

201021030A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

わが国の生活習慣病における一次予防のための
運動基準策定を目的とした大規模介入研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 下川 宏明

平成23（2011）年 5月

目 次

I.	総括研究報告	1 ページ
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	8 ページ
III.	研究成果の刊行物・別刷	9 ページ

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
総括研究報告書

わが国の生活習慣病における
一次予防のための運動基準策定を目的とした大規模介入研究

主任研究者 下川 宏明 東北大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている。生活習慣病は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されている。本研究では、この大規模コホート集団を用いて、日本人の生活習慣病における一次予防に必要な運動基準策定を目指した大規模介入研究を行う。

我々は、過去3年間の厚生労働省科研費研究（平成18～20年度）により、大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベース（1万人登録）を確立している。

本研究では、既に登録観察研究を行っている20歳以上10,000例の生活習慣病コホート集団に対して、「健康づくりの運動指針2006」を基にした運動療法の指導を行い、個々人の身体活動量評価と生活習慣病の程度・症状の重症度・身体活動能力・心機能・基礎心疾患・心血管イベント・予後などとの相関を比較検討する。大規模な日本人の生活習慣病コホート集団において、一次予防に必要な運動基準策定のための詳細な基礎データが初めて得られることにより、わが国の医療や国民福祉に大きく貢献することが期待される。

分担研究者氏名・所属機関名および所属機関における職名

福本 義弘

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学・講師

代田 浩之

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学・教授

北風 政史

国立循環器病センター・部長

三浦 俊郎

山口大学大学院器官制御医科学・准教授

安藤 伸一

済生会二日市病院・副院長

A. 研究目的

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている。生活習慣病は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されている（図1）。本研究では、この大規模コホート集団を用いて、日本人の生活習慣病における一次予防に必要な運動基準策定を目指した大規模介入研究を行う。

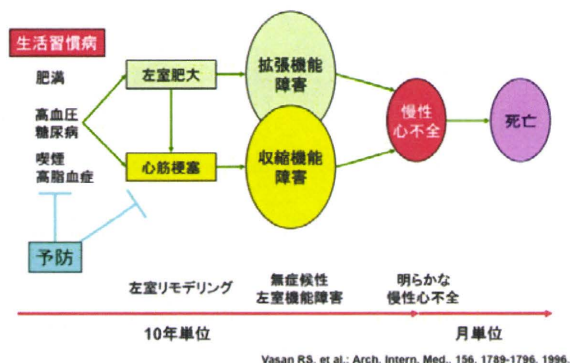


図1. 生活習慣病と心血管病の関連

B. 研究方法および進捗状況

我々は、過去3年間の厚生労働省科研費研究（平成18～20年度）により、大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベース（1万人登録）を確立している（図2）。

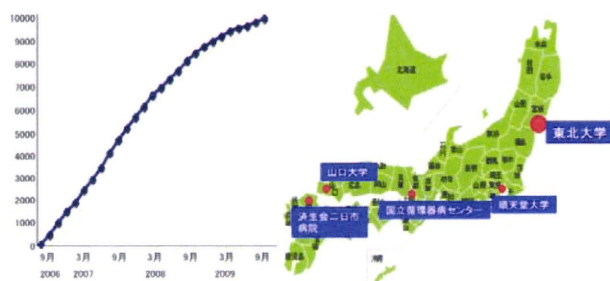


図2. 本研究における全国大規模コホート

対象患者：参加施設およびその関連施設において既に生活習慣病の登録観察研究を行っている20歳以上の患者。文書による同意の得られる患者はすべて登録対象とする。目標症例数は10,000例で既に10,000例の登録が終了している。

図3に研究計画の概要を示す。

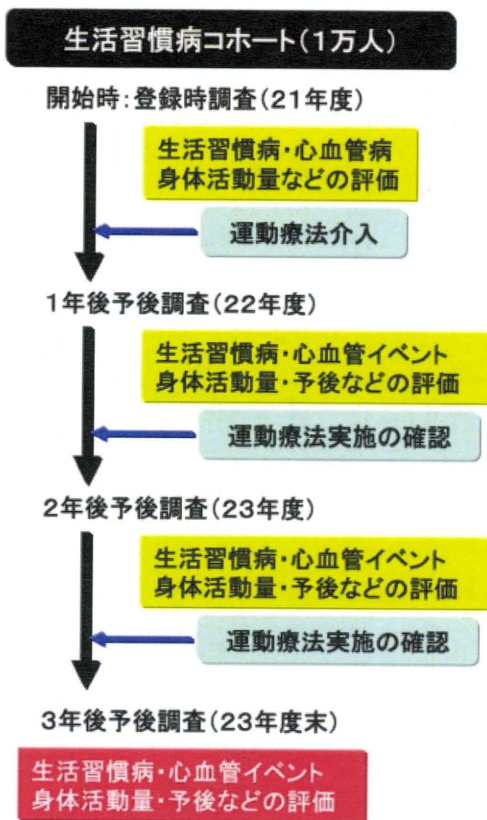


図3. 本研究の概要

登録時調査(21年度):

以下の8項目について登録する。

- ① 年齢、性別、身長、体重、腹囲
- ② 生活習慣病の合併の程度:メタボリックシンドローム(中性脂肪、HDLコレステロール、血圧、空腹時血糖)、高血圧、糖尿病、高脂血症
- ③ 合併症疾患の有無:心疾患(虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他)、脳血管障害、腎不全、慢性心房細動
- ④ 症状の重症度(NYHA分類、ACC/AHAの心不全分類)
- ⑤ 心機能評価(心エコー)

- ⑥ 治療内容(薬剤名、手術(弁手術、冠動脈バイパス術など)の有無)
- ⑦ 身体活動能力(Specific Activity Score; SAS)
- ⑧ 身体活動量評価。(図4、健康づくりの運動指針2006より)。この評価では、「身体活動」「運動」「生活活動」を身体活動の強さの単位である「メッツ」に身体活動の実施時間を掛けた「エクササイズ(Ex)」(=メッツ・時)を用いて評価する。

	活動内容				運動	生活活動	合計
	通勤	通勤					
月	通勤	通勤			0Ex	2Ex	2Ex
火	通勤	通勤			0Ex	2Ex	2Ex
水	通勤	通勤	10-3-4		1Ex	2Ex	3Ex
木	通勤	通勤			0Ex	2Ex	2Ex
金	通勤	通勤			0Ex	2Ex	2Ex
土	犬と散歩	子犬と遊ぶ	子犬と遊ぶ		0Ex	3Ex	3Ex
日	犬と散歩	洗濯	洗濯	散歩	2Ex	3Ex	5Ex
	合計				3Ex	16Ex	19Ex

図4. 身体活動量評価表

1年後および2年後予後調査(平成22および23年度)

評価項目:

観察期、1年後、2年後に以下の項目を評価。

最長5年まで追跡する。

- ①年齢、性別、身長、体重、腹囲
- ②生活習慣病の合併の程度:メタボリックシンドローム(中性脂肪、HDLコレステロール、血圧、空腹時血糖)、

高血圧、糖尿病、高脂血症

③合併症疾患の有無：心疾患（虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他）、脳血管障害、

腎不全、慢性心房細動

④症状の重症度

（NYHA 分類、ACC/AHA の心不全分類）

⑤心機能評価（心エコー）

⑥治療内容（薬剤名、手術（弁手術、冠動脈バイ

パス術など）の有無）、

⑦入院の有無（検査入院は除く）

⑧死亡（全死亡、心血管死）

⑨身体活動能力（Specific Activity Score; SAS）

⑩身体活動量評価

（図 5、健康づくりの運動指針 2006 より）

現時点で上記項目①～⑦は全例で登録が終了している。上記項目⑧に関しては 9,000 例の登録が終了しており、更に登録を継続・追加している。身体活動量が不十分な症例にはその都度主治医から運動療法の介入が行われている。

介入方法：

日常の外来診療において、健康手帳（図 6）を全患者に手渡し、体重および腹囲のコントロールを指標として、身体活動量を評価しながら運動療法を施行する。運動量の目標は、「健康づくり

の運動指針 2006」を基に、ライフスタイルや年齢・合併症の程度に応じた身体活動量を決定する。

図 6. 身体活動量評価表

まず、身体活動量の評価結果から現在の運動量が目標と比べてどうなっているのか把握し、運動量の目標を設定する。運動習慣のない患者は、週に 2 Ex から始め、慣れてきたら 4 Ex を目標に少しずつ運動量を増加させる。既に運動を週に 4 Ex 以上実施している患者は 10 Ex を目標に運動量を増やすなど、体力に応じた運動指導をするようにする（図 6）。



図6. 健康づくりの運動指針2006より

(倫理面での配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施するが、特に以下の倫理的配慮を行う。(1) **倫理委員会の審査**：研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十分に行われているか審査を受けた上で承認を得て実施する。倫理委員会が設置されていない施設の参加を可能にするために、各々の参加施設(大学病院など)の倫理委員会に審査を依頼する。(2) **対象患者からの同意取得**：研究に際しては、あらかじめ研究内容、意義と危険性およびプライバシー侵害の恐れがないこと、同意しなくても不利益は受けないこと、同意は随時撤回できることを患者に説明し、文書で同意を得る。(3) **匿名性**：症例の登録は、各施設におけるIDで行い、データがどの症例のものかは診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者はIDがどの患者のものか特定できないため患者のプライバシー

は保護される。さらに、データベースには別の症例コードを入力するためデータベースから患者個人を特定することは困難である。

C. 研究結果

平成23年度に中間解析として統計解析を行う予定である。

D. 考察

本研究の特色として、第一に、本研究では我々が過去の厚生労働省班研究で確立した、大規模かつ詳細な生活習慣病データベース(1万人)を用いて、日本人の生活習慣病における一次予防に必要な運動基準策定を目指した大規模介入研究を行う点に特色がある。第二に、1万人の生活習慣病患者に対して、「健康づくりの運動指針2006」を基に、身体活動運動量の実態の解析・運動療法の介入を行う点で独創的である。この大規模コホート集団全例に運動療法介入を行う点において、国内に前例が無く、独創的である。

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている。生活習慣病は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されている。しかし、日本人の生活習慣病における一次予防

のための運動基準については、その策定を目指した大規模介入研究がまだ行われていないため、十分な基礎的データがないのが現状である。従って生活習慣病が激増しているわが国においてこそ、その是正を目的としたこのような研究は取り組むべき緊急性の高い課題である。

慢性心不全は生活習慣病の末期状態であり、運動療法の介入が生活習慣病を抑制し、心血管病および慢性心不全の発症予防につながると考えられ、その結果、医療費の削減につながると考えられる。これは临床上の利点になるのみでなく、医療経済の観点からも大きな利点である。従って、本研究は社会的にも意義深いものであり、その研究結果は、今後の日本の医療の質の向上を通じて、患者の予後改善をもたらすとともに医療経済上の効果も期待され、国民医療の増進に大きく寄与することが期待される（図7）。

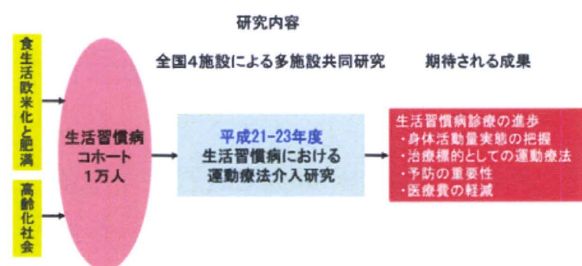


図7. 本研究のフローチャート（目的・方法・期待される効果）

E. 結論

本研究の最終結果が得られるのは平成23年度末以降の予定だが、本研究で得られた患者登録データに基づいて、日本人の生活習慣病における一次予防のための運動基準に関する策定を目指した基礎的データが得られれば、早期より効果的に生活習慣病を予防することが可能になり、臨床応用できる極めて有用なエビデンスが得られることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(1) 国内

学会発表 1件

わが国の慢性心不全の成因における糖尿病の意義 福本義弘、三浦 裕、福井重文、柴 信行、下川宏明（東北大学病院循環器内科） 三浦俊郎、松崎益徳（山口大学） 島田和典、岩間義孝、高木篤俊、代田浩之（順天堂大学） 朝倉正紀、友池仁暢（国立循環器病センター） 堤孝樹、山田 明（飯塚病院） 絹川真太郎、筒井裕之（北海道大学）（第58回日本心臓病学会学術集会、東京、平成22年9月18日 パネルディスカッション）

(2) 海外

学会発表 1件

Clinical Characteristics and Prognostic Impacts of Post-Capillary Reactive Pulmonary Hypertension in Patients with Left Heart Disease Shunsuke Tatebe, Yoshihiro Fukumoto, Koichiro Sugimura, Kimio Satoh, Yutaka Miura, Saori Miyamichi, Minako Oikawa, Hiroaki Shimokawa (Scientific Sessions of the American Heart Association 2010, Chicago, Nov 15, 2010)

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

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
福本義弘 下川宏明	薬効群別副作用 脂質異常症治療薬	高橋隆一	医薬品副作用 ハンドブック	日本臨床 社	東京	2010	p97-102

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
三浦 裕、 福本義弘、 下川宏明	Prevalence and Clinical Implication of Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure	Circ J	74	2612-21	2010
福本義弘、 下川宏明	話題 Rho キナーゼ阻害 薬	循環器内科	2010年5月	518-524	2010
三浦 裕、 福本義弘、 下川宏明	Identification of New Prognostic Factors of Pulmonary Hypertension	Circ J	74	1965-1971	2010
西垣和彦 福本義弘、 下川宏明	Prognostic Effects of Calcium Channel Blockers in Patients With Vasospastic Angina	Circ J	74	1943-1950	2010
建部俊介 福本義弘、 下川宏明	Optical Coherence Tomography as a Novel Diagnostic Tool for Distal Type Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	Circ J	74	1742-1744	2010

研究成果の刊行物・別刷

高脂血症治療薬

■ 高脂血症に対する薬物療法と注意点

a. コレステロール治療目標

生活指導，食事療法によっても LDL コレステロール 125 mg/dL 以上の患者には高コレステロール血症薬物療法を行う。これまでの欧米および日本で行われた大規模臨床試験の結果から，HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)投与により虚血性心疾患患者の死亡率低下が明らかとなっており，既に冠動脈疾患を発症している患者の高脂血症治療は，一次予防の患者より更に厳重に行う必要がある。日本動脈硬化学会動脈硬化性疾患診療ガイドラインでは，冠危険因子の有無により治療目標値は異なるが，冠動脈疾患を有する場合は，LDL コレステロール 100 mg/dL 未満である。

b. スタチン

スタチンが最もコレステロール低下作用が強く，LDL コレステロール値 20-50% の低下が期待でき，現在最も使用頻度の高い高脂血症治療薬である。コレステロール生合成経路において，スタチンは HMG-CoA からメバロン酸への過程を触媒する律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的・拮抗的に阻害することによりコレステロール合成を抑制する。これにより肝細胞内コレステロール含量を低下させ，LDL 受容体活性が増強し，血中から肝細胞内への LDL の取り込みが増加することで，血清中の LDL コレステロールが低下する。

スタチンの副作用として，特に注意が必要なのが横紋筋融解症であり，高齢者および腎機能低下例における筋肉痛，CK 上昇，血中・尿中ミオグロビンの上昇では薬剤を中止すべきである。特にフィブラート，ニコチン酸製剤，シクロスポリン，エリスロマイシン等との併用でその頻度が高まる。スタチンの禁忌として過敏症の既往歴，重篤な肝障害，妊娠が，原則禁忌として，腎機能低下時におけるフィブラートの併用があげられるが，必要であれば，患者にその旨を十分説明し，定期的な問診と採血(一般的には最初の3カ月は毎月，その後は3カ月ごと)を含めた注意深い観察が必要である。

c. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬(エゼチミブ)

生体内のコレステロールには，主に肝臓で合成される内因性コレステロールと小腸で吸収される外因性コレステロールがある。更に小腸で吸収されるコレステロールには，肝臓から小腸に排泄される胆汁性コレステロールと，食事に含まれる食事性コレステロールがあり，本薬剤は小腸においてこれらの胆汁性および食事性コレステロールの吸収

表1 高脂血症治療薬の注意点

一般名(主な製品名)		禁忌
スタチン	プラバスタチン (メバロチン)	本剤過敏症, 妊婦, 授乳婦
	シンバスタチン (リポバス)	本剤過敏症, 重篤な肝障害, 妊婦, 授乳婦, イトラコナゾールまたはミコナゾール, アタザナビル投与中
	フルバスタチン (ローコール)	本剤過敏症, 重篤な肝障害, 妊婦, 授乳婦
	アトルバスタチン (リピトール)	本剤過敏症, 肝機能低下(急性・慢性肝炎の急性増悪, 肝硬変, 肝癌, 黄疸), 妊婦, 授乳婦
	ピタバスタチン (リバロ)	本剤過敏症, 重篤な肝障害または胆道閉塞, シクロスポリン投与患者, 妊婦, 授乳婦
	ロスバスタチン (クレストール)	本剤過敏症, 肝機能低下(急性・慢性肝炎の急性増悪, 肝硬変, 肝癌, 黄疸), 妊婦, 授乳婦, シクロスポリン投与中
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	エゼチミブ (ゼチーア)	本剤過敏症, スタチンを併用する場合, 重篤な肝機能障害のある患者
陰イオン交換樹脂	コレステラミン (クエストラン)	完全胆道閉塞, 本剤過敏症, イオパノ酸を用いた胆嚢・胆管撮影患者
	コレステミド (コレバイン)	胆道完全閉塞, 本剤過敏症, 腸閉塞

を選択的に阻害することにより, 血中のコレステロールを効果的に減少させる作用を有するもので, 既存の高脂血症治療薬(スタチン, フィブラート等)とは全く異なる新しい作用メカニズムをもつ高脂血症治療薬として, 2007年6月, 日本で発売となった。

原則禁忌	相互作用
腎機能低下時にフィブ ラートと併用	フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸との併用注意
腎機能低下時にフィブ ラートと併用	イトラコナゾール, ミコナゾール, アタザナビルとは併用禁忌, フィブラート, ニコチン酸, ダナゾール, シクロスポリン, エリスロ マイシン, クラリスロマイシン(マインベース), テリスロマイシン, HIVプロテアーゼ阻害薬との併用注意
腎機能低下時にフィブ ラートと併用	フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸, エリスロマイシン, ワル ファリン, コレスチラミン, ベザフィブラート, シメチジン, ラニチ ジン, オメプラゾール, フルコナゾール, ホスフルコナゾール, リ ファンピシン, ジゴキシンの併用注意
腎機能低下時にフィブ ラートと併用	フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸, アゾール系抗真菌薬, エリ スロマイシン, クラリスロマイシン(マインベース), 陰イオン交換樹 脂, ジゴキシンの併用注意
腎機能低下時にフィブ ラートと併用 シクロスポリンとの併 用禁忌	フィブラート, ニコチン酸, コレスチラミンとの併用注意
腎機能低下時にフィブ ラートと併用 シクロスポリンとの併 用禁忌	フィブラート, ニコチン酸, アゾール系抗真菌薬, マクロライド, ワ ルファリン, 制酸薬との併用注意
	陰イオン交換樹脂との併用でエゼチミブの血中濃度が低下, シクロ スポリンとの併用でエゼチミブおよびシクロスポリンの血中濃度上 昇, ワルファリン等のクマリン系抗凝固薬でPT-INRの上昇あり, 併用注意
	アカルボース, ワルファリン, サイアザイド薬, 抗リウマチ薬, NSAID, 免疫抑制薬, ラロキシフェン, フィブラート, クロルタリ ドン, メチクラン, メフルシド, テトラサイクリン, フェノバルビタ ール, バンコマイシン, ステロイド薬, 甲状腺ホルモン製剤, ジギタ リス, フルバスタチン, ケノデオキシコール酸, プロスシラリジン 等は併用注意
	酸性薬物(ワルファリン, クロロチアジド等), テトラサイクリン, フェノバルビタール, 甲状腺およびチロキシン製剤, ジギタリス, ケノデオキシコール酸との併用注意

エゼチミブの副作用として、スタチンを併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者には禁忌で、陰イオン交換樹脂との併用でエゼチミブの血中濃度が低下、シクロスポリンとの併用でエゼチミブおよびシクロスポリンの血中濃度上昇、ワルファリン等のクマ

(表1つづき)

一般名(主な製品名)		禁忌
フィブラート	クロフィブラート (クロフィブラート, ヒボセロール, ビノグラック)	胆石, 妊婦, 授乳婦
	ベザフィブラート (ベザトールSR, ベザリップ)	人工透析患者, 重篤な腎障害, 血清クレアチニン値 2.0mg/dL 以上, 本剤過敏症, 妊婦
	フェノフィブラート (リピディル)	本剤過敏症, 肝障害, 中等度以上の腎障害(血清クレアチニン値 2.5mg/dL 以上), 胆嚢疾患, 妊婦, 授乳婦
ニコチン酸	ニコチン酸トコフェロール (ユベラニコチネート, ユベラN)	
	ニコモール (コレキサミン)	重症低血圧症, 出血の持続患者
	ニセリトロール (ペリシット)	重症低血圧症, 動脈出血, 本剤過敏症
その他	プロブコール (シンレスタール, ロレルコ)	本剤過敏症, 重篤な心室性不整脈, テルフェナジンまたはアステミゾール投与中の患者, 妊婦
	イコサペント酸エチル (エパデール, エパデールS)	出血患者

リン系抗凝固薬でPT-INRが上昇するとの報告があり, 併用には注意を要する。

d. プロブコール

コレステロールの胆汁中への異化排泄促進作用が主で, 総コレステロールを低下させるが, HDLコレステロールも低下させることが多い。本薬剤には強い抗酸化作用があり, これに関連すると考えられる抗動脈硬化作用があるが, 失神発作を伴う心室性不整脈が出現する可能性があるため注意が必要である。多源性心室性期外収縮の多発等重篤な心室性不整脈を有する患者や, テルフェナジンもしくはアステミゾール投与中だとQT延長, 心室性不整脈を引き起こすため禁忌である。

e. 陰イオン交換樹脂(レジン)

腸管内で胆汁酸と結合してその糞中排泄量を増大させることにより, 外因性コレステロールの吸収を阻害, また排泄量増大による胆汁酸減少を補償するために, 肝ではコレステロールから胆汁酸への異化が亢進し, 血中コレステロールを低下させる。したがって, 胆道閉塞により胆汁が腸管に排泄されない患者では禁忌である。なおLDLコレステロールは低下するが, トリグリセリドが上昇することが多いので注意が必要である。

原則禁忌	相互作用
腎機能低下時にスタチンと併用	スタチンは原則併用禁忌，ワルファリン，経口糖尿病薬は併用注意
腎機能低下時にスタチンと併用	スタチン，ワルファリン，グリベンクラミド，リファンピシン，フルバスタチン，ナテグリニド，インスリン，陰イオン交換樹脂は併用注意
腎機能低下時にスタチンと併用	スタチン，ワルファリン，グリベンクラミド，陰イオン交換樹脂，シクロスポリンは併用注意
	スタチンは併用注意
	スタチンは併用注意
	シクロスポリン，クロフィブラートは併用注意
	抗凝固薬，抗血小板薬は併用注意

f. フィブラート

VLDLの異化促進，合成阻害により，主にトリグリセリドが低下する．またLDLコレステロールの低下，HDLコレステロール増加も認める．腎機能低下を有する患者は原則禁忌で，特にスタチン系薬剤との併用は治療上やむを得ない場合にかぎり，患者への十分な説明と定期的な問診と採血（一般的には最初の3カ月は毎月，その後は3カ月ごと）を含めた注意深い観察が必要である．

g. ニコチン酸

消化管からのコレステロールおよびトリグリセリドの吸収を抑制し，コレステロールの排泄促進によりコレステロールおよびトリグリセリドを低下させる．血小板凝集抑制作用を有しているため，出血が持続している患者には禁忌であり，末梢血管拡張作用を有しているため，重症低血圧患者にも禁忌である．眼内圧が上昇する可能性があり，緑内障患者にも慎重投与の必要がある．



Prevalence and Clinical Implication of Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure

– Report From MetS-CHF Study –

Yutaka Miura, MD, PhD; Yoshihiro Fukumoto, MD, PhD; Nobuyuki Shiba, MD, PhD;
Toshiro Miura, MD, PhD; Kazunori Shimada, MD; Yoshitaka Iwama, MD;
Atsutoshi Takagi, MD; Hidenori Matsusaka, MD, PhD; Takaki Tsutsumi, MD, PhD;
Akira Yamada, MD, PhD; Shintaro Kinugawa, MD, PhD; Masanori Asakura, MD, PhD;
Shuichi Okamatsu, MD, PhD; Hiroyuki Tsutsui, MD, PhD; Hiroyuki Daida, MD;
Masunori Matsuzaki, MD, PhD; Hitonobu Tomoike, MD, PhD; Hiroaki Shimokawa, MD, PhD

Background: Metabolic syndrome (MetS) is a pathological condition with a clustering of metabolic components and is a well-known risk and prognostic factor for ischemic heart disease (IHD). However, the prevalence and clinical significance of MetS remain to be fully elucidated in chronic heart failure (CHF), an important clinical syndrome caused by various cardiac abnormalities.

Methods and Results: The present nationwide, large-scale clinical study enrolled 3,603 patients with stage C/D CHF from 6 institutes in Japan. First, the prevalence of MetS in CHF patients was demonstrated to be 45% in males and 19% in females, which is more than double compared with the general population in Japan. The CHF patients with MetS were characterized by younger age, higher prevalence of current smoking and drinking, IHD, and hypertensive heart disease, whereas the prevalence of HF with preserved ejection fraction and MetS was higher in elderly female patients. Next, the contribution of the metabolic components (waist circumference, hypertension, glucose intolerance/diabetes mellitus and dyslipidemia) was found to be comparable between the ischemic and the non-ischemic CHF patients.

Conclusions: The prevalence of MetS in CHF patients is more than double compared with the general population in Japan and suggest that the metabolic components may have a substantial effect on the development of both ischemic and non-ischemic CHF. (*Circ J* 2010; **74**: 2612–2621)

Key Words: Chronic heart failure; Metabolic syndrome; Obesity; Sex

Over the past decades, the prevalence of obesity, lifestyle diseases (eg, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, and metabolic syndrome (MetS)) and resultant cardiovascular disease has been rapidly increasing in Japan because of the westernization of lifestyle.¹ MetS is a pathological condition with clustering of metabolic components, including dysglycemia, elevated blood pressure, elevated triglyceride levels, low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels and obesity.² It has been repeatedly demonstrated that MetS is substantially involved in the

increased risk of atherosclerotic diseases with resultant poor prognosis after acute coronary syndrome.^{3–9} Although recent studies have reported the relationship between MetS and congestive heart failure,^{10,11} the prevalence and clinical significance of MetS in chronic heart failure (CHF) remain to be fully elucidated. CHF is a complex clinical syndrome that can result from any structural or functional cardiac disorders, including coronary artery disease, hypertensive heart disease, myocardial disease and valvular heart disease.¹² CHF is a clinical syndrome in which not only heart failure with

Received July 13, 2010; revised manuscript received August 2, 2010; accepted August 6, 2010; released online October 9, 2010 Time for primary review: 2 days

Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai (Y.M., Y.F., N.S., H.S.); Division of Cardiology, Department of Medicine and Clinical Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube (T.M., M.M.); Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo (K.S., Y.I., A.T., H.D.); Division of Cardiovascular Medicine, Aso-Iizuka Hospital, Iizuka (H.M., T.T., A.Y., S.O.); Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo (S.K., H. Tsutsui); and Cardiovascular Division of Internal Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita (M.A., H. Tomoike), Japan

The Guest Editor for this article was Hiroshi Ito, MD.

Mailing address: Hiroaki Shimokawa, MD, PhD, Professor and Chairman, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan. E-mail: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-10-0677

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

preserved ejection fraction (HFPEF), but also heart failure with reduced ejection fraction (HFREF), is substantially involved.^{13,14} Indeed, HFPEF and HFREF respectively account for approximately half of the CHF patients.^{15,16}

Editorial p 2550

We have been conducting a nationwide clinical study supported by the Japanese government on the current status of CHF in Japan with special reference to MetS (MetS-CHF Study). This is the first report of our study, which addresses the prevalence and clinical significance of MetS in Japanese

patients with CHF.

Methods

The ethical committees of each institute approved the study protocol and all patients provided written informed consent.

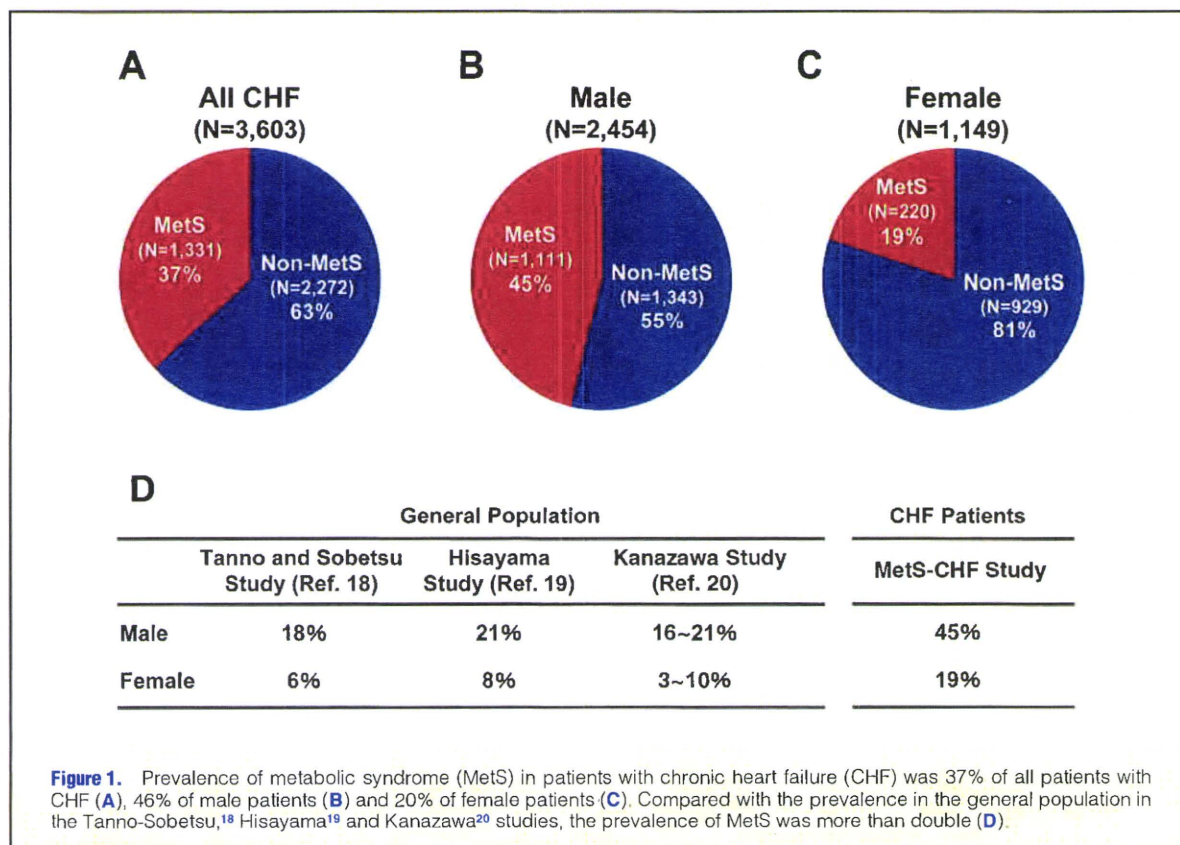
Study Population

Between September 2006 and December 2008 we enrolled 3,603 CHF patients in stages C/D according to the ACC/AHA Guidelines¹² from 6 institutes in Japan. For each patient, we prospectively collected from the participating hospitals

	Male (n=2,454)	Female (n=1,149)	P value
Age (years)	67.9±0.2	71.1±0.4	<0.001
Cigarette smoking, n (%)			
Never	811 (48.9%)	856 (79.8%)	<0.001
Former	343 (20.7%)	153 (14.2%)	NS
Current	505 (30.4%)	64 (6.0%)	<0.001
Alcohol intake, n (%)			
Never	722 (30.7%)	760 (80.9%)	<0.001
Former	220 (11.2%)	35 (3.7%)	<0.001
Current	1,027 (52.1%)	144 (15.3%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.1±0.1	22.1±0.2	<0.001
Waist circumference (cm)	86.7±0.2	81.9±0.4	<0.001
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	125.7±0.4	126.3±0.6	NS
Diastolic	72.2±0.3	70.7±0.4	<0.001
Heart rate (beats/min)	71.8±0.3	74.7±0.4	<0.001
NYHA class			
I	490 (20.0%)	133 (11.6%)	<0.001
II	1,683 (68.9%)	814 (70.9%)	NS
III	246 (10.1%)	187 (16.3%)	<0.001
IV	24 (1.0%)	14 (1.2%)	NS
Stage C/D	2,381 (97.4%)/63 (2.6%)	1,113 (97.0%)/35 (3.0%)	NS
LVEF (%)	54.4±0.3	59.5±0.5	<0.001
HFREF (EF <50%)	797 (36.2%)	269 (25.7%)	<0.001
HFPEF (EF ≥50%)	1,402 (63.8%)	777 (74.3%)	<0.001
SAS	5.7±0.04	4.6±0.06	<0.001
HT	1,876 (76.4%)	864 (75.2%)	NS
DM or fasting glucose ≥110 mg/dl	1,253 (51.1%)	526 (45.8%)	<0.01
Dyslipidemia	1,754 (71.7%)	816 (71.0%)	NS
IHD	1,264 (51.5%)	352 (30.6%)	<0.001
HHD	230 (9.4%)	126 (11.0%)	NS
CM	508 (20.7%)	216 (18.8%)	NS
VHD	494 (20.1%)	428 (37.2%)	<0.001
CHD	29 (1.2%)	32 (2.8%)	<0.001
Medications			
ACEI/ARB	1,793 (73.1%)	765 (66.6%)	<0.001
β-blocker	1,237 (50.4%)	507 (44.1%)	<0.001
Statin	876 (35.7%)	381 (33.2%)	NS

Values are mean ± SEM.

CHF, chronic heart failure; BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; HFREF, heart failure with reduced ejection fraction; EF, ejection fraction; HFPEF, heart failure with preserved ejection fraction; SAS, specific activity scale; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; IHD, ischemic heart disease; HHD, hypertensive heart disease; CM, cardiomyopathy; VHD, valvular heart disease; CHD, congenital heart disease; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker.



the baseline demographic data, including age, sex, height, weight, waist circumference, coronary risk factors (blood pressure, lipid profile, fasting plasma glucose, smoking status), medications, comorbidities (previous myocardial infarction or stroke, dialysis, and atrial fibrillation) by use of a web data collection system (Tohoku Fujitsu, Sendai, Japan).

Definition of MetS

According to the new definition by the Japanese Committee for the Diagnostic Criteria of MetS in April 2005, we defined MetS as the presence of 2 or more abnormalities in addition to waist circumference (≥ 85 cm in males and ≥ 90 cm in females). Other abnormalities examined were dyslipidemia, hypertension, and glucose intolerance/diabetes mellitus. Dyslipidemia was defined as use of lipid-lowering drugs and/or elevated lipid levels (plasma triglycerides ≥ 150 mg/dl or HDL < 40 mg/dl in men or 50 mg/dl in women). Glucose intolerance/diabetes mellitus was defined as use of antidiabetic drugs and/or fasting glucose ≥ 110 mg/dl. Hypertension was defined as use of antihypertensive drugs and/or systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 80 mmHg.

Definition of CHF

In the present study, we included patients with stages C/D CHF defined by the ACC/AHA 2005 Guidelines (ie, they had developed symptoms of HF, at least NYHA class II).¹² According to the ESC 2007 Guideline, we further divided them into 2 groups: HFPEF (LV ejection fraction (EF) $\geq 50\%$, $n=2,179$) and HFREF (LVEF $< 50\%$, $n=1,066$).¹⁷

Data Collection

Baseline demographic data (age, sex, height, body weight, and waist), CHF stage, medications, including angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin-receptor blockers (ARB), β -blockers, and statins, risk factors (hypertension, glucose intolerance/diabetes mellitus and dyslipidemia), blood pressure, pulse rate, blood data (lipid profile and glucose), and comorbidities (ischemic heart disease (IHD), hypertensive heart disease, cardiomyopathy, valvular heart disease, and congenital heart disease) were collected from the medical records. LVEF was measured by echocardiography.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm SEM. Comparisons between 2 groups were conducted with unpaired t-test for continuous variables and chi-test for categorical variables. Statistical analyses were performed using Prism 4 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). $P < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

Characteristics of CHF Patients

Among the 3,603 consecutive patients with stage C/D CHF, there were 2,454 men (68%, 68 ± 0.2 years) and 1,149 women (32%, 71 ± 0.4 years) (Table 1). In total, 1,331 patients had MetS (37%) and 2,272 did not (63%) (Figure 1A, Table 2). Of the 2,454 male patients with CHF, 1,111 had MetS (45%) and 1,343 did not (55%) (Figure 1B, Table 3), and of the

Table 2. Comparison of Non-MetS and MetS Patients With Symptomatic CHF

	Total		P value
	Non-MetS (n=2,272)	MetS (n=1,331)	
Sex, n (%)			
Male	1,343 (59.1%)	1,111 (83.5%)	<0.001
Female	929 (40.9%)	220 (16.5%)	<0.001
Age (years)	69.7±0.3	67.6±0.3	<0.001
Cigarette smoking, n (%)			
Never	1,129 (63.6%)	538 (56.2%)	<0.001
Former	323 (18.2%)	173 (18.1%)	NS
Current	323 (18.2%)	246 (25.7%)	<0.001
Alcohol intake, n (%)			
Never	1,008 (55.7%)	474 (43.2%)	<0.001
Former	162 (9.0%)	93 (8.5%)	NS
Current	640 (35.3%)	531 (48.3%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	21.2±0.1	25.5±0.2	<0.001
Waist circumference (cm)			
Male	81.2±0.2	92.8±0.2	<0.001
Female	77.9±0.3	97.1±0.5	<0.001
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	123.6±0.4	129.8±0.5	<0.001
Diastolic	70.3±0.3	74.2±0.3	<0.001
Heart rate (beats/min)	72.8±0.3	72.6±0.4	NS
NYHA class			
I	354 (15.6%)	269 (20.3%)	<0.001
II	1,576 (69.6%)	921 (69.5%)	NS
III	303 (13.4%)	130 (9.8%)	<0.001
IV	32 (1.4%)	6 (0.4%)	<0.001
Stage C/D	2,193 (96.7%)/75 (3.3%)	1,301 (98.3%)/23 (1.7%)	<0.01
LVEF (%)	55.7±0.4	56.7±0.4	NS
HFREF (EF<50%)	700 (34.0%)	366 (30.8%)	NS
HFPEF (EF≥50%)	1,357 (66.0%)	822 (69.2%)	NS
SAS	5.2±0.05	5.6±0.06	<0.001
HT	1,525 (67.1%)	1,215 (91.3%)	<0.001
DM or fasting glucose≥110mg/dl	890 (39.2%)	889 (66.8%)	<0.001
Dyslipidemia	1,402 (61.7%)	1,168 (87.8%)	<0.001
IHD	882 (38.8%)	734 (55.1%)	<0.001
HHD	192 (8.5%)	164 (12.3%)	<0.001
CM	477 (21.0%)	247 (18.6%)	NS
VHD	714 (31.4%)	208 (15.6%)	<0.001
CHD	49 (2.2%)	12 (0.9%)	<0.01
Medications			
ACEI/ARB	1,534 (67.5%)	1,024 (76.9%)	<0.001
β-blocker	1,058 (46.6%)	686 (51.5%)	<0.01
Statin	638 (28.1%)	619 (46.6%)	<0.001

Values are mean±SEM.

MetS, metabolic syndrome. Other abbreviations see in Table 1.

1,149 female patients with CHF, 220 had MetS (19%) and 929 did not (81%) (Figure 1C, Table 3). The prevalence of MetS in the general Japanese population has been previously reported as approximately 20% in men and approximately 10% in women in the Tanno-Sobetsu Study, the Hisayama Study (males 58±11 years, females 59±11 years), and the Kanazawa Study (males 68±8 years, females 66±9 years),^{7,18-20}

so our results show a prevalence of MetS in Japanese CHF patients as more than double that of the general population (Figure 1D).

As shown in Table 1, the present stage C/D CHF patients were characterized by a higher prevalence of hypertension and dyslipidemia, followed by glucose intolerance/diabetes mellitus, in both sexes. Furthermore, the male CHF patients