

生活習慣病，メタボリックシンドロームにおける高感度C反応性蛋白の臨床的意義

Clinical Significance of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Lifestyle-Related Disease and Metabolic Syndrome

吉金 秀樹
山本 健*¹
尾崎 正治*²
松崎 益徳*¹

Hideki YOSHIKANE, MD
Takeshi YAMAMOTO, MD*¹
Masaharu OZAKI, MD*²
Masunori MATSUZAKI, MD, FJCC*¹

Abstract

Objectives. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), a biochemical marker of subclinical inflammation, is associated with atherosclerosis and cardiovascular disease. The present study evaluated the clinical usefulness of hs-CRP in lifestyle-related diseases and metabolic syndrome.

Methods. Hs-CRP was measured in 407 subjects who underwent a checkup at our Medical Office of Cardiology. Levels of hs-CRP were compared between various clinical conditions associated with lifestyle-related diseases and metabolic syndrome.

Results. Levels of hs-CRP were significantly high in the subjects with hypertension, hyperlipidemia, diabetes, obesity, and metabolic syndrome ($p < 0.001$). Both diabetes and metabolic syndrome were strongly associated with hs-CRP levels (diabetes: $p = 0.0001$, $\beta = 0.184$; metabolic syndrome: $p < 0.00001$, $\beta = 0.264$). In addition, hs-CRP levels were strongly associated with number of risk factors, and hs-CRP levels were significantly increased with increased number of risk factors. In patients with many risk factors, levels of hs-CRP were significantly higher in subjects with abdominal obesity than in normal subjects ($p < 0.001$). Waist circumference and hemoglobin A_{1c} levels represented independent predictors for hs-CRP levels in subjects with metabolic syndrome (waist circumference: $p < 0.00001$, $\beta = 0.256$; hemoglobin A_{1c}: $p < 0.00001$, $\beta = 0.242$).

Conclusions. Levels of hs-CRP were strongly associated with lifestyle-related diseases, metabolic syndrome, and increased number of risk factors. These results suggest that measurement of hs-CRP may be useful in risk management for clinical practice.

—J Cardiol 2007 Sep; 50(3): 175–182

Key Words

- Diagnostic techniques (high-sensitivity C-reactive protein)
- Risk factors
- Metabolism (metabolic syndrome)
- Diabetes mellitus

はじめに

動脈硬化の進展に炎症反応が関与し，軽微 (subclinical) な炎症を伴うことが明らかとなり，動脈硬化を慢性炎症としてとらえる考え方は幅広く支持を得るよう

になっている¹⁻³⁾。この軽微な慢性炎症を検知するための有用な生物マーカーとして，高感度C反応性蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein: hs-CRP) が近年注目されている⁴⁾。

Hs-CRPは，血清CRP濃度の低量域を高感度測定法

よしかね循環器内科：〒754-0002 山口県山口市小郡下郷2221-12；*¹山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学，山口；*²尾崎循環器内科，山口

Yoshikane Junkankinaika, Yamaguchi；*¹Division of Cardiology, Department of Medicine and Clinical Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi；*²Ozaki Junkankinaika, Yamaguchi

Address for correspondence: YOSHIKANE H, MD, Yoshikane Junkankinaika, Ogoorishimogo 2221-12, Yamaguchi, Yamaguchi 754-0002; E-mail: yhs@stellar.meon.ne.jp

Manuscript received March 23, 2007; revised May 18, 2007; accepted May 25, 2007

により測定され、単に動脈硬化巢の炎症を評価できるだけでなく、Framingham risk scoreなどの従来からのリスク評価とは独立した心血管事故の予測因子として優れた有用性を示すことが報告されている⁵⁻⁸⁾。また、hs-CRPは肥満をベースにリスクファクターが複数集積するメタボリックシンドロームの病態に密接に関連し、そのリスク管理のうえで有用であることが報告されている⁶⁾。

我が国では、過食や運動不足といったライフスタイルの変化により高血圧症、高脂血症、糖尿病、肥満症などのいわゆる生活習慣病やメタボリックシンドローム患者の罹患数は増加の一途をたどり、これら疾患のリスク管理はますます必要となっている。Centers for Disease Control/American Heart Association(CDC/AHA)のガイドライン⁹⁾では、心血管障害、心血管事故危険度のスクリーニングとしてhs-CRPは高く評価され推奨されているが、我が国の臨床の現場におけるhs-CRPに関するデータはまだ少ないため、実地臨床においてhs-CRPの意義は十分明らかであるとはいえない。

本研究の目的は、日常臨床の現場においてhs-CRPと生活習慣病やメタボリックシンドロームとの関連を明らかにし、実地臨床におけるhs-CRPの意義と有用性について検討することである。

対象と方法

1. 対 象

対象は市中の循環器科を主として診療を行っているクリニックに訪れた外来受診者407例である。その多くは生活習慣病(高血圧症、高脂血症、糖尿病、肥満)、メタボリックシンドロームの症例であり、その他一般検診受診者を含む。本研究はあらかじめ設立した当施設内の倫理委員会の承認のもとに行い、全対象患者より承諾を得た。血清CRP濃度に影響があると思われた慢性炎症性疾患、感染症などの併存例はあらかじめ除外した。

2. 方 法

1) Hs-CRPの測定法

デイドベーリング製のN-ラテックスCRP IIを用いてラテックスネフェロメトリー法により血中のhs-CRP値を測定した。

2) 検討項目

実地臨床でのhs-CRP値の分布を調べ、高血圧症、高脂血症、糖尿病、肥満といった生活習慣病やメタボリックシンドロームの有無とhs-CRP値との関連につき検討した。リスクファクターの合併した個数とhs-CRP値の関連を調べた。身体特性として身長、体重、ウエスト周囲径を測定し、血圧値および血液生化学検査として糖・脂質代謝関連項目を測定しhs-CRP値との関連につき検討した。メタボリックシンドロームに関して内臓脂肪型肥満の有無とhs-CRP値の関連を調べた。

高血圧の診断基準は、降圧薬の服用者(198例)、または収縮期血圧140mmHgまたは拡張期血圧90mmHg以上とした。高脂血症は、脂質低下薬の服用者(88例)、または総コレステロール220mg/dlまたはトリグリセリド150mg/dl以上とした。糖尿病は、経口糖尿病薬の服用者(31例)、または空腹時血糖126mg/dl以上とした。メタボリックシンドロームの診断基準は、日本メタボリックシンドローム診断基準検討委員会¹⁰⁾のものをを用いた。内臓肥満の基準は、上記診断基準によりウエスト周囲径にて男性85cm以上、女性90cm以上とした。肥満は、体格指数(body mass index: BMI)を体重(kg)/身長(m)²として算出し25以上とした。

3) 統計解析

数値は平均±標準偏差により表示した。連続変数の2群間の比較にはt検定、多群比較には分散分析の後、Scheffe法による多重比較検定を行った。連続変数の相関は単回帰分析を行った。また、多変量解析(重回帰分析)によりhs-CRPの予測因子を解析した。いずれも $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景

407例の背景をTable 1に示す。平均年齢は63±13歳で、男性168例、女性239例であった。生活習慣病を持つ割合は、高血圧症242例(59%)、高脂血症230例(57%)、肥満157例(39%)、糖尿病72例(18%)であった。メタボリックシンドロームは109例(27%)であった。また、高血圧症、高脂血症、糖尿病、肥満の4個のリスクファクターの合併個数により分類すると、0個、1個、2個、3個以上持つ例は、おのおの50例(12%)、131例(32%)、116例(29%)、110例(27%)

Table 1 Characteristics of patients

Number of patients	407
Age (yr, mean ± SD)	63 ± 13
Sex (male)	168 (41)
Hypertension	242 (59)
Hyperlipidemia	230 (57)
Diabetes mellitus	72 (18)
Obesity	157 (39)
Metabolic syndrome	109 (27)
Number of risk factors*	
0	50 (12)
1	131 (32)
2	116 (29)
3-4	110 (27)
Medication	
Calcium-antagonist	168 (41)
ACEI or ARB	81 (20)
β-blocker	31 (8)
Statins	88 (22)
Hypoglycemia of sulfonylurea derivative	20 (5)
Thiazolidinedione	16 (4)
α-glucosidase inhibitor	8 (2)

(): %.

*Risk factors are hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, and obesity.
ACEI=angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin II receptor blocker.

であった。主な内服薬の内訳は、Ca拮抗薬168例(41%)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬81例(20%)、β遮断薬31例(8%)、スタチン88例(22%)、スルホニル尿素薬20例(5%)、チアゾリジン誘導体16例(4%)、α-グルコシダーゼ阻害薬8例(2%)であった。

2. Hs-CRP値の分布 (Fig. 1)

Hs-CRP値は、0.004-0.921 mg/dlに分布した。CDC/AHAガイドラインでは、hs-CRP値のレベルを0.1mg/dl未満がlow risk, 0.1mg/dl以上0.3mg/dl以下がmedium risk, 0.3mg/dl超がhigh riskに分類している⁹⁾。この分類に従うと本研究の症例では、0.1mg/dl未満のlow risk群は284例(70%)であった。そのうちほぼ慢性炎症がないとされる0.04mg/dl以下は134例で全体の33%であった。0.1mg/dl以上0.3mg/dl以下のmedium risk群は97例(24%)、0.3mg/dl超のhigh risk群は26例(6%)であった。

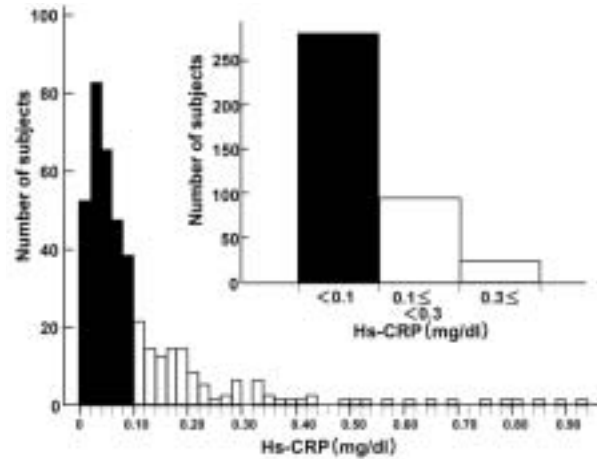


Fig. 1 Distribution of high-sensitivity C-reactive protein levels

Black bars indicated the subjects whose hs-CRP levels were in the low risk range (<0.1mg/dl) according to the guideline of Centers for Disease Control/American Heart Association.
Hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein.

Table 2 High-sensitivity C-reactive protein levels (mg/dl) according to the presence or absence of lifestyle-related diseases and metabolic syndrome

	Present	Absent	p value
Hypertension	0.123 ± 0.140	0.077 ± 0.124	0.0005
Hyperlipidemia	0.131 ± 0.155	0.070 ± 0.093	<0.000001
Diabetes mellitus	0.183 ± 0.215	0.087 ± 0.104	0.0004
Obesity	0.149 ± 0.171	0.076 ± 0.098	<0.000001
Metabolic syndrome	0.193 ± 0.205	0.072 ± 0.077	<0.000001

Values are mean ± SD.

3. 生活習慣病やメタボリックシンドロームとhs-CRP値

生活習慣病やメタボリックシンドロームの有無によるhs-CRP値の差異をTable 2に示す。高血圧症、高脂血症、糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームがあると、いずれも有意にhs-CRP値は高かった。これら有意差が認められた因子のうち、hs-CRP値に強く関連する因子を重回帰分析により求めると、糖尿病、メタボリックシンドロームが独立した寄与因子であった(糖尿病: p = 0.0001, β = 0.184; メタボリックシンドローム: p < 0.00001, β = 0.264; Table 3)。ちなみに、糖尿病とメタボリックシンドロームを合併した37例

Table 3 Results of multiple regression analysis

	β	t value	p value
Hypertension	0.002	0.048	0.962
Hyperlipidemia	0.093	1.939	0.053
Obesity	0.097	1.867	0.063
Diabetes mellitus	0.184	3.991	0.0001
Metabolic syndrome	0.264	4.414	<0.00001

Table 4 Correlation coefficients of the relationships between high-sensitivity C-reactive protein levels and clinical parameters

	r	p value
Age	0.021	NS
Height	0.071	NS
Body weight	0.305	<0.00001
Body mass index	0.322	<0.00001
Waist circumference	0.317	<0.00001
Hemoglobin A _{1c}	0.287	<0.00001
Total cholesterol	0.121	0.024
LDL-C	0.106	0.046
Triglycerides	0.142	0.0042
HDL-C	-0.114	0.021
Systolic blood pressure	0.089	NS
Diastolic blood pressure	0.148	0.003

LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol.

のhs-CRP値は、 0.271 ± 0.261 mg/dlと高値を示した。生活習慣病やメタボリックシンドロームに関連する身体特性、糖・脂質代謝関連項目とhs-CRP値の単回帰分析による相関結果を**Table 4**に示す。従来の報告と同様に肥満、糖尿病、高脂血症関連の多くの指標と有意な相関が認められた。さらに、メタボリックシンドロームに関連する因子のうち、hs-CRP値に強く関連する因子を重回帰分析により求めると、内臓脂肪蓄積および糖尿病の指標であるウエスト周囲径、ヘモグロビンA_{1c}が独立した寄与因子であった(ウエスト周囲径: $p < 0.00001$, $\beta = 0.256$; ヘモグロビンA_{1c}: $p < 0.00001$, $\beta = 0.242$; **Table 5**)。

4. リスクファクターの個数とhs-CRP値

リスクファクターの合併した個数が増加するにつれ、hs-CRP値は有意に高値であった(**Fig. 2**)。リスク

Table 5 Results of multiple regression analysis

	β	t value	p value
Waist circumference	0.256	5.463	<0.00001
Hemoglobin A _{1c}	0.242	5.326	<0.00001
Triglycerides	0.071	1.441	0.169
HDL-C	0.026	0.454	0.621
Diastolic blood pressure	0.055	0.495	0.248

Abbreviation as in Table 4.

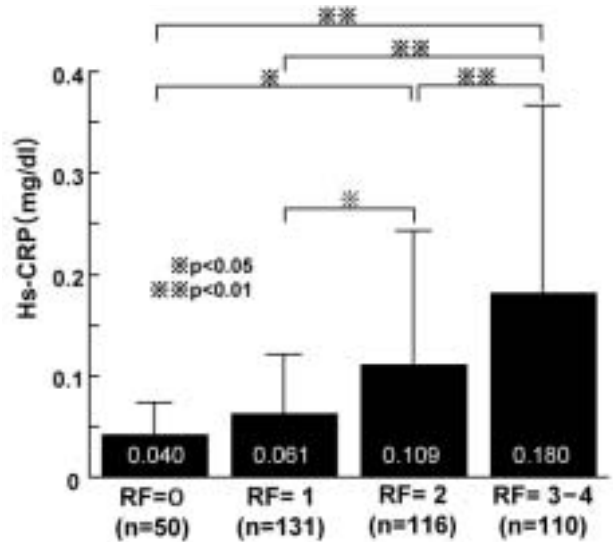


Fig. 2 Relationship between numbers of risk factors and high-sensitivity C-reactive protein levels

Data are expressed as mean \pm SD. RF = risk factors. Other abbreviation as in Fig. 1.

ファクターの個数が2個以上になると、hs-CRP値は0.1 mg/dl以上となり、CDC/AHAガイドラインの分類⁹⁾ではmedium risk以上になった。リスクファクターの個数が3個以上になるとhs-CRP値はさらに高値となり、リスクファクターの個数が0個の群のhs-CRP値と比べると約4.5倍であった(0.180 ± 0.186 vs 0.040 ± 0.033 mg/dl)。

5. 内臓肥満とhs-CRP値(Fig. 3)

同じリスクファクター数で検討したところ、リスクファクター数が3個以上のグループでは、内臓肥満がある群がない群に比べて有意にhs-CRPが高値であった($p < 0.01$)。

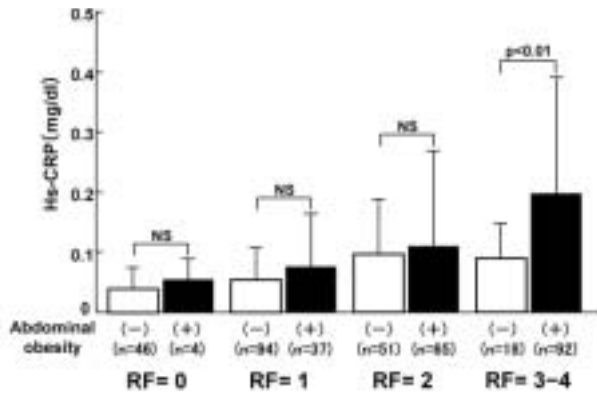


Fig. 3 Abdominal obesity and high-sensitivity C-reactive protein levels

Abbreviations as in Figs. 1, 2.

考 察

今回、生活習慣病やメタボリックシンドロームにおけるhs-CRPの実地臨床での有用性を、市中の循環器科を主としたクリニックの外来受診者で検討した。高血圧症、高脂血症、糖尿病、肥満などの生活習慣病やメタボリックシンドロームがあると、hs-CRP値は有意に高値を示した。さらに、実地臨床においてhs-CRP値とより強く関連する因子は、リスクファクターの合併が多いこと、糖尿病やメタボリックシンドロームを呈していることであった。Hs-CRPは新たな心血管事故の重要な予測因子として海外ではその測定が推奨されている⁹⁾が、我が国では今まで報告が少ないため、実地臨床でのhs-CRPの有用性は不明な点が多かった。今回の研究により、hs-CRP値は日常診療において生活習慣病やメタボリックシンドロームの病態と強く関連するため、これら病態のリスク管理のうえで今後有用な指標となりうることが示唆された。

日本人におけるhs-CRP値の分布は、先行研究¹¹⁻¹⁵⁾はあるものの、測定条件が異なるため必ずしも明らかではなかった。hs-CRP値は、種々の薬剤に影響を受け、とくにスタチン投与¹⁶⁻¹⁸⁾で低下することは最近注目されており、そのほかアスピリンなどの抗炎症薬¹⁾、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬などの降圧薬^{19,20)}、チアゾリジン誘導体などの抗糖尿病薬²¹⁾などで改善することが報告されている。Hs-CRP値が、薬剤で影響を受けることを考慮して服薬者を除外しているこれまでの研究での母集団は、日常診療の母集団と

大きくかけ離れている可能性が十分ある。本研究では、生活習慣病の服薬者は除外せず検討しているため、生活習慣病などに対する薬剤の影響は受けていると思われる反面、実地診療でのhs-CRP値の分布をあるがままに反映している点で意味があり、今後日常臨床の現場でhs-CRPを評価するうえで一助となると思われた。

動脈硬化症の進展に軽微な慢性炎症が関与¹⁻³⁾し、その発症基盤として高血圧症、高脂血症、糖尿病、肥満などの、いわゆる生活習慣病やメタボリックシンドロームが重要であることは、広く支持されている。これらの病態の存在下においてhs-CRP値はこれまでの研究⁶⁾と同様に本研究でも有意に高値であった。また、中でもhs-CRP値は日常診療においてメタボリックシンドロームと糖尿病に、とくに強く関連し高値を示した。さらに、メタボリックシンドロームのコンポーネントとhs-CRP値の関連を検討すると、内臓脂肪蓄積の指標であるウエスト周囲径、ついで糖尿病関連のヘモグロビンA_{1c}に、とくに密接な関連が認められることがわかった。これらの結果は、内臓脂肪蓄積が我が国のメタボリックシンドロームの診断基準¹⁰⁾では必須項目としてとくに重要であること、またメタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性を基盤とするため糖尿病と密接に関連していることと矛盾しない。また、最近の研究でも、hs-CRPはメタボリックシンドロームや糖尿病の病態と深く関与し、これらの心血管事故の予測因子として非常に有用であることが報告されている^{15,22,23)}。我が国では、メタボリックシンドロームや糖尿病はともに増加傾向で、今や重大な社会的問題となり、管理の徹底がますます望まれている。Hs-CRPの測定は、現在のところ保険適応外であるため日常診療の現場で容易にはできないが、今後日常診療でのhs-CRP値の活用の必要性は、ますます高まってくるものと思われる。

一個人に、たとえ軽度であっても複数の危険因子が集積した病態は、虚血性心疾患、脳血管疾患などの発症リスクが大きくなることが明らかとなり、メタボリックシンドロームの基盤とされ注目されている。我が国において労働省(現厚生労働省)の研究²⁴⁾によると、高トリグリセリド血症、耐糖能異常、高血圧、肥満のうち3個以上合併した場合の心血管事故リスクは対照の30倍以上にも達し、一個人に多くのリスクが集積する病態が動脈硬化性疾患の背景として大きな位

置を占めることが報告されている。本研究でも日常診療の現場においてリスクファクターの合併した個数が多いほどhs-CRP値は有意に高値になることわかった。リスクファクターの合併した個数が1個以下ではhs-CRPの平均値は1mg/dl未満で、CDC/AHAガイドライン⁹⁾の分類によると心血管事故は低リスクであった。リスクファクターの個数が2個以上になるとhs-CRPの平均値は0.1mg/dl以上となり、事故リスクは中等度以上となった。リスクファクターの合併した個数が3個以上になると0個のhs-CRP値に比し約4.5倍の高値を示した。日常診療の現場においてリスクファクターの合併した個数が多いほどhs-CRP値は有意に高値になるため、危険因子が複数集積した症例を管理するうえでhs-CRPは有用な指標となりうることが示唆された。

今回、hs-CRPが糖尿病、メタボリックシンドローム、そしてリスクファクターの複数重積した症例の病態把握に実地臨床において有用な指標となりうることを示した。今後、生活習慣病やメタボリックシンドロームにおいてhs-CRP値が高値を示す症例は、まずは運動習慣や食生活など生活習慣の改善が基本となるが、この生活習慣の改善によりhs-CRP値は低下する可能性が十分にあり、の目安として用いられることが期待される。スタチンをはじめとして、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、チアゾリジン誘導体などの薬物は多面的作用があり、抗炎症作用やインスリン抵抗性改善作用により抗動脈硬化作用を発揮する。今後、こ

れらの薬物治療によるhs-CRP値の改善はますます注目されることになると思われ、日常診療でも治療の目安としてhs-CRP値は有用な指標になることが期待される。ウエスト周囲径がメタボリックシンドロームの基準を満たさないもののリスクファクターが複数存在する症例、あるいは逆に内臓肥満は認められるもののリスクファクターが少ない症例は、日常診療では多々みられ対応に苦慮する場合があるが、このような症例での病態把握にも一助となりうる可能性が十分ある。このように、今後hs-CRP値は臨床の現場で生活習慣病やメタボリックシンドロームの病態のリスク管理に多方面から活用反映される可能性が期待される。

最後に、本研究の限界として、本研究は横断的研究であり対象が比較的少数の小規模研究であること、服薬者も対象としていることなどが挙げられる。今後の課題として複数の施設で症例を重ねるとともに、hs-CRP値に影響を及ぼす薬剤も考慮に入れてさらに検討する必要がある。

結 論

Hs-CRPは心血管事故の危険が高くなる糖尿病やメタボリックシンドロームの病態に密接に関連し、リスクファクターの複数重積した症例で高値を示すため、日常診療において生活習慣病やメタボリックシンドロームのリスク管理のうえで有用な指標となりうることが示唆された。

要 約

目 的: 軽微な慢性炎症を検出できる指標として近年、高感度C反応性蛋白(hs-CRP)が注目され、動脈硬化や心血管事故の進展に関与することが報告されている。今回、生活習慣病やメタボリックシンドロームにおける日常診療でのhs-CRPの有効性について検討した。

方 法: 対象は市中の循環器内科を受診し、hs-CRPが測定された407例である。高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満といった生活習慣病の有無、メタボリックシンドロームや内臓肥満の有無、リスクファクターの合併した個数、生活習慣病やメタボリックシンドローム関連の臨床検査値などとhs-CRP値の関連を検討した。

結 果: 高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームがあると、hs-CRP値はいずれも有意に高値であった($p < 0.001$)。このうち糖尿病、メタボリックシンドロームが独立した寄与因子であった(糖尿病: $p = 0.0001$, $\beta = 0.184$; メタボリックシンドローム: $p < 0.00001$, $\beta = 0.264$)。リスクファクターの個数が多いほどhs-CRPは有意に高値であった。高いリスクファクター数の患者群では、内臓肥満がある群がない群に比べて有意にhs-CRPが高値であった($p < 0.01$)。

Hs-CRP値は, 生活習慣病やメタボリックシンドローム関連の臨床検査値に関連する多くの指標と有意な相関が認められたが, メタボリックシンドローム関連ではウエスト周囲径, ヘモグロビンA_{1c}が有意な増大因子であった(ウエスト周囲径: $p < 0.00001$, $\beta = 0.256$; ヘモグロビンA_{1c}: $p < 0.00001$, $\beta = 0.242$).

結論: Hs-CRPは心血管事故の危険が高くなる糖尿病やメタボリックシンドロームの病態に密接に関連し, リスクファクターの複数重積した症例で高値を示すため, 日常診療において生活習慣病やメタボリックシンドロームのリスク管理のうえで有用な指標となりうることが示唆された。

J Cardiol 2007 Sep; 50(3): 175-182

文献

- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; **336**: 973-979
- Ross R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; **340**: 115-126
- Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; **105**: 1135-1143
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; **342**: 836-843
- Sakkien P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP: C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; **55**: 445-451
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; **107**: 391-397
- Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: From concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J* 2004; **148**: S19-S26
- Cushman MC, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Polak JF, Tracy RP: C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: The cardiovascular health study. *Circulation* 2005; **112**: 25-31
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association: Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; **107**: 499-511
- 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
- Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, Kayaba K, Ishikawa S, Nago N, Nakamura Y, Itoh Y, Kajii E: Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population: Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001; **153**: 1183-1190
- Ichihara Y, Ohno J, Suzuki M, Anno T, Sugino M, Nagata K: Higher C-reactive protein concentration and white blood cell count in subjects with more coronary risk factors and/or lower physical fitness among apparently healthy Japanese. *Circ J* 2002; **66**: 677-684
- Saito I, Yonemasu K, Inami F: Association of body mass index, body fat, and weight gain with inflammation markers among rural residents in Japan. *Circ J* 2003; **67**: 323-329
- Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M: C-reactive protein concentration is more strongly related to metabolic syndrome in women than in men: The Minoh Study. *Circ J* 2005; **69**: 386-391
- Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E: Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population: JMS Cohort Study. *Circ J* 2007; **71**: 26-31
- Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, Eckel RH: Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: An effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002; **106**: 1447-1452
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LN, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; **352**: 20-28
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P, for The Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVESAL) Investigators: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 29-38
- Schieffer B, Bünte C, Witte J, Hoepfer K, Böger RH, Schwedhelm E, Drexler H: Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 362-368
- Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ, for the Val-MARC Investigators: Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: Primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension* 2006; **48**: 73-79
- Nesto R: C-reactive protein, its role in inflammation, Type

- 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; **21**: 810–817
- 22) Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; **108**: 414–419
- 23) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; **112**: 2735–2752
- 24) Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, Funahashi T, Yamashita S, Hisamichi S, Kita T, Yamamura T, Matsuzawa Y, for the Group of the Research for the Association between Host Origin and Atherosclerotic Diseases under the Preventive Measure for Work-related Diseases of the Japanese Labor Ministry: Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: A case-control study. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 11–17