

Fig. 1. Representative MDCT images used for determination of visceral fat area and subcutaneous fat area. CT slices at the level of the umbilicus were used for the determination of areas. VFA, visceral fat area; SFA, subcutaneous fat area. Upper: a case of visceral obesity; Lower: a non-obese case.

require the presence of visceral obesity (defined as a waist measurement of ≥ 85 cm in males or ≥ 90 cm in females) and two or more of the following minor abnormalities; 1) glucose intolerance (fasting blood glucose ≥ 110 mg/dl) or taking medication for diabetes, 2) serum triglyceride ≥ 150 mg/dl, 3) HDL cholesterol < 40 mg/dl in either males and females, and 4) blood pressure $\geq 130/85$ mmHg. Cases of severe congestive heart failure (NYHA IV), ascites, malignant tumor, thyroidal disease, and the other emaciating disorders were excluded from the study to prevent entry bias. General obesity was determined as body mass index (BMI) $\geq 25\%$, following the criteria of the Japanese Society of Obesity (12). ASCD in this study included coronary artery disease, cerebrovascular disease, aortic atherosclerotic disease, and atherosclerotic valvular heart disease. The subclinical forms of atherosclerosis, such as thickening of the intima in the carotid artery, were not examined and not included in ASCD in this study.

Determination of Visceral and Subcutaneous Fat Areas by MDCT

All of the MDCT images were obtained either by Aquilion 4DAS (Toshiba Inc., Tokyo, Japan) or Light Speed Ultra 8DAS (General Electric Japan Co., Tokyo, Japan) with a minimal slice width of 5–7 mm. Data were stored on visual servers and retrospectively analyzed using commercially supplied software without information regarding patients' cardiovascular and biochemical parameters. The fat areas in each

subject were determined from an image at the level of the umbilicus (Fig. 1) with Virtual Place (AZE Inc., Tokyo, Japan). Subcutaneous fat was defined as the extraperitoneal fat between skin and muscle, with attenuation ranging from -150 to -50 Hounsfield units. The intraperitoneal part with the same density as the subcutaneous fat layer was defined as visceral fat. The visceral fat area (VFA) and subcutaneous fat area (SFA) were determined by automatic planimetry.

Determination of AC

AC on CT (AC_{CT}) was determined in all subjects from CT images at the umbilical level using a mobile caliper. In 80 randomly selected subjects (37 males and 43 females), abdominal circumference (AC_M) was also measured with an anthropometric tape to confirm its correlation with AC_{CT} .

Statistical Analysis

All numeric variables are expressed as the means \pm SD. Differences in the incidences between groups were tested by the χ^2 test. Comparison of group mean data was performed by one-way analysis of variance (ANOVA) and Bonferroni's post hoc test. The correlation between two values was evaluated by linear and exponential regression analyses. Difference between regression lines was examined by analysis of covariance. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. ROC analysis was performed to determine cutoff

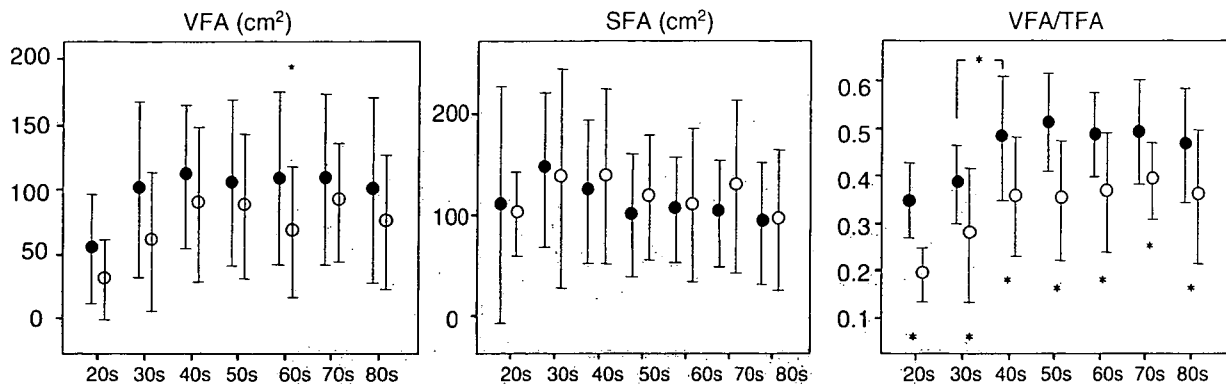


Fig. 2. Age-related difference in the levels of visceral and subcutaneous fat accumulation. VFA, visceral fat area; SFA, subcutaneous fat area; VFA/TFA, ratio of VFA to total fat areas (VFA+SFA). Closed circles and open circles indicate the data for males and females, respectively. * $p < 0.05$ vs. males.

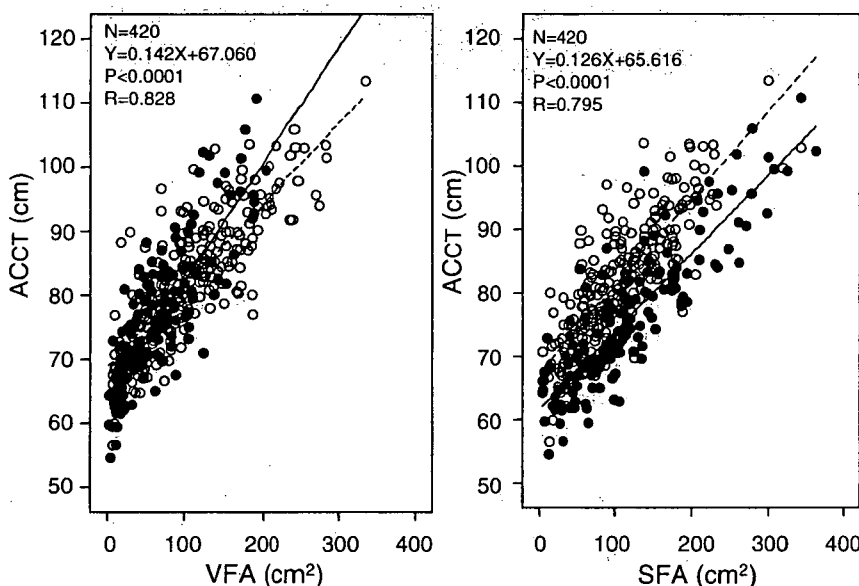


Fig. 3. Correlation between abdominal circumference (AC_{CT}) and accumulation of visceral (VFA) and subcutaneous fat (SFA). Open circles and closed circles indicate the data for males and females, respectively. There was no significant difference in the regression lines for the AC_{CT} -VFA relationships between males (broken line) and females (solid line). However, the regression line for the AC_{CT} -SFA relationship was shifted upwards in females compared with males.

points of VFA yielding the maximum sensitivity and specificity for predicting metabolic syndrome and ASCD.

Results

Characteristics of Subjects

As shown in Table 1, we enrolled 420 patients aged 62 ± 15 years old (age range, 14–92 years). The age and incidences of risk factors, except for hyperuricemia and smoking, were comparable in the male and female subjects. Of the 420 patients, 180 (42.9%) had ASCD, and the incidence of coro-

nary artery disease tended to be higher in males than in females, though the difference was not statistically significant. The percentages of subjects on pharmacological treatments for hypertension, hyperlipidemia and diabetes were 57%, 26% and 19%, respectively.

Visceral and Subcutaneous Fat Deposition in Age Subgroups

Figure 2 shows the levels of VFA and SFA and ratio of VFA to total fat area (TFA; $TFA = VFA + SFA$) in each age group. There was a trend for lower VFA and higher SFA in subjects

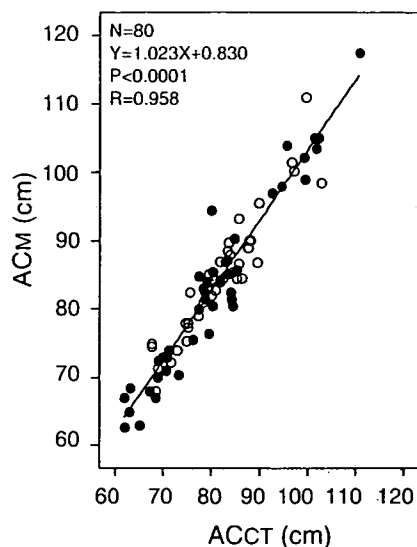


Fig. 4. Correlation between MDCT-determined abdominal circumference (AC_{CT}) and abdominal circumference measured by anthropometric tapes (AC_M). Open circles and closed circles indicate the data for males and females, respectively.

in their 20s. The VFA-to-TFA ratio was lower in subjects in their 20s and 30s, and this ratio was consistently lower in females than in males regardless of age. These findings suggest that an increase in visceral fat deposition occurs in the 40s and that the preference of fat deposition for the visceral compartment is more predominant in males than in females.

Relationship between Fat Deposition and AC

Both VFA and SFA correlated with AC_{CT} in both male and female subjects (Fig. 3): $AC_{CT} = 0.142 \times VFA + 67.060$, $r = 0.828$, $p < 0.0001$, $AC_{CT} = 0.126 \times SFA + 65.616$, $r = 0.795$, $p < 0.0001$. The regression line for the relationship between VFA and AC_{CT} did not differ between males and females ($Y = 0.128X + 68.517$ vs. $Y = 0.182X + 64.536$). As expected, TFA was strongly correlated with AC_{CT} ($r = 0.815$ in males and 0.919 in females), whereas there was no significant correlation between AC_{CT} and VFA-to-SFA ratio in either gender. However, the regression line for the SFA- AC_{CT} relationship was significantly shifted upwards in females compared with that in males ($Y = 0.139X + 67.076$ vs. $Y = 0.123X + 61.594$, $p < 0.05$ by analysis of co-variance), indicating a larger contribution of SFA to AC_{CT} in females. Since directly measured AC_M is currently used for diagnosis of visceral obesity in the criteria of metabolic syndrome, we examined the relationship between AC_{CT} and AC_M in 80 randomly selected subjects. There was a tight correlation between AC_{CT} and AC_M , as shown in Fig. 4. The regression equation for the AC_M - AC_{CT} relationship ($Y = 1.023X + 0.830$) suggests that the difference between AC_{CT} and AC_M is only a few percent

on average.

Cutoff Points of VFA and AC_M for Prediction of Metabolic Syndrome and ASCD

Since VFA is a more direct measure of visceral obesity than AC_M , we used ROC analysis to detect VFA cutoff points to predict the presence of two or more components of metabolic syndrome (Fig. 5A). Although the areas under the curves (AUC) were not large, indicating that the results had limited accuracy, the VFA values of 92 cm^2 in males and 63 cm^2 in females predicted the presence of metabolic syndrome with sensitivities of 0.612 and 0.673 and specificities of 0.507 and 0.608 , respectively. The exclusion of subjects on antidiabetic medications ($n = 81$) from the ROC analysis did not markedly change the VFA cutoffs for predicting two or more metabolic syndrome components (97 cm^2 in males and 55 cm^2 in females).

As another method to assess the clustering of components of metabolic syndrome with increase in VFA, we also calculated the odds ratio for the presence of two or more metabolic syndrome components (except for visceral obesity) at each level of VFA. As shown in Fig. 6, the VFA cutoff giving the highest odds ratio of metabolic syndrome was 94 cm^2 in males and 74 cm^2 in females, which was consistent with the results of ROC analysis (Fig. 5). Figure 5B shows the results of ROC analysis for prediction of ASCD by VFA. At a VFA cutoff of 97.5 cm^2 in males, the sensitivity and the specificity were 0.612 and 0.504 , respectively, and at a VFA cutoff of 74.6 cm^2 in females, the sensitivity and specificity were 0.602 and 0.526 , respectively. These VFA cutoff values correspond to AC_M values of 84 cm in males and 80 cm in females.

We also performed ROC analysis using SFA and TFA to predict two or more components of metabolic syndrome. However, the AUC was smaller in the ROC using SFA or TFA than in the ROC using VFA (data not shown), supporting the notion that VFA is better than SFA or TFA as an index for diagnosis of metabolic syndrome.

Discussion

In the present study, we first characterized VFA, a direct index of visceral obesity, and its relationship with an indirect but easily used index of visceral obesity, AC_M . Using VFA as a basic tool, we reassessed the cutoff level of AC_M for diagnosis of visceral obesity relevant to metabolic syndrome in Japanese. The results of ROC analysis indicate cutoff levels of 92 cm^2 in males and 63 cm^2 in females, which correspond to AC_M values of 83 cm in males and 78 cm in females. This male AC_M cutoff is almost the same as the current cutoff level (85 cm), but the female AC_M cutoff was considerably smaller than the current Japanese criterion (90 cm). The validity of the new AC_M cutoff level for females needs to be further examined using larger numbers of subjects.

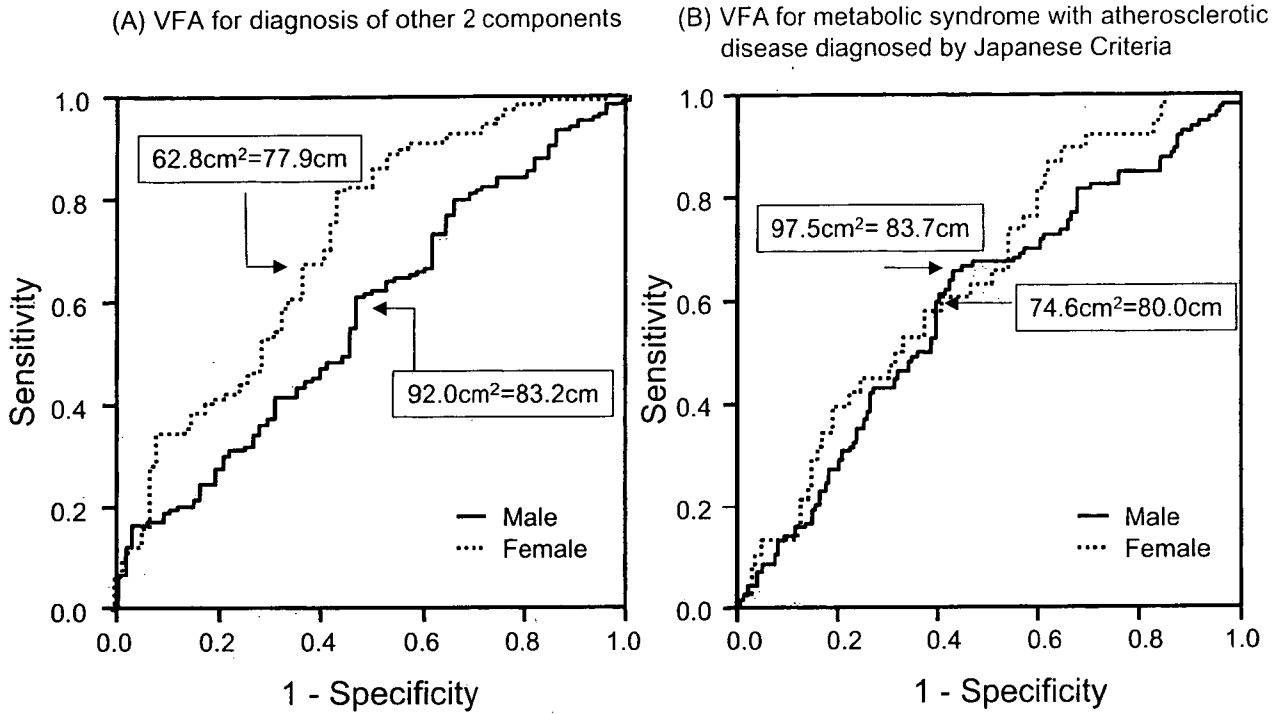


Fig. 5. Receiver operating characteristic (ROC) analysis of VFA to predict the presence of two or more components of metabolic syndrome and ASCD. Solid lines and broken lines depict the ROC curves for males and females, respectively.

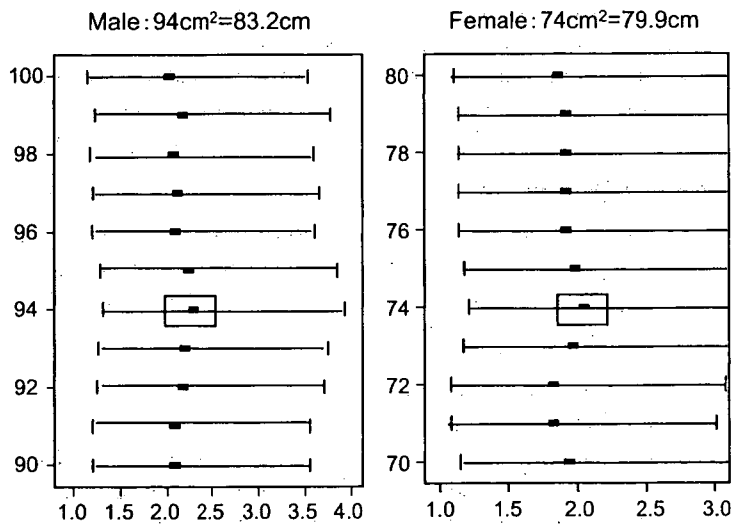


Fig. 6. Odds ratio for the presence of two or more components of metabolic syndrome at each level of VFA. An odds ratio was calculated for every cm^2 of VFA and is presented along with the confidential interval. The highest odds ratio was given by a VFA of 94 cm^2 in males and by a VFA of 74 cm^2 in females.

Definition of Visceral Obesity as a Component of Metabolic Syndrome in Japanese

In both the latest criteria by IDF (8) and the Japanese criteria (9), visceral obesity is a requisite factor in metabolic syndrome. The cutoff levels of AC_M in the Japanese criteria (*i.e.*,

85 cm in males and 90 cm in females) were defined as the values that correspond to VFA of 100 cm^2 in abdominal CT in each gender. The rationale for this level of VFA was the association of VFA larger than 100 cm^2 with more than one obesity-related disease (*i.e.*, hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension) in the pooled data from both males and

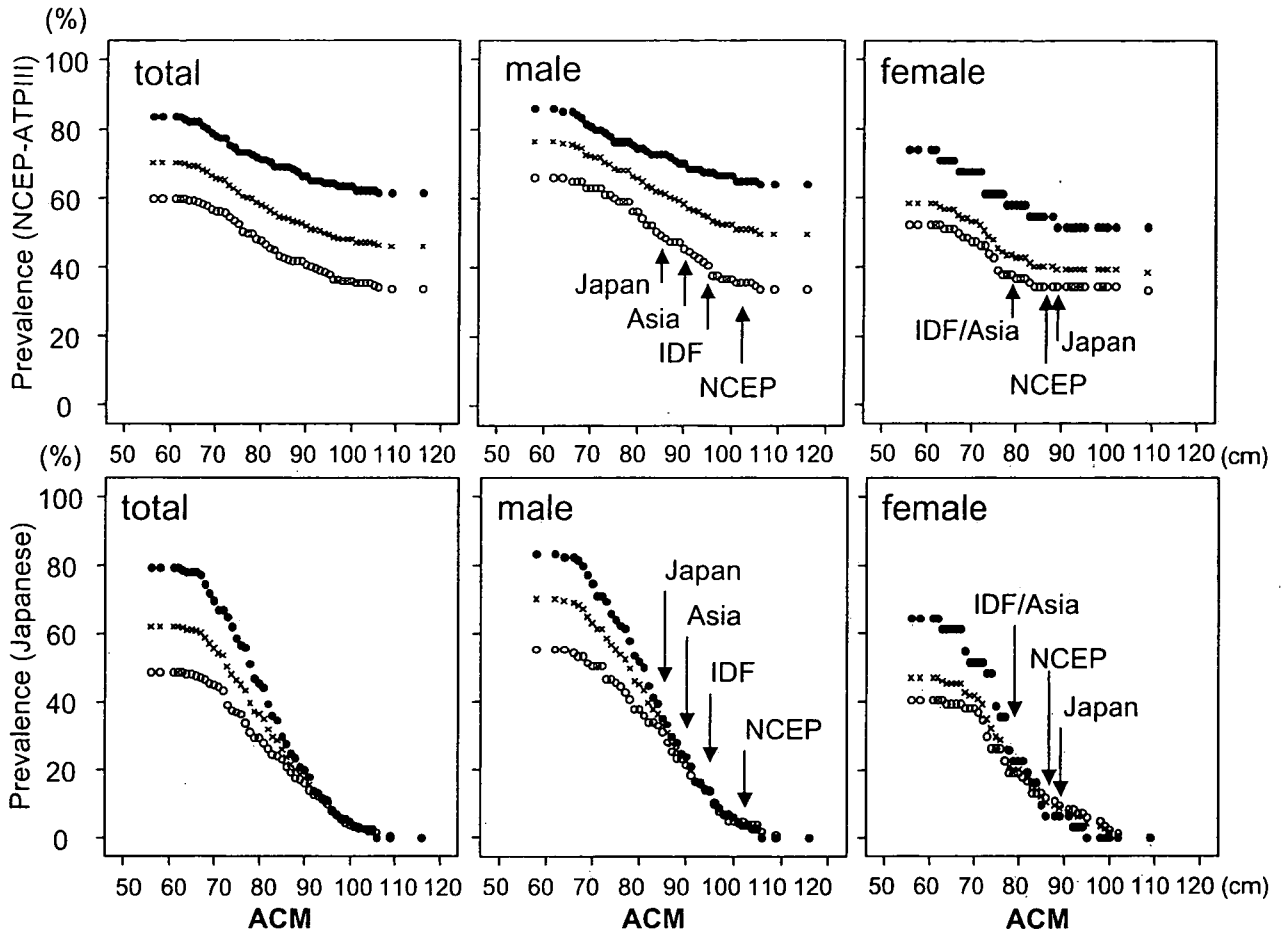


Fig. 7. Relationship between the cutoff level of abdominal circumference and prevalence of metabolic syndrome. Upper: NCEP-ATP III–defined metabolic syndrome; Lower: metabolic syndrome defined by the current Japanese criteria. Open circles, closed circles and cross symbols represent relationships in subjects without ASCD, those with ASCD and all subjects, respectively.

females. However, it has not been confirmed that the relationship between the level of VFA and the number of associated obesity-related diseases is quantitatively the same in both genders. Actually, a gender difference in the association of visceral fat accumulation with the other components of metabolic syndrome was recently reported by Miyawaki *et al.* (13) and was confirmed in the present study as well (Fig. 5). Miyawaki *et al.* (13) analyzed data from 3,574 Japanese subjects aged 40–59 years obtained during health examinations. The sensitivity and the specificity of VFA cutoff to predict metabolic syndrome were 0.72 and 0.55 at 95 cm² and 0.67 and 0.60 at 100 cm² in males, and the values in females were 0.73 and 0.70 at 65 cm² and 0.66 and 0.74 at 70 cm². These gender-dependent VFA cutoff levels are similar to those obtained in the present study (Fig. 5), indicating the need to define a VFA cutoff for each gender.

AC_M is a less accurate measure of visceral obesity than is VFA, but it is easier to use for screening of metabolic syndrome. Based on the VFA cutoff level for predicting meta-

bolic syndrome in each gender and the regression equation for the VFA-AC_M relationship (Fig. 3), the AC_M cutoff levels for males and females were calculated in the present study to be 83 cm and 78 cm, respectively. Miyawaki *et al.* (13) calculated AC_M cutoff levels for males and females of 86 cm and 77 cm, respectively, based on their VFA cutoff levels of 100 cm² in males and 65 cm² in females. Although VFA was not determined in their study, Hara *et al.* (14) recently applied the waist circumference data for 692 subjects (age: 30–80 years) who had undergone annual health examinations to ROC analysis to determine the AC_M cutoff for diagnosis of metabolic syndrome. They found that the cutoff levels of AC_M yielding maximum sensitivity and specificity were 85 cm for males and 78 cm for females. The difference was partly due to the fact that they measured waist circumference at the mid-level between the lowest rib and the iliac crest, and that measurement in females is a few centimeters longer than AC_M (at the umbilicus level). Thus, Hara *et al.* (14) also estimated AC_M cutoff levels for males and females of ~85 cm and ~80 cm,

respectively. Taken together, the results of these two recent studies (13, 14) and the results of the present study on Japanese subjects support the notion that the appropriate AC_M cutoff level for diagnosis of metabolic syndrome in Japanese females is 78–80 cm.

Prevalence of Metabolic Syndrome and Cutoff Level for Diagnosis of Visceral Obesity

To illustrate the effect of change in the cutoff level of visceral obesity on the prevalence of metabolic syndrome, we plotted the calculated prevalence of metabolic syndrome in the subjects for a range of AC_M cutoff levels (Fig. 7). The prevalence of NCEP-ATP III–defined metabolic syndrome was less sensitive to change in the AC_M cutoff level than was the prevalence of metabolic syndrome defined by the Japanese criteria, since visceral obesity is not a requisite in the former criteria. As shown in Fig. 7, the prevalences of NCEP-ATP III–defined metabolic syndrome in males were 51.0%, 59.2% and 62.0% for AC_M cutoff levels of 102 cm (NCEP-ATP III), 90 cm (IDF for Asians), and 85 cm (Japanese criteria). The prevalences were reduced to 35.9%, 47.6% and 50.5% when they were calculated for subjects without ASCD. The prevalences in females were 40.5%, 43.9% and 39.6% for AC_M cutoff levels of 88 cm (NCEP-ATP III), 80 cm (IDF for Asians) and 90 cm (Japanese criteria), respectively, and these values were reduced to 34.4%, 38.0% and 34.4%, respectively, when calculated for subjects without ASCD. In contrast, the prevalence of metabolic syndrome defined by the Japanese criteria is strongly dependent on AC_M cutoff levels: male AC_M cutoff levels of 102, 94, 90, and 85 cm give prevalences of metabolic syndrome of 4.6%, 16.0%, 23.8%, and 36.2%, and female AC_M cutoff levels of 88, 80, 90 and 78 cm give prevalences of 10.3%, 19.8%, 8.6% and 25.8%, respectively. Thus, the use of an AC_M cutoff level of 78 cm, which is suggested by the present results, triples the prevalence of metabolic syndrome in the present subjects.

In the recent Tanno-Soubetsu Study (15), the prevalence of metabolic syndrome as defined by the modified NCEP-ATP III criteria (AC_M cutoff=85 cm) was 25.3% in 808 males undergoing health examinations, and their incidence of cardiovascular events was almost two-fold higher than that in subjects without metabolic syndrome (11.7% vs. 6.7%) during a 6-year follow up. The prevalence of metabolic syndrome in the present male subjects was approximately two-fold higher than that in the male subjects in the Tanno-Sobetsu Study, but this is likely to be due to selection bias in the present study. First, the subjects in the present study were older by 3 years (63 ± 14 years old vs. 60 ± 12 years old) and preferred in-hospital examination for ASCD and/or known coronary risks. Second, the proportion of subjects with ASCD was higher in this study than in the epidemiological studies. Nevertheless, the present study suggested that the prevalence

of metabolic syndrome is lower in females than in males even when an AC_M cutoff of 78–80 cm was used for females. Whether metabolic syndrome in females has the impact on the cardiovascular events that it has in males will need to be investigated in large cohort studies.

Cutoff Level for Visceral Obesity and ASCD

Recent studies have shown that metabolic syndrome is associated with endothelial dysfunction (16), a hallmark of early atherosclerotic change, calcification of the coronary artery (17, 18), and subclinical atherosclerosis of the carotid artery (19, 20). On the other hand, obesity *per se* is an established risk factor of ASCD. Thus, we postulated that the AC_M cutoff to predict ASCD might be larger than that to predict metabolic syndrome, which consists of clustered minor risk factors. However, the AC_M cutoff level to predict metabolic syndrome and that to predict ASCD were very similar (Fig. 5B) in the present study. These results may suggest that the level of visceral obesity does not need to be higher than the level of obesity in metabolic syndrome in order for patients to develop ASCD. Nevertheless, the AC_M cutoff levels for diagnosis of metabolic syndrome appear to also be useful for selecting patients who should be screened for ASCD.

Limitations in the Present Study

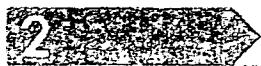
There were several limitations in the present study. First, data collection was formed in a single institute by use of a retrospective and non-randomized method, which could have resulted in selection bias. Second, since this study is cross-sectional, a sequential relationship between visceral obesity and development of ASCD cannot be established. Third, a substantial number of the subjects were receiving treatment, including lifestyle modification and medications. Although the presence of diabetes mellitus does not preclude diagnosis of metabolic syndrome (7–9), it has profound effects on the metabolic profiles in patients. Furthermore, a recent Treating to New Targets (TNT) study (21) suggested that diabetes mellitus increases the incidence of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome. Thus, it may be problematic to determine the VFA cutoff level for diagnosis of visceral obesity by use of mixed data from diabetic and non-diabetic populations. Fourth, we did not perform age-adjustment when calculating the AC_M cutoff, though there was a trend of age-dependent changes in VFA. Therefore, a further investigation using a large population with age-adjustment needs to be performed for obtaining a precise estimation of AC_M cutoff for diagnosis of metabolic syndrome in Japanese.

Acknowledgements

We would like to express special thanks to all the members of our department for discussion and comments on this study.

References

1. Castelli WP: Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; **76**: 4–12.
2. National Cholesterol Education Program: Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; **269**: 3015–3023.
3. Reaven GM: Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595–1607.
4. Kaplan NM: The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 1514–1520.
5. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; **14**: 173–194.
6. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; **36**: 54–59.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: 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; **285**: 2486–2497.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; **23**: 469–480.
9. Examination Committee of Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan: Japan Society for the Study of Obesity: New criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan. *Circ J* 2002; **66**: 987–992.
10. Matsuzawa Y: Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med* 2005; **5**: 34–39.
11. Moller DE, Kaufman KD: Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* 2005; **56**: 45–62.
12. Task Force for Japanese Metabolic Syndrome Criteria: Diagnostic criteria of metabolic syndrome in Japanese. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2005; **94**: 794 (in Japanese).
13. Miyawaki T, Hirata M, Moriyama K, et al: Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography. *Proc Jpn Acad* 2005; **81**: 471–479.
14. Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, et al: A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1123–1124.
15. Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, 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; **28**: 203–208.
16. Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, et al: Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 700–708.
17. Hunt ME, O’Malley PG, Feuerstein I, Taylor AJ: The relationship between the ‘metabolic score’ and subclinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography. *Coron Art Dis* 2003; **14**: 317–322.
18. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, et al: The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1547–1553.
19. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al: Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 457–463.
20. Hassinen M, Komulainen P, Lakka TA, et al: Metabolic syndrome and the progression of carotid intima-media thickness in elderly women. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 444–449.
21. Deedwania P, Barter P, Carmena R, et al, Treating to New Targets Investigators: Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; **368**: 919–928.



▶ 糖尿病の疫学—地域スタディの結果から

目的と結果

目的

近年わが国では、食生活を含めた生活習慣の欧米化に伴い肥満や高脂血症とともに糖尿病が急増し、医学的のみならず社会的に大きな問題となりつつある。糖尿病は、大血管障害や細小血管障害などの多彩な合併症を引き起こして、生活の質(QOL)や日常生活動作(ADL)の低下の大きな原因となり、生命予後にも重大な影響を与える。糖尿病とその合併症は加齢とともに増えることから、高齢人口が急増しているわが国では、糖尿病の現状を把握し予防対策を講じることは、国民の健康を守るうえで最も重要な課題の一つといえよう。そこで本稿では、福岡県久山町において長年にわたり継続中の疫学調査(久山町研究<Hisayama Study>)の成績を中心に、地域住民における糖尿病とその予後の関係について分析し、その現状に触れる。

結果

地域住民における耐糖能異常の有病率

疫学調査が進行中の久山町は、福岡市に隣接する人口約 7,500 人の比較的小きな町である。この町の年齢・職業構成は過去 40 年間にわたり全国平均とよく一致し、住民の栄養摂取状況も国民栄養調査の成績とほとんど変わらない。そこでまず初めに、この偏りのほとんどない久山町住民の断面調査で、わが国の地域住民における糖尿病の正確な有病率を検討してみよう。

1988 年に行われた久山町の住民健診で、40~79 歳の住民の 77% に相当する 2,480 人に 75 g 経口ブドウ糖負荷試験を行い、耐糖能異常の有病率調査を行った。この負荷試験の受験者に 10 人のインスリン治療者を含めた集団を WHO 基準(1998 年)で分類すると、糖尿病の有病率は男性 15.0%、女性 9.9%、impaired glucose tolerance (IGT) はそれぞれ 19.2%、18.8%、impaired fasting glycemia (IFG) は 8.0%、4.9%であった(図 1)¹。つまり、現代では男性の 4 割以上、女性の 3 割以上に何らかの耐糖能異常が存在すると考えられる。

山形県舟形町でも 75 g 経口ブドウ糖負荷試験を用

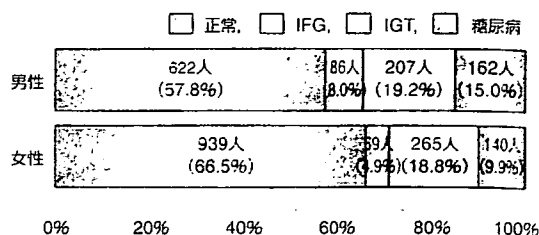


図 1 WHO 基準(1998 年)による耐糖能レベルの内訳
久山町男女 2,490 人, 40~79 歳, 1988 年。IFG : impaired fasting glycemia, IGT : impaired glucose tolerance (文献 1 より引用)

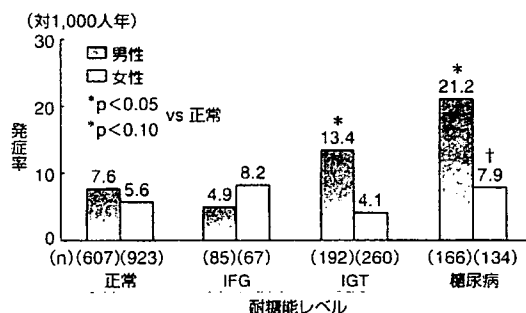


図 2 耐糖能レベル別にみた心血管病発症率
久山町男女 2,424 人, 40~79 歳, 1988~1999 年, 年齢調整。(文献 3 より引用)

いた糖尿病の有病率調査が行われているが、1990~1992 年の健診受診者では糖尿病の頻度は男性 8.0%、女性 9.3%であったが、2000~2002 年の健診受診者では、その頻度はそれぞれ 12.4%と 11.2%に大幅に増加した²。糖尿病頻度の上昇傾向は、全国規模で認められる現象といえよう。

耐糖能異常と大血管障害の関係

耐糖能レベルと心血管病の関係を正確に把握するために、前述した糖尿病有病率調査を受けた久山町住民から脳卒中および心筋梗塞の既発症者を除いた 2,424 人を 11 年間追跡した成績より、耐糖能レベル(WHO 基準)と心血管病発症との関係を検討した。その結果、男女とも糖尿病群の発症率が正常群に比べ高かった(図 2)³。さらに男性では IGT 群における発症率が有意に高く、女性では IFG 群の発症率が糖尿病とほぼ同じレベルにあったが、対象者数が少なく有意差は得ら

表3 空腹時血糖レベル別みた胃癌発症率

血糖レベル (mg/dL)	男性 (n=1,028)		女性 (n=1,438)		男女 (n=2,466)	
	発症数	発症率 (95%信頼区間)	発症数	発症率 (95%信頼区間)	発症数	発症率 (95%信頼区間)
96未満	5	2.2(0.3~4.1)	4	0.8(0.0~1.6)	9	1.4(0.5~2.2)
96~104	19	7.0*(3.9~10.2)	3	0.6(-0.1~1.3)	22	3.3*(2.0~4.7)
105以上	24	7.2*(4.1~10.3)	11	2.5*(1.0~4.1)	35	4.5*(2.8~6.2)
全体	48	5.6(4.0~7.3)	18	1.3†(0.7~1.9)	66	3.1(2.4~3.9)

久山町男女2,466人、40歳以上、1988~1997年、年齢調整。発症率：対1,000人年。* $p < 0.05$ 対72~95 mg/dL。† $p < 0.05$ 対男性。(文献15より引用)

性腫瘍死亡の相対危険が有意に上昇した。同様の関係は空腹時および負荷後の血糖値でも認められた。つまり、日本人においても糖尿病は悪性腫瘍死の有意な危険因子であると考えられる。

そこでさらに、1988年の久山町の健診を受けた40歳以上の2,466人を空腹時血糖レベルで95 mg/dL以下の血糖低値群、96~104 mg/dLの中間値群、105 mg/dL以上の高値群の3群に分けて、その後9年間における胃癌発症との関係を検討した。その結果、男性における年齢調整後の胃癌発症率は、血糖値レベルが高くなるほど上昇し、中間値群と高値群の発症率は低値群に比べ有意に高かった(表3)¹⁵。女性の胃癌発症率にも同様の関係があり、低値群と高値群の間で有意差が認められた。さらに、男女をあわせて性、年齢、ヘリコバクター・ピロリ菌感染、消化性潰瘍の既往、BMI(body mass index)、血清コレステロール、飲酒、喫煙、食事因子を調整した多変量解析を行うと、胃癌発症の相対危険度は中間値群2.3、高値群3.1で、中間値群の軽度血糖上昇でも胃癌発症の独立した有意な危険因子となった。

臨床的意義

久山町の追跡調査によれば、糖尿病あるいは高血糖は心血管病および悪性腫瘍と密接な関係がある。心血管病の予防には、糖尿病のみならずIGTやIFGの糖尿病に至らない軽度の耐糖能異常をいかに予防・管理するかがこれまで以上に大きな課題となっている。また、現代人において死因の第1位の座を占める悪性腫瘍を予防するためにも、血糖管理は重要と考えられる。そして糖尿病患者の診療においては、常に悪性腫瘍の合併について注意を払う必要がある。

久山町における糖尿病網膜症の疫学調査の成績では、糖負荷後2時間値200 mg/dL以上の糖尿病の診断基準は妥当と考えられるが、空腹時血糖値の診断基準はこれまでの126 mg/dLより低いレベルにあることが示唆される。細小血管障害の出現を抑えるには、空

腹時血糖値をこれまで以上に低いレベルに保つ必要があると考えられる。

今後の展望

久山町では、1970年代から高血圧治療が普及しはじめ、それに伴い脳卒中発症率が大幅に低下した¹⁶。しかし、1990年代に入り高血圧管理がさらに普及しても脳卒中発症率の低下は鈍化し、この間虚血性心疾患の発症率はほとんど横ばい状態であった。その大きな要因として、糖尿病をはじめとする代謝性疾患の増加があげられる。なかでも糖尿病は、最近の集団において高血圧を凌駕する強力な心血管病の危険因子となっている¹⁴。また、久山町において糖尿病あるいは耐糖能異常と悪性腫瘍の関係の時代的変化をみると、両者の関係は1970年代に出現し、時代とともに増強している。したがって、今後これまでのような勢いで糖尿病が増加すれば、減少傾向にある心血管病は上昇に転じ、悪性腫瘍のリスクも増大する可能性が高い。超高齢化社会を迎えようとしているわが国では、近い将来糖尿病とその合併症が最も大きな健康問題となり、その対策が今以上に重要な課題になることが予想される。

参考文献

- 1 清原裕, 大久保賢ほか: 血管障害の危険因子としての境界型。糖尿病学の進歩 35:58-61, 2001
- 2 富永真琴: 舟形町スタディ。糖尿病学の進歩 37:164-166, 2003
- 3 清原裕, 大久保賢ほか: 疫学よりみた糖尿病と動脈硬化/久山町スタディ。糖尿病学の進歩 38:170-173, 2004
- 4 The DECODE Study Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 161:397-405, 2001
- 5 Tominaga M, Eguchi H et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata diabetes study. Diabetes Care 22:920-924, 1999
- 6 伊藤千賀子: 動脈硬化性疾患と糖尿病。糖尿病の予防と

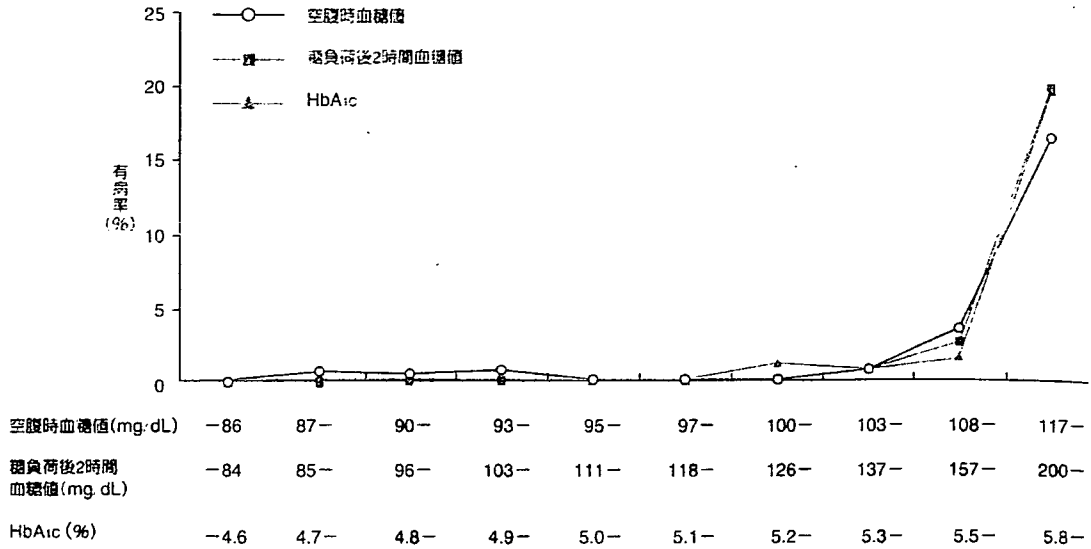


図3 血糖値とHbA_{1c}の10分位別にみた糖尿病網膜症の有病率
久山町男女1,637人、40~79歳、1998年。(文献13より引用)

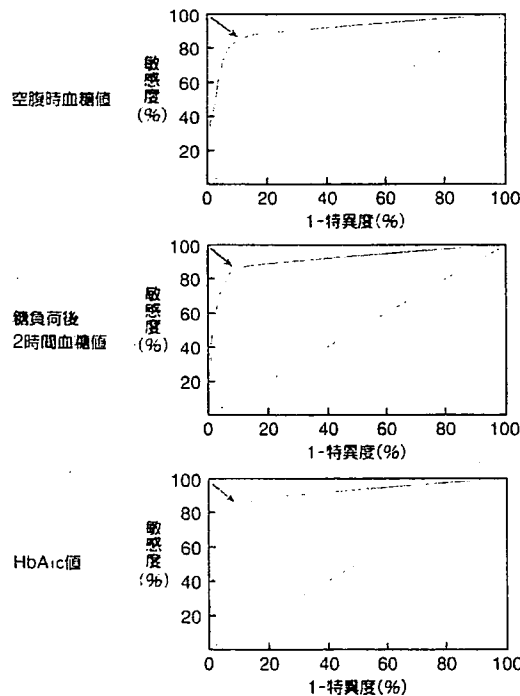


図4 糖尿病網膜症を診断する血糖とHbA_{1c}の最適値、ROC曲線

久山町男女1,637人、40~79歳、1998年。
ROC: receiver operating characteristics
(文献13を引用改変)

時血糖値とはほぼ同じレベルの感度、特異度、ROC曲線下面積を示した。つまり、糖尿病網膜症は、糖負荷後2時間血糖値では200mg/dLあたりから出現し、従来

表2 糖尿病網膜症を診断する血糖値とHbA_{1c}の最適値

	空腹時血糖値	糖負荷後2時間血糖値	HbA _{1c}
最適値	116mg/dL	200mg/dL	5.7%
感度(%)	86.5	86.5	86.5
特異度(%)	87.3	89.6	90.1
ROC曲線下面積(%)	90.0	96.1	94.5

久山町男女1,637人、40~79歳、1998年。ROC: receiver operating characteristics(文献13より引用)

の糖尿病の診断基準に一致すると考えられる。しかし、空腹時血糖値については、これまでの糖尿病の診断基準である126mg/dLより低いレベルから網膜症が現れることから、日本人では糖尿病を診断するうえでの空腹時血糖値の基準値は、欧米の診断基準より低いレベルにあることが示唆される。

耐糖能異常と悪性腫瘍の関係

欧米では、糖尿病と悪性腫瘍の間に何らかの関係が存在することを示唆する疫学調査の報告が散見されるが、一定の結論は得られていない。そこで、わが国の一般住民における糖尿病と悪性腫瘍の関係を明らかにするために、久山町の追跡調査の成績より、糖尿病あるいは高血糖が悪性腫瘍の死亡・発症に与える影響を検討してみたい。

1988年の久山町の住民健診で75g経口ブドウ糖負荷試験を受けた集団を5年間追跡した成績によれば、糖尿病群では男女で悪性腫瘍の死亡率が有意に高く、正常群との間で有意差を認められた。また、HbA_{1c}をレベル別にみると、そのレベルが高くなるにしたがい悪

れなかった。病型別にみると、この女性の IFG 群では脳梗塞発症率が有意に高かった。つまり、日本人女性では空腹時血糖値の軽度上昇も脳梗塞のリスクになることが示唆される。同様の知見は、欧州の疫学集団を統合した DECODE (Diabetes Epidemiology : Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) Study の対象者 22,514 人 (30~89 歳) を平均 8.8 年間追跡した成績⁴でも認められている。

わが国の他の地域における疫学研究でも、耐糖能異常と心血管病の関係が検討されている。1990~1992 年の健診受診者 2,651 人を 7 年間追跡し、耐糖能異常 (1985 年 WHO 基準) と心血管病 (心筋梗塞+脳卒中) 死亡率との関係をみた前述の舟形町研究⁵では、糖尿病群とともに IGT 群の心血管病死亡率が正常群に比べ有意に高かった。また、1971~1997 年に行われた広島の大規模健診で 75 g 経口ブドウ糖負荷試験を受けた 6,983 人の追跡調査では、男女とも IGT 群および糖尿病群の虚血性心疾患死亡率が正常群に比べ有意に高かった⁶。

以上より、わが国の地域住民では、糖尿病だけでなく IGT や IFG の軽度の耐糖能異常も心血管病の有意な危険因子になると考えられる。

耐糖能異常と病型別脳梗塞の関係

脳梗塞は責任血管の大きさ・部位と発生機序により、臨床的に脳深部の細動脈硬化を基盤に発生するラクナ梗塞、比較的太い動脈の粥状動脈硬化に起因するアテローム血栓性脳梗塞、心由来の塞栓子が脳に飛来して発生する心原性塞栓性脳梗塞の 3 タイプに分けられる。久山町研究では、1961 年に設定した第 1 集団 1,621 人の脳梗塞発症例をタイプ別に分けて、その危険因子を比較・検討している。この集団では、尿糖陽性者のうち飽食試験で食後 2 時間または 3 時間の血糖値が 140 mg/dL 以上、あるいは 100 g 糖負荷試験で 1 時間値が 200 mg/dL 以上かつ 2 時間値が 150 mg/dL 以上のいずれかを満たす場合を耐糖能異常と定義した。この定義は、現在の WHO 基準の IGT あるいは糖尿病に相当すると考えられる。この集団を 32 年間追跡した成績でタイプ別脳梗塞発症の危険因子を多変量解析で分析した結果、耐糖能異常は男性のラクナ梗塞と女性のアテローム血栓性脳梗塞の独立した有意な危険因子となった(表 1)⁷。つまり、耐糖能異常は大小様々な脳動脈の動脈硬化を促進し、脳梗塞を引き起こすと考えられる。

血糖レベルと糖尿病網膜症の関係

1990 年代後半にアメリカ糖尿病協会 (American Diabetes Association : ADA)⁸ と WHO の糖尿病の診断基準⁹ が相次いで改訂されたが、日本糖尿病学会の診断基準¹⁰ もこれら海外の基準に準じている。これらの診断基準は、エジプト人¹¹、米国ビマインディアン¹²、第 3 次米国国民栄養調査 (National Health and

表 1 タイプ別脳梗塞発症の相対危険 (多変量解析)

危険因子	ラクナ梗塞		アテローム血栓性脳梗塞	
	男性	女性	男性	女性
年齢 ^{a)}	2.6	2.3	2.8	2.6
収縮期血圧 ^{b)}	1.4	1.4	1.8	1.9
耐糖能異常	1.8			3.0
喫煙	2.2			
飲酒				
心電図異常				
血清コレステロール				
BMI				

久山町男女 1,621 人、40 歳以上、1961~1993 年。

Cox 比例ハザードモデル・逐次変数選出法、有意水準 $p < 0.05$ 。

^{a)} 1 SD 上昇のリスク。(文献 7 より引用)

Nutrition Examination Survey III : NHANES III) の対象者⁸ など、世界各地の一般住民を対象とした疫学研究において、糖尿病網膜症が出現する血糖レベルから求めたものである。しかし、このような海外の疫学データを遺伝的背景や生活環境要因の異なる日本人にそのままあてはめることは慎重になるべきで、わが国でも一般住民を対象に同様の検討を行う必要がある。そこで久山町における糖尿病網膜症の有病率調査の成績をもとに、糖尿病を診断するうえで最も適切な血糖レベルを検討した。

1998 年に、40~79 歳の久山町男女 1,637 人を対象に 75 g 経口ブドウ糖負荷試験とともに九州大学の眼科医が眼科健診を行い、対象者全員の両眼を散瞳したうえで糖尿病網膜症の有無を正確に判定した。そして、空腹時血糖値、糖負荷後 2 時間血糖値、ヘモグロビン (Hb) A_{1c} の各レベルの 10 分位で対象者を 10 等分し、糖尿病網膜症の頻度を比較した。その結果、空腹時血糖値レベル別の検討では、網膜症は第 8 分位の 103~107 mg/dL のレベルまでほとんど認めなかったが、その頻度は第 9 分位の 108~116 mg/dL のレベルから上昇しはじめ、第 10 分位の 117 mg/dL 以上のレベルで急峻に高くなった(図 3)¹³。同様に糖負荷後 2 時間の血糖値レベル別にみると、網膜症の頻度はやはり第 9 分位の 157~199 mg/dL のレベルから上昇しはじめ、第 10 分位の 200 mg/dL 以上のレベルで急峻に立ち上がった。HbA_{1c} については、第 10 分位の 5.8% 以上のレベルで網膜症が急峻に増加した。

さらに ROC (receiver operating characteristic) 曲線を用いて、糖尿病網膜症が出現してくる血糖値および HbA_{1c} のレベルを求めた(図 4)¹³。その結果、網膜症の出現を最もよく予測する空腹時血糖値は 116 mg/dL で、感度 86.5%、特異度 87.3%、ROC 曲線下面積 90.0% といずれも高く、判別力が高かった(表 2)¹³。同様に、糖負荷後 2 時間値は 200 mg/dL が、HbA_{1c} は 5.7% が最もよく網膜症の出現を予測し、いずれも空腹

4

- 管理—疫学研究によるアプローチ, p35-49, 診断と治療社, 2001
- 7 藤島正敏: 日本人の脳血管障害. 日内会誌 85:39-50, 1996
 - 8 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-1197, 1997
 - 9 Alberti KG, Zimmet PZ for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 15:539-553, 1998
 - 10 糖尿病学会診断基準検討委員会: 糖尿病の分類と診断基準に関する検討委員会報告. *糖尿病* 42:385-404, 1999
 - 11 Engelgau MM, Thompson TJ et al: Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 20:785-791, 1997
 - 12 McCance DR, Hanson RL et al: Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 308:1323-1328, 1994
 - 13 Miyazaki M, Kubo M et al: Comparison of diagnostic methods for diabetes mellitus based on prevalence of retinopathy in a Japanese population: the Hisayama study. *Diabetologia* 47:1411-1415, 2004
 - 14 清原裕: 久山町スタディ. *糖尿病学の進歩* 37:161-163, 2003
 - 15 Yamagata H, Kiyohara Y et al: Impact of fasting plasma glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care* 28:789-794, 2005
 - 16 Kubo M, Kiyohara Y et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 34:2349-2354, 2003

20. 日本人糖尿病患者の脳血管疾患の実態は？

清原 裕

糖尿病は、大血管障害や細小血管障害など多彩な合併症を引き起こすことが知られている。なかでも脳卒中（脳梗塞）は、身体機能や知的機能の障害をもたらして糖尿病患者の生活の質（QOL）および日常生活動作（ADL）の低下の大きな原因となり、生命予後にも大きな影響を与える。糖尿病と脳卒中は加齢とともに増えることから、高齢人口が急増しているわが国では、その現状を把握し予防対策を講じることは、最も重要な国民的課題の1つである。そこで本項では、福岡県久山町において長年にわたり継続中の疫学調査（久山町研究）の成績を中心に、一般住民における糖尿病の頻度の推移とともに糖尿病が脳卒中の発症およびその予後に及ぼす影響を検討する。

A. 久山町における糖尿病有病率

久山町は、福岡市近郊の人口8,000人足らずの比較的小さな町である。この町の年齢・職業構成は過去40年以上にわたり全国平均とよく一致し、住民の栄養摂取状況も国民栄養調査の成績とほとんど変わらない。つまり久山町住民は、偏りがほとんどない標準的な日本人のサンプル集団といえる。

久山町において、1988年と2002年に40～79歳の年齢層の80%近い住民を対象に75g経口糖負荷試験を用いた糖尿病の有病率調査を行った。この成績を用いて糖尿病有病率の時代的变化を検討すると、1988年では男性の15.0%、女性の9.9%に糖尿病（1998年WHO基準）が認められたが、2002年にはそれぞれ23.6%、13.4%に増えた¹⁾。この間、impaired glucose tolerance (IGT)も男性では19.2%から21.6%に、女性では18.8%から21.3%に増加し、impaired fasting glycemia (IFG)もそれぞれ8.0%から14.7%、4.9%から6.6%に増えた。つまり、わが国の地域住民では耐糖能異常は今なお増加傾向にあり、現代では男性の約6割、女性の約4割に何らかの耐糖能異常が存在すると推察される。

B. 耐糖能レベルと脳梗塞発症の関係

耐糖能異常が脳梗塞発症に与える影響を明らかにするために、1988年の糖尿病有病率調査を受けた久山町住民から脳卒中および心筋梗塞の既発症者を除いた2,424名を8年間追跡し、耐糖能レベルと脳梗塞発症率の関係を検討した。その際、IGTを空腹時血糖値が110mg/dl未満のIGTと110～125mg/dlのIGT+IFGの2群に分けた。

年齢調整した脳梗塞発症率は、男女とも正常群に比べ糖尿病群で有意に高かった（図1²⁾）。女性ではIFG群の脳梗塞発症率も有意に高く、さらにIGT+IFG群の発症率も糖尿病群と同じレベルにあったが、対象者数が少なく有意差は得られなかった。つまり、日本人女性では空腹時血糖値の軽

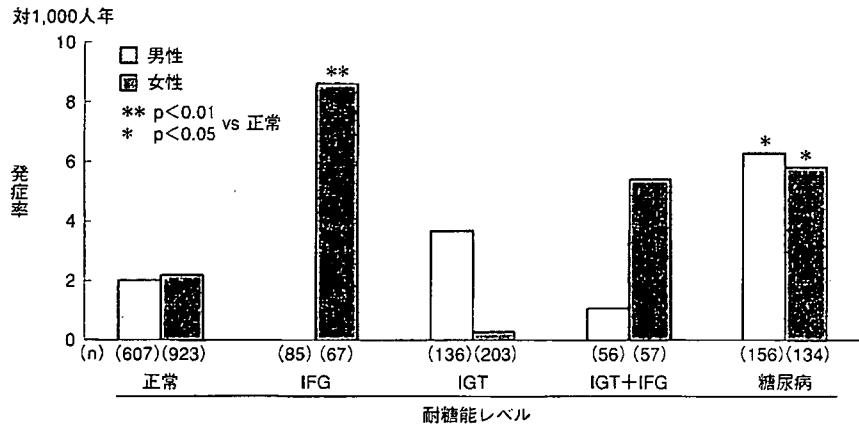


図 1 耐糖能レベル別にみた脳梗塞発症率
久山町第3集団 2,424名, 40~79歳, 1988~96年, 年齢調整 (文献1より)

度上昇も脳梗塞のリスクになることが示唆される。75g 経口糖負荷を受けた欧州の疫学集団を統合し平均 8.8 年間追跡した DECODE 研究 (22,514 名, 30~89 歳)³⁾では、空腹時および糖負荷後 2 時間の血糖レベル別に脳卒中死亡の相対危険を年齢、施設、血清コレステロール、body mass index、収縮期血圧、喫煙を調整して検討している。その結果、空腹時血糖レベル別にみると、女性では正常レベル (<110 mg/dl) に対する相対危険は IFG レベル (110~125 mg/dl) 3.0、糖尿病レベル (≥126 mg/dl) 4.6 で、すでに IFG レベルから脳卒中のリスクが有意に高く、久山町と同じような成績を示した。負荷後 2 時間の血糖レベル別にみると、やはり女性では正常レベル (<140 mg/dl) に対して糖尿病レベル (≥200 mg/dl) の相対危険が 3.3 と有意に高かった。一方、男性では空腹時および負荷後血糖レベルと脳卒中死亡との間に有意な関連は認められなかった。以上の疫学調査の成績から、糖尿病のみならず軽度の血糖上昇も脳梗塞のリスクとなり、その影響は女性で強いことが示唆される。

C. 糖尿病とタイプ別脳梗塞の関係

脳梗塞は、発生機序や責任血管の大きさ・部位により、臨床的に脳深部の細動脈が責任血管であるラクナ梗塞、比較的太い動脈の粥状動脈硬化を基盤に発生するアテローム血栓性脳梗塞、心腔内にできた血栓が脳に飛来して起こる心原性血栓性脳梗塞の 3 タイプに分けられる。1961 年に設定した久山町第 1 集団を 32 年間追跡した調査において脳梗塞発症例をタイプ別に分けて検討すると、耐糖能異常群では男性のラクナ梗塞と女性のアテローム血栓性脳梗塞の発症率が有意に高かった (図 2)⁴⁾。つまり、糖尿病は、大小さまざまな脳動脈の動脈硬化の原因となり脳梗塞のリスクを上昇させると考えられる。

D. 糖尿病と脳卒中の再発率・生命予後の関係

糖尿病と脳卒中再発のリスクおよび生命予後を検討した報告は少ない。スウェーデンの臨床研究

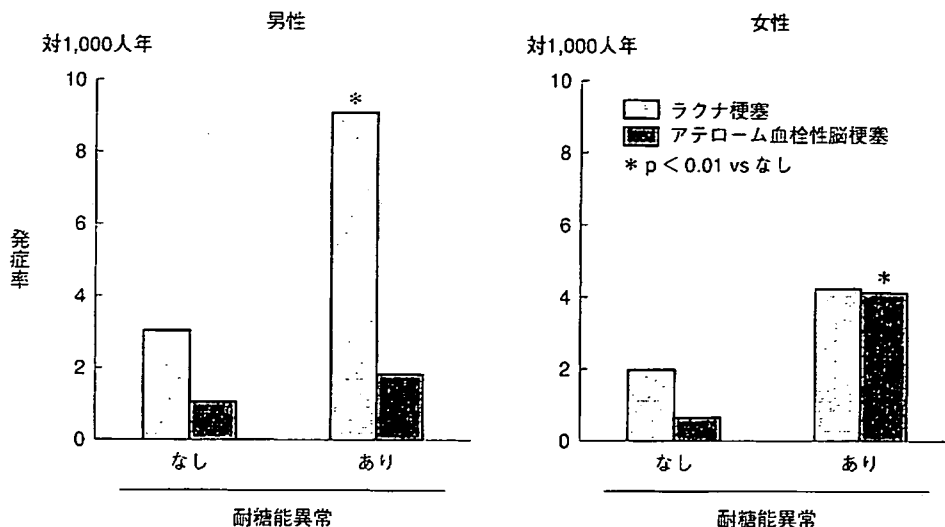


図 2 耐糖能異常とタイプ別脳梗塞発症率
久山町第1集団 1,621名, 1961~93年, 年齢調整 (文献4より)

では, 糖尿病を合併した脳卒中 121例と糖尿病のない脳卒中 584例を最長10年間追跡し, その予後を比較している. その成績によると, 糖尿病合併群では脳卒中再発率・死亡率が糖尿病非合併群に比べ有意に高かった. 脳卒中登録患者を追跡した米国 Stroke Data Bankの成績によれば, 糖尿病合併群における初発脳卒中後2年以内の再発率は15.2%で, 糖尿病非合併群の11.4%に比べ有意に高かった. また, 米国 Rochesterの脳梗塞例の生命予後を検討した報告でも, 糖尿病合併群では糖尿病非合併群に比べ死亡リスクが有意に上昇していた. 脳卒中(脳梗塞)に糖尿病が合併すると, 再発率および死亡率がともに有意に上昇するといえる.

おわりに

わが国では, 食生活を含む生活習慣の欧米化に伴って肥満, 高脂血症とともに糖尿病が大幅に増え, 脳卒中(脳梗塞)の新たな危険因子としてその重要性が増している. 糖尿病患者の脳卒中を未然に防ぐには, 血糖値とともに合併する他の危険因子を厳格に管理することがこれまで以上に大きな課題になったと考えられる.

文献

- 1) 清原 裕. 日本人における糖尿病と脳血管疾患の現状と課題. In: 日本糖尿病学会, 編. 糖尿病学の進歩 2006. 東京: 診断と治療社; 2006. p.96-101.
- 2) 清原 裕, 大久保賢, 谷崎弓裕. 血管障害の危険因子としての境界型. 日本糖尿病学会, 編. 糖尿病学の進歩 2001. 東京: 診断と治療社; 2001. p.58-61.
- 3) The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med. 2001; 161: 397-405.
- 4) 藤島正敏. 日本人の脳血管障害. 日内会誌. 1996; 85: 1407-18.

1 久山町研究からみた虚血性心疾患の要因と対策

九州大学大学院医学研究院環境医学／教授 清原 裕

はじめに

動脈硬化には人種差があり、欧米白人は虚血性心疾患の頻度が高いのに対し、日本人は脳卒中のリスクが高いことが特徴とされている。しかし、近年わが国では、生活様式の欧米化に伴って肥満、脂質代謝異常、耐糖能異常などメタボリックシンドローム (MetS) を構成する代謝性疾患が大幅に増加し、虚血性心疾患の増加が危惧されるようになった。

福岡県久山町で継続中の疫学調査 (久山町研究) では、過去 45 年以上にわたり一定の精度を維持しながらデータの収集・解析が行われている。本稿では、久山町疫学の成績を紹介しながら、わが国の心血管病の時代的推移とその要因について明らかにし、現在の課題について MetS を含め検討する。

1 心血管病発症率の時代的推移

久山町研究、心筋梗塞発症率、脳梗塞発症率

久山町では、1961 年、1974 年、1988 年に行われた循環器健診を受診した 40 歳以上の住民から、それぞれ第 1 集団 (1,618 名)、第 2 集団 (2,038 名)、第 3 集団 (2,673 名) を設定し、ほぼ同じ方法で追跡している。そこでまず始めに、この 3 集団をそれぞれ 12 年間追跡した成績より、心筋梗塞および脳梗塞の発症率の時代的推移を検討してみよう (図 1)。

年齢調整後の心筋梗塞発症率 (対 1,000 人年) は、男性では第 1 集団の 2.2 から第 3 集団の 1.5 へ、女性ではそれぞれ 0.7 から 0.9 へと推移し、明らかな時代的变化は認めず横ばい状態であった。

一方、脳梗塞発症率は、男性では第 1 集団の 8.0 から第 3 集団の 3.6 へ着実に

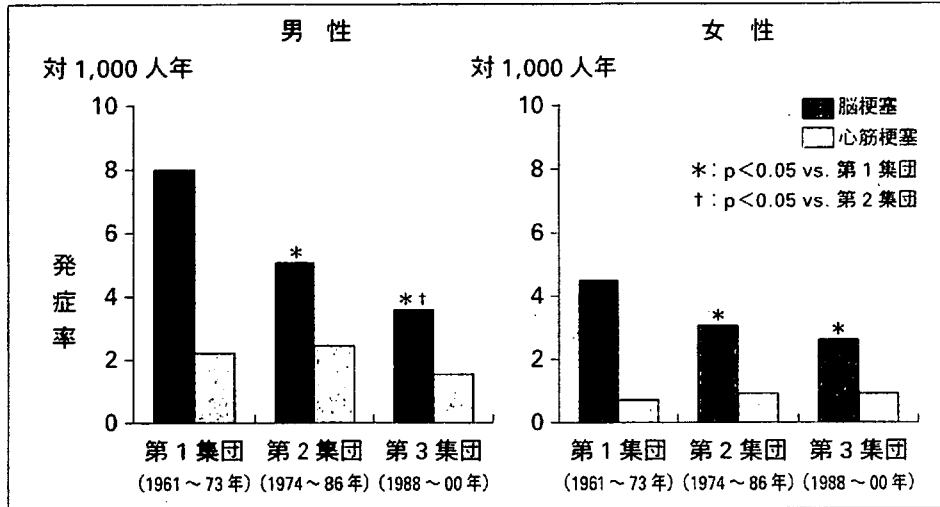


図1：脳梗塞および急性心筋梗塞発症率の時代的变化
久山町3集団，40歳以上，追跡各12年，年齢調整
(文献1より改変引用)

減少し，女性でも第1集団の4.5から第2集団での3.0へと有意に減少したが，その後第3集団では2.6と減少率が鈍化した。脳梗塞をタイプ別にみると，直径200ミクロン以下の穿通枝系の細動脈にみられる病変に起因するラクナ梗塞の発症率は男女で時代とともに有意に低下したが，比較的太い動脈の粥状硬化によって惹起されるアテローム血栓性脳梗塞と，心腔内で形成された血栓が脳に飛来して発生する心原性脳塞栓症の発症率は，ラクナ梗塞のような明らかな時代的变化は認めなかった²⁾。

Ⅱ 心血管病危険因子の時代的推移

高血圧，肥満，高コレステロール血症，耐糖能異常

このような心血管病の時代的变化をもたらした背景を探るために，上記の久山町3集団と2002年に健診を受けた第4集団を対象に，40～79歳の年齢層で追跡開始時の健診成績を比較し，心血管病危険因子の時代的变化を検証した。

a) 高血圧

心血管病の最も強力な危険因子といわれている高血圧（血圧値 $\geq 140/90$ mmHg

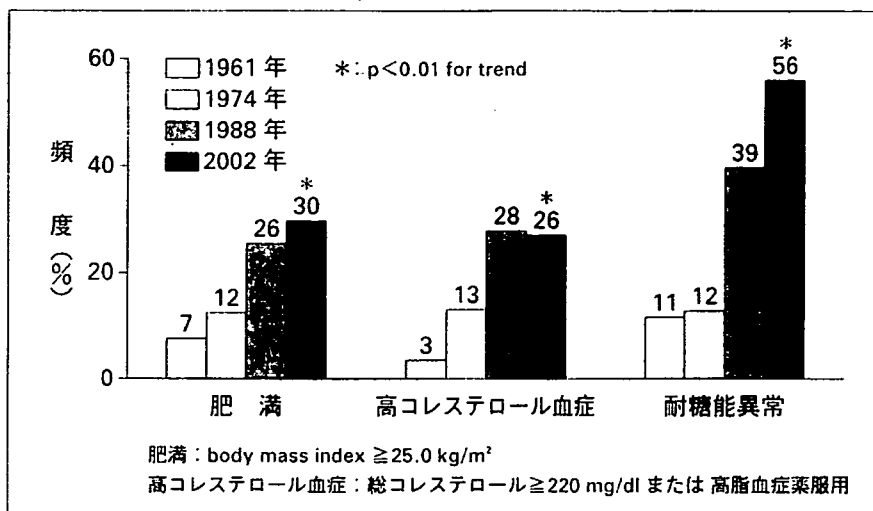


図2：代謝性疾患の頻度の時代的推移
久山町4集団の断面調査，40～79歳，男性，年齢調整

または降圧薬服用)の頻度を集団間で比べると，男性では1961年の38%から2002年の41%までほとんど変化なく，女性の頻度もこの間34%から30%に若干減少傾向を示したのみであった。一方，高血圧者に占める降圧薬服用者の割合は，1961年では男性5%，女性6%と低かったが，2002年にはそれぞれ41%，50%まで著しく増加した。この結果，高血圧者の収縮期血圧の平均値は，男性では1961年の161 mmHgから2002年の148 mmHgへ，女性では163 mmHgから149 mmHgへ大幅に低下した。つまり，1960年代からおおよそ40年間に，高血圧頻度そのものには大きな変化はなかったが，高血圧治療の普及によって高血圧者の血圧レベルが大きく低下したことがうかがえる。

b) 代謝性疾患

これに対して，男性の肥満〔body mass index (BMI) ≥ 25.0 kg/m²〕は，1961年では7%と低頻度であったが，その後2002年の30%まで着実に増加した(図2)。同様に，高コレステロール血症(≥ 220 mg/dl)も1961年の3%から1988年の28%へ9倍に増加し，2002年には26%と横ばい状態となった。糖尿病とimpaired fasting glycemia (IFG) およびimpaired glucose tolerance (IGT)にはほぼ対応する耐糖能異常も時代とともに増え，とくに1988年と2002年の健診で

表 1：脳梗塞および虚血性心疾患発症の危険因子の相対危険

久山町第 3 集団, 2,424 名, 40 歳～79 歳, 1988～99 年, 多変量解析

危険因子	脳 梗 塞	虚血性心疾患
年 齢 ^{a)}	2.4**	2.8**
高血圧	1.5	1.7
心電図異常 ^{b)}	1.7*	1.2
糖尿病	1.9*	2.1*
BMI ^{a)}	1.3*	1.2
喫 煙	1.7*	2.4**
男 性	1.1	2.6**
血清コレステロール	1.0	1.0
飲 酒	0.9	0.9

Cox 比例ハザードモデル, **: p < 0.01, *: p < 0.05

a) 1 標準偏差上昇のリスク, b) 心電図異常：左室肥大または ST 低下

は受診者の全員に 75 g 経口糖負荷試験を行って耐糖能異常の有無を正確に調べた結果、その頻度は 1961 年の 11% から 2002 年には 56% まで著しく上昇した。女性でもほぼ同様の変化が認められ、2002 年には肥満は 25%、高コレステロール血症は 42%、耐糖能異常は 36% に大幅に増えた。すなわち、現代では成人 3～4 人のうち 1 人は肥満あるいは高脂血症を、約半数は何らかの耐糖能異常を有すると考えられる。

Ⅲ 心血管病発症の危険因子

心血管病発症の危険因子、糖尿病、心電図異常、BMI、男性

最近の地域住民における心血管病発症の危険因子を明らかにするために、糖負荷試験を受けた 40～79 歳の第 3 集団 2,424 名を 11 年間追跡した成績より、心血管病発症に関連する危険因子の多変量解析を行った。その結果、年齢、喫煙とともに、糖尿病が脳梗塞および虚血性心疾患（心筋梗塞発症または 1 時間以内の心臓突然死）の共通した危険因子となり、加えて脳梗塞には心電図異常（左室肥大または ST 低下）と BMI が、虚血性心疾患には「男性」が有意な危険因子と

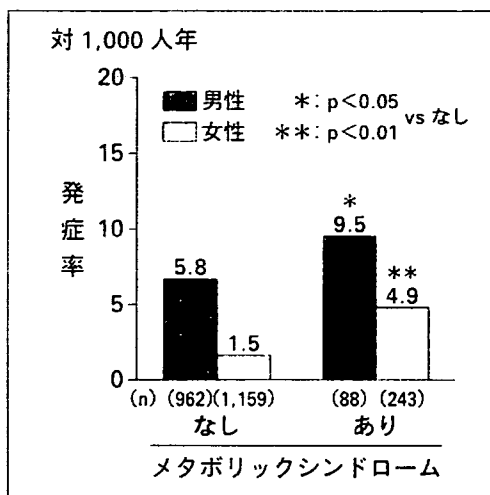


図3：メタボリックシンドロームの有無別にみた虚血性心疾患発症率
久山町第3集団, 2,452名, 40歳以上, 1988～2002年, 年齢調整
(メタボリックシンドローム：日本の診断基準をアジアの腹囲基準で改変)

なった(表1)。しかし、心血管病の最大の危険因子である高血圧は、両者の有意な危険因子とならなかった。高血圧管理が普及した最近の集団では、心血管病に対する高血圧の影響が大幅に減弱し、代わって糖尿病をはじめとする代謝性疾患の影響が増大したことがうかがえる。

IV メタボリックシンドロームと虚血性心疾患の発症リスク

メタボリックシンドローム、虚血性心疾患発症率、脳梗塞発症率

久山町で急増している肥満、高脂血症、耐糖能異常はMetSの構成因子である。一方、MetSはその診断基準によって頻度が大きく変化するために、どの診断基準を使うかによってMetSと心血管病との関係も見かけ上変化すると考えられる。そこで、久山町の追跡調査の成績を用いて、代表的なMetSの診断基準と心血管病発症との関係を検討し、わが国の一般住民では将来の心血管病発症を予測する上でどの診断基準が最も有用であるかを検証した。その結果、アジア人向けの腹囲基準(男性90cm以上、女性80cm以上)で改定した日本基準によるMetSと心血管病との関係が最も強かった³⁴⁾。そこで、さらに1988年の久山町の第3集団を14年間追跡した成績において、この改定した日本基準によるMetSと虚血性心疾患発症との関係を検討した(図3)¹⁾。