

〈原著〉

直線回帰式法による識別検索を用いたアポE および TGリッチリポ蛋白に潜む病態の解明

井越 尚子¹⁾、田中 明¹⁾、前畑 洋次郎²⁾、李 昌一²⁾、前畑 英介³⁾、谷山 松雄³⁾、
今里 孝宏⁴⁾、松本 一成⁵⁾、石田 紀子⁶⁾、中村 剛⁶⁾、下村 弘治⁷⁾、柴 輝男⁸⁾、
岸川 直哉⁹⁾、黒田 直敬⁹⁾、井上 穰¹⁰⁾、鈴木 郁功¹¹⁾、足立 哲夫¹²⁾

Pathologic background to Apo E- and TG-rich lipoproteins revealed by discrimination via linear regression

Naoko Ikoshi¹⁾, Akira Tanaka¹⁾, Yojiro Maehata²⁾, Masaichi-Chang-il Lee²⁾,
Eisuke Maehata³⁾, Matsuo Taniyama³⁾, Takahiro Imazato⁴⁾, Kazunari Matsumoto⁵⁾,
Noriko Ishida⁶⁾, Tsuyoshi Nakamura⁶⁾, Hiroji Shimomura⁷⁾, Teruo Shiba⁸⁾, Naoya
Kishikawa⁹⁾, Naotada Kuroda⁹⁾, Minoru Inoue¹⁰⁾, Ikukatsu Suzuki¹¹⁾ and Tetsuo Adachi¹²⁾

¹⁾女子栄養大学栄養学部臨床栄養医学研究室

〒350-0288 埼玉県坂戸市千代田3-9-21

²⁾神奈川歯科大学学生体管理医学講座薬理学分野

〒238-8580 神奈川県横須賀市稲岡町82

³⁾昭和大学藤が丘病院内分泌代謝内科 (シガリオ食
医学総合研究所)

〒277-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘1-30

⁴⁾佐世保中央病院臨床検査科

⁵⁾佐世保中央病院糖尿病科
〒857-1195 長崎県佐世保市大和町15

⁶⁾長崎大学環境科学部生産科学

〒852-8521 長崎県長崎市文教町1-14

⁷⁾文京学院大学保健医療科学研究科

〒113-0023 東京都文京区向丘2-41

⁸⁾東邦大学医療センター大橋病院糖尿病内科

〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6

⁹⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

〒852-8521 長崎県長崎市文教町1-14

¹⁰⁾PL東京健康管理センター内分泌代謝科

〒150-0007 東京都渋谷区神山町17-8

¹¹⁾長春中医薬大学バイオ (研)

〒510-0963 三重県四日市市市波木南台4-137

¹²⁾岐阜薬科大学臨床薬剤学

〒501-1196 岐阜県岐阜市大学西1-25-4

受領日 平成23年1月9日

受理日 平成23年1月27日

¹⁾Laboratory of Clinical Nutrition and Medicine, Kagawa Nutrition
University

3-9-21 Chiyoda, Sakado-shi, Saitama 350-0288, Japan

²⁾Department of Clinical Care Medicine, Division of Pharmacology
and ESR Laboratories, Kanagawa Dental College

82 Inaoka-cho, Yokosuka, Kanagawa 238-8580, Japan

³⁾Division of endocrinology and Metabolism, Department of Internal
Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital (Cigario Co. Institute of
Food Medicine Center)

1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohana, Kanagawa 277-8501, Japan

⁴⁾Clinical Laboratories, Sasebo Chuo Hospital

15 Yamato-cho, Sasebo-shi, Nagasaki 857-1195, Japan

⁵⁾Division of Diabetes Mellitus, Sasebo Chuo Hospital

15 Yamato-cho, Sasebo-shi, Nagasaki 857-1195, Japan

⁶⁾Graduate School of Science and Technology, Nagasaki University
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki-shi, Nagasaki 852-8521, Japan

⁷⁾Graduate School of Health Care Science, Faculty of Health Science
Technology, Bunkyo Gakuin University

2-41 Mukougouka, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0023, Japan

⁸⁾Division of Diabetes on Metabolism, Toho University Ohashi
Medical Center

2-17-6 Oohasi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan

⁹⁾Division of Analytical Chemistry, Course of Pharmaceutical
Sciences, Department of Environmental and Pharmaceutical Science,
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

1-14 Bunkyo-machi, Nagasalo-shi, Nagasaki 852-8521, Japan

¹⁰⁾Department of Endocrinology and Metabolism, Tokyo PL, Health
Care Center

17-8 Kamiyama-cho, Shibuya-ku, Tokyo 150-0007, Japan

¹¹⁾Changehun University of Traditional Chinese Medicine

4-137 Namikiminamidai, Yokkaichi-shi, Mie 510-0963, Japan

¹²⁾Laboratory of Clinical Pharmaceutics, Gifu Pharmaceutical
University

1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu-shi, Gifu 501-1196, Japan

Summary Aiming to characterise atherosclerotic risk in individuals with Apo E- and TG-rich lipoproteins, the authors analysed the combined clinical data for Apo E and TG using discrimination via linear regression.

The result of discrimination via linear regression showed that individuals above the regression line (+) had significantly higher Apo E and TG levels than those beneath the regression line (-), forming an Apo E- and TG-rich group. In the above-the-line (+) group, Apo E significantly correlated with increases in insulin resistance (HOMA-R) and SAA and decreases in HDL-C and Adipo, suggesting that a higher level of Apo E might indicate a higher risk of atherosclerosis in Apo E- and TG-rich individuals.

Next, the sub-groups defined by the cut-off values for Apo E and TG were analysed. Among the sub-groups in the above-the-line (+) region, group C (high Apo E, normal TG) had significantly higher BMI, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure than group A1 (normal Apo E and TG), while group D (high Apo E and TG) had significantly higher HOMA-R, SAA, BMI, and diastolic blood pressure and significantly lower HDL-C and Adipo than group A1. Group A1 had the highest levels of Apo E and TG, followed by groups C and D in decreasing order, and group D showed a high frequency of subjects with IGT and MS. These results are considered to suggest that the risk of atherosclerosis increases with rises in Apo E and TG levels. They also suggest that an Apo E- and TG-rich status may constitute a risk of atherosclerosis in MS and IGT.

Key words: Apo E- and TG-rich lipoproteins, 75-g OGTT, Discrimination via linear regression, Atherosclerotic risk, Antioxidant effect

I. はじめに

メタボリックシンドローム (MS)、がん、歯周病¹⁾などは生活習慣病²⁾に含まれるが、その罹患率や発症率は高く、今や国民病の様相を呈している。

生活習慣病は酸化ストレスを起因とした活性酸素病³⁾とも言われ、疾病の発症や進行に働く酸化ストレスとこれを消去する抗酸化ストレスのアンバランスが大きな影響を有する⁴⁾。特に、生活習慣病の中心であるMSは糖尿病 (DM) の前駆病態であり、MS発症後に合併することも多い。

MSの最終的な帰結は心血管疾患の発症にあり、動脈硬化リスクとしては高トリグリセリド (TG) 血症、低HDLコレステロール (HDL-C) 血症などの脂質代謝異常症、高感度CRP (hs-CRP) の増加による炎症所見、HOMA-R (値) によるインスリン抵抗性などの測定が一般に用いられているが、レムナントリポ蛋白測定も注

目されている。

レムナントリポ蛋白はカイロミクロン (CM)、超低比重リポ蛋白 (VLDL) と同様にTGリッチリポ蛋白の1種であるが、アポリポ蛋白E (アポE) およびコレステロールエステル (CE) がリッチであるという特徴があり、動脈硬化のリスクファクターとされている。

筆者らは、75g経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を施行した人間ドック受診者を対象に、レムナントの組成基本成分であるアポEとTGの関わりについて、特に、アポEおよびTGリッチリポ蛋白の動脈硬化リスクとしての特性を中心に検討した。解析は中村の非線形モデルの捉え方⁵⁾を元に回帰式識別法^{6),7)}を用いて解析した。

II. 対象および方法料

1. 対象

佐世保中央病院において、2007年～2008年に人間ドックで75g OGTTを施行した被験者から無

作為に抽出した141例のうち、WHO診断基準⁹⁾に従い診断された正常型120例、境界型18例、糖尿病型3例を対象とした。対象全体の年齢は49.1±8.3歳(平均±標準偏差)で、最高年齢76歳、最低年齢30歳、年齢構成は70歳代1例、60歳代12例、50歳代55例、40歳代58例、30歳代15例であり、性別は男性105例、女性36例の構成であった。本研究は、佐世保中央病院の倫理委員会により承認された。対象全体について以下に示す測定を行った。

2. 測定項目並びに測定方法

- 1) 中性脂肪 (TG) は酵素法 (イアトロLQ TGキット、ヤトロン) で測定した。
- 2) HDL-コレステロール (HDL-C) は酵素免疫測定法 (デタミナ-L、HDL-C Sキット、協和メデックス) で測定した。
- 3) 血清アミロイドA蛋白 (SAA) はラテックス凝集免疫比濁 (LIA) 法、(LZテスト ‘栄研’ SAAキット、栄研化学)で測定した。
- 4) アディポネクチン (Adipo) はELISA : enzyme-linked immune sorbent assay法 (高分子量アディポネクチンキット、富士レビオ) で測定した。
- 5) アポリポ蛋白E (アポE) は免疫比濁 (TIA)

法 (アポEオートN「第キット、第一化学」) で測定した。

- 6) グリコヘモグロビン (HbA1c) はHPLC法 (HA-8150、アークレ) で測定し、結果はJDS値で示した。
- 7) 血糖 (Gluc) は酵素法 (GLU-Dキット、日本電子) で測定した。
- 8) インスリン (IRI) はEIA法 (AxSYMキット、ダイナボット) で測定した。酵素法、TIA法およびラテックス凝集比濁法は全て自動分析機東芝TBA-200FR、その他項目は専用装置を用いて測定した。

3. 病態指数

インスリン抵抗性指数 (insulin resistance index) は、Matthewsら⁹⁾のHOMA-R (Homeostasis model assessment ratio) の式¹⁰⁾より求めた。MSの診断はメタボリックシンドローム診断基準委員会¹¹⁾に従った。

4. 回帰式による病態識別法

中村が指摘した非線形モデルを実用化した石田ら、前畑ら⁹⁾の報告に準拠し、アポEリッチリポ蛋白の動脈硬化リスクを検討した。アポEを目的変数 (y変数) として重回帰分析 (ステッ

Table 1 Clinical background of subjects

No difference between the sexes was found in biochemistry data from 141 subjects undergoing 75-g OGTT.

141 Subjects (Male 105 · Female 36)	Mean ± SD	Max	Min
Age (years)	49.1 ± 8.3		
Body Mass Index (kg/m ²)	23.7 ± 3.5		
Male		36.8	16.6
Female		35.2	13.6
Waist (at the level of navel) (cm)	85.0 ± 8.5		
Male	85.4 ± 8.5	112	69
Female	83.6 ± 8.7	106	66
Systolic blood pressure (mmHg)	120.0 ± 14.8		
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.5 ± 9.2		
【 Blood chemistry 】			
Total cholesterol (mg/dL)	196.5 ± 31.7		
Triglycerides (mg/dL)	109.4 ± 66.6		
LDL cholesterol (mg/dL)	126.8 ± 28.3		
Apolipoprotein E (mg/dL)	4.4 ± 1.2		
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	95.1 ± 8.7		
HbA1c (JDS) (%)	5.0 ± 0.4		
A S T (U/L)	24.0 ± 13.0		

プワイズ法)を行った。対応変数(x変数)は動脈硬化マーカーとしての項目、総コレステロール、HDL、LDLコレステロール、TG、SAA、Adipo、HOMA-Rの中から、最も有効であったTG(p<0.01)を選択した。次に、アポEとTG2者間の分布が線形か非線形かを折れ線回帰法で観察した結果、折曲点、すなわち、変曲点の認められない回帰直線であることを確認した。さらに、回帰直線で区切られた上層(+)、下層(-)群において、動脈硬化関連因子の相関関係を検定した。

5. 統計処理方法

解析には、統計ソフトJMP (Version8)およびExcelの分析ツールを用い、相関係数(Pearson)を求め検定を行った。また、群毎の比較にはWilcoxon順位和検定法またはBonferroniの多重比較法¹²⁾を用いた。

Ⅲ. 成績

1. 対象者の臨床的背景

健診におけるMS診断項目と生化学検査の主なデータを平均値±SDで示した(Table 1)。この結果、全対象141例中、MSと診断されたのは16

例(11%)存在した。

2. 線回帰式上層(+)群および下層(-)群の検討

アポE値(y)とTG値(x)の関係は、変曲点の認められない直線回帰式($y=0.0108x+3.2032$ 、 $r=0.612$ 、 $p<0.001$)となり、回帰直線上層域(+)群64例、下層域(-)群77例で分けられた特性図が得られた(Fig. 1)。(+)群のTG値は 127.5 ± 80.0 mg/dl、(-)群は 93.5 ± 47.2 mg/dl、(+)群のアポE値は 5.4 ± 0.92 mg/dl、(-)群は 3.5 ± 0.54 mg/dlであり、両項目とも(+)群は(-)群よりも有意高値($p<0.001$)であった。

また、両群毎にアポEに対する動脈硬化リスクファクターとの相関関係を検討した。上層域(+)群において有意相関が認められた項目は、正相関を示したのがHOMA-R ($r=0.333$ 、 $p<0.01$)とSAA ($r=0.271$ 、 $p<0.05$)、一方、負の相関を示したのがHDL-C ($r=-0.393$ 、 $p<0.001$)とAdipo ($r=-0.366$ 、 $p<0.001$)であった。一方、下層域(-)群ではいずれの項目もアポEに対し、相関を認めなかった(Fig. 2)。

3. 識別値(アポEおよびTG値)による各区分群の検討

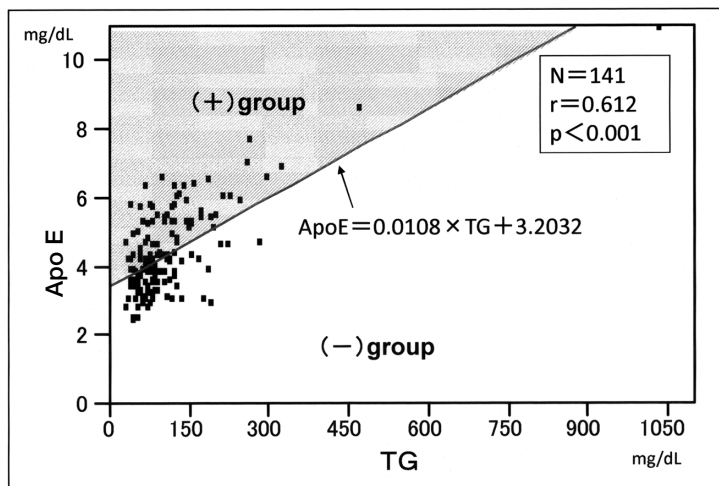


Fig. 1 Classification of the (+) and (-) groups based on correlation and regression between TG and Apo E. The (+) group and the (-) group included 64 and 77 individuals, respectively. In the (+) vs. (-) intergroup comparison, Apo E was 5.4 ± 0.54 vs. 3.5 ± 0.54 and TG was 127.5 ± 80.0 vs. 93.5 ± 47.2 ($p<0.001$ for both variables).

アポEおよびTG値の相関関係の特性図に識別値を設定した。TG値は日本動脈硬化学会の動脈硬化予防ガイドラインによる150 mg/dlを、アポE値は前畑ら⁷⁾の設定する4.8 mg/dlを導入し、cut offとして境界線を引いた。区分けはAからDと4つの領域に大別した。さらに、アポEおよびTG値両者共正常範囲の領域内をA1とA2と上下に分けた (Fig. 3)。すなわち、上層 (+) 群で、

アポEおよびTG値共にcut off値以下をA1群 (N=19、アポE<4.8 mg/dlおよびTG<150 mg/dl群)、アポE値のみ高値をC群 (N=28、アポE≥4.8 mg/dlおよびTG<150 mg/dl群)、両者共高値をD群 (N=17、アポE≥4.8 mg/dlおよびTG≥150 mg/dl群)とした。一方、下層 (-) 群で両者ともに正常範囲をA2群 (N=67、アポE<4.8 mg/dlおよびTG<150 mg/dl群)とTGのみ高値をB群

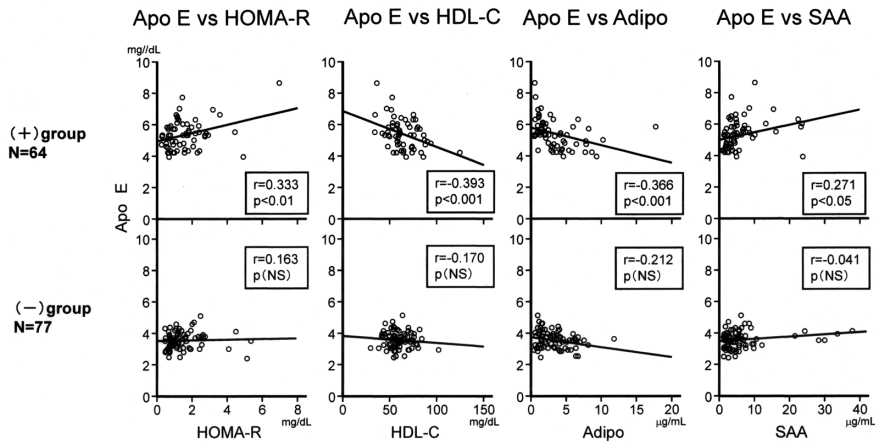


Fig. 2 Correlation with Apo E between the (+) and (-) groups classified by the regression line. In the (+) group, Apo E was positively correlated with HOMA-R and SAA, and negatively with HDL-C and Adipo. No correlation was observed in the (-) group.

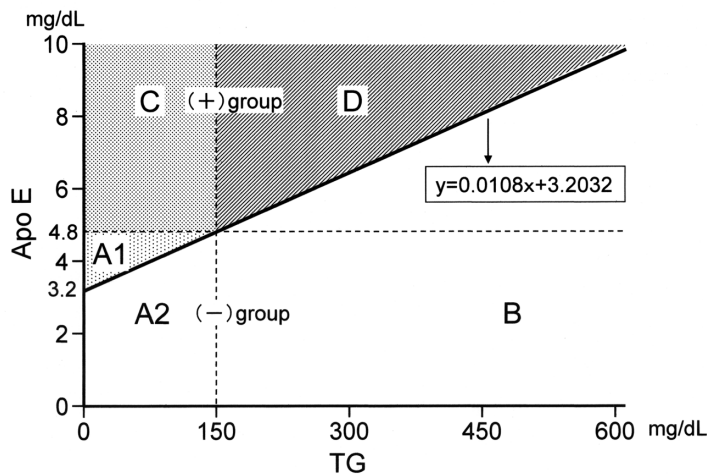


Fig. 3 Comparison among sub-groups defined by cut-off values. The cut-off values for Apo E and TG on the regression line were set at 4.8 mg/dL for Apo E and 150 mg/dL for TG. Demarcation lines were drawn in the regions above and beneath the regression line, defining groups A1, A2, B, C, and D.

(N=10、アポE<4.8 mg/dlおよびTG≥150 mg/dl)と区分した (Fig. 4)。

次に、(+) 群において病態の連続性を検討した (Table 2)。アポEのA1群→C群→D群の平

均値は4.3→5.5→6.2 mg/dl、同様にTGは70→103→230 mg/dlと変動し、C群とD群共にA1群よりも有意 (p<0.001) に高値を認めた。さらに、上層各群の動脈硬化リスクファクターでは、C

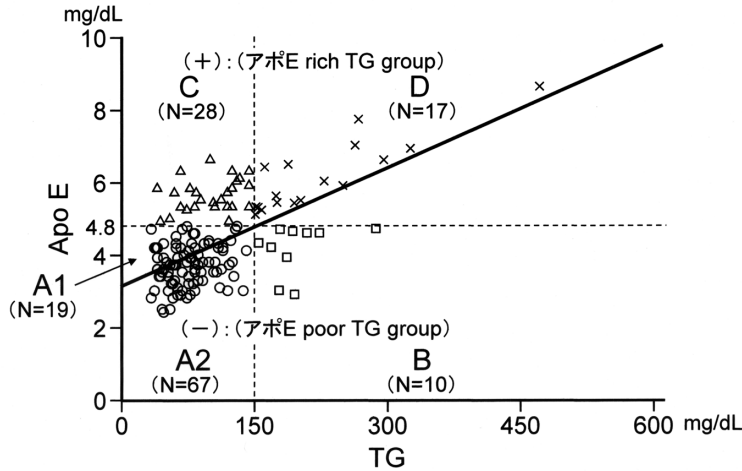


Fig. 4 Distribution in sub-groups.

Group A (normal Apo E and TG): Marked with (○) and subdivided into A1 above and A2 beneath the regression line. Group B (Apo E < 4.8 mg/dL, TG ≥ 150 mg/dL): denoted by (□). Group C (Apo E ≥ 4.8 mg/dL, TG < 150 mg/dL): denoted by (△). Group D (Apo E ≥ 4.8 mg/dL, TG ≥ 150 mg/dL): denoted by (×).

Table 2 Comparison between the Apo E-rich TG group and the Apo E-poor TG group.

Compared with the A1 (Apo E-rich TG) group, the variables that showed significant differences in group D were HOMA-R, HDL-C, Adipo, SAA, and systolic blood pressure.

Item	Subjects (N=141)	アポE rich TG group (N=64)				Statistical difference against A1	アポE poor TG group (N=77)			Statistical difference against A2
		A1 (N=19)	C (N=28)	D (N=17)	Total (N=64)		A2 (N=67)	B (N=10)	Total (N=77)	
TG (mg/dL)	108.7±66.0	68.3±25.0	88.3±36.7	226.3±103.2	125.0±79.2	C(p<0.001) D(p<0.001)	80.5±26.7	202.0±83.9	94.9±48.2	B (p<0.001)
Apo E(mg/dL)	4.4±1.2	4.3±0.2	5.1±0.9	6.1±1.6	5.4±0.9	C(p<0.001) D(p<0.001)	3.5±0.5	4.1±1.0	3.6±0.5	B (p<0.001)
FPG (mg/dL)	95.0±8.6	94.9±7.5	96.5±20.6	97.8±30.7	96.8±9.0	—	93.1±8.2	96.0±36.5	93.5±7.9	—
HbA _{1c} (JDS) (%)	5.0±0.4	5.0±0.3	5.1±0.7	5.2±1.1	5.1±0.4	—	5.0±0.3	5.0±1.2	5.0±0.3	—
HOMA-R	1.5±1.1	1.4±1.0	1.3±0.8	2.4±1.5	1.6±1.2	D(p<0.05)	1.3±1.0	1.8±0.9	1.4±1.0	—
HDL-C (mg/dL)	61.6±14.2	71.0±16.4	69.4±19.6	49.9±17.0	64.2±16.0	D(p<0.001)	60.4±11.8	52.4±22.6	59.5±12.2	—
Adipo (μg/mL)	3.4±2.6	4.8±2.2	4.3±3.1	1.1±0.6	3.5±3.0	D(p<0.001)	3.5±2.3	1.8±1.2	3.3±2.2	B(p<0.05)
SAA (μg/mL)	6.2±6.5	4.0±4.8	5.4±5.4	7.6±5.2	6.0±5.5	D(p<0.05)	6.1±7.0	8.3±8.6	6.3±7.3	—
BMI (kg/m ²)	23.7±3.5	22.6±4.2	23.3±5.6	27.0±8.4	24.3±4.0	C(p<0.001) D(p<0.01)	23.0±2.8	24.8±9.4	23.2±3.0	—
Systolic BP (mmHg)	119.9±9.2	114.1±14.9	125.6±13.8	120.5±11.3	120.8±14.4	C(p<0.05)	118.5±15.5	123.3±9.1	119.1±15.0	—
Diastolic BP (mmHg)	75.4±14.7	71.5±10.4	79.3±9.8	77.8±6.7	76.6±9.9	C(p<0.05) D(p<0.05)	74.1±8.7	77.2±4.6	74.5±8.4	—

群のBMIと収縮期血圧および拡張期血圧は正常A1群より有意に高値（それぞれ $p < 0.001$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ ）であった。一方、D群のHOMA-R、SAA、BMIおよび拡張期血圧は正常A1群より有意に高値（それぞれ、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ ）、HDL-CおよびAdipoは有意に低値（それぞれ、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ ）であった。また、下層B群は正常A2群よりもAdipoだけが有意に低値（ $p < 0.05$ ）であった。

MSと診断された16例のうちD群は12例と75%を占め、C群0例、B群3例、A1群0例、A2群1例であった。また、IGT18例のうち、D群は5例、C群2例、B群3例、A1群0例、A2群8例であった。

Ⅳ. 考察

本研究ではTGリッチリポ蛋白の動脈硬化のリスクの特性を検討するために、人間ドック健診75g OGTTを施行したサンプルを対象に、線形回帰法を用いて検討した。

この研究で、中村の折れ線回帰法の実用化に向けての石田ら、前畑ら⁹⁾の報告を追試した。特に、x、yの2変数の検査値の単位と各変数の分布の広がりが必要である。つまり、検査値の単位が同一で、分布域がヒストグラム化している場合は線形となる。また、単位が異なり、分布域が密集しているような場合は非線形となり、そこに変曲点が存在し、その点を境に折れ線が出現するという考え方に基づいている。前畑らは急性相反応物質CRPの難点をカバーするサイトカイン刺激肝合成のHDL3結合物質の血清アミロイドA (SAA) とその発現に関わるインターロイキン(IL)-6について検討しているが、この場合も両変数の相関は変曲点 (x変数: $8 \mu\text{ml}$ vs 3pg/ml) を有する非線形となっている。ここで、変曲点を境に充進域に得られる直線的な回帰式を上下群に分け、その2群間において、ノンパラメトリック法を用いて差の検定を試みている。

先述のように、直線回帰式が使用できる線形分布は2変数の単位が同一であり、分布域はヒストグラム状で変曲点が見られないことが不可欠で、単相関が用いられる。一方、これとは異なった状態の分布型は非線形として考え、cut

off域の変曲点を持つ、2極の回帰式が成立し、そのプラスの部分の回帰式が病態解析上有用となる。

今回、筆者らは75g OGTT母集団解析で動脈硬化の前兆マーカーとして抗酸化作用があり、さらに食事などの外因的要因でも遅延性反応性を示すアポE (y変数) を目的変数とした。これに対応する変数は脂質代謝で敏感な反応性を示すTG (x変数) を選択し、これらを統計的に解析した。

両者の関係は線形回帰の関係が認められ、アポEは単相関でTGを中心にHOMA-R、SAA、HDL-Cなどに関連性が認められたが、重回帰分析ではTG値のみの有意となった。したがって、アポEとTGとの組み合わせを軸とした線形回帰分析は最も理にかなう動脈硬化充進マーカーを検索

することのできる有力な手法とした。

レムナントリポ蛋白はアポEおよびCEリッチを特徴とするTGリッチリポ蛋白であり、その増加は動脈硬化リスクファクターとなることが示されている。本研究では、レムナントリポ蛋白の構成成分であるアポEおよびTGの関連性を、回帰式識別法を用いて分析し、アポEおよびTGリッチリポ蛋白の動脈硬化リスクとしての特性を検討した。

回帰直線上層 (+) 群は、下層 (-) 群よりもアポEおよびTG高値を認め、アポEおよびTGリッチリポ蛋白を特徴とする群と考えられた。また、回帰直線上層 (+) 群では、アポE値はインスリン抵抗性を示すHOMA-Rおよび動脈硬化リスクファクターであるSAAと正相関、抗動脈硬化ファクターであるHDL-CおよびAdipoと負相関を認めた。しかし、回帰直線下層 (-) 群では、アポEはこれら動脈硬化ファクターとは全く相関を認めなかった。この結果は、アポEおよびTGリッチリポ蛋白例では、アポEが増加するほど動脈硬化リスクが増加することを示唆すると考えられる。すなわち、高レムナントリポ蛋白例では、アポE増加が動脈硬化リスクを増加させることを示唆すると考えられる。

識別値 (アポEおよびTG値) による各区分群の検討では、A1 (アポEおよびTG正常) 群、C (アポE高値、TG正常群)、D (アポEおよびTG

高値) 群の順に連続的にアポEおよびTGが高値であった。

また、C群の収縮期血圧および拡張期血圧はA1群より有意高値、D群のHOMA-R、SAA、BMIおよび拡張期血圧はA1群より有意高値、HDL-CおよびAdipoは有意低値であった。この結果は、A1群、C群、D群の順に動脈硬化リスクが増加し、アポEおよびTG値の増加に従い、動脈硬化リスクは増加することを示唆すると考えられる。各群でのMS例およびIGT例の頻度の検討でも、アポEおよびTGリッチのD群の頻度が高率であったことは、アポEおよびTGリッチはMSおよびIGTにおいても動脈硬化リスクとなることを示唆すると考えられる。

本論文で検討に用いたインスリン抵抗性、高血圧、HDL-C、TG、Adipoなどの動脈硬化リスクファクターはMSに関連したものである。また、IGTの段階から動脈硬化リスクが増加することが指摘されているが、IGT例に合併する動脈硬化リスクファクターはMSに関連するものが多い。さらに、糖尿病例はインスリン分泌低下などの正常例およびIGT例とは異なる代謝因子が関与する可能性がある。今回の3例は75g OGTTの結果は糖尿病型だが、HbA1cは正常範囲であったこと、また、1例はMSとも診断されたため対象とし、解析に用いた。ちなみに、3例はA1、C、D群といずれも上層群の各群に1例ずつ分布した。

文 献

- 1) Maehata E, Maehata Y, Lee M, Kudo C, Takashiba S, Shimomura H, Yamakado M, Yano M, Shiba T, Hatakeyama I, Inoue M, Kouka K, Adachi T, Kishikawa N, Kuroda N, Sugimoto S, Watanabe H, Koga K, Ikoshi N, Shimizu K: Evaluation of immunoglobulin G antibody titer measurement in the simplified test for multiple bacterial infection in periodontal disease based on self-sampling of fingertip capillary blood—focusing on Porphyromonas gingivalis antigen—. *Ningen Dock*, 22: 35-41, 2008.
- 2) 山門 実: 生活習慣病と活性酸素—高血圧を中心に—. 第17回人間ドック認定研修会, 22: 694-708, 2007.
- 3) 山門 実: 学術大会長講演—健やかな血管と共に健やかな廊下を(生活習慣病は活性酸素)—今後の人間ドック学会の方向性—. 第50回日本人間ドック学術大会, 2009
- 4) 前畑英介, 豊倉康博, 鶴崎美徳, 鈴木郁功, 谷山松雄, 今里孝宏, 石田紀子, 柴 輝男, 矢野正生, 井越尚子, 田中 明, 下村弘治, 岸川直哉, 黒田直敬, 足立哲夫, 工藤直英子, 酒井香江, 高橋なを子: 健診受診者の血清中酸化ストレス指標の工夫: GAP (抗酸化ギャップ) 比によるメタボリックシンドロームの待ち状態の病態把握検査. *医学と生物学*, 153: 611-619, 2009.
- 5) 中村 剛: Cox比例ハザードモデル. *医学統計学シリーズ*, 丹後俊郎編集3, 朝倉書店, 東京, (2008)
- 6) 石田紀子, 野嶋廣巳, 桃木野 鉄義, 前畑英介, 矢野正生, 下村弘治, 山門 実, 井上 稔, 中村剛: 健診群のHOMA-Rとアディポネクチンとの関係を折れ線ハザードで、識別した際の知見. *総合健診(第34回大会予稿号)*, 33: 258, 2006.
- 7) Maehata Y, Lee M, Maehata E, Inoue M, Ishibashi F, Kudo C, Yamakado M, Shiba T, Shimomura H, Tetsuo Adachi T, Suzuki I, Hirokawa K, Imazato T, Ihida N, Kishikawa N, Kuroda N, Ikoshi N, Midorikawa Y, Ashikawa T: Pathologic background of abnormal serum amyloid A (SAA) and IL-6 levels revealed by a piecewise linear regression model in the population of diabetic patients. *Ningen Dock*, 23: 7-13, 2009.
- 8) World Health Organization: Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complication report of a WHO consultation. part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Geneva, 1999.
- 9) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28: 412-419, 1985.
- 10) 前畑英介, 矢野正生, 柴 輝男, 山門 実, 井上稔, 鈴木晟時: インスリン抵抗性指数(HOMA-R). *日本臨床*, 60: 341-350, 2002.
- 11) メタボリックシンドローム診断基準委員会: 日内会誌, 94: 794-809, 2005.
- 12) Lambert RA, Harvey I, Poland F: A pragmatic, unblinded randomized controlled trial comparing an occupational therapy-led lifestyle approach and routine GP care for panic disorder treatment in primary care. *J Affective Disorders*, 99: 63-71, 2007.