

<原著>

人間ドックの判定が無所見であった中高年女性の特性  
—体格・閉経および長寿関連ミトコンドリア遺伝子多型との関連—

荻田香苗<sup>1)</sup>，吉田正雄<sup>1)</sup>，原田まつ子<sup>2)</sup>，石川守<sup>3)</sup>，小風暁<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 杏林大学医学部衛生学公衆衛生学教室

<sup>2)</sup> 帝京短期大学生生活科学科

<sup>3)</sup> 人間ドッククリニック柏

<sup>4)</sup> 昭和大学医学部公衆衛生学講座

**Characteristics of middle-aged women with no findings through complete medical check ups: the relevance of BMI, menopause, and the longevity-associated mitochondrial DNA 5178A/C polymorphism**

Kanae KARITA<sup>1)</sup>，Masao YOSHIDA<sup>1)</sup>，Matsuko HARADA<sup>2)</sup>，Mamoru ISHIKAWA<sup>3)</sup>，Akatsuki KOKAZE<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Public Health, Kyorin University School of Medicine

<sup>2)</sup> Department of Living Science, Teikyo Junior College

<sup>3)</sup> Ningen Dock Clinic Kashiwa

<sup>4)</sup> Department of Public Health, Showa University School of Medicine

抄録

**目的：**人間ドック診断結果が無所見で健康を維持していると判定された中高年女性にはどのような因子が寄与しているのか探ることを目的とする。

**方法：**40～60歳代の人間ドック受診女性321名を対象に質問票調査を実施し、同意の得られた者92名に対し長寿関連ミトコンドリアDNA 5178A/C多型解析を行った。人間ドック受診結果に基づき、検査異常値が認められず無所見である群（健康維持群；n=76）とそれ以外の群（有所見群；n=245）に分類し、属性・特性や食生活習慣を比較するとともに、健康維持群に関与する因子について検討した。

**結果：**多重ロジスティック回帰分析の結果、健康維持群に有意に関連する因子は、月経有り、すなわち閉経がまだ始まっていないこと（調整オッズ比2.35：95%信頼区間1.32～4.16）と体格指数（BMI；body mass index）（同上1.14：1.04～1.24）であった。遺伝子解析の結果、長寿者に多いとされるMt5178A型は解析対象者の43.5%（n=40）であり、閉経した者では健康維持群と有所見群の割合がA型とC型で有意に異なることが示された。またBMI平均値はC型では健康維持群が有所見群に比べ有意に低く、二元配置分散分析によりBMI値に対してMt5178多型は健康維持群であるか否かの選別に交互作用を有することがわかった。

**結論：**閉経前で肥満傾向にない中高年女性で健康を保持している割合が高く、特にMt5178多型のC型女性ではBMIが高いか閉経すると健康維持率が減少することが示唆された。

**キーワード：**中高年女性，人間ドック，体格，閉経，ミトコンドリアDNA 5178A/C多型

連絡先：荻田香苗

〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

6-20-2, Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo, 181-8611, Japan.

Tel: 0422-47-5511（内線3478）

E-mail: kanae@ks.kyorin-u.ac.jp

[平成25年2月6日受理]

## Abstract

**Objectives:** To investigate factors affecting the health maintenance of middle-aged women with no findings through complete medical check ups.

**Methods:** Three hundred and twenty-one women aged 40 to 69 who had complete medical check ups were recruited, and a self-administered questionnaire was conducted. Subjects were then divided into 2 groups a group with no findings in tall medical check ups (health maintenance group, n=76) and the others (abnormality findings group, n=245). Their attributes, characteristics, and dietary and life style-related habits were compared between the two groups. We also genotyped 92 women to examine whether Mt5178A/C genotypes are associated with health-maintenance factors.

**Results:** Multiple logistic regression analysis extracted the factors of pre-menopause and body mass index (BMI) as significantly related to the selection of the health maintenance group. The ratio of the longevity-associated mitochondrial DNA 5178A type observed was 43.5% (n=40), and among women with menopause, the ratio of the health-maintenance group differed significantly between the subjects of Mt5178A and those of C type. BMI was shown to be lower among the health-maintenance group of Mt5178C on average, and interaction was found between group selection of health maintenance and Mt5178A/C genotypes by two-way analysis of variance (ANOVA, p=0.021).

**Conclusions:** Our results suggest that pre-menopausal women with standard BMI tend to maintain health, and particularly among the women with the Mt5178C genotype, the proportion of health maintainers declines under the condition of menopause or higher BMI.

**Keywords:** middle-aged women, complete medical check-up, body mass index, menopause, mitochondrial DNA 5178A/C polymorphism

(accepted for publication, 6th February 2013)

## I. はじめに

高齢化社会を迎えた日本では、女性の閉経後の平均寿命が30年余りとなっているが、中高年齢層の受療率は女性の方が男性に比べ高く、何らかの障害を持って生きる期間(障害期間)も女性の方が長くなっている [1]. 「健康寿命の延長」が公衆衛生の重要課題となっている現在、日本の人口ピラミッドで最多数を占める40~60歳代女性において、疾病を予防し健康を維持増進するための一次予防を推進することはますます重要な意味を持つようになった。

女性は更年期に入ると急激な内分泌変動により自律神経系のバランスを崩し、疲労感、めまい、焦燥感、ホットフラッシュ、頻尿、発汗、浮腫などの更年期不定愁訴症候群(いわゆる更年期障害)を高い割合で発症する。また、閉経による卵巣からのエストロゲン分泌の低下が脂質代謝やインスリン抵抗性の増加などに影響し、血管の動脈硬化や、交感神経緊張による高血圧症の増加をもたらすといわれている [2, 3]. 総じてわが国の成人女性は、男性に比べ生活時間(労働, 自由時間)や生活習慣(食事, 睡眠, 喫煙, 飲酒)などの観点ではより健康的であるとみなされるにもかかわらず、何らかの検査異常値が認められる者の割合は女性では更年期以降急増し、全年齢層で男性よりも良好であった血圧値も、閉経後しばらくすると高血圧症の割合に男女差がなくなってしまう [4]. すなわち更年期は女性の一生のターニングポイントであり、この時期において疾病の早期治療にとどまらずヘルスケア・健康増進を追求す

ることは、その後続く老年期の生活の質(QOL)の向上に直結するともいえる。

疾病の兆候を危惧して人間ドックを受診する中高年層の女性では、生理的な機能低下や生活習慣影響が加齢に伴って認められことが多く、老化に係る各自の遺伝的素質も健康阻害を引き起こす付随要因となり、検査異常所見が全く見られないケースは少数派になっていく。老化促進のメカニズムについては、重視すべき仮説の1つとして細胞レベルにおける酸化ストレスの関与が挙げられる。ミトコンドリア遺伝子の変異が加齢に伴い蓄積した場合、ATP供給の低下とともに細胞内の酸化ストレスが増大することが知られており、この仮説に基づくヒトのミトコンドリア遺伝子多型についての研究が近年行われるようになった。細胞内共生由来・小器官であるミトコンドリア内のDNAは、単一の環状二重鎖DNAで構成され、その上には電子伝達系に係るたんぱく質、リボゾームRNAやtRNAなど計数十種類の遺伝子がコードされている。ミトコンドリアDNAの遺伝子多型は体格や運動能力、疾病傾向などの個体差に関係すると考えられている。日本の100歳以上の長寿者(百寿者)を対象とした研究では、ミトコンドリア遺伝子5178番目の塩基置換により、通常はロイシン(L型)であるアミノ酸がメチオニン(M型)になっている頻度が高いことが報告されている [5, 6]. すなわちミトコンドリアDNA5178番目の塩基CytosineとAdenine (Mt5178C/A)の多型により、NADH脱水素酵素(呼吸鎖複合体)サブユニット2の237番目アミノ酸のL型からM型への置換がもたらされるが、Mt5178A型の遺伝子頻度は世界的には数%

あるのに対し [7, 8], 日本では40~45%であり [5, 9-17], さらにMt5178C型は糖尿病, 心筋梗塞, 脳血管疾患がA型に比べ発症しやすいことも報告されている [5, 12, 13, 18]. Mt5178A型の有する酸化ストレス耐性作用のために, Mt5178A型の中高年女性ではC型の女性に比べ生活習慣病の発症が抑制される可能性が考えられる.

本研究では, 先ず健康を維持している40~60歳代の女性にはどのような特性や生活習慣因子の寄与が大きいのかを探るため, 人間ドック診断結果を利用して検査異常値が認められず無所見である状態を「健康維持」のアウトカム, すなわち健康と診断されたとみなして分析・評価を行った. 無所見者に共通する因子を抽出するとともに, 一部の対象者について遺伝子解析を行い, 「健康維持」に長寿関連のミトコンドリア遺伝子多型も関与しているか, また抽出された因子との間に交互作用は見られるかあわせて解析を行った. これらの探索的解析を試行的研究として手掛かりとし, 健康を維持する中高年女性の特性・資質に関する追跡研究を構想し, 健康寿命の延伸に役立つデータを将来的に提示していくことを目的とする.

## II. 対象と方法

2000~2004年に茨城県水戸市某病院の人間ドックを受診した女性381名のうち, 検査値や質問票のデータ欠損及び未回答者(計35名)と, 年齢40歳未満あるいは70歳以上の者(計25名)を除外した321名を解析の対象とした. ミトコンドリア遺伝子多型解析についてはインフォームドコンセントが得られ, かつ高血圧症, 高脂血症, 糖尿病などで治療・服薬中の人を除いた92名を最終的な解析の対象とした. 本研究はヘルシンキ宣言に従って実施し, 杏林大学倫理審査委員会の承認(倫理委員会承認番号:97)を得ており, 対象者からは事前に書面によるインフォームド・コンセントを取得した. 対象者には調査に協力しない場合も不利益を被らないこと, 参加の同意をあとから取り下げることができること, 結果の情報を知る(知らせない)権利について説明した. 人間ドック受診日の同日に対象者への自記式質問票調査を実施し, 年齢, 婚姻, 現病, 既往歴, 家族歴, 仕事, 睡眠, 運動, 喫煙・飲酒習慣, 食習慣, 自覚症状, 出産・妊娠回数, 月経周期・閉経に関する情報を収集した. 対象者の個人情報特定されないよう, すべての解析は匿名・数値化して統計処理を行い, プライバシーの保護に配慮した.

遺伝子型の解析については, 人間ドックの採血時に得られた末梢血白血球よりDNAを抽出し( $n=92$ ), プライマー 5'-CTTAGCATACTCCTCAATTACCC-3'および5'-CTGA ATTCTTCGATAATGGCCCA-3', 制限酵素 *Alu*I を用いてポリマーゼ連鎖反応-制限酵素断端長多型解析(PCR-RELP法)を実施した. 解析の詳細は既報に述べた通りで [17], 遺伝子型の判別はPCR産物のうち, *Alu*I による切断箇所がないものをMt5178A, 切断箇所を有するものをMt5178Cとした.

人間ドックの受診時に治療中の疾患がなく, 貧血, 肝機能, 脂質, 腎機能, 血糖に関する血液検査と血圧測定の結果が正常基準域内にあり, またX線撮影, 理学的検査(視診・打聴診・腹部触診等)で精密検査を要する異常が認められない無所見者を健康維持群とし, それ以外の者を有所見群とした. 各検査値の正常基準域は以下の通りとした: 赤血球数; 370~490万/mm<sup>3</sup>, ヘモグロビン; 11.5~15.0g/dl, ヘマトクリット; 35.0~45.0%, GOT; 13~33IU/L, GPT; 6~27IU/L, ALP; 115~359 IU/L, LDH; 119~229 IU/L,  $\gamma$ -GTP; 0~73 IU/L, Ch-E; 185~431 IU/L, ZTT; 4.0~12.0U, 総ビリルビン; 0.20~1.20mg/dl, 総蛋白; 6.7~8.3g/dl, A/G比; 1.2~2.0, TTT; 0.0~4.0U, CPK; 45~163 IU/L, アルブミン; 4.0~5.0g/dl, 総コレステロール; 125~220mg/dl, 中性脂肪; 50~150mg/dl, HDLコレステロール; 41~96mg/dl, 尿素窒素; 7~20mg/dl, クレアチニン; 0.50~1.00mg/dl, 尿酸; 1.8~6.0mg/dl, 空腹時血糖; 110mg/dl未満. なお血圧については, 2回の計測値の平均が収縮期130mmHgかつ拡張期85mmHg以上である者を高血圧の有所見者とした.

自覚症状については次の1~9の各項目で, あてはまるもの全てを対象者に選択させ, そのほかに自由記載欄を設け, 系統別自覚症状の総数を各対象者でカウントした: 分類系統項目 1)呼吸器—風邪をひきやすい, 咳や痰が多い, ゼイゼイする, 血痰が出たことがある, 2)循環器—高血圧, 低血圧, 動悸, 息切れ, 脈の乱れ, 前胸痛, 胸に不快感を感じることもある, 3)消化器—腹痛, 胃痛, 胸やけ, 吐き気, 血便, 下痢, 便秘, 痔, 4)泌尿器—頻尿, 多尿, 残尿感, 尿の出が悪い, 血尿, 排尿時の痛み, 5)神経系—頭痛, 頭重感, めまい, のぼせ, 歩行困難, 言語障害, 顔のひきつき, 手足のふるえ, 6)眼科系—眼の疲れ, 視力の衰え, かすむ, まぶしく感じる, 眼の痛み, 眼がチカチカする, 7)耳鼻科系—聞こえが悪い, 耳鳴り, 鼻づまり, 鼻血が出やすい, 声がかすれる, のどのつかえ感, 8)筋骨系—腰痛, 肩凝り, 手足のしびれ, 手足の冷え, 神経痛, 足の親指付近が痛む, 9)その他の症状—だるい, むくみ, 疲れやすい, 最近痩せた, 最近太った, 口の渇き感, 性欲減退

統計解析は質問票から得られた属性, 生活・食習慣, 自覚症状について単変量での集計およびt検定および $\chi^2$ 検定による健康維持群と有所見群との比較を各項目について行った. また健康維持群に関係する因子を検討するため, 調査で得られた連続変量, すなわち年齢, Body Mass Index (BMI; kg/m<sup>2</sup>), 平均睡眠時間, 自覚症状数, 出産回数, 妊娠回数の6項目とその他のカテゴリー変数(配偶者, 主要疾患の家族歴, 残業を伴う仕事, 寝付きが悪い, 運動習慣, 飲酒, 喫煙, 規則正しい食事習慣, 食べ物の好き嫌い, 閉経; 以上10項の有無)を説明変数として, 変数減少法による多重ロジスティック回帰分析を行った. さらに遺伝子解析群について, Mt5178A/C多型別の健康維持群と有所見群割合の比較を行い, 多重ロジスティック回帰分析で選択された有意な因子について, 遺伝子多型との関連性および交互作用を $\chi^2$ 検定, 二元配置分散分析により検

討した。すべての統計解析は統計パッケージSPBS ver.9.5を用い [19], p値が0.05未満の場合有意であるとした。

### III. 結果

健康維持群は対象者の23.7% (76人) であり, 有所見群245人のうち26.9% (66人) が現在治療中であり, 高血圧の者が有所見者中8.2% (20人), また高血糖の者が6.9% (17人) の割合で認められた。健康維持群と有所見群について属性・特性, 生活・食習慣等を比較した結果を連続変数については表1に, カテゴリー変数については表2にまとめて示す。年齢, BMI, 閉経者の割合が有所見群で有意に高く ( $p < 0.01$ ), 飲酒者の割合は健康維持群で高い傾向が認

表1 健康維持群と有所見群の属性・特性の比較; 連続変数

	健康維持群 (n=76)	有所見群 (n=245)	p値*
年齢 (歳)	54.6 ± 6.9	57.2 ± 6.3	0.002
体格 (BMI; kg/m <sup>2</sup> )	21.8 ± 2.8	22.9 ± 3.3	0.003
睡眠 (時間/日)	6.4 ± 1.0	6.6 ± 0.9	0.112
自覚症状数	5.2 ± 2.5	5.2 ± 2.3	0.734
出産回数	1.9 ± 0.8	1.8 ± 1.0	0.461
妊娠回数	2.2 ± 1.3	2.2 ± 1.4	0.966

\*自覚症状数, 出産および妊娠回数はMann-WhitneyのU検定, その他はStudentのt検定による

表2 健康維持群と有所見群の食生活習慣その他の比較; 質問票カテゴリー変数

	健康維持群 % (n=76)	有所見群 % (n=245)	p値 χ <sup>2</sup> 検定
現在配偶者有り	82.9	79.2	0.470
主要疾患の家族歴有り <sup>‡</sup>	80.3	87.3	0.200
残業を伴う仕事をしている	34.2	29.4	0.475
寝付きが悪い (睡眠薬使用者を含む)	22.4	26.9	0.427
運動している (週1回以上)	34.2	33.1	0.853
飲酒 (月複数回以上飲む)	43.4	31.8	0.064
喫煙 (現在及び過去喫煙者)	30.3	38.4	0.200
規則正しく日に3回食事する	78.9	85.7	0.159
食べ物の好き嫌い有り	46.0	43.7	0.715
閉経した (月経がみられない)	63.2	80.8	0.001

<sup>‡</sup>肉親に癌, 脳血管疾患, 心疾患, 糖尿病, 高血圧のいずれか有り

められた ( $p = 0.06$ ).

表3に対象者の自覚症状について, 各自覚症状項目のうち1項目以上回答した対象者の数とその割合を健康維持群と有所見群に分けて示した。両群ともに, 眼精疲労や視力の衰えなど眼科系の訴えが最も多く (全体で85%), 次いで腰痛や肩凝りなど筋骨系の訴えが多かった。循環器系の自覚症状は有所見群で割合が多い傾向にあったが, 有意差は認められず, そのほかの自覚症状についても両群間で差異は認められなかった。

表4に表1, 2の全変数を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析の結果を示す。健康維持群への選別に参加する説明因子として, 閉経の有無 (調整オッズ比2.35) とBMI (同1.14) の2変数のみに有意な関連性が認められた。すなわち, 閉経がありBMI値が大きい者の方が有所見群に多くみられる結果となった。

ミトコンドリア遺伝子解析による多型頻度はA型が43.5% (n=40), C型56.5% (n=52) であった。遺伝子多型解析対象者92名について属性・特性に関する連続変量 (表1の全項目) を算出したところ, 年齢; 56.4 ± 8.3歳, BMI; 22.3 ± 2.8kg/m<sup>2</sup>, 平均睡眠時間; 6.6 ± 0.9時間, 出産回数1.9 ± 1.0回, 妊娠回数; 2.2 ± 1.5回であり, 全対象者321名との間に有意な差異はみられなかった。表2の質問票カテゴリー変数の各頻度および表3の自覚症状有訴者率について同様に遺伝子解析対象者のサブグループで算出したが, いずれの変数についても全対象集団321名と比較して有意差はなく, 抽出選択の偏りは認められなかった。

表3 健康維持群と有所見群の自覚症状有訴者数の比較

	健康維持群 n (群内%)	有所見群 n (群内%)	p値 χ <sup>2</sup> 検定
呼吸器	28 (36.8)	84 (34.3)	0.683
循環器	44 (57.9)	162 (66.1)	0.191
消化器	49 (64.4)	159 (64.9)	0.912
泌尿器	22 (28.9)	87 (35.5)	0.291
神経系	35 (46.0)	111 (45.3)	0.909
眼科系	65 (85.5)	208 (84.9)	0.893
耳鼻科系	41 (53.9)	115 (46.9)	0.286
筋骨系	64 (84.2)	196 (80.0)	0.414
その他	49 (64.5)	143 (58.4)	0.343

表4 多重ロジスティック回帰分析の結果

(従属変数; 健康維持及び有所見者群, 説明変数; 表1・2の変数)

要因*	オッズ比	95%信頼区間	p値
閉経	2.35	1.32-4.16	0.004
BMI	1.14	1.04-1.24	0.007

\*説明変数のうち変数減少法により採択された因子

表 5 Mt5178遺伝子多型および閉経の有無による健康維持群と有所見群割合の比較

	健康維持群 n (%)	有所見群 n (%)	計
全体 (n=92)			
Mt5178A群	12 (57.1)	28 (39.4)	40 (43.5)
Mt5178C群	9 (42.9)	43 (60.6)	52 (56.5)
$\chi^2$ 検定: $\chi^2=2.07, p=0.150$			
月経群 (n=34)			
Mt5178A群	5 (35.7)	12 (60.0)	17 (50.0)
Mt5178C群	9 (64.3)	8 (40.0)	17 (50.0)
$\chi^2$ 検定: $\chi^2=1.94, p=0.163$			
閉経群 (n=58)			
Mt5178A群	7 (100)	16 (31.4)	23 (39.7)
Mt5178C群	0 (0.0)	35 (68.6)	35 (60.3)
Fisherの直接確率: $p=0.0008$			

表 6 Mt5178遺伝子多型別の健康維持群と有所見群のBMIの比較および二元配置分散分析の結果 (平均±標準偏差; kg/m<sup>2</sup>, (n))

	健康維持群 (n=21)	有所見群 (n=71)	二元配置分散分析		F値 (p値)
			主効果		交互作用
			遺伝子多型	所見有無	多型×所見
Mt5178A群	22.1±2.4 (12)	22.1±2.2 (28)	0.075 (0.785)	4.806 (0.031)	5.546 (0.021)
Mt5178C群	19.8±2.3 (9)	23.0±3.2 (43)			

表 5 にMt5178A/C型遺伝子多型別の健康維持群と有所見群の割合を全体, および月経群, 閉経群についてそれぞれ示した。全遺伝子解析対象者 (n=92) および月経有りの者ではMt5178A/C多型により健康維持群および有所見群の比率に差異はみられなかったが, 閉経群 (n=58) では健康維持群の全員 (n=7) がMt5178A型であった ( $p<0.001, \chi^2$ 検定)。

表 6 にMt5178A/C多型別のBMI平均値と標準偏差値を健康維持群・有所見群それぞれについて示した。二元配置分散分析の結果, BMI値に主効果として所見の有無が関与していたとともに ( $p=0.031$ ), 遺伝子多型と所見の有無の間にBMI値に対する有意な交互作用が認められた ( $p=0.021$ )。

#### IV. 考察

本研究により, 人間ドックの検査結果が無所見で健康を維持していると判定される中高年女性は, 肥満傾向になく閉経前である比率が高いことが示された。また長寿関連遺伝子Mt5178多型のA型とC型の両群間で健康維持者の比率に差異はなかったが, 肥満傾向の者や閉経した者では, C型群の方がA型群に比べ無所見者の割合が少なかった。健

康状態を保持するための背景因子として, 適切な就労形態や家族構成とともに, 規則正しくバランスのとれた食生活, 十分な睡眠, 運動習慣など他の健康増進因子の関与が予測されるが, 本調査の質問票解析結果からはそれらは有意な説明因子としては採択されなかった。今後対象者数を増やし, 質問票を改良して検討を行う必要があるが, 閉経を迎える, あるいは内臓脂肪型肥満になることが, 他の背景因子に比べて, 健康阻害を誘導する重要な潜在因子となり得ることが推測される。

閉経後のエストロゲンの減少は, 脂質代謝と血管機能に変化をもたらし, 動脈硬化を進行させ, 心血管疾患発症のリスクを急上昇させることが報告されている [20, 21]。日本人成人の総コレステロール値の経年変化を調べた調査においても, 5歳刻みの年代別に比較すると, 男性の変化が横這いであるのに対し, 女性では50~54歳で上昇が最も大きく, 閉経の有無による層別化でさらに差異が顕著となった [22]。また40~79歳の日本人女性37,965名を10年間追跡したコホート研究では, 閉経年齢が49歳未満であった女性は49歳以上であった者に比べて, 冠心臓血管による死亡のリスクが増加したことが示された [23]。エストロゲンの生理活性の中心であるエストラジオールは抗酸化作用を有するほか, 血中LDLコレステロールを低下させたり, 直接

的な血管内皮保護作用を有することが認められている [24]. エストロゲン低下が引き起こされる中年期以降の女性では, 同時期に骨密度の低下や体脂肪の蓄積増加による肥満化が促進され, 酸化ストレスへの抵抗力も弱まり, 相乗的に糖尿病, 高血圧, 脂質異常症などの内分泌, 代謝異常が伴いやすくなっていると考えられる.

高血圧, 動脈硬化, 糖尿病などの生活習慣病の発症には遺伝的な素因も大きくかわることが知られている. 百寿者に多いとされるMt5178A型は本解析対象者の43.5%に認められ, 既存文献の日本人頻度と一致した [5, 9-16]. この長寿関連遺伝子Mt5178のC型はA型に比較して生活習慣病の発症年齢が若いことが報告されており, 特に糖尿病 [10, 11] や心筋梗塞 [12, 18] および脳血管疾患 [13] などの動脈性疾患を発症しやすいことが先行研究で示されている. そのメカニズムとして, NADH脱水素酵素の第2サブユニットMet237Leu置換に伴って酵素の化学的性質に差異が生じ, 酸化ストレスへの耐性に違いが出るためと考えられている. 活性酸素によるDNA傷害に対する体内防御システムの差がホルモンバランスの崩れる閉経後に端的に反映されるため, 本研究においても閉経した者で健康維持群と有所見群の割合がA型とC型間で異なったものと考察される. またBMI値はC型の有所見群で高く, 遺伝子多型と検査所見の有無の間に交互作用を有することが示されたが, 全体でみるとBMI値に対するA/C型の主効果は認められなかった. 先行研究ではA型とC型の女性では体脂肪率や食行動が異なる可能性が示されており [14], またA型の中老年女性はC型に比べ中性脂肪値が低く, 閉経後に特に差異が顕著になることが報告されているが [17], 本対象者ではそのような傾向は明らかとならなかった. 本研究でミトコンドリアDNA多型を解析することができたのは, 人間ドック女性受診者の遺伝子検査への参加理解が得られ難かったこともあり, 対象者の約3割にとどまり, 推定される必要サンプルサイズには達しなかった上, 横断研究であるため遺伝的素因と体格や閉経年齢との間の因果関係を検証することはできなかった. また今回, 各検査のカットオフ値の妥当性, 境界領域の処理, 再現性などを明確化することができず, 単回人間ドックで所見がみられなかった者を一括りとして扱う解析法には研究デザイン上の限界点があるといえる. さらに, 人間ドックを受診している女性集団は, 一般人より健康への意識や社会・経済的地位が比較的高い者に偏りが生じている可能性が考えられ, 関連が疑われる未調査項目を吟味するとともに, 個々の有所見項目を精選し重要度が評価されなければならない. 以上のような研究限界が挙げられるため, 今後必要十分なサンプルサイズが得られる集団で, 未検討因子や各所見のカットオフ値および重み付けを検討した上で, さらに詳細な追跡研究を行う必要がある.

自覚症状を訴える割合については, 本対象者では健康維持群と有所見群で差異が見られなかった. 更年期には内分泌系の乱れにより栄養・代謝・体温・循環などの基本的な身体機能の恒常性維持機構に変調を来し [25, 26], 受診結果

に異常がない場合でも, 社会・文化・経済的な環境や個人特性に起因する心理的要素も相互に関与しあって, 種々の自覚症状を誘発するものと考察される. 更年期の生理的変化に対処する機能の個人差は大きく, 不定愁訴を強く訴える女性には, 体内分泌の低下したエストロゲン等を経口薬にて補うホルモン補充療法 (HRT) がわが国でもすすめられている. HRTが更年期障害の症状緩和に有効であることは明らかであるが, 米国において16万人の閉経後女性を追跡調査しているWomen's Health Initiative (WHI) では, HRT摂取群で乳がんや心臓病の発生率が高く, 骨粗しょう症や大腸がん低減の利益を上回るリスクがあると報告している [27]. 以来HRTは副作用の点から慎重な投与が要求され, 抗加齢 (アンチエイジング) を期したHRTへの過度な依存に対し, 近年では警鐘が鳴らされている. 閉経を迎えた女性に特化した健康増進対策や, 更年期肥満女性の減量指導等の健康支援を確実に進めていくことが, 将来の罹病・障害期間の短縮を達成するために, より有効な手立てとなるかもしれない.

本研究の結論として, 閉経前で肥満傾向にないMt5178A型の中老年女性で健康を保持している割合が特に高いことが示唆された. 日本女性の平均寿命は85歳を超え, 閉経後平均30数年間に及ぶ老年期のQOLを向上するためには, 予想される疾患の発症リスクの低減を中年期より意識し, 予防に力点をおいた積極的な健康管理を目指すことが重要である. 殊に一次予防におけるエビデンスの必要性は益々高まっているため, 更年期女性の環境因子と遺伝的素因をあわせて検討・追跡し, 健康寿命の延伸に寄与する因子を明確化することが今後の課題である.

## 謝辞

本研究の実施にあたりご協力いただきました杏林大学の松永直美氏と阿部淑子氏ならびに研究にご参加いただいた皆さまに心から深く感謝申し上げます.

## 文献

- [1] 辻一郎. 日本人の健康寿命における性差. 芦田みどり編. ジェンダー医学. 京都: 金芳堂; 2003. p.51-63.
- [2] Harrison-Bernard LM, Raj L. Postmenopausal hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2000;2:202-7.
- [3] Vitale C, Miceli M, Rosano GM. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. *Climacteric.* 2007;10:16-20.
- [4] 嘉川亜希子, 鄭忠和. 女性と生活習慣病—高血圧. *Hormone Frontier in Gynecology.* 2007;14:27-32.
- [5] Tanaka M, Gong JS, Zhang J, Yoneda M, Yagi K. Mitochondrial genotype associated with longevity. *Lancet.* 1998;351:185-6.
- [6] Tanaka M, Gong J, Zhang J, Yamada Y, Borgeld HJ,

- Yagi K. Mitochondrial genotype associated with longevity and its inhibitory effect on mutagenesis. *Mech Ageing Dev.* 2000;116:65-76.
- [7] Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature.* 1987;325:31-6.
- [8] Yao YG, Kong QP, Zhang YP. Mitochondrial DNA 5178A polymorphism and longevity. *Hum Genet.* 2002;111:462-3.
- [9] Shimokata H, Yamada Y, Nakagawa M, Okubo R, Saïdo T, Funakoshi A, et al. Distribution of geriatric disease-related genotypes in the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol.* 2000;10:S46-55.
- [10] Wang D, Taniyama M, Suzuki Y, Katagiri T, Ban Y. Association of the mitochondrial DNA 5178A/C polymorphism with maternal inheritance and onset of type 2 diabetes in Japanese patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109:361-4.
- [11] Matsunaga H, Tanaka Y, Tanaka M, Gong JS, Zhang J, Nomiyama T, et al. Antiatherogenic mitochondrial genotype in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:500-3.
- [12] Mukae S, Aoki S, Itoh S, Sato R, Nishio K, Iwata T, et al. Mitochondrial 5178A/C genotype is associated with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2003;67:16-20.
- [13] Ohkubo R, Nakagawa M, Ikeda K, Kodama T, Arimura K, Akiba S, et al. Cerebrovascular disorders and genetic polymorphisms: mitochondrial DNA5178C is predominant in cerebrovascular disorders. *J Neurol Sci.* 2002;198:31-5.
- [14] Aoyama M, Shidoji Y, Saimei M, Tsunawake N, Ichinose M. Phenotypic linkage between single-nucleotide polymorphisms of beta3-adrenergic receptor gene and NADH dehydrogenase subunit-2 gene, with special reference to eating behavior. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309:261-5.
- [15] Kato T, Kunugi H, Nanko S, Kato N. Association of bipolar disorder with the 5178 polymorphism in mitochondrial DNA. *Am J Med Genet.* 2000;96:182-6.
- [16] Iwao N, Iwao S, Kobayashi F, Tajima K, Tanaka M, Atsuta Y, et al. No association of the mitochondrial genotype (Mt5178A/C) with six cancers in a Japanese population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2003;4:331-6.
- [17] Kokaze A, Ishikawa M, Matsunaga N, Yoshida M, Sekine Y, Teruya K, et al. Association of the mitochondrial DNA 5178 A/C polymorphism with serum lipid levels in the Japanese population. *Hum Genet.* 2001;109:521-5.
- [18] Takagi K, Yamada Y, Gong JS, Sone T, Yokota M, Tanaka M. Association of a 5178C→A (Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals. *Atherosclerosis.* 2004;175:281-6.
- [19] 村田勝敬, 矢野栄二. Evidence-based medicineのための医学統計. 東京: 南江堂; 2002.
- [20] Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA.* 2000;283:1845-52.
- [21] Tremollieres FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis.* 1999;142:415-23.
- [22] 蓑部恵里, 峯美幸, 淵田美紀, 藤巻亜裕美, 興水博, 宇野次昭, 他: 10回以上経年受診者の検査値の変化について—総コレステロール値の変化. *健康医学.* 2002;17:342-6.
- [23] Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Relationships of Age at Menarche and Menopause, and Reproductive Year with Mortality from Cardiovascular Disease in Japanese Postmenopausal Women. The JACC Study. *J Epidemiol.* 2006;16:177-84.
- [24] Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999;340:1801-11.
- [25] Saleh TM, Connell BJ. Role of oestrogen in the central regulation of autonomic function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34:827-32.
- [26] Karita K, Yamanouchi Y, Takano T, Oku J, Kisaki T, Yano E. Associations of blood selenium and serum lipid levels in Japanese premenopausal and postmenopausal women. *Menopause.* 2008;15:119-24.
- [27] Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA.* 2002;288:980-87.