

表2. 高感度CRPの4分位別にみた虚血性心疾患の発症率と相対危険
久山町第3集団, 40歳以上, 1988-2002年

	高感度CRP (mg/L)				p for trend
	<0.21 (n=648)	0.21-0.43 (n=647)	0.44-1.02 (n=645)	>1.02 (n=649)	
イベント数	11	22	36	60	
発症率	1.3	2.7	4.5	8.0	
性・年齢調整発症率	1.6	3.3	4.5	7.4	
性・年齢調整ハザード比 95%信頼区間	1	1.75 0.85-3.61	2.55 1.30-5.02	3.96 2.07-7.57	<0.0001
多変量調整ハザード比 95%信頼区間	1	1.60 0.77-3.31	1.97 0.98-3.95	2.98 1.53-5.82	0.0002

発症率: 対1,000人年

調整因子: 性, 年齢, BMI, 収縮期血圧, 血清総コレステロール, 血清HDLコレステロール,
糖尿病, 心電図異常, 運動, 飲酒, 喫煙

表3. LDLコレステロールの4分位別にみた心血管病の発症率
40歳以上, 1983-2002年, 性・年齢調整

	LDLコレステロール (mmol/L)				p for trend
	≤2.65 (n=586)	2.66-3.24 (n=591)	3.25-3.88 (n=585)	≥3.89 (n=589)	
脳卒中					
イベント数	56	62	74	79	
発症率	7.4	8.1	10.1	10.2	0.13
脳梗塞					
イベント数	37	47	47	60	
発症率	4.9	6.3	6.8	7.9	0.07
アテローム血栓性脳梗塞					
イベント数	9	12	9	21	
発症率	1.2	1.6	1.2	3.3*	0.03
ラクナ梗塞					
イベント数	14	21	25	33	
発症率	2.0	2.6	2.9	3.8*	0.02
心原性脳塞栓症					
イベント数	14	14	12	6	
発症率	1.7	2.1	2.4	0.8	0.07
出血性脳卒中					
イベント数	19	15	27	19	
発症率	2.6	1.8	3.3	2.3	0.95
冠動脈疾患					
イベント数	25	28	43	48	
発症率	3.4	3.4	5.5*	6.6†	<0.001

発症率: 対1,000人年

*P<0.05, †P<0.01 vs. 第1分位

北海道地域一般住民の腹部肥満とメタボリックシンドロームの実態 （端野・壮瞥町研究）

研究分担者 斎藤 重幸 札幌医科大学医学部

研究要旨 北海道で実施されたコホート研究である端野・壮瞥町研究より日本人の腹部肥満とメタボリックシンドロームの関連を検討した。その結果、
1) US 法は腹部 CT と違いコストが安い、放射線の被曝がない、ポータブル装置であれば携帯性に優れており、病院に受診しなくても地域住民検診レベルで内臓脂肪蓄積評価が可能であり、冠危険因子の集積については腹囲より優れたスクリーニング法であることが示唆された。
2) 日本人男性での MetS が心疾患発症リスクとなることが証明され、特に MetS では喫煙との相乗効果あることが示された。MetS の喫煙者には十分な循環器疾患の予防管理が必要であると考えられる。
3) 腹部肥満は糖尿病発症、高血圧発症の有意な予測因子であり、内臓脂肪蓄積型肥満の管理が一般住民での HT 予防、DM 予防に重要であることが確認された。

A. 研究目的

2005 年に日本内科学会と関連 8 学会は、共同でメタボリックシンドローム (MetS)¹⁾ の新しい日本の診断基準を発表した。この基準では、腹囲 (WC) によって定義される腹部肥満 (AO) を MetS の必須項目とした。2008 年度から始まった「特定健診、特定保健指導」でも日本の MetS 診断基準が、生活習慣病とアテローム硬化型疾患の発現のためにハイリスクで個人を同定する目的で採用されている。

しかしながら、日本人で WC 基準による腹部肥満が心血管疾患発症や、基本的な危険因子である高血圧 (HT)、糖尿病 (DM) の予測因子であるか否かは明らかではなく、また喫煙習慣がこのような危険因子発症に与える影響の報告も少ない。そこで本研究では、まず、1) AO の評価方法を従来の WC、腹部 CT 法に加え、腹部超音波法により検討、

内臓脂肪蓄積と各危険因子の関連をそれぞれの指標により評価し、喫煙との影響を検討した。次に、2) 公表されている診断基準による MetS が日本人の心血管疾患発症を予測するか否かを検討し喫煙の MetS の予後に与える影響を解析し、そして、3) MetS と AO が日本人の HT、DM の発症にどのように影響するかを検討し、この時の喫煙の HT・DM 発症や、腹部肥満進展自体に及ぼす影響について解析した。

以上の検討は地域一般住民を対象とした疫学研究による縦断成績による解析によって行った。

B. 研究方法

1-A) 腹部 CT 法を基準とした場合の、BMI、WC、US 法の比較

心血管疾患以外で外来通院中の、男性 35 名、女性 64 名及び男子学生 10 名の計 109 名 (平

均年齢：男性 56 歳、女性 68 歳) を対象とし、腹部 CT 法による内臓脂肪面積(visceral fat area; VFA)、全脂肪面積(total fat area; TFA)、腹囲(waist circumference; WC)、US 法による内臓脂肪径(visceral fat distance; VFD)を計測した。VFD は、超音波断層診断装置(フクダ電子社: VF-750XT)を用いて Stolk らの方法²⁾に従い測定した。これは、被検者を仰臥位とし腹膜から椎体前面までの距離 3 点を 3.5MHz のリニア型プローブで垂直にできるだけ軽く計測する方法で、その平均を VFD とした。測定誤差を少なくするために同一検者で測定した。

1-B) 内臓脂肪蓄積型肥満の地域断面研究

地域住民検診を受診し、US 法による VFD 及び腹囲を計測、かつ、降圧薬、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬の服薬者を除外した男性 361 名、女性 466 名(平均年齢：男性 62.8 歳、女性 57.8 歳)を解析対象とした。検診は午前 6 時から午前 8 時の間に行い空腹時に身長、体重を計測、血圧を測定、総コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、空腹時血糖値、空腹時インスリン値の採血を行った後、腹囲、VFD を計測した。身長、体重は軽装で靴を履かない状態とし 0.1cm、0.1kg の間隔で計測した。Body Mass Index(BMI)は体重(kg)÷身長(m)²で算出した。

2) MetS の心血管疾患への影響

対象は地域一般健診者のうち高血圧治療、糖尿病治療、高脂血症治療が行われていない男性 600 名(平均年齢 60.3±11.2 歳)。AHA/NHLBI、および日本内科学会の MetS の基準に基づき(表 1)の①腹囲径増大、②

中性脂肪高値、③HDL コレステロール低値、④血圧高値、⑤空腹時血糖高値を判定し MetS を分類した。今回はいずれの診断基準でも男性日本人の肥満の指標とし腹囲径 85cm 以上を採用した。それぞれの診断基準により MetS と非 MetS に分類された対象は、6 年間追跡された。Endpoint は、心疾患発症(狭心症、心筋梗塞と心不全を含む)と心臓死で、問診、地域保健師の情報をもとに主治医に診断を確認した。また現在喫煙中の者を喫煙者と定義し、喫煙者、非喫煙者での MetS の心疾患発症・死亡における相対危険を検討した。

3-A) DM 発症に及ぼす AO の影響

対象は 1994 年および 2003 年または 2004 年にも受診した地域一般住民健診受診者のうち、1994 年の時点での糖尿病患者(空腹時血糖値(FPG) 126mg/dl 以上または糖尿病治療中のもの)を除いた 827 名(男性 347 名; 平均年齢 59.6±9.0、女性 480 名; 平均年齢 58.3±8.5 歳)。1994 年の腹囲データより腹部肥満(AO)群(男性腹囲 85cm 以上、女性腹囲 90cm 以上)と非腹部肥満(Non-AO)群の 2 群にわけ、2003、2004 年の時点で上記の基準により新に糖尿病と判定された者の発症率を比較した。日本基準により、非メタボリックシンドローム(Non-MetS)群と MetS 群の 2 群に分けた。Endpoint は、2003、2004 年での糖尿病の発症(空腹時血糖値(126mg/dl 以上)または、問診、地域保健師の情報から糖尿病治療開始者)とした。

3-B) HT 発症に及ぼす AO の影響

解析対象は地域一般住民健診を 1994 年と

2002年に受診し1994年の時点での高血圧者(収縮期血圧140mmHg以上または/かつ拡張期血圧90mmHg以上、あるいは高血圧治療中のもの)、虚血性心疾患既往、脳卒中既往を除いた396名である。94年の腹囲データより腹部肥満(AO)群(男性腹囲85cm以上、女性腹囲90cm以上)と非腹部肥満(非AO)群の2群にわけ、2002年の時点で上記の基準により新に高血圧と判定された者の発症率を比較した。各測定は、標準法により、腹囲径は空腹時に同一験者により測定した。また1994年の時点の喫煙中の者および禁煙者を喫煙者と定義し、喫煙者、非喫煙者でのMetSの高血圧発症における相対危険を検討した。AOの相対危険度は、年齢(1994年)、喫煙有無、FPG、T.Chol、血圧値(SBPおよび/またはDBP)、性、で調整された。同じモデルを用いて、腹囲の増大((2002年の回帰式は $y=0.131x+33.8$ 、相関係数は $R=0.660$ 、 $p<0.001$ 、女性での回帰式は $y=0.176x+26.8$ 、相関係数は $R=0.699$ 、 $p<0.001$ であった。また、男性でのVFAとWCとの回帰式は $y=0.091+72.4$ 、相関係数は $R=0.646$ 、 $p<0.001$ 、女性での回帰式は $y=0.091x+73.7$ 、相関係数は $R=0.500$ 、 $p<0.001$ であった。

1-B) 内蔵脂肪蓄積型肥満の地域断面研究

対象の平均年齢は男性 62.8 ± 12.2 歳、女性 57.8 ± 12.6 歳、VFDの平均は男性 5.5 ± 1.7 cm、女性 4.7 ± 1.3 cm、腹囲の平均は男性 84.6 ± 9.1 cm、女性 82.5 ± 9.9 cm。空腹時インスリン値、HOMA-IRは男女間で有意差を認めなかった。VFDを3分位とした基礎統計量で、男性では空腹時血糖を除き女性では全ての冠危険因子で高VFD群が低VFD群と比較して有意に高値となった。同様に3分位とした腹囲

=腹囲(cm)-1994年の腹囲)とHTの効果の評価した。

以上の統計解析にはSPSSパッケージ(Ver. 11.5Jまたは12.0J)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は札幌医科大学倫理委員会の承諾を得、参加者からは研究への参加協力および個人データの利用のあつては筆式のインフォームドコンセントを得ている。

また、個人情報保護のために、個人識別が困難なデータベースを作成して解析を行った。

C. 研究結果

1-A) 腹部CT法を基準とした場合の、BMI、WC、US法の比較

BMI、WC、VFD、VFAは男女間で有意差を認めなかった。

でも各冠危険因子は男女共に空腹時血糖を除き高腹囲群が低腹囲群と比較して有意に高値となった。

それぞれの冠危険因子及び冠危険因子集積群を従属変数としたロジスティック回帰分析を行うと、VFD、腹囲を3分位として低VFD群、低腹囲群を1とした各冠危険因子の相対危険がBMI、WCより良好な相関となった。男性でのVFAとVFDとの回帰式は $y=0.131x+33.8$ 、相関係数は $R=0.660$ 、 $p<0.001$ 、女性での回帰式は $y=0.176x+26.8$ 、相関係数は $R=0.699$ 、 $p<0.001$ であった。また、男性でのVFAとWCとの回帰式は $y=0.091+72.4$ 、相関係数は $R=0.646$ 、 $p<0.001$ 、女性での回帰式は $y=0.091x+73.7$ 、相関係数は $R=0.500$ 、 $p<0.001$ であった。男性はVFD、WC共にVFAとほぼ同様の相関であり女性ではVFDがWCよりVFAと良好な相関となった。

また本集団の現在喫煙者の割合は男性 34.4%、女性 11.8%であった。男性喫煙者と非喫煙者の VFD はそれぞれ、 $5.8\pm 1.9\text{cm}$ 、 $5.8\pm 1.8\text{cm}$ 、女性ではそれぞれ、 $4.9\pm 1.3\text{cm}$ 、 $5.2\pm 2.3\text{cm}$ 、女性喫煙者の VFD であった。

2) MetS の心血管疾患への影響

AHA/NHLBI 基準での MetS は全対象の 31.3%、日本内科学会基準での MetS は 19.0% であった。追跡が可能であった 600 人で 6 年間の経過観察が行われ、心臓疾患・死亡は、49 例（狭心症 30 例、心筋梗塞 15 例、心不全 4 例）認められた。心疾患発症・死亡は、AHA/NHLBI 基準の MetS で 188 例中 23 例、非 MetS で 412 例中 26 例、一方、内科学会基準の MetS で 114 例中 12 例、非 MetS で 486 例中 37 例であった。 Kaplan-Meier 法による心疾患を endpoint とした累積発症率のグラフ（図 1）に示す。いずれの診断基準でも MetS 群は非 MetS 群より累積発症率が高いことが示される。

AHA/NHLBI 基準による MetS の心疾患発生・死亡の相対危険度は、年齢、総コレステロール、喫煙を共変量に加えた解析で 2.20 (95% 信頼区間(CI): 1.14~4.24 ($p=0.018$)) であり、一方、内科学会基準による MetS の相対危険は、1.87(95%CI : 0.87~4.00 ($p=0.108$)) となった。2005 年内科学会基準での MetS の心疾患発症における意義は証明できなかった。

AHA/NHLBI 基準の MetS では喫煙率 70.5%、非 MetS では 82.0%、内科学会基準の MetS では喫煙率 75.3%、非 MetS では 75.2%であった。この時、喫煙者内での発症 odds 比は AHA/NHLBI 基準 MetS では 2.74(95%CI : 1.31~5.75 ($p=0.008$))、内科

学会基準 MetS では 2.51(95%CI: 1.13~5.57 ($p=0.023$)) となり、MetS と喫煙の相乗効果が示された。

3-A) DM 発症に及ぼす AO、MetS の影響

非 AO 群 654 名中 2003,2004 年に糖尿病と判定された者は 38 名 (5.8%) であったのに対し、AO 群 173 名から新規に糖尿病と判定された者は 27 名 (15.6%) と有意に高率であった。新規糖尿病発症を従属変数としたロジスティック回帰分析を行うと腹部肥満の糖尿病発症に対するリスクは年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、総コレステロール値 (TC)、収縮期血圧 (SBP)、喫煙で補正しても 2.08 (95%CI: 1.03-4.19) であった。また、Non-MetS 群 760 名中 47 名 (6.2%) が新規に糖尿病を発症したのに対し、MetS 群 67 名から新規に糖尿病を発症したものは 18 名 (26.9%) と有意に高率であった（図 2）。新規糖尿病発症を従属変数としたロジスティック回帰分析を行うと、MetS の糖尿病発症に対するリスクは年齢、性別、BMI、TC、喫煙で補正しても 3.61 (95%CI : 1.74-0.75) であった（表 2）。

3-B) HT 発症に及ぼす AO の影響

1994 年時では非 AO 群に比して AO 群では年齢、男性頻度、BMI、SBP、DBP、TC、TG、FPG は有意に大で、HDLC は、有意に低くかった。1994 年の WC と 1994 年の SBP、DBP 間、およびに 2002 年の SBP、DBP 間に有意な正相関が認められた。1994 年の各 WC 階層別に 2002 年における HT の頻度を検討すると男女ともに WC カテゴリーがより高いほど、HT の発生率高かった。非 AO

群の 312 人の個人のうちの 177 人は 2002 年も非 AO であったが、残りの 79 人の個人は 2002 年に AO となった。AO 群の 84 人うちの 69 人は 2002 年も AO であったが、15 人は 2002 年に非 AO に改善した。これらの 4 群間（非 AO→非 AO、A→非 AO、非 AO→AO と AO→AO）で HT 発生率を比較した（表 3、図 3）。

HT 発生は、非 AO 維持 O 維持群に比して AO→非 AO 群で有意に低率であった（58.0% 対 26.7%、 $p=0.027$ ）。多重ロジスティック回帰分析では AO は HT の発現の相対危険度を 2.33 ($p=0.016$; 95% の CI、1.17–4.63) とし、1994 年から 2002 年における 1cm での腹囲径の増大は HT 発現のリスクを 1.06 ($p=0.003$; 95% の CI、1.02–1.10) とした。両因子とも 1994 年・年齢、喫煙有無、FPG、T.Chol、血圧の高値（血圧トラッキング現象の補正のため）で調整し、さらに BMI で補正してもその有意性は消えなかった（表 4）。

D. 考察

本研究では US 法が内臓脂肪蓄積の評価に足るスクリーニング方法であるかどうかを検討した。US 法による内臓脂肪評価には過去に種々の報告がある。その中で我々は、検者の技術の習得が早く、短時間での測定が可能で、更に測定誤差の少ない Stolk らの方法を用いた。VFD の計測は地域住民検診の限られた時間の中で行ったが一人を計測するのに平均 3 分程であり心電図を測定するよりも短い時間で可能であった。US 法で評価した VFD は男女とも VFA と良い相関を得た。更に VFA と VFD、WC のそれぞれを比較しても男性ではほぼ同様の相関であり

女性では VFD のほうが WC より良好な相関（VFD; $r=0.699$ 、WC; $r=0.500$ vs. VFA）だった。この事から VFD は WC に比し VFA により近い内臓脂肪の評価が得られる事ができると考えられる。

次に地域住民健診で VFD と心血管疾患危険因子の集積数との関連を解析すると危険因子の集積数が増加するに従い VFD も有意に大きくなった。これは男女共に同様の結果であり、VFD が心血管疾患の予測因子となりうる事が示唆された。

本研究では、一般地域住民の中で降圧薬、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬を内服していない比較的健康的な集団で US 法による内臓脂肪評価が各危険因子とどのような関連があるか、また同様な解析で腹囲はどうかを主な目的とした。今回の結果で特に男性では、VFD は BMI で補正したモデル冠危険因子集積群、高血圧群で有意性が保たれたが、腹囲では高血圧群で有意な関連が得られなかった。同様に女性では、VFD は高トリグリセリド血症群、低 HDL コレステロール血症群とは有意性が保たれたが冠危険因子集積群、高血圧群では関連は得られなかった。腹囲では、全ての危険因子で関連が得られなかった。一般に男性では女性より内臓脂肪が蓄積しやすく男性では内臓脂肪型肥満、女性では皮下脂肪型肥満の体型を呈している。そのため、女性では男性と比べて皮下脂肪を強く反映する BMI の影響が大きくでるものと考えられる。

内臓脂肪蓄積型肥満と喫煙の関連では、北欧女性の検討で喫煙者は非喫煙者に比し有意に肥満が少ないが、BMI が同程度のものを比較すると、喫煙者で内臓脂肪沈着が多いと

報告した。喫煙者では全般に体重の少ないものが多いが、高度肥満例ではむしろ肥満が助長される傾向が知られている⁵⁾。しかしながら、種々の機序により喫煙により肥満が抑制される可能性が指摘されており、今回の結果で認められた女性 VFD の減少も矛盾しない成績であると考えられる。

次に、内臓脂肪蓄積型肥満の主病態である MetS の予後を確認した。最近の欧米の報告やそれらのメタ分析では MetS の冠動脈疾患に対する相対危険は 2 前後から 3 程度とされている。これらは AHA/NHLBI 基準の前身である 2001 年の米国 NCEP-ATPIII 基準を用いて分類された MetS の検討である。我々も、腹囲基準のみを日本肥満学会のものに修正した NCEP-ATPIII 基準を用い日本人男性 MetS の心疾患発症相対危険度が 2.23 (95%CI : 1.14-4.34) であること報告している。今回の検討での AHA/NHLBI 基準での相対危険度は 2.20 という今回の結果はそれらの報告と軌を一にするものである。NCEP-ATPIII 基準は臨床的に応用しやすく多くの現場で利用可能であるが、人種による体格の相違は考慮しなければならず、腹部肥満基準はそれぞれの人種により設定すべきであり、2005 年 10 月の AHA/NHLBI 基準はこの点が改善されたものである。2005 年 4 月に日本内科学会が関連学会との協議のもと日本人の MetS の診断基準を公表した。これは MetS が腹部肥満を前提として構成されることを明確にするために、腹囲基準を満たすことを必須項目とし、脂質代謝異常を 1 項目にまとめている特徴がある。その結果 MetS の同一集団の有病率は NCEP-ATPIII 基準による有病率よりも少なくなることに

なる。同時に、このことは内科学会基準による MetS のリスクが AHA/NHLBI 基準による MetS のリスクより小さく評価され、かつ統計学的に有意であることを説明すると考えられる。内科学会基準による MetS の予後に対する効果を証明するためにはより大規模集団で長期の追跡研究を行う必要がある。

喫煙は LDL コレステロールと並ぶ冠危険因子である。今回の検討では喫煙者の MetS では心疾患発症リスクは上昇し、全体集団では認められなかった日本内科学会基準の MetS でも喫煙者では有意なリスク上昇が認められ、これらの相乗効果が証明された。の相乗効果あることが示された。MetS の喫煙者には十分な予防管理が必要である。

さらに本研究では、糖尿病と高血圧発症に関する腹部肥満と MetS の影響を検討した。我が国における MetS の診断基準を用いると、腹部肥満からは約 2 倍、MetS からは約 3.6 倍新規に糖尿病を発症することが示された。2 型糖尿病発症予防の観点からは、一般健診においても腹囲径の測定や新基準による MetS の判定を行うことで糖尿病発症のハイリスク者を判定できる可能性が示された。ウエスト周囲径は、BMI とウエスト・ヒップ比 (WHR) より有意に内臓脂肪蓄積を反映することが示されている。また、すでに国外からはウエスト周囲径と 2 型糖尿病の有意な関連が報告されている。

今回の検討でも、日本人においてもウエスト周囲径と BMI を同時に多変量解析モデルに加えたとき、ウエスト周囲径のみが 2 型糖尿病発症危険因子となり、内臓脂肪蓄積型肥満が 2 型糖尿病に関与することが示された。また、血圧と腹部肥満との関連では日本内科

学会基準の腹部肥満カテゴリーである AO 群で非 AO 群より HT のより高い発生が観察された。この時喫煙の有無は高血圧進展とは直接の関連を示しておらず、これまでの内外の報告と一致する。内臓脂肪蓄積は MetS での心血管疾患のリスクファクタの蓄積の機序にとって重要であることが示されている。内臓脂肪蓄積は最も簡便には腹囲 (WC) 測定により評価され、基準値よりは腹部肥満症が定義される。内臓脂肪蓄積は脂肪組織から分泌されるサイトカインによるインスリン抵抗性の惹起と、それから派生するさまざまな機序、例えば腎細管のナトリウムの再吸収の増加、交感神経の機能亢進、血管平滑筋細胞の刺激とアテローム硬化の進展などの昇圧機転を介して高血圧が発症することが考えられている。本研究の成績は、腹部肥満症が HT の発生に有意に関連があることと、腹囲の増大が HT の発現の危険因子を増すことを示す。

肥満が HT に有意に関連があることはよく知られている。肥満の評価にはさまざまな方法があり、それらと血圧との関係を示す多くの報告がある¹⁴⁻¹⁸⁾。我々もコホート・データによって BMI と HT の発生、腹部超音波法により評価した内臓脂肪蓄積と血圧値の関連を報告した。本研究では非 AO 維持群と AO から非 AO となった群、また AO を維持した群と非 AO から AO となった群のそれぞれに HT 発生率の差違は認められなかった。この結果は、腹囲の減少が意味する減量が高血圧予防に有効であることを示唆する。介入研究の成果が待たれる所である。

結果には示していないが、本研究において、女性の腹部肥満症の有病率は、男性における

それより有意に低かった。WC 基準は、特定健診・特定保健指導でリスクの大きい個人を同定するのに用いられる。今後、集積された腹囲径と危険因子の関連の成績から女性における腹囲基準の意義も明らかにされると考えられる。本研究の結果は、腹部肥満症の管理が日本人で HT の発生の予防にとって重要なことを示唆し、更に HT の予防のために腹部肥満症の有無にかかわらず個人で腹囲の増加するために注意を払うことが重要なことを示唆する。

E. 結論

1) US 法は腹部 CT と違いコストが安い、放射線の被曝がない、ポータブル装置であれば携帯性に優れており、病院に受診しなくても地域住民検診レベルで内臓脂肪蓄積評価が可能であり、冠危険因子の集積については腹囲より優れたスクリーニング法であることが示唆された。

2) 日本人男性での MetS が心疾患発症リスクとなることが証明され、特に MetS では喫煙との相乗効果あることが示された。MetS の喫煙者には十分な循環器疾患の予防管理が必要であると考えられる。

3) 腹部肥満は糖尿病発症、高血圧発症の有意な予測因子であり、内臓脂肪蓄積型肥満の管理が一般住民での HT 予防、DM 予防に重要であることが確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hypertens. Research, 2008 31 : 1385-

1390.

Hypertens. Research, 2008 31 : 1357-1363.

日老医誌, 2008 45 : 302-307.

日循予防誌 2008 43 : 132-138.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願状況：なし

共同研究者：大西浩文、赤坂 憲、三俣兼人、吉原真由美、千葉瑞恵、島本和明

表1 MetSの診断基準(男性)

AHA/NHLBI基準(2005年10月)

以下の5項目のうち3項目以上

① 腹部肥満	85cm 以上
② 血圧	SBP 130mmHg 以上 またはかつ DBP 85mmHg 以上
③ TG	150 mg/dl 以上
④ HDL	40mg/dl 未満
⑤ 空腹時血糖	100 mg/dl 以上

日本内科学会基準(2005年4月)

①は必須②~④のうち2項目以上

① 腹部肥満	85cm 以上
② 血圧	SBP 130mmHg 以上 またはかつ DBP 85mmHg 以上
③ 脂質	TG 150 mg/dl 以上 またはかつ HDL 40mg/dl 未満
⑤ 空腹時血糖	110 mg/dl 以上

SBP:収縮期血圧値、DBP:拡張期血圧値、TG:トリグリセリド、HDL:HDL コレステロール

Cumulative Hazard

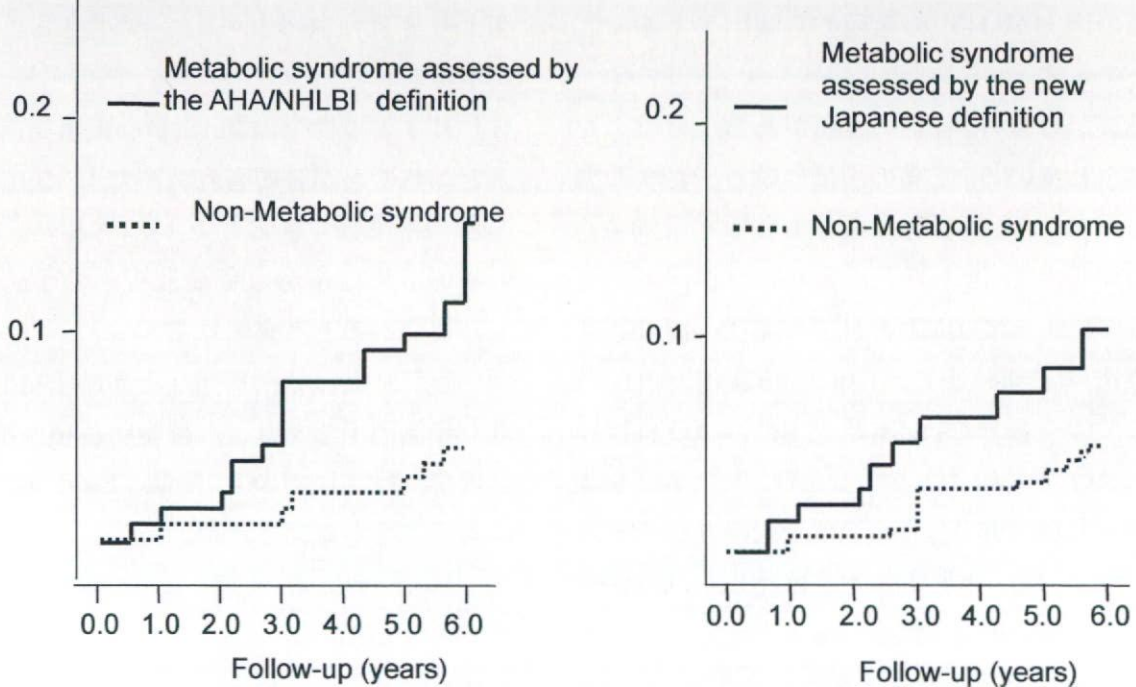


図1. カプラン・マイヤー法によるMetS群と非MetS群の累積発症率
左：AHA/NHLBI基準によるMetS、右：日本内科学会基準によるMetS

1993年から
2003, 2004年での糖尿病新規発症者

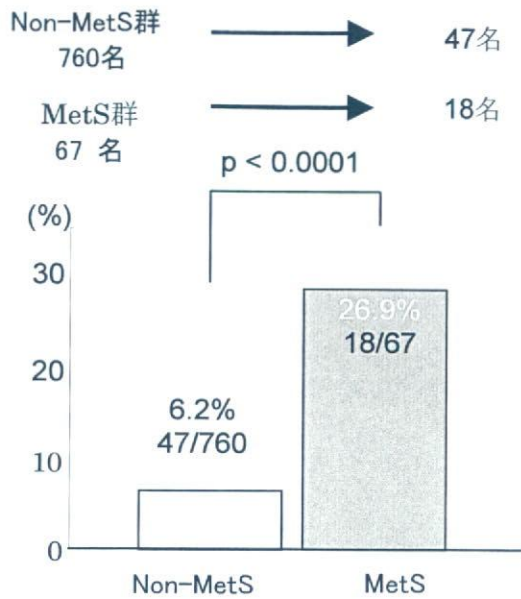


図2. 2型糖尿病新規発症率

表2. 多重ロジスティック回帰分析

	Wald	p	Relativ	95.0%CI
MetS	12.06	0.001	3.88	1.81 – 8.34
Family History	9.13	0.003	2.99	1.47 – 6.07
BMI	4.75	0.029	1.92	1.07 – 3.46
TC	1.43	0.232	0.99	0.99 – 1.00
Smoking	3.15	0.076	1.93	0.93 – 3.99
Sex	0.19	0.662	1.19	0.55 – 2.59
Age	1.20	0.274	1.02	0.99 – 1.05

目的変数：2型糖尿病発症

表3. 非肥満群と肥満群の比較

	非肥満 312名	肥満 84名
年齢	57.2±9.3	59.5±8.8
男性/女性	112/200	75/9
BMI	22.4±2.3	25.5±3.0
SBP	121.3±10.5	126.3±9.5
DBP	73.5±6.9	77.4±6.6
T.Chol	188.4±30.1	193.8±29.0
TG	110.1±68.5	159.8±82.1
HDL	58.1±13.8	48.6±12.2
FPG	92.1±11.1	105.1±27.8

表4. 高血圧発症における相対リスク

	相対危険	95%CI
年齢	1.05	1.02-1.08
男性	1.47	0.71-3.02
High normal BP	6.33	3.84-10.43
喫煙	1.34	0.70-2.56
FPG	0.99	0.98-1.01
T.Chol	0.99	0.98-1.01
AO in 1994	2.33	1.17-4.63
ΔCW(1cm)	1.06	1.01-1.10

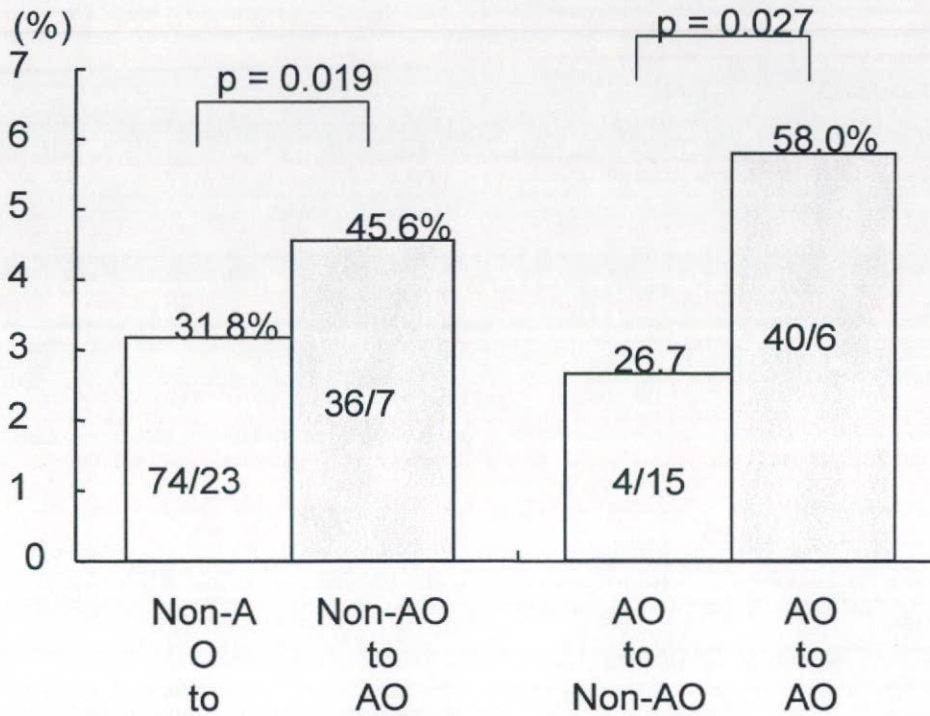


図3. 腹部肥満群別の高血圧発症頻度 (AO: 腹部肥満、non-AO 非腹部肥満)

地域の大規模コホート研究における疾病登録および住民情報の活用について

研究分担者 坂田清美 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座教授
研究協力者 小野田敏行 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座講師

A. はじめに

平成14年度より岩手県北部において、健常集団における脳卒中や心疾患罹患の様々な危険要因を定量的に明らかにすることを目的として、岩手県北地域コホート研究が開始された。このコホート研究では、エントリーに市町村の行なう基本健康診査の機会を利用し、標準化された方法で生活習慣や食習慣を含む調査を実施し、また、追跡には参加者の同意に基づいて行政情報や地域で行なう発症登録事業による情報を活用する方針として、広範な地域における多数の対象者について均質な評価を行なえるようにした。

しかしながら、不当な目的で行政情報などを利用する事件もあって、個人情報保護の観点から行政情報の利用には様々な制約が設けられており、参加者個人の同意を得た疫学研究においても様々な手続きが必要となってきた。

本稿では岩手県北地域コホート研究と地域で行なわれている脳卒中発症登録との照合手続きとその結果得られたコホート参加者の脳卒中の罹患状況について報告する。

B. 研究方法

岩手県北地域コホート研究

平成14年度から16年度にかけて岩手県二戸、宮古および久慈保健医療圏において、市町村の行なう基本健康診断会場に調査員を派遣して初回時調査を実施した。健康診断の受診者31,318名（男11,003名、女20,315名）に文書および口頭にて調査の概要を説明し、同意の承諾と署名を得た者を調査対象とした。同意者は26,469名（同意率84.5%、調査時年齢18歳～95歳、平均62.1歳、標準偏差11.6歳）、うち男9,161名（63.9歳±11.5歳）、女17,308名（61.1歳±11.6歳）であった。

調査項目は基本健康診査の必須項目として既往歴などの問診、身体計測（身長、体重）、血圧測定、検尿（糖、蛋白、潜血）、血液化学検査（総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、AST、ALT、 γ -GTP、クレアチニン、血糖）を行なった。また選択項目として心電図、眼底検査、貧血検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）、HbA1c検査を一部に実施した。さらに研究のための追加検査にも同意が得られた者についてはHbA1c（選択項目の対象とならなかった者）、LDLコ

レステロール、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、高感度CRP検査を追加して行った。また、研究目的の問診として健康観、運動状況、食習慣などを確認した。栄養調査では日本動脈硬化縦断研究 (J-A L S) で示された調査票 BDHQ_1 を用いた。研究の概要は公表文献に記載されている¹⁾⁻⁴⁾。

岩手県地域脳卒中発症登録

岩手県地域脳卒中登録事業は岩手県と岩手県医師会が平成3年1月から県内全医療機関を対象に行なわれている⁵⁾。登録対象は県内の医療機関で診断された脳卒中 (脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、脳静脈奇形、もやもや病) であり、患者の退院時に医療機関が調査票を作成して県医師会に送付する。県医師会では既登録データを検索して同一症例の重複例でないことを確認してデータベースに登録している。調査項目は患者氏名、性別、生年月日、住所、外来入院の別、入院年月日、退院年月日、脳卒中病型および部位、医療機関名、診療科、医師名、発症年月日、初診年月日、画像診断の有無、手術治療の有無、脳卒中既往歴の有無、転帰と退院後の状況である。

岩手県北地域コホート研究開始以降は、本発症登録の精度を高めるため、岩手県北地域コホート研究の対象地域全ての病院 (診療所および精神病院を除く9病院) に登録の訓練を受けた医師および看護師を医師会が派遣して、地域コホート開始以降の診療録の全数確認を継続して実施している。

岩手県地域脳卒中登録資料の利用申請と照合

岩手県地域脳卒中登録事業では、岩手県地域脳卒中登録資料の利用に関する規程が整備されており、個人が特定されるおそれが極めて小さな資料、個人を特定しうる可能性のある情報を含む資料のそれぞれに情報の利用申請および審査の手続きが定められている。

岩手県北地域コホート研究参加者の罹患状況の確認では個人が特定される情報を用いることになるため、後者の規程に従って申請を行ない、県保健福祉部長および県地域脳卒中登録運営委員会の承認を受けて照合を実施した。照合は登録担当者および岩手県北地域コホート研究のデータ管理者の管理下で、PC上でカナ氏名、生年月日、性別をキーとして行った。照合には独自の照合プログラムを用い、対象期間中の発症登録例全てについてそれぞれコホート研究全参加者とのキーを照合して全て一致した場合に対象者の罹患と判定した。また、全て一致した例がないが、氏名の読みの一部のみが異なるなど一定以上近似した場合、画面上に住所コードを表示させて対象者の罹患かどうかを目視で判定した。

照合された結果を発症年月日順に並べ替えて同一発症の重複例がないことを確認したうえで、それぞれの発症について脳卒中病型および部位、発症年月日、転帰などの情報を追跡データベースに連結入力した。また、登録時調査以降の発症回数およびコホート登録時調査からの期間 (観察人年) を算出して結合させた。後述する倫理面への配慮として、個人の特定につながる情報を削除して匿名化を行った。また、発症年月日などの日時に関するデータは全て一定の丸め処理を行なった。以上の処理を行な

った匿名化データベースを研究解析用に発行して研究者が利用する形とした。

倫理面への配慮

岩手県北地域コホート研究は岩手医科大学医学部倫理委員会の承認を受けて開始した。開始時調査にあたっては市町村の基本健康診査担当部署と協議し、市町村広報に研究趣旨の掲載を行なうとともに受診票の送付時に研究参加の依頼文書と調査票を同封した。受診時に調査員が登録時調査と追跡調査方法について再度説明して研究参加とその後の追跡調査について文書にて同意を取得した。

追跡調査では参加者の追跡調査に関する同意を根拠に、市町村ごとにそれぞれ行政情報の利用に関して定められた手続きを行って住民情報および要介護認定状況の照会を行なった。また、地域で実施される発症登録情報との照合はそれぞれの定める規程に基づいて行なった。

登録時調査および追跡調査で得られた資料は岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座内にて常時電子施錠するデータ管理室内に保存し、個人が特定可能な非匿名化データベースは特定のデータ管理者のみが取り扱い、研究解析用には一定の匿名化の手続きを行なった匿名化データベースを発行して用いた。

C. 研究結果

岩手県北地域コホート研究の参加者について住民情報との照合を行なって得られた観察人年と死亡数を年齢階級別に表1に示

す。観察人年は男25,202年(平均2.75年)、女47,024年(平均2.73年)であった。観察された死亡は男229人(粗死亡率9.1対1000人年)、女139人(粗死亡率3.0対1000人年)であった。

岩手県北地域コホート研究の参加者について地域脳卒中発症登録情報との照合を行なって検知できた脳卒中の発症件数を表2に示す。男では183件(7.3対千人年、以下同様)の脳卒中が検知された。うち11件(6%)が観察対象期間での複数回目以降の発症であった。女では167件(3.6)の脳卒中が検知された。うち5件(3%)が複数回目以降の発症であった。男女ともに複数回目の発症では多くが60歳代以降の脳梗塞であった。

コホート研究参加者として追跡されている観察対象期間のなかで複数回目以降の発症を除いた発症件数を同様に表3に示す。表2とほぼ同様の傾向であった。

登録調査時に脳卒中の既往があると答えた者および地域脳卒中発症登録情報との照合によりコホート登録時調査以前に脳卒中の既往が確認できた者について、観察対象期間内で検知できた脳卒中の罹患件数を表4に示す。男では146件の初発の脳卒中が検知された。型別の内訳では脳梗塞が105件(72%)と最も多く、ついで脳出血34件(23%)、くも膜下出血7件(5%)の順であった。脳梗塞および脳出血の罹患のピークは70歳代にみられたが、くも膜下出血では50~60歳代であった。特に50歳代では全体の脳卒中罹患が少ないことから、くも膜下出血が全体の13%を占めた。女では143件の初発の脳卒中が検知された。型別の内訳では脳梗塞が70件(49%)、脳出

血 57 件 (40%)、くも膜下出血 16 件 (11%) であり、男と比較し、脳出血 (χ^2 検定, $p < 0.01$) および、くも膜下出血 ($p = 0.01$) の割合が高かった。脳梗塞および脳出血の罹患のピークは最も年齢の高い階級にあった。くも膜下出血は 50 歳代~70 歳代でそれぞれみられたが、ピークは男に比べてより高齢の階級にあった。

D. 考察とまとめ

近年の個人情報保護に関する諸問題のため、地域において疫学研究を実施するにあたり様々な制約が感じられるようになってきている。また、健康増進法では国及び地方公共団体に健康の増進に関する情報の収集や整理、分析や研究の推進などに関して責務を与えているものの、これに関連するような疫学研究であって対象者に不利益を与える可能性が極めて少ない場合においても行政情報の利用が困難となってきたのが現状である。

岩手県北地域コホート研究では、この問題への取り組みとして、県、対象地域の市町村と連携して、研究参加者の同意に基づいて様々な手続きや倫理的な配慮のもとに追跡調査を継続している。今回はその一端として、県および県医師会の行なう地域脳卒中発症登録との照合状況を示した。今後、様々な地域の資源を適正に活用することによって追跡を継続し、当初からの研究目的である岩手県北地域の健常集団における脳卒中や心疾患罹患の様々な危険要因を定量

的に明らかとして保健施策に必要な資料を作成する。

参考文献

- 1) M Nakamura, et al.: Association between serum C-reactive protein levels and microalbuminuria : A population based cross-sectional study in northern Iwate, Japan. Internal medicine 43: p919-925, 2004.
- 2) M Ohsawa, et al.: CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. Preventive medicine 41: p651-656, 2005.
- 3) 板井一好, 他: 岩手県北コホート研究の登録時横断解析結果ならびに初期追跡結果 一介護認定, 脳卒中発症登録に着目した解析結果一. 岩手公衛誌, 18(2): p. 25-41, 2006.
- 4) M Ohsawa, et al.: Dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with CRP levels, especially among male smokers. Atherosclerosis 201: p184-191, 2008.
- 5) 岩手県地域脳卒中登録運営委員会: 2004 年岩手県地域脳卒中登録事業報告書. 2008. 岩手県医師会

表 1 - 1 男性の観察人年と死亡率

(/1,000人年)

年齢階級	人数	人年	死亡数	率
-39	300	875	1	(1.1)
40-49	813	2,466	4	(1.6)
50-59	1,520	4,317	14	(3.2)
60-69	3,282	8,817	56	(6.4)
70-79	2,861	7,682	112	(14.6)
80-	385	1,046	42	(40.2)
計	9,161	25,202	229	(9.1)

表 1 - 2 女性の観察人年と死亡率

(/1,000人年)

年齢階級	人数	人年	死亡数	率
-39	800	2,056	1	(0.5)
40-49	1,980	5,556	1	(0.2)
50-59	4,017	10,812	8	(0.7)
60-69	6,095	16,320	45	(2.8)
70-79	4,004	11,090	64	(5.8)
80-	412	1,190	20	(16.8)
計	17,308	47,024	139	(3.0)

表 2-1 男性の観察人年と脳卒中の型別発症の状況（観察期間中での再発を含む）

(/1,000人年)

年齢階級	人数	人年	脳卒中							
			計	率	脳梗塞	率	脳出血	率	SAH	率
-39	300	875	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
40-49	813	2,466	5	(2.0)	3	(1.2)	2	(0.8)	0	(0.0)
50-59	1,520	4,317	18	(4.2)	9	(2.1)	7	(1.6)	2	(0.5)
60-69	3,282	8,817	58	(6.6)	41	(4.7)	14	(1.6)	3	(0.3)
70-79	2,861	7,682	89	(11.6)	68	(8.9)	19	(2.5)	2	(0.3)
80-	385	1,046	13	(12.4)	12	(11.5)	1	(1.0)	0	(0.0)
計	9,161	25,202	183	(7.3)	133	(5.3)	43	(1.7)	7	(0.3)

表 2-2 女性の観察人年と脳卒中の型別発症の状況（観察期間中での再発を含む）

(/1,000人年)

年齢階級	人数	人年	脳卒中							
			計	率	脳梗塞	率	脳出血	率	SAH	率
-39	800	2,056	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
40-49	1,980	5,556	3	(0.5)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
50-59	4,017	10,812	17	(1.6)	8	(0.7)	5	(0.5)	4	(0.4)
60-69	6,095	16,320	50	(3.1)	21	(1.3)	23	(1.4)	6	(0.4)
70-79	4,004	11,090	86	(7.8)	46	(4.1)	32	(2.9)	8	(0.7)
80-	412	1,190	11	(9.2)	7	(5.9)	4	(3.4)	0	(0.0)
計	17,308	47,024	167	(3.6)	84	(1.8)	65	(1.4)	18	(0.4)

表3-1 男性の観察人年と脳卒中の型別発症の状況（観察期間中での再発を含まない）

(/1,000人年)

年齢階級	人数	人年	脳卒中							
			計	率	脳梗塞	率	脳出血	率	SAH	率
-39	300	875	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
40-49	813	2,466	4	(1.6)	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)
50-59	1,520	4,317	17	(3.9)	8	(1.9)	7	(1.6)	2	(0.5)
60-69	3,282	8,817	52	(5.9)	35	(4.0)	14	(1.6)	3	(0.3)
70-79	2,861	7,682	86	(11.2)	67	(8.7)	17	(2.2)	2	(0.3)
80-	385	1,046	13	(12.4)	12	(11.5)	1	(1.0)	0	(0.0)
計	9,161	25,202	172	(6.8)	124	(4.9)	41	(1.6)	7	(0.3)

表3-2 女性の観察人年と脳卒中の型別発症の状況（観察期間中での再発を含まない）

(/1,000人年)

年齢階級	人数	人年	脳卒中							
			計	率	脳梗塞	率	脳出血	率	SAH	率
-39	800	2,056	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
40-49	1,980	5,556	3	(0.5)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
50-59	4,017	10,812	17	(1.6)	8	(0.7)	5	(0.5)	4	(0.4)
60-69	6,095	16,320	49	(3.0)	21	(1.3)	22	(1.3)	6	(0.4)
70-79	4,004	11,090	82	(7.4)	43	(3.9)	31	(2.8)	8	(0.7)
80-	412	1,190	11	(9.2)	7	(5.9)	4	(3.4)	0	(0.0)
計	17,308	47,024	162	(3.4)	81	(1.7)	63	(1.3)	18	(0.4)

表 4-1 男性の観察人年と脳卒中の型別罹患の状況

(/1,000人年)

年齢階級	人数	人年	脳卒中							
			計	率	脳梗塞	率	脳出血	率	SAH	率
-39	300	875	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
40-49	805	2,436	4 (1.6)		2 (0.8)		2 (0.8)		0 (0.0)	
50-59	1,481	4,180	15 (3.6)		7 (1.7)		6 (1.4)		2 (0.5)	
60-69	3,108	8,276	41 (5.0)		27 (3.3)		11 (1.3)		3 (0.4)	
70-79	2,651	7,019	77 (11.0)		61 (8.7)		14 (2.0)		2 (0.3)	
80-	357	961	9 (9.4)		8 (8.3)		1 (1.0)		0 (0.0)	
計	8,702	23,747	146 (6.1)		105 (4.4)		34 (1.4)		7 (0.3)	

脳卒中既往が確認された者を除く

表 4-2 女性の観察人年と脳卒中の型別罹患の状況

(/1,000人年)

年齢階級	人数	人年	脳卒中							
			計	率	脳梗塞	率	脳出血	率	SAH	率
-39	799	2,054	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
40-49	1,970	5,519	3 (0.5)		2 (0.4)		1 (0.2)		0 (0.0)	
50-59	3,955	10,629	14 (1.3)		6 (0.6)		5 (0.5)		3 (0.3)	
60-69	5,953	15,873	46 (2.9)		19 (1.2)		21 (1.3)		6 (0.4)	
70-79	3,830	10,539	69 (6.5)		36 (3.4)		26 (2.5)		7 (0.7)	
80-	388	1,107	11 (9.9)		7 (6.3)		4 (3.6)		0 (0.0)	
計	16,895	45,721	143 (3.1)		70 (1.5)		57 (1.2)		16 (0.3)	

脳卒中既往が確認された者を除く

大崎国保コホート研究及び大崎コホート 2006 研究の進捗状況

研究分担者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授

研究要旨

大崎国保コホート研究及び大崎コホート 2006 研究を継続し、体格指数（体重(kg)/身長(m)の2乗、BMI）と循環器疾患死亡の関連、血圧レベルと循環器疾患死亡の関連、緑茶摂取頻度と心理的苦痛の関連について調査を行った。BMI と循環器疾患死亡の関連では、諸外国と同様に肥満群で循環器疾患死亡のリスクが高まることが報告された。これは循環器疾患の危険因子の多く（高血圧、糖尿病、高脂血症等）が肥満と関連していることから予測通りの結果といえる。一方、欧米と比べ我が国で頻度の高い BMI $20\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の群でも有意な循環器疾患死亡リスクの上昇を示していた。血圧カテゴリーと循環器疾患の関連では先行研究と同様に血圧カテゴリーと循環器疾患死亡の直線的な正の関連が認められた。本研究では前高血圧群の循環器疾患死亡への寄与の大きさを検討したが、高血圧群と比べその寄与は小さかった。緑茶摂取と心理的苦痛には負の関連が認められ、この関連は種々の交絡要因を調整した上でも認められた。

研究協力者

栗山 進一 東北大学大学院公衆衛生学分野
寶澤 篤 東北大学大学院公衆衛生学分野
永井 雅人 東北大学大学院公衆衛生学分野

A. 研究目的

我が国における生活習慣病発症予防対策の確立には危険因子の同定が重要である。また、社会資源の効率的な投入のためには、それらの危険因子の循環器疾患・総死亡に対する寄与の大きさを知る必要がある。

我々はこれまで大崎国民健康保険加入者コホート研究（大崎国保コホート研究）により

種々の危険因子と循環器疾患死亡の関連について調査を行ってきた。本年度は体格指数（Body mass index, BMI, 体重(kg)/（身長(m)の2乗））及び血圧について循環器疾患死亡との関連を明らかにするために検討を行った。

また、2006年にベースライン調査を行った大崎コホート 2006 研究についても断面調査の分析が可能となった。緑茶と心理的苦痛の関連を検討したので報告する。

B. 研究方法

1) 研究デザイン