

【連載：日本の運動疫学コホート (5)】

仙台卸商研究

門間 陽樹<sup>1)</sup> 牛 凱軍<sup>2)</sup> 永富 良一<sup>1,3)</sup>

1) 東北大学大学院医工学研究科 2) 天津医科大学公共衛生学院  
3) 東北大学大学院医学系研究科

1. 仙台卸商研究とは

1-1. 仙台卸商研究の目的

仙台卸商研究は、文部科学省知的クラスター創成事業広域仙台先進予防型健康社会創成クラスター事業の一環として 2008 年より実施された研究である。この事業は研究成果の地域住民や地域の産業での利活用を前提に実施されたもので、知的クラスター事業の立場としては、既に国際的に認められている健康と身体活動などの生活習慣に関する事実(エビデンス)を地域の集団で確認することを第1のポイントとしている。第2のポイントは、生活習慣と健康に関する探索的な検討を実施することである。従来のコホート研究ではカバーしきれない部分について探索的な分析を行い、動脈硬化性疾患に関連する危険因子だけではなく、体力・抑うつ傾向に影響を与える生活習慣要因を見だし、今後の研究につなげていくことを目指している。第3のポイントとしては、生活習慣→疾患の関係だけではなく、生活習慣→身体機能・生体指標→疾患のフレームで生活習慣のあり方を検討することである。たしかに、疫学ではメカニズムが明確にならなくとも、疾患の予防につながる情報を提供できることが大きな特徴の1つであるが、仙台卸商研究では、身体機能や生体指標の状態と疾患の関連を明らかにする一方で、身体の状態に影響を及ぼす生活習慣も同時に明らかにすることを目指している。

1-2. 仙台卸商センター

協同組合仙台卸商センターは、1965年に仙台市東部にある卸町地域に設立された、食料品、繊維品、日用品雑貨、建材・燃料、機械・金属など多

業種の企業が集まった総合流通団地である。現在、組合員企業数は約 280 社、従業員総数は約 5,000 人を超える。組合員企業の中には大手企業で独自の健康保険組合を有し、独自の健康診査を行っている企業も含まれているため、定期健康診査の受診者総数は毎年 1,800 名前後である。職域コホートのメリットは潜在的な対象者が一度に集まる機会、すなわち定期健康診査があるという点である。単一の企業の場合、企業が実施している健康への取り組みなどの影響を受けるなどのバイアスをかかえる可能性がある。その点、仙台卸商センター組合員は多業種の集団であるため、単一業種や企業による偏りは一般的な職域コホートに比べれば少ないと考えられる。

1-3. 仙台卸商研究の概要

仙台卸商研究は毎年8月の第1週に実施されている定期健康診査の受診者約 1,800 名のうち、血液検査を含む健康診査受診者約 1,300 名を対象に、2008 年より実施されている。毎年男性が約 80% の割合を占め、仙台卸商研究の初回受診時において、年齢の範囲は 19~83 歳、中央値(四分位範囲)は 43.0(35.0-54.0)歳である。厳密に言えば、本研究は連続横断研究であるが、1 年間の追跡率は年度によってばらつきはあるものの、およそ 80~90%の間である。脱落は転勤、退社、健診期間以外での健診、未受診が主な原因と考えられる。

測定項目は、通常健康診査項目に加えて、アンケート調査による喫煙習慣、身体活動量(International Physical Activity Questionnaire; IPAQ)、食事頻度(Brief self-administered Dietary History Questionnaire; BDHQ)、睡眠といった生活習慣、婚姻状況や学歴等の人口動態学的特性、既往歴・服薬、抑うつ傾向(自己評価式抑うつ尺度)であり、更に、握力および脚伸展パワー、踵骨音響的骨評価、アディポネクチン、C 反応性蛋白(CRP)、皮膚における糖化最終産物蓄積量を反映するといわれている

連絡先：永富良一，東北大学大学院医工学研究科，〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1，nagatomi@med.tohoku.ac.jp

る皮膚自己蛍光の測定を実施している。また、毎年血清サンプルの保存を行っている。

上述の測定は 2008~2011 年度まで実施しており、2012 年度以降は健診結果を入手するとともに、簡単なアンケート調査を実施し追跡している。

## 2. 研究報告

これまで発表されている仙台卸商研究の多くは横断研究である。以下では身体活動量、筋力、運動器にかかわる知見と、それ以外の知見に分けて研究を紹介する。現在は、横断研究に加えて、縦断研究の解析も進んでおり、数編が投稿中である。

### 〔身体活動量、筋力、運動器にかかわる知見〕

#### 2-1. 筋力とメタボリックシンドローム有症率の関連<sup>1)</sup>

【背景・目的】先行研究において、メタボリックシンドローム(MS)と筋力の関連が報告されているが<sup>2,3)</sup>、身体活動量の影響が考慮されていないこと、また日本人を対象に筋力と MS の関連を検討した報告が認められなかったことから、仙台卸商研究の成人男性を対象に、筋力と MS の関連について検討を行った。

【方法】分析対象者は男性 395 名であった。筋力は脚伸展パワーにより評価した。MS は腹囲を必須とする日本肥満学会(JASSO)基準、国際糖尿病学会(IDF)基準、更に腹囲を必須としない米国改訂 NCEP-ATPⅢ基準をそれぞれ用いた。解析は、筋力の三分位を独立変数、各 MS の診断基準をそれぞれ従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。補正項目は、年齢、喫煙習慣、飲酒

習慣、教育歴、エネルギー摂取量、職種、そして身体活動量とした。

【結果】各 MS 基準の有症率は、JASSO で 17.0%、IDF で 14.4%、NCEP-ATPⅢで 20.0%であった。図 1 に示すように、IDF、NCEP-ATPⅢの基準では脚伸展パワーのレベルが高ければ、MS を有するオッズ比は低い値を示す一方で、JASSO 基準では有意な関連は認められなかった。

【本論文について】本研究は 2008 年に行われた研究で、ちょうど特定健診が開始された年であった。そのため、主要な 3 つの MS 基準を用いて筋力との関連を検討した。腹囲 85 cm 以上の有症率は、脚伸展パワーが高くなるにつれ低くなることが示された。そのため、JASSO 基準の MS との関連が有意ではなかった理由の 1 つとして、内臓脂肪の蓄積を反映する指標である腹囲が 85 cm 未満であっても、男性の場合は、他の MS の危険因子が基準を上回ることが少なくない可能性が考えられる。

#### 2-2. 血中尿酸濃度と筋力の関係<sup>4)</sup>

【背景・目的】尿酸は強力な抗酸化物質として知られる一方、高尿酸血症は慢性炎症や酸化ストレスと関連し、さまざまな疾患の起因となることも報告されており、尿酸の良否について明確な見解は得られていない。筋力との関連については、高齢者において、血中尿酸値と筋力は正の関連を示すことが報告されている<sup>5)</sup>。そこで、本研究では、血中尿酸濃度が低くても高くても筋力は低いという仮説をたて、検討を行った。

【方法】対象者は健常な成人男性であり、握力を測定した対象者は 586 名、脚伸展パワーは 355 名であった。尿酸値は血清サンプルを用いて測定され、四分位に分類した。解析は、血中尿酸濃度の四分位を独立変数、握力および脚伸展パワーをそれぞれ従属変数とした共分散分析を行った。補正項目は、年齢、BMI、教育歴、職種、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動量、エネルギー摂取量、MS、抑うつ傾向、eGFR、高感度 CRP とした。

【結果】高尿酸血症(尿酸値  $\geq 7.0$  mg/dl)である対象者はそうでない対象者に比べ、握力は有意に低い値を示した(平均値 [95%信頼区間]: 40.3 [39.2-41.3] kg vs. 41.9 [41.3-42.5] kg;  $P = 0.01$ )。更に、血中尿酸の四分位と握力の関連については、第 2 四分位で最も値が高く、第 4 四分位で最も低い値を示す逆 J カーブの関連を示し( $P = 0.05$ )、脚

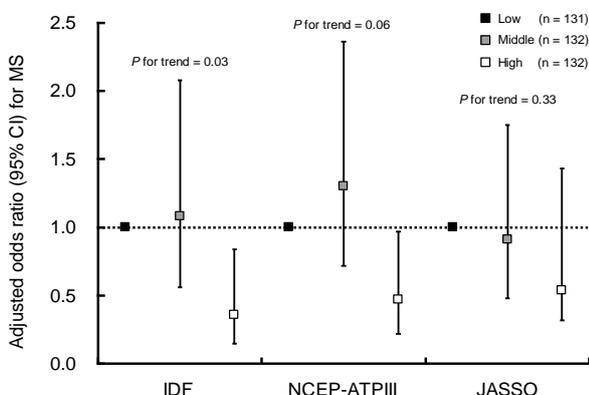


図 1 脚伸展パワー三分位とメタボリックシンドローム有症率の関係 (文献 1 より改変)

伸展パワーに関しても同様の結果が得られた ( $P = 0.03$ ) (図 2)。

**【本論文について】** 本研究は生体に対する尿酸の二面性を示した論文であった。我々の知る限り、高尿酸血症では筋力が低いことを示した研究は、本研究が初めてである。しかし、尿酸がトピックスとして新しくないせいか、雑誌の受けは良くなかった。ただ「捨てるカミ (paper) あれば拾うカミ (paper) あり」であり、あきらめず投稿することが大事である。

### 2-3. アディポネクチンと筋力の関係<sup>6)</sup>

**【背景・目的】** アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるアディポカインであり、これまで抗インスリン抵抗性、抗炎症作用があるとされてきた。しかし、最近の報告では、血中アディポネクチン濃度が高いとむしろ死亡リスクが高いことが

指摘されており<sup>7)</sup>、アディポネクチンの役割に二面性がある可能性が指摘されている。高齢者において、血中アディポネクチン濃度と要介護リスクとの間に正の関連が認められている<sup>8)</sup>。そこで、血中アディポネクチン濃度が高ければ身体機能の重要な要因である筋力は低いという仮説をたて、検討した。

**【方法】** 成人 1,378 名 (19~83 歳) を対象に、血中アディポネクチン濃度を測定し、そのうち握力測定を行った対象者は 1,259 名 (男性 949 名)、脚伸展パワーは 965 名 (男性 716 名) であった。血中アディポネクチン濃度の四分位を独立変数、握力および脚伸展パワーを従属変数とした共分散分析を男女別に行った。補正項目は、年齢、職種、教育歴、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動量、エネルギー摂取量、蛋白質摂取量、抑うつ傾向、MS、高感度 CRP、BMI とした。

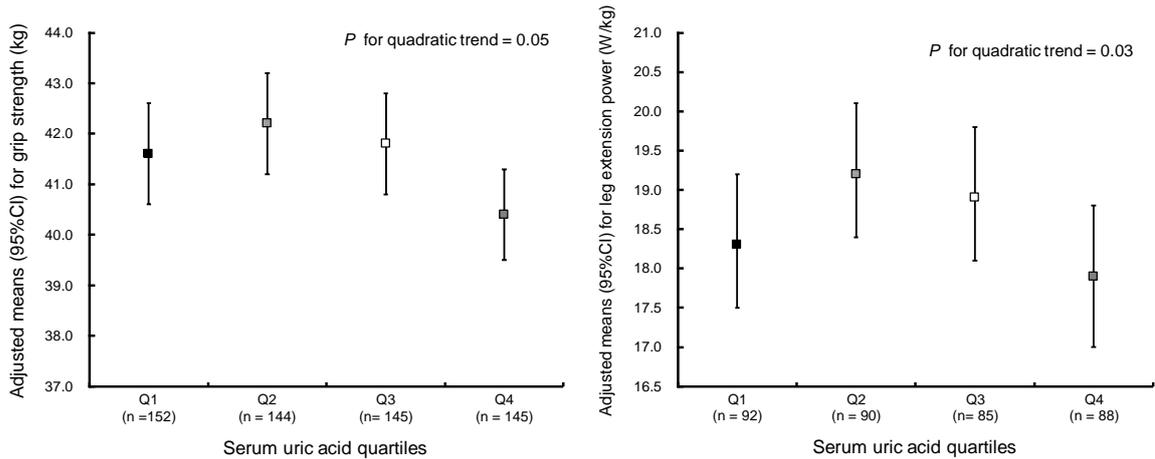


図 2 血中尿酸値四分位と握力および脚伸展パワーの関係 (文献 4 より改変)

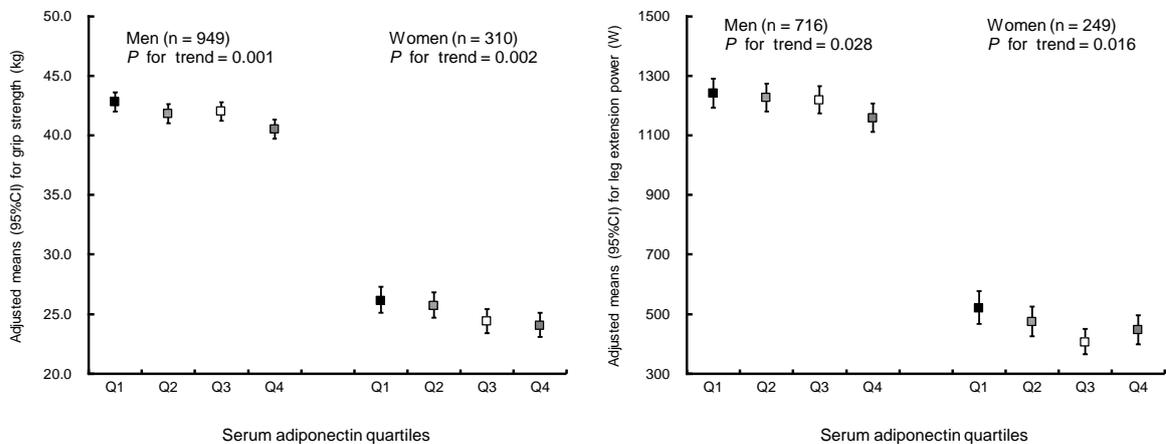


図 3 血中アディポネクチン四分位と握力および脚伸展パワーの関係 (文献 6 より改変)

【結果】性別にかかわらず、血中アディポネクチンレベルが高ければ、握力および脚伸展パワーは低い値を示した(図 3)。また、体重当たりの握力および脚伸展パワーについても、同様の結果を得ている。

【本論文について】アディポネクチンは、糖尿病や動脈硬化性疾患である心血管疾患に対しては好ましい作用がある一方、横断研究ではあるが、筋力を含んだ骨格筋機能に対してはむしろマイナスの関連がある二面性の可能性を示した論文である。ヒトを対象とした研究において、血中のアディポネクチン濃度が高い高齢男性は収縮速度が速い速筋線維の割合が低いこと<sup>9)</sup>、更に、血中アディポネクチン濃度が高いと筋横断面積は小さくなることが報告されている<sup>10)</sup>。

#### 2-4. 皮膚自己蛍光と筋力の関係<sup>11)</sup>

【背景・目的】Advanced glycation end-products (AGEs)は、糖が蛋白質と非酵素的に結合してできる化合物の総称であり、加齢に伴い増加し、その増加は高血糖を示す糖尿病患者で顕著である。従来、糖尿病患者では筋力が低く<sup>12)</sup>、糖尿病は脚筋力や質の低下を加速させることが知られていた<sup>13)</sup>。そんななか、2009年に欧米の高齢者を対象にした研究において、血液中のAGEs濃度は握力と負の関連を示すことが報告されたのを受け<sup>14)</sup>、より若い集団においても同様の関連がみられるかについて、非侵襲的に皮膚のAGEs蓄積量を評価する皮膚自己蛍光法を用いて検討した。

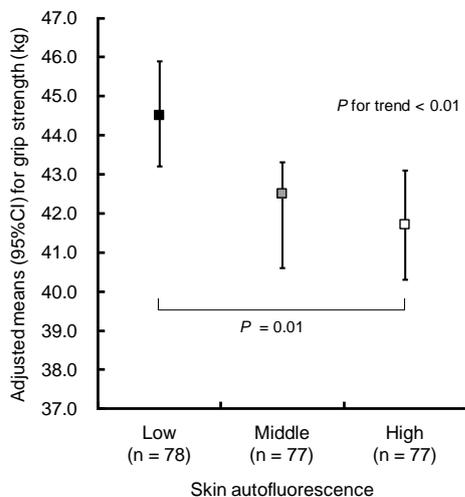


図 4 皮膚自己蛍光三分位と握力の関係  
(文献 11 より改変)

【方法】分析対象者は健康な成人男性 232 名(中央値: 46.0 歳, 四分位偏差: 37.0-56.0 歳)であった。皮膚自己蛍光は AGE reader<sup>TM</sup> (DiagnOptics, Netherland)を用いて評価した。この装置は腕にブラックライトを照射することにより励起された AGEs の自己蛍光 (autofluorescence) を測定し、皮膚における AGEs の蓄積量を非侵襲的かつ簡便に測定することができる。解析は皮膚自己蛍光の三分位を独立変数、握力ならびに脚伸展パワーをそれぞれ従属変数とした共分散分析を行った。補正項目は、年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動量、抑うつ傾向、教育歴、職種、総エネルギー摂取量、MS、糖尿病、腎臓病、ビタミン C 摂取量とした。

【結果】皮膚自己蛍光レベルが高ければ握力は低い値を示すことが示された(傾向性  $P$  値  $< 0.01$ ) (図 4)。また、低群と比較して、高群における握力の調整後平均値は 6.8% 低い値であった (Bonferroni 補正後  $P$  値 = 0.01)。脚伸展パワーに関しても同様の結果であった。

【本論文について】AGEs はコラーゲンなどの長命な蛋白質に蓄積しやすいことがよく知られており、本研究はコラーゲン線維が豊富な筋骨格系と皮膚への蓄積に大きな隔たりがないことを前提にした研究である。皮膚自己蛍光法は、非侵襲的評価、短時間測定、ポータブル、再現性が高いといった疫学研究に適した方法である。しかし、本研究において、日本人など有色人種に適用する際、皮膚の色に大きな影響を受けることが明らかとなり、人種を問わず測定できる非侵襲的な AGEs 評価方法の開発が望まれる。詳細は AGEs とサルコペニアの関連についての総説を参考にしてほしい<sup>15)</sup>。

#### 2-5. 皮膚自己蛍光と踵骨音響的骨評価との関係<sup>16)</sup>

【背景・目的】骨粗鬆症は骨強度が低下する骨組織の障害と定義されている<sup>17)</sup>。骨強度は骨量や骨密度のような量的特性だけではなく、コラーゲンの架橋結合などの質的特性によっても規定される<sup>17,18)</sup>。AGEs は蛋白質との架橋結合をもたらし、コラーゲンもまたその影響を受ける。動物実験において、骨密度が正常であっても、骨における AGEs 含有量の増加により骨の力学的強度は減少することが報告されている<sup>19)</sup>。集団を対象にした研究では、筋力の研究と同様に、高齢者や糖尿病患者など既に骨折リスクが高い集団を対象に骨折

との関連について検討が行われている<sup>20,21)</sup>。加えて、男性における骨粗鬆症性骨折の生涯リスクは13~22%と推定されている<sup>22)</sup>。したがって、今や骨粗鬆症は女性や高齢者だけの問題ではない。そこで、未だ骨粗鬆症に至っていない状態においても AGEs の蓄積が骨組織の脆弱性と関連しているとすれば、成人男性においても、皮膚自己蛍光量が高ければ、定量的超音波法による踵骨の音響的骨評価は低いと仮説をたて、検討を行った。

【方法】分析対象者は 193 名の成人男性(中央値:45.0 歳, 四分位範囲:37.0-55.0 歳)であった。踵骨における骨強度は超音波装置(AOS-100)を用いて測定し、音響的骨評価(osteosono index; OSI)を算出した。解析は皮膚の AGEs 蓄積量を反映する皮膚自己蛍光の三分位を独立変数、OSI を従属変数とした共分散分析を行った。補正項目は、年齢、BMI、カルシウム摂取量、身体活動量、喫煙習慣、教育歴、MS とした。

【結果】皮膚自己蛍光レベルが高ければ OSI は低い値を示し、高群の OSI は、低群の OSI に比べ 5%低い値であった(Bonferroni 補正後  $P$  値  $< 0.01$ ) (図 5)。

【本論文について】本研究は、2 型糖尿病患者では、骨密度が正常あるいは高いにもかかわらず、糖尿病ではないコントロールに比べ骨折リスクが高いという報告から着想した<sup>23)</sup>。査読者からのコメントでは、横断研究による限界、皮膚自己蛍光に関する妥当性や信頼性、なぜ骨密度ではなく音

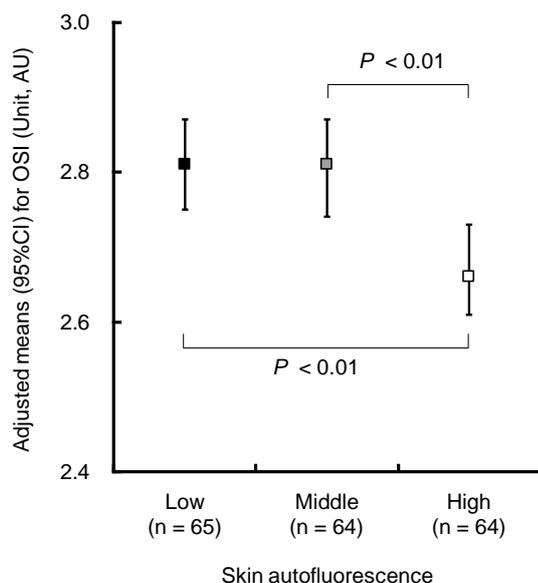


図 5 皮膚自己蛍光三分位と音響的骨評価 (OSI) の関係 (文献 16 より改変)

響的骨評価を用いたのか等のコメントが寄せられたが、音響的骨評価が骨密度だけでなく骨質も反映し、骨質の低下を招く AGEs の蓄積とより強い関連を示す可能性があることを主張した結果、無事アクセプトされた。

### 【その他の知見】

仙台卸商研究では、運動にかかわる研究以外に検討したテーマは多岐にわたっている。生活習慣、とりわけ身体活動に焦点を当てようとしたが、生活習慣因子全般のスクリーニングの結果、他にも重要な要因、特に食事因子の重要性がクローズアップされてきた。それらについて紹介する。

### 2-6. 和食パターンと血中アディポネクチン濃度<sup>24)</sup>

【背景・目的】伝統的な和食パターンは低い心血管疾患による死亡率と関連することが報告されているが、そのメカニズムやメディオーターはまだ明らかになっていない。血中アディポネクチンは心血管疾患と負の関連を示すことが報告されているため、食事パターンと血中アディポネクチンに関連がみられるかを検討した。

【方法】対象者は 702 名の健常な男性(中央値:44.5 歳, 四分位範囲:37.8-54.2 歳)であった。食事頻度調査である BDHQ から算出された食品摂取量を因子分析にかけ、3 つの食事パターンを得た。各パターンの特徴により和食パターン(野菜、魚介類、豆類、緑茶の摂取量が高い)、スイーツ・フルーツパターン(アイスクリーム、ケーキ、フルーツ、コーヒー、コーラの摂取量が多く、アルコ

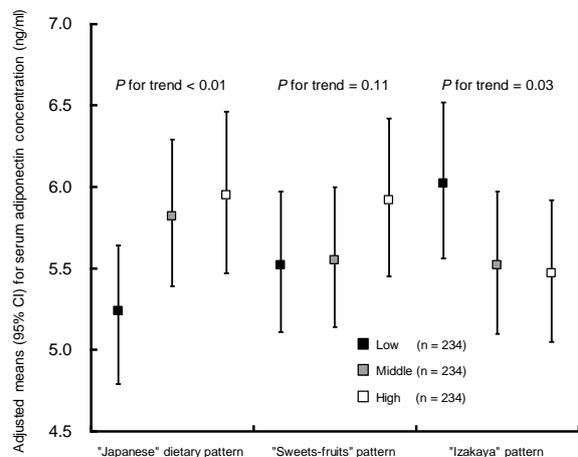


図 6 食事パターンと血中アディポネクチンの関係 (文献 24 より改変)

ール摂取量が少ない), 居酒屋パターン(魚類, 肉類, アルコール類の摂取量が多い)とし, 各食事パターンの因子得点によってそれぞれ三分位に分類した。解析は, 各食事パターン因子得点の三分位を独立変数, 血中アディポネクチン濃度を従属変数とした共分散分析を行った。補正項目は, 年齢, BMI, 身体活動量, 喫煙習慣, 抑うつ傾向, 睡眠時間, 教育歴, 職種, エネルギー摂取量, 血圧, 血糖, 中性脂肪, 総コレステロール, HDL コレステロール, ほかの食事パターンの因子得点とした。

【結果】和食パターンに関しては, 和食パターンの因子得点レベルが高ければ, 血中アディポネクチン濃度も高い値を示した(低群の平均値 [95%信頼区間]: 5.24 [4.84-5.69] ng/ml, 高群: 5.95 [5.47-6.46] ng/ml,  $P < 0.01$ )。一方, 居酒屋パターンに関しては, 居酒屋パターンの因子得点レベルが高くなるにつれ, 血中アディポネクチン濃度は低い値を示した(低群の平均値 [95%信頼区間]: 6.02 [5.56-6.51] ng/ml, 高群: 5.47 [5.05-5.92] ng/ml,  $P = 0.03$ )。スイーツ・フルーツパターンには有意な関連はみられなかった(図 6)。

【本論文について】本研究は仙台卸商研究の最初の論文である。横断研究ではあるが, 和食を食べるメリットの可能性を示した。更に, 居酒屋パターンと命名すべき食事パターンが浮かび上がってきたのは, 仙台卸商研究の対象者が中小企業の従業員であることが重要な要因になった。今後追跡調査を行うが, 居酒屋で提供される食品群のパターンを適切に変えることができれば, 将来むしろ健康的な居酒屋パターンが生まれる可能性もある。本研究により世界で初めて居酒屋パターンが明らかになったことは興味深い。

## 2-7. アルコール摂取頻度と風邪症状の罹患率<sup>25)</sup>

【背景・目的】ヨーロッパの研究で, アルコール摂取, 特にワインの摂取が風邪症状の発症率が低いことと関連することが報告されており, ワインに含まれるポリフェノールの関与が指摘されている。飲酒する酒類が異なり, ポリフェノール含有量が高くない酒類を飲酒する日本人においてもアルコールの摂取と風邪症状に関連が認められるかを検討した。

【方法】対象者は男性 899 名であり, 風邪症状は過去 1 年間で何回風邪をひいたかについて, 1) ひかない, 2) 1 回のみ, 3) 2 回以上で回答を得て, 1 回以上と 2 回以上に分類した。アルコール摂取

は BDHQ により評価し, 飲酒量(飲まない, それ以外は三分位)と 1 週間の飲酒頻度(0 回, 3 回以下, 4~6 回, 毎日)を評価した。解析は, 飲酒量および飲酒頻度をそれぞれ独立変数とし, 従属変数には風邪症状について 1 回以上と 2 回以上をそれぞれ用い, 多重ロジスティック回帰分析を行った。補正項目は, 年齢, 教育歴, 職種, 喫煙習慣, BMI, 身体活動量, 抑うつ傾向, 睡眠時間, MS, エネルギー摂取量, ビタミン C 摂取量, 亜鉛摂取量とした。

【結果】飲酒量に関しては, 中程度の飲酒量の対象者に対して飲酒しない対象者が過去 1 年間に 2 回以上風邪症状を有するオッズ比は有意に高い値を示した(2.16 [1.22-3.64],  $P < 0.05$ )。その一方で, 飲酒頻度が多くなるにつれて, 過去 1 年間に 1 回もしくは 2 回以上風邪症状を有するオッズ比は, いずれも低い値を示した(1 回以上風邪症状を有するオッズ比 : 飲酒頻度 0 回を参照群として, 7 回のオッズ比は 0.62 [0.40-0.97],  $P = 0.025$ ; 2 回以上風邪症状を有するオッズ比 : 7 回のオッズ比は 0.46 [0.27-0.79],  $P = 0.006$ ) (図 7)。

【本論文について】風邪症状は臨床的診断ではなく自己報告, しかも思い出し法であるため, 思い出しバイアスは避けられない。しかし, 本研究から, 適正範囲内の飲酒であれば毎日飲酒している人のほうが, 風邪症状を呈する人が少ないことが明らかになった。解析前には, 身体活動やビタミン C など他の栄養素に関連がみられることを期待していたが, 他の良いといわれている生活習慣や栄養素を押しつけて百薬の長を裏付ける結果になった。

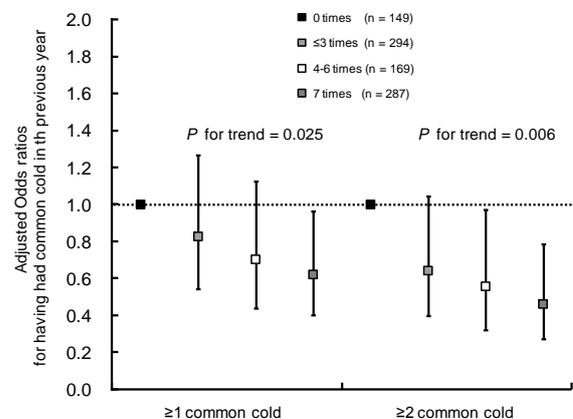


図 7 飲酒習慣と過去 1 年間の風邪症状有症率との関係 (文献 25 より改変)

**2-8. 歯磨き習慣とメタボリックシンドローム (MS)<sup>26)</sup>**

【背景・目的】MSには慢性炎症が関与していることが知られている。歯周病患者では血中炎症関連因子が増加していることが報告されており、最近では歯周病とMS、ひいては心血管疾患との関連が注目されている。歯磨きは口腔衛生状態を保ち、歯周病の発症を防ぐため、歯磨き習慣は慢性炎症を介在してMSと関与する可能性があり、歯磨き習慣とMSとの関連について横断研究ならびに3年間の縦断研究により検討した。

【方法】対象は2008年に受診した健常な成人925名であった。歯磨き習慣は1日の歯磨き回数について質問し、1回以下、2回、3回以上に分類した。MSの診断基準は2009年に発表されたAHAの声明を採用した。解析は歯磨き回数を独立変数、MSの有症率および発症率をそれぞれ従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。補正項目は、年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、朝食摂取、教育歴、職種、抑うつ傾向、身体活動量、エネルギー摂取量とした。

【結果】横断研究において、歯磨き回数が多くなるにつれ、MS有症率のオッズ比は低い値を示した(1回以下を参照群として、3回以上のオッズ比は0.47 [0.24-0.92],  $P < 0.05$ )。更に、追跡可能な685名において、歯磨き回数が多くなるにつれ、MS発症率のオッズ比は低い値を示した(1回以下を参照群として、3回以上のオッズ比は0.43 [0.19-0.97],  $P < 0.05$ ) (図8)。

【本論文について】本研究では、歯磨き習慣は身体活動と同等以上にMSとの関連が強く、更に

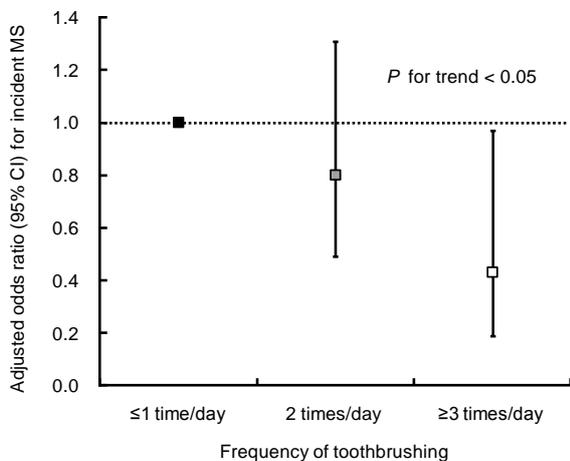


図8 歯磨き回数とメタボリックシンドローム発症率の関係 (文献26より改変)

他の生活習慣とも関連していることが明らかとなった。歯磨きは他の生活習慣と比較すると、比較的安定した(定性的な)生活習慣というユニークな特徴をもつため、今後も追跡していく予定である。

**2-9. 低脂肪乳製品の摂取と血中アディポネクチンの関連<sup>27)</sup>**

【背景・目的】先行研究により、低脂肪乳製品の摂取は2型糖尿病のリスクを低下させることが報告されているが、その介在因子はまだ明確にはなっていない。高い血中アディポネクチン濃度は低い2型糖尿病リスクと関連するため、低脂肪乳製品の摂取と血中アディポネクチンとの関連について横断研究および1年間の縦断研究により検討した。

【方法】対象者は2008年に健診を受診した健常な938名であった。BDHQより乳製品摂取量(低脂肪、全または高脂肪)を評価し、それぞれ、摂取なしと中央値による2分割に分類した。解析は、横断研究では各乳製品摂取量をそれぞれ独立変数とし、血中アディポネクチン濃度を従属変数とした共分散分析を行い、縦断研究は時間を考慮した2要因(対応ある・なし)の共分散分析を実施した。補正項目は、年齢、性別、BMI、身体活動量、喫煙習慣、飲酒習慣、教育歴、エネルギー摂取量、食物繊維、飽和脂肪酸、n-3系不飽和脂肪酸、野菜、果物、他の脂肪、収縮期血圧、血糖、中性脂肪、LDLおよびHDLコレステロールであり、縦断研究ではこれにベースラインの血中アディポネクチンを追加した。

【結果】横断研究において、全脂肪または高脂

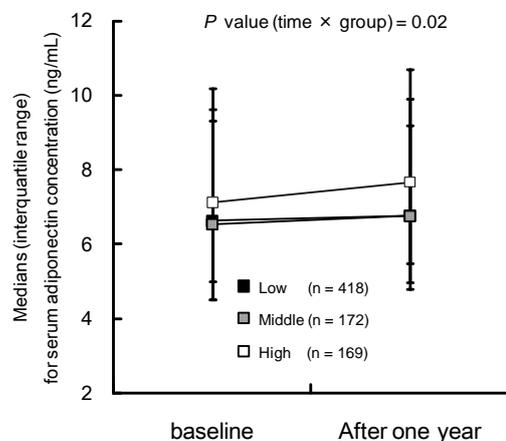


図9 低脂肪摂取量の三分位による1年間の血中アディポネクチンの変化 (文献27より改変)

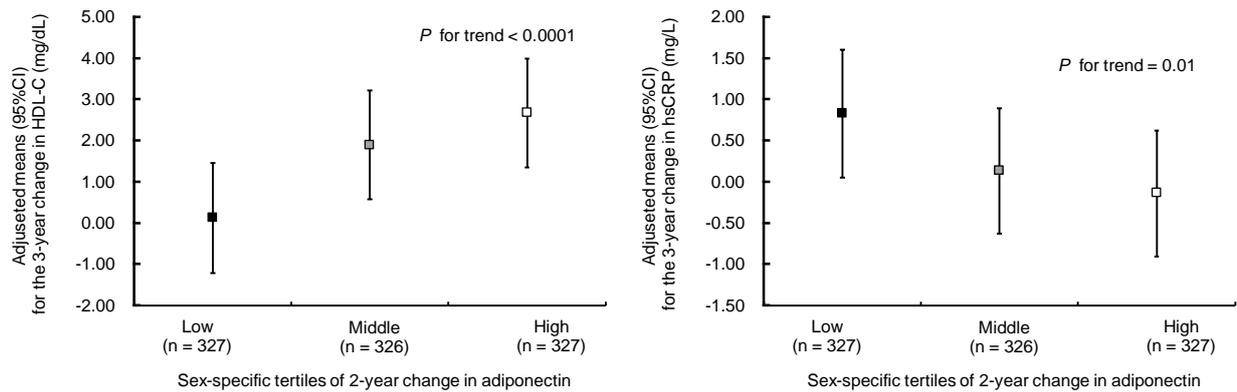


図 10 2年間の血中アディポネクチンの変化量と3年間のHDLコレステロールおよびCRPの変化量との関係(文献28より改変)

肪では有意な関連は認められなかった一方で、低脂肪乳製品の摂取レベルが高くなるにつれ、血中アディポネクチン濃度は高い値を示した(摂取なし: 7.27 [6.80-7.77] ng/ml, 高群: 8.40 [7.73-9.13] ng/ml,  $P < 0.001$ )。更に、追跡可能な759名において、時間とグループに交互作用が認められた(摂取なし: 6.63 [4.51-9.64] ng/ml → 6.77 [4.97-9.90] ng/ml, 高群: 7.13 [4.99-10.20] ng/ml → 7.67 [5.50-10.70] ng/ml,  $P = 0.02$ ) (図9)。

【本論文について】本研究は、低脂肪乳製品の摂取が心血管疾患や死亡率と関連する血中アディポネクチンに対して好ましい影響をもつ可能性を示した研究である。

## 2-10. 血中アディポネクチン濃度と心血管疾患危険因子の縦断的变化<sup>28)</sup>

【背景・目的】アディポネクチンの変化が既知の心血管疾患の危険因子の変化に関連するかについて3年間の縦断研究により検討した。

【方法】対象者は2008年に健診を受診した健康な980名であった。アディポネクチンは2年間の変化量を算出した。既知の心血管疾患リスクは、収縮期および拡張期血圧、血糖、中性脂肪、LDLおよびHDLコレステロール、高感度CRPとし、3年間の変化量を算出した。解析は、2年間の血中アディポネクチン変化量の三分位を独立変数、各危険因子の変化量をそれぞれ従属変数とした共分散分析を行った。補正項目は、年齢、BMIの変化量、身体活動量、喫煙習慣、飲酒習慣、教育歴、エネルギー摂取量、期間中の高血圧薬・糖尿病薬・脂質低下薬、各危険因子のベースライン値とした。

【結果】血圧、血糖、中性脂肪、LDLコレステ

ロールに有意な関連は認められなかったが、2年間の血中アディポネクチン濃度の変化レベルが高くなるにつれ、HDLの変化量は正の値を示し(低群: 0.12 [-1.22-1.46] mg/dl, 高群: 2.67 [1.35-3.99] mg/dl,  $P < 0.0001$ )、高感度CRPの変化量は負の値を示した(低群: 0.83 [0.05-1.60] mg/l, 高群: -0.14 [-0.91-0.62] mg/l,  $P = 0.01$ ) (図10)。

【本論文について】血中アディポネクチンは加齢に伴い増加し、高齢者において、血中アディポネクチンが高ければ、死亡リスクが高いことが報告されている<sup>7)</sup>。加齢により血中アディポネクチンが増加する原因として、生理的もしくは病的な増加の2つの可能性が考えられる。本研究は、加齢による生理的な血中アディポネクチンの増加が、心血管疾患の危険因子に対して好ましい影響をもつことを示した研究である。

## 3. 最後 に

以上、心血管疾患危険因子の集積であるメタボリックシンドローム、筋力、骨強度、脂肪組織のバイオマーカー、風邪症候群などをアウトカムとして、身体活動、食事パターンや歯磨き習慣などの生活習慣あるいは血中や組織中の代謝関連バイオマーカーとの関連についてさまざまな新しい知見を得ることができ、従来の知見を確認することもできた。身体活動は重要であるが、歯磨きや食事因子とメタボリックシンドロームに関連がみられたことは、健康には単に身体活動だけではなく、日常生活における生活習慣全般を考慮する必要があることを示している。現段階では横断研究の成果が中心であるが、縦断研究の成果も出つつあり、

健康指導・保健指導の場で利用できる生活習慣全般にかかわる根拠を積み重ねていきたい。

### 謝 辞

最後に、仙台卸商研究は、文部科学省知的クラスター創成事業広域仙台先進予防型健康社会創成クラスター事業の支援を受け、仙台卸商センター組合員企業ならびに従業員の方々、健診機関である一般財団法人杜の都産業保健会、宮城県成人病予防協会、医療法人仁泉会みやぎ健診プラザのご理解・ご協力のもとに今日に至っております。これまで仙台卸商研究にかかわっていただいたすべての方々に感謝申し上げます。また、この度、仙台卸商研究を紹介する機会を与えてくださった編集委員長井上茂先生をはじめとする運動疫学研究会の先生方に深く感謝申し上げます。

### 文 献

- 1) 南島大輔, 牛 凱軍, 門間陽樹, 他. 日本人成人男性における脚伸展筋力とメタボリックシンドロームに関する横断的研究: 仙台卸商研究. 体力科学. 2010; 59: 349-56.
- 2) Jurca R, Lamonte MJ, Barlow CE, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37: 1849-55.
- 3) Jurca R, Lamonte MJ, Church TS, et al. Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36: 1301-7.
- 4) Huang C, Niu K, Kobayashi Y, et al. An inverted J-shaped association of serum uric acid with muscle strength among Japanese adult men: a cross-sectional study. *BMC musculoskeletal disorders.* 2013; 14: 258.
- 5) Macchi C, Molino-Lova R, Polcaro P, et al. Higher circulating levels of uric acid are prospectively associated with better muscle function in older persons. *Mech Ageing Dev.* 2008; 129: 522-7
- 6) Huang C, Niu K, Momma H, Kobayashi Y, Guan L, Nagatomi R. Inverse association between circulating adiponectin levels and skeletal muscle strength in Japanese men and women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; in press.
- 7) Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1489-96.
- 8) Hozawa A, Sugawara Y, Tomata Y, et al. Relationship between serum adiponectin levels and disability-free survival among community-dwelling elderly individuals: the Tsurugaya project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67: 530-6.
- 9) Ingelsson E, Arnlov J, Zethelius B, et al. Associations of serum adiponectin with skeletal muscle morphology and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 953-7.
- 10) Pisto P, Santaniemi M, Turpeinen JP, Ukkola O, Kesaniemi YA. Adiponectin concentration in plasma is associated with muscle fiber size in healthy middle-aged men. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012; 72: 395-402.
- 11) Momma H, Niu K, Kobayashi Y, et al. Skin advanced glycation end product accumulation and muscle strength among adult men. *Eur J Appl Physiol.* 2011. 111: 1545-52.
- 12) Andersen H, Poulsen PL, Mogensen CE, Jakobsen J. Isokinetic muscle strength in long-term IDDM patients in relation to diabetic complications. *Diabetes.* 1996; 45: 440-5.
- 13) Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care.* 2007. 30: 1507-12.
- 14) Dalal M, Ferrucci L, Sun K, Beck J, Fried LP, Semba RD. Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64: 132-7.
- 15) 太田博明(監修), 山岸昌一(編集). AGEs と老化—糖化制御からみたウェルエイジング—. メディカルレビュー社, 東京, 2013.
- 16) Momma H, Niu K, Kobayashi Y, et al. Skin advanced glycation end-product accumulation is negatively associated with calcaneal osteo-sono assessment index among non-diabetic adult Japanese men. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 1673-81.
- 17) Anonymous. Osteoporosis prevention, diagnosis,

- and therapy. *JAMA*. 2001; 285: 785-95.
- 18) Viguier-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 319-36.
  - 19) Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 1514-23.
  - 20) Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Saito M, Fukunaga M, Nakamura T. Nonenzymatic collagen cross-links induced by glycoxidation (pentosidine) predicts vertebral fractures. *J Bone Miner Metab*. 2008; 26: 93-100.
  - 21) Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 2380-6.
  - 22) Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2005; 16 Suppl 2: S3-7.
  - 23) Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 32-8.
  - 24) Guo H, Niu K, Monma H, Kobayashi Y, et al. Association of Japanese dietary pattern with serum adiponectin concentration in Japanese adult men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22: 277-84.
  - 25) Ouchi E, Niu K, Kobayashi Y, et al. Frequent alcohol drinking is associated with lower prevalence of self-reported common cold: a retrospective study. *BMC Public Health*. 2012; 12: 987.
  - 26) Kobayashi Y, Niu K, Guan L, Momma H, et al. Oral health behavior and metabolic syndrome and its components in adults. *J Dent Res*. 2012; 91: 479-84.
  - 27) Niu K, Kobayashi Y, Guan L, et al. Low-fat dairy, but not whole-/high-fat dairy, consumption is related with higher serum adiponectin levels in apparently healthy adults. *Eur J Nutr*. 2013; 52: 771-8.
  - 28) Niu K, Kobayashi Y, Guan L, et al. Longitudinal changes in the relationship between serum adiponectin concentration and cardiovascular risk factors among apparently healthy middle-aged adults. *Int J Cardiol*. 2013; 167: 2318-20.