

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590749

研究課題名(和文) 基本検査項目と胎児・乳幼児期情報による生活習慣病の若年期からのスクリーニング戦略

研究課題名(英文) Screening strategy of life-style related diseases by the basic health examination and fetus-infancy information from the young population

研究代表者

上村 浩一 (UEMURA, Hirokazu)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：50346590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：日本人一般男女(15～76歳)において、血清肝酵素(ALT、GTP)値の上昇は、基準範囲内での上昇であっても、独立してメタボリック症候群の有病割合の上昇と関連しており、血清GTP値とメタボリック症候群との関連は、定期飲酒者よりも非定期飲酒者で強かった。さらに、異なる日本人男性集団(35～69歳)において、血清肝酵素値の上昇は、典型的な動脈硬化の危険因子を調整しても、動脈スティフネスの一指標である上腕-足首間の脈波伝播速度(baPWV値)の上昇、すなわち、血管壁の弾力性の低下と有意に関連していた。さらに、血清GTP値と動脈スティフネスとの関係は飲酒状況により異なることが示された。

研究成果の概要(英文)：Elevated serum hepatic enzymes such as alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transferase (GGT), even within the reference range, were independently and proportionally associated with increased prevalence of metabolic syndrome, especially in alcohol abstainers, in Japanese men and women aged 15-76 years. In another Japanese male population aged 35-69 years, elevated serum hepatic enzymes were also proportionally associated with increased brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV)(nearly equal to decrease in arterial elasticity), as an index of arterial stiffness, after adjusting for the classical atherosclerotic risk factors. Further analyses revealed that the interaction effect between serum GGT level and alcohol intake status on baPWV was significant. This finding suggests that the association of elevated serum GGT level with arterial stiffness differs according to alcohol intake status in men.

研究分野：医歯薬学

キーワード：血清肝酵素 メタボリック症候群 動脈硬化 動脈スティフネス 脈波伝播速度

1. 研究開始当初の背景

心血管系疾患は日本を含む先進国における主要死因であり、国民医療費のかなりの部分を占めている。また、我が国においても、生活習慣の欧米化等に伴い、心血管系疾患を引き起こしやすい病態や疾患である肥満、メタボリック症候群や糖尿病が増加しており、高齢化に伴い、今後ますます増加すると考えられる。動脈硬化や糖尿病、メタボリック症候群といった疾病の予防や早期の診断・治療は、健康寿命の延伸や医療費の削減の点から、極めて社会的ニーズの高い課題といえる。

動脈硬化や糖尿病、メタボリック症候群などの確定診断には、特異的な検査による確定診断が必要であるが、一般健康診断などで日常的に測定される簡易な検査項目により、それらの疾患の高リスク群をスクリーニングできれば、中高年において、特定健診などの結果によりスクリーニングが可能となるだけでなく、若年期からの一般集団を対象とした大規模なスクリーニングの可能性も広がる。

肝逸脱酵素である ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) や  $\gamma$ -GTP (ガンマ・グルタミルトランスペプチダーゼ) の血中濃度の上昇が、糖尿病やメタボリック症候群、心血管疾患の発症と関連しているとの報告があるが、日本人においてあまり詳細には検討されていない。

2. 研究の目的

日本人の主要死因である心血管系疾患やそれを引き起こしやすい病態である糖尿病・メタボリック症候群などは、初期には症状を呈さないことがほとんどである。そのような疾患の高リスク状態である潜在性動脈硬化やインスリン抵抗性などを、一般健康診断などで簡易に測定される検査項目(血中 ALT や  $\gamma$ -GTP、総ビリルビン濃度など)や上腕血圧の左右差、およびそれらの組合せにより効果的にスクリーニングすることが可能であるかどうかを日本人の一般集団で検討するとともに、胎児期環境(妊娠中毒症や妊娠糖尿病の有無など)や出生状況(早産や低体重、過体重)などが成人後の生活習慣病の発症に関わるという説もあることから、胎児期環境や出生時の状況と生活習慣病との関連についても検討する。

3. 研究の方法

2つの異なる中高年集団(15~76歳の脳卒中、心筋梗塞、肝炎、肝硬変、がんの既往のない約2,179人の日本人一般男女の匿名化された生活習慣、血液検査データ、および、35~69歳の徳島県一般住民を対象としたコーホート調査「生活習慣病予防に関する研究」への参加者)において、既往歴、食習慣、飲酒・喫煙習慣などの生活習慣に関する自記式調査票から得たデータ、健診データを含む血液検査データ、測定した身長、体重、血圧、

血管壁の弾力性を示す脈派伝播速度(baPWV値:上腕-足首間の脈派伝播速度)などの情報を得た。まず、血清肝酵素である血清 ALT、 $\gamma$ -GTP 値やそれらの組合せが、メタボリック症候群有病と関連するか否か、また、血清肝酵素とメタボリック症候群有病との関連が飲酒状況により異なるかどうかを検討した。次に、血清 ALT、 $\gamma$ -GTP 値が血管壁の弾力性を示す baPWV 値と関連するかどうか、またそれらの関連が飲酒状況により異なるかどうかを検討した。さらに、胎児期環境(妊娠中毒症や妊娠糖尿病の有無など)や出生状況(早産や低体重、過体重)と糖尿病およびメタボリック症候群等との関連についても検討する。

4. 研究成果

(1) 健診の基本検査項目により生活習慣病のスクリーニングを行うことができるかを検討するという本研究課題のひとつの目的に関して、脳卒中、心筋梗塞、肝炎、肝硬変、がんの既往のない約2,179人(男性1,027人、女性1,152人)の日本人一般集団(15~76歳)を対象に、NCEP ATP によるメタボリック症候群の定義を一部修正した基準を用いて、血清肝酵素である血清 ALT、 $\gamma$ -GTP 値(3分位)とメタボリック症候群やその構成因子との関連を解析したところ、年齢、居住地、喫煙・飲酒習慣を調整しても、男女ともに、血清 ALT および  $\gamma$ -GTP 値が上昇すると、たとえ正常範囲内の軽度上昇であっても、メタボリック症候群有病のオッズ比が高くなり、傾向性も有意であった(表1および表2)。血清 ALT と  $\gamma$ -GTP はそれぞれ独立してメタボリック症候群有病と関連しており、さらに、メタボリック症候群のほとんどの構成因子の有病とも関連していた(血清  $\gamma$ -GTP 濃度と低 HDL コレステロール血症との関連を除く)。

表1 血清 ALT 値とメタボリック症候群有病との関係

	血清 ALT (IU/L)		
	≤19	>19~30	>30
男性			
有病割合 (%)	11.0	20.9	33.2
オッズ比 (95% 信頼区間)	1	2.3 (1.5-3.5)	4.8 (3.1-7.4)
傾向性 P 値	<0.001		
女性			
有病割合 (%)	2.7	10.0	27.1
オッズ比 (95% 信頼区間)	1	2.3 (1.2-5.0)	6.8 (3.6-14)
傾向性 P 値	<0.001		

年齢、居住地域、喫煙状況、飲酒習慣で調整した際のメタボリック症候群有病の調整オッズ比

**表 2** 血清  $\gamma$ -GTP 値とメタボリック症候群有病との関係

	血清 $\gamma$ -GTP (IU/L)		
	$\leq 24$	$>24 \sim 47$	$>47$
男性			
有病割合 (%)	6.8	24.5	33.3
オッズ比 (95% 信頼区間)	1	5.3 (3.3-9.1)	8.6 (5.2-15)
傾向性 P 値	<0.001		
女性			
有病割合 (%)	4.2	9.8	26.2
オッズ比 (95% 信頼区間)	1	2.0 (1.1-3.7)	4.9 (2.9-8.7)
傾向性 P 値	<0.001		

年齢、居住地域、喫煙状況、飲酒習慣で調整した際のメタボリック症候群有病の調整オッズ比

さらに、メタボリック症候群有病に対する血清  $\gamma$ -GTP 濃度と定期飲酒の有無との間に有意な交互作用を認め、血清  $\gamma$ -GTP 濃度とメタボリック症候群との関連は、定期飲酒者よりも非定期飲酒者で強いことを明らかにした (表 3)。これらの成果は、第 73 回日本公衆衛生学会等で発表し、海外学術雑誌 (Uemura H et al. PLoS One 2014 Apr 22;9(4):e95981) に掲載された。

**表 3** 血清肝酵素値および定期飲酒の有無とメタボリック症候群有病との関連

	定期飲酒	
	なし	あり
	オッズ比 (95% 信頼区間)	オッズ比 (95% 信頼区間)
男性		
$\gamma$ -GTP (IU/L)		
$\leq 24$	1	0.77 (0.32-1.8)
$>24 \sim 47$	8.9 (4.4-19)	2.5 (1.3-5.1)
$>47$	8.2 (3.8-19)	4.7 (2.5-9.5)
交互作用 P	0.022	
女性		
$\gamma$ -GTP (IU/L)		
$\leq 24$	1	0.71 (0.16-2.3)
$>24 \sim 47$	1.9 (0.91-3.8)	1.9 (0.74-4.7)
$>47$	5.2 (2.8-10)	2.9 (1.4-6.2)
交互作用 P	<0.001	

年齢、居住地域、喫煙状況、飲酒習慣で調整した際のメタボリック症候群有病の調整オッズ比  
血清  $\gamma$ -GTP 値 (連続値) と定期飲酒(あり、なし)との交互作用

(2)リクルートが完了した日本多施設共同コーホート研究 (J-MICC Study) 徳島地区調査への参加者 (35~69 歳) のうち、動脈ステイフネス(血管壁の弾力性)の指標となる baPWV 値を測定した男性 710 名から、虚血性心疾患、脳卒中、B 型・C 型肝炎、肝硬変、肝臓がん

の既往者、血清肝酵素値や脂質値の欠損者等を除外した男性 657 名について、血清肝酵素値 (3 分位) と baPWV 値との関係を、生活習慣等を含めて詳細に検討した。多くの潜在性交絡因子を調整しても、血清 ALT および  $\gamma$ -GTP 値が高いほど baPWV 値が高く、傾向性も有意であった (表 4)。

**表 4** 血清肝酵素値と baPWV 値との関連

	<sup>a</sup> 調整平均 $\pm$ 標準誤差	P 値
血清 ALT (U/L)		
T1 ( $\leq 19$ )	1472 $\pm$ 26	対照
T2 ( $>19 \sim 29$ )	1491 $\pm$ 25	0.249
T3 ( $>29$ )	1528 $\pm$ 24	0.004
傾向性 P 値	0.004	
血清 $\gamma$ -GTP (U/L)		
T1 ( $\leq 28$ )	1479 $\pm$ 24	対照
T2 ( $>28 \sim 47$ )	1508 $\pm$ 25	0.094
T3 ( $>47$ )	1534 $\pm$ 25	0.003
傾向性 P 値	0.003	

<sup>a</sup>年齢、収縮期血圧、BMI、喫煙、飲酒、余暇時の運動量、高コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症、高中性脂肪血症、糖尿病、総エネルギー摂取量で調整

さらに、血清 ALT、 $\gamma$ -GTP 値と PWV 値の線形関係は、非飲酒者で強く、baPWV 値に対して血清  $\gamma$ -GTP 濃度と飲酒状況との間に有意な交互作用を認め、血清  $\gamma$ -GTP 濃度と動脈ステイフネスとの関係は飲酒状況により異なることが示された (表 5)。これらの成果は、第 84 回日本衛生学会で発表し、海外学術雑誌 (Uemura H et al., Atherosclerosis 2015;238(1):83-88) に掲載された。

**表 5** 血清肝酵素値・飲酒状況と baPWV 値との関連

	現在飲酒	
	なし	あり
	<sup>a</sup> 調整平均 $\pm$ 標準誤差	<sup>a</sup> 調整平均 $\pm$ 標準誤差
血清 ALT (IU/L)		
$\leq 24$	1461 $\pm$ 26	1483 $\pm$ 35
$>24 \sim 47$	1473 $\pm$ 26	1522 $\pm$ 31
$>47$	1531 $\pm$ 25	1501 $\pm$ 31
交互作用 P	0.134	
血清 $\gamma$ -GTP (IU/L)		
$\leq 24$	1455 $\pm$ 26	1513 $\pm$ 29
$>24 \sim 47$	1499 $\pm$ 26	1512 $\pm$ 32
$>47$	1529 $\pm$ 25	1509 $\pm$ 36
交互作用 P	0.042	

<sup>a</sup>年齢、収縮期血圧、BMI、喫煙、余暇時の運動量、高コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症

症、高中性脂肪血症、糖尿病、総エネルギー摂取量で調整

(3)本研究課題のもうひとつの目的である、胎児期環境（妊娠中毒症や妊娠糖尿病の有無など）や出生状況（早産や低体重、過体重）と生活習慣病との関連を検討するための胎児期・出生状況データについても1,500人程度から入手でき、健診基本検査項目に加えて、血中インスリン値や全身の炎症マーカーである高感度CRP、アディポネクチン値も測定できた。現在、出生状況と糖尿病およびメタボリック症候群との関連について生活習慣等を含めて解析中である。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Hirokazu Uemura, Sakurako Katsuura-Kamano, Miwa Yamaguchi, Kokichi Arisawa. Relationships of elevated levels of serum hepatic enzymes and alcohol intake with arterial stiffness in men. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):83-88. 査読有 . doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.021.

Hirokazu Uemura, Sakurako Katsuura-Kamano, Miwa Yamaguchi, Fusakazu Sawachika, Kokichi Arisawa. Serum hepatic enzyme activity and alcohol drinking status in relation to the prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population. *PLoS One*. 2014 Apr 22;9(4):e95981. 査読有 . doi: 10.1371/journal.pone.0095981. eCollection 2014.

〔学会発表〕(計 3 件)

上村 浩一 他、血清肝酵素値の上昇および飲酒習慣とメタボリック症候群との関連 . 第73回日本公衆衛生学会総会 . 2014年11月5日~7日、宇都宮東武ホテルグランデ（栃木県宇都宮市）.

上村 浩一 他、日本人男性における血清肝酵素値の上昇と動脈スティフネスとの関連 . 第84回日本衛生学会学術総会 . 2014年5月25日~27日、岡山コンベンションセンター（岡山県岡山市）.

上村 浩一 他、血清肝酵素値の上昇とメタボリック症候群およびその構成因子との関連 . 第59回四国公衆衛生学会総会・平成25年度四国公衆衛生研究発

表会 . 2014年2月6日~7日、高知城ホール（高知県高知市）.

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

上村 浩一 (UEMURA, Hirokazu)  
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授  
研究者番号：50346590

(2)研究分担者

有澤 孝吉 (ARISAWA, Kokichi)  
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授  
研究者番号：30203384

釜野 桜子 (KAMANO, Sakurako)  
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・助教  
研究者番号：00612574