

平成 21 年度研究報告書

研究代表者

島根難病研究所老年医学研究部門

所属 静岡県立総合病院臨床医学研究センター

氏名 島田 俊夫

1. 研究テーマ

住民健康診断を循環器バイオマーカーで診る (メタボ症候群を中心に)

2. 研究者氏名

土井 修¹、神原啓文¹、村上 陽²、公受伸之³、小谷暢啓⁴、高橋伸幸⁴、影山久美子⁴

田邊一明⁴、吉富裕之⁵、安田 勲⁶、川上興一⁷、月橋啓典⁸、橋本道男⁹、松森 昭¹⁰

3. 研究概要

(はじめに)

近年、生活習慣病が大きくクローズアップされる中でメタボリック症候群の概念が内臓脂肪蓄積の視点からわが国においてクローズアップされている。内臓脂肪は多くのアディポサイトカインを分泌し動脈硬化と密接に関連していることが明らかになってきた。

(目的)

メタボリック症候群を簡単にスクリーニングできる可能性を有する血液バイオマーカーとしてレムナント様蛋白 (RemL-C) に着目し、メタボ症候群診断の有用性について ROC 曲線解析を用いその至適カットオフ値について検討した。また、中性脂肪とレムナント様蛋白の関連についても詳細な検討を行った。

(対象・方法)

2007 年に奥出雲地方の健康診断受診者 1964 名を解析対象とした。測定パラメータは通常の住民健康診断で測定される血液検査、血圧測定、心電図検査、身長、体重測定に利尿ペ

¹静岡県立総合病院・循環器病センター

²陽循環器内科

³ おおつかクリニック

⁴島根大学医学部第四内科

⁵島根大学医学部附属病院検査部

⁶来島診療所

⁷橘林堂川上医院

⁸湖北つきはしクリニック

⁹島根大学医学部環境生理学

¹⁰京都大学大学院医学研究科循環器内科学

プチド、レムナント等のオプション測定パラメータを追加測定した。

BNP、NT-proBNPはそれぞれ免疫化学発光法にて測定、RemL-Cは協和メデックス社製測定試薬を使用し、一回のみの解凍後に測定した。

(結果)

平均年齢 66.3 歳、男女比は 711/1253 であった。各血清脂質の平均は総コレステロール 201.1mg/dl, HDL コレステロール 64.4mg/dl, 中性脂肪 96mg/dl (中央値), レムナント様リポ蛋白 5.89mg/dl (中央値) であった (表 1)。女性腹囲を 90cm とした場合のメタボ症候群の頻度は 7.8% (女性のみ), 女性の腹囲を 80cm とした場合のメタボ症候群の頻度は 22.4% (女性のみ) であった。腹囲を 85cm とした場合の男性のメタボは 22.8%の頻度であった。自然対数 RemL-C を従属変数とし、21 の独立変数を用いステップワイズ法にて変数選択を行い最終モデル作成後に重回帰分析を行うと自然対数 TG, Tcho, 腹囲, BMI, HDL コレステロール, インスリン, AST, Hb, hsCRP, シスタチン C が有意な独立変数として抽出された。メタボ症候群診断のための RemL-C のカットオフ値を ROC 曲線解析にて検討したところ男性腹囲 85cm, 女性腹囲 90cm の診断基準群では RemL-C 7.54mg/dl がカットオフ値で AUC は 0.895, 感度 0.879, 特異度 0.887 であった (図 1-3)。男性腹囲 85cm, 女性腹囲 80cm では RemL-C 6.21mg/dl がカットオフ値で AUC は 0.894, 感度 0.823, 特異度 0.817 であった (図 4,5)。RemL-C を 5 分位数で 5 群に分類し各群での単回帰分析を行うと最高値群で極めて高い寄与率を呈し、メタボ症候群の殆どが RemL-C 最高値群に属することが分かった (図 6,7)。また RemL-C 高値群での TG は RemL-C と密接に関連していることが明確になった。RemL-C はメタボ診断の有用な血液バイオマーカーであり中性脂肪高値例ではレムナント増加により TG が増加していることが強く示唆された。利尿ペプチドに関しては BNP が正常 46.3%, 異常 (20pg/ml 以上) 53.7%、NT-proBNP が正常 48.1%, 異常 51.9%であった。年齢で群別化すると 80 歳を越える年齢群においても正常な方が相当数いることがわかった。

(考察)

生活習慣の欧米化に伴い生活習慣病の発症が増加の一途をたどっている。生活習慣と密接に関連した病態としてメタボリック症候群と呼ばれる症候群がここ数年、厚生労働省を中心にメタボ健診として取り上げられている。しかしながらメタボ健診も必ずしも順調に進んでいるとは言い難い。そこでメタボ症候群を簡単に診断できる確実なバイオマーカーがあれば病態の把握が容易で治療の効果も客観的に示すことができる。このようなバイオマーカーとして私たちが着目したのがレムナント様リポタンパクコレステロール (RemL-C) である。メタボの診断は我が国の 8 学会が合同で決定した内臓脂肪蓄積に重点をおいた診断基準を用いメタボの診断を行った。しかしながらこの診断基準には他国の診断基準と異なり女性の腹囲の方が男性の腹囲よりも大きいという奇妙な点があり、女性の腹囲に関して最近見直しの機運もあり、私たちのこれまでの検討結果から女性腹囲 80cm 以上を大基準として修正された診断基準も併せ今回、検討した。RemL-C は血中の VLDL レムナントおよびカイロミクロンレムナントを主に測定しており、その中でも VLDL レムナントを主に測定していると報告されている。RemL-C、中性脂肪ともに正規分布しない変数のため自然対数変換を行い正規化して単回帰分析を行うと相関係数はほぼ 0.9 と高い生の相関係数を示した。測定された RemL-C 濃度を自然対数変換後に

1964 名を高い濃度から低い濃度にならべ、均等に5分割し、5色に色分けした。1964 名の対象をメタボの有無によりメタボ群 (赤)、非メタボ群 (緑) に色分けした。いずれの色分け群にたいして自然対数変換後に RemL-C と中性脂肪の間で単回帰分析を行うと最高濃度を示す RemL-C 群にメタボ群がきれに重なることが判明した (図X-Y)。8学会合同で決定された診断基準を用いてメタボを診断すると男性 22.8%の陽性率にたいし、女性では 7.8%と低い陽性率であった。女性腹囲 80cm を用いた診断基準では男性 22.8%の陽性率とほぼ等しい 22.4%の陽性率であった。この診断を基に ROC 曲線を用いてメタボ診断のための RemL-C のカットオフ値を決定した。従来の診断基準では全体でのカットオフ値は 7.54mg/dl で AUC 0.895, Sensitivity 0.888, Specificity 0.879 とすこぶる良好な結果 (図X) であったが女性のメタボ患者が男性に比しあまりにも少ないとの印象を持った。女性腹囲 80cm 以上の大基準を用いた修正基準ではカットオフ値は 6.2mg/dl で AUC 0.894, Sensitivity 0.823, specificity と良好 (図X) でかつ男性のメタボ患者と女性のメタボ患者がほぼ等しい診断率であった。利尿ペプチドを用いた心血管系の負荷の増加に対する検討では BNP で 50%弱が上昇を認め、NT-proBNP では 50%強が上昇を認めた。しかし、興味深いことは 80 歳を越えても正常な利尿ペプチド値を維持している高齢者がいることで、このことは血管が元気で高齢になれば心血管への負荷も抑制されること示す結果と考えられた。

このようなバイオマーカーをうまく組み合わせることによりメタボ症候群に代表される病気を軽度なうちに発見し、治療の的確な効果を知ることができれば多くの病気の重症化を防ぐことができるかもしれない。今後は実地臨床の中でこれらの成果を実証することが必要と考えられる。

表1 受診者の各種パラメーターの平均値／中央値
奥出雲研究 (n=1964)

Gender(M/F)	711/1253	BNP	18.2(2 - 916)
Age	66.3±10.8	NT-proBNP	57(5 - 2363)
BMI	22.9±3.2	Insulin	7.0(0.2 - 199.2)
Tcho	201.1±31.3	hsCRP	0.4(0 - 118.6)
HDL-Cho	64.4±16.6	Cystatin C	0.87±0.18
TG	96(26 - 1676)	Remnant	4.9(0.7 - 66.1)
AST	24.5±8.5	SBP	132±18
GGT	20(6 - 1244)	DBP	76±11
BS	101(59 - 462)	PR	71±11
HbA1c	5.4±0.5	AbdCircum	79±9

Nominal Logistic Fit for MetP90M85R

Whole Model Test

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	155.16990	1	310.3398	<.0001
Full	612.54103			
Reduced	767.71093			

RSquare (U) 0.2021
Observations (or Sum Wgts) 1964
Converged by Gradient

Lack Of Fit

Source	DF	-LogLikelihood	ChiSquare
Lack Of Fit	864	454.21739	908.4348
Saturated	865	158.32364	Prob>ChiSq
Fitted	1	612.54103	0.1430

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq	Lower 95%	Upper 95%	Odds Ratio	Odds Lower	Odds Upper
Intercept	-3.856585	0.1633933	537.11	<.0001	-4.1854079	-3.5444958			
RemLC	0.28378624	0.0192767	216.73	<.0001	0.24682918	0.32243819	114579850	10223094.5	1434716405

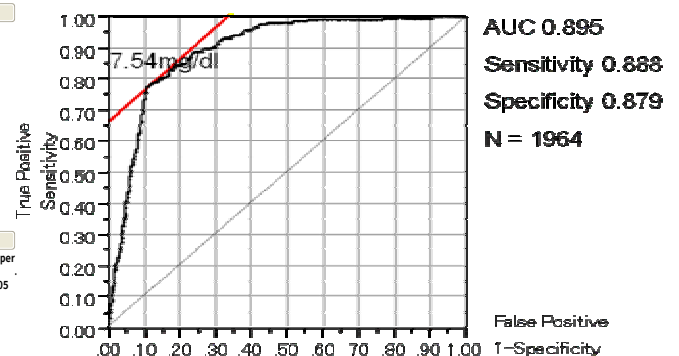
For log odds of 0/1

Effect Wald Tests

Source	Nparm	DF	Wald ChiSquare	Prob>ChiSq
RemLC	1	1	216.730172	0.0000

Effect Likelihood Ratio Tests

Source	Nparm	DF	L-R ChiSquare	Prob>ChiSq
RemLC	1	1	310.339802	0.0000



ROC曲線によるメタボ診断のためのRemL-Cのカットオフ値

図1: 男性腹囲85cm/女性腹囲90cm 全体(男女)= 1964

Whole Model Test

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	70.91131	1	141.8226	<.0001
Full	310.65613			
Reduced	381.56745			

RSquare (U) 0.1858
Observations (or Sum Wgts) 711
Converged by Gradient

Lack Of Fit

Source	DF	-LogLikelihood	ChiSquare
Lack Of Fit	500	256.04030	512.0806
Saturated	501	54.61583	Prob>ChiSq
Fitted	1	310.65613	0.3446

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq	Lower 95%	Upper 95%	Odds Ratio	Odds Lower	Odds Upper
Intercept	-3.106937	0.2269801	187.37	<.0001	-3.5680182	-2.6771994			
RemLC	0.29057291	0.030642	89.92	<.0001	0.23252569	0.35274786	178582720	4012218.87	1.041116e10

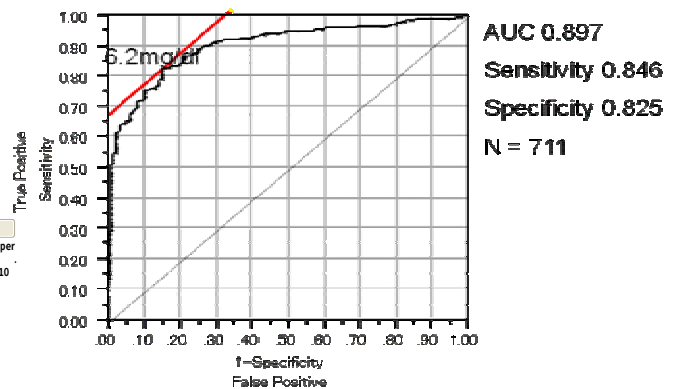
For log odds of 0/1

Effect Wald Tests

Source	Nparm	DF	Wald ChiSquare	Prob>ChiSq
RemLC	1	1	89.9239341	0.0000

Effect Likelihood Ratio Tests

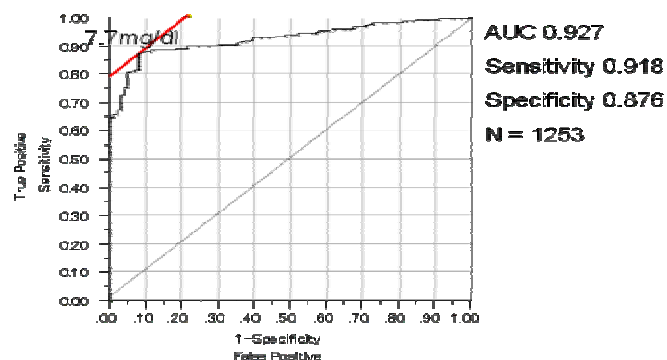
Source	Nparm	DF	L-R ChiSquare	Prob>ChiSq
RemLC	1	1	141.822627	0.0000



ROC曲線によるメタボ診断のためのRemL-Cのカットオフ値

図2: 男性腹囲85cm 男= 711

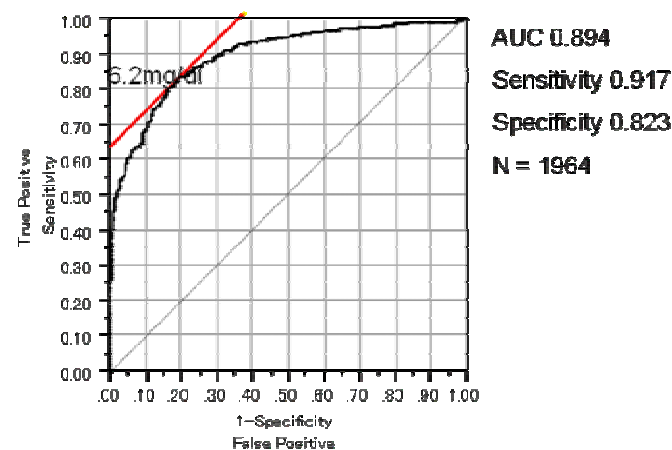
Nominal Logistic Fit for MetF90M85R									
Whole Model Test									
Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq					
Difference	91.10212	1	182.2042	<.0001					
Full	252.69766								
Reduced	343.79977								
RSquare (U)		0.2650							
Observations (or Sum Wgts)		1253							
Converged by Gradient									
Lack Of Fit									
Source	DF	-LogLikelihood	ChiSquare						
Lack Of Fit	674	214.90081	429.8016						
Saturated	675	37.79685	Prob>ChiSq						
Fitted	1	252.69766	1.0000						
Parameter Estimates									
Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq	Lower 95%	Upper 95%	Odds Ratio	Odds Lower	Odds Upper
Intercept	-4.8646094	0.2677557	330.08	<.0001	-5.4131155	-4.3616352	45180.0704	7861.2542	291036.292
RemL-C	0.31805375	0.027296	135.77	<.0001	0.26616325	0.37332947			
For log odds of 0/1									
Effect Wald Tests									
Source	Nparm	DF	Wald ChiSquare	Prob>ChiSq					
RemL-C	1	1	135.769938	0.0000					
Effect Likelihood Ratio Tests									
Source	Nparm	DF	L-R ChiSquare	Prob>ChiSq					
RemL-C	1	1	182.204233	0.0000					



ROC曲線によるメタボ診断のためのRemL-Cのカットオフ値

図3: 女性腹囲90cm 女= 1253

Nominal Logistic Fit for MetF80M85R														
Whole Model Test														
Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq										
Difference	274.3024	1	548.6048	<.0001										
Full	774.1901													
Reduced	1048.4925													
RSquare (U)		0.2616												
Observations (or Sum Wgts)		1964												
Converged by Gradient														
Lack Of Fit														
Source	DF	-LogLikelihood	ChiSquare											
Lack Of Fit	864	486.16133	972.3227											
Saturated	865	288.02873	Prob>ChiSq											
Fitted	1	774.19006	0.0059											
Parameter Estimates														
Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq	Lower 95%	Upper 95%	Odds Ratio	Odds Lower	Odds Upper					
Intercept	-3.8796044	0.1656826	548.30	<.0001	-4.2127389	-3.5628967	.	.	.					
RemL-C	0.41258499	0.0233189	313.05	<.0001	0.36803839	0.45948753	5.20957e11	2.82973e10	1.11883e13					
For log odds of 0/1														
Effect Wald Tests														
Source	Nparm	DF	Wald ChiSquare	Prob>ChiSq										
RemL-C	1	1	313.047657	0.0000										
Effect Likelihood Ratio Tests														
Source	Nparm	DF	L-R ChiSquare	Prob>ChiSq										
RemL-C	1	1	548.604792	0.0000										



ROC曲線によるメタボ診断のためのRemL-Cのカットオフ値

図4: 男性腹囲85cm/女性腹囲80cm 全体(男女)= 1964

sex=2

Nominal Logistic Fit for MetF80M85R

Whole Model Test

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	216.26202	1	432.524	<.0001
Full	450.64631			
Reduced	666.90833			

RSquare (U) 0.3243
Observations (or Sum Wgts) 1253
Converged by Gradient

Lack Of Fit

Source	DF	-LogLikelihood	ChiSquare
Lack Of Fit	674	295.13737	590.2747
Saturated	675	155.50893	Prob>ChiSq
Fitted	1	450.64631	0.9910

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq	Lower 95%	Upper 95%	Odds Ratio	Odds Lower	Odds Upper
Intercept	-4.6021904	0.2487474	342.30	<.0001	-5.1080325	-4.1319769			
RemL-C	0.52804872	0.0360366	214.71	<.0001	0.45992912	0.60127976	53502665	5387603.36	631196494

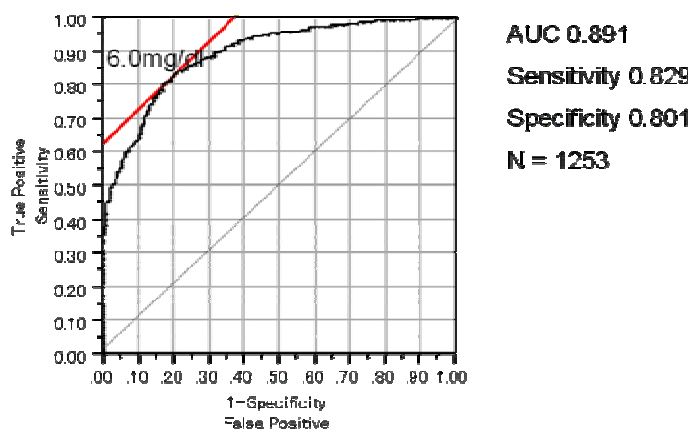
For log odds of 0/1

Effect Wald Tests

Source	Nparm	DF	Wald ChiSquare	Prob>ChiSq
RemL-C	1	1	214.714244	0.0000

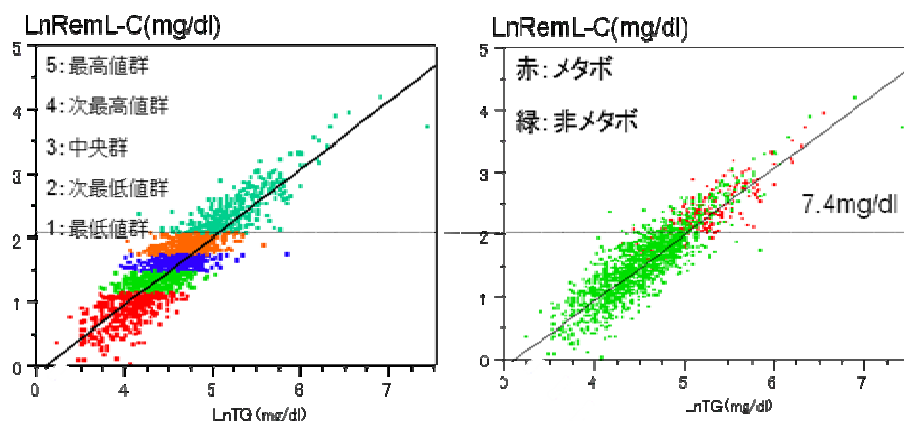
Effect Likelihood Ratio Tests

Source	Nparm	DF	L-R ChiSquare	Prob>ChiSq
RemL-C	1	1	432.524044	0.0000



ROC曲線によるメタボ診断のためのRemL-Cのカットオフ値

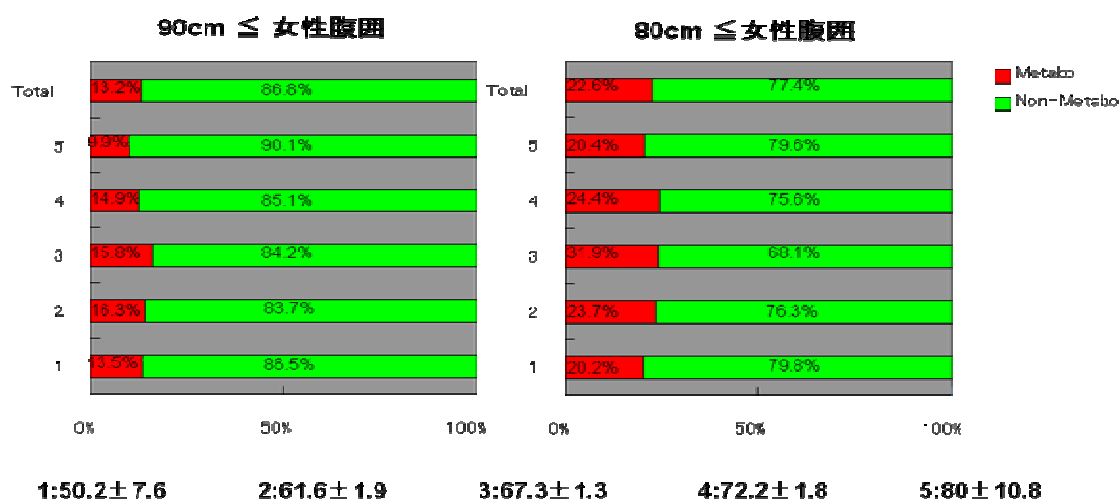
図5: 女性腹囲85cm 女= 1253



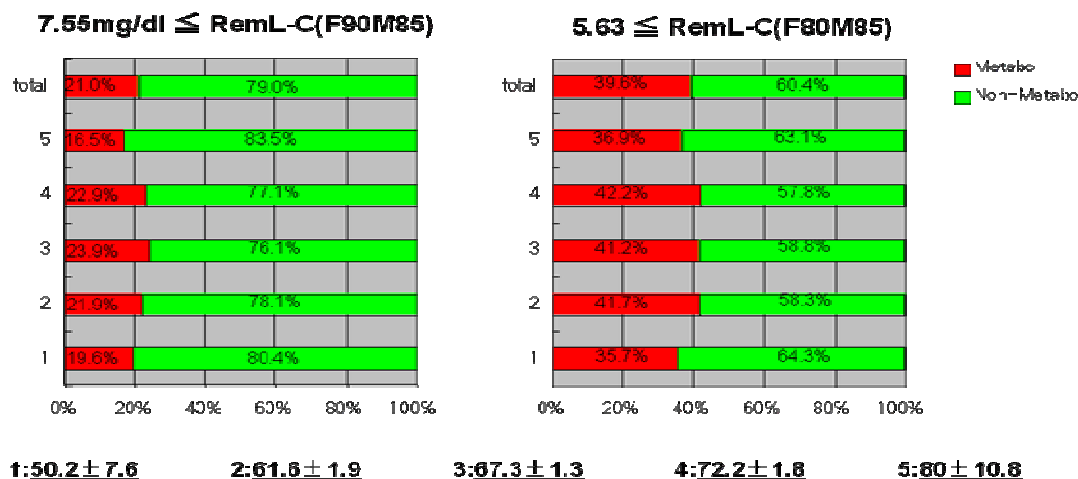
RemL-C concentration was equally stratified into 5 groups from high(5) to low(1).

RemL-C concentration was marked by a red color filled circle (metabo) and a green color filled circle (non-metabo).

図6.7 : Simple Linear Regression Between RemL-C and Triglyceride concentration (N =1964)



図X : 5分位数により分割された年齢群でのメタボ症候群の有病率 N =1964



図Y : 5分位数により分割された年齢群でのメタボ症候群の有病率 N =1964

論文

- (1) Umeno T, Shimada T, Tsikihashi H, Oyake N, Murakami Y, Takahashi N, Tanabe K, Doi O, Kambara H, Matsumori A.
The effect of hypertension, aging and benidipine on arterial elasticity in elderly hypertensives. CVD Prevention and Control 2010 (in press)
- (2) Hashimoto M, Katakura M, Hossain S, Rahman A, Shimada T, Shido O.
Docosahexaenoic acid withstands the Abeta(25-35)-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells. J Nutr Biochem. 2010 Mar 11. [Epub ahead of print]
- (3) Takahashi N, Shimada T, Tanabe K, Sato M, Kitamura J, Sato H, Yoshitomi H, Ishibashi Y, Sakane T. A case of unforeseen intractable severe bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*--an efficacy of sulbactam--. Jpn J Infect Dis. 2009 Nov;62(6):461-3.
- (4) Hossain S, Hashimoto M, Katakura M, Miwa K, Shimada T, Shido O. Mechanism of docosahexaenoic acid-induced inhibition of in vitro Abeta1-42 fibrillation and Abeta1-42-induced toxicity in SH-SY5Y cells. J Neurochem. 2009 Oct;111(2):568-79. Epub 2009 Aug 17.
- (5) Hashimoto M, Shahdat HM, Katakura M, Tanabe Y, Gamoh S, Miwa K, Shimada T, Shido O. Effects of docosahexaenoic acid on in vitro amyloid beta peptide 25-35 fibrillation. Biochim Biophys Acta. 2009 Apr;1791(4):289-96. Epub 2009 Jan 29.
- (6) Takahashi N, Shimada T, Tanabe K, Yoshitomi H, Murakami Y, Ishibashi Y, Kikkawa R, Yano S, Araki A, Inoue A. Steroid-induced crisis and rhabdomyolysis in a patient with pheochromocytoma: A case report and review. Int J Cardiol. 2009 Jan 31.
- (7) Hashimoto M, Shahdat HM, Yamashita S, Katakura M, Tanabe Y, Fujiwara H, Gamoh S, Miyazawa T, Arai H, Shimada T, Shido O. Docosahexaenoic acid disrupts in vitro amyloid beta(1-40) fibrillation and concomitantly inhibits amyloid levels in cerebral cortex of Alzheimer's disease model rats. J Neurochem. 2008 Dec;107(6):1634-46. Epub 2008 Nov 5.
- (8) Ishibashi Y, Takahashi N, Tokumaru A, Karino K, Sugamori T, Sakane T, Kodani N, Kunizawa Y, Yoshitomi H, Sato H, Oyake N, Murakami Y, Shimada T. Activation of inducible NOS in peripheral vessels and outcomes in heart failure patients. J Card Fail. 2008 Nov;14(9):724-31.
- (9) Oyake N, Shimada T, Murakami Y, Ishibashi Y, Satoh H, Suzuki K, Matsumori A, Oda T. Hepatitis C virus infection as a risk factor for increased aortic stiffness and cardiovascular events in dialysis patients. J Nephrol. 2008 May-Jun;21(3):345-53.
- (10) Akiyama Y, Moritake K, Miyazaki T, Kowari K, Sato H, Shimada T. Cutting balloon angioplasty for carotid artery in-stent stenosis supported by three-dimensional rotational angiography with automated vessel analysis software. Neurol Med Chir (Tokyo). 2008 May;48(5):235-8

- (11) Ishibashi Y, Takahashi N, Tokumaru A, Karino K, Sugamori T, Sakane T, Yoshitomi H, Sato H, Oyake N, Murakami Y, Shimada T. Effects of long-term nicorandil administration on endothelial function, inflammation, and oxidative stress in patients without coronary artery disease. J Cardiovasc Pharmacol. 2008 Mar;51(3):311-6.

著書

- (1) 今日の治療指針 2009 年
心臓腫瘍 (島田俊夫執筆)
- (2) 今日の治療指針 2010 年
急性心膜炎、収縮性心膜炎 (島田俊夫執筆)
- (3) 週間ダイヤモンド 2010 年 2 月 13 日号
心血管疾患診断マーカーNT-proBNP (島田俊夫インタビュー記事)
ページ 124-125, 2010
- (4) 今日の治療指針 2011 年 (予定)
心臓神経症 (2011 年発刊予定)
- (5) 医療情報誌 Schneller No74. 2010 年春号 (株式会社ファルコバイオシステムズ)
心血管病・心不全評価のための利尿ペプチドファミリーの有効活用ー診療から健診までー
(島田俊夫執筆) ページ 10-15, 2010
- (6) シーメンスサイエンティフィックインフォメーション (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社) ページ 1-14, 2010
ナトリウム利尿ペプチドでみる心・血管病の世界 (島田俊夫著)

学会発表・講演

- (1) 日中循環器フォーラムシンポジウム 2009 年 (北京、中国)
- (2) 日本人間ドック学会ランチョンセミナー講演 2009 年 (東京)
- (3) 埼玉医師会講演 2009 年 (埼玉市、埼玉県)
- (4) 熊本大学心不全フォーラム講演 2009 年 (熊本市、熊本県)
- (5) レムナント研究会発表 2010 年 (東京)
- (6) ディオバン発売10周年記念講演 2010 年 (草津市、滋賀県)
- (7) 日本動脈硬化学会講演会静岡 2010 年 (静岡市、静岡県)
(パネラーとして参加)
- (8) 日本検査医学会ランチョンセミナー講演 2010 年 (神戸市、兵庫県)
- (9) 岐阜大学循環器内科 (第二内科) 第 41 回岐阜心不全研究会講演 2010 年
- (10) 島根大学市民公開講座 (大田市、島根県) 2010 年
- (11) 静岡県臨床検査技師学会特別講演・市民公開講座講演 2010 年
- (12) 静岡県清水区内科医会講演 2010 年
- (13) 静岡県立大学病診連携講演会講演 2010 年 (静岡県、静岡市)
- (14) 静岡県静岡市内科医会講演 2010 年 (静岡県、静岡市)
- (15) ロシュセミナー2010 講演 (愛知県、名古屋市)

- (16) 榊原記念病院学術講演会 2010 講演予定 (東京都、府中市)
- (17) 日本人間ドック学会ランチョンセミナー講演予定 2010 年 (旭川市、北海道)
- (18) 世界心臓病学会シンポジウム発表確定 2010 年 (北京、中国)
- (19) ヨーロッパ心臓病学会発表確定 2010 年 (ストックホルム、スウェーデン)