

動脈硬化の診断から予防まで：非侵襲的定量的診断と 予防に有効な基本的生活習慣

和田 高 士

東京慈恵会医科大学総合健診・予防医学センター

NONINVASIVELY AND QUANTITATIVE DIAGNOSIS AND PREVENTIVE BASIC LIFE-STYLE OF ATHEROSCLEROSIS

Takashi WADA

Health-Care Center, The Jikei University School of Medicine

We had diagnosed atherosclerosis with ultrasound noninvasively and quantitatively. These ultrasound findings were compared with pathological findings and used to assess the clinical utility of ultrasound. The increase in waist circumference correlates with the development of metabolic syndrome and the worsening of atherosclerosis. We had studied the correlation of waist circumference with the number of diseases. The greater was the waist circumference, the greater was the number of diseases. We had assessed the sex differences of the cut-off value of waist circumference in Japanese. The mean number of diseases was 1.8 in both men with a waist circumference of 85 cm or greater and in women with a waist circumference of 90 cm or greater. The metabolic syndrome is a representative lifestyle-related diseases. A total of 6,765 men and 2,789 women underwent medical check-ups at The Jikei University Hospital in Japan. They completed a simple, self-administered lifestyle questionnaire based on Ikeda's motto regarding 6 healthy habits "give up one, reduce two, and increase three." The responses were divided into 3 groups (less, moderate, and much) according to the criteria for each healthy habit. The incidence of metabolic syndrome was defined in participants in whom it was newly diagnosed with Japanese-specific diagnostic criteria during follow-up. The Kaplan-Meier cumulative 7-year incidence was calculated. Kaplan-Meier curves were compared using the long-rank test adjusted for age. There were significant differences in the development rate of metabolic syndrome among the poor, moderate and favorable groups. Ikeda's healthy habits were useful for preventing metabolic syndrome. We performed carotid artery ultrasonography in 125 men (67.0 ± 8.7 years) and 97 women (65.3 ± 9.0 years) who answered Ikeda's healthy habits questionnaire. We examined the relationship of plaque score in the carotid arteries with Ikeda's healthy habits. Subjects were divided into low (0 to 3) and high (4 to 6) healthy habits groups. The plaque score (7.6 ± 5.8) in the low group was significantly higher than that in the high group (4.9 ± 4.2 , $p < 0.001$). The Ikeda's healthy habits are easy to remember and a useful motto for preventing atherosclerosis.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2009 ; 124 : 89-97)

Key words : atherosclerosis, ultrasound, metabolic syndrome, lifestyle

I. 超音波による動脈硬化の定量診断

1. 緒言

動脈硬化の病態は、血管壁の弾力性の低下、つまり硬化という機能的変化と、狭窄や閉塞といった血行動態に異常をきたす形態的变化が混在した状態である。よって動脈硬化の診断は両者を見据えたアプローチが必要となる。1970年代、東京慈恵会医科大学第1内科教授吉村正蔵博士は、脈波伝播速度法という手法を用いて大動脈の動脈硬化度を非侵襲的定量的に診断する方法を確立した。大動脈の動脈硬化の進行に比例して、心臓の冠動脈あるいは脳動脈の動脈硬化は重症化する。しかしながら、脈波伝播速度法は、死因の原因となる冠動脈あるいは脳動脈の動脈硬化の直接的な診断手法とはえない。そこで吉村は、脳動脈の動脈硬化を非侵襲的に定量的に測定する装置の開発を行った。技術面では東京慈恵会医科大学医用エンジニアリング研究室の古幡博博士ら、臨床面では古平国泰博士らの、また機器開発は林電気（現株式会社 Hadeco）の協力を得て、超音波定量的血流量測定装置を完成させた。この装置は、脳動脈の上流に位置する総頸動脈に超音波プローブをあてることで、血流量、血流速度、血管径、血管拍動幅が5心拍で測定できる。脳動脈の狭窄が著しくなると、末梢血管抵抗が増加し、中枢側の血流速度、血流量が減少するという病態の変化から、脳動脈硬化を評価するというものである。また同時に測定される、血管径と血管拍動幅から壁硬化度 stiffness parameter β の診断も行える。

そこで、本装置でこれらを測定した受検者の病理学的動脈硬化所見との対比により、本装置の診断の有用性を確認することを目的に本研究を行った。つまり、計測を受けた後、亡くなられ病理解剖を受けられた場合、それによって得られた動脈標本作製し、病理学的動脈硬化度を算定、生前に測定したデータと対比することで、診断の妥当性を検証した。

2. 対象と方法

1) 血流量と病理学的動脈狭窄所見

超音波定量的測定装置（QFM-2000XA, 林電気, 川崎市）により総頸動脈血流量が測定できる。血流量検査を受けた者が1年以内に死亡され、か

つ剖検された30例を対象とした。30例左右60側の総頸動脈、および総頸動脈の血液還流領域である内頸動脈、外頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈を検索した。

剖検によって得られたこれらの動脈を Baker の基準¹⁾によって10部位に分割し、血管断面組織標本作製、動脈硬化度により0~+4の評点化を行った。10部位の合計点を病理学的頸・脳動脈硬化度（最高点40点）とした。

2) 血管壁硬化度と病理学的動脈硬化度

動脈は、組織構造上、弾性血管と筋性血管に分類される。総頸動脈のような弾性血管においての動脈硬化の主たる病態は動脈壁の弾力性の低下、つまり硬くなるということである。血管壁硬化度は、血管径と拍動幅および血圧補正から算出される stiffness parameter β から診断しえる。これは血圧非依存性の指標²⁾であるために臨床においてきわめて有用である。超音波定量的測定装置により血管径（拡張期、収縮期）および血管拍動幅を測定した。拡張期血圧時の血管径÷血管拍動幅×ln(収縮期血圧/拡張期血圧)から stiffness parameter β を算出した。この値と上述の総頸動脈の病理変化との関係を調べた。動脈硬化変化から重症度を7段階に分類した。

3. 結果

1) 血流量と頸・脳動脈の病理所見

超音波定量的測定装置によって計測した総頸動脈の血流量値と、その方の死後剖検によって算定された病理学的頸・脳動脈硬化度は反比例関係にあった。その関係式は頸・脳動脈硬化度 = $38.7 - 6.3(\text{血流量}) + 0.26(\text{血流量})^2$ の関係にあった。血流量が6.5 ml/s未満では、検索対象とした総頸動脈、および総頸動脈の血液還流領域である内頸動脈、外頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈いずれかの部位に50%狭窄病変が必ず1箇所以上存在することから、総頸動脈血流量値の基準値は6.5 ml/sと考えられた。

2) 血管壁硬化度と病理所見

超音波計測による血管壁硬化度 stiffness parameter β と病理組織による動脈硬化度との相関係数0.68の正の相関にあった。 β 値13が、軽症（動脈硬化度0~3）と重症（動脈硬化度4~6）の判別閾値（感度80%、特異度80%）となり、13

が基準値と考えられた。

4. 考察

総頸動脈血流量が減少するにつれ、頸・脳動脈硬化度が増悪することが確認された³⁾。また血管硬化度の指標となる stiffness parameter β の増加につれ頸動脈硬化度が増悪することが確認された⁴⁾。

血管造影検査による所見と血流量の対比研究においても、同様な関係曲線が発表され⁵⁾、今回の結果の妥当性を裏付ける確証をえた。

山崎は⁶⁾、14年間に経過観察しえた314例において虚血性脳血管障害発症予知に有用であるかを検討した。33例の虚血性脳血管障害発症群では、281例の非発症群に比べ、有意な血流量の減少を認めた。血流量が6.8 ml/s以上群での虚血性脳血管障害発症率は4.8%に対し、6.8 ml/s未満群では25.3%であった。6.8 ml/s未満は虚血性脳血管障害発症の高危険因子であることが確認された。病理学的検証では6.5 ml/sをカットオフ値としたが、これを裏付けるものと考えられた。

これらの作製した基準値は、非侵襲的動脈硬化診断研究会発行の診断ガイドラインに採用された^{7,8)}。

5. 小括

総頸動脈血流量は6.5 ml/秒未満、stiffness parameter 13以上では臨床的問題となる動脈硬化が存在することを病理学的に確認した。

II. 動脈硬化危険因子の重複による相乗作用

1. 緒言

高血圧、脂質異常症、糖尿病は主要な動脈硬化の危険因子である。これらの重複が動脈硬化の進展に影響するかを明らかにするために、超音波による定量的動脈硬化度測定値と危険因子の重複について検証した。

2. 対象と方法

超音波定量的測定装置を用いて、総頸動脈血流量を測定した。対象者は、健常群、糖尿病群、糖尿病と脂質異常症合併群、糖尿病と高血圧合併群、糖尿病と脂質異常症と高血圧合併群である。糖尿病の診断は、50 gまたは75 gブドウ糖経口負荷試験にて行った。脂質異常症は総コレステロール

230 mg/dL以上とした。高血圧は、計測時点からさかのぼって3回以上が収縮期血圧160 mmHg以上または拡張期血圧95 mmHg以上であるものとした。加齢により血流量が減少するため、40～59歳群と60～79歳群に分けた。

3. 結果

糖尿病、脂質異常、高血圧の3つを保有している40～59歳群の血流量は 8.1 ± 0.8 ml/sであった。これは、同年代の健常群の血流量 8.7 ± 1.0 ml/sに比べ有意に減少していた。さらにこの疾患群の値は20歳高齢の60～79歳の健常群の値(8.1 ± 1.0 ml/s)と同等であった。

4. 考察

危険因子を3つ保有していると、20歳高齢の健常者と同じ動脈硬化の状態であり、20年分早く進行することが明らかにされた⁹⁾。個々の危険因子の重症度(異常度)に目が向けられがちであるが、軽度であっても危険因子が重複することも同等に問題であることを喚起するものである。

これが後に発表されるメタボリックシンドロームの考えの基盤となった。メタボリックシンドロームは、内臓脂肪が過剰に蓄積することで、さまざまなアデipoサイトカインが分泌され、高血圧、脂質異常、高血糖などの異常をひきおこす病態である¹⁰⁾。しかもそれぞれの異常が軽症であっても、重複して存在すると、単独の重症と同等の動脈硬化リスクになるという新しい概念で、それぞれの危険因子の重症度は問わないところが特徴である。

5. 小括

動脈硬化度は加齢による進展に加えて、糖尿病、高血圧、脂質異常症の3者合併により、進行はおよそ20年早くなることを明らかにした。

III. メタボリックシンドロームにおける腹囲基準の妥当性

1. 緒言

メタボリックシンドロームは、心・血管系疾患とくに動脈硬化の主原因である¹¹⁾¹²⁾。日本人のためのメタボリックシンドロームの診断基準が2005年に策定された¹³⁾。メタボリックシンドローム診断の第1ステップは、腹囲(へそ周囲径)の

Table 1. Criteria of health problems score

Systolic blood pressure	140 mmHg \leq
Diastolic blood pressure	90 mmHg \leq
LDL-cholesterol	140 mg/dL \leq
HDL-cholesterol	40 mg/dl $>$
Triglyceride	150 mg/dL \leq
Fasting plasma glucose	110 mg/dL \leq
AST	34 IU/L \leq
ALT	36 IU/L \leq
GGT	Male: 66 IU/L \leq Female: 28 IU/L \leq
Hemoglobin A1c	5.8% \leq
%forced vital capacity	80% $>$
forced expiratory volume for 1 second	70% $>$
Uric acid	Male: 7.0 mg/dL \leq Female: 5.6 mg/dl \leq
Hemoglobin	Male: 13.5 g/dL $>$ Female: 11.5 g/dL $>$
Creatinine	Male: 1.2 mg/dL \leq Female: 0.9 mg/dL \leq

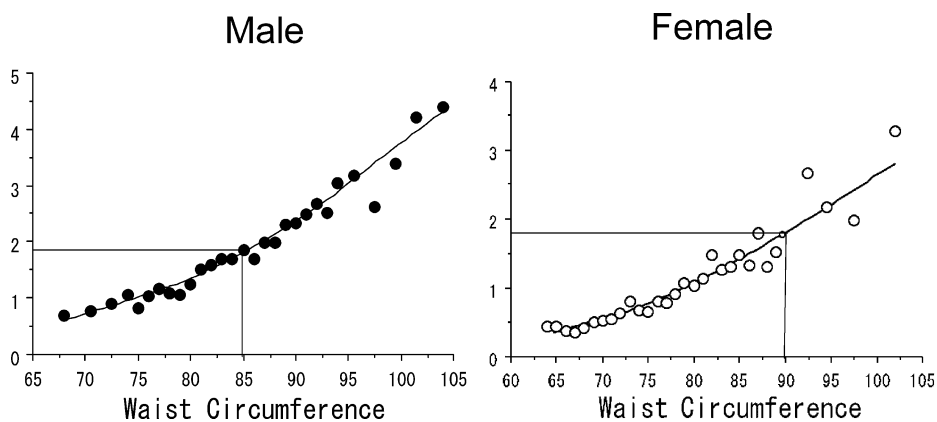


Fig. 1. Correlation of waist circumference with health problems score

基準は男性 85 センチ以上、女性 90 センチ以上である。これは、同じ位置での X 線 CT 断面像において、内臓脂肪面積が 100 cm² に相当し、これ以上に内臓脂肪が蓄積すると、健康障害が著しくなるという結果から決定された。腹囲と全身の健康状態の間に関係があるのかを明らかにするために、諸臓器に関する検査の異常を呈する数との関係を調査した。

2. 対象と方法

対象は、当新橋健診センターを受診し、Table 1 に掲げる各項目に関する薬物治療を受けていない男性 4,257 名、女性 1,568 名である。Table 1 のスコア基準により、該当項目があれば 1 点としてその総和（健康障害スコア）を算出した。腹囲と健

康障害スコアの関係性を男女別に検討した。

3. 結果

腹囲が大きくなるにつれ健康障害スコアの増加を認めた。メタボリックシンドロームの診断基準となっている男性 85 センチでの健康障害スコアは 1.8 種類、女性の腹囲基準値 90 センチでも、同一の 1.8 種類であった (Fig. 1)。

4. 考察

この調査で、男性、女性ともに腹囲の増加によって病気を保有している数は増加し、男性 85 センチでは 1.8 種類、女性 90 センチではまったく同一の 1.8 種類の検査異常を保有していることが明らかとなった。

Kuk ら¹⁴⁾ は MRI による断面写真を重ね合わ

せて内臓脂肪重量を算出し腹囲との関係を検証した。米国白人のデータではあるが、腹囲が約 80 センチを超えると同じ内臓脂肪重量（体積）の場合、男性の場合より女性での腹囲が大きくなることが明らかにされた。内臓脂肪重量が多くなるほど男女の腹囲の格差はひろがり、4 kg 相当では男性の腹囲は 100 センチ大、女性は 125 センチ弱となる。つまり、男性 85 センチでの内臓脂肪重量と一致する女性の腹囲は 85 センチより大であることが確認された。

腹囲測定のための目的は内臓脂肪をもとに発症する病気の数を減らすことから、メタボリックシンドローム診断基準に定められた腹囲男性 85 センチ、女性 90 センチのカットオフ値は、本研究により適正であると考えられた。

5. 小括

メタボリックシンドロームの基準では男女で腹囲のカットオフ値が異なっているが、全身状態の観点からみても、このカットオフ値の妥当性が確認された。

IV. 基本的な健康習慣は動脈硬化のリスク予防に有効か

1. 緒言

朝鮮半島では古くから一少(少食)、三多(多動、多休、多接)が格言として用いられてきた。総合健診・予防医学センターの前身である健康医学センターの池田義雄前教授は、これに一無(無煙)と少酒を加えて、「一無・二少・三多」という健康標語(Table 2)を 1991 年に創案した¹⁵⁾。一無とは煙が無い、つまりたばこを吸わない。二少とは少食、少酒。食事量と飲酒量を少なめに心がける。三多

とは多動、多休、多接である。多動とは、体をできるだけ動かすこと、多休は、休息や睡眠を十分にとり、体をリフレッシュさせることである。多接は、趣味などを通じて多くの物や人に接し、ストレスを発散し創造的な人生を送ることである。

近年、動脈硬化の危険因子として注目されている病態としてメタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）がある¹¹⁾¹²⁾。そこで「一無・二少・三多」（無煙、少食、少酒、多動、多休、多接）の 6 種類の健康習慣を実践していることがメタボリックシンドローム発病の予防に有効であるのかを検証した。

2. 対象と方法

2000 年に東京慈恵会医科大学附属病院で人間ドックを受診した 30 歳から 59 歳の者に、池田の 6 つの健康習慣について実践の有無を調査した。それぞれの健康習慣項目について、実践している場合は「1」、していない場合は「0」とした。さらに、メタボリックシンドロームの診断基準に属するいずれの疾患（腹囲大、高血圧、高血糖、脂質異常）も保有していない、あるいはこれらについての薬物治療を受けていない者をリストアップした。その後 7 年間にメタボリックシンドロームを発症した発症群と発症しない非発症群に分類した。

対象は、男性 6,765 名(45.3±8.4 歳)、女性 2,789 名(42.6±7.7 歳)、健康習慣の実践数の多少により 3 群に分類した。具体的には、実践数により 0~2 群、3~4 群、5~6 群に分類した。

後ろ向き検証により、多く実践しているものは、少ないものに比べメタボリックシンドロームの発症が少ないか否かを調査し、池田の健康習慣が動脈硬化発病の予防に効果的であるのかどうかを検証した。

統計学的検定は、SPSS Japan Inc., version 11.0 のソフトを用い、Kaplan-Meier 法、年齢補正した log-rank 検定で行った。

3. 結果

7 年間のメタボリックシンドロームの累積発症率は以下のとおりであった。男性では、0~2 種類実践群では 24.0%、3~4 種類実践群では 19.7%、5~6 種類実践群では 14.8% であった (Fig. 2)。実践数に比例してメタボリックシンド

Table 2. Ikeda's six healthy habits

1. No smoking
2. Less food intake
3. Less alcohol intake (less than 150 grams of alcohol per week)
4. Sufficient physical activity (regular exercise at least once a week)
5. Sufficient rest (at least 6 days off work per month)
6. Participation in a hobby or activity other than work

Male, 30~59y.o

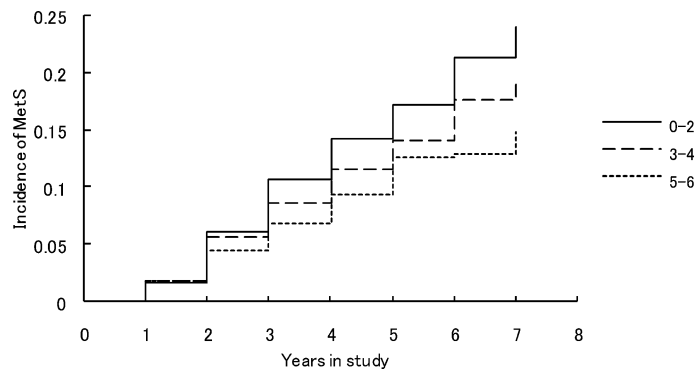


Fig. 2. Cumulative incidence curves for metabolic syndrome (MetS) for Ikeda's classification of healthy habits in male. The subjects were categorized into three groups, much (5-6) (dotted line), moderate (3-4) (broken line), and less (0-2) (solid line).

Female, 30~59y.o.

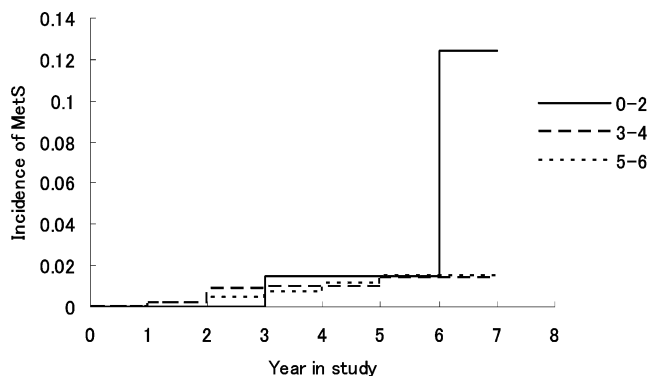


Fig. 3. Cumulative incidence curves for metabolic syndrome (MetS) for Ikeda's classification of healthy habits in female. The subjects were categorized into three groups, much (5-6) (dotted line), moderate (3-4) (broken line), and less (0-2) (solid line).

ロームの発症は低く抑えられ、3群間に統計学的に有意差が認められた。女性でのメタボリックシンドローム累積発症率は、0~2種類実践群では12.4%、3~4種類実践群では1.4%、5~6種類実践群では1.5%であった (Fig. 3)。0~2種類実践群と5~6種類実践群間に有意な差異を認めた¹⁶⁾。

4. 考察

すでに断面調査で、一無・二少・三多の健康習慣とメタボリックシンドロームの有病率との比較では、実践数に比例して、メタボリックシンドローム有病率がより低くなることを報告した¹⁷⁾。具体的には、6種類の健康習慣を1つも実践していな

い群ではメタボリックシンドローム有病率は20.9%、どれか1つ実践している群では17.4%、2種類実践群では15.0%、3種類実践群では13.1%、4種類実践群では10.5%、5種類実践群では8.4%、全種類実践群では7.2%と段階的に減少し、各群間に統計学的有意差を確認している。

メタボリックシンドロームの発症させる要因を分析すると、生活習慣に関するものが上位を占めている¹⁸⁾。なかでも過食、運動不足が重要な役割を演じている。過剰な摂取エネルギーは、内臓脂肪蓄積にかなりの影響を及ぼす。池田の提唱する少食・少酒という習慣は、摂取エネルギーを抑制し

て内臓脂肪蓄積予防効果があると考えられる。一方、多動は、消費エネルギーを増加させ内臓脂肪蓄積抑制効果があると考えられた。

喫煙はインスリン抵抗性を高め、HDLコレステロールを減少させるなどの代謝異常をきたす¹⁹⁾。喫煙本数に比例してメタボリックシンドローム発病リスクが高まることを確認している²⁰⁾。

5. 小括

池田の6つの健康習慣では、男女ともその実践数が多い人でのメタボリックシンドローム発症が抑制されていた。つまり、池田の6つの健康習慣は、現在問題となっている生活習慣病の代表ともいえるメタボリックシンドロームを抑制する健康習慣であることが明らかにされた。特筆すべきことは池田の6つの健康習慣は「一無・二少・三多」という大衆が覚えやすい健康標語であり、社会へのアピール性が高いと考える。

V. 基本的な健康習慣は動脈硬化を予防しうるか

1. 緒言

池田の6つの健康習慣「一無・二少・三多」がメタボリックシンドローム発病予防に有効性があることが明らかにされた。そこでこの6つの健康習慣を実践していることが、動脈硬化発症に差を及ぼしているのかの検証を行った。

2. 対象と方法

2002年6月から12月までに東邦大学附属大森病院の外来を受診し、一無・二少・三多の健康習慣に関する問診および超音波検査を受けた45歳以上の222名を対象とした。男性125名(67.0±8.7歳)、女性97名(65.3±9.0歳)である。Bモード超音波装置(PowerVision 6000, Toshiba Medical Systems Co., Ltd., Tokyo, Japan, 7 to 12 MHz)を用いて、総頸動脈、外頸動脈、内頸動脈のプラークについて検査した。内膜・中膜複合体厚 ≥ 1.1 mmをプラークとした。プラーク指数はHandaの方法²¹⁾で評価した。

3. 結果

一無・二少・三多の健康習慣の6つの健康習慣において3種類以下の実践群でのプラーク指数は 7.6 ± 5.8 であり、4種類以上実践している群のプ

ラーク指数は 4.9 ± 4.2 であった。4種類以上実践している群で、有意($p < 0.001$)にプラークスコアが低いことを確認した。

4. 考察

動脈硬化を進行させる主要因の中で、自己改善しえるものは内臓脂肪型肥満、高血圧、脂質異常、糖代謝異常、である。我々は無・二少・三多の健康習慣の6つの健康習慣の実践数に比例して、これらの疾病の有病率が減少することを報告した^{22)~25)}。これらの結果が、今回の動脈硬化の有病率の差異として現れたと考えられた²⁶⁾。

私どもの原点は、医師法第1条「医師は、医療及び保健指導を掌ることによって公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もって国民の健康な生活を確保するものとする」である。我々は、公衆衛生の向上及び増進に寄与していくにあたって、「一無・二少・三多」というきわめて基本的な、国民が覚えやすい健康生活習慣標語を活用することが、有意義であると考えている。

5. 小括

一無・二少・三多の健康習慣の実践は、動脈硬化の進行予防に有用であると考えられた。

VI. 総 括

動脈硬化は加齢とともに生じる病態である。よってその診断には、非侵襲的かつ定量性のある診断法が求められる。その最適な方法として超音波法がある。3,000例以上の臨床計測および60例の病理検査を通して、動脈硬化の診断基準を作成した。動脈硬化は生活習慣の善し悪しによって進行の速さは変わる。不適切な生活習慣により、高血圧、糖尿病、脂質異常症などが生じるが、これらの病態が複合的に存在することで、動脈硬化は著しく促進される。とくに3種類存在すると20年分動脈硬化が促進することが判明した。

基本的な生活習慣として池田の提唱する一無・二少・三多がある。この実践を行うことで、動脈硬化促進の主原因であるメタボリックシンドロームの発病予防が可能かを、7年間の後ろ向き調査で検証した。その結果、実践数が多いほど発病が抑えられていた。さらに、実践数が多いほど動脈硬化は軽度であることを確認しえた。

本論文の要旨は第125回成医会総会宿題報告(平成20年10月8日)で発表した。

本宿題報告の機会を与えてくださいました成医会会長栗原敏学長,ならびに座長の労をおとりいただいた銭谷幹男教授に深謝いたします。

本研究は,東京慈恵会医科大学(旧)第4内科学教室,医用エンジニアリング研究室,病理学講座,(旧)健康医学センター,総合健診・予防医学センターで行われた。関係各位に深謝申し上げます。統計解析を行っていただいた日立製作所中央研究所にこの場をかりて御礼申し上げます。

本論文の一部の研究は2006年(財)慶應健康相談センター医学研究助成金,2007年タニタ健康体重基金の助成によって行われた。

文 献

- 1) Baker AB, Flora JA, Resch JA, Lowewenson R. The geographic pathology of atherosclerosis. *J Chronic Dis* 1967; 20: 685-706.
- 2) Wada T, Fujishiro K, Fukumoto T, Yamazaki S. Relationship between ultrasound assessment of arterial wall properties and blood pressure. *Angiology* 1997; 48: 893-900.
- 3) Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Okamura T. Correlation of common carotid flow volume measured by ultrasonic quantitative flowmeter with pathological findings. *Stroke* 1991; 22: 319-23.
- 4) Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 479-82.
- 5) 今村 諭. 超音波ドプラ法による総頸動脈血流量と脳血管写上の脳動脈硬化度の検討. *日臨生理会誌* 1989; 19: 45-50.
- 6) 山崎さやか. 超音波計測法による総頸動脈血管物性および血行動態指標を用いた虚血性脳血管障害発症の予知診断. *慈恵医大誌* 1994; 109: 1283-92.
- 7) 和田高士, 岡村哲夫. 総頸動脈血流測定. 非侵襲的動脈硬化診断研究会 編. 動脈硬化の診断のガイドライン. 東京: 共立出版; 1999. p. 76-86.
- 8) 和田高士, 岡村哲夫. 血管弾性. 非侵襲的動脈硬化診断研究会 編. 動脈硬化の診断のガイドライン. 東京: 共立出版; 1999. p. 87-92.
- 9) 和田高士, 古平国泰, 藤代健太郎, 三川秀文, 清水久盛, 真家健一 ほか. 糖尿病における総頸動脈血行動態と血管物性変化および薬物効果判定. *脈管学* 1990; 30: 529-33.
- 10) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
- 11) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
- 12) Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 882-7.
- 13) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* 2005; 94: 794-809.
- 14) Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross R. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1330-4.
- 15) 池田義雄. 自己管理. 別冊プラクティス. 東京: 医歯薬出版; 1991. p. 119-28.
- 16) Wada T, Fukumoto T, Ito K, Hasegawa Y, Osaki T, Ban H. Of the three classifications of healthy lifestyle habits, which one is the most closely associated with the prevention of metabolic syndrome in Japanese? *Intern Med* 2009; 48: 647-55.
- 17) Wada T, Urashima M, Fukumoto T, Joki M, Hashimoto H, Oda S. Effective prevention of metabolic syndrome: "A motto for healthy habits—none of one, less of two more of three". *Obesity Res Clin Prac* 2007; 1: 133-8.
- 18) Urashima M, Wada T, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Hashimoto H, et al. Prevalence of metabolic syndrome in a 22,892 Japanese population and its association with life style. *JMAJ* 2005; 48: 441-50.
- 19) Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance: a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993; 233: 327-32.
- 20) Wada T, Urashima M, Fukumoto T. Risk of metabolic syndrome persists twenty years after the cessation of smoking. *Intern Med* 2007; 46: 1079-82.
- 21) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990; 21: 1567-72.

- 22) 和田高士, 福元 耕, 常喜真理, 吉澤祥子, 中崎 薫, 橋本博子 ほか. 一無・二少・三多の健康習慣とBMI, ウエスト周囲径, 体脂肪率の関係. 肥満研 2003; 9: 348-52.
- 23) 和田高士, 福元 耕, 藤代健太郎. 日本人のための健康習慣「一無・二少・三多」. 循環器専門医 2004; 12: 235-40.
- 24) 和田高士, 藤代健太郎. メタボリックシンドロームの第1次予防: 一無・二少・三多の健康習慣. 脈管学 2006; 46: 341-4.
- 25) Wada T, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Nakazaki K, Hashimoto H, et al. Effective prevention of diabetes mellitus: a motto for healthy habits—“none of one, less of two, more of three”. Intern Med 2005; 44: 413-6.
- 26) Wada T, Fujishiro K, Fukumoto T, Joki M. Effective prevention of carotid artery atherosclerosis by following this motto for healthy habits—“give up one, reduce two, and increase three”. Methods Inf Med 2005; 44: 319-22.