

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.

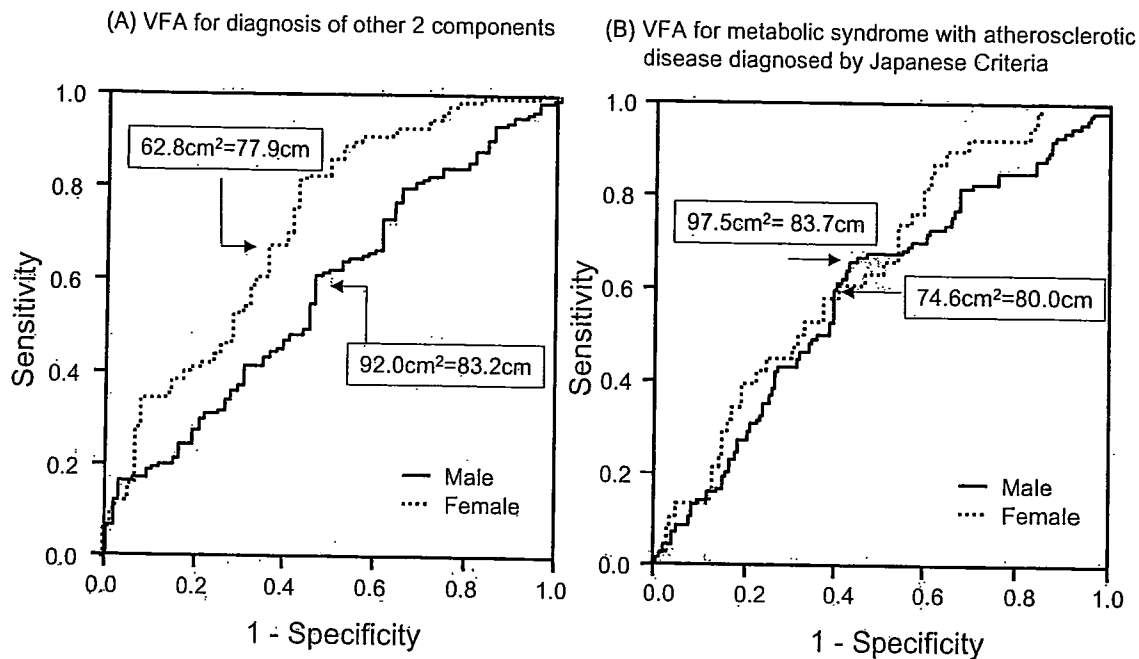


Fig. 5. Receiver operating characteristic (ROC) analysis of VFA to predict the presence of two or more components of metabolic syndrome and ASCD. Solid lines and broken lines depict the ROC curves for males and females, respectively.

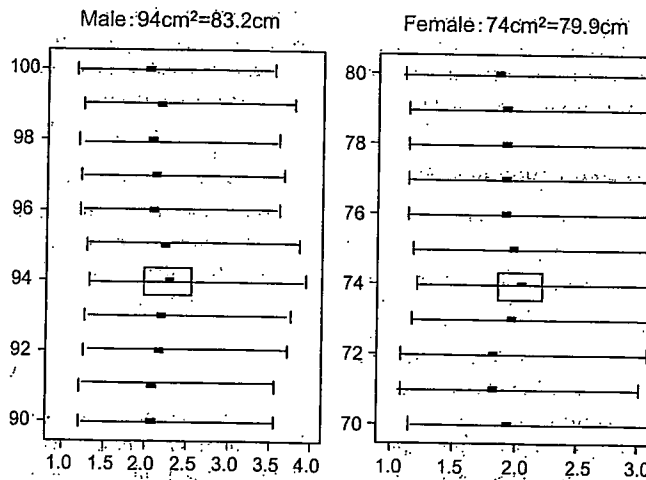


Fig. 6. Odds ratio for the presence of two or more components of metabolic syndrome at each level of VFA. An odds ratio was calculated for every cm^2 of VFA and is presented along with the confidential interval. The highest odds ratio was given by a VFA of 94 cm^2 in males and by a VFA of 74 cm^2 in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

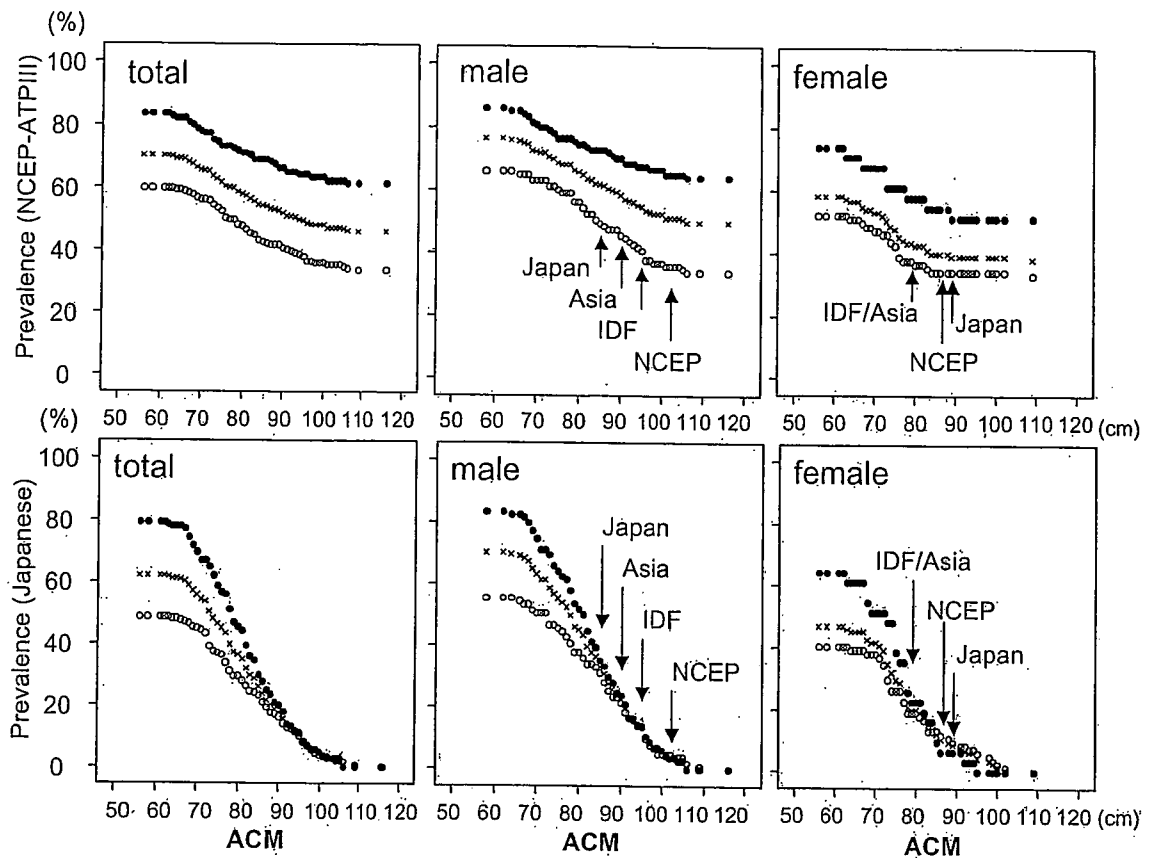


Fig. 7. Relationship between the cutoff level of abdominal circumference and prevalence of metabolic syndrome. Upper: NCEP-ATP III-defined metabolic syndrome; Lower: metabolic syndrome defined by the current Japanese criteria. Open circles, closed circles and cross symbols represent relationships in 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-Soubetsu 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

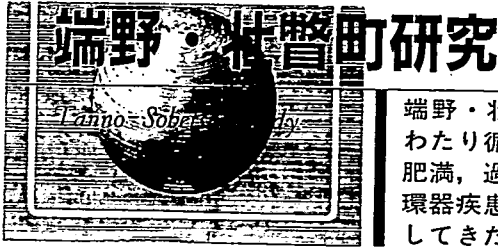
There were several limitations in the present study. First, data collection was formed in a single institute by use of a retrospective and non-randomized method, which could have resulted in selection bias. Second, since this study is cross-sectional, a sequential relationship between visceral obesity 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.



端野・壮警町研究

斎藤重幸/島本和明

端野・壮警町研究は地域疫学研究であり、30年間にわたり循環器疾患の病態を検討している。当初より、肥満、過栄養などが高血圧進展に関連し、日本人の循環器疾患も代謝性因子の影響が大きいことを明らかにしてきた。

端野・壮警町研究の歴史

端野・壮警町研究は、1977年に北海道オホーツク海沿岸に位置する端野町(現在の北見市端野地区)と南西部の洞爺湖に面する壮警町において開始された。両町は同じ北海道内で農業を基幹産業とし、人口構成も同様であるが、北海道の北と南で自然環境の差異は大きく、気温差を含めた環境の違いと高血圧・心血管病の発症を検討することなど、本コホート研究の目的は当初より循環器疾患の病態解明を目的とするものであった。健診は毎年続けられ、今日までの30年間にわたり疫学研究は継続されているが、本稿では端野・壮警町研究より高血圧の疫学についての一端をまとめた¹⁾。

高血圧の成因論についての検討

高血圧の成因として、低栄養、高食塩摂取、寒冷刺激、過重労働などが考えられていた時期があった。端野・壮警町研究では縦断調査から高血圧の成因と予知因子を検証した。

10年間追跡成績より高血圧進展群と非進展群を比較すると、①年齢、初年度血圧値が非進展群に比較して進展群で大きく、高血圧発症における加齢の影響、血圧のトラッキング現象が確認された。②10年間における肥満度、皮脂厚、尿酸値、総蛋白、総コレステロール値、中性脂肪値などの加算平均は進展群で非進展群に比較して有意に高いか高い傾向にあった。③多変量解析で年齢、初年度血圧値を補正しても肥満度、空腹時血糖値が高血圧発症関連因子として抽出された。1970年代後半の日本人では高血圧発症には、従来の低栄養や過重労働とは異なる肥満、過栄養、日常活動度低下などの状態が関連することが示された。これは食生活の欧米化、労働の利便化、効率化を基盤としており、端野・壮警町研究でも栄養調査から脂肪摂取の増加が確認され、また地域での自家用車、作業車両の増加などの事実からも支持される結果となった。

インスリン抵抗性、代謝性疾患と高血圧

過栄養を基盤とする代表的な病態に糖尿病、耐糖能異常があるが、これらと高血圧発症との関連を検討した。その結果75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)で判定された耐糖能異常、糖尿病は高血圧進展の有意な危険因子となった。さらに、血圧値は糖尿病や耐糖能異常進展の関連因子であることが多変量解析で証明された(表)。

過栄養、日常活動度の低下、肥満、糖尿病と高血圧との関連の一部はインスリン抵抗性を介している。インスリン抵抗性の実態を、端野・壮警町研究から調査している。グルコースクランプ法のM値を指標に簡便インスリン抵抗性の指標を検討すると、空腹時インスリン値と空腹時血糖値の積であるHOMA指数および75g OGTT後2時間値インスリン値が利用可能な指標として見出され、これを指標とした地域住民でのインスリン抵抗性の頻度は20%であった。そして縦断研究の解析からインスリン抵抗性は心血管病発症に関与し、日本人の予後規定因子であることを報告している。これら

用語解説——コホート研究

現時点での原因の曝露の有無・程度別に集団を設定し、将来にわたって追跡調査を行い、疾患発症、死亡などのアウトカムを得て因果関係を解析する方法。

略語

HOMA 指数: homeostasis model assessment insulin resistance index

JNC: Joint National Committee(米国合同委員会)

OGTT: oral glucose tolerance test

表 高血圧と糖尿病進展の予測因子

高血圧進展の予測因子				糖尿病進展の予測因子			
因子	Wald値	P値	Exp(B)	因子	Wald値	P値	Exp(B)
年齢	28.27	<0.0001	1.05	性(男性)	15.10	<0.0001	1.05
耐糖能	7.43	<0.001	1.20	BMI	11.98	<0.001	1.20
性(男性)	6.89	<0.005	1.36	収縮期血圧	8.40	<0.005	1.36
BMI	6.44	<0.005	1.06	中性脂肪	1.69	<0.01	1.06
中性脂肪	2.89	ns		総コレステロール	1.41	ns	
総コレステロール	0.35	ns		年齢	1.06	ns	

正常血圧者：1,338名

耐糖能正常者：1,230名
(Cox比例ハザードモデル；端野・壮瞥町研究；追跡期間10年)

の成果は内臓脂肪蓄積型肥満を背景としたメタボリックシンドロームの病態と疫学を検討する基盤となっている^{2,3)}。

高血圧の予後についての検討

コホート研究の18年間の予後調査で生死を確認した1,891名(追跡率91.1%)を解析対象に血圧階級別に生命予後を検討した⁴⁾。この間の死亡者は256名。血圧階級はJNC 5-6の分類によった。エンドポイントの疾患発症および死亡の確定は、本人、家族、地域保健師により情報を得、発症状況、病歴、検査成績などの調査票を各主治医に送付のうえ、診断を確認した。その結果、①血圧階級の上昇とともに累積生存率は低下した。②Cox比例ハザードモデルにより年齢、性、血圧以外の危険因子を補正すると収縮期血圧140 mmHg以上、拡張期血圧90 mmHg以上の血圧階級で有意に予後が悪化した。③心血管死亡におけるJカーブ現象は拡張期、収縮期血圧ともに見出されなかった。以上であるが、心血管病発症をアウトカムとした解析からも血圧値をより低く管理することの重要性が示されている⁵⁾。

寒冷曝露と高血圧

対象地区の特性を利用した成績を紹介する。端野町の冬季の平均気温は-10°C以下であり夏季の最高気温は30°Cを超える。この夏冬の環境の差異と血圧の関連を検討した。調査初年度の夏-冬間の血圧較差は調査初年度と10年目の血圧較差と有意に相関した。すなわち冬に血圧が上昇しやすい住民は、その後10年間の血圧上昇も大きい。寒冷刺激による血圧上昇がその後の血圧上昇を促進するのか、その後血圧上昇がしやすい者が寒冷により敏感な昇圧を示すのか、興味深い成績である。また、氷点下の気温に15分曝露した場合の血圧上昇とその後の高血圧の進展が相関することも示された。

おわりに

端野・壮瞥町研究はコホート研究であるが、毎年の住民健診を基盤としてデータの集積を行っており、住民に健診結果を説明し個人の健康増進が図られるように計画されている。この意味での介入効果もあり、循環器疾患発症、死亡と高血圧の関連はunderestimateされている可能性がある。最近では、降圧薬の影響を含めた高血圧と予後との関連を検討している。

References

- 1) 大西浩文 ほか：Ther Res 28：513-525, 2007
- 2) Isobe T et al：Eur J Endocrinol 153：91-98, 2005
- 3) Ohnishi H et al：Diabetes Care 29：1128-1129, 2006
- 4) Takagi S et al：J Hypertens 18：143-148, 2000
- 5) Obara F et al：Hypertens Res 30：677-682, 2007

関連事項

糖尿病 ▶▶	22 頁
肥満 ▶▶	24 頁
運動不足 ▶▶	26 頁
メタボリックシンドローム ▶▶	30 頁

メタボリックシンドロームの 考え方と臨床的意義

島本 翔明

これまで多くのメタボリックシンドロームの診断基準が提唱されてきているが、最近の肥満-脂肪細胞の研究成果をふまえて、病態として重要なインスリン抵抗性の上流に腹部肥満が存在し、さらにはアディポサイトカインの異常が直接的に動脈硬化を発症・増悪させることより、腹部肥満が本症候群の中心であることが判明してきている。本邦の基準でも心疾患は約1.8倍、糖尿病は2.3倍多く、腹部肥満を基礎とする本症候群は重要な生活習慣病である。

キーワード 腹部肥満 インスリン抵抗性 心疾患 動脈硬化

生活習慣が大きく関連する疾患群である高血圧・肥満・糖尿病、脂質代謝異常は、それぞれ独立した動脈硬化性心血管疾患の危険因子であるが、互いに高頻度で合併し、フラミンガム研究や本邦の高脂血症患者で行われたJ-LIT (Japan Lipid Intervention Trial) に示されるように複数の危険因子を有する対象ではより冠動脈疾患の危険度が高い。すなわち、肥満・高血圧・糖尿病・脂質代謝異常は動脈硬化性疾患の発症・進展の独立した危険因子であると同時に、互いに相乗的に危険因子としてかかわる。生活習慣の欧米化を反映した腹部肥満を基盤に、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常が発症、重積し動脈硬化をさらに促進するとの考えがメタボリックシンドロームの基本的な考えである。その病態としては、腹部肥満とインスリン抵抗性の役割が注目され、2005年4月には国際糖尿病連合 (IDF) と本邦8学会よりの腹部肥満に重点をおいた新しい診断基準も提唱されている。

メタボリックシンドロームの考え方

メタボリックシンドロームに代表されるマルチプルリスクファクター症候群は、インスリン抵抗性を共通の背景因子として他の危険因子が重積するとの考えであった。1999年に、それまでのインスリン抵抗性を

背景とし、冠危険因子が集積するマルチプルリスクファクター症候群の病態に対して、WHO (国際保健機関) がメタボリックシンドロームと呼ぶことを提唱し、臨床診断基準を提示して以来2005年までに7つの異なるメタボリックシンドロームの診断基準が提案されている。そのうち、WHO (1999年)、EGIR (European Group of Insulin Resistance, 2001年)、AACE (American Association of Clinical Endocrinologist, 2003年) は、インスリン抵抗性あるいはそれを表す糖代謝異常を必須として、他の危険因子の集積した病態としている。また、米国コレステロール教育プログラム成人治療ガイドⅢ (NCEP-ATP Ⅲ, 2001年)、AHA/NHLBI (American Heart Association, 2005年) は5つの危険因子を同等に扱い、3つ以上の集積をメタボリックシンドロームとしている。

一方、IDF (2005年)、本邦の日本動脈硬化学会、高血圧学会、糖尿病学会、肥満学会、循環器学会、腎臓学会、血栓止血学会、内科学会の8学会の診断基準 (2005年) では、いずれも腹部肥満を必須項目とし、加えて他の危険因子の集積としている。本邦の診断基準は2005年4月に公表に至っているが、腹囲による腹部肥満を必須条件とし、血圧高値、血糖高値、脂質代謝 (高トリグリセリド血症、低HDL-コレステロール血

症)の3つのうち2つ以上を条件としている。このようにメタボリックシンドロームの診断基準は大きく3つのカテゴリーに分かれるが、本邦においては、腹部肥満を必須とする基準が提唱されている。

本症候群に関しては、3つの異なるカテゴリーの診断基準が存在するが、腹部肥満を必須として診断していく考え方は少なくとも現時点では国際的な方向性であり、本邦の診断基準の立場は妥当なものと考えられる。今後は国際的に、特に個々の数値の違いはあっても項目については診断基準の統一が図られるべきと考えられる。

メタボリックシンドロームの名称については、1985年のシンドロームX、1989年の死の四重奏、1991年のインスリン抵抗性症候群以来、同一の概念に対して多くの名称が提唱されてきた。1999年にWHOよりメタボリックシンドロームの名称が提唱され、国際的にも一般的になっている。一方、適正な邦語がなく、市民レベルでは取り付きにくい面もあったが、厚生労働省(厚労省)では健診、指導の義務化のなかで、メタボリックシンドロームに対して内臓脂肪症候群の邦語を提唱している。本邦の基準では腹部肥満を必須としており、そのような意味では適切な邦語と考えられ、今後のコンセンサス形成への努力がなされると思われる。

メタボリックシンドロームの臨床的意義

メタボリックシンドロームの臨床的帰結は心血管病である。心血管病のリスクの重なりは、リスクが単独で存在するより危険度が増すことは当然である。

わが国においても複合リスクの心血管疾患に対する危険性が

示されている。厚生労働省作業関連疾患総合対策研究班の企業従事者12万人を対象にした調査では、BMI26.4以上の肥満、140/90以上の高血圧、220mg/dl以上の高コレステロール血症、110mg/dl以上の高血糖の4項目のうち3つ以上を有すると、これらのリスクの4つとも有しないものに比べ、重回帰分析により31.34の高いオッズ比を示した。高コレステロール血症を高トリグリセリド血症におきかえると、2因子保有者が5.76に比し、3因子以上では35.8とオッズ比が著しく増加した。この解析はメタボリックシンドロームの診断基準とは異なるが、わが国における複合リスクの重要性を示している。久山町研究においても虚血性心疾患に対する複合リスクの重要性が示されている。

わが国の疫学研究である端野・壮瞥町研究における、今回の基準であるウエスト径を必須条件としたメタボリックシンドロームの心血管イベントに関する成績が、40歳以上の男性808名において、新基準を用いて検討されている。そして、8年間の心血管イベントをエンドポイントとしたKaplan-

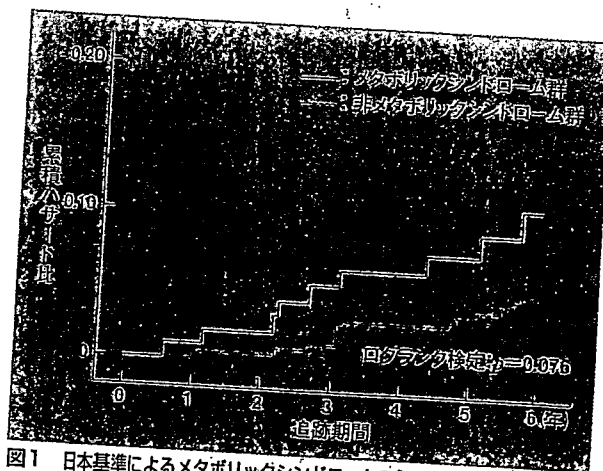


図1 日本基準によるメタボリックシンドロームの心イベントに対するリスクCoxハザード比(95%信頼区間;年齢,喫煙,総コレステロールで補正後の値)は、非メタボリックシンドローム群を1.00とした場合、メタボリックシンドローム群1.87(0.87~4.00)。エンドポイントは狭心症、心筋梗塞および心不全の発症、またはそれらによる死亡。

Meier法による解析では、メタボリックシンドローム群は非メタボリックシンドローム群に対し、18倍の危険度を示した(図1)。日本人におけるメタボリックシンドロームの心血管疾患予測として重要な資料である。一次予防のみでなく、すでに冠動脈疾患を発症した症例においても、冠動脈インターベンションを受けた748例の長期予後においてメタボリックシンドロームは心臓死の独立した予後予測因子であることも報告

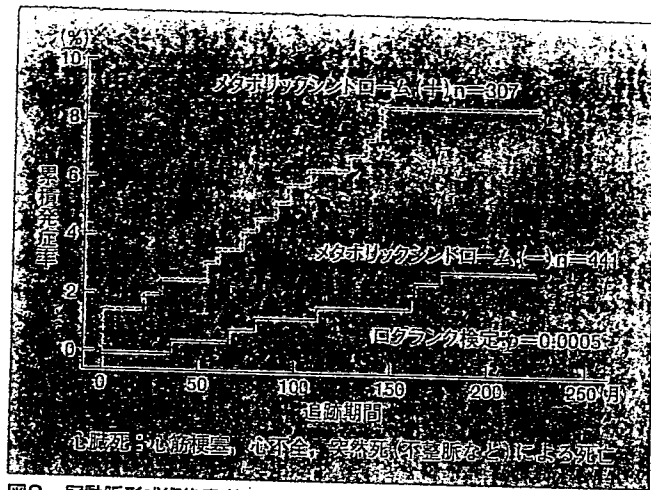


図2 冠動脈形成術後患者におけるメタボリックシンドロームの有無による心臓死の累積(代田浩之 他, 投稿準備中)
メタボリックシンドロームの診断基準は、NCEP基準の改変(腹囲ではなく、男女ともBMI25以上)を用いた。

され(図2)、このリスクがわが国の冠動脈疾患患者においても重要な危険因子として位置づけられるべきである。さらに、われわれの端野・壮瞥町研究では、メタボリックシンドロームでは、非メタボリックシンドロームに比べて糖尿病の新規発症が2.3倍高いことも明らかにしている。循環器疾患の一次予防、二次予防のいずれにおいてもこのリスクに対する積極的な介入が必要である。

このように、リスクファクターの集積した群が動脈硬化の強いリスクであることは、国内外の多数の疫学研究で実証されているが、メタボリックシンドロームの動脈硬化易発症性については、そのような重積によるリスクの増強という従来の考え方から、内臓脂肪蓄積が他のリスクの発症要因としての役割に加えて、心血管病の発症に直接影響する作用機序を有し、動脈硬化を発症しやすいという考え方になってきている。

今後さらにこの診断基準を用い、わが国においてメタボリックシンドロームの脳血管障害に対する意義、女性の心血管疾患における意義が検討されることが望まれる。

糖尿病発症予防や糖尿病における心血管疾患予防に対しても検討が必要と考えられる。

おわりに

メタボリックシンドロームの考え方と臨床的意義について紹介した。厚労省の新しい健診、生活習慣改善指導の義務化が提唱され期待されている。一方で、基準値の問題などでさらに検討が必要な点も指摘されている。これらの課題を十分な検討と討論のうえで整理し、本症候群の概念の普及と生活習慣予防のために厚労省、医師会、保険、学会など関連組織が一致して取り組むことが期待される。

【文 献】

- 1) Nakamura T, et al: Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study. *Circ J* 2001; 65 (1): 11-17.
- 2) 島本和明, 他: 地域男性住民における日本の診断基準によるメタボリックシンドロームと心イベントとの関連-端野・壮瞥町研究。

メタボリックシンドロームにおける 高尿酸血症の意義

札幌医科大学医学部第2内科

東浦 勝浩・斎藤 重幸・竹内 宏
高木 寛・浦 信行・島本 和明

I. 目的

肥満と高尿酸血症(以下, HU)の関連については多くの報告があるが, HUがメタボリックシンドローム(以下, MetS)といかに関連するのかについては明らかではない。そこで本稿では端野・壮瞥町の住民健診受診者を対象に, 地域一般住民男性におけるMetSの頻度と危険因子集積におけるHUの意義についての検討結果を報告する。

II. 方法

対象は2002年に北海道端野町, 壮瞥町の住民健診を受診した, 薬剤治療者を除く男性588名(平均年齢63±13歳)。安静座位にて血圧を測定し, 早朝空腹時に採血を施行して血糖, 血清尿酸値, 脂質パラメーター, 血清インスリン値を測定した。HOMA-IR(homeostasis model assessment for insulin resistance)は空腹時血糖×血清インスリン濃度/405にて計算した。また, 腹囲径は立位, 軽呼吸時, 臍周囲にて計測した。全米コレステロール教育プログラム

(NCEP-ATP-III)のMetSの診断基準の一部改変, つまり肥満(腹囲 ≥ 85 cm), 血圧高値($\geq 130/85$ mmHg), 高中性脂肪血症(≥ 150 mg/dl), 低HDL血症(< 40 mg/dl), 空腹時血糖高値(≥ 110 mg/dl)の中で, 三つ以上を有する者をMetSとして, 非MetSの2群に分けて検討した。また, 血清尿酸値 > 7.0 mg/dlをHUと定義した。なお, 本検討は全対象から筆式にてインフォームドコンセントを得て施行した。

III. 結果

対象の平均body mass index(BMI)は 23.6 ± 3.0 kg/m², 平均腹囲径は 84.8 ± 8.6 cmであった。住民健診受診者全体の15.9%にHUを認め, また25.3%がMetSの診断基準を満たした。血清尿酸値はインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRと有意に正に相関した。MetSの中でHUを有するのは約20%であり, 血清尿酸値はMetSで非MetSと比して有意に高かった(図1)。MetSの各危険因子と血清尿酸値の関係においては, 腹部肥満, 高中性脂肪血症, 低HDL血症, 血圧高値を有する群で, 有さ

Significance of hyperuricemia for metabolic syndrome

Katsuhiro Higashiura, Shigeyuki Saitoh, Hiroshi Takeuchi, Satoru Takagi, Nobuyuki Ura, Kazuaki Shimamoto *Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University*

Key words: metabolic syndrome, hyperuricemia, insulin resistance

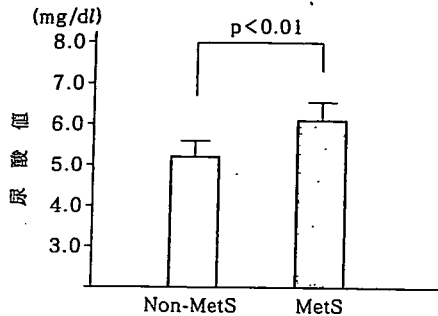


図1 メタボリックシンドローム (MetS) の有無と血清尿酸値

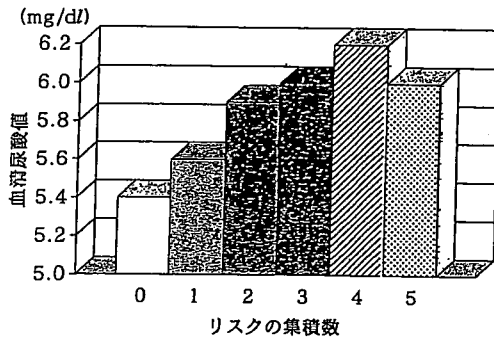


図2 リスクの集積と血清尿酸値

ない群に比べ血清尿酸値は有意に高かった。

また、各危険因子の集積個数が多いほど血清尿酸値は段階的に上昇(図2)し、高尿酸血症を有する群では有さない群に比べて危険因子の集積個数が有意に多かった。バリマックス因子分析を施行すると、HUは肥満、高中性脂肪血症、低HDL血症とともにインスリン抵抗性に関連する因子として選択された。一方で、危険因子の集積を目的変数として重回帰分析を施行すると、年齢、BMI、HOMA-IRに加えて、血清尿酸値も危険因子集積に有意に関連する因子であることが明らかになった(表1)。

IV. 考 察

今回の地域住民健診の男性における検討により、HUはインスリン抵抗性を背景因子としてMetSに関連していることが明らかとなった。

表1 重回帰分析(目的変数:危険因子の集積)

	β	t	p
AGE	0.23	5.04	<0.01
BMI	0.38	7.47	<0.01
HOMA-IR	0.27	5.44	<0.01
UA	0.10	2.19	<0.05

調整済みR²値:0.33

危険因子の集積を従属変数とした重回帰分析では、年齢、BMI、HOMA-IRとともに尿酸(UA)も有意な説明因子として採択された。

MetSにおけるHUの機序については腹部内臓脂肪の増加に伴う肝臓での中性脂肪合成亢進と連動した尿酸の*de novo*合成増大²⁾と、インスリン抵抗性/高インスリン血症に伴う腎臓での、Naの再吸収亢進に伴う尿酸の排泄低下³⁾が関連していると考えられており、今回の検討結果はこれらの仮説に矛盾しないと考えられた。

一方で、血清尿酸値はBMI、HOMA-IR等で補正した後も危険因子集積の有意な因子として選択されており、HUはインスリン抵抗性を介さない機序で危険因子集積に関わっている可能性が示唆された。この点についてはHUがレニン-アンジオテンシン系の賦活化に関わるとの報告⁴⁾や炎症性マーカー⁵⁾との関連についての指摘もあり、これらの機序を介してHUがMetS発症に関わる可能性も考慮されるが、詳細については今後の検討課題と考える。

近年、高血圧⁶⁾あるいは糖尿病患者⁷⁾等のハイリスクグループにおいて、HUが心血管疾患の独立した危険因子であるとの報告が散見されている。これらのこともインスリン抵抗性に関連して生じたHUが、他の機序を介して危険因子集積に関わる可能性を示した本検討の結果を支持するものと考えられる。

ま と め

インスリン抵抗性はMetSの背景因子であると同時にHUの発症因子であり、HU自体もMetSの病態形成に関わっている可能性が示唆

された。

文 献

- 1) National Cholesterol Educational Program : 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 (ATP-III). *JAMA* 285 : 2486-2497, 2001.
- 2) Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T et al : Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects : visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 47 : 929-933, 1998.
- 3) Muscelli E, Natali A, Bianchi S et al : Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens* 9 : 746-752, 1996.
- 4) Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al : Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 38 : 1101-1106, 2001.
- 5) Leyva F, Anker SD, Godsland IF et al : Uric acid in chronic heart failure : a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 19 : 1814-1822, 1998.
- 6) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S et al : Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 34 : 144-150, 1999.
- 7) Seghieri G, Moruzzo D, Fascetti S et al : Increase in serum uric acid is selectively associated with stroke in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25 : 1095, 2002.

* * *

厚生労働省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
保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための
横断・縦断研究
分担研究報告書

地域住民における心血管病発症の追跡情報を用いたメタボリックシンドロームの診断基準の検証

清原 裕(九州大学大学院医学研究院環境医学・教授)

研究要旨

National Cholesterol Education Program(NCEP)、わが国のメタボリックシンドローム診断検討委員会(日本)、International Diabetes Federation(IDF)の各診断基準によるメタボリックシンドローム(MetS)と心血管病発症の関係を検討し、どの診断基準が最も有用であるか検証した。1988年に福岡県久山町の循環器検診を受診した40歳以上の住民のうち、心筋梗塞・脳卒中の既往がなく、腹囲測定と空腹時採血が可能であった2,452名を対象とし14年間追跡した。心筋梗塞と脳梗塞を併せて心血管病と定義し、Coxの比例ハザードモデルを用いて相対危険を算出し検討・比較した。各診断基準における腹囲基準の心血管病発症に対する相対危険を検討すると、日本基準、NCEP基準の腹囲基準の相対危険は有意な上昇を示さなかった。一方IDFのアジア人の腹囲基準(男性90cm以上、女性80cm以上)の相対危険は、男性1.8($p < 0.05$)、女性1.5($p = 0.05$)と有意に上昇した。各MetS基準の高中性脂肪血症と低HDL血症を個別に検討すると、いずれも相対危険の有意な上昇は認めなかったが、女性では高中性脂肪血症と低HDL血症を1つにまとめて脂質代謝異常とした日本基準で相対危険が有意に上昇した($p < 0.05$)。また空腹時血糖値の閾値は100mg/dlより110mg/dlで相対危険が高かった。診断基準全体としての心血管病発症の相対危険を検討すると、日本基準の腹囲基準を男性90cm以上、女性80cm以上で置き換えた診断基準は男女ともに最も高値であった(男性2.6、女性2.5)($p < 0.05$)。以上より、腹部肥満の定義をIDF基準のアジア人の腹囲基準で置き換えた日本のMetS基準が心血管病発症の予測として最も優れた診断基準であることが示唆された。

A. 研究目的

近年わが国では、生活習慣の欧米化に伴い肥満、高脂血症、糖尿病及び代謝性疾患が急増し、医学的のみならず社会的にも大きな問題となりつつある。メタボリックシンドローム(MetS)などの代謝性疾患は、動脈硬化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。動脈硬化に伴った心血管病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、適切なMetSの診断基準を早期に確立しその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る。そこで本報告では、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)の成績をもとに、MetSの各診断基準の構成因子と心血管病発症の関係を検討し、将来の心血管病発症を予測する上でどのMetS診断基準が最も有用であるか検証した。

B. 研究方法

1988年に福岡県久山町の循環器検診を受診した40歳以上の住民のうち、心筋梗塞・脳卒中の既往がなく、腹囲測定と空腹時採血が可能であった2,452名(男性1,050名、女性1,402名)を対象とし、14年間追跡した。心筋梗塞発症、発症一時間

以内の心臓突然死、経皮的冠動脈形成術・冠動脈バイパス術施行、脳梗塞発症を心血管病発症と定義した。追跡期間中に245例（男性131例、女性114例）の心血管病の発症をみた。Coxの比例ハザードモデルを用いて、米国のNational Cholesterol Education ProgramのAdult Treatment Panel III Report (NCEP)、International Diabetes Federation (IDF)、わが国のMetS診断基準検討委員会（日本）の3つの診断基準で定義されるMetSが心血管病発症に与える影響を相対危険で検討・比較した。

倫理面の配慮

本研究は2省合同の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、九州大学医学研究院等倫理委員会の承認の元で行われた。本研究は、健診受診者を対象とした疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ることはない。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

1. メタボリックシンドロームの構成因子と心血管病発症の関係

1) 腹囲基準

MetSの各診断基準で用いられている腹囲基準と心血管病発症との関係を年齢調整した相対危険で検討した。その結果、日本基準の腹囲基準の相対危険は男性1.2、女性1.0でともに有意ではなかった（図1）。一方、IDF基準の腹囲基準の相対危険は男性1.8、女性1.5と、男性で有意に高く（ $p<0.05$ ）、女性でもその傾向が認められた（ $p=0.05$ ）。NCEP基準による腹部肥満に該当する男性は8名のみと数が少なく、相対危険が算出できなかった。また、女性の相対危険も1.2と有意ではなかった。

2) 脂質基準

同様に、MetSの各診断基準で用いられている高中性脂肪血症と低HDLコレステロール血症について検討した。高中性脂肪血症（ $\geq 150\text{mg/dl}$ ）単独では、男女とも相対危険の有意な上昇は認めな

かった（図2）。HDLコレステロール $<40\text{mg/dl}$ で定義した低HDLコレステロール血症も、男女で心血管病発症の有意な危険因子とはならなかった。女性の低HDLコレステロール血症の基準を 50mg/dl に変えても結果に変わりはなかった。一方、日本の診断基準で用いられているように、高中性脂肪血症（ $\geq 150\text{mg/dl}$ ）と低HDLコレステロール血症（ $<40\text{mg/dl}$ ）の少なくとも1つがある場合で定義した脂質代謝異常は、女性で心血管病発症の有意な危険因子となった（相対危険=1.6、 $p<0.05$ ）。

3) 高血糖基準

これまで報告されているMetSの診断基準のうち、高血糖の基準は 100mg/dl 以上と 110mg/dl 以上の2種類がある。そこで、この2つの基準について心血管病発症の相対危険を検討すると、図3に示すように、男女とも 110mg/dl 以上で定義した高血糖の相対危険が 100mg/dl 以上の定義より高く、女性で有意であった（ $p<0.05$ ）。

2. 各メタボリックシンドロームの診断基準と心血管病発症の関係

さらに、MetSの各診断基準と心血管病発症の関係を検討した。日本の診断基準に基づくMetSの有無で2群に分け、心血管病発症の相対危険を年齢調整して求めると、相対危険は男性1.4、女性2.0で女性でのみ有意に高かった（ $p<0.01$ 、図4）。IDFとNCEPの診断基準に基づくMetSは、いずれも男女で心血管病の有意な危険因子となったが

（ $p<0.01$ ）、その相対危険は2.0より小さかった。そこで、日本のMetSの診断基準に心血管病との関連が最も強かったアジアの腹囲基準を代入すると、心血管病発症の相対危険は男性2.6、女性2.5と最も高くなった（ $p<0.01$ ）。NCEP基準について同様の検討を行っても、日本基準を超えるほどの改善は認められなかった。

3. メタボリックシンドロームの構成因子数と心血管病リスクの関係

最後に、MetSの構成因子の集積数で層別し、心血管病発症との関係を検討した。対象者をアジア人の腹囲基準による腹部肥満の有無で2群に分け、

さらに腹部肥満を有する群を合併する他の構成因子の数で分類して、腹部肥満のない群を基準にした心血管病発症の相対危険を性・年齢を調整して求めた。その結果、合併する他の構成因子が2つになると相対危険が2.4と有意に高くなり

($p < 0.01$)、合併因子が3つになると相対危険は2.8とさらに上昇した ($p < 0.01$ 、図5)。多変量解析で年齢、喫煙、飲酒、血清コレステロール、心電図異常、蛋白尿、運動を調整してもこの関係に変わりはなかった。

D. 考 察

MetSの構成因子の中で腹部肥満の定義は、必須項目として取り扱う診断基準も存在し、最も重要であると考えられる。久山町における追跡調査の成績によれば、腹囲の基準はIDF基準の男性90cm以上、女性80cm以上で心血管病発症の相対危険が最も有意に高く、日本基準の男性85cm以上、女性90cm以上は有意ではなかった。これまでの断面調査の研究では、原らが高血圧、高脂血症、高血糖の中の2個以上の危険因子の集積に相応する腹囲は男性85cm、女性78cmであることを示している。今後腹囲に関する研究が積み重ねられ、日本人に最適な基準が定義されることが望まれる。

日本基準の脂質代謝異常と高血糖の基準では、心血管病発症の相対危険は他の基準と比べ高かった。したがって、脂質基準と高血糖基準は、日本のMetSの診断基準が最もよいことが示唆される。

さらに診断基準全体としての心血管病発症の相対危険を検討すると、日本基準における腹部肥満の基準を男性90cm以上、女性80cm以上で置き換えた診断基準は男女ともに最も相対危険が高値であった。これらの結果は、腹部肥満の定義をアジア人の基準で置き換えた日本のMetS基準が心血管病発症の予測として最も優れた診断基準であることを示している。

この診断基準を用いた場合、心血管病発症の相対危険は、腹部肥満を必須の項目とし、高血圧、高脂血症、高血糖のうちの2項目以上を合併した群では、腹部肥満のない群と比べ有意に高かった。

以上より、腹囲基準を改変した日本のMetS診断基準の構成は、将来の心血管病を予測するうえで妥当と考えられる。

E. 結 論

心血管病発症の相対危険は、日本基準における腹部肥満の定義をアジア人基準で置き換えた診断基準で最も高かった。日本人のMetSの診断基準について、今後さらなる疫学的な検証が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Iida M, Kiyohara Y: Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study. *J Am Soc Nephrol* 18: 2135-2142, 2007
2. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 38: 2063-2069, 2007
3. Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Tanizaki Y, Shikata K, Iida M, Kiyohara Y: Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population: the Hisayama Study. *Obesity* 15: 1841-1850, 2007.
4. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y: Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese Women: the Hisayama Study. *J Dent Res* 86: 271-275, 2007

2. 学会発表

1. Kiyohara Y: Trends in cardiovascular and its current status: the Hisayama Study. 第71回日本循環器病学会総会, 神戸市, 2007.3
2. Ninomiya T, Kiyohara Y: Special Lecture II Secular trends in chronic kidney disease and its prognosis in a Japanese community: the Hisayama Study. The 1st Research Forum on Chronic Kidney Disease, Nagoya, 2007.2
3. Imamura T, Doi Y, Arima H, Tanizaki Y, Hata J, Yonemoto K, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y: Low density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama study. : The 2nd Meeting of Asian Stroke Forum, Kyoto, 2007.9
4. Arima H, Tanizaki Y, Doi Y, Yonemoto K, Matsui Y, Imamura T, Hata J, Iida M, Kiyohara Y: Effects of blood pressure on the risks of stroke subtypes: the Hisayama Study. Stroke Society of Australia annual scientific meeting 2007, Perth, 2007.10

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

I. 研究協力者

土井康文 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学)

別紙4

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清原 裕	疫学とエビデンス. 糖尿病の疫学-地域スタディの結果から	門 脇 孝 石 橋 俊 佐 倉 宏 戸 邊 一 之 野田光彦	糖尿病学 基礎と臨床	西村書店	東京	2007	670-674
清原 裕	糖尿病合併症. 日本人糖尿病患者の脳血管疾患の実態は?	寺内康夫	現場の疑問に答える. 糖尿病診療 Q&A	中外医学社	東京	2007	264-266
清原 裕	久山町研究からみた虚血性心疾患の要因と対策	冠不全研究会	日常診療に活用できる EBM. わが国の代表的なコホート研究をみつめ直す	医事出版社	東京	2007	4-10

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ninomiya T et al	Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study.	J Am Soc Nephrol	18	2135-2142	2007
Ninomiya T et al	Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Stroke	38	2063-2069	2007
Doi Y et al.	Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population: the Hisayama Study.	Obesity	15	1841-1850	2007
Shimazaki et al	Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese Women: the Hisayama Study.	J Dent Res	86	271-275	2007

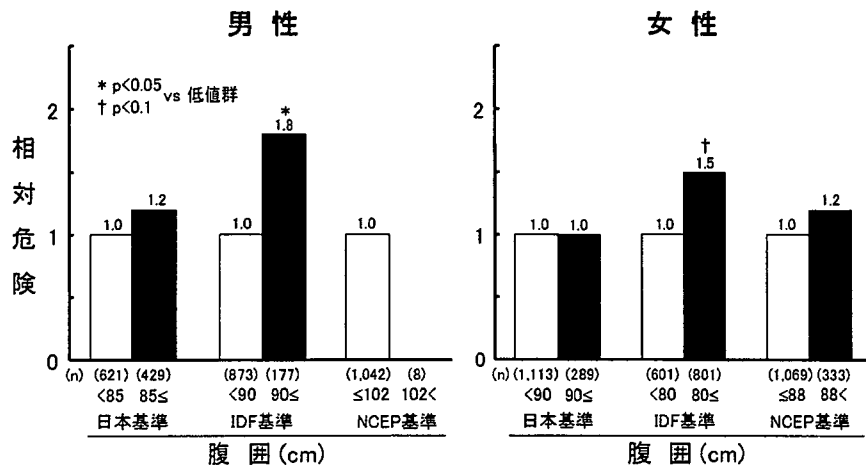


図1. 腹囲の基準別に見た心血管病発症の相対危険
久山町第3集団 2,452名, 40歳以上, 1988-2002年, 年齢調整

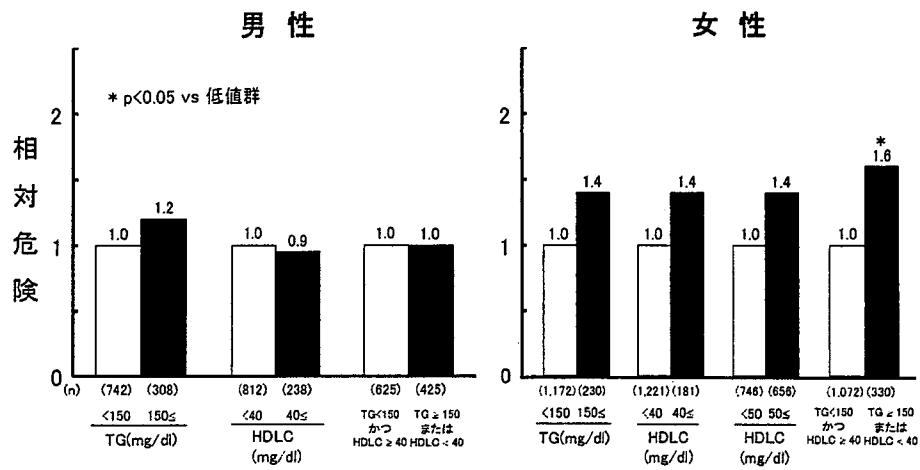


図2. 脂質の基準別に見た心血管病発症の相対危険
久山町第3集団 2,452名, 40歳以上, 1988-2002年, 年齢調整

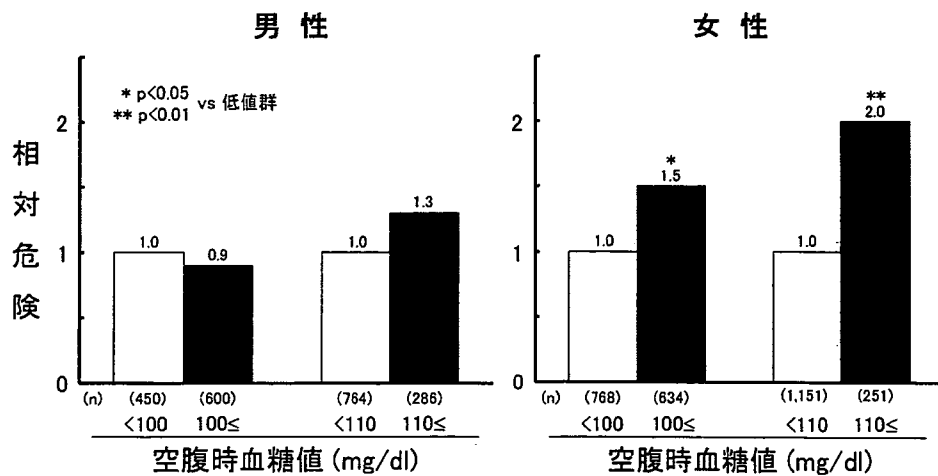


図3. 空腹時血糖値の基準別に見た心血管病発症の相対危険
久山町第3集団 2,452名, 40歳以上, 1988-2002年, 年齢調整

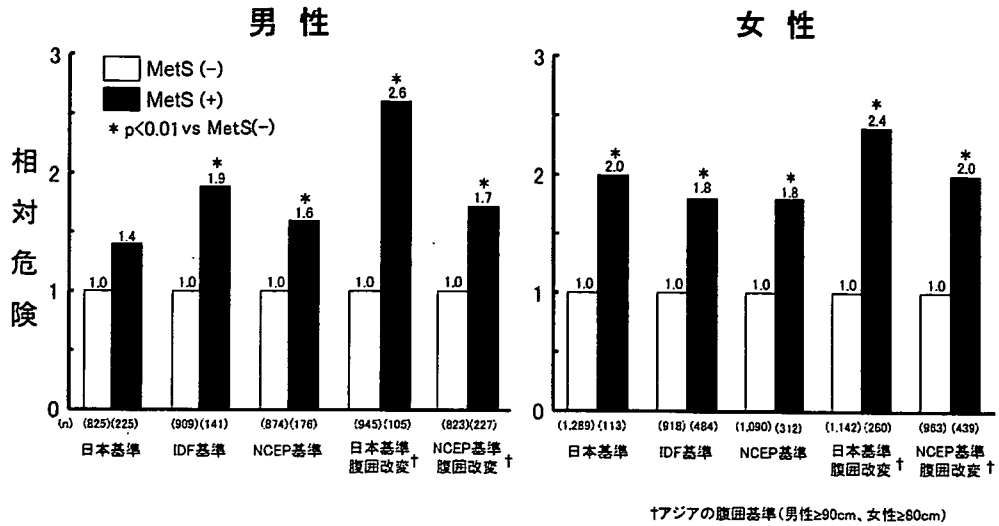
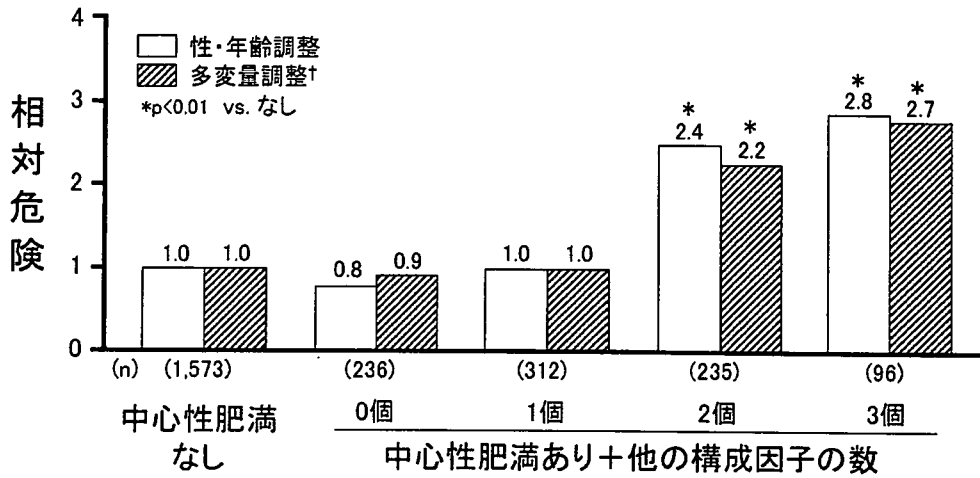


図4. メタボリックシンドロームの診断基準別に見た心血管病発症の相対危険
久山町第3集団 2,452名, 40歳以上, 1988-2002年, 年齢調整



†年齢, 性, 喫煙, 飲酒, 血清コレステロール, 心電図異常, 蛋白尿, 運動で調整

図5. メタボリックシンドロームの構成因子数別に見た心血管病発症の相対危険
久山町第3集団 2,452名, 40歳以上, 1988-2002年