

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

「ポジティブな心理要因、笑いの習慣が生活習慣病に及ぼす影響の解析」

研究分担者 浅原哲子 京都医療センター臨床研究センター臨床栄養代謝研究室 室長

研究要旨

京都医療センターに通院する肥満・糖尿病患者を対象に前向きコホートを構築し、ポジティブな心理的因子に関する質問結果と追跡調査による生活習慣病の改善・悪化との関連性を調査する。更に、ポジティブな心理要因、笑いの習慣が生活習慣病に及ぼす影響を介するバイオマーカー（アディポサイトカイン、炎症指標、脂肪酸分画等）の同定を目指す。現在、肥満・糖尿病患者 222 例（男性 103 例、女性 119 例）の登録が完了しており、登録後 1 年目のデータ回収についても、現在 66 例の追跡調査データが取得されている。本研究により、MetS・糖尿病ではポジティブな心理因子の状況に特長があり、ポジティブな症例とネガティブな症例に分布している可能性が示唆された。また、生活習慣病の重症度とポジティブな心理因子との間にアディポネクチンの影響があることが示唆された。今後、追跡調査による生活習慣病改善効果との関連性も検討し、「ポジティブな心理要因・笑い習慣」を取り入れた治療法・評価指標の提唱を目指す。

A. 研究目的

心理社会的ストレスはうつなどの精神的疾患だけでなく、循環器疾患等の生活習慣病の発症・死亡にも深く関わることで欧米を中心に報告されてきた。わが国では、研究代表者：大平らが長期間疫学調査を実施している地域住民を対象として、うつ症状が脳卒中発症と関連すること（Stroke 2001）、自覚的ストレスが虚血性心疾患の死亡リスクを増大させること（Circulation 2002）、社

会的サポートが男性の脳卒中死亡リスクを軽減させること（Stroke 2008）等を日本人で初めて明らかにした。さらに、うつ症状が交感神経系の緊張、糖代謝異常と関連すること（Psychosom Med 2008, J Atheroscler Thromb 2011）、怒りを内にためることが高血圧発症と関連すること（J Epidemiol 2010）を明らかにしてきた。しかしながら、ポジティブな心理要因、笑いの習慣が生活習慣病に及ぼす影響を介する要因・バイオマーカー等

はまだ不明な部分が多い。そこで、京都医療センターに通院する肥満・糖尿病患者を対象に前向きコホートを構築し、ポジティブな心理的因子に関する質問結果と追跡調査による生活習慣病の改善・悪化との関連性を調査する。また、ポジティブな心理要因、笑いの習慣が生活習慣病に及ぼす影響を介するバイオマーカー（アディポサイトカイン、炎症指標、脂肪酸分画等）の同定を目指す。さらに本研究で得られた結果を基に、生活習慣病発症予防・改善に向けて「ポジティブな心理要因・笑い習慣」を取り入れた治療法・評価指標の提唱を行う。

B. 研究方法

当院通院中の肥満 (BMI \geq 25) 及び糖尿病 (HbA1c[NGSP] > 6.5% または糖尿病薬治療) 患者 (年齢 20 歳以上 80 歳未満、性別不問) を対象に、前向きコホート研究を施行する。登録時に問診調査 (性別・年齢、既往歴、家族歴、喫煙・飲酒の有無)、体組成 (身長、体重、腹囲)・血圧、血液検査 (空腹時血糖、HbA1c、インスリン、総コレステロール、中性脂肪、HDL-C、LDL-C)、動脈硬化指標 (CAVI)、各バイオマーカー (アディポサイトカイン、炎症指標、脂肪酸分画等) そして心理因子 (笑い、楽観性、主観的幸福感、生きがい、社会的支援等のポジティブな心理的因子に関する質問) の調査を行う。その後、1 年毎に追跡調査を施行し生活習慣病の重症化調査を施行する。ベースラインでのポジティブな心理的因子に関する質問結果と追跡調査による生活習

慣病の改善・悪化との関連性を調査する。また、本年度よりポジティブな心理要因、笑いの習慣が生活習慣病に及ぼす影響を介するバイオマーカー (アディポサイトカイン、炎症指標、脂肪酸分画等) の探索を開始している。

(倫理的配慮)

本臨床研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究計画書を遵守して実施される。研究参加は、担当医による十分な説明の後、患者の自由意思によって決められ、開始後の撤回も自由であり、これらによりいかなる意味でも患者に不利益をもたらすことはない。研究中に得られる参加者の検査成績を含むプライバシーに関するすべての情報は厳重に個人情報管理者のもと保護、管理され研究成果の公表等においても個々の参加者の成績が示される事はない。

C. 研究成果

外来通院肥満・糖尿病患者 222 例 (男性 103 例、女性 119 例) の登録が完了している。更に、本年度より登録後 1 年目のデータ回収も開始しており、現在 66 例の 1 年目の追跡調査データが取得されている。現在登録されているデータをもとに、下記横断的・縦断的解析を施行した。

1) 横断的な解析

笑いの頻度・LOT-R (Life Orientation Test - Revised) スコアによるポジティブ指標は、糖尿病有無別・メタボリックシンドローム (MetS) 有無別で有意な差は認められなかった。ただし、LOT-R のポジティブ指標に

においては、糖尿病群、MetS 群ではポジティブより（指標高得点者）とネガティブより（指標低得点者）の 2 極化傾向が認められた。

また、笑いの頻度・LOT-R スコアによるポジティブ指標とバイオマーカー（アディポサイトカイン、炎症指標、脂肪酸分画[EPA, AA]）の関連性を解析した。笑いの頻度と各バイオマーカーの間に統計学的に有意な関連性は認められなかったが、アディポネクチンにおいて笑いの頻度が「ほぼ毎日」の集団が、「週 1-5」、「月 1-3 およびほとんど笑わない」という集団に比べ高い値を示す傾向が認められた (trend test: $P=0.107$) (図 1)。

さらに、LOT-R によるポジティブ指標とバイオマーカー（アディポサイトカイン、炎症指標、脂肪酸分画[EPA, AA]）の相関分析を施行したが、相関係数の絶対値が 0.2 を超える有意な関連性は認められなかった。

2) 縦断的な解析：

1 年後の追跡データの取得が完了している 66 例を対象に、1 年間の食前血糖値および HbA1c の変化量を、笑いの頻度別で比較検討をしたところ、統計学的有意差は認められなかったが、笑いの頻度が「月 1-3 およびほとんど笑わない」という群で血糖値および HbA1c 値の改善度が低い傾向にあることが認められた (trend test: $P=0.101$) (図 2)。

D. 考察

当院通院中の外来患者においては、糖尿

病、MetS でポジティブな心理因子を持つ症例が多い・少ないという事実は認められなかったが、糖尿病・MetS 症例では、非糖尿病・非 MetS 集団に比べ、ポジティブよりである症例とネガティブよりの症例への 2 極化傾向が認められており、今後そこに焦点を当てて解析を検討していく。また、追跡調査の結果を評価する際にも、初期での 2 極化傾向を加味して解析を施行していく必要性が示唆された。また、我々が測定したバイオマーカーの中では、ポジティブ心理要因とアディポネクチンに関連性がある可能性が示唆され、今後さらに詳細に検討していく必要がある。

また、1 年の追跡調査によりポジティブな心理要因が多い集団では HbA1c が低下する傾向が認められ、研究代表者らの結果に即した内容が認められつつある。さらに、その要因に関連するバイオマーカーを同定することで、そのメカニズムの解釈に貢献できる可能性が高い。今後、更に症例数を増やすことで、傾向の認められた内容に統計的妥当性が得られることが期待できる。また、症例数の増加により層別解析や多変量解析の実施も可能となる。さらにバイオマーカーの探索を行うことで、笑いの習慣およびポジティブな因子が生活習慣病に及ぼす影響を介するバイオマーカーの同定を行う。

E. 結論

本研究により、MetS・糖尿病ではポジテ

ィブな心理因子の状況に特長があり、ポジティブな症例とネガティブな症例に分布している可能性が示唆された。また、生活習慣病の重症度とポジティブな心理因子との間にアディポネクチンの影響があることが示唆された。今後、追跡調査による生活習慣病改善効果との関連性も検討し、「ポジティブな心理要因・笑い習慣」を取り入れた治療法・評価指標の提唱を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1.Ito R, Yamakage H, Satoh-Asahara N et al. The Japan Diabetes and Obesity Study (J-DOS) Group. Comparison of Cystatin C- and Creatinine-based Estimated Glomerular Filtration Rate to Predict Coronary Heart Disease Risk in Japanese Patients with Obesity and Diabetes. *Endcr J* 2015; 62: 201-207.
- 2.Komiyama M, Wada H, Satoh-Asahara N et al. The effects of weight gain after smoking cessation on atherogenic α 1-antitrypsin-low-density lipoprotein. *Heart Vessels* 2014.
- 3.Yamakage H, Shimatsu A, Satoh-Asahara N et al. The Utility of Dual Bioelectrical Impedance Analysis in Detecting Intra-abdominal Fat Area in Obese Patients during Weight Reduction Therapy in Comparison with Waist Circumference and Abdominal CT. *Endcr J* 2014; 61: 807-819.
- 4.Ito R, Satoh-Asahara N, Shimatsu A et al. Increase in EPA/AA ratio associated with improved arterial stiffness in obese patients with

dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 248-260.

5.Iguchi A, Shimatsu A, Satoh-Asahara N et al. Effect of weight reduction therapy on obstructive sleep apnea syndrome and arterial stiffness in the patients with obesity and metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2013; 25: 807-820.

6.Komiyama M, Wada H, Satoh-Asahara N et al. Analysis of factors that determine weight gain during smoking cessation therapy. *PLoS ONE* 2013; 8:e72010.

7.Takanabe-Mori R, Ono K, Satoh-Asahara N et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 plays an important role in vascular inflammation of current smokers. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20:585-590.

8.Satoh-Asahara N, Sasaki Y, Shimatsu A et al. A Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Sitagliptin, Exerts Anti-inflammatory Effects in Type 2 Diabetic Patients. *Metabolism* 2013; 62:347-351.

9.Yamada-Goto N, Katruura G, Satoh-Asahara N et al. Intracerebroventricular administration of C-type natriuretic peptide suppresses food intake via activation of the melanocortin system in mice. *Diabetes* 2013; 62:1500-1504.

2. 学会発表

- 1.浅原哲子, 村中和哉, 島津章 他. 多施設肥満コホートにおける脳心血管イベント発症予測指標の探索—CAVI・新規酸化 LDL—. 第35回日本肥満学会

2.田中将志、島津章、浅原哲子、他. 頸動脈
プラーク浸潤マクロファージ及び末梢血単
球の M1/M2 様形質に及ぼす肥満・糖尿病の
影響. 第 35 回日本肥満学会

3.浅原哲子、小谷和彦、島津章 他. 多施設
肥満症コホートにおける脳心血管イベント
発症予測指標の探索-CAVI・新規酸化 LDL-.
第 35 回日本肥満学会

4.浅原哲子、小谷和彦、島津章 他. 多施設
共同前向きコホート研究における肥満症の
脳心血管イベント発症予測指標の探索-
CAVI 測定 of 臨床的意義-. 第 87 回日本内分
泌学会学術総会

5.Satoh-Asahara N, Yamakage H, Shimatsu A et
al. Effects of Sitagliptin and Vildagliptin,
Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, on M1/M2-
like phenotypes of peripheral blood monocytes
and arterial stiffness in Type 2 diabetic patients.
2014 Keystone Symposia Conference

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

図表：

図1：笑いの習慣とアディポネクチン値（ベースライン解析結果）

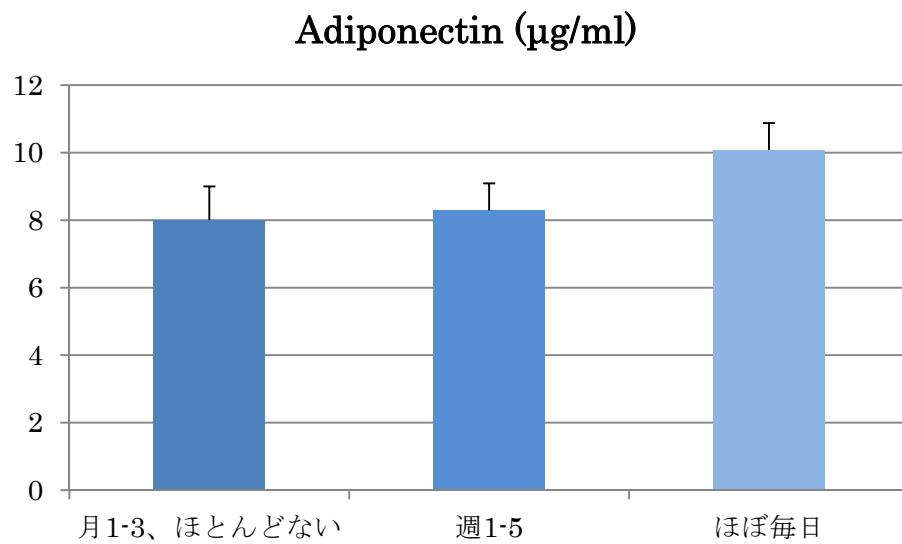


図2：笑いの習慣と空腹時血糖値・HbA1cの変化量（1年 縦断解析結果）

