

原 著

メタボリックシンドローム、危険因子集積と尿中微量 アルブミンとの関連 —端野・壮瞥町研究—

大西 浩文*^{1,2} 斎藤 重幸*¹ 赤坂 憲*¹
三俣 兼人*¹ 千葉 瑞恵*¹ 古堅 真*¹
古川 哲章*¹ 森 満*² 島本 和明*¹

要約 【目的】端野・壮瞥町住民健診受診者を対象に、地域一般住民におけるメタボリックシンドローム (MetS)、危険因子集積と尿中微量アルブミン (U-Alb) との関連を検討した。

【方法】対象は2005年度端野・壮瞥町住民健診受診者1349名中、糖尿病 (空腹時血糖値126mg/dl以上あるいは治療中の者)、降圧薬内服中の者および顕性蛋白尿 (尿中アルブミン・クレアチニン比 (ACR) $\geq 300\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$) を認める者を除いた863名である。わが国の診断基準に基づいたMetSおよびMetSを構成する危険因子 (血圧高値、血糖高値、脂質代謝異常) の保有数とU-Alb陽性 (ACR $\geq 30\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$) 頻度との関連について検討した。また危険因子集積の背景と考えられるインスリン抵抗性の影響に関しても、HOMA-Rを用いて検討した。

【結果】MetS群は非MetS群と比較してU-Alb陽性者の頻度は有意に高率であった。またMetSを構成する危険因子数が増加するにつれてU-Alb陽性者の頻度は増加した。U-Alb陽性を従属変数としたロジスティック回帰分析より、危険因子を持たない者を1としたオッズ比は、危険因子1つでは2.73 (95%CI: 1.37-5.44)、危険因子2つでは3.98 (95%CI: 1.78-8.87)、危険因子3つでは9.16 (95%CI: 2.07-40.52) であった。インスリン抵抗性の指標としてHOMA-Rを用いると、U-Alb陽性を従属変数としたロジスティック回帰分析により、血圧高値や脂質異常症の有無とは独立してHOMA-Rが有意な説明変数として採択された。

【結論】今回の検討より地域一般住民においてMetSおよび危険因子集積はU-Alb陽性と強い関連があること、また危険因子集積の背景であるインスリン抵抗性がU-Alb陽性に関与していることが示唆された。

キーワード: メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、尿中微量アルブミン、端野・壮瞥町研究、危険因子集積

(日循予防誌 43: 132 - 138, 2008)

I. 緒 言

メタボリックシンドローム (MetS) が心血管疾患のリスクとなることが国内外の報告より明らかにされ^{1,2)}、わが国では2005年4月に日本内科学会を中心に関連8学会合同の診断基準が発表された³⁾。平成20年4月からは特定健診・特定保健指導が開始されることになっており、その中

でMetSは重要な骨子として採用され、MetSに該当する者やMetS予備群に対しては積極的に介入して生活習慣病や心血管疾患を予防する方針となっている⁴⁾。

1999年のWHOによるMetSの診断基準⁵⁾では、微量アルブミン尿の存在が診断項目の一つとして挙げられており、また近年種々の研究よりMetSが慢性腎臓病 (CKD) の独立した危険因子であることが知られている^{6,7)}。一方で尿中微量アルブミン (U-Alb) は糖尿病性腎症の早期マーカーであるばかりでなく、全身性の血管内皮細胞障害を反映

*¹ 札幌医科大学医学部内科学第二講座

*² 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座

(〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目)

受付・受理日 2008年9月2日

するマーカーとしても注目されており、U-Albが将来の心血管イベントの予測因子であること^{8),9)}も明らかとなってきた。

しかし、わが国の診断基準によって判定されたMetSや危険因子の集積とU-Albとの関連についてはあまり知られていないため、端野・壮瞥町住民健診者を対象に地域一般住民におけるMetSや危険因子集積とU-Albとの関連を検討した。

II. 方 法

対象は2005年度端野・壮瞥両町の住民健診受診者1,349名中、データ欠損者、糖尿病(空腹時血糖 ≥ 126 mg/dlまたは治療中)の者・降圧薬内服中の者・顕性蛋白尿(尿中アルブミン・クレアチニン比(ACR) ≥ 300 mg/g \cdot Cr)陽性者を除外した863名(男性315名、平均年齢 60.4 ± 13.6 歳、女性548名、平均年齢 57.4 ± 12.7 歳)である。

早朝空腹時に、身長、体重、臍周囲腹囲径、安静坐位血圧値(収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP))、空腹時血糖値(FPG)、空腹時インスリン値(FIRI)、中性脂肪値(TG)、総コレステロール値(T-chol)、HDLコレステロール値(HDL-C)、血清クレアチニン値(S-Cr)、尿中アルブミン値を測定した。

U-Alb陽性の基準は、 $ACR \geq 30$ mg/g \cdot Crとし、インスリン抵抗性の指標としてHOMA-Rを用いた($HOMA-R = FPG \times FIRI/405$)。

わが国の診断基準³⁾に基づき対象をMetS群と非MetS群の2群に分け、U-Alb陽性者の頻度を比較検討した。また、MetSの診断基準の血圧高値($SBP \geq 130$ mmHg and/or $DBP \geq 85$ mmHg)、糖代謝異常($FPG \geq 110$ mg/dl)、脂質代謝異常($TG \geq 150$ mg/dl and/or $HDL-C < 40$ mg/dl)の危険因子保有数をカウントし、危険因子保有数とU-Alb陽性者頻度との関連を検討した。

統計解析にはSPSSver.12.0Jを使用した。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とし、値は平均値 \pm 標準偏差で表している。連続変数の差の検定にはunpaired t-testを、頻度の差の検定にはカイ2乗検定を用いた。また、ロジスティック回帰分析により、年齢、性別、血清クレアチニン値、喫煙、T-cholで調整したMetSのU-Alb陽性に対するOdds Ratio(OR)を求めた。また、腹部肥満の有無と危険因子保有数のU-Alb陽性に対するORも同様の調整により検討し、さらに危険因子集積の背景と考えられるインスリン抵抗性とU-Alb陽

性との関連を検討するために、当教室既報¹⁰⁾の $HOMA-R \geq 1.73$ をインスリン抵抗性ありと判定し、年齢、性別、血清クレアチニン値、喫煙、T-cholおよび血圧高値、高TG血症、低HDL-C血症で調整したロジスティック回帰分析を用いてインスリン抵抗性とU-Alb陽性との関連も検討した。

本研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を得ており、また健診受診者全員に研究内容説明の上、文書による同意が得られた者のみを対象としている。

III. 結 果

表1にMetS群と非MetS群での対象背景を示す。MetS群において非MetS群と比較して、男性の比率、腹囲径、BMI、SBP、DBP、TG、FIRI、HOMA-R、高血圧者の頻度は有意に高値であり、HDL-Cは有意に低値であった。喫煙者の頻度は男性の比率が高いためMetS群で非MetS群と比較して有意に高かった。

非MetS群とMetS群の2群間でU-Alb陽性者

表1 メタボリックシンドローム群、非メタボリックシンドローム群での対象背景

MetS群において非MetS群と比較して、男性の比率、腹囲径、SBP、DBP、TG、FIRI、HOMA-R、高血圧者の頻度は有意に高値であり、HDL-Cは有意に低値であった。

MetS:メタボリックシンドローム、SBP:収縮期血圧値、DBP:拡張期血圧値、FPG:空腹時血糖値、T-chol:総コレステロール値、TG:トリグリセリド値、HDL-C:HDLコレステロール値、S-Cr:血清クレアチニン値、BUN:尿素窒素値、FIRI:空腹時インスリン値、ACR:尿中アルブミン・クレアチニン比

	MetS群 (n=67)	非MetS群 (n=796)
年齢(歳)	61.6 \pm 10.9*	58.3 \pm 13.2
男性(%)	73.1*	33.4
腹囲径(cm)	93.1 \pm 6.1*	81.6 \pm 9.6
SBP(mmHg)	149.1 \pm 18.6*	127.4 \pm 20.1
DBP(mmHg)	85.7 \pm 9.1*	73.2 \pm 11.1
FPG(mg/dl)	100.5 \pm 11.2*	92.0 \pm 9.0
T-chol(mg/dl)	206.1 \pm 29.3	200.2 \pm 31.6
TG(mg/dl)	179.5 \pm 88.1*	93.8 \pm 52.2
HDL-C(mg/dl)	51.0 \pm 9.7*	60.7 \pm 13.9
S-Cr(mg/dl)	0.71 \pm 0.13	0.63 \pm 0.13
BUN(mg/dl)	16.0 \pm 3.5	15.6 \pm 4.1
FIRI(μ U/ml)	8.6 \pm 10.5*	4.2 \pm 2.8
ACR(mg/g \cdot Cr)	21.9 \pm 34.1*	16.1 \pm 25.5
HOMA-R	2.16 \pm 2.76*	0.98 \pm 0.73
喫煙者の頻度(%)	55.2*	37.3
高血圧者の頻度(%)	71.6*	27.1

* $p < 0.05$, Inpaired t-test, # $p < 0.05$, chi-square test

の頻度を比較したところ、非MetS群の7.2%に対してMetS群では17.9%と有意に高値を示した(図1)。またMetS基準の危険因子保有数とU-Alb陽性頻度との関連について検討したところ、危険因子保有数の増加とともにU-Alb陽性者の頻度も増加するという傾向が確認された(図2)。

U-Alb陽性を従属変数としたロジスティック回帰分析において、年齢、性別、S-Cr、T-chol、喫煙で調整したMetSのORは2.71(p=0.006, 95%CI: 1.32-5.54)であった(表2)。

また、同様の交絡要因で調整したロジスティック回帰分析により、腹部肥満の有無は有意な説明変数として採択されなかったのに対し、危険因子を持たない者を1としたORは危険因子1つでは2.73(95%CI: 1.37-5.44)、危険因子2つでは3.98(95%CI: 1.78-8.87)、危険因子3つでは9.16

(95%CI: 2.07-40.52)であり、危険因子保有数が増加するほどリスクが高くなることが示された。(表3)。

さらに危険因子集積の背景であるインスリン抵

表2 メタボリックシンドロームと尿中微量アルブミン陽性との関連

年齢、性別、S-Cr、T-chol、喫煙で調整したロジスティック回帰分析を行うとMetSの尿中微量アルブミン陽性に対するORは2.71(p=0.006, 95%CI: 1.32-5.54)であった。

	Wald	P-value	Odds Ratio	95% C.I.
Age	4.71	0.032	1.02	1.00-1.05
Sex	0.23	0.631	1.21	0.55-2.68
S-Cr	0.22	0.642	1.78	0.16-20.37
Smoking	0.02	0.877	1.05	0.56-1.97
T-chol	0.13	0.715	0.99	0.99-1.01
MetS	7.42	0.006	2.71	1.32-5.54

S-Cr:血清クレアチニン値、T-chol:総コレステロール、MetS:日本基準によるメタボリックシンドロームの有無

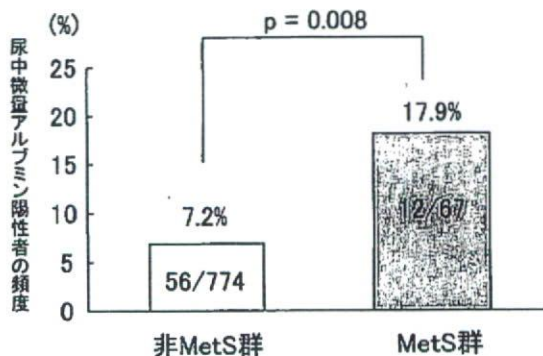


図1 メタボリックシンドローム群と非メタボリックシンドローム群における尿中微量アルブミン陽性者の頻度の比較

非MetS群とMetS群の2群間でU-Alb陽性者の頻度を比較したところ、非MetS群の7.2%に対してMetS群では17.9%と有意に高値を示した。
MetS:メタボリックシンドローム

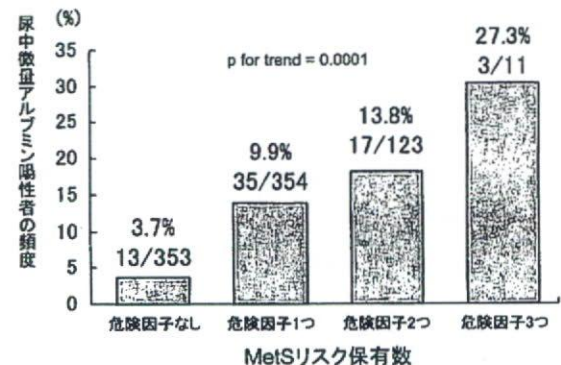


図2 メタボリックシンドローム構成危険因子保有数と尿中微量アルブミン陽性者の頻度との関連

非MetS群とMetS群の2群間でU-Alb陽性者の頻度を比較MetS構成危険因子保有数の増加とともにU-Alb陽性者の頻度も増加するという傾向が確認された。MetS:メタボリックシンドローム、U-Alb:尿中微量アルブミン、MetS構成危険因子: 血圧高値(SBP ≥ 130mmHg and/or DBP ≥ 85mmHg)、血糖高値(FPG ≥ 110mg/dl)、脂質代謝異常(TG ≥ 150mg/dl and/or HDL-C < 40mg/dl)

表3 腹部肥満、MetS構成危険因子保有数と尿中微量アルブミンとの関連

年齢、性別、S-Cr、T-chol、喫煙で調整したロジスティックU-Alb陽性を従属変数として年齢、性別、S-Cr、T-chol、喫煙で調整したロジスティック回帰分析により、腹部肥満の有無は有意な説明変数として採択されなかったのに対し、危険因子保有数に関しては数の増加に伴いU-Albに対するリスクは増加した。

	Wald	P-value	Odds Ratio	95% C.I.
腹部肥満の有無	2.87	0.09	1.62	0.93-2.81
MetS構成危険因子1つ	8.16	0.004	2.73	1.37-5.44
MetS構成危険因子2つ	11.38	0.001	3.98	1.78-8.87
MetS構成危険因子3つ	8.53	0.003	9.16	2.07-40.52

腹部肥満:男性腹囲 ≥ 85cm、女性腹囲 ≥ 90cm
MetS構成危険因子数: 血圧高値、血糖高値、脂質代謝異常のうちの保有数
S-Cr:血清クレアチニン値、T-chol:総コレステロール値

抗性とMetSの各構成要因およびインスリン抵抗性とU-Alb陽性との関連を検討するため、同様のロジスティック回帰分析を行うと、血圧高値のORは2.57 (95%CI: 1.38-4.76)、HOMA-R \geq 1.73のORは2.43 (95%CI: 1.26-4.68)であった(表4)。

IV. 考 察

今回の検討より、①地域一般住民においてMetSがU-Alb陽性に対する有意なリスクであること、②MetS構成危険因子の保有数が増加するにつれてU-Alb陽性頻度が増加し、U-Alb陽性に対するリスクも増加したこと、③危険因子集積の背景にあると考えられるインスリン抵抗性が他の交絡要因とは独立してU-Alb陽性に関与していることが示された。

以上のことは、海外の診断基準に基づくMetSとU-Alb陽性との関係^{6,7)}に矛盾しない結果であり、わが国の診断基準によって判定されたMetSもU-Alb陽性の有意なリスクであることが示唆された。

またChenらの報告⁷⁾において、米国健康栄養調査(NHANES III)のデータからMetSがU-Alb陽性の増加に関連していること、MetSの危険因子数増加とともにU-Alb陽性頻度も増加することが認められており、今回の我々の結果はこの結果を支持するものである。わが国のMetSの診断基準においては、内臓脂肪の蓄積がインスリン抵抗性を惹起させて危険因子が集積し、動脈硬化性疾患を引き起こすという病態機序を踏まえて、腹部肥満を必須項目とし加えて危険因子が集積している者をMetSと判定することとしている。よって今回の検討において腹部肥満は血圧高値、血糖高値、脂質代謝異常よりも上流にある背景因子と考

危険因子保有数にはカウントしなかったが、米国National cholesterol Educational Program (NCEP)基準のように腹部肥満を危険因子の一つとしてカウントした場合にも同様に危険因子の増加数とともにU-Albのリスクも増加していた。

日本のMetSの診断基準では、糖尿病患者においてもMetSを判定することとなっているが、糖尿病患者では細小血管障害としての腎障害を来しやすいこと、尿中微量アルブミンは糖尿病性腎症の早期マーカーとして知られていることから、糖尿病単独の影響かMetSの病態である危険因子の集積が影響するのかの判断が難しくなる可能性が考えられたため、今回の検討では糖尿病患者は除外した。よって糖尿病を含む本来のMetSのU-Alb陽性に対するリスクは今回得られた結果よりも強いリスクとなることが予想される。降圧薬に関しては、今回の検討では投与薬剤の内容までは把握できていないため、ACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬のような腎保護作用・尿蛋白減少効果のある薬剤の有無・効果の判断が難しくなるため高血圧治療中の者は全て除外して解析を行った。薬剤の内容とU-Alb陽性との関連については今後の検討課題である。

MetSによる腎障害の機序はまだ明らかになっていないが¹¹⁾、これまでいくつかの機序が考えられている。MetSは当然ながら構成要素として糖尿病や高血圧が含まれており、糖尿病や高血圧患者における早期腎障害の指標として尿中微量アルブミンが認められることも知られていることから、構成因子としての高血糖・高血圧による影響が考えられる。

それに加えて、以前よりインスリン抵抗性およびそれに伴う代償性の高インスリン血症が腎障害

表4 MetS構成要因と微量アルブミン尿との関連

危険因子集積の背景と考えられるインスリン抵抗性の影響に関して、HOMA-Rを説明変数、尿中微量アルブミン陽性を目的変数としたロジスティック回帰分析を行うと、HOMA-R \geq 1.73のインスリン抵抗性と血圧高値が有意な説明変数として採択された。

	Wald	P-value	Odds Ratio	95% C.I.
血圧高値	8.92	0.003	2.57	1.38-4.76
HOMA-R \geq 1.73	7.08	0.008	2.43	1.26-4.68
高TG血症	0.44	0.508	1.27	0.63-2.58
低HDL-C血症	0.02	0.881	0.90	0.24-3.42
腹部肥満の有無	1.08	0.298	1.36	0.76-2.44

年齢、性別、S-Cr、T-chol、喫煙の有無で調整

血圧高値：収縮期血圧 \geq 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 \geq 85 mmHg、高TG血症：トリグリセリド \geq 150 mg/dl、

低HDL-C血症：HDL-C $<$ 40 mg/dl、腹部肥満：男性腹囲 \geq 85 cm、女性腹囲 \geq 90 cm

S-Cr：血清クレアチニン値、T-chol：総コレステロール値

を引き起こすことも指摘されており、インスリン抵抗性の腎障害進展において高血圧が重大な影響を与えることも報告されている¹²⁾。我々はこれまでに MetS とインスリン抵抗性との関連について報告してきた¹³⁾。今回の検討においても危険因子集積数の増加に伴い U-Alb に対するリスクが増加したことから、個々の危険因子の影響のみならず危険因子集積の背景としてのインスリン抵抗性の関与が示唆されたため、HOMA-R を指標としてインスリン抵抗性の影響の検討を行った。その結果 MetS 群において非 MetS 群と比してインスリン抵抗性の指標である HOMA-R は有意に高値を示しており、さらに U-Alb 陽性を従属変数としたロジスティック回帰分析では HOMA-R ≥ 1.73 のインスリン抵抗性が有意な説明変数として採択された。また表 4 においては HOMA-R が計算式中に空腹時血糖値を含むことから独立変数として血糖高値を加えなかったが、表 4 のモデルにさらに血糖高値を説明変数として加えた場合も HOMA-R は有意な説明変数として採択されたことより、MetS の重要な病態機序の一つであるインスリン抵抗性およびそれに伴う代償性の高インスリン血症が U-Alb 陽性に関与している可能性が考えられた。

インスリン抵抗性および高インスリン血症における腎障害発生機序としては、RAA 系の亢進、交感神経の活性化、血管平滑筋細胞の増殖などにより高血圧が引き起こされ、高血圧の臓器障害として腎障害が引き起こされることが知られているが、今回の検討において HOMA-R ≥ 1.73 が血圧高値とは独立して U-Alb 陽性の有意な説明変数として採択された。また表 4 において収縮期血圧値、中性脂肪値、HDL-C 値を連続変数として用いた場合にも同様に収縮期血圧と HOMA-R とが有意な独立変数として採択されたことから、インスリン抵抗性が高血圧を介した機序とは別の機序で糸球体内皮機能障害を起こしている可能性が考えられた。インスリン抵抗性状態では血圧上昇以外にも、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの産生・分泌異常が起こっていることが知られており、それによって惹起される慢性炎症反応が腎障害を引き起こす可能性も考えられる。Festa らは、U-Alb を伴う 2 型糖尿病患者と正常者では U-Alb のない群と比べ血中の CRP や fibrinogen などの炎症性物質が増加していること、fibrinogen が U-Alb 出現の有意な説明変数であることを報告している¹⁴⁾。

また腹部肥満に伴うアディポサイトカインの産生亢進が全身性に慢性炎症の病態を引き起こしているとの報告もある¹⁵⁾。Wolf らは、アディポサイトカインの一つであるレプチンによるラット糸球体内皮細胞の増殖、線維化、TGF- β 1 の産生亢進、またメサンギウム細胞の肥大などを確認し、さらにレプチンを注入したラットの腎で糸球体硬化、蛋白尿の悪化を確認している¹⁶⁾。さらに McCarthy らは TNF- α による糸球体におけるアルブミン透過性の亢進において、スーパーオキシドを介する系が関係していると報告している¹⁷⁾。

平成 20 年 4 月からは特定健診・特定保健指導が開始され、現在の MetS 診断基準によってハイリスク者を抽出して積極的に介入することとなっている⁹⁾。今回の検討より地域一般住民においてわが国の診断基準によって判定された MetS は U-Alb 陽性に対する有意なリスクであることが示されたが、結果の解釈において注意すべき点がいくつか考えられる。腹囲径のカットオフ値に関しては現在も議論がなされているところであり、現在の腹囲基準を用いる場合、特に女性においてハイリスク者が見逃されている可能性を念頭に置いておく必要がある。今回は結果には示さなかったが、男女別に検討した場合には女性の MetS は非 MetS と比較しても U-Alb 陽性者の頻度に有意な差は認められなかった。この影響としてやはり腹囲基準によって女性の MetS 該当者が少ないことが一部影響していると考えられた。しかし危険因子集積数と U-Alb の関連については、男女別に検討を行っても男女とも同様の結果であり集積数の増加とともに U-Alb 陽性者の頻度は有意に増加していたことから、男女とも危険因子の集積やその背景となるインスリン抵抗性が U-Alb に影響することがうかがわれた。U-Alb 陽性や心血管疾患イベント発生を予測する適切な腹囲径のカットオフ値に関しては今後さらなる検討が必要である。また今回腹部肥満は危険因子に含まずに検討したところ、危険因子集積数の増加が腹部肥満の有無とは独立して U-Alb 陽性に対する有意なリスクとなっていた。特定健診・特定保健指導において、腹部肥満の有無や BMI ≥ 25 の有無に該当しない危険因子集積者の場合は、個々の危険因子が受診勧奨レベルに達していなければ保健指導の対象にならないが、今回の結果からは危険因子集積者に関してはたとえ肥満の基準に該当しなくとも積極的な介入

を行うことが必要となる可能性が考えられた。

MetSは心血管疾患に対するハイリスク状態であることやU-Albが将来の心血管イベントの予測因子であることから考えても、MetS該当者において個々の危険因子のコントロール状況を把握したり、将来のイベント発生を予測したりする上で日常臨床においてU-Albを評価することも重要である可能性が示唆された。また血圧値とは独立してインスリン抵抗性がU-Alb陽性に関与していたことから、MetSにおいて微量アルブミン尿の予防を考える上では血圧や血糖などの個々の危険因子を管理するだけでなく、危険因子集積の背景であるインスリン抵抗性への介入も必要であると考えられる。ライフスタイルの改善はもちろんのこと、個々の危険因子に対して薬物治療が必要な症例に関しては、薬剤選択に際してインスリン抵抗性改善作用の有無も重要なポイントとなる可能性がある。また危険因子の集積が強く影響することが示されたことから、インスリン抵抗性を念頭において、血圧、血糖、脂質代謝異常の個々の危険因子を早期から管理していくことも重要である可能性が示唆された。

(本論文の要旨は、第43回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会：一般演題において発表された。)

文 献

- 1) 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.
- 2) Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome : a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1769-1778.
- 3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌*, 2005 ; 94 : 794-809.
- 4) 厚生労働省 生活習慣病関連資料. 標準的な健診・保健指導プログラム(確定版). <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/seikatsu/index.html>
- 5) World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its complications. Part I ; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization, Geneva. 1999.
- 6) Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome : NHANES III. *Am J Hypertens*. 2003 ; 16 : 952-958.
- 7) Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults. *Ann Intern Med*. 2004 ; 140 : 167-174.
- 8) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 ; 342 : 145-153.
- 9) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2643-2653.
- 10) 老松 寛, 斎藤重幸, 浦 信行, 他. インスリン抵抗性の簡便な臨床評価法に関する検討 - 本態性高血圧症例での検討 -. *糖尿病*, 2000 ; 43 : 205-213.
- 11) Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : S81-S85.
- 12) El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, et al. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2816-2827.
- 13) 竹内 宏, 斎藤重幸, 高木 寛, 他. 日本人男性におけるMetabolic Syndromeとインスリン抵抗性の検討 - 端野・壮腎研究 -. *糖尿病*, 2003 ; 46 : 739-744.
- 14) Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects : The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1703-1710.
- 15) Wisse BE. The inflammatory syndrome : the

- role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2792-2800.
- 16) Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006 ; 151 : 175-183.
- 17) McCarthy ET, Sharma R, Sharma M, et al. TNF-alpha increases albumin permeability/neration of superoxide. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 433-438.

ABSTRACT

Relationship of metabolic syndrome and accumulation of risk factors with microalbuminuria in rural communities in Japan -The Tanno and Sobetsu Study-

Hirofumi Ohnishi^{*1,2}, Shigeyuki Saitoh^{*1}, Hiroshi Akasaka^{*1},
 Kaneto Mitumata^{*1}, Mizue Chiba^{*1}, Makoto Furugen^{*1},
 Tetsuaki Furukawa^{*1}, Mitsuru Mori^{*2} and Kazuaki Shimamoto^{*1}

^{*1}Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

^{*2}Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

Aim: We investigated the relationship of metabolic syndrome (MetS) and accumulation of risk factors with microalbuminuria in rural communities in Japan.

Method: The participants were 863 citizens who underwent medical examinations in the towns of Tanno and Sobetsu, Hokkaido in 2005. The following participants were excluded: those with missing data, those with type 2 diabetes (fasting plasma glucose (FPG) \geq 126 mg/dl and/or those who were on medication for diabetes), those who were on medication for hypertension and those with macroalbuminuria (urinary albumin creatinine ratio (ACR) \geq 300 mg/gCr). The subjects were divided into two groups according to the Japanese criteria of MetS: a MetS group and a non-MetS group. The percentages of subjects with microalbuminuria (ACR \geq 30 mg/gCr) in the two groups were compared. The relationship between number of risk factors (high blood pressure, high FPG, and dyslipidemia including high triglyceride and low HDL cholesterol) and microalbuminuria was also investigated.

Result: The percentage of subjects with microalbuminuria was significantly higher in the MetS group than in the non-MetS group. Multiple logistic regression analysis showed that there was a significant relationship between MetS and microalbuminuria (Odds Ratio: 2.71, 95%CI: 1.32-5.54). The higher the number of risk factors was, the higher was the Odds Ratio for microalbuminuria for which the reference was a no risk group (1 risk factor group: 2.73, 95%CI: 1.14-3.20; 2 risk factors group: 3.98, 95%CI: 1.78-8.87; 3 risk factors group: 9.16, 95%CI: 2.07-40.52).

Conclusion: It may be important for prevention of microalbuminuria in individuals with MetS not only to manage blood pressure and blood glucose but also to manage insulin resistance, which is part of the background of accumulation of these risk factors.

Key Words : *Metabolic syndrome, Insulin resistance, Microalbuminuria, Tanno and Sobetsu Study, accumulation of risk factors*

Received • Accepted Sep. 2, 2008.

(JJCDP 43:132-138, 2008)

総説 (学内研究紹介)

端野・壮瞥町研究からみた腹部肥満とメタボリックシンドローム

大西 浩文^{1, 2)}, 斎藤 重幸¹⁾, 三俣 兼人¹⁾, 野島 正寛²⁾, 園田 智子²⁾,
坂内 文男²⁾, 森 満²⁾, 島本 和明¹⁾

¹⁾ 札幌医科大学医学部内科学第2講座

²⁾ 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座

An epidemiological study on abdominal obesity and
metabolic syndrome in two rural communities in Japan
– The Tanno and Sobetsu study –

Hirofumi OHNISHI^{1, 2)}, Shigeyuki SAITOH¹⁾, Kaneto MITSUMATA¹⁾, Masanori NOJIMA²⁾,
Tomoko SONODA²⁾, Fumio SAKAUCHI²⁾, Mitsuru MORI²⁾, Kazuaki SHIMAMOTO¹⁾

¹⁾ Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

²⁾ Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine

ABSTRACT

We have been carrying out a cohort study in two towns in Hokkaido, called “The Tanno and Sobetsu study”, for 30 years or more and have reported many data on relationships between various lifestyle-related diseases and occurrence of cardiovascular disease. In this paper, we present data obtained from an epidemiological study on abdominal obesity and metabolic syndrome (MetS) in the Japanese general population.

We investigated the prevalence of MetS in the towns of Tanno and Sobetsu. Prevalence of MetS was 26.4% for men and 8.8% for women. These results are supported by the results of a national health and nutrition survey in Japan.

Risks of abdominal obesity for occurrence of type 2 diabetes and hypertension (HT) were investigated using our cohort data. The incidences of type 2 diabetes and HT were significantly higher in the abdominal obesity group than in the non-abdominal obesity group. The relative risk of occurrence of type 2 diabetes adjusted for age, sex, SBP, TC and smoking was 2.06 for abdominal obesity, and the relative risk of occurrence of HT adjusted for some confounding factors was 2.33 for abdominal obesity.

We investigated the risk of MetS for occurrence of cardiac disease. Cumulative survival rate in individuals with MetS tended to be lower than that in individuals without MetS. Hazards ratio in the individuals with MetS was 1.87 (95% CI: 0.87-4.00, p=0.108). We also investigated the risk of MetS for occurrence of type 2 diabetes. The relative risk of MetS for occurrence of type 2 diabetes was 2.2 after adjustment for age, sex, smoking, total cholesterol and high fasting plasma glucose (fasting plasma glucose \geq 110 mg/dl).

We investigated the relationship between MetS and health-related quality of life (QOL). The participants were divided into two groups according to age, a non-elderly group (<65 years old) and an elderly group (3 65 years old) and each of these groups was further divided into two groups, a non-MetS group and a MetS group. The percentages of individuals having decreased QOL summary score were compared among these groups. In the non-elderly group, there was no difference between percentages of individuals with decreased QOL summary score in the non-MetS group and MetS group. On the other hand, in the elderly group, the percentage of individuals with decreased QOL summary score was significantly higher in the MetS group than in the non-MetS group.

In conclusion, the results presented in this paper suggest that management of abdominal obesity and MetS is important for prevention of CVD events and decrease of health-related QOL.

(Accepted April 25, 2008)

Key words: Abdominal obesity, Metabolic syndrome, Epidemiology, Tanno and Sobetsu study, Cardiovascular disease

1 はじめに

現在も内科学第二講座で継続中の端野・壮瞥町研究は、今から約30年前の1976年に北海道オホーツク海沿岸に位置する常呂郡端野町（現在の北見市端野）と北海道南西部の洞爺湖に面する有珠郡壮瞥町において開始された。

本研究の目的は、高血圧を含む心血管疾患の病態解明である。両町は同じ北海道内にあり、農業を基盤産業とし、研究当初は同様の人口構成であったが、自然環境の差違は大きく、特に2月の室外平均気温は端野町 -14°C 、壮瞥町 -6°C である。研究は、この気温差を含む環境の差違が高血圧や心血管疾患の発症に影響を与えるか否かを検討することも目的の一つであった。しかしその後の検討により気温などの環境の影響よりも、肥満や生活習慣が高血圧や糖尿病さらには循環器疾患の発症に大きく影響していることが判明し、以後高血圧や糖尿病といった生活習慣病と循環器疾患の発症との関連を中心に検討してきた。検診は毎年続けられ、したがって本疫学研究は、今日までの30年余にわたって継続されている¹⁾。

ここでは、本コホート研究から得られた多くの成果の中から、近年注目されている腹部肥満、メタボリックシンドローム (MetS) に関する研究を紹介する。

2 メタボリックシンドロームの概念

リスクの集積者が動脈硬化性疾患のハイリスクとなることは1980年代より注目され「Syndrome X」, 「死の四重奏」, 「インスリン抵抗性症候群」などとして報告されてきた。我が国においてもNakamuraらの報告により高BMI, 高血圧, 高血糖, 高トリグリセライド血症のうち3-4個が集積している者では虚血性疾患の発症リスクが集積のない者と比較して約35倍になることが報告され、リスク集積者の危険性については認識されていた。

また内臓脂肪蓄積型肥満のものには、軽症のリスクが集積することや心血管疾患のリスクが高いことが知られていた。MetSのキープレイヤーがまさにこの内臓脂肪の蓄積である。国際的には、それまで危険因子として知られていた高コレステロール血症を改善させることによって虚血性心疾患による死亡を大きく減らすことに成功したものの、それだけでは頭打ちとなり、コレステロール以外の危険因子の見直しの中で出てきた考え方がMetSである。従って高コレステロール血症 (高LDL血症), 高血圧, 糖尿病, 喫煙のような既知の危険因子の管理はもちろんのこと、それだけでは不十分な部分を補うのがMetSの考え方である。またそれぞれが薬物治療の対象とならないような軽症であっても、集積してくることによって動脈硬化性疾患発症の危険性が上昇するという複合型のリスクであること、その上流に内臓脂肪の蓄積があり、これを改善することで集積しているリスクを一網打尽にできる可能性があること、そして集積したリスクを改善させることにより最終的には動

脈硬化性疾患の予防を目的とした疾患概念であることが重要なポイントである。2005年に日本内科学会を中心に関連8学会合同で発表されたMetSの診断基準²⁾は、病気であるか健康であるかを判定する基準ではなく、高血糖, 脂質代謝異常, 高血圧が複数重なったマルチプルリスクファクター症候群の中でも内臓脂肪を減らすための生活習慣の改善に重点を置かなければならない群を選び出すためのものである。よってMetSの基準に該当する者に対する対策の原則は生活習慣の改善であり、内臓脂肪を減少させることで複数の代謝異常を一元的に改善させて動脈硬化性疾患の予防・減少をねらうという考え方である。この考え方が平成20年度より開始された特定健診・特定保健指導の重要な骨子として採用されている³⁾。また、あくまでも内臓脂肪の蓄積によってリスクが集積している者を抽出しているという点では、全てのマルチプルリスクファクター症候群をMetSの考え方でカバーできるものではないことにも注意が必要である。

3 腹部肥満・メタボリックシンドロームの疫学

3・1 メタボリックシンドロームの診断基準と頻度

2005年に発表された日本のMetS診断基準を表1に示す。内臓脂肪の蓄積が病態機序として重要であるという観点から、内臓脂肪蓄積を反映する腹囲径による腹部肥満を必須項目とし、血圧高値, 血糖高値, 脂質代謝異常 (高TG血症または低HDLコレステロール血症) のうち2つ以上を認めるものをMetSと判定することになっている。腹部肥満の基準として臍周囲腹囲径で男性が85cm以上, 女性が90cm以上と女性の方でカットオフ値が高い基準となっているのに対して、他のアジアでの基準としては男性90cm, 女性80cmという女性の方が低い基準が採用されている。図1に端野・壮瞥町研究における男女別の腹囲径の分布のヒストグラムを示す。この結果をみても男性の85cm~90cm, 女性の80cm~90cmにはかなりの人数が含まれており、腹部肥満が必須項目になっている以上、腹囲径のカ

表1 メタボリックシンドロームの診断基準

内臓脂肪・腹部肥満の蓄積	
ウエスト周囲径	男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$
(CTによる内臓脂肪面積	男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)
高血糖・高血糖以下の必須項目以上	
高トリグリセライド血症	$\geq 150\text{mg/dl}$ かつ/または
低HDLコレステロール血症	$< 40\text{mg/dl}$ (男女とも)
収縮期血圧	$\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または
拡張期血圧	$\geq 85\text{mmHg}$
空腹時高血糖	$\geq 110\text{mg/dl}$

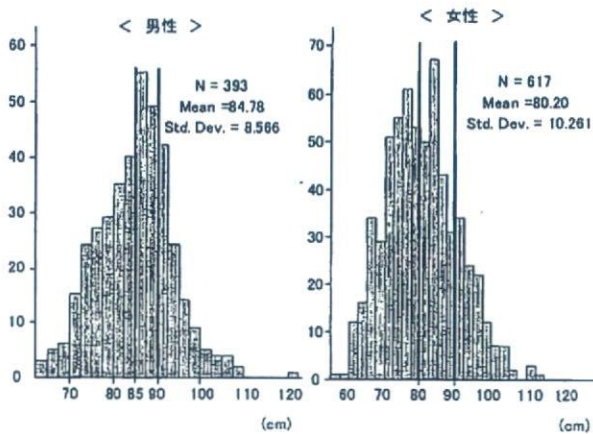
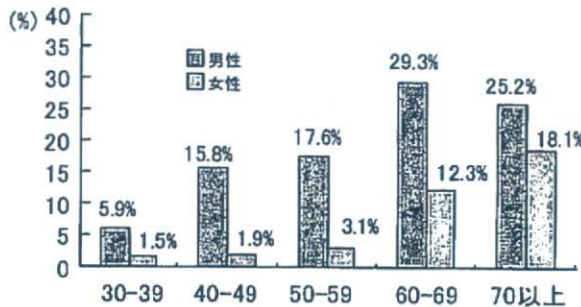


図1 端野・壮瞥町研究における男女別腹囲径の分布

ットオフ値をどうとるかによって大きく頻度が異なってしまうことになる。現在のカットオフ値が適切かどうかに関しては議論の多いところであり、今後の検討が必要である。

図2に年代別のMetSの頻度について端野・壮瞥町研究の成績とH16年の国民健康・栄養調査の成績を示す。これを見るとMetSの頻度は男女とも年齢と共に増加し、特に女性においては若年間は極端に少なく、60代から増加して男性に近い頻度まで増加していることが分かる。この傾向は端野・壮瞥町の成績と国民健康・栄養調査の成績はほぼ同等である。全体の頻度としては、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常の治療者も含むと、男性で約26.4%、女性で

a. 端野・壮瞥町研究



b. 平成16年国民健康・栄養調査

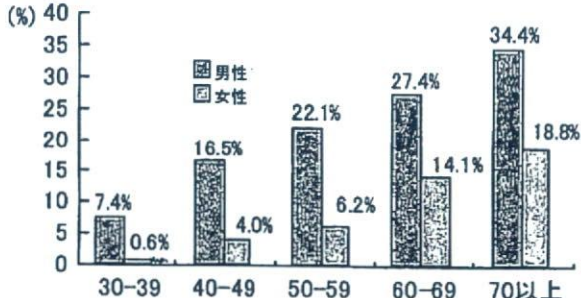


図2 端野・壮瞥町研究、H16年度国民健康・栄養調査による各年代別メタボリックシンドロームの頻度

8.8%であり、男性の4人に1人、女性の10人に1人がMetSであるという国民健康・栄養調査の成績と同様の結果であった。年齢と共に増加傾向を示すことから、高齢化社会においてMetSの増加が大きな問題となることが容易に推測できる。

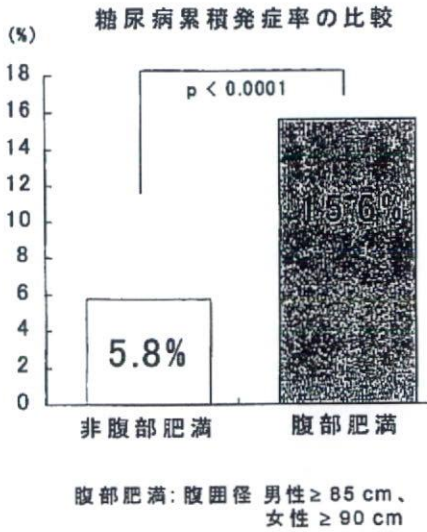
内臓脂肪蓄積の評価としてはCTによる内臓脂肪面積の測定がgold standardであるが放射線被曝の影響やコストの問題がある。一方、腹囲径による内臓脂肪蓄積の評価は簡便で低コストであるが、皮下脂肪を含んだ計測であるという問題点もある。そこで端野・壮瞥町研究では、内臓脂肪の蓄積を判定する方法として、腹囲径のみならず、腹部超音波法を用いた評価も行っている。腹囲径と超音波法によるvisceral fat distance (VFD)は有意な正相関を示し、VFDの増加に伴い血圧値、血糖値、脂質値は高値を示し、リスクの集積数も増加していた。リスク2つ以上の集積を判定しうるVFDでのROC(受信者動作特性)曲線を描くと、男性5.7cm、女性4.8cmで変曲点を持ち、腹部肥満のスクリーニングとして超音波法が利用できる可能性が示された⁴⁾。

3・2 腹部肥満と糖尿病、高血圧

MetSの病態としては内臓脂肪の蓄積からインスリン抵抗性状態が引き起こされ、また脂肪細胞から分泌される種々のサイトカイン(アディポサイトカイン)の影響により、血圧高値、血糖高値、脂質代謝異常が集積してくるのであるが、実際に現在の日本の基準による腹部肥満がどの程度高血圧や糖尿病の発生に影響与えるのかについて端野・壮瞥町のデータより検討している。

日本の腹囲基準によって判定された腹部肥満の糖尿病発症リスクに関する検討では、1994年の健診受診者を対象に、糖尿病患者を除く集団で、腹囲径が男性85cm以上、女性90cm以上を腹部肥満と判定し、腹部肥満群と非腹部肥満群で2003年あるいは2004年での糖尿病患者の頻度を比較した。腹部肥満群では非腹部肥満群に比して糖尿病発症者は有意に高率であり、初年度の年齢、性別、収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙の有無で調整したロジスティック回帰分析の結果、腹部肥満の糖尿病発症に対する相対危険度は2.59であり、さらにbody mass index (BMI) ≥ 25 の肥満の有無で補正しても2.07と有意性を保持していた(図3)。このことから、腹部肥満が糖尿病発症の有意なリスクであり、BMIによる肥満よりも腹囲径によって判定される腹部肥満がより強く糖尿病発症に影響することが示された⁵⁾。

また同様の腹囲基準で判定された腹部肥満の高血圧発症リスクについても検討している。1994年の健診受診者を対象に、高血圧者を除く集団で、腹部肥満群と非腹部肥満群で2002年での高血圧者の頻度を比較した。その際、1994年から2002年での腹部肥満の判定の変化も検討に入れた。初年度は非腹部肥満でも2002年には腹部肥満になった者



糖尿病発症を従属変数としたロジスティック回帰分析

	Model 1 (Adjusted for age and sex)	Model 2 (Model 1 + T. chol, SBP and smoking)	Model 3 (Model 2 + overall obesity or central obesity †)
腹部肥満	2.84** (1.54-5.25)	2.59** (1.39-4.81)	2.07* (1.03-4.16)
全身性肥満	2.30** (1.37-3.85)	2.06** (1.20-3.54)	1.53 (0.83-2.83)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

† 腹部肥満のOdds比の場合はBMI ≥ 25の有無で, BMI ≥ 25のOdds比の場合は腹部肥満の有無で補正
全身性肥満: Body mass index (BMI) ≥ 25

図3 腹部肥満からの糖尿病発症

および初年度も2002年も腹部肥満群であった者では高血圧発症者は有意に高率であった(図4)。また初年度の年齢, 性別, 正常高値血圧(収縮期血圧 ≥ 130mmHgかつ/または拡張期血圧 ≥ 85mmHg), 総コレステロール値, 喫煙の有無で調整したロジスティック回帰分析の結果(表2), 初年度の腹部肥満の高血圧発症に対する相対危険度は2.33であり, 1994年から2002年までの腹囲径の変化量も1.06と有意な説明変数として採択されたことから, 腹部肥満は高血圧発症の有意なリスクであり, また初年度の腹部肥満の有無とは独立して腹囲径の増大が将来の高血圧発症の予測因子であることも示された⁶⁾。

3・3 MetSの予後

MetSが心血管イベントのリスクであることは, いくつかの海外のメタアナリシスの結果に報告されている。Fordらの報告によれば, 米国のNational Cholesterol Education Program (NCEP) 基準で判定されたMetSの心血管疾患

イベントに対するオッズ比は1.74であり⁷⁾, Gamiらの報告によれば, 心血管イベントに対するオッズ比は2.18(95% CI: 1.63-2.93), 総死亡に対しても1.60(95% CI: 1.37-1.92)といずれも有意なリスクとなっている⁸⁾。

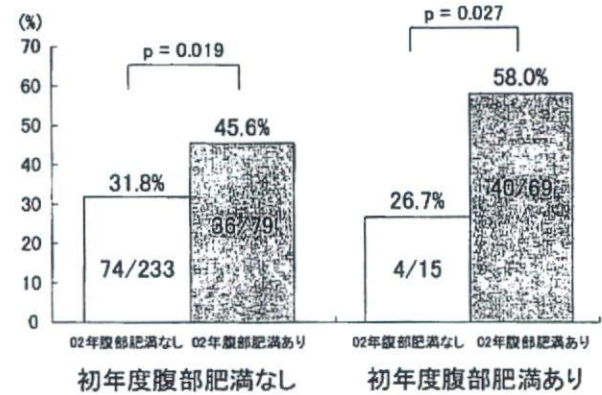


図4 腹部肥満と高血圧発症

表2 高血圧発症を従属変数としたロジスティック回帰分析

	Wald	p	Relative risk	95% C.I.
年齢	11.28	0.001	1.05	1.02-1.08
性別	1.07	0.301	1.47	0.71-3.02
初年度血圧高値*の有無	54.42	<0.0001	6.33	3.84-10.43
喫煙	0.78	0.379	1.34	0.70-2.56
空腹時血糖値	0.22	0.64	0.99	0.98-1.01
総コレステロール	0.68	0.41	0.99	0.98-1.01
初年度腹部肥満の有無#	5.78	0.016	2.33	1.17-4.63
Δ腹囲径(cm)§	8.59	0.003	1.06	1.02-1.10

* 血圧高値: 収縮期血圧 ≥ 130mmHgかつ/または 拡張期血圧 ≥ 85 mmHg

腹部肥満: 腹囲径 男性 ≥ 85cm, 女性 ≥ 90cm

§ Δ腹囲径 = 2002年の腹囲径 - 1994年の腹囲径

端野・社警町の住民健診を1993年に受診した男性808名を約6年追跡したデータでは、日本の基準によって判定されたMetSの心イベント（狭心症、心筋梗塞、心不全の発症および死亡）に対するリスクをみると、年齢、喫煙、総コレステロール値で補正後のオッズ比は1.87(0.87-4.00)であった(図5)⁹⁾。最近発表された久山町研究のデータでは、2452名を約14年間追跡した結果、MetSの構成リスクが増加するにつれて心血管疾患の累積発症率は増加すること、交絡要因で調整後のMetSの心血管イベント発症に対するハザード比は男性で1.86(95%CI:1.32-2.62)、女性で1.70(95%CI:1.22-2.36)、冠動脈疾患に対しては男性で1.94(95%CI:1.19-3.17)、女性で2.86(95%CI:1.56-5.24)であった。さらに脳卒中に対しても男性で1.92(95%CI:1.23-2.98)、女性で1.50(95%CI:1.03-2.19)と有意なリスクとなっていた¹⁰⁾。よって日本のデータにおいてもMetSの心血管イベントに対するリスクは1.5-2.0と海外のデータと大きな差異はなく、我が国においてもMetSは心血管イベントのハイリスク状態として重要あることがわかる。

PIUMA studyによると、高血圧患者の心血管イベントに関して、新規糖尿病合併高血圧者は既知の糖尿病合併高血圧者と同等のリスクがあることが示されている¹¹⁾。よって心血管イベントを減少させる観点からは、新規糖尿病の

発症を予防することも重要である。一方でMetSは心血管イベントのリスクばかりでなく、新規糖尿病発症のリスクとなることも知られている。Fordらのメタアナリシスの結果⁷⁾からは、NCEP基準で判定されたMetSの糖尿病発症の相対危険度は2.99であった。端野・社警町研究のデータにおいては、男性348名、女性523名の計871名を10年間追跡した結果、年齢、性別、喫煙の有無、総コレステロール値、初年度の空腹時血糖値で補正後のMetSの糖尿病発症に対する相対危険度は約2.2であり、MetSは構成因子として空腹時血糖高値を含んでいるものの、空腹時血糖値とは独立して糖尿病発症に関与していることが示された(表3)。したがって、空腹時血糖値が正常のMetS(腹部肥満と血圧高値、脂質代謝異常でMetSと判定された者)でも将来の糖尿病発症リスクが高いため、腹部肥満の改善に対する介入が重要となることを意味している。

以上より、MetSは心血管イベントおよび新規糖尿病の発症リスクとしても重要であり、それら予後を見据えた上で内臓脂肪蓄積・腹部肥満への介入が必要になる。

3・4 MetSと生活の質(Quality of Life: QOL)

世界一の長寿国である日本においては、生命予後としての平均寿命ばかりでなく、介護を受けることなく生活を送ることのできる健康寿命の延伸が新たな目標として掲げら

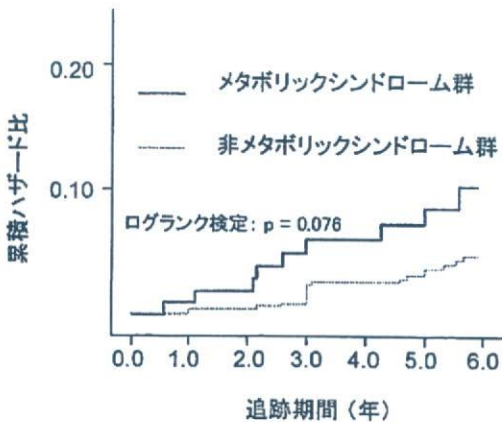


図5 日本基準によるメタボリックシンドロームの心イベントに対するリスク

Coxハザード比 (95%信頼区間)	
非メタボリックシンドローム群	1.00
メタボリックシンドローム群	1.87(0.87-4.00)

年齢、喫煙、総コレステロールで補正後の値
 エンドポイント: 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

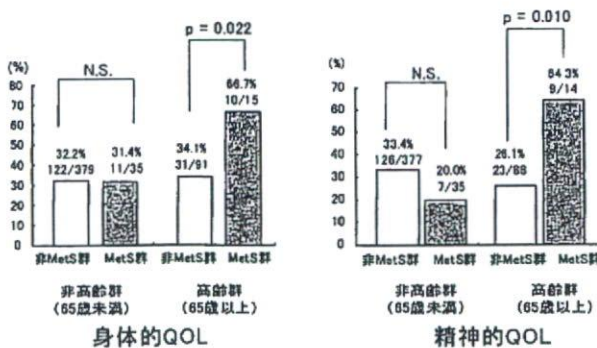
表3 糖尿病発症を従属変数としたロジスティック回帰分析(端野・社警町研究)

	Wald	p	Relative risk	95%CI
初年度空腹時血糖値	73.28	<0.001	1.12	1.11-1.19
MetS	3.89	0.049	2.18	1.01-4.74
総コレステロール値	1.70	0.192	0.99	0.98-1.01
喫煙の有無	1.02	0.312	1.28	0.79-2.06
性別	0.17	0.680	1.17	0.56-2.43
年齢	0.004	0.952	0.99	0.97-1.04

れている。特に脳卒中や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患は QOL を著しく低下させる大きな要因であり、動脈硬化性疾患のリスクとしての MetS もまた QOL を低下させる可能性が考えられる。そのため我々は日本の診断基準によって判定された MetS と健康関連 QOL との関連についても検討を行っている。対象を 65 歳未満の非高齢者と 65 歳以上の高齢者の 2 群に分け、さらにそれぞれを MetS の有無で 2 群に分けた。健康関連 QOL の評価としては、8 つの質問項目で身体的 QOL と精神的 QOL を定量的に評価することのできる SF-8 質問票を用いた。身体的 QOL の指標である PCS-8 または精神的 QOL の指標である MCS-8 のそれぞれが国民標準値の 25 パーセンタイルを下回った場合を QOL 低値とすると、非高齢者においては MetS の有無によって 10 年後の QOL が低下している者の頻度に差は認められなかったが、高齢者においては MetS 群で非 MetS 群と比較して有意に QOL 低値者の頻度は高値を示していた。以上より、高齢者の MetS は 10 年後の身体的、精神的 QOL の低下に対するリスクとなることが示され、MetS は心血管疾患発症予防の目的のみならず、これからの高齢化社会に向けて QOL の低下を予防するためにも介入していく必要があることが示唆された (図 6)。

4 おわりに

端野・社管町研究はコホート研究であるが、毎年の住民健診を基盤にデータの集積を行い、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計画されている。その意味での介入効果もあって、循環器疾患発症、死亡と危険因子の関連は過小評価されている可能性がある。また、これまでのところエンドポイントを発症・死亡に置いた研究が中心であるが、現在対象には 80 歳を超える者も多数存在しており、今後は ADL や QOL をエンドポイントに置いた検討も積極的に行っていきたいと考えている。



身体的QOL低値: SF-8でのPCS-8が国民標準値の25パーセンタイル
精神的QOL低値: SF-8でのMCS-8が国民標準値の25パーセンタイル

図6 メタボリックシンドロームと健康関連 QOL との関係

参考文献

1. 大西浩文, 齋藤重幸, 島本和明. 端野・社管町研究レビュー 2007. *Therapeutic Research* 2007; 28: 513-525.
2. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 94: 794-809, 2005.
3. 厚生労働省 生活習慣病関連資料. 標準的な健診・保健指導プログラム (確定版). 2007.
URL: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/seikatsu/index.html>
4. 千葉雄, 齋藤重幸, 高木覚, 大西浩文, 加藤伸郎, 赤坂憲, 中村陽介, 島本和明. 心血管疾患危険因子からみた腹部超音波法による内臓脂肪量評価の試み—端野・社管町研究—. *肥満研究* 2006; 12: 142-146.
5. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Katoh N, Chiba Y, Akasaka H, Nakamura Y, Shimamoto K. Incidence of type 2 diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1128-1129.
6. Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Furugen M, Furukawa T, Mori M, Shimamoto K. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2008. (in press)
7. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-1778.
8. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-414.
9. 大西浩文, 齋藤重幸, 高木覚, 加藤伸郎, 赤坂憲, 森満, 島本和明. 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・社管町研究. *医学のあゆみ* 2006; 219: 807-808.
10. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuruyuya K, Iida M, Kiyohara Y. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2007; 38: 2063-2069.
11. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-969.

別刷請求先

〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
TEL: 011-611-2111 (内線 2742)
FAX: 011-641-8101
E-mail: hohnishi@sapmed.ac.jp

原 著

中年期日本人男性における腹部肥満の有無別に見た 代謝異常集積と脳心血管疾患発症との関連

櫻井 勝*¹ 三浦克之*² 中村幸志*¹
石崎昌夫*³ 森河裕子*¹ 城戸照彦*⁴
成瀬優知*⁵ 中川秀昭*¹

要約 働き盛りの日本人男性における腹部肥満の有無別に見た代謝異常集積と脳心血管疾患発症との関連を検討し、腹部肥満の脳心血管疾患発症に与える寄与の大きさを検討した。北陸の某製造業事業所において、35歳から60歳（平均45.5歳）の男性2,903名を11年間追跡し、新規脳心血管疾患（CVD）発症を観察した。11年間で82名のCVD新規発症（脳卒中41、心筋梗塞29、突然死6、狭心症にて冠動脈インターベンション施行6）を観察した。日本内科学会の基準を用いてメタボリックシンドロームを診断したところ、252名（8.7%）がメタボリックシンドロームと判定された。CVD発症率（対1,000人年）は、メタボリックシンドロームなし群で2.49、メタボリックシンドローム群で6.55であり、メタボリックシンドローム群における年齢、喫煙、飲酒、運動習慣で調整したCVD発症ハザード比（95%信頼区間）は2.26(1.30-3.93)と有意に上昇していた。腹部肥満なし・代謝異常なし群と比較し、腹部肥満なし・代謝異常集積群、および腹部肥満あり・代謝異常集積群のCVD発症ハザード比は、それぞれ3.82(1.77-8.24)、4.81(2.25-10.3)と、ともに有意に上昇していた。メタボリックシンドローム群のCVDの集団寄与危険割合は24.9%に対し、非肥満者におけるCVDの集団寄与危険割合の合計は47.8%に達した。代謝異常集積者では、腹部肥満の有無にかかわらずCVD発症リスクは高く、非肥満者でも同様のリスク管理が必要と考えられる。

キーワード：コホート研究，脳心血管疾患，肥満，メタボリックシンドローム
(日循予防誌 44:1-9, 2009)

I. 緒 言

メタボリックシンドロームは、心筋梗塞や脳卒中などの脳心血管疾患の高リスク群として、疾病予防の点で重要な概念である。平成17年に日本内科学会によるメタボリックシンドロームの判定基準が発表され、また、わが国では平成20年度からメタボリックシンドロームの概念を導入した特定健診・特定保健指導が開始され、メタボリックシンドロームの概念は国民に広く認識されてき

ている。

メタボリックシンドロームは、肥満、特に腹部肥満を背景に代謝異常や動脈硬化性疾患を集積しやすい状態である。日本人では肥満の有病率が少なく、はたしてどれ程メタボリックシンドロームが日本人の動脈硬化症に影響を与えているか疑問視されてきたが、近年、わが国においてもメタボリックシンドロームは脳心血管疾患のリスクを増加させることが報告されてきている^{2)~7)}。

平成18年の国民健康栄養調査の結果、40-74歳のメタボリックシンドローム該当者数は約960万人、予備軍も含めると1940万人にものぼり、特にこの年代の男性では2人に1人がメタボリックシンドロームまたはその予備群と考えられている⁸⁾。メタボリックシンドローム対策の重要な目

*¹ 金沢医科大学健康増進予防医学
(〒920-0293 河北郡内灘町大学1-1)
*² 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
*³ 金沢医科大学社会環境保健医学
*⁴ 金沢大学医薬保健研究域保健学系
*⁵ 富山大学医学部看護学科
受付・受理日 2008年10月30日

的の一つとして、このような中年男性を脳心血管疾患から守ることが挙げられるが、働き盛りの中年期の男性におけるメタボリックシンドロームと脳心血管疾患発症との関連を検討した日本人の報告はまだ少ない。

そこで今回、大規模な職域コホートにおける11年間の追跡研究から、働き盛りの日本人男性における腹部肥満の有無別に見た代謝異常集積と脳心血管疾患発症との関連を検討した。また、腹部肥満の脳心血管疾患発症に与える寄与の大きさを検討した。

II. 方 法

対象者の概要

北陸の某製造業事業所に勤務する男性従業員を対象とした。1996年、35歳から60歳の男性従業員3,423人のうち、2,966人が定期集団健診を受診した(受診率86.6%)。定期健診の結果でウエスト周囲径や空腹時採血のデータに不備がある者12人、すでに脳心血管疾患を有する者18人を除いた2,936人を11年間追跡し、新規脳心血管疾患発症を確認した。このうち、ベースライン調査以降追跡不可能であった33名を除外した2,903人を最終的な解析の対象とした(図1)。

ベースライン調査

ベースライン調査は、1996年の定期健診時に行った。身長、体重を測定しBody Mass Index(BMI)を求めた。ウエスト周囲径は立位で肋骨の最下位と腸骨稜との中間点で測定した。5分間座位で安静を保った後、水銀血圧計を用いて看護師が収縮期・拡張期血圧を1回測定した。空腹時採血にて

空腹時血糖値、中性脂肪、HDLコレステロール値を測定した。問診票を用いて、脳心血管疾患の既往、高血圧、高脂血症、糖尿病の治療の有無、喫煙習慣、飲酒習慣、余暇の運動習慣を確認した(表1)。

代謝異常・メタボリックシンドロームの判定

日本内科学会によるメタボリックシンドロームの診断基準⁹⁾をもとに腹部肥満、および各代謝異常を判定した(腹部肥満、ウエスト周囲径男性85cm以上;血圧高値、収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上;脂質代謝異常、中性脂肪150mg/dl以上またはHDLコレステロール40mg/dl未満;空腹時血糖高値、空腹時血糖110mg/dl以上)。各代謝異常に対して内服加療中のものは、代謝異常あり、と判定した。

また、日本内科学会の腹部肥満の判定基準であるウエスト周囲径85cm以上のかわりに、アジア人の基準である90cm以上^{9), 10)}を用いて腹部肥満を判定した場合について、同様の検討を行った。

脳心血管疾患の発症確認

在職中のものは、毎年の健診にて生存確認を行った。イベント発症は産業医活動の中で確認し、発症者には本人から医療機関調査の同意書を取得した。退職者に対しては、退職者健康調査にて生存確認を行った。退職者健康調査は、1990年以降の退職者に対し、年1回、健康状態や脳心血管イベント発症についての郵送による質問票調査を行った。退職者健康調査においてイベントの発症を申告した者から医療機関調査の同意書を取得した。退職後の死亡に関しては、退職者組織から死亡の情報を得て、死亡に関する調査を行った。

在職中、および退職後のイベント発症者に対し

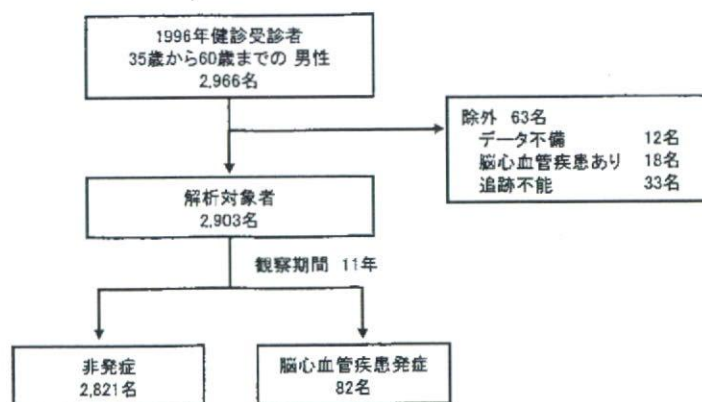


図1 研究デザイン

て医療機関での診療録調査を行った。診療録から脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)、急性心筋梗塞、発症後1時間以内および24時間以内の突然死、狭心症に対するインターベンションを判定し、これらの疾患の発症を脳心血管疾患の発症と定義した。

統計および解析手法

メタボリックシンドローム合併の有無による2群のベースライン要因の比較はt検定を用いた。メタボリックシンドロームの有無、または腹部肥満の有無と代謝異常合併数(0、1、2-3)で6群に分類した各群において循環器疾患発症の発症率を求めた。Cox比例ハザードモデルを用いて、年齢、喫煙、飲酒、運動習慣で調整した多変量調整ハザード比(HR)を算出した。また、腹部肥満の有無と代謝異常合併数で分類した6群において、各群の集団寄与危険割合を算出した。解析はSPSS for Windows 日本語版(Ver 12.0J)を用いた。

表1 対象者の背景 (n=2,903)

年齢(歳)	45.5 ± 6.5
身長(cm)	167.6 ± 6.1
体重(kg)	65.6 ± 9.0
Body Mass Index (kg/m ²)	23.3 ± 2.8
ウエスト周囲径(cm)	80.1 ± 7.7
収縮期血圧(mmHg)	122.6 ± 14.5
拡張期血圧(mmHg)	77.1 ± 10.6
総コレステロール(mg/dl)	204.9 ± 33.5
中性脂肪(mg/dl)	123.9 ± 83.3
HDLコレステロール(mg/dl)	55.1 ± 15.2
空腹時血糖(mg/dl)	93.8 ± 17.5
ヘモグロビンA1c(%)	5.1 ± 0.6
喫煙(%)	
非喫煙/禁煙/喫煙	29.7/11.3/59.0
飲酒(%)	
無/少量/多量	23.0/30.0/47.0
運動習慣(%)	
無/軽度/中等度/高度	66.1/19.9/9.8/4.2
代謝異常有病率(%)*	
腹部肥満	27.5
血圧高値	37.7
脂質代謝異常	30.9
血糖高値	9.0
メタボリックシンドローム*	8.7
薬物治療者(%)	
高血圧/脂質異常/糖尿病	5.6/1.3/0.9

平均値±標準偏差、または%

*代謝異常およびメタボリックシンドロームは日本内科学会のメタボリックシンドロームの診断基準を用いて判定。

III. 結 果

1996年のベースライン調査における対象者の背景を表1に示す。平均年齢45.5歳、平均BMI 23.3 kg/m²、平均ウエスト周囲径 80.1cmであった。また、日本内科学会によるメタボリックシンドロームの診断基準で判定された代謝異常の有病率は、腹部肥満 27.5%、血圧高値 37.7%、脂質代謝異常 30.9%、血糖高値 9.0%であり、252名(8.7%)がメタボリックシンドロームと診断された。

11年間の追跡期間中に82名の新規脳心血管疾患の発症を観察した。内訳は、脳卒中41名(脳梗塞25名、脳出血12名、クモ膜下出血4名)、急性心筋梗塞29名、突然死6名、狭心症による冠動脈インターベンション施行6名であった。また、63名の死亡(うち14名が脳心血管死)を確認した。

メタボリックシンドロームの有無で、新規脳心血管疾患発症を比較した(表2)。脳心血管疾患発症率(対1,000人年)は、メタボリックシンドロームなし群で2.49、メタボリックシンドローム群で6.55であった。メタボリックシンドローム群の脳心血管疾患発症の多変量調整ハザード比は2.26(95%信頼区間、1.30-3.93)と、有意に上昇していた(図2)。

次に、腹部肥満の有無、および代謝異常合併数と脳心血管疾患の発症を検討した(表3)。脳心血管疾患発症率(対1,000人年)は、腹部肥満なし・代謝異常なし群で1.12、腹部肥満なし・代謝異常合併数2-3の代謝異常集積群で5.37、腹部肥満あり・代謝異常なし群で2.52、腹部肥満あり・代謝異常集積群で6.55であった。腹部肥満なし・代謝異常なし群を基準とした脳心血管疾患発症の多変量調整ハザード比は、肥満なし・代謝異常集積群で3.82(1.77-8.24)、肥満あり・代謝異常集積群で4.81(2.25-10.3)であり、腹部肥満の有無にかかわらず、代謝異常合併数の増加に伴い脳心血管疾患発症ハザード比は有意に上昇していた(図3)。各群での集団寄与危険割合は、腹部肥満なし・代謝異常1つ合併群で25.9%と最も大きく、次いで、腹部肥満あり・代謝異常集積群(メタボリックシンドローム群)で24.9%、腹部肥満なし・代謝異常集積群で21.9%であった(図4)。すなわち、非肥満者における脳心血管疾患発症の集団寄与危険割合の合計47.8%は、肥満者の集団寄与危険割合

の合計 51.9%とほぼ同等であった。

ウエスト周囲径 85cm の代わりにアジア人の基準 90cm^{9), 10)}を用いて腹部肥満を判定し同様の検討を行った。メタボリックシンドロームの有病率は 4.1%で、ウエスト周囲径 85cmを用いた時の有病率 8.7%の約半分であった。脳心血管疾患発症率(対 1,000 人年)は、非メタボリックシンド

ローム群で 2.63、メタボリックシンドローム群で 7.88 であり、メタボリックシンドローム群における脳心血管疾患発症の多変量調整ハザード比は 2.60(1.29-5.21)と有意に上昇していた。腹部肥満の有無、および代謝異常合併数別にみた脳心血管疾患発症ハザード比は、肥満なし・代謝異常なし群と比較し、肥満なし・代謝異常集積群で 3.23(1.68-6.21)、肥満あり・代謝異常集積群で 4.85(2.13-11.1)と、ともに有意に上昇していた。また、非肥満者における脳心血管疾患発症の集団寄与危険割合の合計は 49.6%であり、肥満者の集団寄与危険割合の合計 21.4%の約 2 倍であった。

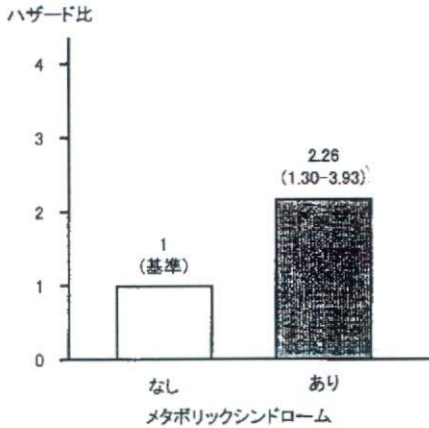


図2 メタボリックシンドロームの有無による脳心血管疾患発症の多変量調整ハザード比
年齢、喫煙、飲酒、運動習慣で調整。メタボリックシンドロームは日本内科学会の診断基準で判定した。

IV. 考 察

働き盛りの中年男性を対象とした 11 年間の追跡研究において、日本内科学会の基準で判定したメタボリックシンドロームを有する者の脳心血管疾患発症ハザード比は、2.26 であった。また、腹部肥満の有無にかかわらず代謝異常集積に伴い脳心血管疾患発症のハザード比は上昇した。さらに、脳心血管疾患発症の集団寄与危険割合は、メタボリックシンドローム群で 24.9%、メタボリックシ

表2 メタボリックシンドロームの有無でみた対象者の背景と 11 年間の脳心血管疾患発症

	メタボリックシンドローム*		P†
	なし	あり	
N	2,651	252	
年齢(歳)	45.3 ± 6.5	47.6 ± 6.9	<0.001
Body Mass Index (kg/m ²)	23.0 ± 2.6	26.5 ± 2.3	<0.001
ウエスト周囲径(cm)	79.2 ± 7.2	90.2 ± 4.7	<0.001
収縮期血圧(mmHg)	121.3 ± 13.9	135.5 ± 13.6	<0.001
拡張期血圧(mmHg)	76.2 ± 10.2	86.3 ± 10.3	<0.001
総コレステロール(mg/dl)	203.6 ± 33.0	218.2 ± 35.5	<0.001
中性脂肪(mg/dl)	115.9 ± 77.5	208.5 ± 94.1	<0.001
HDLコレステロール(mg/dl)	56.0 ± 15.2	45.2 ± 11.4	<0.001
空腹時血糖(mg/dl)	92.7 ± 16.4	105.8 ± 23.6	<0.001
喫煙(%)			
非喫煙/禁煙/喫煙	29.4/11.4/59.2	32.9/10.3/56.7	0.136
飲酒(%)			
無/少量/多量	22.9/30.2/46.9	25.0/27.4/47.6	0.578
運動習慣(%)			
無/軽度/中等度/高度	65.8/19.7/10.2/4.3	69.0/21.8/5.2/4.0	0.137
脳心血管疾患発症数	66	16	
観察人年	26,507	2,442	
発症率(対 1,000 人年)	2.49	6.55	

平均値±標準偏差、または%
*メタボリックシンドロームは日本内科学会の診断基準を用いて判定。
†平均値の比較はt検定、割合の比較はカイ2乗検定にて行った。

表3 腹部肥満の合併、および代謝異常合併数別にみた対象者の背景と11年間の脳心血管疾患発症

代謝異常合併数	腹部肥満なし*				腹部肥満あり*				
	0	1	2,3	0	1	2,3	0	1	2,3
N	1,052	764	288	202	345	252			
年齢(歳)	44.3 ± 6.3	46.0 ± 6.6	47.3 ± 6.4	44.9 ± 6.2	45.6 ± 6.4	47.6 ± 6.9			
Body Mass Index (kg/m ²)	21.8 ± 2.0	22.4 ± 2.1	22.7 ± 2.2	25.8 ± 2.0	26.2 ± 2.2	26.5 ± 2.3			
ウエスト周囲径(cm)	75.4 ± 5.4	77.5 ± 4.9	78.2 ± 4.8	88.7 ± 3.7	89.5 ± 4.3	90.2 ± 4.7			
収縮期血圧(mmHg)	113.4 ± 8.6	126.7 ± 14.0	135.9 ± 13.8	115.3 ± 7.8	125.1 ± 12.9	135.5 ± 13.6			
拡張期血圧(mmHg)	70.9 ± 7.2	79.8 ± 10.4	84.3 ± 10.6	72.9 ± 7.0	79.5 ± 9.8	86.3 ± 10.3			
総コレステロール(mg/dl)	199.0 ± 30.5	204.2 ± 33.8	210.3 ± 40.4	203.7 ± 28.3	211.2 ± 32.3	218.2 ± 35.5			
中性脂肪(mg/dl)	82.7 ± 28.2	119.1 ± 64.5	202.0 ± 133.8	95.6 ± 28.1	150.1 ± 90.8	208.5 ± 94.1			
HDLコレステロール(mg/dl)	59.9 ± 14.1	56.7 ± 16.9	49.6 ± 13.8	53.0 ± 9.7	49.9 ± 14.4	45.2 ± 11.4			
空腹時血糖(mg/dl)	88.5 ± 7.8	93.4 ± 16.8	108.1 ± 31.6	90.1 ± 7.9	92.5 ± 11.0	105.8 ± 23.6			
喫煙(%)									
非喫煙/禁煙/喫煙	29.8/10.3/59.9	29.7/11.5/58.8	27.1/9.7/63.2	29.2/15.3/55.5	29.3/13.6/57.1	32.9/10.3/56.7			
飲酒(%)									
無/少量/多量	25.0/30.5/44.5	21.2/31.8/47.0	19.1/25.0/55.9	19.8/31.2/49.0	24.9/29.6/45.5	25.0/27.4/47.6			
運動習慣(%)									
無/軽度/中等度/高度	66.7/17.1/11.4/4.8	63.4/22.3/9.7/4.6	68.8/19.1/8.3/3.8	66.8/21.3/8.4/3.5	65.5/21.4/10.4/2.6	69.0/21.8/5.2/4.0			
脳心血管疾患発症数	12	22	15	5	12	16			
観察人年	10,750	7,624	2,791	1,982	3,359	2,441			
発症率(対1,000人年)	1.12	2.89	5.37	2.52	3.57	6.55			

平均値±標準偏差。または%
 *腹部肥満(腹部肥満(血圧高値、脂質異常、血糖高値)は日本内科学会のメタボリックシンドロームの診断基準を用いて判定。

ンドロームも加えた肥満群で51.9%に対して、肥満のない代謝異常者の合計は47.8%に達し、集団全体の脳心血管疾患の予防対策としては、肥満・メタボリックシンドロームのみならず非肥満者への対策の重要性が示された。

これまでの日本人を対象とした疫学研究において、メタボリックシンドロームを有するものは、非メタボリックシンドロームの対象と比較し、脳心血管疾患発症のハザード比は1.5-2.5倍

と有意に上昇することが示されている^{2)~6)}。これらの研究では、メタボリックシンドロームの判定にNational Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)の基準¹⁾を用いたものが多く、日本内科学会の提唱するメタボリックシンドロームの基準を用いた本研究の結果とは直接比較はできないものの、本研究でもメタボリックシンドロームを有するものでは約2倍に脳心血管疾患発症リスクが上昇しており、これまでの報

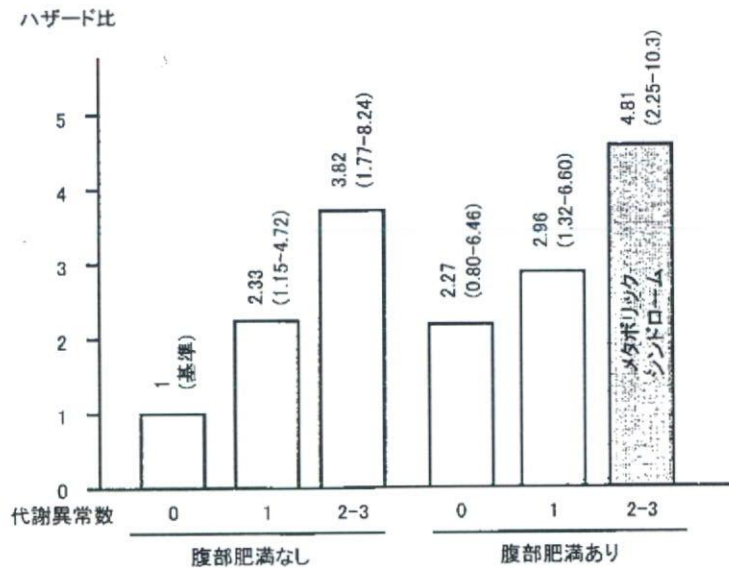


図3 ベースラインの腹部肥満の有無および代謝異常合併数と脳心血管疾患発症の多変量調整ハザード比。年齢、喫煙、飲酒、運動習慣で調整。腹部肥満、代謝異常は日本内科学会のメタボリックシンドローム診断基準で判定した。

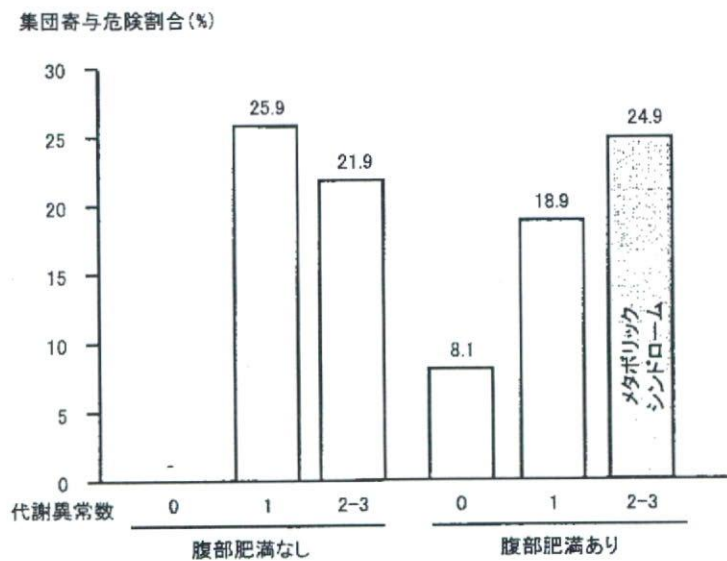


図4 ベースラインの腹部肥満の有無および代謝異常合併数ごとの脳心血管疾患発症に対する集団寄与危険割合。腹部肥満、代謝異常は日本内科学会のメタボリックシンドローム診断基準で判定した。

告と同等な結果であった。

メタボリックシンドロームの診断基準は、これまで数多く提唱されてきた。メタボリックシンドロームにおける腹部肥満の捉え方として、NCEPの基準をもとに American Heart Associationなどが提唱する腹部肥満を他の代謝異常と同等の一つのコンポーネントとして判定する基準¹²⁾と、International Diabetes Federation (IDF)の提唱する腹部肥満をメタボリックシンドロームの必須項目とする基準^{9), 10)}と、大きく分けて2通りの基準がある。日本内科学会のメタボリックシンドロームの基準は、IDFの基準と同様に、判定に腹部肥満を必須とし、またウエスト周囲径のカットオフ値を内臓脂肪面積100cm²に相当する男性85cm、女性90cmとする点が特徴的である¹⁾。肥満の有病率が大きい欧米では、腹部肥満を必須とするIDFの基準は、これまでのNCEPの基準と比較し、将来の脳心血管疾患を予知するのに同等に有用であることが報告されている^{13)~15)}。しかし、肥満の有病率の少ない日本人において、判定に腹部肥満を必須とする日本人の基準がどれほど脳心血管リスクの評価に有用であるかは、まだ十分明らかになっていない。

これまでの日本基準で判定したメタボリックシンドロームと心血管病発症の関連を検討した久山町研究の報告では^{2)~4)}、メタボリックシンドロームの心血管病発症の相対危険は男性で1.4、女性で2.0と女性でのみ有意に上昇していた。また、腹部肥満の判定にアジア人のウエスト周囲径の基準(男性90cm、女性80cm)を用いることで、メタボリックシンドロームは男女とも有意な心血管病リスク上昇を予知することを報告している。今回の我々の検討では、日本内科学会の基準で判定したメタボリックシンドロームでも中年男性においては、有意な脳心血管疾患のリスクとなることが示され、わが国の基準の妥当性が示された。

久山町研究では、非肥満者と比較し、肥満者ではメタボリックシンドロームの構成要素の合併数が2つ以上で有意な心血管病の相対危険が上昇することを報告した^{3), 4)}。この結果は、肥満で代謝異常を集積する者では有意に心血管疾患の発症リスクが増大する、という基本的なメタボリックシンドロームの概念を支持するものである。今回の我々の検討では、肥満者のみならず非肥満者においても、代謝異常合併数の増加に伴い脳心血管疾

患発症ハザード比は有意に上昇した。さらには、非肥満代謝異常なしを基準とした脳心血管疾患発症ハザード比は、非肥満代謝異常集積者、肥満代謝異常集積者ともに有意に上昇していた。同様な結果は、地域集団におけるメタボリックシンドロームと脳卒中発症との関連を検討した斎藤らの報告や¹⁶⁾、BMI 25 kg/m²以上で判定した肥満の有無および代謝異常合併数と心血管死との関連を検討したNIPPON DATAの報告からも確認されている⁷⁾。今回、脳心血管疾患発症における集団寄与危険割合は、肥満がなく代謝異常を1つ有するもので最も高値であり、非肥満者の代謝異常合併者の集団寄与危険割合の合計は47.8%に達し、メタボリックシンドローム群よりも高値であった。この結果は、脳卒中発症の集団寄与危険割合が内臓肥満のない代謝異常合併者で高値であった、とする斎藤らの報告と同様の結果であった¹⁶⁾。さらに今回、日本内科学会などが提唱するウエスト周囲径85cmの基準のかわりに、アジア人の基準90cmを用いて腹部肥満を判定したところ、脳心血管疾患発症における非肥満者の集団寄与危険割合の合計は、肥満者の約2倍に達した。肥満のない代謝異常合併者では、脳心血管疾患発症のリスクが有意に増大しているだけでなく、集団全体の脳心血管疾患の発症に大きく影響していることを考慮し、今後はメタボリックシンドローム対策のみならず、肥満のない代謝異常集積者に対する脳心血管疾患の予防対策が必要であろう。

本研究の長所として、地域ではコホート設定が困難な中年期の働き盛りの男性を対象としている点、比較的大規模な対象者を長期間に追跡している点、また、職域コホートでは追跡が困難とされる退職者のイベント発症を把握している点などが挙げられる。しかしながら、本研究の制限として、職域を対象としたコホート研究のため代謝異常や脳心血管疾患の発症が少ない比較的健康な対象者である可能性がある点(Healthy worker's effect)、ウエスト周囲径の測定が特定健診で行われている臍周囲レベルではなく、検査当時の標準的方法である肋骨の最下位と腸骨稜との中間点で測定している点、メタボリックシンドローム脳卒中と虚血性心疾患とを区別せずに脳心血管疾患全体としての分析をしている点、女性では検討を行っていない点などが挙げられる。また、イベントの追跡方法として、退職者に対しては年1回の