

重症群、女の通常群でTC、LDLCともに65 mg/dl程度の低下を認めた。TG、HDL-Cに変化はほとんど認めなかった。女の重症群はTC、LDLCが85 mg/dlとより低下したがTGは逆にむしろ10 mg/dlで増加した。糖尿病が多いため、リスクのグループ分類としては男女ともカテゴリーIIIが多い。従って、LDLコレステロールの治療目標値は、120 mg/dl以下になる患者が多いが、その意味では、平均値として女性は通常群、重症群ともに目標到達している一方、男性は通常群のみが達成していることになった。管理目標達成度は、男の通常群、女性は通常群、重症群で、6、7割であるが、重症群は3割にとどまった。

重症型の焦点として重要な家族性高コレステロール血症は、症例が少なく統計処理は不能であった。まとめ

- ①. DMにおいてIIaの頻度は女性の方が男性よりも多い。
- ②. 重症IIa型は通常型よりも年齢が若い

- ③. 治療としてほとんどがスタチンを使用。
- ④. 女性の方は、通常、重症型とも管理良好目標達成
- ⑤. ハイリスクの方がむしろコレステロールの低下が大きい必ずしもストロングを使用しておらずレギュラーでも管理可能
- ⑥. 男性は、通常、重症型ともコレステロール低下が同じで重症型では管理不十分
- ⑦. IIa型についてスタチンはTG, HDLの改善に寄与していない

E.結論

糖尿病外来におけるIIa型高脂血症（高LDLコレステロール血症）の実情を観察した。スタチン中心の使用により、管理が図られている。女性は概ね管理良好である一方、LDLコレステロールがより高値の重症型の男性については管理が不十分で、他剤との併用を考慮すべきと考える。

表 IIa 型高脂血症通常群, ハイリスク群血中脂質値 (治療前後)
(平均 \pm SD mg/dl)

男性	IIa	ハイリスク IIa
n	20	7
治療前		
TC	261.1 \pm 26.2	291.4 \pm 10.2
LDL-C	184.6 \pm 24.9	211.6 \pm 14.4
TG	113.9 \pm 28.6	103.2 \pm 36.7
HDL-C	54.6 \pm 9.9	62.0 \pm 8.0
治療後		
TC	196.3 \pm 36.3	228.0 \pm 16.6
LDL-C	122.5 \pm 38.8	151.7 \pm 19.6
TG	105.7 \pm 36.7	105.4 \pm 40.7
HDL-C	53.3 \pm 9.9	57.7 \pm 7.4
Δ		
Δ TC	68.5 \pm 31.0	65.0 \pm 24.4
Δ LDL-C	68.0 \pm 31.8	59.8 \pm 19.2
Δ TG	6.4 \pm 40.8	7.4 \pm 25.2
Δ HDL-C	0.8 \pm 8.5	-5.0 \pm 3.2
女性	IIa	ハイリスク IIa
n	58	6
治療前		
TC	261.1 \pm 24.1	298.8 \pm 11.7
LDL-C	175.7 \pm 28.9	221.3 \pm 49.0
TG	102.7 \pm 33.5	81.7 \pm 39.3
HDL-C	70.1 \pm 17.4	71.8 \pm 23.0
治療後		
TC	202.9 \pm 29.8	215.3 \pm 27.0
LDL-C	113.3 \pm 25.9	123.5 \pm 34.4
TG	97.2 \pm 33.5	92.3 \pm 25.6
HDL-C	71.9 \pm 19.1	73.7 \pm 33.9
Δ		
Δ TC	64.8 \pm 49.1	83.5 \pm 22.8
Δ LDL-C	51.6 \pm 42.8	85.9 \pm 28.6
Δ TG	2.9 \pm 36.8	-10.7 \pm 27.9
Δ HDL-C	-0.7 \pm 11.9	1.9 \pm 13.4

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Kumadaki S, Matsuzaka T, Kato T, Yahagi N, Yamamoto T, Okada S, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Mouse Elovl-6 promoter is an SREBP target. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Jan 28; [Epub ahead of print]
2. Okada S, Kobayashi K, Ishikawa M, Inoue N, Yamada N, Shimano H. Abdominal Irradiation Ameliorates Obesity in ob/ob Mice. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 Mar;40(2):123-30.
3. Diraison F, Ravier MA, Richards SK, Smith RM, Shimano H, Rutter GA. SREBP1 is required for the induction by glucose of pancreatic beta-cell genes involved in glucose sensing. *J Lipid Res.* 2008 [Epub ahead of print]
4. Park HJ, Georgescu SP, Du C, Madias C, Aronovitz MJ, Welzig CM, Wang B, Begley U, Zhang Y, Blaustein RO, Patten RD, Karas RH, Van Tol HH, Osborne TF, Shimano H, Liao R, Link MS, Galper JB. Parasympathetic response in chick myocytes and mouse heart is controlled by SREBP. *J Clin Invest.* 2008 Jan 2;118(1):259-271
5. Ishigaki N, Yamamoto T, Shimizu Y, Kobayashi K, Yatoh S, Sone H, Takahashi A, Suzuki H, Yamagata K, Yamada N, Shimano H. Involvement of glomerular SREBP-1c in diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Oct 16; [Epub ahead of print]
6. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Kato T, Atsumi A, Yamamoto T, Inoue N, Ishikawa M, Okada S, Ishigaki N, Iwasaki H, Iwasaki Y, Karasawa T, Kumadaki S, Matsui T, Sekiya M, Ohashi K, Hasty AH, Nakagawa Y, Takahashi A, Suzuki H, Yatoh S, Sone H, Toyoshima H, Osuga J & Yamada N. Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance. *Nat Med.* 2007 Nov;13(10):1193-1202. Epub 2007 Sep 30.
7. Takeuchi Y, Yahagi N, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimizu R, Sekiya M, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Yamamoto M, Nagai R, Kadowaki T, Yamada N, Osuga JI, Shimano H. In vivo promoter analysis on refeeding response of hepatic sterol regulatory element-binding protein-1c expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Nov 16;363(2):329-35. Epub 2007 Sep 6.
8. Ohgaki S, Iida K, Yokoo T, Watanabe K, Kihara R, Suzuki H, Shimano H, Toyoshima H, Yamada N. Identification of ISG12b as a Putative Interferon-inducible Adipocytokine which is Highly Expressed in White Adipose Tissue. *J Atheroscler Thromb.* 2007 Sep;14(4):179-84. Epub 2007 Aug 14.
9. Nakakuki M, Shimano H, Inoue N, Tamura M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Toyoshima H, Sato R, Yamada N. A

- transcription factor of lipid synthesis, sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1a causes G(1) cell-cycle arrest after accumulation of cyclin-dependent kinase (cdk) inhibitors. FEBS J. 2007 Aug 21;274(17):4440-4452. Epub 2007 Jul 27
10. Kodama S, Shu M, Saito K, Murakami H, Tanaka K, Kuno S, Ajisaka R, Sone Y, Onitake F, Takahashi A, Shimano H, Kondo K, Yamada N, Sone H. Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. Intern Med. 2007; 46(14):1071-7. Epub 2007 Jul 17.
 11. de Preux AS, Goosen K, Zhang W, Sima AA, Shimano H, Ouwens DM, Diamant M, Hillebrands JL, Rozing J, Lemke G, Beckmann JS, Smit AB, Verheijen MH, Chrast R. SREBP-1c expression in Schwann cells is affected by diabetes and nutritional status. Mol Cell Neurosci. 2007 Aug;35(4):525-34.
 12. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Takeuchi Y, Nakagawa Y, Takahashi H, Okazaki H, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Ishibashi S, Nagai R, Yamazaki T, Kadowaki T, Yamada N, Osuga JI, Shimano H. Sterol regulatory element-binding protein (SREBP) -1-independent regulation of lipogenic gene expression in adipocytes. J Lipid Res. 2007 Jul;48(7):1581-91.
 13. Okada S, Kobayashi K, Ishikawa M, Inoue N, Yamada N, and Shimano H. Abdominal irradiation ameliorates obesity in ob/ob mice. J Clin Biochem Nutr 40: 123-30 Mar 2007
 14. Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Miao S, Suzuki E, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. Diabetes Care. 2007 May;30(5):1286-8.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）。
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
- その他

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（社会保障国際協力推進研究事業）

分担研究報告書

「メタボリックシンドロームの研究調査」

分担研究者 名前 船橋 徹 所属 大阪大学内分泌・代謝内科

研究要旨：2022名の男性都市部労働者において、メタボリックシンドロームの一病態である血清尿酸値と、内臓脂肪面積、血清アディポネクチン濃度との関係を検討した。血清尿酸値は内臓脂肪量と正相関し、一年間の経過で内臓脂肪が減少すると血清尿酸値は低下することが明らかになった。多変量解析により内臓脂肪面積と血清アディポネクチン濃度がともに有意な説明因子であることが示され、低アディポネクチン血症が尿酸代謝に影響を与える可能性が示唆された。

A. 研究目的

欧米のみならずわが国を含む東アジア各国においても過栄養、運動不足を背景に内臓脂肪が蓄積し、糖代謝異常、血圧上昇、脂質異常などの動脈硬化のマルチプルリスクファクターを合併するメタボリックシンドロームが健康対策の大きな課題となっている。メタボリックシンドロームには、上記に加え易炎症性、易血栓性、アルブミン尿など多彩な病態が出現する。メタボリックシンドロームの分子メカニズムについては未だ充分明らかでないが、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカイン異常がマルチプルリスクや心血管疾患発症の一因となっている可能性が明らかになってきた。本研究では、わが国の大規模集団において高尿酸血症と内臓脂肪蓄積、アディポネクチンの関係を明らかにしようと試みた。

B. 方法

対象は近畿地方都市部事業所に勤務する男性で、尿酸降下薬服用者、肝機能異常、腎機能異常を有する者を除く2022名（年齢 47.6 ± 10.4 歳，mean \pm SD）である。2004年と

2005年の健診受診時に腹部インピーダンスによる内臓脂肪測定装置を用いて内臓脂肪面積を測定した。血清尿酸値 ≥ 7 mg/dlを高尿酸血症と診断した。血清尿酸値と内臓脂肪面積、血清アディポネクチン濃度を含む各パラメーターとの関係、2004年と2005年の内臓脂肪面積と血清尿酸値の変化との関係を分析した。内臓脂肪面積測定および血清アディポネクチン濃度測定は大阪大学倫理委員会で承認されており、インフォームドコンセントを得て施行した。

血清尿酸値と代謝関連因子との単相関関係はPearson's correlation coefficientを用いた。内臓脂肪面積、血清アディポネクチン濃度による4群間の高尿酸血症頻度はMann-Whitney's U testで検討した。血清尿酸値を従属変数にした多変量解析はF値 > 4.0 を有意な説明因子と判断しエントリーし、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

C. 研究結果

高尿酸血症は19.6%（397名）に認められた。高尿酸血症者のうち、57.7%（229名）に内臓脂肪蓄積（VFA ≥ 100 cm²）を認めた。血清

尿酸値は、BMI、ウエスト周囲径（WC）、内臓脂肪面積、収縮期・拡張期血圧、中性脂肪、および γ GTP と正相関し、HbA1C と逆相関した。そして、血清尿酸値は内臓脂肪面積と正相関し($r=0.206$, $p<0.0001$)、血清アディポネクチン濃度と逆相関($r=-0.176$, $p<0.0001$)した。高尿酸血症の頻度を、内臓脂肪面積および血清アディポネクチン濃度によって4分割した対象者で調べたところ、内臓脂肪蓄積が多い群ほど、血中アディポネクチン濃度が低い群ほど、高尿酸血症の頻度は高かった。2004年から2005年にわたる1年間での内臓脂肪面積の変化と血清尿酸値の変化の関係を検討したところ、内臓脂肪面積の増減と血清尿酸値の増減は密接に関連することが明らかになった。

血清尿酸値を従属変数とした多変量解析を行うと、血清クレアチニン濃度、 γ GTP、HbA1c、拡張期血圧、血清トリグリセライド値に加え、内臓脂肪面積、血清アディポネクチン濃度が有意な説明因子として選択された。

D. 考察

本研究において、1) 血清尿酸値の有意な説明因子として、内臓脂肪面積と血清アディポネクチン濃度があげられること、2) 1年間の内臓脂肪の増減が血清尿酸値の変化と有意に関連すること、を明らかにした。

メタボリックシンドロームは動脈硬化のマルチプルリスクを合併する心血管疾患の易発症状態であり、高尿酸血症も合併しやすい病態の一つである。メタボリックシンドロームはわが国を含むアジア諸国でもその急増が問題となっているが、高度肥満の少ないこの地域では特に内臓脂肪蓄積の評価が重要と考えられる。

今回の検討により、内臓脂肪蓄積を伴わない高尿酸血症も存在するものの、全体として血清尿酸値は内臓脂肪量と正相関し、内臓脂肪量が多い群ほど高尿酸血症の頻度は高かった。また一年間の経過で内臓脂肪が減少すれば血清尿酸値は低下することが明らかになった。高尿酸血症は内臓脂肪を上流として引き起こされるメタボリックシンドロームの病態の一つと考えられる。

本研究で、血清尿酸値は血清アディポネクチン濃度とも相関し、血清尿酸値に対し既報の血清Cr、 γ GTP、HbA1c、拡張期血圧に続き、内臓脂肪面積と血清アディポネクチン濃度がともに有意な説明因子として選択された。低アディポネクチン血症は内臓脂肪蓄積と関係するだけでなく、それ自体が血清尿酸高値に寄与している可能性があり、今後アディポネクチン欠乏が尿酸代謝に与える影響を解析することが必要と考えられる。

E. 結論

多数の都市労働者において内臓脂肪蓄積、低アディポネクチン血症が高尿酸血症と関連することを示した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（社会保障国際協力推進研究事業）
分担研究報告書

一般住民におけるメタボリック・シンドロームと総死亡：JMS コホート研究

分担研究者 石川鎮清（自治医科大学地域医療学センター）

研究協力者 丹羽康則（自治医科大学地域医療学センター）

研究要旨

近年メタボリックシンドロームと死亡との関連についての研究がいくつか出てきているが、日本人での研究はまだ少ない。今回、JMS コホート研究のデータを用いてメタボリックシンドロームと死亡との関連を検討した。対象者は 2,176 人で、データ収集は 1992 年から 1995 年までで行った。メタボリックシンドロームの日本の診断基準を満たすものは 104 人で、男性 9.0% 女性 1.7% と男性の割合が多かった。12.5 年の観察期間中に 6 人（男性 5 人）の心血管死亡を含む 17 人（男性 14 人）の死亡が確認された。年齢、喫煙、飲酒で調整した総死亡に対するハザード比（95%信頼区間）は、男性 1.13(0.64-1.98)、女性 1.31(0.41-4.18)であり、心血管死亡に対するハザード比は男性 1.84(0.68-4.96)、女性 1.31(0.17-9.96)であった。一般住民に対して日本の診断基準によるメタボリックシンドロームと総死亡の間には統計学的有意差が認められなかった。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームは、中心性肥満、脂質代謝異常、糖尿病や耐糖能障害といった糖謝障害、高血圧の各項目により構成され、これまでも、心血管疾患及び死亡を増加させるといわれている(1, 2)。2001 年に米国の National Cholesterol Education Program (NCEP) が Adult Treatment Panel III, ATP III(3)を、2005 年には American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute から修正 NCEP 基準(4)が、International Diabetes Federation (IDF)からもそれぞれのメタボリックシンドローム診断基準を発表している(5)。他の欧米諸国はこのいずれかの基準で報告している研究が多い。しかし、体型などの違いなどを考慮し、日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準が 2005 年 4 月に 8 学会合同で発表された(6-8)。

わが国においても、様々な診断基準を用いたメタボリ

ックシンドロームの有病率についての報告はあるものの(9-15)、メタボリックシンドロームと死亡との関連の報告は少ない(9, 16-18)。Iso らや Kadota らはウエスト周囲径の代わりに BMI を使用して検討している(17, 18)。

しかしながら、2005 年に日本のメタボリックシンドロームの診断基準を発表後、日本の診断基準を用いて、一般住民を対象に死亡をアウトカムとしたコホート研究の報告はまだない。

今回、一般集団を対象とした日本の診断基準を用いてのメタボリックシンドロームと死亡との関連について検討した。

B. 研究方法

対象者

JMS コホート研究は、1992 年に始まった住民を対象とした脳卒中および心筋梗塞の発症を追跡調査するコホ

ート研究である。今回は、その一環として12地区12,490人の全対象者の中から、ベースラインデータ収集時に腹囲を測定していた3地区2,286人を対象とした。JMSコホート研究は住民健診を利用しており、今回の参加者は住民健診受診対象者のうち56%となる(19, 20)。

測定

腹囲測定は、腸骨上端で測定しており適正であった。身長、体重も測定し、BMIは、 $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身長(m)}^2$ で計算した。血圧は、血圧は自動血圧計(日本コーリンBP203RV-II)を用いて、座位5分安静の後に右腕で測定した。問診にて、喫煙歴、飲酒歴および身体活動について情報収集した。血液検査では、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖を測定した。

メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームについては、2005年に合同8学会で発表された日本の基準を用いた(6, 7)。腹囲：男性で85cm以上、女性で90cm以上、を必須項目とし、脂質：中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dL}$ and/or HDLコレステロール $< 40\text{mg/dL}$ 、血圧：収縮期血圧(SBP) $\geq 130\text{mmHg}$ and/or 拡張期血圧(DBP) $\geq 85\text{mmHg}$ 、血糖：空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dL}$ 、3項目のうち2項目以上該当するものとした。

解析

統計解析はSPSS version 11.5を用いた。データは、平均値 \pm SDで示した。平均値の比較には、unpaired t-testを用い、喫煙習慣、飲酒習慣及び既往歴に関しては χ^2 検定を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。

Coxの比例ハザードモデルを用いて総死亡及び心血管疾患死亡のハザード比を算出した。粗死亡率は1,000人年あたりで示した。

(倫理面への配慮)

今回の検討は、JMSコホート研究の一環として行っており、JMSコホート研究としては、平成15年に自治医科大学疫学研究倫理審査委員会にて承認を得ている。ま

た、対象者には、書面にて同意を得ている。

C. 研究結果

平均観察期間は12.5年で、対象者の平均年齢は男性56.4歳、女性55.9歳であった。観察期間中220人(男性141人、女性79人)の死亡を確認した。喫煙、飲酒は男女ともにメタボリックシンドローム群と非メタボリックシンドローム群とで差はなかった。年齢は女性でメタボリックシンドローム群の方が高かったが、男性では差がなく、HDLコレステロールを除く各構成因子は、男女共にメタボリックシンドローム群の方が高かった。

表2では、粗死亡率、メタボリックシンドロームの有無での総死亡及び心血管死亡及び非メタボリックシンドローム群を対象としたCoxの比例ハザードモデルにより算出したハザード比について記載した。観察期間中に17人(男性14人、女性3人)の死亡が確認された。その内心血管死亡は6人(男性5人、女性1人)が確認された。総死亡において、年齢で調整したハザード比(95%信頼区間)は、男性で1.05(0.60-1.82)、女性で1.24(0.39-3.95)であり、年齢、喫煙、飲酒で調整したハザード比は男性で1.13(0.64-1.98)、女性では1.31(0.41-4.18)であった。一方、心血管疾患死亡において、年齢で調整したハザード比は男性で1.67(0.65-4.34)、女性で1.12(0.15-8.39)であり、年齢、喫煙、飲酒で調整したハザード比は男性で1.84(0.68-4.96)、女性で1.31(0.17-9.96)であり、メタボリックシンドローム群ではハザード比が上昇しているものの、統計学的有意差は認められなかった。

D. 考察

我が国のメタボリックシンドロームの診断基準は、ウエスト周囲径の測定を必須項目としている。2002年に日本肥満学会が男性のウエスト85cm以上、女性のウエスト90cm以上と定義した(21)。それは、腹部CTで内臓脂肪が 100cm^2 以上であると、肥満関連疾患(高血糖、脂質代謝異常、高血圧)の頻度が増加し、その面積を得られるのがそのウエスト周囲径であったとしている。日本の診断基準の特徴は女性のウエスト周囲径の方が大きいことも挙げられる。我が国のメタボリックシンドローム

診断基準検討委員会は日本肥満学会の提言を基準としている。

Hara らは IDF の診断基準を用いたメタボリックシンドロームの有病率は、ウエスト周囲径を男性 85cm 以上、女性 80cm 以上とするのが適当であると報告している(11)。我々は女性のウエスト周囲径を 80cm として再解析を行ったが、メタボリックシンドロームと死亡との間に統計学的有意差は認められなかった(Table 2)。

近年、日本の診断基準によるメタボリックシンドロームの有病率についていくつか報告されている。Miyatake らは沖縄県においてメタボリックシンドロームの有病率は男性 30.7%、女性 3.6%と報告しており(10)、Urashima らは男性 14.1%、女性 1.7%と報告している(13)。また、Arai らは男性 12.1%、女性 1.7%と報告している(15)。我々の研究においても男性は女性の約 5 倍の有病率であり、他の報告と類似していた。

欧米諸国では一般住民におけるメタボリックシンドロームと死亡との関連についての報告がいくつかされている(22-26)。Lakka らは非糖尿病罹患のフィンランドの中年男性において NCEP ATP III を用いたメタボリックシンドローム群では総死亡及び心血管死亡の両方のリスクを増やすと最初に報告した(22)。Malik らは米国成人において NCEP ATP III でのメタボリックシンドロームは総死亡及び心血管死亡を増加させると報告している(25)。Katzmaryzyk らは修正 NCEP でのメタボリックシンドロームは心血管死亡を増加させると報告している(26)。欧米諸国においても女性のメタボリックシンドロームと死亡との関連の報告は少ない。Qiao らはメタボリックシンドロームの男性は死亡を増加させるが、女性ではかんれんがうすいと指摘している(23)。

我が国では Takeuchi らが NCEP 基準でのメタボリックシンドロームの男性が 6 年間の追跡期間中に心血管疾患の罹患及び死亡を非メタボリックシンドロームと比較して 2.2 倍増加させると報告している(9)。Kadota らは NIPPON DATA 90 において NCEP ATP III の診断基準で 18.2%のメタボリックシンドロームの有病率を認め、9.6 年の観察期間中 69,170 人年のうち総死亡 625 人、心血管死亡 173 人(総死亡のうち 27.7%)であったと報告

している(18)。Ninomiya らは久山町研究において NCEP ATP III 基準でのメタボリックシンドロームの有病率が男性 21%、女性 30%で、心血管疾患の罹患率は 39.4%であったと報告している(12)。Kubo らは久山町研究第 3 コホートにおいて心血管疾患の粗死亡率は 1000 人年あたり男性で 2.5 人、女性で 1.4 人であったとしている(27)。人口動態統計において、総死亡の粗死亡率は 1000 人年あたり男性 8.6 人、女性 2.4 人であり、同等のデータであるといえる(28)。

我々の研究では日本の診断基準を用いたメタボリックシンドロームと死亡との間には統計学的有意差は認められなかった。我が国では癌死亡が総死亡の 1/3 を占めており、一方欧米諸国では冠動脈疾患による死亡が最多である(28)。それゆえに心血管疾患の罹患率及び死亡率は過小評価されたと考えられた(29)。

女性でのメタボリックシンドロームと死亡との関連についての報告はないが、女性のウエスト周囲径 90cm 以上というのが厳しいのではないかと考えられた。我々の研究では 1,262 人のうち 70 人 (5.5%) のみであった。

今研究の最大の限界点としてはサンプルサイズが小さかったことが挙げられる。そのためハザード比や 95%信頼区間が相対的に大きくなったと考えられたが、さらに継続的にフォローアップすることがその問題を解決するものと考えている。

他の限界としては 1)ウエスト周囲径を腸骨稜の高さで測定している、2)3 地区の田舎の住民が対象、3)質問票では脂質代謝異常の薬物療法の内容が把握できなかった点が挙げられる。しかしながら、1990 年代前半において一般住民健診でウエスト周囲径を測定することは我が国では一般的ではなかったため、測定に関しては様々な方法が提唱されていた。我が国の診断基準はウエスト周囲径の測定が必須項目となったこともあり、たの構成因子と比較して一般住民に対して理解しやすい指標であるからと考えられるが、メタボリックシンドロームと死亡との関連が十分であるとはいえない。厚生労働省では将来的に健康診断にウエスト周囲径を測定することを必須とし、メタボリックシンドロームを予防することを検討してい

る。

E. 結論

日本人の一般集団を対象に、2005年の日本のメタボリック・シンドローム診断基準を用いた検討では、メタボリックシンドロームと総死亡との間には、統計学的有意差は認められなかった。今後更なる大規模コホート研究による検討が必要であると考ええる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

日本人におけるメタボリックシンドロームと総死亡との関連～JMS コホート研究～
第17回日本疫学会（2007年1月26-27日、於：広島市）

1. 論文発表

Niwa Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome mortality in a population-based cohort study: Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol.* 2007 Nov;17(6):203-9.

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし

参考文献

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539-53.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988 Dec;37(12):1595-607.

3. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2486-97.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
6. Definition and the diagnostic standard for metabolic syndrome--Committee to Evaluate Diagnostic Standards for Metabolic Syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* 2005 Apr 10;94(4):794-809. (*in Japanese*)
7. Oda E, Watanabe K. Japanese criteria of metabolic syndrome. *Circ J.* 2006 Mar;70(3):364.
8. Matsuzawa Y. Metabolic syndrome--definition and diagnostic criteria in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12(6):301.
9. Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isoe T, et al. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men--the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res.* 2005 Mar;28(3):203-8.
10. Miyatake N, Kawasaki Y, Nishikawa H, Takenami S, Numata T. Prevalence of metabolic syndrome in Okayama prefecture, Japan. *Intern Med.* 2006;45(2):107-8.
11. Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T, Tanaka H, et al. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care.* 2006 May;29(5):1123-4.

12. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2007 Jul;38(7):2063-9.
13. 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 Associations with Life Style. *JMAJ*. [Original Article]. 2005 Sep;48(9):441-50.
14. Shiwaku K, Nogi A, Kitajima K, Anuurad E, Enkhmaa B, Yamasaki M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome using the modified ATP III definitions for workers in Japan, Korea and Mongolia. *J Occup Health*. 2005 Mar;47(2):126-35.
15. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb*. 2006 Aug;13(4):202-8.
16. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis*. 2006 Sep;48(3):383-91.
17. Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):1744-51.
18. Kadota A, Hozawa A, Okamura T, Kadowak T, Nakamura K, Murakami Y, et al. Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1533-8.
19. Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol*. 2002 Nov;12(6):408-17.
20. 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 Jan;71(1):26-31.
21. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J*. 2002 Nov;66(11):987-92.
22. 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 Dec 4;288(21):2709-16.
23. Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia*. 2006 Dec;49(12):2837-46.
24. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1066-76.
25. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004 Sep 7;110(10):1245-50.
26. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):404-9.
27. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2349-54.
28. Vital Statistics of Japan. Tokyo: Health and Welfare Statistics Association; 2005.
29. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007 Mar 21;297(11):1197-206.

Table 1. Clinical characteristics of subjects with or without metabolic syndrome

	metabolic syndrome				p-value
	with		without		
Males					
n, (%)	82	(9.0)	832	(91.0)	
Age (year)	57.8 ±	12.2	56.3 ±	12.4	N.S.
Body Mass Index (kg/m ²)	26.4 ±	2.1	22.4 ±	2.6	< 0.001
Height (cm)	163.7 ±	6.5	162.3 ±	7.2	N.S.
Weight (kg)	70.9 ±	7.9	59.2 ±	9.5	< 0.001
Waist circumference (cm)	90.3 ±	4.7	77.9 ±	7.8	< 0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	142.9 ±	17.9	127.4 ±	21.2	< 0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	86.0 ±	11.2	76.8 ±	12.1	< 0.001
Fasting plasma glucose (mg/dL)	108.8 ±	28.0	94.8 ±	15.7	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL)	194.7 ±	30.3	185.0 ±	32.9	0.01
HDL cholesterol (mg/dL)	38.4 ±	7.9	49.2 ±	13.6	< 0.001
Triglyceride (mg/dL)	190.2 ±	104.1	111.5 ±	86.0	< 0.001
Current smoking, n (%)	36	(43.9%)	405	(48.7%)	N.S.
Current alcohol drinking, n (%)	60	(73.2%)	632	(76.0%)	N.S.
Diabetes Mellitus, n (%)	32	(39.0%)	66	(7.9%)	< 0.001
Hypertension, n (%)	75	(91.4%)	351	(42.1%)	< 0.001
Females					
n, (%)	22	(1.7)	1240	(98.3)	
Age (year)	62.0 ±	10.7	55.8 ±	12.1	0.02
Body Mass Index (kg/m ²)	28.9 ±	4.5	22.8 ±	3.0	< 0.001
Height (cm)	148.1 ±	7.7	150.3 ±	6.2	N.S.
Weight (kg)	63.0 ±	8.2	51.5 ±	7.6	< 0.001
Waist circumference (cm)	93.4 ±	3.7	73.7 ±	8.8	< 0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	151.0 ±	19.5	130.6 ±	22.4	< 0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	86.4 ±	9.5	76.9 ±	13.1	< 0.001
Fasting plasma glucose (mg/dL)	114.3 ±	35.7	92.3 ±	15.0	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL)	212.9 ±	31.9	195.6 ±	33.5	0.02
HDL cholesterol (mg/dL)	41.3 ±	6.5	51.4 ±	11.9	< 0.001
Triglyceride (mg/dL)	172.5 ±	77.5	95.7 ±	51.6	< 0.001
Current smoking, n (%)	1	(4.5%)	56	(4.6%)	N.S.
Current alcohol drinking, n (%)	7	(31.8%)	404	(33.1%)	N.S.
Diabetes Mellitus, n (%)	8	(36.3%)	78	(6.2%)	< 0.001
Hypertension, n (%)	21	(95.4%)	598	(48.2%)	< 0.001

revised-NCEP: revised National Cholesterol Education Program diagnostic definition

HDL cholesterol: high-density lipoprotein cholesterol

Data are expressed as the mean ± standard deviation (SD) for variables and percentage for the population.

P-values were calculated with Student's t-test for variables and chi-square test for the population

Table 2. Comparison of adjusted hazard ratios with metabolic syndrome (MetS) by sex

	Males		Females (90cm) ‡		Females (80cm) §	
	MetS	w/out MetS	MetS	w/out MetS	MetS	w/out MetS
All subjects	914	1262	1262	1262	1262	1262
MetS subjects n, (%)	82 (9.0)	832 (91.0)	22 (1.7)	1230 (98.3)	95 (7.5)	1157 (92.4)
CVD / Total deaths	5 / 14	28 / 127	1 / 3	25 / 76	1 / 5	23 / 71
All-cause mortality						
Crude mortality (/ 1000 person-years)	14.1	12.4	10.8	4.9	4.0	5.0
HR-Age* (95% CI)	1.05 (0.60 - 1.82)	1.0	1.24 (0.39 - 3.95)	1.0	0.63 (0.25 - 1.56)	1.0
HR-All † (95% CI)	1.13 (0.64 - 1.98)	1.0	1.31 (0.41 - 4.18)	1.0	0.52 (0.19 - 1.43)	1.0
CVD mortality						
Crude mortality (/ 1000 person-years)	5.0	2.7	3.6	1.6	0.8	1.7
HR-Age* (95% CI)	1.67 (0.65 - 4.34)	1.0	1.12 (0.15 - 8.39)	1.0	0.37 (0.05 - 2.73)	1.0
HR-All † (95% CI)	1.84 (0.68 - 4.96)	1.0	1.31 (0.17 - 9.96)	1.0	0.39 (0.05 - 2.94)	1.0

CVD: cardiovascular disease

HR: Hazard ratio

CI: Confidence interval

*: Hazard ratios adjusted for age

†: Hazard ratios adjusted for age, smoking status, and alcohol drinking status

‡: Defined as female waist circumference ≥ 90cm

§: Defined as female waist circumference ≥ 80cm

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（社会保障国際協力推進研究事業）

分担研究報告書

体格指数と肝機能検査

分担研究者 豊島秀男 河野幹彦

（自治医科大学附属さいたま医療センター総合医学1）

研究要旨 メタボリックシンドロームでは肝機能異常を呈することが多く、最近その成因として、インスリン抵抗性による非アルコール性脂肪性肝疾患が注目されている。今回、体格指数（Body Mass Index: BMI）と肝機能検査との関連を検討するため、自治医大健診センター受診者の検査成績をBMIで層別化し、性および年齢による違いを検討した。5,106名（男性3,076名、女性2,030名、平均年齢 49.2 ± 8.2 歳）を、BMIを18.5未満、18.5～21.9、22.0～23.4、23.5～24.9、25.0～27.4、27.5～29.9、30.0以上の7群に、年齢を女性の閉経年齢を考慮し、55歳未満（男性2,190名、女性1,593名）と55歳以上（男性886名、女性437名）の2群に区分し、BMI18.5～21.9、23.5～24.9、27.5～29.9の3群で比較検討した。同じBMIでは、男性は女性に比べ3群とも肝機能検査値および異常値出現率が高く、脂肪肝が多かった。男性では同じBMIでも55歳未満に肝機能検査値および異常値出現率が高く、脂肪肝が多かった。逆に、女性では同じBMIでも55歳以上に肝機能検査値および異常値出現率が高く、脂肪肝が多かった。同じBMIでも男性と女性とでは年齢により異なり、性ホルモンとの関連が示唆され、今後の検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

肥満症では肝機能異常を呈することが多く、肥満者の増加により非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）の増加が注目されている。特に、非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）は肝硬変、肝細胞癌に進展する可能性があること、生活習慣の改善により病態も改善する症例も少なくないことから、その対策は非常に重要となる。今回は、腹囲を調査していなかった時点における健診データであることから、肥満度

としてBMIを用い、自治医科大学健診センター受診者の肝機能検査成績をBMIで層別化し、性および年齢による違いによる肝機能検査項目の平均値と検査異常値出現率について検討した。

B. 研究方法

自治医科大学健診センターを受診し、HBs抗原またはHCV抗体陽性者を除外した5,106名（男性3,076名、女性2,030名、平均年齢 49.2 ± 8.2 歳）を対象とした。BMIを18.5未満、18.5～21.9、22.0～23.4、23.5

～24.9、25.0～27.4、27.5～29.9、30.0 以上の7群に、年齢を女性の閉経年齢を考慮し、55歳未満（男性2,190名、女性1,593名）と55歳以上（男性886名、女性437名）の2群に区分した。検査項目として、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、cholinesterase (ChE)、 γ -glutamyl transferase (γ GTP)、超音波検査による脂肪肝の有無を検討した。血液検査項目は臨床自動分析器により測定した。超音波検査の判定は超音波専門医により行われた。今回解析に用いたBMIは、対象者数などを考慮し、18.5～21.9 (A群)、23.5～24.9 (B群)、27.5～29.9 (C群)の3群とした。

C&D. 結果と考察

1) 年齢および性の違いによるBMIの頻度 (図1)

肥満 (BMI25以上) の頻度は、男性では55歳未満37%、55歳以上36%と年齢の違いによる大きな差異は見られなかった。しかし、BMI30以上の重度肥満は55歳未満に多く見られた。女性では55歳未満22%、55歳以上26%と55歳以上に肥満の頻度がやや多く、55歳未満にBMI18.5～21.9のやせ傾向が多く見られた。また、BMI25以上の肥満者の頻度は各年齢群とも男性が女性に比べ約10～15%多く見られた。

2) BMIと肝機能検査項目の平均値 (表1)

AST、ALTの平均値は、BMIの区分では男女ともBMIの増加とともに高値を示したが、同じBMIでは男性の方で女性より高値であった。性による区分では、男性では55

歳未満で、女性では55歳以上で高値であった。また、ALTがASTより優位となったのは、男性ではBMI23.5以上、女性ではBMI25以上であった。

ChEの平均値は、BMIの区分では男女ともBMIの増加とともに高値を示したが、55歳以上の女性で最も高値で、55歳未満の女性で最も低値であった。性による区分では、男性は55歳未満で、女性は55歳以上で高値であった。

γ GTPの平均値は、BMIの区分では男女ともBMIの増加とともに高値を示したが、同じBMIでは男性の方で女性より明らかに高値であった。性による区分では、男性では55歳未満で、女性では55歳以上で高値であった。

3) BMIと肝機能検査異常値の出現率 (表2)

AST31mU/mL以上、ALT31mU/mL以上、ChE505mU/mL以上、 γ GTPは男性70mU/mL以上、女性45mU/mL以上を異常値とした。超音波検査による脂肪肝 (FL) の診断は超音波専門医が行った。

ASTの異常値出現率は、BMIの区分ではBMIの増加とともに増加し、異常値を示した割合は、BMI (C) 群においては男性では年齢と関係なく約30%であったが、女性では55歳未満で約10%、55歳以上で約26%と明らかな年齢差を認めた。

ALTの異常値出現率は、BMIの区分ではBMIの増加とともに増加し、異常値を示した割合は、BMI (C) 群においては男性では55歳未満で約63%、55歳以上で約46%と

若年者に多かった。しかし、女性では 55 歳未満で約 15%、55 歳以上で約 48%と高齢者に多かった。男性では、BMI (A) 群においても約 10%が異常値を示した。

ChE の異常値出現率は、異常値を示す症例が少なく、BMI との関連は明らかではなかった。肥満症を検討するための基準値としては見直すことが必要であると考えられた。

γ GTP の異常値出現率は、BMI の区分では BMI の増加とともに増加し、異常値を示した割合は、BMI (C) 群においては男性では年齢と関係なく約 40%であった。女性では 55 歳未満で約 17%、55 歳以上で約 30%と高齢者に多かった。男性では、BMI (A) 群においても約 15%が異常値を示した。

FL の出現率は、BMI の区分では BMI の上昇とともに増加し、BMI (C) 群においては男性では年齢と関係なく約 75%と高頻度に認められた。女性では 55 歳未満で約 45%、55 歳以上で約 70%と高齢者に多かった。男性では、BMI (A) 群においても約 10%に認められた。また、FL の出現率は AST、ALT など血液検査の異常頻度に比べて多く、今後の検討および経過観察が必要と考えられた。

E. 結論

男性は女性に比べ肥満の頻度が高く、男性では 55 歳未満に重度肥満が多かったが、女性では 55 歳未満にやせ傾向が多いことが認められた。また、男性は女性に比べ全 BMI 群で肝機能検査値および異常値出現率が高く、脂肪肝が多かった。男性では同じ BMI でも 55 歳未満に肝機能検査値および異常値出現率が高く、脂肪肝も多かった。逆に、女性では同じ BMI でも 55 歳以上に肝機能検査値および異常値出現率が高く、脂肪肝も多かった。同じ BMI でも男性と女性とでは年齢による異なる結果となり、性ホルモンとの関連を含め、機序の解明が必要であると考えられた。また、脂肪肝の出現率は AST、ALT など血液検査の異常頻度に比べて多く、今後の検討および経過観察が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表 (投稿予定)

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

図1：年齢および性の違いによるBMIの頻度

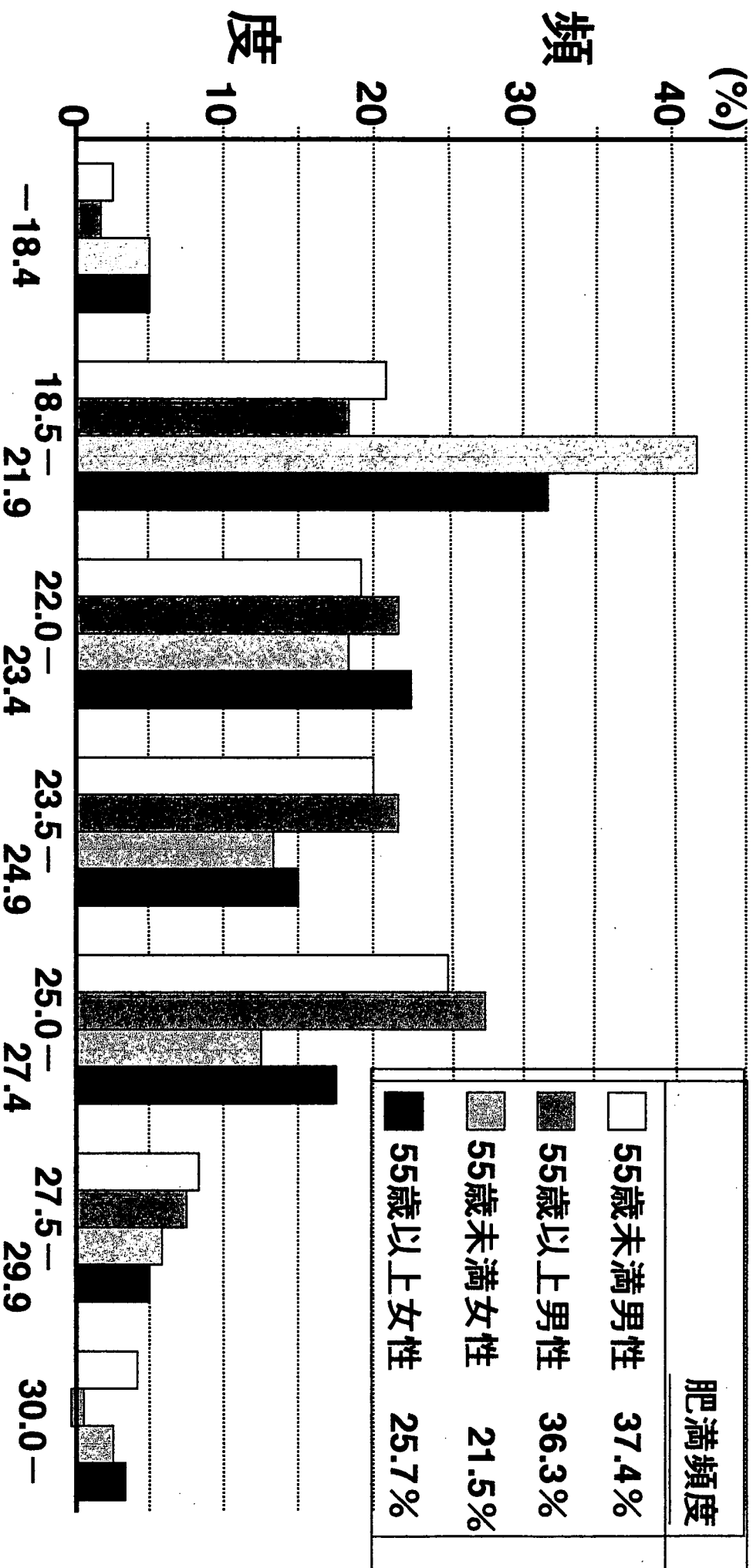


表1：BMIと検査平均値

BMI	18.5 - 21.9		23.5 - 24.9		27.5 - 29.9								
	男性	女性	男性	女性	男性	女性							
年齢	<55	55 ≤	<55	55 ≤	<55	55 ≤							
AST	21	22	19	22	23	24	19	23	23	28	29	21	26
ALT	20	20	17	17	28	26	18	21	44	36	24	32	
ChE	325	316	291	339	365	348	326	375	390	370	338	412	
γGTP	46	45	19	24	59	50	25	30	76	70	31	40	

基準値

AST: 30mU/mL ≥; AST: 30mU/mL ≥; ChE: 505mU/mL >;

γGTP: 男性 70mU/mL >; 女性 45mU/dL >

表2：BMIと検査異常値出現率

BMI	18.5 - 21.9		23.5 - 24.9		27.5 - 29.9							
	男性	女性	男性	女性	男性	女性						
年齢	<55	55≤	<55	55≤	<55	55≤						
AST	5.9	9.4	3.5	6.4	11.9	13.9	3.7	10.4	32.8	30.3	9.6	26.1
ALT	11.5	10.7	2.9	4.3	31.8	25.8	7.4	13.4	62.8	45.5	14.6	47.8
ChE	0.9	0.6	1.1	2.9	1.8	1.0	1.8	7.5	3.7	0	1.0	0
γGTP	14.8	14.5	5.0	10.7	25.1	13.4	10.1	16.4	38.3	39.4	17.7	30.4
FL	9.9	8.9	3.0	5.0	37.2	37.6	18.0	32.8	76.5	72.7	44.8	69.6

基準値

AST: 30mU/ml ≥; AST: 30mU/ml ≥; ChE: 505mU/ml >;
 γGTP: 男性 70mU/ml >; 女性 45mU/dl >; FL: fatty liver

200704005A (2/2)

厚生労働科学研究費補助金

社会保障国際協力推進研究事業

メタボリックシンドロームのアジアと米国における

発症機序とその健康対策に関する研究

(H19-国医一指定-005)

平成 19 年度 総括・分担研究報告書 (2/2)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

主任研究者 川上 正舒

平成 20 年(2008)年 4 月