clinical predictors of vulnerable  
coronary plaque detected by CT angiography  
in asymptomatic patients with type 2  
diabetes(T2DM). 71th American Diabetes  
Association Scientific Sessions, San Diego,  
USA, 2011.

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. 対象者の背景

N	17
年齢(歳)	43.2±8.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.1±3.2
体脂肪率(%)	26.1±5.9
空腹時血糖(mg/dl)	98.6±7.6
IRI (μU/ml)	8.4±6.4
HbA1c (%、JDS 値)	5.1±0.3
HOMA-R	2.1±1.8
T-Chol (mg/dl)	208.8±43.7
HDL-C (mg/dl)	56.4±15.5
LDL-C (mg/dl)	130.5±39.8
TG (mg/dl)	123.6±68.2
AST (IU/l)	24.6±20.5
ALT (IU/l)	36.1±33.6
γGTP (IU/l)	41.7±28.0
IMCL (mmol/kg w.w.)	786.9±429.2
EMCL (mmol/kg w.w.)	823.4±553.1

	被験者1			被験者2			被験者3		
	IMCL	Cr	IMCL/Cr	IMCL	Cr	IMCL/Cr	IMCL	Cr	IMCL/Cr
右外側	344	49.7	6.93	534	46.7	11.43	295	31.1	9.49
右内側	314	61.9	5.06	1100	58.1	18.88	339	41.6	8.14
左内側	461	57.2	8.05	684	44.5	15.37	266	56.7	4.70
左外側	630	47.4	13.31	444	42.7	10.41	334	35.0	9.54
平均(SD)	437±143	54.0±6.7	8.34±3.54	690±291	48.0±6.9	14.02±3.88	308±30	41.1±9.8	7.97±1.97
CV	0.33	0.12	0.42	0.42	0.14	0.28	0.10	0.24	0.25

表2. ヒラメ筋の測定部位別の骨格筋細胞内脂肪とクレアチン

表3. ヒラメ筋骨格筋細胞内脂肪の日差変動

	右内側	右外側	左外側	左内側
1日目	344	314	461	630
2日目	395	323	512	568
3日目	363	260	601	647
平均(SD)	367±26	299±34	524±71	615±42
CV	0.07	0.11	0.14	0.07

表4. ヒラメ筋骨格筋細胞内脂肪およびクレアチンと他の指標との相関

	骨格筋細胞内脂肪	P 値	クレアチン	P 値
BMI	0.492	0.038	0.345	0.161
骨格筋量	0.631	0.007	-0.208	0.423
体脂肪量	0.352	0.166		
体脂肪率	0.249	0.334		
HOMA-R	0.164	0.515		
ALT	0.084	0.739		

平成 23 年度厚生科学研究費補助金  
地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業）  
分担研究報告書

一般住民における sdLDL コレステロールとその他の血清脂質との関連：JMS コホート研究

研究分担者 石川鎮清（自治医科大学地域医療学センター）

### 研究要旨

LDL コレステロールが冠動脈疾患のリスクとされ、中でもその亜分画の中でも small dense LDL (sdLDL) コレステロールは、高比重で小型であり、冠動脈疾患のリスクファクターであるとの報告がある。しかしながら、日本人において、特に一般住民において sdLDL コレステロールがどのような特長があるのかは十分に検討されていない。

今回我々は、JMSII コホート研究のデータを用いて、sdLDL コレステロールおよび他の血清脂質について検討した。対象は 2,340 人の男女で、平均年齢は平均年齢は男性 64.8 歳、女性 63.7 歳であった。

糖尿病の有無では、HDL コレステロール、総コレステロール、LDL コレステロール、sdLDL コレステロールとも、男女とも DM(-)の方が DM(+)より高値であったが、sdLDL コレステロールは、男性で DM(-)の方が MD(+)より高かったが、女性では、その逆であった。一方、メタボリック・シンドロームの有無では、男女とも MS(-)の方が MS(+)より高値であったが、LDL コレステロール、sdLDL コレステロールはその逆で、どちらも MS(+)の方が MS(-)より高値であった。

### A. 研究目的

LDL コレステロールの増加が冠動脈疾患のリスクであるとされ[1] [2] [3][4]、また、LDL コレステロールを低下させる治療が心疾患の発症を減少させることが報告されている[5] [6]。近年、LDL の亜分画の中で高比重の小型の small dense LDL (sdLDL) が冠動脈疾患のリスクファクターであることが報告されるようになった。

LDL の亜分画の測定には粒径計測法と直接定量法とがあり、粒径計測法には、リポ蛋白の粒径計測法は、非変性濃度勾配ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、核磁気共鳴法、高速液体クロマトグラフィー法などがあり、直接定量法には、沈殿法がある。今回、一般住民を対象としたコホート研究のベースラインデータとして沈殿法

を用いた sdLDL を測定し[7]、他の脂質とともに横断的に他の因子との関連を検討した。

### B. 研究方法

JMSII コホート研究は、日本人における脳卒中と心筋梗塞の発症要因を検討することを目的として一般住民を対象としたコホート研究である。対象地区は、秋田県横手市大森地区、栃木県下野市、富山県上市町、香川県綾川町綾南地区、佐賀県唐津市加唐島で、住民健診を利用してデータ収集を行った。今回、2010 年に収集した登録した 2,449 人のうち、データに不備のない 2,340 人を対象とした。

全対象者に対し、年齢、身長、体重、腹囲、血圧、血糖、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、sdLDL コレステロールを測定した。また上記データよりメタボリック・シンドロームの有無も確

認した。

解析は、まず、メタボリック・シンドロームの有無と糖尿病の有無とで4群に分けてそれぞれの項目の平均値を計算した。次に、糖尿病の有無別、メタボリック・シンドロームの有無別で総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、sdLDL コレステロールの値を検討した。

(倫理面への配慮)

今回の検討は、JMSII コホート研究の一環として行っている。JMSII コホート研究は、SNPs 解析データを用いるゲノムコホート研究でもあるため平成 22 年に自治医科大学疫学遺伝子解析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

解析対象者は 2,340 人で、そのうち男性 1,117 人、女性 1,223 人であった。平均年齢は男性 64.8 歳、女性 63.7 歳であった。メタボリック・シンドロームの有無および糖尿病の有無で 4 群に分けてそれぞれの群における各因子の平均値を検討したところ、メタボリック・シンドロームなし、糖尿病なし (MS(-)、DM(-))、メタボリック・シンドロームなし、糖尿病あり (MS(-)、DM(+))、メタボリック・シンドロームあり、糖尿病なし (MS(+)、DM(-))、メタボリック・シンドロームあり、糖尿病あり (MS(+)、DM(+)) はそれぞれ、1847 人、133 人、258 人、102 人で、それぞれの平均年齢は 63.6 歳、68.1 歳 64.7 歳、67.6 歳であった。BMI は 22.6kg/m<sup>2</sup>、22.5 kg/m<sup>2</sup>、26.7 kg/m<sup>2</sup>、26.5 kg/m<sup>2</sup> と MS(+) の 2 群が MS(-) の 2 群より高かった。

血清脂質は、MS(-)、DM(-)、MS(+)、DM(+)、MS(+)、DM(-)、MS(+)、DM(+)) のそれぞれで HDL コレステロールが、62.1mg/dl、58.3mg/dl、50.5mg/dl、53.4mg/dl で、総コレステロールが、206.4mg/dl、194.7mg/dl、205.4mg/dl、198.6mg/dl で、LDL コレステロールが 118.2mg/dl、108.7mg/dl、118.8mg/dl、114.6mg/dl で、sdLDL コレステロールが 34.8mg/dl、34.6mg/dl、46.8mg/dl、39.9mg/dl であった。

男女別に糖尿病の有無でそれぞれの値を検討したところ HDL コレステロールは男性では、DM(-)、DM(+)) でそ

れぞれ、56.7mg/dl、53.8mg/dl、女性では、63.8mg/dl、59.7mg/dl で、総コレステロールは、男性では、197.3mg/dl、190.0mg/dl、女性では、213.8mg/dl、206.3mg/dl で、LDL コレステロールは、男性では、112.4mg/dl、107.6mg/dl、女性では、123.2mg/dl、116.5mg/dl で男女とも DM(-)の方が DM(+))より高値であったが、sdLDL コレステロールは、男性では 38.2mg/dl、36.9mg/dl、女性では 34.7mg/dl、36.6mg/dl と男性で DM(-)の方が DM(+))より高かったが、女性では、その逆であった。

メタボリック・シンドロームの有無で男女別に血清脂質を検討したところ、HDL コレステロールは男性では MS(-)、MS(+)) で 58.5mg/dl、49.5mg/dl、女性では 64.3mg/dl、56.5mg/dl で、男女とも MS(-)の方が MS(+))より高値であった。総コレステロールは男性では 195.4mg/dl、199.8mg/dl で、女性では 213.4mg/dl、213.7mg/dl で、男性より女性が高く、女性では、MS の有無での値に違いがなかった。LDL コレステロールは、男性では 111.0mg/dl、114.6mg/dl で、女性では 122.6mg/dl、126.1mg/dl で、sdLDL コレステロールは、男性では 35.7mg/dl、45.8mg/dl、女性では、34.2mg/dl、42.4mg/dl で、LDL コレステロール、sdLDL コレステロールとも MS(+))の方が MS(-)より高値であった。

sdLDL と他の血清脂質との間で性、年齢を調整した相関を検討したところ、HDL コレステロールとの部分相関係数は -0.257 (p<0.001)、総コレステロールとの相関係数は 0.629 (P<0.001)、LDL コレステロールとの相関係数は 0.595 (p<0.001) であった。中性脂肪との相関係数は 0.544 (p<0.001) であった。

## D. 考察

今回、男女別に糖尿病の有無別、メタボリック・シンドロームの有無別に血清脂質として、HDL コレステロール、総コレステロール、LDL コレステロール、sdLDL コレステロールの値を検討した。

糖尿病の有無では、HDL コレステロール、総コレステロール、LDL コレステロール、sdLDL コレステロールとも、男女とも DM(-)の方が DM(+))より高値であったが、



sdLDL コレステロールは、男性で DM(-)の方が MD(+)より高かったが、女性では、その逆であった。一方、メタボリック・シンドロームの有無では、男女とも MS(-)の方が MS(+)より高値であったが、LDL コレステロール、sdLDL コレステロールはその逆で、どちらも MS(+)の方が MS(-)より高値であった。

これまでも sdLDL コレステロールと中性脂肪とは正の関連、HDL コレステロールとは負の関連が言われており、特にメタボリック・シンドロームのある人でその傾向が強いとされる[5]。メタボリック・シンドロームのある人は、腹囲が大きく、インスリン抵抗性があり、高感度 CRP も上昇している。スタチンのプラセボ対照試験のメタアナリシスでは、スタチンにより LDL コレステロールを低下させ、冠動脈疾患を減少させる効果はあるものの、冠動脈疾患のリスクは残存することが示されている[5] [6]。LDL の値が低く、かつ、高感度 CRP が低い場合、冠動脈疾患のリスクがさらに減少したとの報告もある[8]。

今回の結果でも、sdLDL は中性脂肪、総コレステロールと正の関連があり、HDL コレステロールとは負の関連があったが、相関係数でみると中性脂肪より総コレステロールの方が大きかった。

今回の結果は横断研究のため冠動脈疾患や脳卒中の発症との関連は検討できない。今後、追跡調査を冠動脈疾患と脳卒中の発症の追跡調査を行い、血清脂質との関連、中でも sdLDL コレステロールとの関連について検討をしていきたい。

## E. 結論

日本人の一般住民を対象に血清脂質について検討した。sdLDL コレステロールは男性では、糖尿病と関連していたが、女性では逆の関連であった。sdLDL コレステロールは中性脂肪、総コレステロールと正の関連があり、HDL コレステロールとは負の関連があった。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

## H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし

## 参考文献

- [1] Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *Jama*. 1988;260:1917-21.
- [2] Austin MA, Mykkänen L, Kuusisto J, Edwards KL, Nelson C, Haffner SM, et al. Prospective Study of Small LDLs as a Risk Factor for Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus in Elderly Men and Women. *Circulation*. 1995;92:1770-78.
- [3] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
- [4] Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, Ito Y, Nakajima K, White CC, et al. Small Dense LDL Cholesterol and Coronary Heart Disease: Results from the Framingham Offspring Study. *Clinical Chemistry*. 2010;56:967-76.
- [5] Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 2005;366:1267.
- [6] Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438-45.
- [7] Hirano T, Ito Y, Koba S, Toyoda M, Ikejiri A, Saegusa H, et al. Clinical Significance of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Determined by the Simple Precipitation Method. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24:558-63.
- [8] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJP, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *The Lancet*. 2009;373:1175.

動脈硬化進展に対する脂質関連リスクと生活習慣の関連の検討

研究分担者 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

アジア地域全般に先駆け日本において、食生活の欧米化に伴い血清脂質が年々上昇していることは明らかであり、動脈硬化のリスクが増大しているものと思われる。そこで一般健康人に対して脂質関連の新規動脈硬化リスクおよび生活習慣を解析するとともに人種差も調査し、今後増加が危惧されている動脈硬化性疾患の発症予防につなげることを目的とする。今回初期動脈硬化の指標として頸動脈中内膜厚(IMT)を計測し、1)外因性リポ蛋白マーカーとしてアポB48の関与、2)酸化ストレスマーカーとしてTBARSの関与、3)動脈硬化進展と生活習慣の関連、4)人種差の影響、を検討した。結果、1)アポB48は、早期頸動脈硬化の有意なリスクであり、特に正脂血症者において有用なマーカーとなると考えられた。2)TBARSは、早期動脈硬化のマーカーとはならなかったが、腹部肥満に伴うリスクの集積に関与した。3)頸動脈硬化は2年間で有意に進行し、喫煙とLDL-Cが独立した危険因子であった。4)IMT値に有意な人種差は認めなかったが、IMTに相関する危険因子には差違が見られた。以上、動脈硬化進展のリスクには人種差があり、今後アポB48と喫煙を中心としたリスクの検討が必要であると示唆された。

共同研究者

大阪大学保健センター 西田誠

A 研究目的

アジア地域全般に先駆け日本において、食生活の欧米化に伴い血清脂質が年々上昇していることが明らかであり、動脈硬化のリスクは増大しているものと思われる。そこで一般健康人に対して外因性脂質マーカーであるアポB48を含む新規の動脈硬化のリスクを測定し、動脈硬化進展にどのように関連するのか、生活習慣を含め解析するとともに人種差も調査し、今後増加が危惧されている動脈硬化性疾患の発症予防につなげることを目的とする。尚、アポB48は我々が世界に先駆けて測定法を開発し、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。

B 研究方法

対象：大阪大学の職員健診受診者。年間約6000名。  
同意を得た余剰血清を凍結保存。  
頸動脈エコーでIMT(内中膜肥厚)を測定。年間年間500例

- 1)アポB48の関与
- 2)酸化ストレスマーカーとしてTBARSの関与

- 3)動脈硬化進展と生活習慣の関連
  - 4)人種差の影響
- 以上を検討した。

人種差については、外国人職員の出身地により東アジア(男性57名、女性44名)その他(男性67名、女性18名)及び年令をマッチさせた日本人(男性114名、女性88名)と3群に分類し比較。

内服加療中の者は除外し、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。尚、1)については、他の健診機関で測定されたIMT(男性164例)を用いた。

(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

1)アポB48の関与  
アポB48およびアポB100とIMTの相関を検討した(図1)ところアポB48においてのみ $r=0.201$ ,  $p=0.0097$ の有意な相関が認められた。食後高脂血症に関与するTG値で層別化を行うと(図2)、

TG100mg/dl から 150mg/dl の群でのみ  $r=0.293$ ,  $p=0.033$  の有意な相関を認めた。各群において IMT の決定因子を検討すると、TG100mg/dl から 150mg/dl の群では、年齢とアポ B48 が独立して有意な因子であった。

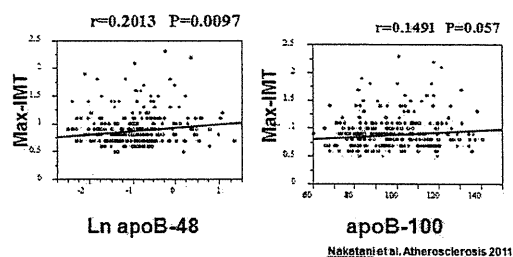


図 1. アポ B48 とアポ B100 の IMT への相関

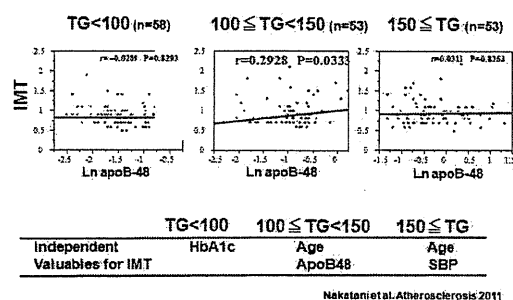


図 2. TG 値で層別化後のアポ B48 と IMT との関連

## 2) TBARS の関与

酸化ストレスマーカーと動脈硬化リスクの相関をみると表 1 に示すように種々のリスク、およびメタボリックシンドロームの危険因子数と有意な相関がみられたが、hsCRP や IMT との相関は認められなかった。また図には示さないが、腹部肥満においてのみ、メタボリックシンドロームの危険因子数の増加にともなって、TBARS 値が有意に上昇した。

表 1 血中 TBARS 値と危険因子の相関

Risks	TBARS	
	r	p
Age	0.103	0.282
BMI	0.087	0.368
<b>Waist</b>	<b>0.191</b>	<b>0.049</b>
SBP	0.093	0.334
DBP	0.081	0.399
UA	0.104	0.278
TC	0.164	0.088
<b>TG</b>	<b>0.197</b>	<b>0.040</b>
HDL-C	-0.179	0.062
<b>Glu</b>	<b>0.206</b>	<b>0.032</b>
<b>HbA1c</b>	<b>0.324</b>	<b>0.0005</b>
<b>No. of MetS Risk</b>	<b>0.213</b>	<b>0.026</b>

## 3) 動脈硬化進展と生活習慣の関連

約 2 年間の間隔で、各個人の IMT を比較すると、0.92mm から 1.082mm へと有意に増加

していた。この増加分に影響を与える因子を生活習慣 (喫煙、飲酒、睡眠、自覚ストレス) とともに検討したところ喫煙を含む、種々のリスクが相関したが、表 2 に示すように IMT の増加に対する有意な決定因子は、LDL-C と喫煙であった。

表 2 IMT の増加に対する決定因子

Independent variables	Delta-IMT	
	r	p
SBP	0.086	0.12
TG	-0.034	0.54
<b>LDL-C</b>	<b>0.117</b>	<b>0.008</b>
HbA1c	0.058	0.29
<b>Smoking</b>	<b>0.113</b>	<b>0.036</b>

## 4) 人種差の影響

年齢をマッチさせた外国人職員の IMT は日本人と男女とも有意な差は認めなかった。しかし、表 3 に示すように相関を示すリスクに人種差を認めた (表には示さないが女性でも差が認められた)

表 3 IMT とリスクの相関 (人種差: 男性)

Max-IMT	Japanese		East Asian		Others	
	r	p	r	p	r	p
Age	<b>0.344</b>	<b>0.0002</b>	<b>0.724</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.479</b>	<b>&lt;0.0001</b>
BMI	<b>0.316</b>	<b>0.0006</b>	-0.212	0.11	0.142	0.25
Waist	<b>0.233</b>	<b>0.0125</b>	<b>-0.265</b>	<b>0.045</b>	0.171	0.17
SBP	<b>0.250</b>	<b>0.0071</b>	0.096	0.48	-0.131	0.29
DBP	<b>0.271</b>	<b>0.0034</b>	0.087	0.52	-0.085	0.48
UA	0.089	0.35	<b>-0.497</b>	<b>&lt;0.0001</b>	0.206	0.094
TC	0.153	0.10	0.011	0.94	-0.017	0.89
<b>TG</b>	<b>0.232</b>	<b>0.013</b>	-0.257	0.054	0.052	0.68
HDL-C	-0.083	0.38	0.347	0.0079	0.072	0.56
LDL-C	0.067	0.48	0.041	0.76	-0.058	0.64
<b>FFG</b>	<b>0.307</b>	<b>0.0008</b>	<b>0.716</b>	<b>&lt;0.0001</b>	-0.065	0.60
<b>HbA1c</b>	<b>0.342</b>	<b>0.0002</b>	<b>0.545</b>	<b>&lt;0.0001</b>	0.129	0.32

## D 考察

1) アポ B48 は正常高値の TG 値を示す者において食後高脂血症等の新たなリスクの存在を示唆するものと考えられる。

4) その他の人種でリスクと IMT の相関がみられないのも、多くの人種によるリスクの差違が原因とも考えられる。

## E 結論

動脈硬化進展のリスクには人種差があり、今後アポ B48 と喫煙を中心に初期動脈硬化リスクの検討の必要性が示唆された。

## F 健康危険情報 なし

## G 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) は Atherosclerosis. 218:226-32, 2011
- 3) は現在投稿準備中

### 2. 学会発表

- 3) 第 76 回日本循環器学会 (2012)

## H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他 ともになし

平成 23 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)  
高齢者糖尿病患者の Physical Activity (生活活動強度)による危険因子との関連  
—メタボリック・シンドロームにおける検討—

研究分担者 大内 尉義 東京大学教授  
研究協力者 飯島 勝矢 東京大学准教授

研究要旨:健康長寿には生活習慣の改善が重要で、栄養管理だけではなく運動習慣を中心とした高い身体活動が大きい効果を生む。生活習慣の改善は生涯に渡って必要不可欠ではあるが、それぞれの年齢層別に方法や目標は異なる。中壮年期においては、様々な疾患の早期発見・早期治療を目指す一次予防が第一目的とされることが多いが、老年期では再発を防止する二次予防も大きい課題であり、寝たきりや認知機能低下を防止する意味でも非常に影響が大きい。Physical activity (生活活動強度・身体活動度)レベルと心血管イベント発症率との相関が報告されており、今回、高齢者糖尿病患者への介入試験(J-EDIT)での登録時データをもとに、physical activity に注目し、様々な因子との相関およびメタボリック・シンドロームの有無における検討を行った。

#### A. 研究目的

平成 20 年の国民健康・栄養調査によると、メタボリック・シンドロームを強く疑われる群とその予備軍は成人男性は、47.2%、成人女性では 18.9%にもなる。

メタボリック・シンドロームは過剰なカロリー摂取や運動不足など生活習慣の乱れが発症に関与すると考えられていることから、食事療法・栄養管理が重要であるが、さらに運動を中心とした身体活動度を高く保つことによりその発症・進展を抑制できる可能性もある。心血管疾患の発症予防や進展抑制が重要であるメタボリック・シンドロームに身体活動は有効か、身体活動度を高く保つことはメタボリック・シンドローム発症を予防しうるのか、という観点での検討は中壮年層を中心に積極的になされているが、高齢者糖尿病患者においての解析は十分なされていない。

Physical activity (生活活動強度・身体活動度)と心血管イベント発症予防および糖尿病や高血圧、脂質異常症などの動脈硬化危険因子の発症予防・進行抑制について、physical activity の高い群において心血管イベント発症率および死亡率が低いこと<sup>1,2)</sup>、有酸素運動が血圧を低下させ高血圧発症を予防することなどの報告がされている<sup>1,2)</sup>。

しかし、これらは中壮年層の健康な人々における報告が多く、身体活動レベルが低下している高齢者の日常生活での身体活動の大小が生命予後に及ぼす影響については十分検討されていない。

そこで今回、高齢者2型糖尿病患者を対象に「高齢者において physical activity の高い群に動脈硬化性疾患発症や高血圧、糖・脂質代謝異常が少ない」という仮説の基に、physical activity と様々な因子との相関を検討した。また、メタボリック・シンドロームの有無における physical activity を比較した。

#### B. 研究方法

J-EDIT (Japanese elderly diabetes intervention trial: 高齢者2型糖尿病患者介入試験) 研究に登録されている高齢者糖尿病患者のうちの男女合計 846 名(平均年齢 71.9±4.6 歳、男性 408 名:平均年齢 71.5±4.5 歳、女性 438 名:平均年齢 72.2±4.7 歳)を対象とした。

登録時に施行したアンケート(登録時介入試験質問表)を用いて physical activity をスコア化し算出した。この physical activity スコアは「Baecke questionnaire による Baecke 指数<sup>3)</sup>」に基づいて作成された。Physical activity index は work activity、sports activity、leisure-time activity で構成され、それぞれのスコアを算出し、さらに3つのスコアを合算し total physical activity スコアを算出した。最終的に、それぞれのスコアに対し下記の評価に基づき4段階(Q1~Q4)に分けた。

##### ①Work activity score index の算出

仕事の有無が「2. いいえ」の場合は0点とし、「1. はい」の方はアンケートのスコアを用いて計算する。その平均スコアを以下の4段階に分ける。

- 1) W-Q1:平均スコア1未満
- 2) W-Q2:平均スコア1以上 2.25 未満
- 3) W-Q3:平均スコア 2.25 以上 2.875 未満
- 4) W-Q4:平均スコア 2.285 以上

##### ②Sports activity score index の算出

定期的な運動やスポーツの有無が「2. いいえ」の場合は0点とし、「1. はい」の方は運動歴や運動時間からスコアを算出する。その平均スコアを以下の4段階に分ける。

- 1) S-Q1:平均スコア 1.75 未満
- 2) S-Q2:平均スコア 1.75 以上 2.25 未満
- 3) S-Q3:平均スコア 2.25 以上 3 未満
- 4) S-Q4:平均スコア 3 以上