

45 耐糖能異常者の生活習慣への介入による血液中ホモシステイン、高感度 CRP 濃度の改善に関する研究

研究代表者名：森山ゆり¹

共同研究者名：岡村智教²、阿波谷敏英³

施設名：高知県衛生研究所¹、滋賀医科大学福祉保健医学講座²、梶原町立国保壽原病院³

背景と目的

近年の研究で、血中のホモシステインや C 反応性蛋白 (CRP) の上昇は、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病などの古典的因子とは独立した循環器疾患の危険因子とされている。しかし、ホモシステインや C 反応性蛋白 (CRP) の改善を目的とした非薬物療法は未だ確立されておらず、どのような生活習慣の是正がこれらの新しい危険因子の改善に有効であるか不明である。

多くの先行研究において、肥満や内臓脂肪と CRP 濃度が正の相関を示すことが明らかになっている。また、緑黄色野菜や果物の摂取を増加させるような食生活の改善で葉酸の摂取を増加させ、それによって、血中ホモシステイン値を低下させることが可能と考えられている。本研究では、肥満および糖尿病の改善を目的とした生活指導と血中ホモシステイン、CRP 値の関連を検討した。

対象と方法

高知県 Y 町に居住する地域一般住民で、①町が実施した過去 3 年間の基本健康診査で糖尿病判定結果が要注意以上の者 (尿糖が + 以上または HbA1c が 5.6% 以上または空腹時血糖が 110mg/dl 以上)、②病院にて非薬物療法を受けている糖尿病及び耐糖能異常患者、③現在のところ耐糖能異常はないが肥満を有する者 (BMI が 25.0 以上)、から本人の希望で介入群を抽出した。対照群は、上記基準を満たした非介入者のうち同意が得られた者とした。その結果、介入群 86 人、対照群 103 人が研究に参加した。

解析に際して、動脈硬化性疾患 (脳血管障害、虚血性心疾患) や腎機能障害の既往歴がある者、胃切除の手術歴のある者 (ビタミン B₁₂ の吸収障害によりホモシステイン濃度が上昇する可能性がある) は除外した。これらは現病歴や既往歴に関する問診と一般検査 (血中クレアチニン値が 1.5mg/dl 以上) で判定した。対象者からは文書による同意を得た。

介入群には、週 1 回約 1 時間、健康運動指導士による有酸素運動を実施した。また、介入群と対照群のホモシステイン高値者 (11 μ mol/L 以上) に対しては、葉酸摂取量増加を促す簡単な栄養指導が行われた。ホモシステインは HPLC、CRP はラテックス免疫比濁法で測定した。葉酸スコアは、緑黄色野菜、それ以外の野菜、果物、豆類、海藻の 1 日 1 回以上の摂取をそれぞれ 1 点とし、その合計点とした。本研究は 1 年の介入期間を予定して開始したが、今回は 8 ヶ月間の介入効果について報告する。

結果

介入群 86 名、対照群 103 名が研究に参加し、8 ヶ月後の経過観察調査に参加した者はそれぞれ 86 名、46 名であった。表 1 に経過観察調査に参加した者のベースライン時の属性を示す。ホモシステインを除き、介入前の検査所見は両群で有意差を認めなかった。

表1 ベースライン時の介入群と対照群の属性

危険因子	介入群	対照群	P-values
N	86	46	
性比	53.5	41.3	0.204
年齢	62.2 (8.6)	59.1 (12.0)	0.117
BMI (Kg/m ²)	26.4 (2.8)	25.9 (2.7)	0.541
血糖値 (mg/dl)	102.9 (13.7)	103.1 (22.6)	0.960
non-HDL コレステロール (mg/dl)	148.2 (31.7)	156.5 (30.3)	0.150
HDL コレステロール (mg/dl)	51.3 (16.5)	51.0 (13.3)	0.919
CRP (mg/L) †	0.68 (0.57–0.81)	0.63 (0.48–0.83)	0.622
ホモシステイン (μmol/L) †	9.4 (8.7–10.0)	11.3 (9.9–12.9)	0.006
葉酸スコア	2.5 (1.7)	2.0 (1.7)	0.141

† Geometric mean と 95% 信頼区間

表2 介入 (8 カ月) 後の介入群、対照群の各指標の変化量

危険因子	介入群	対照群	P-value
N	86	46	
BMI (kg/m ²)	- 0.34	0.19	0.265
血糖値 (mg/dl)	2.84	- 0.02	0.377
non-HDL コレステロール (mg/dl)	- 0.62	4.33	0.320
HDL コレステロール (mg/dl)	6.07	- 0.29	< 0.001
CRP (mg/L) †	0.011	0.014	0.158
ホモシステイン (μmol/L) †	- 1.07	- 1.17	0.040
葉酸スコア	0.09	0.83	0.16

† Geometric mean の変化量

表2に8ヶ月後の介入群、対照群の各指標の変化量を示した。介入群ではBMIの有意な減少、HDLコレステロールの有意な増加を認め、対照群ではCRPの有意な増加を認めた。また、ホモシステインは両群とも有意に低下していた。CRPは、介入群では0.68→0.77、対照群では0.63→0.89mg/Lと推移していた。一方、対照群の葉酸スコアの増加量(0.83)は介入群(0.10)より有意に大きく、対照群のホモシステイン減少量(-1.17μmol/L)は介入群(-1.07μmol/L)より有意に大きかった。

考察

厚生労働省の調査によると本邦の糖尿病の有病率は増加傾向にあり、その背景として食生活の欧米化による脂質摂取の増加や運動不足、これに伴う肥満が関与していると考えられている。一般に糖尿病に対する非薬物療法は、カロリー摂取の適正化、栄養バランス(脂肪エネルギー比)の是正、適切な運動療法等によって行なわれるが、このような介入によって高血圧や脂質代謝異常など他の危険因子も同時に改善されることが多い。すなわち糖尿病に対する生活指導は、それだけに止まらずメタボリックシンドロームの改善という総合的な効果を有していると考えられる。

本研究は肥満者、耐糖能異常者を対象として、主に運動習慣に介入しており、介入群では週1回約1時間、健康運動指導士による有酸素運動を実施した。本評価は8ヶ月間と比較的短期の効果を見ているが、介入群のBMIは介入前より有意に減少した。さらに、運動指導は、肥満者や耐糖能異常者のHDLコレステロールを増加させ、CRP上昇の抑制に有用と考えられた。また、介入群と対照群のホモシステイン高値者

に対して行われた葉酸摂取量増加を促す簡単な栄養指導は、葉酸を多く含む食品の摂取を促し、血清ホモシステイン値を減少させることが示唆され、今後予定されている食生活習慣への介入に期待が持てる結果を示した。

ホモシステインや CRP は日本人集団でも循環器疾患のリスクであり、また前者は葉酸やビタミン B12 の摂取で、後者は肥満の是正で改善可能なことも示されている。我々はこれまで、血漿ホモシステイン値と頸動脈プラークの関連をわが国で初めて示した(*J Cardiovasc Risk* 1999)。また、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) の遺伝子多型のうちホモシステインが上昇しやすい VV 型と VA 型でも、血中の葉酸、ビタミン B12 が高値に保たれている場合、血中ホモシステイン濃度は上昇しないことを示した(*Atherosclerosis* 2002)。さらに地域住民 12,000 人を対象とした前向き研究(nested case-control study)により、ホモシステイン値 11 $\mu\text{mol/L}$ 以上は 7 $\mu\text{mol/L}$ 未満に比し、脳梗塞の発症率が 4 倍になることを示してきた(*Circulation*, 2004)。

本研究は、大学病院など専門機関ではない一般の市町村の保健指導の現場で、HDL コレステロールのみならず、ホモシステインや CRP などの動脈硬化の新しい危険因子に介入効果を認めた点で意義が深い。

結語

運動指導は、肥満者や耐糖能異常者の HDL コレステロール値を増加させ、CRP 上昇を抑制すると考えられた。また、ホモシステイン高値者に対して行われた簡便な栄養指導は、葉酸を多く含む食品の摂取を促し、血清ホモシステイン値を減少させ得ることが示唆され、本指導法の住民健診等における一般化が可能と考えられた。