

3. 職場における自覚的騒音暴露と脳血管障害

Fujino Y, Iso H, *et al.* *J Occup Health* 2007;49:382-388

【目的】日本人男性労働者を対象に、騒音暴露の自覚的評価と脳血管障害による死亡リスクについて大規模前向きコホートデータを用いて検討した。

【方法】1988年から1990年にかけて、全国45地域の住民110,792人を対象にベースライン調査を実施した。毎年追跡調査を実施し、死亡症例に対しては死亡個票により死因の情報を得た。本研究ではベースライン時点で脳血管障害の既往がない40-59歳の勤務または自営業の男性14,568人に限定して解析を実施した。ベースライン時の調査は自記式調査票で実施された。対象者は職場で騒音を感じるかについての質問に回答した。10年間の追跡の結果(190,777人年)、1064例の死亡のうち、脳血管障害98例(くも膜下出血27例、脳内出血35例、脳梗塞25例)が観察された。職場での騒音を感じないと回答した対象者に比較して、騒音を感じると回答した対象者の脳血管疾患、脳内出血、くも膜下出血、脳梗塞による死亡のハザード比(HR)をコックス比例ハザードモデルにて推定した。交絡要因として、年齢、喫煙、飲酒、教育歴、ストレス、既往歴、BMI、歩行時間、運動時間、交代勤務および職種を用いた。

【結果】騒音暴露を感じると回答した対象者の脳血管障害、くも膜下出血、脳梗塞による死亡リスクは高くなかった。しかしながら、騒音暴露を感じると回答した対象者の脳内出血によるハザード比は2.38(95信頼区間: 1.20, 4.71, $p=0.013$)と有意に高かった。さらに、この関連は高血圧既往者において顕著であった。

【結論】騒音と脳内出血との関連のメカニズムは不明であるが、高血圧者の中でも騒音暴露がある者は、脳内出血のさらなる高リスク群と考える必要があるだろう。

A Prospective Cohort Study of Perceived Noise Exposure at Work and Cerebrovascular Diseases among Male Workers in Japan

Yoshihisa FUJINO¹, Hiroyasu ISO², Akiko TAMAKOSHI³, for the JACC study group⁴

¹Department of Preventive Medicine and Community Health, University of Occupational and Environmental Health, Japan, ²Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Graduate school of Medicine, Osaka University, ³Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, ⁴See acknowledgments for the investigators (name and affiliation) involved in the JACC Study, Japan

Abstract: A Prospective Cohort Study of Perceived Noise Exposure at Work and Cerebrovascular Diseases among Male Workers in Japan: Yoshihisa FUJINO, et al. Department of Preventive Medicine and Community Health, University of Occupational and Environmental Health, Japan—This study prospectively examined the association between perceived noise exposure at work and cerebrovascular diseases among Japanese male workers. A baseline survey was conducted between 1988 and 1990, which involved 110,792 inhabitants (age range: 40–79 yr) from 45 areas throughout Japan. Subsequent causes of death were identified from death certificates. The analysis was restricted to 14,568 men free of a cerebrovascular diseases (age range: 40–59 yr) who were in work at the time of the baseline survey. All subjects completed a self-administered questionnaire at the baseline. This included a question regarding perceived noise exposure at work. The Cox proportional-hazards model was used to estimate the risks of perceived noise exposure for death due to cerebrovascular diseases. The model included age, smoking, alcohol consumption, educational level, perceived mental stress, past medical history, body mass index, hours of walking, hours of exercise, shift work, and job type. During the 190,777 person-years of follow-up, a total of 1,064 deaths were recorded, 98 from cerebrovascular diseases, 27 deaths from subarachnoid haemorrhage, 35 deaths from intracerebral haemorrhage, and 25 deaths from cerebral infarction. Noise exposure did not increase the risk of cerebrovascular diseases, subarachnoid haemorrhage, or cerebral infarction. However, perceived noise exposure increased the risk of

intracerebral haemorrhage diseases (hazard ratio (HR)=2.38, 95%CI: 1.20, 4.71, $p=0.013$). Furthermore, individuals with hypertension were highly susceptible to the effect of perceived noise exposure on the risk of intracerebral hemorrhage, but this association was not observed among the subjects without hypertension. Although the underlying mechanisms are not clear, hypertensive individuals with perceived noise exposure at work should be regarded as a high-risk group for intracerebral hemorrhage.

(J Occup Health 2007; 49: 382–388)

Key words: Cerebrovascular disorders, Cohort studies, Japan, Noise, Stress

Noise exposure is one of the major occupational hazards in many places, and has several health effects, including hearing loss and psychological effects such as sleep disturbances, annoyance, and mental stress. In addition, previous studies have suggested that noise exposure is associated with blood pressure changes and cardiovascular diseases^{1–6}. A recent meta-analysis showed that occupational noise exposure was significantly associated with hypertension and cardiovascular diseases⁶. Although the biological mechanism of this association is complex, noise-induced cardiovascular diseases and increased blood change are considered a consequence of stress⁶. Stress may lead to increased ambulatory blood pressure levels and pulse rates⁷, reduced insulin sensitivity⁸, increased platelet aggregation⁹, and endothelial dysfunction¹⁰, as a result of activating the sympathetic nerve system.

It is well known that both cardiovascular diseases and cerebrovascular diseases have similar risk profiles, including lifestyle factors and socioeconomic factors. Particularly, stress is considered an important risk factor for cerebrovascular diseases as well as coronary heart disease^{11–17}. We therefore hypothesized that noise

Received Jan 12, 2007; Accepted Jun 28, 2007

Correspondence to: Y. Fujino, Department of Preventive Medicine and Community Health, University of Occupational and Environmental Health, Japan, 1–1 Iseigaoka, Yahatanishiku, Kitakyushu 807–8555, Japan (e-mail: zenq@med.uoeh-u.ac.jp)

exposure may increase the risk of cerebrovascular diseases. However, the association between noise exposure and cerebrovascular diseases has not received much attention. To our knowledge, this is the first study to examine prospectively the association between noise exposure and cerebrovascular diseases.

Methods

The details of the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study, which was sponsored by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan, have been described previously^{12, 18, 19}. Briefly, this prospective cohort study involved a total of 110,792 subjects (46,465 male and 64,327 female) who were aged between 40 and 79 yr at the time of recruitment in 45 areas of Japan between 1988 and 1990. In 22 out of the 45 areas, all residents living in a given target area were regarded as study subjects. In 20 areas, those who had undertaken a basic health examination conducted under the Health and Medical Service Law for the Aged were invited to participate in the study. In two areas, the study subjects consisted of health examinees plus volunteers. In one area, subjects were defined based on the health check-up for atomic bomb survivors. The response rates were obtainable from 17 of 22 areas which included all living residents as the subjects: the average response rate was 83%¹⁹.

The follow-up survey was conducted using population registries in local municipalities to determine the vital and residential status of the cohort in each area. All subjects who moved out of the study areas were treated as censored subjects. All deaths that occurred in the cohort were ascertained by death certificated from local public health centers in the study areas with permission from the Ministry of Public Management, Home Affairs, Post and Telecommunications, Japan. For deceased subjects, the causes of death were recorded from the death certificates held at the regional health centres and were classified according to the International Classification of Disease 10th Revision (ICD-10) as follows: cerebrovascular diseases (I60 to I69), subarachnoid haemorrhage (I60.0–I60.9), intracerebral haemorrhage (I61.0–I61.9), and cerebral infarction (I63.0–I63.9).

The present analysis included follow-up data that were collected until the end of 2003. This study was approved by the Ethics Committees of Nagoya University and the University of Tsukuba, Japan.

Baseline survey and data retrieval for analysis

In order to isolate the appropriate data for our analysis, the study group was initially restricted to male workers whose baseline ages ranged from 40 to 59 years ($n=20,630$) since the most common retiring age is 60 in Japan. Of these workers, 14,651 provided information

on the perceived noise level in their workplace. We then further limited this group to individuals free ($n=14,568$) of cerebrovascular diseases ($n=83$). Of the 1,064 deaths that occurred during the 190,777 person-years of follow-up, 98 deaths were attributed to cerebrovascular diseases, 27 deaths were attributed to subarachnoid haemorrhage, 35 deaths were attributed to intracerebral haemorrhage, and 25 deaths were attributed to cerebral infarction.

All subjects completed a self-administered questionnaire at the baseline. This included the following question regarding perceived noise exposure at work which they have mostly experienced during their working life: "During your working life, until the present, do you feel extreme noise at the workplace?" The self-administered questionnaire also inquired about other baseline characteristics that could potentially be related to mortality. These included the following: smoking status (never, former or current smoker); alcohol intake (non-habitual drinker, former habitual drinker or habitual drinkers of ethanol at 1 to 22, 23 to 44, and >44 g per day), past medical history (hypertension or diabetes); educational level (school attendance beyond 18th birthday, until the age of 16 to 17 yr or until the age of 15 yr or less); degree of perceived mental stress in daily life (frequent, occasional, rarely or never); hours of walking (<0.5, 0.5, 0.6 to 0.9, and 1.0≤ per day), hours of exercise (<1, 1 to 2, 3 to 4, and 5≤ per week), type of job (office worker, manual worker or other), and patterns of shift work (mainly daytime, fixed-night shift, or rotating-shift work).

Statistical analysis

The Cox proportional-hazards model was used to estimate the hazard ratios (HRs) of perceived noise exposure at work for each cause of death: cerebrovascular diseases, subarachnoid haemorrhage, intracerebral haemorrhage, and cerebral infarction²⁰. The model included age divided into 5-yr groups and body mass index (BMI) divided into quartiles, and the potential confounding factors listed above. The assumptions of the proportional-hazards model were checked by including the interaction terms of the predictors and a function of survival time²¹. All calculations were performed using the SAS statistical software package²².

Results

Of the 14,568 men, 5,405 (37.1%) reported that they were exposed to noise at work (Table 1). Compared to those who did not perceive noise exposure at work, men who had perceived noise exposure at work reported a higher prevalence of myocardial infarction (0.9 vs 1.4%), a higher prevalence of current smoking (54.5 vs 58.7%), and higher perceived levels of frequent and occasional stress (26.6 vs 35.5%). In addition, those who had perceived noise exposure at work were more likely to

Table 1. Selected baseline characteristics according to perceived noise exposure at work

	Perceived noise exposure at work		<i>p</i> *
	No	Yes	
n	9,163	5,405	
Mean age (SD)	49.3 (5.9)	49.3 (5.9)	0.928
Mean body mass index (SD)	23.1 (2.7)	22.9 (2.7)	<0.001
Past history of hypertension (%)	12.5	13.1	0.341
Past history of myocardial infarction (%)	0.9	1.4	0.005
Past history of diabetes (%)	4.7	4.2	0.168
Smoking (%)			<0.001
Never smoker	23.2	18.8	
Current smoker	54.5	58.7	
Former smoker	19.5	20.1	
Alcohol Drinking (%)			<0.001
Non-habitual drinker	15.4	14.9	
Former drinker	2.7	3.2	
Habitual drinker	79.2	78.7	
Ethanol at 1 to 22 g per day	34.8	30.8	
Ethanol at 23 to 44 g per day	26.0	26.9	
Ethanol at >44 g per day	11.8	14.5	
Hours of walking per day			<0.001
1.0≤	44.8	50.0	
0.6–0.9	20.0	18.0	
0.5	20.1	15.9	
<0.5	12.8	13.8	
Hours of exercise per week			<0.001
5≤	4.6	4.0	
3–4	6.7	4.9	
1–2	19.2	17.2	
<1	67.8	71.9	
Perceived mental stress (%)			<0.001
Frequent	11.9	18.0	
Occasional	14.7	17.5	
Rarely	54.2	48.9	
Never	12.0	8.4	
Educational Levels (%)			<0.001
<15 yr	22.9	33.3	
15–17 yr	13.1	17.0	
18 yr ≤	59.5	44.2	
Engaging in shift work	9.3	20.9	<0.001
Job Type (%)			<0.001
Office work	26.7	11.1	
Manual work	46.6	67.1	
Others	24.1	19.4	

**p* values were derived from *t*-test or chi-square test.

have been engaged in shift work and manual work, and have left school earlier.

No significant difference in the risk of death due to cerebrovascular diseases, death due to subarachnoid haemorrhage, or death due to cerebral infarction was observed between those who perceived noise exposure at work and those who did not (Table 2). However,

perceived noise exposure at work was associated with a 2-fold increase in the risk of intracerebral haemorrhage (HR=2.38, 95% Confidence interval (CI): 1.20, 4.71, *p*=0.013). Adjustment for multiple potential risk factors did not significantly alter the results. In the multivariable model for intracerebral haemorrhage, the HR of hypertension was 2.80 (95%CI: 1.28, 6.11, *p*=0.001), that

Table 2. Hazard ratios of perceived noise exposure at work associated with cause-specific mortality

Cause of death	Perceived noise exposure at work	Deaths *	Age-adjusted			Multivariable†		
			HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
Cerebrovascular diseases	no	51	reference			reference		
	yes	47	1.47	0.99, 2.19	0.058	1.31	0.85, 2.02	0.219
Intracerebral haemorrhage	no	14	reference			reference		
	yes	21	2.38	1.20, 4.71	0.013	2.11	1.01, 4.40	0.047
Cerebral infarction	no	12	reference			reference		
	yes	13	1.66	0.75, 3.65	0.210	1.74	0.73, 4.10	0.209
Subarachnoid haemorrhage	no	18	reference			reference		
	yes	9	0.78	0.35, 1.75	0.552	0.67	0.28, 1.60	0.367

*Person-years are 70,466 for the subjects with perceived noise exposure at work, and 120,311 for those who without it.

†Multivariable model included age, smoking, alcohol consumption, educational level, perceived mental stress, past medical history, body mass index, hours of walking, hours of exercise, shift work, and job type. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval.

Table 3. Multivariate hazard ratios (HRs) of noise exposure for intracerebral haemorrhage in separate strata of hypertension

Strata	Perceived noise exposure at work						
	No		Yes				
	Person-year	Deaths†	Person-year	Deaths†	HR*	95% CI	<i>p</i>
Hypertension							
No	105,680	12	61,551	12	1.21	0.51, 2.86	0.673
Yes	14,631	2	8,915	9	55.6	3.61, 857	0.004

* Multivariable model included age, smoking, alcohol consumption, educational level, perceived mental stress, past medical history, body mass index, hours of walking, hours of exercise, shift work, and job type. †Number of deaths from intracerebral haemorrhage. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval.

of less education (school attendance until the age of 17 yr) was 2.63 (95% CI: 1.12, 6.16, $p=0.026$), and that of walking hours of ≥ 1.0 per day was 0.35 (95% CI: 0.14, 0.87, $p=0.023$). When the Cox proportional-hazard model included the interaction term multiplying hypertension and perceived noise exposure at work in order to assess the modifying effects of hypertension, the HR of perceived noise exposure at work was 1.42 (95% CI=0.61, 3.28, $p=0.415$), that of hypertension was 0.96 (95% CI=0.20, 4.53, $p=0.956$), and that of the interaction term was 4.95 (95% CI=0.84, 29.24, $p=0.077$).

Furthermore, multivariable HRs of perceived noise exposure at work for intracerebral haemorrhage were estimated for separate strata of hypertension (Table 3). Compared with those who did not perceive noise exposure at work, the HRs of those who perceived noise exposure at work for intracerebral haemorrhage were as follows: 55.6 (95% CI=3.61, 857, $p=0.004$) among subjects with hypertension; 1.21 (95% CI=0.51, 2.86, $p=0.673$) among subjects without hypertension.

Discussion

The present study shows that perceived noise exposure

at work increased the risk of death due to intracerebral hemorrhage, but did not increase the risk of death due to subarachnoid hemorrhage or cerebral infarction among Japanese male workers. When analyses were stratified by hypertension, the association of perceived noise exposure at work with the risk of intracerebral hemorrhage was only observed among the subjects with hypertension.

Noise exposure can cause several health effects, resulting from biochemical, physiological, and psychosocial changes⁶. Although there has been no evidence linking noise exposure with cerebrovascular diseases, some suggestions have been given in previous studies that have examined the association of noise exposure with coronary heart disease and hypertension¹⁻⁶. It is supposed that noise exerts its health effects via stress, since noise often raises stress in various ways⁶. Stress increases blood pressure levels and heart rates resulting from activation of the sympathetic nervous systems⁷. Hypertension and tachycardia increase the risk of cerebrovascular diseases and coronary heart disease²³. This is backed by the stronger relation of perceived noise exposure at work with intracerebral hemorrhage, but not with cerebral infarction

or subarachnoid hemorrhage, found in the present study, since hypertension is a stronger risk factor for intracerebral hemorrhage²⁴). In the present study, subjects who perceived noise exposure at work actually reported higher perceived levels of frequent and occasional stress than those who did not. However, adjustment for perceived mental stress and history of hypertension did not substantially change the results, which suggests other mechanisms.

Notably, perceived noise exposure at work dramatically increased the risk of death due to intracerebral hemorrhage among the subjects with hypertension, although the relatively small number of cases gave a wide range for the 95% confidential interval. This may suggest that subjects with hypertension are highly susceptible to noise exposure perhaps due to instability of blood pressure when exposed to exogenous stimuli, including noise exposure. Various studies have suggested that subjects with hypertension have exaggerated blood pressure reactivity to stress compared with normotensives²⁵⁻²⁹). In addition, a study reported that the excess mortality from coronary heart disease and stroke associated with mental stress tended to be more evident among those with hypertension who may have more advanced atherosclerosis compared with those with normal blood pressure¹²). It has also been suggested that mental stress may trigger the clinical events of coronary heart disease and cerebrovascular diseases when atherosclerosis is advanced^{11, 12, 30}).

Another plausible explanation for the association of perceived noise exposure at work with the risk of death due to intracerebral hemorrhage is the fact that occupational noise exposure is one of the proxies of socioeconomic status, which has been recognized as main determinant of individuals' health^{31, 32}). However, the multivariable model still showed a significant relationship of noise with intracerebral hemorrhage even after adjustment for educational level, type of job, and shift work, which are often considered as major proxies of socioeconomic status as well. Therefore, the association of perceived noise at work with intracerebral hemorrhage cannot be solely explained by socioeconomic status in relation to noise exposure at work.

Some limitations should be mentioned. First, we used perceived measurement of noise exposure at work rather than sound level measurement or personal dosimeter. In terms of mental stress, however, we assume that perceived noise exposure is more useful than sound level measurement or personal dosimeter, since appraisal of noise exposure is mediated by personal characteristics such as attitude and coping style³³). However, discussion of a dose-response relationship of perceived noise exposure with the risk of cerebrovascular diseases is ineligible in the present study. The second limitation is the residual confounding of the association between perceived noise exposure at work and risk of

cerebrovascular diseases. Although we adjusted for the selected factors that potentially relating to mortality, the possible influence of other risk factors, lifestyles, and psychosocial factors might still remain. Third, we used the mortality data as end points rather than incidence data, which may lead to misclassification in the diagnosis of stroke subtypes. However, the widespread use of computer tomography in local hospitals since the 1980s has probably made the diagnosis of stroke subtypes reported on death certificates sufficiently accurate^{34, 35}). In addition, given mental stress showed stronger relationships with fatal stroke than non-fatal stroke^{11, 13, 15}), the use of mortality data may be legitimate to support our hypothesis. Finally, this study did not examine the noise effect relating to specific type of job or noise, such as traffic, mechanical, or construction noise, although this study did examine a broad range of workers retrieved from the cohorts regarded as representing the chosen areas.

The present study provides epidemiologic evidence that perceived noise exposure at work potentially increases the risk of death due to intracerebral hemorrhage among subjects with hypertension, but not among subjects without hypertension, which may draw attention for occupational health policy. Although the underlying mechanisms are uncertain, hypertensive individuals with perceived noise exposure at work should be regarded as a high-risk group for intracerebral hemorrhage.

Acknowledgments: The authors sincerely express their appreciation to Dr. Kunio Aoki, Professor Emeritus, Nagoya University School of Medicine and the former chairman of the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan (Monbusho) ECC, and Dr. Haruo Sugano, the former Director, of the Cancer Institute, Tokyo, who greatly contributed to the initiation of the JACC Study.

The JACC Study has been supported by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan (Nos. 61010076, 62010074, 63010074, 1010068, 2151065, 3151064, 4151063, 5151069, 6279102, and 11181101).

The member list of the JACC Study Group

The present investigators involved, with the co-authorship of this paper, in the JACC Study and their affiliations are as follows: Dr. Akiko Tamakoshi (present chairman of the study group), Nagoya University Graduate School of Medicine; Dr. Mitsuru Mori, Sapporo Medical University School of Medicine; Dr. Yutaka Motohashi, Akita University School of Medicine; Dr. Ichiro Tsuji, Tohoku University Graduate School of Medicine; Dr. Yoshikazu Nakamura, Jichi Medical School; Dr. Hiroyasu Iso, Institute of Community Medicine, University of Tsukuba; Dr. Haruo Mikami,

Chiba Cancer Center; Dr. Yutaka Inaba, Juntendo University School of Medicine; Dr. Yoshiharu Hoshiyama, University of Human Arts and Sciences; Dr. Hiroshi Suzuki, Niigata University School of Medicine; Dr. Hiroyuki Shimizu, Gifu University School of Medicine; Dr. Hideaki Toyoshima, Nagoya University Graduate School of Medicine; Dr. Kenji Wakai, Aichi Cancer Center Research Institute; Dr. Shinkan Tokudome, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences; Dr. Yoshinori Ito, Fujita Health University School of Health Sciences; Dr. Shuji Hashimoto, Fujita Health University School of Medicine; Dr. Shogo Kikuchi, Aichi Medical University School of Medicine; Dr. Akio Koizumi, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Kyoto University; Dr. Takashi Kawamura, Kyoto University Center for Student Health; Dr. Yoshiyuki Watanabe, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science; Dr. Tsuneharu Miki, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine; Dr. Chigusa Date, Faculty of Human Environmental Sciences, Mukogawa Women's University; Dr. Kiyomi Sakata, Wakayama Medical University; Dr. Takayuki Nose, Tottori University Faculty of Medicine; Dr. Norihiko Hayakawa, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University; Dr. Takesumi Yoshimura, Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences; Dr. Akira Shibata, Kurume University School of Medicine; Dr. Naoyuki Okamoto, Kanagawa Cancer Center; Dr. Hideo Shio, Moriyama Municipal Hospital; Dr. Yoshiyuki Ohno, Asahi Rosai Hospital; Dr. Tomoyuki Kitagawa, Cancer Institute of the Japanese Foundation for Cancer Research; Dr. Toshio Kuroki, Gifu University; and Dr. Kazuo Tajima, Aichi Cancer Center Research Institute.

References

- Morrell S, Taylor R and Lyle D: A review of health effects of aircraft noise. *Aust N Z J Public Health* 21, 221–236 (1997)
- Babisch W, Ising H, Elwood PC, Sharp DS and Bainton D: Traffic noise and cardiovascular risk: the Caerphilly and Speedwell studies, second phase. Risk estimation, prevalence, and incidence of ischemic heart disease. *Arch Environ Health* 48, 406–413 (1993)
- Babisch W, Ising H and Gallacher JE: Health status as a potential effect modifier of the relation between noise annoyance and incidence of ischaemic heart disease. *Occup Environ Med* 60, 739–745 (2003)
- Babisch W, Ising H, Gallacher JE, Sweetnam PM and Elwood PC: Traffic noise and cardiovascular risk: the Caerphilly and Speedwell studies, third phase—10-year follow up. *Arch Environ Health* 54, 210–216 (1999)
- Davies HW, Teschke K, Kennedy SM, Hodgson MR, Hertzman C and Demers PA: Occupational exposure to noise and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology* 16, 25–32 (2005)
- van Kempen EE, Kruize H, Boshuizen HC, Ameling CB, Staatsen BA and de Hollander AE: The association between noise exposure and blood pressure and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 110, 307–317 (2002)
- Kelsey RM, Blascovich J, Tomaka J, Leitten CL, Schneider TR and Wiens S: Cardiovascular reactivity and adaptation to recurrent psychological stress: effects of prior task exposure. *Psychophysiology* 36, 818–831 (1999)
- Moberg E, Kollind M, Lins PE and Adamson U: Acute mental stress impairs insulin sensitivity in IDDM patients. *Diabetologia* 37, 247–251 (1994)
- Grignani G, Pacchiarini L, Zucchella M, Tacconi F, Canevari A, Soffiantino F and Tavazzi L: Effect of mental stress on platelet function in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Haemostasis* 22, 138–146 (1992)
- Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, O'Connor G, Betteridge J, Klein N, Steptoe A and Deanfield JE: Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 102, 2473–2478 (2000)
- Truelsen T, Nielsen N, Boysen G and Gronbaek M: Self-reported stress and risk of stroke: the Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 34, 856–862 (2003)
- Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Tanabe N, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Wada Y, Ishibashi T, Suzuki H, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A and Ohno Y: Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study). *Circulation* 106, 1229–1236 (2002)
- Ohlin B, Nilsson PM, Nilsson JA and Berglund G: Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 25, 867–873 (2004)
- Franke WD, Ramey SL and Shelley MC 2nd: Relationship between cardiovascular disease morbidity, risk factors, and stress in a law enforcement cohort. *J Occup Environ Med* 44, 1182–1189 (2002)
- May M, McCarron P, Stansfeld S, Ben-Shlomo Y, Gallacher J, Yarnell J, Davey Smith G, Elwood P and Ebrahim S: Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly Study. *Stroke* 33, 7–12 (2002)
- Harmesen P, Rosengren A, Tsipogianni A and Wilhelmsen L: Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke* 21, 223–229 (1990)
- Greenwood DC, Muir KR, Packham CJ and Madeley RJ: Coronary heart disease: a review of the role of psychosocial stress and social support. *J Public Health Med* 18, 221–231 (1996)
- Ohno Y and Tamakoshi A: Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk sponsored by monbusho (JACC study). *J Epidemiol* 11, 144–150 (2001)
- Tamakoshi A, Toshimura T, Inaba Y, Ito Y, Watanabe Y, Fukuda K and Iso H: Profile of JACC Study. *J*

- Epidemiol 15, S4–S8 (2005)
- 20) Cox DR, Oakes D. *Analysis of Survival Data*. New York: Chapman and Hall, 1984.
 - 21) Hosmer JD, Lemeshow S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data*. New York: John Wiley & Sons Inc., 1999.
 - 22) SAS Institute Inc. *SAS/STAT User's Guide*, Release 6.03. Cary, North Carolina: SAS Institute Inc., 1988.
 - 23) Palatini P and Julius S: Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 15, 3–17 (1997)
 - 24) Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, Doi M, Iso H, Sato S, Kitamura A, Iida M, Konishi M, Nakanishi N, Terao A, Naito Y and Kojima S: Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 79, 503–515 (1989)
 - 25) Fredrikson M and Matthews KA: Cardiovascular responses to behavioral stress and hypertension: a meta-analytic review. *Ann Behav Med* 12, 30–39 (1990)
 - 26) Fredrikson M, Blumenthal JA, Evans DD, Sherwood A and Light KC: Cardiovascular responses in the laboratory and in the natural environment: is blood pressure reactivity to laboratory-induced mental stress related to ambulatory blood pressure during everyday life? *J Psychosom Res* 33, 753–762 (1989)
 - 27) Fredrikson M, Dimberg U, Frisk-Holmberg M and Strom G: Haemodynamic and electrodermal correlates of psychogenic stimuli in hypertensive and normotensive subjects. *Biol Psychol* 15, 63–73 (1982)
 - 28) Tsai PS, Yucha CB, Nichols WW and Yarandi H: Hemodynamics and arterial properties in response to mental stress in individuals with mild hypertension. *Psychosom Med* 65, 613–619 (2003)
 - 29) Tuomisto MT: Intra-arterial blood pressure and heart rate reactivity to behavioral stress in normotensive, borderline, and mild hypertensive men. *Health Psychol* 16, 554–565 (1997)
 - 30) Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, O'Connor CM, Morris JJ and Krantz DS: Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 277, 1521–1526 (1997)
 - 31) Berkman L, Kawachi I. *Social Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 2000.
 - 32) Marmot M, Wilkinson R. *Social Determinants of Health*. New York: Oxford University Press, 1999.
 - 33) Health Council of the Netherlands. *Public health impact of large airports*. Report No.1999/14E. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1999.
 - 34) Iso H, Jacobs DR Jr and Goldman L: Accuracy of death certificate diagnosis of intracranial hemorrhage and nonhemorrhagic stroke. *The Minnesota Heart Survey*. *Am J Epidemiol* 132, 993–998 (1990)
 - 35) Sankai T, Miyagaki T, Iso H, Shimamoto T, Iida M, Tanigaki M, Naito Y, Sato S, Kiyama M and Kitamura A: A population-based study of the proportion by type of stroke determined by computed tomography scan. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 38, 901–909 (1991) (in Japanese)

平成19年度 厚生科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業
分担研究報告書

2. 家庭血圧に基づいたメタボリックシンドローム診断の有用性
ならびにウエスト周囲径基準値に関する検討-大迫研究-

分担研究者 今井 潤 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座臨床薬学分野・教授

研究要旨:

メタボリックシンドローム (MS) の診断には健(検)診・外来における血圧である随時血圧 (CBP) が用いられているが、CBP より脳心血管疾患の予後予測能に優れた家庭血圧 (HBP) を用いることで、MS 有病者を一層的確に捉え得る可能性がある。一方、MS 診断基準に用いられるウエスト周囲径基準値に対しては種々の異論があり、また body mass index (BMI) と比較した場合の有用性も明らかでない。そこで、MS 診断基準における HBP の有用性ならびに適切な肥満指標とその基準値について検討した。

岩手県花巻市大迫町の一般地域住民で、HBP を測定し、経口ブドウ糖負荷試験に参加した 395 名を解析対象とした。まず MS におけるウエスト周囲径ならびに BMI の適切な基準値について検討を行った。ウエスト周囲径以外の日本の MS 診断基準項目である、血圧高値、脂質異常、高血糖の 3 項目のうち、2 項目以上を有するか否かをゴールドスタンダードとし、ウエスト周囲径ならびに BMI に関する受信者動作特性 (ROC) 分析を実施した。続いて、本検討で得られたウエスト周囲径の適切なカットオフ値を必須項目とした上で、血圧基準を除く 2 項目 (脂質異常、高血糖) のうち 1 項目以上を有するか否かをゴールドスタンダードとして、CBP および HBP に関する多重ロジスティック回帰分析を実施し、HBP の MS 診断基準としての有用性について検討した。

ROC 分析の結果、ウエスト周囲径と BMI の ROC 曲線下面積に有意差はみられなかった。ウエスト周囲径の MS 診断に最適なカットオフ値は、男性 87 cm、女性 80 cm であり、BMI の最適なカットオフ値は男女ともに $24 - 25 \text{ kg/m}^2$ であった。血圧値 1 標準偏差上昇ごとのリスク集積 (血圧基準以外) のオッズ比は、CBP・HBP を同時にモデルに投入した場合、収縮期・拡張期ともに HBP のみ有意 (収縮期 1.86; 95%信頼区間 1.29-2.66, 拡張期 1.97; 95%信頼区間 1.37-2.85) であった。

日本人女性におけるウエスト周囲径基準値は、日本版 MS 診断基準 (90cm) に比べ、より小さい値が適当であることが示唆された。また、MS 有病者を一層的確に捉えるためには、CBP の代わりに HBP を MS 診断基準に用いることが有用と考えられた。

研究協力者

大久保孝義 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・准教授
浅山 敬 東北大学大学院薬学研究科 21 世紀 COE プログラム” CRESCENDO” ・COE フェロー
目時弘仁 東北大学大学院医学系研究科発生発達医学講座遺伝病学分野・日本学術振興会特別研究員

A. 研究目的

近年、わが国では急速な人口の高齢化や食生活の欧米化に伴い、脳心血管疾患の患者数が増加している。一方で、血圧高値、脂質代謝異常、糖代謝異常などの脳心血管疾患のリスク因子が複数合併した病態であるメタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome) が注目されている。この病態の概念が生まれた背景として、Reaven の“シンドローム X” (1988 年) を始め、Kaplan の“死の四重奏” (1989 年)、DeFronzo らの“インスリン抵抗性症候群” (1991 年)、松澤らの“内臓脂肪症候群” (1994 年) などがあり、いずれも脳心血管疾患発症のハイリスクな病態、すなわちマルチプルリスクファクター症候群として提唱されたものである。しかしながら、これらの意義に関しては様々な議論があり、これらを統一する目的で 1999 年に WHO が“メタボリックシンドローム”という新たな定義を提唱した。本定義では、インスリン抵抗性を必須項目としており、肥満指標として body mass index (BMI) または、ウエスト周囲径をヒップ周囲径で除した値を用いている。2001 年には米国コレステロール教育プログラム・第 3 成人治療委員会 (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report: NCEP-ATPIII) もメタボリックシンドローム診断基準を発表した。本基準はウエスト周囲径により評価される腹部肥満を重要な病態と捉えながらも、必須項目を設けず、腹部肥満を含む 5 項目のうち 3 項目以上満たすこととしている。

その後、これらのメタボリックシンドローム診断基準における肥満指標に、人種差が存在する可能性が指摘されてきた。とりわけ、アジアにおいては、ヨーロッパに比較して低い肥満度であっても糖尿病発症の危険性が高いことが報告されている。これらを踏まえ、2005 年、ATPIII と WHO の同意を得た新しいメタボリックシンドローム診断基準が国際糖尿病連盟 (International Diabetes Federation: IDF) より発表された。各構成因子は ATPIII に準じているが、ウエスト周囲径基準値を人種別に設定している。また空腹時血糖基準値が 100 mg/dl 以上と、やや厳しく設定されている。

わが国においても、2005 年に日本内科学会を始めとする 8 学会が合同で、日本人向けメタボリックシンドローム診断基準を定めた。本基準はウエスト周囲径に基づく腹部肥満を必須項目とし、血糖、血圧、脂質の 3 項目のうち 2 項目以上満たす場合にメタボリックシンドロームと診断するものである。肥満指標として用いられているウエスト周囲径の基準値は男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上である。女性の基準値が高く設定されている診断基準は本基準だけであるが、日本の様々なコホート研究より、この女性の基準値は引き下げるべきではないか、との報告が出されてきている。

家庭における自己測定血圧 (家庭血圧) は、健診・外来時の随時血圧に比べ脳心血管疾患の予後予測能が高いこと、再現性が良好であること、白衣効果の排除ができることなどが報告されている。既に日本ではおよそ 3000 万台の家庭血圧計が普及しており、血圧測定は非常に身近なものとなっている。現在のメタボリックシンドローム診断基準には随時血圧が用いられているが、血圧情報として随時血圧の代わりに家庭血圧を用いればより優れ

た基準になることが予測される。しかしながら、家庭血圧のメタボリックシンドローム診断への適用について検討した報告はない。

本研究では、以下の2点を目的とし解析を実施した。

・解析1: メタボリックシンドローム基準に家庭血圧を導入した場合に、肥満指標としてウエスト径とBMIのどちらが適切かを判定するとともに、それぞれの最適なカットオフ値を算出する。

・解析2: 解析1で算出したカットオフ値を用いて、メタボリックシンドローム構成因子の集積に対し、随時血圧と家庭血圧のどちらがより強く関連しているかを明らかにする。

B. 研究方法

1. 対象

大迫研究は1986年に開始された岩手県大迫町(現・花巻市大迫町)の一般地域住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関するコホート研究である。大迫町は盛岡市の南東20 km、仙台市の北100 kmに位置し、北上山地に囲まれた農村である。青壮年層の多くは盛岡市内あるいは同町内の企業に勤務しながら果樹栽培を営む兼業農家に属している。大迫町の人口は6871人(2004年)であり、行政的に内川目、外川目、亀ヶ森、大迫の4地区に分かれている。

我々は、大迫町において、研究開始時より家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。また、近年、糖尿病、メタボリックシンドロームの増加を考慮し、希望者に対し75g経口ブドウ糖負荷試験を実施している。本研究における解析対象者は、糖尿病薬物治療をうけておらず、2000年から2006年の間に経口ブドウ糖負荷試験に参加した395名(男性118名、女性277名)である。

2. 血圧測定

家庭血圧測定は医師と保健師の指導のもと、家庭血圧計(HEM 747IC-N, Omron Healthcare Co., Ltd, Kyoto, Japan)を用いて実施された。家庭血圧値は日本高血圧学会のガイドラインに準じ、朝の1機会の第1回目の測定値を用いた。測定は4週間連日、起床後1時間以内、2分間の座位安静後、排尿後、朝食前、降圧薬服用者は降圧薬服用前に測定を行った。得られた全測定値の平均値を家庭血圧値として解析で扱った(平均測定回数25回、最低3回)。

随時血圧は経口ブドウ糖負荷試験開始前に測定された値を用いた。測定は自動血圧計(HEM-907, Omron Healthcare Co., Ltd, Kyoto, Japan)により、2分間の座位安静後に繰り返し2回実施し、その平均値を随時血圧値として解析で扱った。

3. 身体検査および生化学検査

Body mass index (BMI) は体重及び身長より以下の式を用いて算出した: $BMI = \text{体重} / \text{身長}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$ 。また、ウエスト周囲径は空腹・立位安静時に臍の高さで計測した。

経口ブドウ糖負荷試験時に得られた空腹時採血データより空腹時血糖、空腹時インスリン、トリグリセリド、HDLコレステロール、ヘモグロビンA1c (HbA_{1c}) 値を計測した。イ

ンスリン抵抗性の指標の1つである HOMA 指数 (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance: HOMA-IR) は、空腹時血糖値、および空腹時インスリン値より以下の式を用いて算出した: $\text{HOMA 指数} = \text{空腹時血糖値 (mg/dl)} / \text{空腹時インスリン値 (\mu\text{U/ml})} \times 405$ 。

高血圧・高脂血症および糖尿病の治療・服薬の有無に関するデータは、家庭血圧測定および糖負荷試験の際に行われた問診により得られた。

4. メタボリックシンドロームリスク因子集積の定義

<解析1における“ウエスト周囲径以外のリスク因子集積”の定義>

解析1ではウエスト周囲径の検討を行うため、メタボリックシンドローム基準からウエスト周囲径項目を除外した。即ち、“ウエスト周囲径以外のリスク因子集積”という状態を以下のように定義した。日本人向けメタボリックシンドローム診断基準(日本基準)に加え、先行研究において多用されている NCEP-ATPIII の診断基準(ATPIII 基準)を用いた。

・日本基準に基づくリスク因子集積の定義

-以下の3項目中2項目以上を満たす。

1) 血圧: 随時血圧を用いる場合「収縮期 130 mmHg 以上、かつ/または、拡張期 85 mmHg 以上、かつ/または、降圧薬服用中」、家庭血圧を用いる場合「収縮期 125 mmHg 以上、かつ/または、拡張期 80 mmHg 以上、かつ/または、降圧薬服用中」。

2) 脂質: トリグリセリド 150 mg/dl 以上、かつ/または、HDL コレステロール 40 mg/dl 未満、かつ/または、高脂血症治療薬服用中。

3) 血糖: 空腹時血糖値 110 mg/dl 以上、かつ/または、糖尿病既往歴あり。

・ATPIII 基準に基づくリスク因子集積の定義

-以下の4項目中2項目以上を満たす。

1) 血圧: 随時血圧を用いる場合「収縮期 130 mmHg 以上、かつ/または、拡張期 85 mmHg 以上」、家庭血圧を用いる場合「収縮期 125 mmHg 以上、かつ/または、拡張期 80 mmHg 以上」。

2) トリグリセリド: トリグリセリド 150 mg/dl 以上。

3) HDL コレステロール: 男性 40 mg/dl 未満、女性 50 mg/dl 未満。

4) 血糖: 空腹時血糖値 110 mg/dl 以上。

<解析2における“血圧以外のリスク因子集積”の定義>

解析2では血圧情報の検討を行うため、メタボリックシンドローム基準から血圧項目を除外した。即ち、“血圧以外のリスク因子集積”という状態を以下のように定義した。ウエスト周囲径基準値は解析1で求めた値を用いた。解析1と同様に、日本基準に加え、ATPIII 基準を用いた。

・日本基準に基づくリスク因子集積の定義: 必須項目のウエスト周囲径(解析1で算出した値)に加え、以下の2項目中1項目以上を満たすもの。

1) 脂質: トリグリセリド 150 mg/dl 以上、かつ/または、HDL コレステロール 40 mg/dl 未満、かつ/または、高脂血症治療薬服用中。

2) 血糖：空腹時血糖値 110 mg/dl 以上、かつ/または、糖尿病既往歴あり。

・ ATPIII 基準に基づくリスク因子集積の定義：以下の 4 項目中 2 項目以上満たすもの。

1) ウエスト周囲径（解析 1 で算出した値）。

2) トリグリセリド：トリグリセリド 150 mg/dl 以上。

3) HDL コレステロール：HDL コレステロール 男性：40 mg/dl 未満、女性：50 mg/dl 未満。

4) 血糖：空腹時血糖値 110 mg/dl 以上。

5. 統計解析

対象者基礎特性における男女間の差の検定には Wilcoxon 順位和検定ならびに χ^2 検定を用いた。解析 1 では、先に定義した“ウエスト周囲径以外のリスク因子集積”をゴールドスタンダードとし、ウエスト周囲径・BMI の受信者動作特性 (Receiver Operating Characteristic: ROC) 解析を実施し、ROC 曲線下面積 (Areas Under the ROC Curves: AUC)、ならびに最適なカットオフ値を算出した。AUC は年齢で補正し、95%信頼区間は、ブートストラップ法を用いた 1000 回の復元抽出により算出された 1000 個の AUC の 2.5% 点から 97.5% 点の間をもって定義した。解析 2 では、解析 1 で算出したウエスト周囲径カットオフ値を用いて定義した“血圧以外のリスク因子集積”をゴールドスタンダードとし、随時血圧・家庭血圧の 1SD 上昇毎のオッズ比を多重ロジスティック回帰分析により算出した。補正項目として、性・年齢を用いた。全ての統計解析は SAS version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行われた。数量値は平均値 \pm SD で表し、統計学的有意水準は 5% 未満とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施しており、情報提供者のプライバシーの保護には厳重な注意を払っている。

C. 研究結果

1. 対象者基礎特性

表 1 に対象者の男女別の基礎特性を示す。男性は女性より有意に身長ならびに体重が高値であった。平均のウエスト周囲径は男性 83 cm、女性 77 cm と男性において有意に高値であった。随時血圧は男女間で有意な差は認められなかったが、家庭血圧は収縮期拡張期ともに男性が有意に高値であった。トリグリセリドならびに空腹時血糖値は男性が有意に高値で、HDL コレステロールは女性が有意に高値であった。女性は高脂血症治療薬服用者の割合が有意に高値であった。降圧薬服用者においては、利尿薬を服用している男性の割合が女性より高い傾向を示した。

2. メタボリックシンドローム、リスク因子の頻度

ウエスト周囲径を含めたメタボリックシンドロームならびに各リスク因子の頻度を示す (表 2)。日本基準では、ウエスト周囲径項目を満たす女性の割合が少なく (5.4%)、そ

れに伴って女性のメタボリックシンドローム頻度も極めて低率（1.4%）であった。ATPIII 基準では、男女共にウエスト周囲径項目を満たす割合、ならびにメタボリックシンドローム頻度が低率であった。

3. 解析 1：メタボリックシンドローム診断に適した肥満指標と基準値

表 3 に“ウエスト周囲径以外のリスク因子集積”に対するウエスト径、BMI の ROC 曲線の AUC を示す。男性においては、BMI の AUC がウエスト周囲径の AUC より高い傾向がみられた。一方で、女性においては、ウエスト周囲径の AUC が BMI の AUC より高い傾向がみられた。この傾向は、日本基準に基づく定義・ATPIII 基準に基づく定義、随時血圧をリスク因子として用いた場合・家庭血圧をリスク因子として用いた場合に関わらず認められた。しかしながら、すべての場合においてウエスト周囲径と BMI の AUC の信頼区間は重なっており、両指標に有意差は認められなかった。

したがってカットオフ値はウエスト周囲径と BMI の両方について算出した（表 4）。家庭血圧を用いた“ウエスト周囲径以外のリスク因子集積”を検出する最適なウエスト周囲径カットオフ値は、ROC 解析において感度と特異度の和が最大になる値とした。ウエスト周囲径カットオフ値は男性 87 cm、女性 80 cm、BMI カットオフ値は男女ともに $24 \text{ kg/m}^2 \sim 25 \text{ kg/m}^2$ と算出された。

4. 解析 2：メタボリックシンドローム診断における家庭血圧の有用性

続いて解析 2 として、解析 1 で算出したウエスト周囲径カットオフ値を用いて、“血圧以外のリスク因子集積”に対する随時血圧・家庭血圧 1SD 上昇毎オッズ比を算出した（図 1）。随時血圧収縮期と家庭血圧収縮期、随時血圧拡張期と家庭血圧拡張期をそれぞれ同一のモデルに組み入れ、性・年齢で補正した。日本基準と ATPIII 基準どちらに基づいた定義においても、家庭血圧のみ有意なオッズ比が認められたが、随時血圧は有意ではなかった。また、男女別に年齢で補正したオッズ比は、表 5 に示すように、女性よりも男性で家庭血圧と随時血圧の有用性の差が大きく表れた。

D. 考察

1. ウエスト周囲径カットオフ値

本解析より、メタボリックシンドロームにおける“ウエスト周囲径以外のリスク因子集積”を検出するのに最適なウエスト周囲径カットオフ値は男性 87 cm、女性 80 cm と算出された。特に女性において現行のメタボリックシンドローム診断基準（男性 85 cm、女性 90 cm）と大きな差が認められた。

我々の大迫研究グループでは以前に、端野・壮瞥町研究グループが定めたインスリン抵抗性の基準 HOMA 指数 > 1.73 をゴールドスタンダードとして算出したウエスト周囲径の適切なカットオフ値が、男性 83 cm、女性 75 cm であることを報告した。新発田研究グループは、本研究と同様にメタボリックシンドロームのウエスト周囲径を除いたリスク因子の集積をゴールドスタンダードとして、適切なウエスト周囲径カットオフ値を ROC 解析によ

り男性 85 cm、女性 78 cm とした。端野・壮瞥町研究グループは、CT スキャンにより得られた内臓脂肪面積データを用いて、メタボリックシンドロームのウエスト周囲径を除いたリスク因子の集積をゴールドスタンダードとし、内臓脂肪面積の適切なカットオフ値を男女別に算出した（男性 92 cm²、女性 63 cm²）。さらに内臓脂肪面積とウエスト周囲径の回帰直線より、この内臓脂肪面積カットオフ値に対応するウエスト周囲径を男性 83 cm、女性 78 cm と算出した。MONK 研究グループも、同様の手法で内臓脂肪面積を男女別に算出し（男性 100 cm²、女性 65 cm²）、対応するウエスト周囲径が男性 86 cm、女性 77 cm であると報告した。この端野・壮瞥町研究と MONK 研究グループの報告は、現行の日本人向けメタボリックシンドローム基準が、ウエスト周囲径基準値の根拠を、男女ともに内臓脂肪面積 100 cm² と設定していることへ疑問を呈したものである。

IDF 診断基準において、2005 年の提唱時には、現行の日本のウエスト周囲径基準（男性 85 cm、女性 90 cm）が用いられていたが、翌年 2006 年に男性 90 cm、女性 80 cm に基準値を改めた。久山町研究グループは、この新しい IDF 基準値が心血管疾患の発症を最も強く予測すると報告している。以上のことから、日本のメタボリックシンドローム診断基準の女性のウエスト周囲径基準値の引き下げが必要であることが示唆される。

2. BMI カットオフ値

メタボリックシンドロームにおける“ウエスト周囲径以外のリスク因子集積”を検出するのに最適な BMI カットオフ値は 24 - 25 kg/m² であった。わが国の肥満の基準が BMI 25 kg/m² 以上であることから、本基準値は妥当性を有していると考えられる。同時に BMI と同様の方法で算出したウエスト径カットオフ値も妥当性が高いといえる。

3. ウエスト周囲径と BMI の優劣

本研究の ROC 解析において、“ウエスト周囲径以外のリスク因子集積”に対するウエスト径、BMI の AUC に有意差は見られなかった。ウエスト周囲径が BMI よりもメタボリックシンドローム診断に適しているという報告や、中国人において BMI に加えウエスト周囲径を用いることでより精緻な脳心血管疾患リスクの評価ができるという報告がある。しかし一方で、ウエスト周囲径の脳心血管疾患予後予測能に関して述べた報告は少ないが、BMI は既に脳心血管疾患の予後予測能を有していることが明らかにされている。ウエスト周囲径の予後予測能について、今後の研究が待たれる。

表 1. 対象者の男女別基礎特性

	男性 (n = 118)	女性 (n = 277)	P
年齢 (歳)	63.6±8.5	63.4±9.1	0.8
身長 (cm)	163.1±6.3	150.0±6.1	< 0.001
体重 (kg)	64.1±10.7	52.7±8.2	< 0.001
BMI (kg/m ²)	24.0±3.1	23.4±3.1	0.07
ウエスト周囲径 (cm)	83.4±8.9	76.6±8.9	< 0.001
ヒップ周囲径 (cm)	93.4±5.6	92.5±6.4	0.2
収縮期 CBP (mmHg)	136±18	132±19	0.09
拡張期 CBP (mmHg)	79±11	77±13	0.2
収縮期 HBP (mmHg)	135±16	125±16	< 0.001
拡張期 HBP (mmHg)	80±9	74±9	< 0.001
トリグリセリド (mg/dL)	109.9±59.8	94.3±60.1	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	55.7±15.5	63.0±13.9	< 0.001
空腹時血糖 (mg/dL)	96.4±11.8	93.6±10.3	0.007
HbA _{1c} (%)	5.20±0.45	5.22±0.35	0.3
HOMA 指数	1.62±2.31	1.32±0.85	0.7
降圧薬服用中, %	30.5	24.9	0.2
降圧薬服用者の中で 利尿薬服用中, %	12.9	1.8	0.05
高脂血症治療薬服用中, %	0.9	6.1	0.02

すべての値は平均値±SD、または%で示した。

略語; BMI: body mass index, CBP: casual-screening blood pressure, HBP: self-measured blood pressure at home, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, HbA_{1c}: hemoglobin A_{1c}, HOMA: homeostasis model assessment.

表 2. メタボリックシンドロームリスク因子の頻度

メタボリックシンドロームリスク因子	男性、%	女性、%
<u>日本基準</u>		
ウエスト周囲径: 男性 ≥ 85 cm、女性 ≥ 90 cm	45.8	5.4
収縮期 CBP ≥ 130 mmHg かつ/または 拡張期 CBP ≥ 85 mmHg かつ/または降圧薬服用中	72.9	61.4
トリグリセリド ≥ 150 mg/dL かつ/または HDL-C < 40 mg/dL かつ/または高脂血症治療薬服用中	22.0	18.1
空腹時血糖 ≥ 110 mg/dL かつ/または糖尿病の既往	11.0	8.3
メタボリックシンドローム (日本基準)	17.8	1.4
収縮期 HBP ≥ 125 mmHg かつ/または 拡張期 HBP ≥ 80 mmHg かつ/または降圧薬服用中	75.4	58.1
<u>NCEP-ATPIII 基準</u>		
ウエスト周囲径: 男性 ≥ 102 cm、女性 ≥ 88 cm	2.5	9.8
収縮期 CBP ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期 CBP ≥ 85 mmHg	70.3	57.4
トリグリセリド ≥ 150 mg/dL	16.1	10.8
HDL-C: 男性 < 40 mg/dL、女性 < 50 mg/dL	6.8	15.2
空腹時血糖 ≥ 110 mg/dL	11.0	6.9
メタボリックシンドローム (ATP III 基準)	5.9	7.9
収縮期 HBP ≥ 125 mmHg かつ/または拡張期 HBP ≥ 80 mmHg	71.2	53.1

略語; CBP: casual-screening blood pressure, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, HBP: self-measured blood pressure at home, ATPIII: The Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.

表 3. “ウエスト周囲径以外のリスク因子集積”に対する肥満指標の AUC

		AUC (95%信頼区間)	
		ウエスト周囲径	BMI
男性	<u>日本基準</u>		
	CBP を用いた場合	0.743 (0.636-0.850)	0.798 (0.699-0.886)
	HBP を用いた場合	0.749 (0.649-0.842)	0.798 (0.702-0.886)
	<u>ATP III 基準</u>		
	CBP を用いた場合	0.736 (0.627-0.839)	0.798 (0.706-0.878)
	HBP を用いた場合	0.768 (0.657-0.860)	0.829 (0.740-0.905)
女性	<u>日本基準</u>		
	CBP を用いた場合	0.674 (0.603-0.748)	0.612 (0.523-0.699)
	HBP を用いた場合	0.672 (0.597-0.750)	0.594 (0.511-0.683)
	<u>ATPIII 基準</u>		
	CBP を用いた場合	0.685 (0.611-0.763)	0.682 (0.602-0.755)
	HBP を用いた場合	0.707 (0.631-0.779)	0.656 (0.573-0.732)

すべての AUC は年齢で補正した値を示した。

略語; AUC: areas under the receiver operating characteristic (ROC) curves, HBP: self-measured blood pressure at home, CBP: casual-screening blood pressure, ATPIII: The Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.

表 4. “ウエスト周囲径以外のリスク因子集積”の検出に最適な、肥満指標のカットオフ値

		カットオフ値	感度	特異度
ウエスト周囲径、男性	日本基準	87.0	0.625	0.750
	ATPIII 基準	86.5	0.690	0.742
ウエスト周囲径、女性	日本基準	80.0	0.490	0.668
	ATPIII 基準	80.0	0.611	0.700
BMI、男性	日本基準	24.0	0.844	0.614
	ATPIII 基準	24.0	0.897	0.618
BMI、女性	日本基準	24.0	0.529	0.633
	ATPIII 基準	25.0	0.519	0.731

略語; BMI: body mass index, ATP III: The Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.

*最適なカットオフ値は、ROC 曲線において感度と特異度の和が最大になる点より求めた。

表 5. 男女別の“血圧以外のリスク因子集積”に対する、血圧 1SD 上昇毎オッズ比

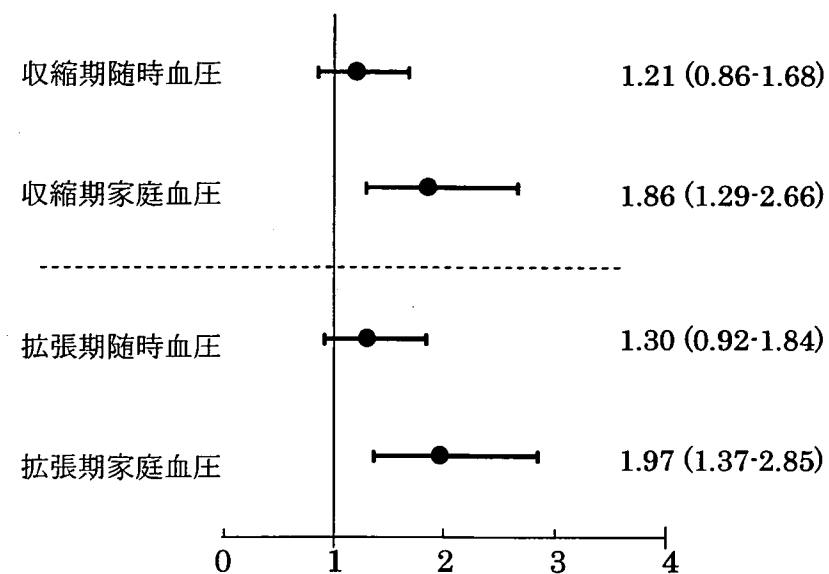
		オッズ比 (95%信頼区間)	
		男性	女性
日本基準	収縮期 CBP	0.918 (0.478-1.698)	1.461 (0.967-2.222)
	収縮期 HBP	2.450 (1.330-4.884)	1.417 (0.924-2.202)
	拡張期 CBP	0.921 (0.489-1.685)	1.591 (1.033-2.499)
	拡張期 HBP	2.713 (1.453-5.584)	1.492 (0.973-2.316)
ATPIII 基準	収縮期 CBP	0.976 (0.517-1.783)	1.431 (0.995-2.071)
	収縮期 HBP	2.171 (1.199-4.203)	1.374 (0.943-2.025)
	拡張期 CBP	1.041 (0.569-1.863)	1.402 (0.960-2.072)
	拡張期 HBP	2.221 (1.233-4.337)	1.566 (1.073-2.314)

すべてのオッズ比は年齢で補正した値を示した。

略語; CBP: casual-screening blood pressure, HBP: self-measured blood pressure at home, ATP III: The Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.

図 1. “血圧以外のリスク因子集積”に対する、随時血圧・家庭血圧 1SD 上昇毎オッズ比

日本基準



ATPIII 基準

