

特集2

メタボリックシンドロームとどう向き合うか

## メタボリックシンドローム 予防策の今日

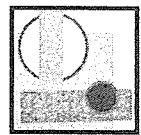
昨年の4月、メタボリックシンドロームの診断基準が8学会合同で発表されました。そこで、メタボリックシンドロームの現状を踏まえたうえで、予防策がどうあるべきか今後の展開を探ってみたいと思います。

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

松下由実

国立国際医療センター内分泌代謝科、臨床検査部長

野田光彦



### メタボリックシンドローム の現状

2005年4月に、日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準（8学会合同）が発表された。日本におけるメタボリックシンドロームの概念は、肥満を基盤に耐糖能異常（糖尿病を含む）、脂質代謝異常（高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症）、血圧高値を来し、その状態が継続することにより、心血管疾患を発症するという流れを想定したものである。すなわち、日本の診断基準では肥満を必須項目とし、加えて、耐糖能異常、脂質代謝異常、血圧高値のうちの2つ以上をもつ人をメタボリックシンドロームと定義し、心血管疾患を未然に防ぐための生活習慣改善指導などを可能にするべく、その基準が作成された。

### ①わが国における肥満

2003年の国民健康・栄養調査（2002年までは国民栄養調査）において、肥満の指標として初めて「腹囲」（立位、臍高部での周囲長）の測定が行なわれた。それ以前は、肥満者の頻度はBMI (body mass index) のみによって、報告されていた。このデータが日本の国民を対象とした「腹囲」測定初めての報告といえる。これによれば、「上半身肥満」が疑われる者（BMIが25以上であり、腹囲が男性85cm以上、女性90cm以上の者）の割合は、15歳以上の男性では24.9%、女性では13.8%であった。上半身肥満の疑いは、男性では30〜60歳代では約30%と高く、女性では男性より若干低かったものの、60歳代、70歳以上では約20%であった（図1）。

上述のように、2003年から

図1 BMIと腹囲計測による肥満の状況 (文献2より引用)

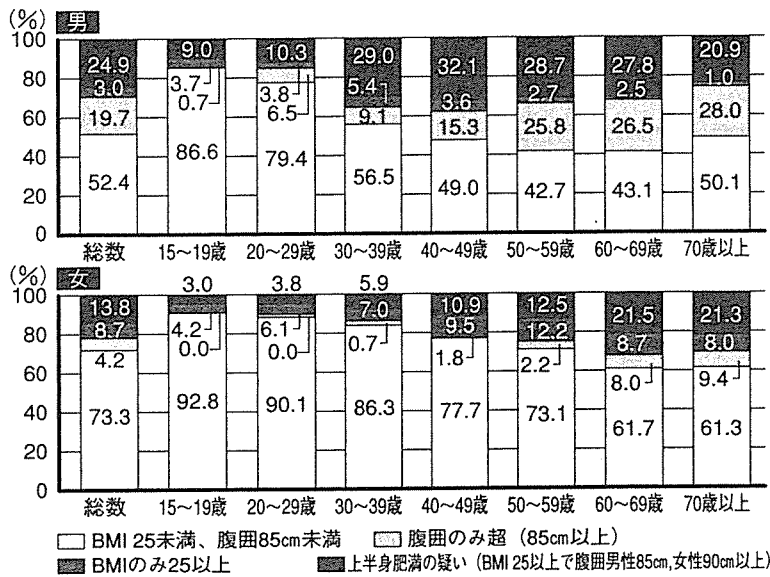
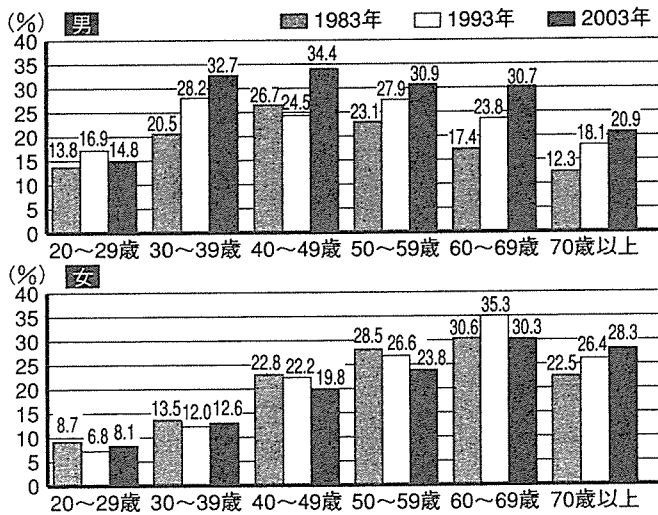


図2 肥満者の (BMI ≥ 25) の割合 (文献2より引用)



「腹囲」が測定され、それ以前のデータがないため、BMIによる判定を用いて、肥満者 (BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) の割合の年次推移 (図2) をみると、30~60歳代の男性の増加が目立っているが、女性では40~60歳代では減少しており、70歳代のみ

で増加している。<sup>2)</sup> 25歳以下のBMI、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積をそれぞれ100とし、それらの変化と年齢との関係を見た報告では (図3・P78)、BMIと皮下脂肪面積は加齢に伴って大きくは変わらないが、内臓脂肪面積は加齢に伴って単調に増加するとの

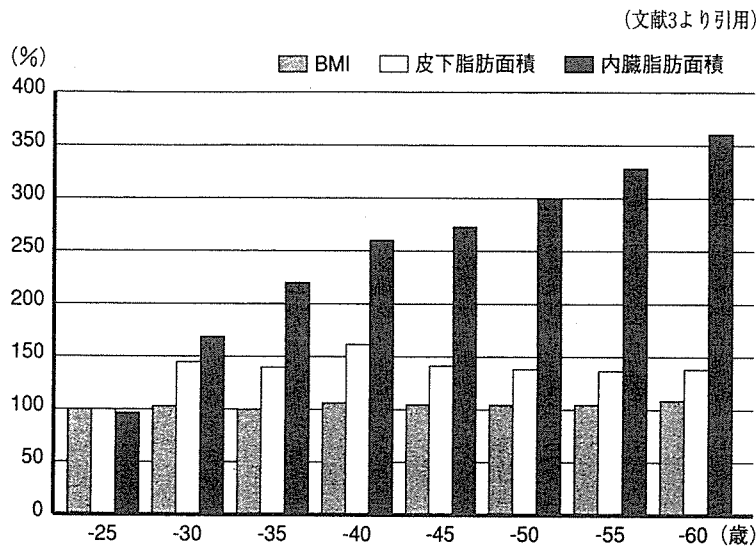
結果がある。したがって、若年期からの生活習慣が重要であると考えられる。

小坂は、WHO (World Health Organization) 基準による耐糖能区別のBMIを民族ごとに集計したものを報告しているが (図4・P78)、これによると、日本人はほかの諸民族に比しBMIがあまり大きくなっていない (小太り) 糖尿病になり得ることが見て取れる。

### ② 肥満の環境要因

肥満はエネルギー摂取量が消費量より大きくなった状態が持続したときに生じるわけで、すなわち、エネルギーバランスの崩れが肥満の原因といつてよい。エネルギー摂取量の年次変化を国民健康・栄養調査結果<sup>2)</sup> でみると、一日当たりのエネルギー摂取量は、1975年までは上昇して2226 kcalに達したが、その後は

図3 年齢に伴うBMI、皮下、内臓脂肪面積の変化



減少傾向がみられ、2003年には1920 kcalまで低下している。一方、肥満には、エネルギーの総摂取量だけではなく、その内容も重要とされる。3大栄養素摂取量を、一日当たりのエネルギー摂取量が最大となつた1975年と2003年とで比べ

てみると、脂質の摂取は55・2gからいったんは59・9gまで増加(1995年)したもののその後は54・0gへと減少し、たんぱく質は81・0gから71・5gへ減少、また、炭水化物は335gから270gへと大幅に減少している。このように、摂取エネルギー量の減少により、3大栄養素摂取量も減少しているが、さらに細かくみると、

図4 2型糖尿病の男女別有病率とWHO基準による区分別BMI (文献4より引用)

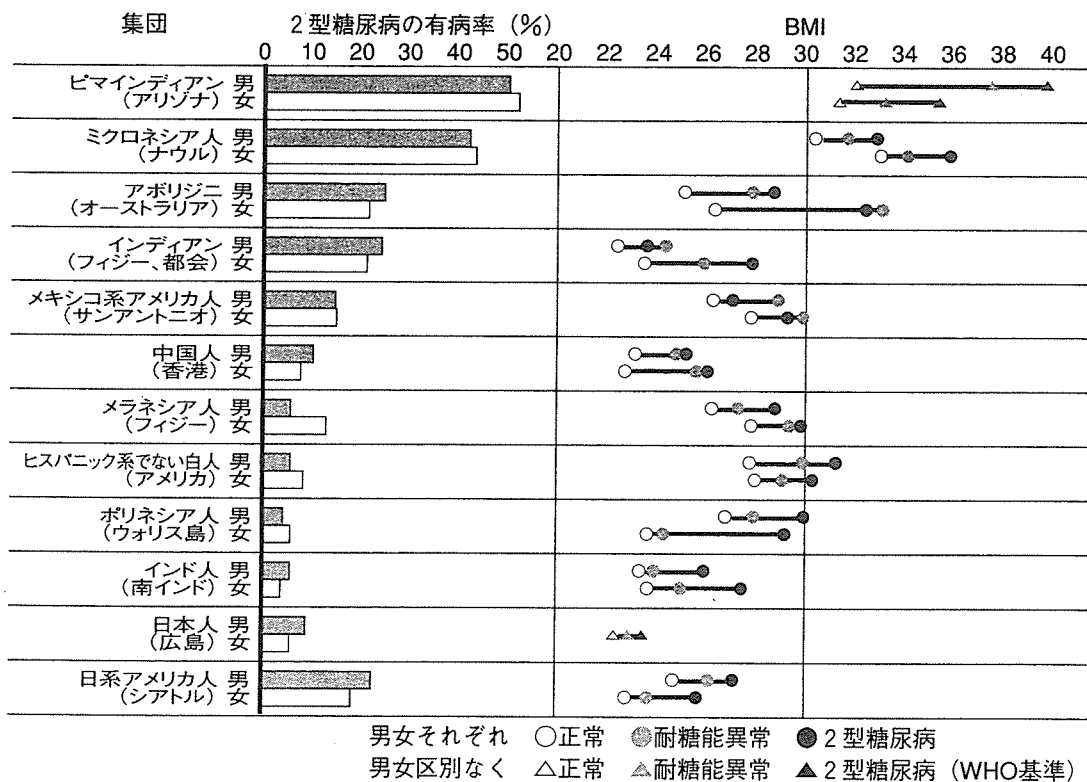


表1 人種固有のウエスト周囲径 (IDFによる)

国/人種グループ		ウエスト周囲径
ヨーロッパ人 アメリカではNCEP-ATPⅢの基準 (男性102cm、女性88cm)が臨床目的 で使われるであろう	男性	94cm以上
	女性	80cm以上
南アジア人	男性	90cm以上
	女性	80cm以上
中国人	男性	90cm以上
	女性	80cm以上
日本人	男性	85cm以上
	女性	90cm以上
南・中央アメリカ人	より明確なデータが得られるまで、 南アジア人の勧告を使用	
サハラ以南のアフリカ人	より明確なデータが得られるまで、 ヨーロッパ人の勧告を使用	
地中海東岸と中東 (アラブ) の人々		

(文献5より引用)

動物性脂質は20・9gから27・1gへとかなり上昇していた。さらに、エネルギーの栄養素別摂取構成比では、脂質エネルギー比は22・3g%から25・0%へ増加、たんぱく質エネルギー比は14・6%から15・0%へとほぼ横ばい、炭水化物エネルギー比は63・1%から60・0%へとやや減少の傾向が認められる。以上

から注目されるのは、動物性脂質摂取量の増加であろう。

身体活動量に関しては、1997年と2003年の調査における一日当たりの歩数を比較すると、男性は8202歩から7575歩、女性は7282歩から6821歩へと減少している。交通機関の発達や、自動車保有台数の増加により、体を動かすことが少なくなったこともその大きな要因の一つと考えられよう。

③メタボリックシンドロームにおける肥満

IDF (International Diabetes Federation) によるメタボリックシンドロームの診断基準は、ウエスト周囲径の基準値として民族ごとに固有の値を提示している(表1)。これによれば、日本人のウエスト周囲径のカットオフ値は、冒頭で述べたわが国の8学会基準にも準拠し、男

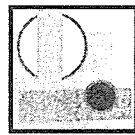
性85cm以上、女性90cm以上となっている。これとは対照的に、ほかの民族で男性のカットオフ値が女性より大きくなっており、わが国の基準は男女の関係が他民族とは逆転している。米国のNCEP-ATPⅢ (National Cholesterol Educational Program-Adult Treatment Panel III) の基準でも、腹囲に関しては、やはり男性でより大きいカットオフ値が採用されており、この場合も日本とは逆になっている。

日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準ではウエスト周囲径が必須項目とされ、カットオフ値も示されたわけであるが、その最適な値については今後さまざまな研究を通じて明らかにされるべきであるとも指摘されている。メタボリックシンドローム診断の第一の意義は、心血管疾患のリスクファクターが重

積し、リスクの高いものをスクリーニングすることにある。

私たちは、そのようなリスクファクターの重積している者を感度よく検出できるウエスト周囲径について、人間ドック受診者692名(男性408名、女性284名)を対象に検討してみた。NCEP-ATPIIIが規定したメタボリックシンドロームのリスクファクターのうち、それらの2つ以上をもつ人をリスクファクター重積者と定義した。ウエスト周囲径のカットオフ値をさまざまに変化させ、リスクファクター重積者を検出する感度・特異度につきROC曲線をプロットしたところ、リスクファクター重積者を検出するウエスト周囲径のカットオフ値として感度+特異度が最も高くなる値は、男性85cm、女性78cmであった。感度を80%に設定すると、男性83cm、女性

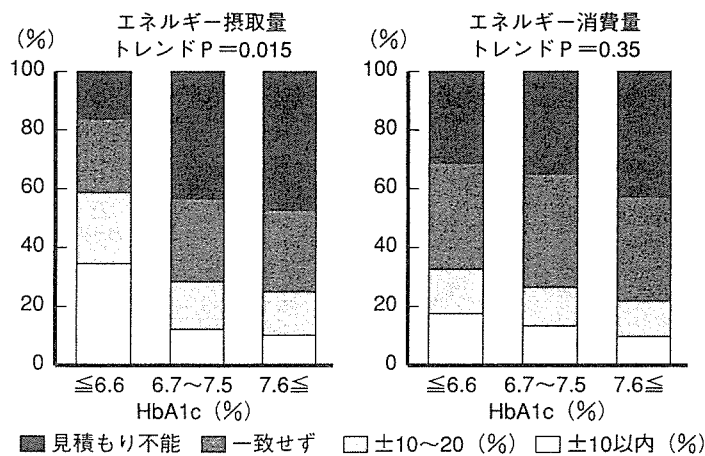
では73cmとなった。日本のメタボリックシンドロームの新基準のウエスト周囲径の測定位置は臍レベルとなっており、今回、私たちが用いた測定位置(肋骨弓下縁と腸骨上縁の midpoint)とは異なっている点には注意が必要であるが、感度よくリスクファクター重積者を拾い上げるためには、とくに女性において、新基準のカットオフ値(90cm)が高すぎる可能性が示されたものと考ええる。



### メタボリックシンドローム 予防策の今後の展開

筆者の一人である松下らは、摂取エネルギー量と消費エネルギー量を見積もる能力と、糖尿病のコントロール状況との関係を調べることを目的に、2型糖尿病患者を対象に調査を行った。その結果、摂取エネルギー量を見積もることができない人

図5 エネルギー摂取量とエネルギー消費量を見積もる能力と糖尿病コントロール状態との関係 (文献7より引用)



は、糖尿病のコントロール状況が悪いことが示された。同様の傾向は、有意差はみられなかったものの、消費エネルギー量の見積もり能力と糖尿病のコントロールとの間にも認められた(図5)。すなわち、エネルギー摂取量、消費量の的確な見積も

りが、食事などの適正な自己管理につながると考えられる。管理栄養士によるこのような患者教育の有効性、必要性も念頭に置く必要性があるであろう。

米国における糖尿病予防研究では、非糖尿病で空腹時と経口糖負荷の後に血糖値が上昇する3234人を、プラセボ群、メトフォルミン投与群、ライフスタイル変容プログラム群（少なくとも7%の体重減少、1週間に少なくとも150分の身体活動）にランダムに割り付け、平均2・8年にわたって追跡した。その結果、糖尿病の罹患率は、プラセボ群では11・0/1000人年、メトフォルミン群では7・8/1000人年、ライフスタイル変容群では4・8/1000人年であった。プラセボ群に比べてライフスタイル変容群では58%、メトフォルミン群では31%

の糖尿病の罹患率の減少が認められた。すなわち、3年間の追跡で、ライフスタイル変容群では6・9人に一人、メトフォルミン群では13・9人に一人の発症を予防できたわけ

で、ライフスタイル変容群の効果がより高いという結果であった。生活習慣病は環境と遺伝子との相互作用により発症する。安静時代謝量に影響する遺伝素因として、いくつかの肥満関連遺伝子多型が報告されている。

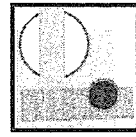
例えば、PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ) の12番目のアミノ酸であるプロリンがアラニンに変わった多型をもつ人は脂質の蓄積に関して有利に働き、わが国でも、エネルギー蓄積型のPro型（通常型）はAla型に比べて肥満しやすく、2型糖尿病を発症しやすいことが確認されている<sup>10,11)</sup>。

一方、 $\beta_3$ アドレナリン受容体については、その64番目のアミノ酸に関して、エネルギー消費型のTyr型、蓄積型のArg型があることが知られている。Arg型が肥満・2型糖尿病

の発症と関係していると報告され、日本においても同様の報告があるが、必ずしも一致した見解が得られているわけではない。筆者の一人である松下<sup>12)</sup>は、生活習慣病発症に及ぼす遺伝要因とライフスタイルの相互作用に関し、日本の一つの地域の住民を対象に、この遺伝子多型と肥満との関係を、食事摂取量、身体活動量を考慮しつつ解析した。過去10年間の体格の変化、および20歳時からの体格の変化を縦断的に勘案すると、遺伝・環境要因の相互作用<sup>13)</sup>は認められず、今後、より詳細な検討が必要と考える。

以上のような検討は、テーラーメ

イドな食事療法や運動療法につながるものであり、今後の進展が期待される。



## 管理栄養士への提言

メタボリックシンドロームの基盤に生活習慣があることは論を待たない。栄養・運動・休養、この3つの基本に留意すること、まずはこれが重要である。個々人にあつた栄養指導、また、食事摂取パターンが形成される若年期からの食教育も重要である。今後、メタボリックシンドローム増加阻止における管理栄養士の役割は大きい。栄養のプロフェッショナルとしての、幅広い年齢層への啓発が期待される。

### 参考文献

- 1) 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 日本  
内科学会雑誌 2005;94(4):794-809.
  - 2) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyouchosa2-01/index.html>
  - 3) 藤川明義 麦谷耕一 岩根幹能ほか：肥満に起因・関連する各種病態と成立機序—高血圧—日本  
臨床 2003; 61 (増刊号) : 448-452
  - 4) 小坂樹徳 糖尿病とNIDDMの有病率とBMI  
—文献に基づく国際比較 糖尿病学 1995 (小坂樹  
徳、赤沼安夫編) p.123-167 診断と治療社 1995.
  - 5) [http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome\\_FINAL.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf)
  - 6) Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, et al. A  
proposal for cutoff point of waist circumference for  
the diagnosis of metabolic syndrome in the Japan-  
ese population. Diabetes Care 2006 in press.
  - 7) Matsushita Y, Yokoyama T, Homma T, et al.  
Relationship between the ability to recognize ener-  
gy intake and expenditure, and blood sugar con-  
trol in type 2 diabetes mellitus patients. Diabetes  
Res Clin Pract 2005; 67: 220-226.
  - 8) Diabetes Prevention Program Research Group.  
Reduction in the incidence of type 2 diabetes with  
lifestyle intervention of metformin. N Eng J Med  
2002; 346: 393-403.
  - 9) Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, et al.  
Interaction between a peroxisome proliferators-  
activated receptor gamma gene polymorphism  
and dietary fat intake in relation to body mass.  
Hum Mol Genet 2003; 12: 2923-2929.
  - 10) Hara K, Okada T, Tobe K, et al. The Prol2Ala  
polymorphism in PPAR gamma2 may confer resis-  
tance to type 2 diabetes. Biochem Biophys Res  
Commun 2000; 271: 216-216.
  - 11) Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. The  
Prol2→Ala substitution in PPAR-gamma is associ-  
ated with resistance to development of diabetes in  
the general population: possible involvement in  
impairment of insulin secretion in individuals with  
type 2 diabetes. Diabetes 2001; 50: 891-894.
  - 12) Matsushita Y, Yokoyama T, Yoshiike N, et al.  
The Trp(64)Arg polymorphism of the beta(3)-  
adrenergic receptor gene is not associated with  
body weight or body mass index in Japanese: a  
longitudinal analysis. J Clin Endocrinol Metab 2003;  
88: 5914-5920.
- 松下由実 (まつした・ゆみ)  
東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代  
謝内科。医学博士。2004年東京医科歯  
科大学大学院修了。研究テーマは、糖尿  
病・肥満に関する疫学研究と遺伝解析、メ  
タボリックシンドロームなど。
- 野田光彦 (のだ・みつひこ)  
1978年東京大学大学院工学系研究科修  
士課程修了84年東京大学医学部医学科卒業。  
虎の門病院内分泌代謝科部長を経て、2  
005年より現職。日本糖尿病学会評議員、  
糖尿病診療ガイドライン策定委員会委員、  
日本内分泌学会代議員、日本病態栄養学会  
評議員等を務める。編著書に『症例から学  
ぶEBM時代の糖尿病診療』(医学書院)な  
どがある。

## 悪性腫瘍と糖尿病

### 1. 糖尿病と悪性腫瘍： 因果関係を証明するための研究方法

津金昌一郎\* 野田 光彦\*\*

〔糖尿病合併症 20 (2) : 119~121, 2006〕

#### はじめに

糖尿病患者は、「がんになりやすいのか?」、なりやすいとしたら「どの部位のがんになりやすいのか?」について、両者の関連を検討するための方法論について概説するとともに、いくつかのエビデンスを紹介する。

#### 1. 糖尿病とがん：因果関係を証明するための方法

「悪性腫瘍と糖尿病」という本シンポジウムのテーマを病因論的にとらえると、“がん患者が糖尿病になりやすい”，あるいは，“糖尿病患者ががんになりやすい”という2つの因果の方向が想定される。また，両者に因果関係はない場合でも，ある共通の要因ががんにも糖尿病にも原因となっていることによる“見かけ上の関連”などが想定される。喫煙，飲酒，肥満，低身体活動度などは，がんと糖尿病のいずれにおいても確実なリスク要因(すなわち，交絡要因)であるので，糖尿病患者にがんが，がん患者に糖尿病が，多く発生することは当然予想される。この場合は，糖尿病患者には，これらの要因との関連が強い部位のがんが，より多く発生することが推測される。また，糖尿病患者に対する医療機関での継続的かつ注意深いフォローアップががんの発見率を上げることによる見かけ上の罹患率の増加(すなわち，バイアス)も無視できない。

最も知りたいことは，糖尿病という疾患やその基礎になる病態自体が，他の要因とは独立にがんのリスクを上げるのか否かということである。メカニズム的には，たとえば，糖尿病によるインスリン抵抗性が，組織・臓器へのインスリン負荷量を増やし，腫瘍細胞やその芽を増殖し，がんの発生リスクを高めるといった可能性があるか否かである。その因果関係を解明するためには，糖尿病患者を対象に無作為化比較試験を実施し，治療群において，悪性腫瘍の発生が抑えられることを証明する必要があるが，現実的とはいえない。

症例対照研究は，がん患者と健康な対照に，過去の糖尿病歴を調査して比較することになるが，例えば，対照に人間ドック受診者という健康志向が強い集団を選択した場合は，糖尿病歴保有者が少なく，見かけ上，がん患者に糖尿病歴が多くなる可能性がある(選択バイアス)。また，がん患者と健康な対照では，過去の糖尿病歴に対する思い出し方に差異が生じる可能性もある(思い出しバイアス)。

より信頼性の高い手法としては，大規模コホート研究に基づき，偶然やバイアスを最小にして，可能性のある交絡要因を推計学的に補正しながら，空腹時血糖，経口糖負荷試験，そしてHbA1cなどによる客観的糖尿病指標

\* 国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部 \*\* 国立国際医療センター内分泌代謝科・臨床検査部



を用いて、糖尿病とその後のがん発生との関連についてエビデンスを示す方法があり、有用である (Figure 1)。そして、血中インスリンや IGF (insulin-like growth factor) などのバイオマーカーの情報を取り入れたり、動物実験や試験管内実験などによりメカニズムに関する裏打ちを補強したりすることにより、因果関係を確立してゆくことが現実的かつ最善の方法である。

**糖尿病とがん罹患・死亡の疫学研究：国内外のエビデンス**

糖尿病と複数の部位のがんと関連を前向きコホート研究において検証した代表的な研究を紹介する。

40～64 歳の英国公務員男性 1 万 8 千人を 25 年間追跡したコホート研究では、ベースライン時点で 50g 糖負荷試験を行い糖尿病に関する状態を評価し、975 名が耐糖能異常、188 名が糖尿病と診断されている<sup>1)</sup>。追跡期間中、2158 名ががんで死亡した。正常群と比較して、耐糖能異常群と糖尿病群のがん死亡リスクを、可能性のある交絡要因を補正して計算すると、各々、1.0 倍と 0.7 倍であり、統計的有意な差は認められなかった (Table 1)。部位別では、糖尿病群において、肝がんと膵がんのリスクが 9.2 倍と 4.0 倍と統計的有意に高かった。さらに、既がんであったために糖尿病になった、即ち、因果の逆転の可能性を検証するために、追跡初期 10 年のがん死亡例を除いて計算すると、肝がんのリスクが 4.7 倍と大きく減少したが、膵がんは 3.3 倍と変わらなかった。糖尿病患者に見られた肝がん死亡リスクの上昇は、肝がんや先行する慢性肝炎・肝硬変という状態が、糖尿病の原因となった可能性を示唆する。一方、膵がんについては、そのリスク上昇が糖尿病によってもたらされた可能性を否定出来ないであろう。

30～95 歳の国民健康保険受給者約 130 万人 (男性 83 万人、女性 47 万人) を 10 年間追跡した韓国のコホート研究では、ベースライン時点の空腹時血糖値が用いられている<sup>2)</sup>。追跡期間中、男性 2 万 1 千人と女性 6 千人が、がんで死亡し、男性 3 万 8 千、女性 1 万 6 千のがんが診断された。喫煙と飲酒を調整して、空腹時血糖値 90mg/dl 未満群に対するリスクを計算すると、血糖値が高くなるに伴い、全てのがんによる死亡リスクが男女共に増加し、140mg/dl 以上群では、男性 1.3 倍、女性 1.2 倍と統計的有意に高かった。部位別では、膵がんが最も関連が強く、男性 1.9 倍、女性 2.1 倍であった。空腹時血糖値 90mg/dl 未満群に対する糖尿病群 (126mg/dl 以上、または、糖尿病治療中) のがん罹患リスクも同様の傾向にあり、男性 1.2 倍、女性 1.3 倍と統計的に有意に高かった (Table 2)。対象者数が大規模であるために検出力が大きく、偶然の結果である可能性は低いが、何らかの交絡やバイアスの余地は否定出来ない。

2 つのコホート研究ともに、膵がんと関連が示されているが、2 型糖尿病と膵がんの関連について、17 の症例対照研究と 19 のコホート研究から、糖尿病 (自己申告、カルテ情報、経口糖負荷試験などにより定義) と膵がん (総計 9220 症例) との関連をメタ分析した研究が報告されている<sup>3)</sup>。要約リスクは、1.82 倍 (95% 信頼区間: 1.66-1.89) で、診断時期との間隔が 4 年未満の研究では 2.05 倍であったのに対し、5 年以上では 1.54 倍、10 年以上でも 1.51

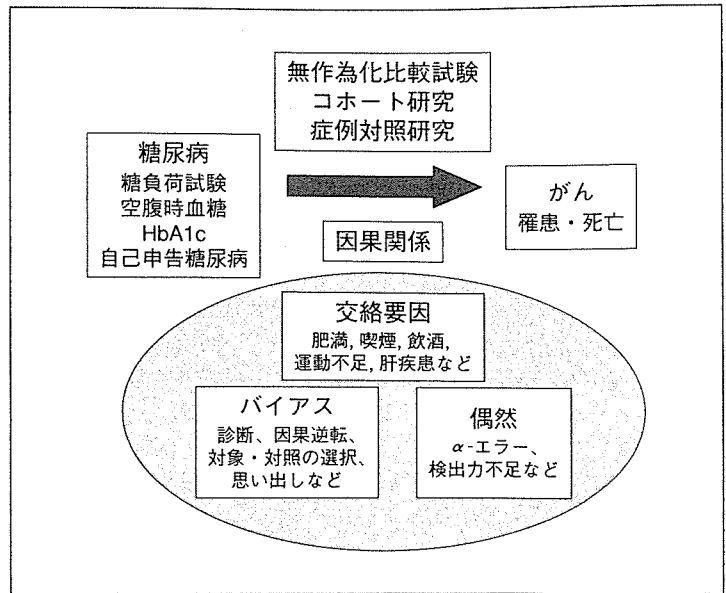


Figure 1 Diabetes and Cancer: causality vs. chance, bias, confounding.

**Table 1 IGT, Diabetes and cancer mortality: Whitehall Study**  
18,403 non-industrial London-based male government employees aged from 40 to 64 years.

Cancer outcome (ICD 8)	Number of death			Hazard ratio (95% C)			P value for trend
	Normo-glycemic (N=16,843)	IGT (N=975)	DM (N=188)	Normo-glycemic (ref)	IGT	DM	
All cancers	2158	130	16	1.0	1.01 (0.84–1.23)	0.74 (0.45–1.20)	0.47
Liver	31	4	3	1.0	1.91 (0.66–5.49)	9.22 (2.66–31.9)	0.001
Pancreas	102	8	4	1.0	1.35 (0.66–2.80)	3.99 (1.44–11.0)	0.02
Lung	647	34	2	1.0	0.83 (0.59–1.18)	0.31 (0.08–1.24)	0.06

\* Adjustment for confounding (age, employment grade, smoking status, physical activity, systolic blood pressure, blood pressure-lowering medication, marital status, disease at study entry, unexplained weight loss) and mediating (body mass index, triceps skinfoldthickness, height adjusted FEV1, plasma cholesterol) variables.

*Cancer Causes and Controls* 15: 873 (2004)

**Table 2 Diabetes and cancer incidence: Korean Cancer Prevention Study**  
1,298,385 Koreans (829,770 men and 468,615 women) aged 30 to 95 years.

Men	Hazard ratio	Women	Hazard ratio
All cancer	1.24 (1.20–1.28)	All cancer	1.33 (1.25–1.41)
Stomach	1.11 (1.04–1.20)	Stomach	1.15 (0.99–1.34)
Colon/rectum	1.11 (1.00–1.24)	Colon/rectum	1.17 (0.98–1.34)
Liver	1.66 (1.53–1.79)	Liver	1.18 (1.00–1.43)
Pancreas	1.78 (1.50–2.11)	Pancreas	1.56 (1.14–2.14)
Lung	1.06 (0.96–1.16)	Lung	1.16 (0.94–1.44)
Prostate	0.80 (0.64–0.99)	Breast	1.51 (1.26–1.80)

\* Adjustment for smoking and alcohol use

*JAMA* 293: 194 (2005)

倍であった。膵がんを保有することによる内分泌環境の変化が血糖値上昇をもたらし、糖尿病と診断されやすくなると共に、糖尿病という状態が、将来の膵がんリスクを上げることも示唆するデータである。

現状のエビデンスからは、因果関係については断定することは出来ないとしても、糖尿病患者においては、診断後初期では約2倍、その後でも1.5倍程度は、健康な人に比べて膵がんが発生しやすいとは言えそうである。

ここでは、海外からの糖尿病とがんとの関連についてのエビデンスを紹介した。今後は、わが国の糖尿病患者に対するエビデンスに基づいた合併症管理の意味からも、日本人を対象としたコホート研究などによるさらなるエビデンスが求められる。

## 文 献

- 1) Batty GD *et al.*: Diabetes status and post-load plasma glucose concentration in relation to site-specific cancer mortality: findings from the original Whitehall study. *Cancer Causes Control* 15: 873–873 (2004)
- 2) Jee SH, *et al.*: Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 293: 194–202 (2005)
- 3) Huxley R, *et al.*: Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92: 2076–2083 (2005)

平成18年9月23日(土) (12:00~12:50)

座長：佐々木秀行  
(和歌山県立医科大学第一内科 助教授)

## 体質からみた肥満とやせ

野 田 光 彦

国立国際医療センター 臨床検査部長

### はじめに

肥満・やせといった体格は、遺伝素因および生活習慣などによって代表される環境要因によって形作られ、遺伝素因や生活習慣、そして肥満・やせそのものが、種々の疾患や生命予後の規定因子となりうる(図1)。

本稿では、このような体格およびその規定因子と疾患との3者の相互関係について、最近の話題を縦覧してみたい。

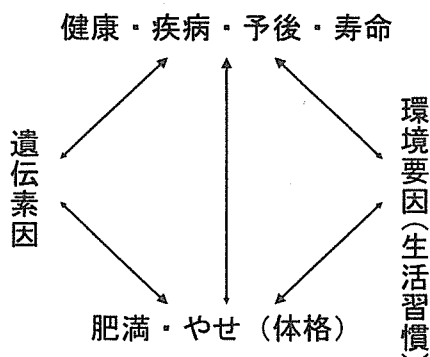


図1 体格、遺伝素因、環境要因と健康(疾患)との関係

### 1. 日本人の体格の推移

30歳代以上の日本人の体格の変化に関しては、男性では年代によらず、終戦後のBMI21~22程度から2000年には23~24程度へと、この約50年間で2程度、単調に増加しているのに対し、女性では男性と同様に単調に増加していたものが、1970年代初頭を境に減少に転じている。この当時、女性の自己イメージの感じ方に関して、何らかの文化的変容があったことを窺わせる(図2)。

### 2. 肥満の遺伝素因

#### (1) 体格を形成する遺伝子と肥満

体格を形成する遺伝子には種々のものが挙げられるが、肥満に関連するものとして2005年の時点で127の候補遺伝子が挙げられている<sup>1)</sup>。このうち22が少なくとも5件以上の有意な相関を示す研究による根拠を有している<sup>1)</sup>。

なお、単一遺伝子変異によるものでは、それらの大半はMC4R (melanocortin receptor)<sup>1)</sup>の異常に起因するものである。

#### (2) 体格を形成する遺伝子と肥満との関係に対する生活習慣の関与

上述のような肥満に関与する遺伝子の寄与度はどの程度大きいものであろうか。兵庫県宍粟郡のコホートにおいて、肥満に関与する遺伝子の1つである $\beta_3$ アドレナリン受容体と10年間にわたる体重の推移との関係を追跡した調査の結果(図3)<sup>2)</sup>からは、肥満に関与する遺伝素因の影響は、上述のような単一遺伝子変異によって肥満を来たすケースを除けば、それほど大きなものではないものと推測されよう。

### 3. 全死亡とBMIとの関係

Tsuganeらは、彼らが追跡調査している「厚生労働省研究班による多目的コホート」のデータを用いて、BMIと全死亡との関係を解析している<sup>3)</sup>。

彼らは1990年時点の身長と体重からBMIを算出し、7群に分けて10年間の死亡率を比べている(年齢・地域・喫煙・飲酒・学歴・運動を補正し、がん・

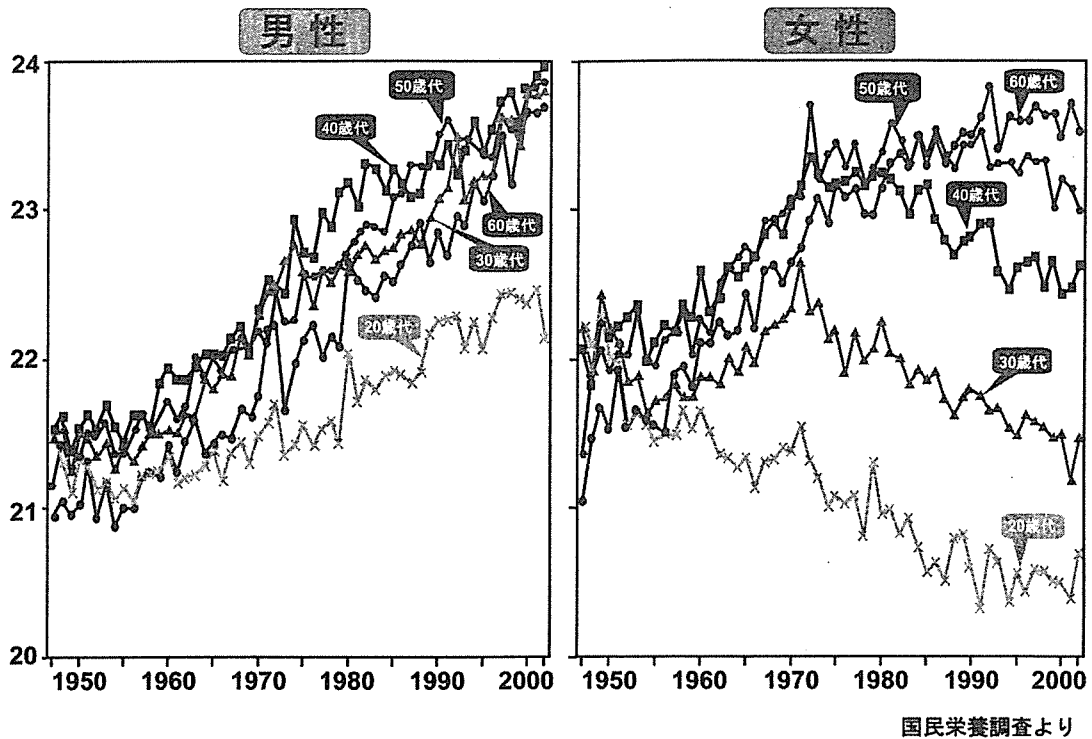


図2 日本人の体格の変化 (BMI) の推移

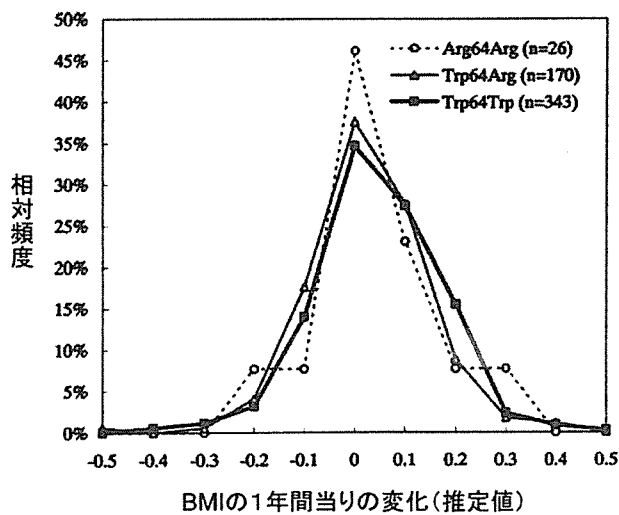
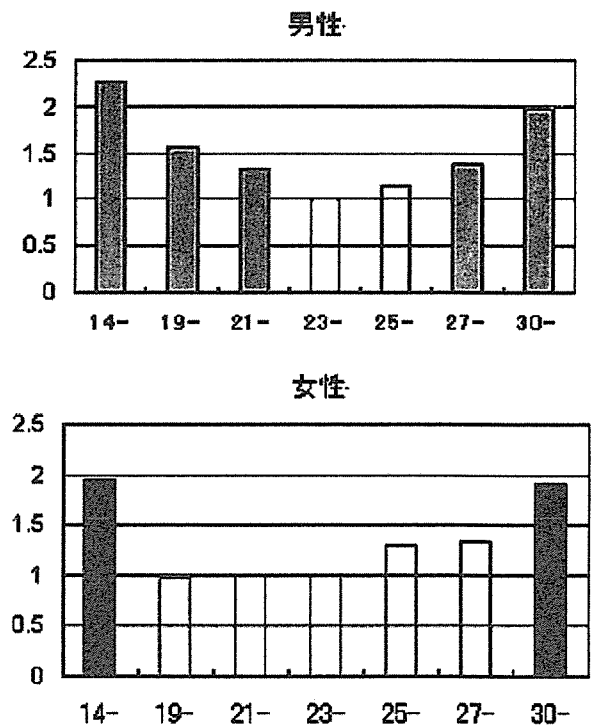


図3 10年間のBMIの変化と $\beta_3$ -アドレナリン受容体多型(文献2より)(兵庫県宍粟郡における追跡調査)

脳卒中・心筋梗塞・慢性肝疾患の自己申告者を除外). その結果, BMIと死亡率との関係は, 男女共にU字型の関係を示した(図4). BMI最小の群と最大の群では, 基準とした群(BMIが23.0-24.9の群)に比べ, 死亡率がどちらも約2倍になっていた. 男性では, 19.0~22.9というこれまで望ましいと考えられていたBMIの群においても, 死亡率が高くなっていた. 一方で, 27.0~29.9の群でも死亡率が高いという結果であった. また, BMIが23未満のグループに属する男性は, 全体の44%を占めていた.



影付きのバーは基準とした群(BMI: 23.0-24.9)との比較の上で統計的に有意であることを示す。

図4 「厚生労働省研究班による多目的コホート」におけるBMIと死亡率との関係(文献3より)

今後は, 例えば糖尿病患者においてどの程度のBMIにおいて生命予後が最良であるかといった点にも関心が持たれよう.

#### 4. アルコール摂取と糖尿病発症との関係に関する BMI の関与

##### (1) 厚生労働省研究班による多目的コホート研究と糖尿病

Tsugane らと私たちは、同じく「厚生労働省研究班による多目的コホート」のコホート I の「地域住民コホート」の対象者について、質問票による糖尿病の自己申告に基づいて、2 型糖尿病の発症要因を明らかにするべく以下の解析を行った<sup>4)</sup>。

すなわち、90年に行われた本コホートのベースラインの質問票調査に回答した 4 万 3149 人のうち、5 年後 (95 年)、10 年後 (2000 年) の質問票調査のいずれにも回答した人は 3 万 2126 人 (男性 1 万 4551 人、女性 1 万 7575 人 : 追跡率 75%) であった。この集団から、ベースライン調査の質問票の質問事項に基づいて、糖尿病の既往があった 1120 人を除き、さらに心疾患や慢性肝疾患の既往のあった人などを除外し、最終的に 2 万 8893 人 (男性 1 万 2913 人、女性 1 万 5980 人) を対象として解析を行った。飲酒歴については、摂取するアルコール飲料の種類と 1 週間の摂取頻度、および 1 回の摂取量から、1 日のエタノール摂取量を算出した。

ベースライン調査で糖尿病の既往がなかった人のうち、5 年後および 10 年後調査で「糖尿病あり」に分類された人を 10 年間に新規に糖尿病を発症した人と定義した。なお、10 年間の追跡期間中、1183 人 (男性 703 人、女性 480 人) が糖尿病を新規に発症した。

##### (2) 発症危険因子の解析

上記のようにとらえられた糖尿病の発症について、これに関与しうる危険因子を、年齢、喫煙状況、アルコール摂取、BMI、糖尿病の家族歴、運動習慣、

高血圧の既往を説明変数とする多重ロジスティック回帰分析によって検討した。解析は男女別に行った。

その結果、年齢、BMI、糖尿病の家族歴、高血圧の既往は男女ともに糖尿病の発症に有意に関連した。喫煙状況に関しては、過去の喫煙、現在 20 本/日以上の喫煙は男女ともに糖尿病の発症と有意に関連していた。

男性では 1 日のエタノール摂取量が 23g (日本酒換算で 1 合) 以上の群では、糖尿病の発症が有意に上昇していた。一方、女性では飲酒量と糖尿病の発症の間に有意な相関は認められなかった。これは女性の飲酒者が総じて少ないことによると考えられる。

##### (3) BMI の影響の検討

男性における飲酒量と 2 型糖尿病発症との関連について、BMI で層別化して解析を行った。これは日本人における複数のコホート研究で、2 型糖尿病発症に対する飲酒の影響が BMI によって異なるという報告がそれまでになされていたためである。

表 1 のように、多目的コホート I における私たちの結果でも、BMI 22 未満の男性では、エタノール摂取 (g/日) は 23.1~46.0 および 46.1 以上の群で非飲酒者に比較して有意に糖尿病発症のオッズ比を増加させていた。

一方、BMI 22 以上の男性では、1 日のエタノール摂取量と糖尿病発症との間に有意な関連は認められなかった (表 1)。ただし、BMI 22 以上の群でも、飲酒がリスクを減ずる方向には働いていないことに留意する必要がある。

#### 5. 遺伝素因と疾患との関係

糖尿病は肥満が大きく関与する疾患であるが、最近、糖尿病の発症を左右しうると考えられる有力な

表 1 男性における飲酒量と 2 型糖尿病発症との関連 (厚生労働省研究班による多目的コホートの調査結果から ; BMI で層別化)

		BMI ≤ 22 (n = 3845)	25 ≥ BMI > 22 (n = 5671)	BMI > 25 (n = 3397)
		オッズ比 (95%CI)	オッズ比 (95%CI)	オッズ比 (95%CI)
アルコール	非飲酒	1.00 (referent)	1.00 (referent)	1.00 (referent)
	0g < エタノール ≤ 23.0g	1.05 (0.55 - 2.01)	1.12 (0.80 - 1.56)	1.08 (0.79 - 1.48)
	23.0g < エタノール ≤ 46.0g	1.91 (1.05 - 3.46)	1.16 (0.83 - 1.61)	1.24 (0.89 - 1.71)
	エタノール > 46.0g	2.89 (1.63 - 5.11)	1.17 (0.83 - 1.66)	1.03 (0.73 - 1.44)

n : 人数, 95%CI : 95%信頼区間 (文献 4 より)

遺伝子多型が見いだされ、これに関し、米国において行われた大規模な糖尿病発症予防研究である DPP (Diabetes Prevention Program) において、糖尿病発症と疾患感受性遺伝子との関係が解析されている<sup>5)</sup>。糖尿病などの代謝性疾患と疾患関連遺伝子との関係については、横断 (cross-sectional) 研究は多く存在するものの、前向き (prospective) のデザインで疾患発症との関係をみたものはほとんどない。この解析ではこれが行われたという点できわめて重要な意味を持つであろう。以下にその結果を紹介する。

DPP は1996年から2001年にかけて、糖代謝に異常を有するが糖尿病を発症していない3,234人の過体重者を、プラセボ投与群、生活習慣介入群、メトホルミン投与群に無作為に割り付け、糖尿病発症との関係を検討したものである。平均3年間の追跡期間中、生活習慣介入群、メトホルミン投与群では、プラセボ投与群に比較してそれぞれ58%、31%、糖尿病発症の低下がみられている。研究グループは、2型糖尿病との関連が最近見いだされた *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2) 遺伝子の第3イントロンにおける2つの変異型 (rs12255372と rs7903146) と糖尿病発症との関係を、DPP に参加した集団において解析している。

解析の結果、rs7903146に TT 遺伝子型を有する者では CC を有する者と比較して糖尿病への進展が有意 (ハザード比1.55, 95%信頼区間: 1.20~2.01;  $p < 0.001$ ) に高率であった。その影響は、プラセボ投与群において最も顕著で (同1.81, 95%信頼区間: 1.21~2.70;  $p = 0.004$ )、次いでメトホルミン投与群 (同1.62, 1.03~2.54;  $p = 0.04$ ) でも有意に認められたが、生活習慣介入群 (同1.15, 0.68~1.94;  $p = 0.604$ ) におけるリスク上昇は有意ではなかった。

以上と同様の結果は、rs12255372における T, G 遺伝子多型についても認められ (GG に対する TT の、3群全体でのハザード比1.53, 95%信頼区間: 1.17~2.01;  $p = 0.002$ )、この場合、有意なリスク上昇の認められたのはプラセボ投与群 (ハザード比1.81, 95%信頼区間: 1.19~2.75;  $p = 0.005$ ) においてのみであった (メトホルミン投与群: 同1.45, 0.90~2.35;  $p = 0.13$ , 生活習慣介入群: 同1.24, 0.73~2.12;  $p = 0.43$ )。

生活習慣介入群においてリスクアリアルによる発症頻度の増加がみられなかったことは、生活習慣の改善によって、おそらくはインスリン抵抗性の軽減を介して、糖尿病発症の低下が誘導されたことを推認させるものであり、生活習慣による予防が多因子遺伝による疾患発症への負荷に打ち克つ可能性を示唆するものとして興味深い。

## 6. むすび

以上のように、体格と遺伝素因、生活習慣などとの関係はさまざまな側面を持つ。今後これらについて、いわば“有機的”な解明が大きく進展することを期待したい。

## 文 献

- 1) Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C: The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* (Silver Spring) 14: 529-644, 2006.
- 2) Matsushita Y, Yokoyama T, Yoshiike N, Matsumura Y, Date C, Kawahara K, Tanaka H: The Trp<sup>64</sup> Arg polymorphism of the  $\beta_3$ -adrenergic receptor gene is not associated with body weight or body mass index in Japanese: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5914-5920, 2003.
- 3) Tsugane S, Sasaki S, Tsubono Y; for the JPHC Study Group: Under- and overweight impact on mortality among middle-aged Japanese men and women: a 10-y follow-up of JPHC study cohort I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 529-537, 2002.
- 4) Waki K, Noda M, Sasaki S, Matsumura Y, Takahashi Y, Isogawa A, Ohashi Y, Kadowaki T, Tsugane S; for the JPHC Study Group: Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in JPHC Study Cohort I. *Diabetic Med* 22: 323-331, 2005.
- 5) Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D; Diabetes Prevention Program Research Group: *TCF7L2* polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 355: 241-250, 2006.