

Table 1. Modified criteria for clinical diagnosis of metabolic syndrome

Criteria	Japanese (1) plus any 2 or more of the following 3 components	NCEP/ATPIII Any 3 or more of the following 5 components	IDF (1) plus any 2 or more of the following 4 components
Obesity	(1) BMI ≥ 25 kg/m ²	(1) BMI ≥ 25 kg/m ²	(1) BMI ≥ 25 kg/m ²
Blood pressure	(2) SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg	(2) SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg	(2) SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg
Lipid	(3) TG ≥ 150 mg/dL and/or HDL-C < 40 mg/dL	(3) TG ≥ 150 mg/dL (4) HDL-C < 40 mg/dL for men and < 50 mg/dL for women	(3) TG ≥ 150 mg/dL (4) HDL-C < 40 mg/dL for men and < 50 mg/dL for women
Fasting glucose	(4) ≥ 110 mg/dL	(5) ≥ 100 mg/dL	(5) ≥ 100 mg/dL

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, TG: triglycerides, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, NCEP/ATPIII: third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults, IDF: International Diabetes Federation.

To evaluate the reliability and construct validity of the 28-item GHQ in the present subjects, we examined the factor-based validity by subjecting all 28 items to explanatory factors by means of principal axis factor analysis. Four factors with eigenvalues of more than 1.0 were extracted as in the previous study¹⁹: 1) somatic symptoms, 2) anxiety, 3) social dysfunction, and 4) depression. The internal consistency values of our questionnaire for these four factors, as measured by Cronbach's alpha coefficients, were 0.78, 0.62, 0.47, and 0.98, respectively. Unfortunately, because the alpha coefficient of social dysfunction was an unacceptable alpha level, we deleted social dysfunction from the analyses.

Statistical Analysis

Age-adjusted mean values or ratios of MetS, its components and other cardiovascular risk factors were compared for men and women by analysis of covariance or logistic regression analysis. Mean values of distress scores in relation to MetS and its components were examined using analysis of covariance after adjustment for age (years), sex, smoking (never, former, and current smokers), alcohol intake (g/day), and serum total cholesterol levels (mg/dL). Multiple logistic regression analysis was used to estimate multivariable-adjusted odds ratios (OR) and confidence intervals (CI) for MetS and its components associated with an increment of one standard deviation in distress scores. We further calculated the ORs of MetS for persons with a ≥ 25 percentile distress score, compared with those with a ≤ 75 percentile distress score. The SAS statistical package (version 9.1; SAS Institute Inc., Cary, NC) was used for analyses, and $p < 0.05$ was regarded as significant.

Results

Table 2 shows the characteristics of the participants. As expected, cardiovascular and metabolic risk factors were more prevalent in men than in women. The ratio of MetS, as defined by the modified Japanese criteria, was four times higher for men than for women, while that defined by the modified NCEP/ATPIII criteria and the modified IDF criteria was three times higher.

The multivariable-adjusted mean depression score was significantly higher and that of somatic symptoms scores tended to be higher for men with than without MetS as defined by the modified Japanese criteria, while mean depression scores were higher for men with than without MetS as defined by the modified NCEP/ATPIII and IDF criteria.

Multivariable-adjusted mean anxiety and depression scores were higher for men with than without fasting glucose ≥ 110 mg/dL. In addition, mean depression scores were higher for men with than without serum triglycerides ≥ 150 mg/dL and/or HDL cholesterol < 40 mg/dL. For women, somatic symptoms, anxiety, and depression scores were not associated with MetS or any of its components (data not shown).

Table 3 shows multivariable-adjusted odds ratios associated with an increment in psychological distress scores of one standard deviation. In men, the respective ORs of somatic symptoms, anxiety and depression scores were 1.28 (95% CI, 0.99-1.66), 1.10 (95% CI, 0.86-1.42), and 1.48 (95% CI, 1.19-1.84) for MetS as defined by the modified Japanese criteria, and 1.18 (95% CI, 0.96-1.45), 1.32 (95% CI, 1.08-1.61), and 1.24 (95% CI, 1.03-1.50) for fasting glucose ≥ 110

Table 2. Characteristics of 1613 men and women aged 30-79 years

Characteristics	Men n=825	Women n=788
Age (years)	60.0	58.0
Current drinkers (%)	72.6	30.7
Ethanol intake (g/day)	24.1	8.9
Current smokers (%)	24.7	6.0
BMI (kg/m ²)	23.2	21.7
BMI ≥25 kg/m ² (%)	21.9	11.7
SBP (mmHg)	123	117
DBP (mmHg)	76	71
SBP ≥130 mmHg and/or DBP ≥85 mmHg (%)	39.4	26.4
TC (mg/dL)	207	218
TG (mg/dL)	122	91
HDL-C (mg/dL)	58	71
TG ≥150 mg/dL and/or HDL-C <40 mg/dL (%)	28.6	10.3
Fasting glucose (mg/dL)	98	91
Fasting glucose ≥110 mg/dL (%)	14.4	4.1
MetS (Japanese criteria) (%)	8.1	1.8
MetS (NCEP/ATPIII criteria) (%)	15.2	4.1
MetS (IDF criteria) (%)	11.0	2.9

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, TC: Total cholesterol, TG: triglycerides, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, NCEP/ATPIII: third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults, IDF: International Diabetes Federation, MetS: metabolic syndrome. Values are presented as the means or proportions, adjusted for age. All values differed between the sexes ($p < 0.01$).

mg/dL. These ORs for metabolic syndrome as defined by the modified NCEP/ATPIII and IDF criteria associated with an increment of one standard deviation in depression scores were 1.24 (95% CI, 1.04-1.48) and 1.29 (95% CI, 1.06-1.57), respectively. No significant associations were found between psychological distress scores and MetS in women.

Compared with men with a ≤75 percentile depression score, those with a ≥25 percentile depression score had approximately two to three times higher ORs of MetS. The multivariable-adjusted ORs of MetS (Japanese criteria), MetS (NCEP/ATPIII), and MetS (IDF) were 2.61 (95%CI 1.55-4.40, $p < 0.001$), 1.69 (95%CI 1.11-2.57, $p < 0.05$), and 1.86 (95%CI 1.16-2.98, $p < 0.05$), respectively.

Discussion

The present cross-sectional study of Japanese men and women examined whether psychological distress and depression were associated with MetS. In men, the prevalence of MetS as defined by the modified Japanese criteria was 48% higher for an increment of one standard deviation in depression scores, and the prevalence of MetS as defined by the modified NCEP/ATPIII and IDF criteria was 20 to 30% higher for a corresponding increment in depression scores; therefore, depression was considered to be associated with MetS across the various definitions of MetS.

Our results are consistent with findings from studies of western populations^{20, 21}, which showed that MetS as defined by the modified NCEP/ATPIII criteria was associated with the prevalence of depression^{20, 21}. A cross-sectional study of middle-aged Japanese male workers showed a positive relationship between depression and MetS¹². We found no association of anxiety with MetS, which was also consistent with the results of a previous study²¹; however, although the original 28-item GHQ had good internal consistency for all subscales¹⁷, in this study, the internal consistency was not so good for anxiety (Cronbach's alpha: 0.62) as for somatic symptoms and depression. Therefore, this may have led to an underestimation of the association between anxiety and MetS.

In our study, the prevalence of fasting glucose ≥110 mg/dL was approximately 25% higher for an increment of one standard deviation in anxiety and depression scores for men. A 13-year prospective study of 3,481 men and women aged >18 years in the US showed that major depressive disorder signals were associated with an increased risk of type 2 DM²². A 10-year prospective study of 37,291 men and women aged ≥20 years in Norway found that symptoms of depression and anxiety were also associated with an increased risk of type 2 DM²³.

Various relevant findings have been reported in the literature. Chronic stress may enhance the activation of the autonomic nervous system and the pituitary-adrenal-cortical system²⁴. Persons with compared to without MetS reportedly have higher normetanephrine (3-methoxynorepinephrine) output and also reduced variability in heart rate and higher cortisol metabolites²⁵. Normetanephrine output, reflecting total α - and β -adrenergic activity, may rise due to increased drive from the central nervous system and the number of adrenergic neurons in adipose tissues²⁵. Furthermore, lower heart rate variability and higher cortisol levels may be more relevant in relation to

Table 3. Multivariable-adjusted[§] odds ratios (95%CI) associated with increments of one standard deviation in psychological distress scores for MetS factors and its components

	No at risk (%)	Somatic symptoms	Anxiety	Depression
Men				
MetS (Japanese)	67 (8.1)	1.28 (0.99-1.66)	1.10 (0.86-1.42)	1.48 (1.19-1.84)***
MetS (NCEP/ATPIII)	125 (15.2)	1.12 (0.91-1.37)	0.99 (0.81-1.20)	1.24 (1.04-1.48)**
MetS (IDF)	90 (10.9)	1.12 (0.89-1.41)	0.98 (0.78-1.22)	1.29 (1.06-1.57)*
BMI ≥25 kg/m ²	181 (21.9)	1.10 (0.93-1.31)	1.00 (0.85-1.18)	1.15 (0.98-1.35)
TG ≥150 mg/dL and/or HDL-C <40 mg/dL	236 (28.6)	1.11 (0.94-1.30)	1.04 (0.89-1.21)	1.17 (1.01-1.36)*
Fasting glucose ≥110 mg/dL	119 (14.4)	1.18 (0.96-1.45)	1.32 (1.08-1.61)**	1.24 (1.03-1.50)*
SBP ≥130 mmHg and/or DBP ≥85 mmHg	324 (39.3)	0.97 (0.83-1.13)	0.97 (0.84-1.13)	1.01 (0.87-1.16)
Women				
MetS (Japanese)	14 (1.8)	1.24 (0.72-2.14)	1.03 (0.62-1.73)	1.10 (0.66-1.83)
MetS (NCEP/ATPIII)	32 (4.1)	1.07 (0.74-1.55)	0.92 (0.64-1.32)	1.03 (1.00-1.08)
MetS (IDF)	23 (2.9)	1.02 (0.66-1.57)	0.94 (0.62-1.43)	1.10 (0.73-1.64)
BMI ≥25 kg/m ²	92 (11.7)	1.07 (0.86-1.34)	1.08 (0.86-1.34)	1.08 (0.87-1.34)
TG ≥150 mg/dL and/or HDL-C <40 mg/dL	81 (10.3)	1.03 (0.81-1.32)	0.86 (0.67-1.09)	0.87 (0.67-1.12)
Fasting glucose ≥110 mg/dL	32 (4.1)	1.00 (0.69-1.46)	1.12 (0.77-1.63)	0.95 (0.65-1.39)
SBP ≥130 mmHg and/or DBP ≥85 mmHg	208 (26.4)	1.04 (0.87-1.23)	1.03 (0.87-1.22)	1.08 (0.92-1.28)

CI: confidence interval, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, TG: triglycerides, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, IDF: International Diabetes Federation, MetS: metabolic syndrome, NCEP/ATPIII: third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults.

[§]Adjusted for age, sex, smoking, alcohol intake, and total cholesterol levels. **p*<0.05, ***p*<0.01, ****p*<0.001.

depression²⁶). Depression was inversely associated with heart rate variability across multiple ethnic groups, but anger and anxiety were not²⁷). Heart rate variability characterizes autonomic influences on the heart, and low heart rate variability has been identified as a risk factor for coronary heart disease²⁸). An increase in cortisol levels may lead to an increased risk of metabolic syndrome, probably because it generates insulin resistance²⁴). Moreover, psychological distress may contribute to the development of MetS through behavioral pathways²⁹); for example, psychological distress influences human eating behaviors such as eating quickly and eating until full, which are associated with being overweight³⁰).

For the women in our study population, depression scores were not associated with MetS or its components. The reasons for this sex difference are not known, and sex-specific findings from previous studies have been inconsistent. A cross-sectional study of 1,598 men and women aged 30-80 years in France showed that depression and depressive symptoms were associated with MetS, irrespective of gender²¹). A

cross-sectional study of 6,189 men and women aged 17-39 years in the United States found that the prevalence of MetS is elevated among women with a history of depression, but such a trend was not found among men³¹). The participants in that study were younger and the prevalence of MetS (NCEP/ATPIII) among women was higher than in our study (7.1% vs. 4.1%).

A cohort study of 5,698 men and women aged 31 years in Finland reported that neither men nor women showed an association between depression or anxiety and the risk of MetS³²).

The present study has several limitations. First, the prevalence of MetS in the present study was lower by 17% for men and 9% for women than that reported by the National Nutrition Survey in Japan, 2005³³). The reason for the lower prevalence of MetS may be primarily due to the lower prevalence of being overweight. Namely, the national prevalence of being overweight (aged 40-74, BMI ≥25) was 34.1% in men and 25.9% in women³³), while in our study, the prevalence of being overweight (aged 30-79, BMI ≥25) was 21.9% in men and 11.7% in women. Moreover,

in Takarazuka city, the participation rate in general health checkups (provided by the Health Services for the Elderly Act, 1982) in 2005 was 48.2%³⁴ which was higher than the national average rate (43.8%)³⁵. Thus, the study participants were assumed to be more health conscious than the general population. Second, this study has a cross-sectional design which does not allow for making causal inferences. Further prospective work is needed to confirm the relationships between depression and MetS, while our findings were consistent with the results from previous prospective studies of western populations¹⁰.

In conclusion, our findings suggest that depressive symptoms may be linked with MetS and, more specifically, glucose abnormality among urban Japanese men. Prospective studies and clinical trials will be needed to determine whether effective management of depressive symptoms can improve MetS.

Competing Interests

Nothing to declare.

References

- 1) National Cholesterol Education 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285: 2486-2497
- 2) Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M: Metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb*, 2008; 15: 1-5
- 3) Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM: Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definition of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*, 2005; 112: 3713-3721
- 4) Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, Cui R, Tanigawa T, Shimamoto T: Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke*, 2007; 38: 1744-1751
- 5) Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, Li W, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K: Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004; 64: 59-70
- 6) Noda H, Maruyama K, Iso H, Dohi S, Terai T, Fujioka S, Goto K, Horie S, Nakano S, Hirobe K; 3M Study Project Committee of Japan Association of Occupational Physicians "San-yu-kai": Prediction of myocardial infarction using coronary risk scores among Japanese male workers: 3M Study. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17: 452-459
- 7) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *J Atheroscler Thromb*, 2009; 16: 380-387
- 8) McCaffery JM, Niaura R, Todaro JF, Swan GE, Carmelli D: Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Psychosom Med*, 2003; 65: 490-497
- 9) R ikk onen K, Matthews KA, Kuller LH: The Relationship between psychological risk attribute and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism*, 2002; 51: 1573-1577
- 10) Chandola T, Brunner E, Marmot M: Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ*, 2006; 332: 521-525
- 11) R ikk onen K, Matthews K, Kuller L: Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women. *Diabetes Care*, 2007; 30: 872-877
- 12) Takeuchi T, Nakao M, Nomura K, Yano E: Association of metabolic syndrome with depression and anxiety in Japanese men. *Diabetes Metab*, 2009; 35: 32-36
- 13) Committee on Evaluation of Diagnostic Standards for Metabolic Syndrome: Definition and diagnostic standards for metabolic syndrome. *J Jpn Soc Int Med*, 2005; 94: 794-809 (in Japanese)
- 14) Ko GT, Cockram CS, Choe CC, Yeung V, Chan WB, So WY, Chan NN, Chan JC: High prevalence of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese comparison of three diagnostic criteria. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005; 69: 160-168
- 15) Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C: Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*, 2004; 109: 433-438
- 16) Alberti KGMM, Zimmer P, Shaw J: Metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*, 2005; 366: 1059-1062
- 17) Goldberg DP, Hillier VF: A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med*, 1979; 9: 139-145
- 18) Goldberg DP, Blackwell B: Psychiatric illness in general practice: A detailed study using a new method of case identification. *BMJ*, 1970; 2: 439-443
- 19) Nakagawa Y, Daibou I: The General Health Questionnaire. Nihon Bunka Kagakusha Co. Ltd, Tokyo, Japan, 1985
- 20) Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumma-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM, Viinam aki HT: Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67: 1422-1427
- 21) Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F: Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry*, 2007; 62: 1251-1257
- 22) Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Platt L, Ford DE: Depression and risk for onset of type II diabetes. A pro-

- spective population-based study. *Diabetes Care*, 1996; 19: 1097-1102
- 23) Engum A: The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res*, 2007; 62: 31-38
- 24) Tsigos C, Chrousos GP: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*, 2002; 53: 865-871
- 25) Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, Shipley MJ, Kumari M, Andrew R, Seckl JR, Papadopoulos A, Checkley S, Rumley A, Lowe GDO, Stansfeld SA, Marmot MG: Adrenocortical, autonomic and inflammatory causes of the metabolic syndrome-nested case-control study. *Circulation*, 2002; 106: 2659-2665
- 26) Hughes JW, Stoney GM: Depressed mood is related to high-frequency heart rate variability during stressors. *Psychosom Med*, 2000; 62: 796-803
- 27) Ohira T, Diez Roux AV, Prineas RJ, Kizilbash MA, Carnethon MR, Folsom AR: Associations of psychosocial factors with heart rate and its short-term variability: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychosom Med*, 2008; 70: 141-146
- 28) Liao D, Cai J, Rosamond WD: Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study: ARIC study. *Am J Epidemiol*, 1997; 145: 696-706
- 29) Goldbacher EM, Matthews KA: Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Ann Behav Med*, 2007; 34: 240-252
- 30) Maruyama K, Sato S, Ohira T, Maeda K, Noda H, Kubota Y, Nishimura S, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Imano H, Nakamura M, Ishikawa Y, Kurokawa M, Sasaki S, Iso H: The joint impact on being overweight of self reported behaviors of eating quickly and eating full: cross sectional survey. *BMJ*, 2008; 337: a2002
- 31) Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP: Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *Psychosom Med*, 2004; 66: 316-322
- 32) Herva A, Rasanen R, Miettunen J, Timonen M, Lakso K, Veijola J, Laitinen J, Ruokonen A, Joukamaa M: Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the northern Finland 1966 birth cohort study. *Psychosom Med*, 2006; 68: 213-216
- 33) The Institute of Health and Nutrition: The National Nutrition Survey in Japan, 2005: Ministry of Health, Labor and Welfare. Daiichi Shuppan, Tokyo, Japan, 2008
- 34) Takarazuaka city: Reports on regional public health services and health services for the aged, 2005
- 35) Ministry of Health, Labor and Welfare: Reports on regional public health services and health services for the aged, 2005

008

33

日本臨床 69巻 増刊号1 (2011年1月20日発行) 別刷

メタボリックシンドローム (第2版)

—基礎・臨床の最新知見—

II. 疫 学

我が国におけるメタボリックシンドロームの疫学
—有病率・予後・性差など

磯 博康 崔 仁哲 野田博之 大平哲也

II. 疫 学

我が国におけるメタボリックシンドロームの疫学 —有病率・予後・性差など

Epidemiology of metabolic syndrome in Japan: prevalence, sex difference and prognosis

磯 博康 崔 仁哲 野田博之 大平哲也

Key words : 疫学, メタボリックシンドローム, 有病率

はじめに

日本人の死亡原因の第2位と3位は心疾患、脳血管障害であり、循環器疾患による死亡は総死亡の約30%を占めており、動脈硬化予防は日本人における公衆衛生対策において喫緊の課題である。過去10年、疾病構造の変化に対応することを目的として、日本における動脈硬化対策には大きな変更が加えられた。すなわち、2008年より開始された特定健診・特定保健指導では、メタボリックシンドローム対策が日本における公衆衛生対策の柱の一つとされるに至り、日本人のエビデンスに基づいた疫学的な検討ならびにその理解が重要になってきている。

メタボリックシンドロームは、脂肪組織から分泌される様々なアディポサイトカインがインスリン抵抗性を引き起こし、そのインスリン抵抗性が基本的な病態となって動脈硬化を進展させるという病理生理学的メカニズムに基づいた疾病概念である¹⁾。この疾病概念に基づく、欧米人に比べて肥満者の少ない日本人ではメタボリックシンドロームの疾病負荷は相対的に低いと推測されるが、その一方で、平成19年国民健康・栄養調査では20歳以上の男性の26.9%、女性の16.8%がメタボリックシンドロームと

推計され、日本人におけるメタボリックシンドロームの有病率が高いことが報告されている²⁾。

本稿では、日本人における地域疫学研究の結果を中心として、メタボリックシンドロームの有病率、循環器疾患発症・死亡との関連、およびその性差について述べる。

1. 我が国のメタボリックシンドロームの 有病率と性差

日本人の地域疫学研究におけるメタボリックシンドロームの有病率を表1に示す。2005年4月、日本内科学会を中心とする関連8学会により発表された我が国のメタボリックシンドロームの診断基準では、ウエスト周囲径が男性で85cm、女性で90cm以上を必須項目とし、それに加えて①血清脂質異常(トリグリセリド値150mg/dL以上、またはHDLコレステロール値40mg/dL未満)、②血圧高値(最高血圧130mmHg以上、または最低血圧85mmHg以上)、③高血糖(空腹時血糖値110mg/dL)の3項目のうち2つ以上を有する場合をメタボリックシンドロームと診断する。研究によっては国際糖尿病連合(International Diabetes Federation: IDF)の基準を用いている。この基準は、必須項目として、腹部肥満(ウエスト周囲径が男性90cm

Hiroyasu Iso, Renzhe Cui, Hiroyuki Noda, Tetsuya Ohira: Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Osaka University 大阪大学大学院医学系研究科 公衆衛生学

0047-1852/11/¥40/頁/JCOPY

表1 我が国におけるメタボリックシンドロームの有病率と性差

研究集団	年齢, 歳	性別	人数	メタボリックシンドローム	
				基準	有病率(%)
茨城県民コホート研究 ³⁾	40-79	男性	30,774	IDF	19.0
		女性	60,383		19.0
吹田研究 ⁴⁾	30-79	男性	2,492	日本基準	17.7
		女性	2,840		5.0
久山町研究 ⁵⁾	≥40	男性	1,050	日本基準	21.4
		女性	1,402		8.1
JPHC 研究 ⁶⁾	40-69	男性	8,249	IDF	18.5
		女性	15,064		16.5
金沢市研究 ⁷⁾	≥40	男性	7,329	日本基準	18.4
		女性	14,541		5.8
JMS 研究 ⁸⁾	19-93	男性	920	日本基準	9.0
		女性	1,285		1.7
国民健康・栄養調査 ⁹⁾	≥20	男性	955	日本基準	22.8
		女性	1,158		8.7
合計	≥19	男性	51,769		18.7
		女性	96,673		15.7

CIRCS 研究では、有病率を示していない。

愛媛県旧 O 市研究では、性別の有病率を示していない。

茨城県民研究と JPHC 研究ではウエスト径の代わりに BMI を用いた。

以上、女性 80 cm 以上)を有するもののうち、①中性脂肪高値(トリグリセリド値 150 mg/dL 以上)、②HDL 低値(HDL コレステロール値: 男性 40 mg/dL, 女性 50 mg/dL 未満)、③血圧高値(130/85 mmHg 以上)、④血糖高値(空腹時血糖値 100 mg/dL 以上)の 4 項目のうち 2 つ以上を有する場合をメタボリックシンドロームと診断する。ウエスト測定値がない研究では BMI が 25.0 kg/m² 以上をウエスト周囲径高値の代用として検討されている。

日本人を対象とした地域疫学研究報告を概覧したところ、メタボリックシンドロームの有病率は、各コホート間で多少結果が異なるものの、男性の方が女性よりも多いことが示された。40-79 歳の男女を対象とした茨城県民コホート研究では、有病率が男女ともに 19% と性差を認めなかったが³⁾、30-79 歳の男女を対象とした吹田コホート研究では男性で 17.7%、女性で 5.0%⁴⁾、40 歳以上の男女を対象とした久山町研究では男性で 21.4%、女性で 8.1%⁵⁾、40-69

歳の男女を対象とした厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHC 研究)では男性で 18.5%、女性で 16.5%⁶⁾、40 歳以上の男女を対象とした金沢市研究では男性で 18.4%、女性で 5.8%⁷⁾、19-93 歳の男女を対象とした自治医科大学コホート研究(JMS 研究)では男性で 9.0%、女性で 1.7%⁸⁾、平成 15 年国民健康・栄養調査における 20 歳以上の男女では男性で 22.8%、女性で 8.7%であった⁹⁾。研究間で有病率にばらつきがあるものの、総じて男性の有病率は女性の有病率に比べて有意に高いことが示された。以上の研究結果をまとめると、日本人におけるメタボリックシンドロームの有病率は男性で 18.7%、女性で 15.7%と、男性における有病率が高いことが確認された。

2. メタボリックシンドロームと循環器疾患リスクとの関連

a. ウエスト周囲径と BMI

肥満度の基準としてウエスト周囲径と BMI

のどちらを用いるべきかは、メタボリックシンドロームの基準における大きな論点の一つである。

Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)^{10,11)}では、やや対象集団が異なるものの、ウエスト周囲径とBMIの双方を用いてNCEP-ATP III(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)の診断基準に当てはめた検討を行っている¹¹⁾。すなわち、メタボリックシンドロームの構成因子として、①血圧高値(SBP \geq 130mmHg, DBP \geq 85mmHgまたは服薬中)、②高トリグリセリド血症(\geq 150mg/dL)、③低HDLコレステロール血症(男性 $<$ 40mg/dL, 女性 $<$ 50mg/dL)、④高血糖(空腹時血糖 \geq 110mg/dLまたは非空腹時血糖 \geq 140mg/dL)、⑤肥満度、の5要因のうち、3要因以上を有するものをメタボリックシンドロームと定義している。その結果、肥満度の定義にBMI \geq 25.0kg/m²を用いたときのメタボリックシンドロームの多変量調整相対危険度は、虚血性心疾患に関しては男性2.4、女性2.3、脳梗塞に関しては男性2.0、女性1.5、ウエスト周囲径を男性90cm以上、女性80cm以上とした場合には、男女計で虚血性心疾患に関しては2.1、脳梗塞に関しては2.0であった¹¹⁾。

メタボリックシンドロームの各要因の集積状況と発症との関連を検討したところ、メタボリックシンドロームの因子がない者に比べて、因子の数が増えるにつれ、虚血性心疾患の発症リスクが増加した。男性では、因子をもたない者に対する虚血性心疾患発症の多変量調整相対危険度は、因子が1つで1.1倍、2つで1.6倍、3つで2.3倍、4つ以上で4.5倍であり、女性では、それぞれ1.3倍、1.1倍、2.3倍、3.4倍であった。一方、メタボリックシンドロームと脳梗塞発症との関連については、男性では、因子をもたない者に対する脳梗塞発症の多変量調整相対危険度は、因子が1つで3.7倍、2つで4.8倍、3つで7.1倍、4つ以上で7.0倍であり、女性では、それぞれ5.3倍、10.7倍、9.7倍、10.0倍であった。上記のようにメタボリックシンドロームの構成因子の集積が虚血性心疾患や脳梗塞リスク

の増加につながっている。同様な結果がJPHC研究でも報告されている⁹⁾。

b. 肥満度を必須とすべきか

腹部肥満をメタボリックシンドロームにおける必須項目にするか否かについては世界的にも議論がなされてきた。これまで腹部肥満を必須とする日本内科学会を中心とする関連8学会による診断基準(日本基準)やIDF基準と、腹部肥満を必須としない米国による診断基準(NCEP-ATP III基準)と米国心臓協会・米国立心臓血液研究所(American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute: AHA/NHLBI)による検討が行われている。AHA/NHLBI基準はメタボリックシンドロームの構成因子として、①血圧高値(SBP \geq 130mmHg, DBP \geq 85mmHgまたは服薬中)、②高トリグリセリド血症(\geq 150mg/dL)、③低HDLコレステロール血症(男性 $<$ 40mg/dL, 女性 $<$ 50mg/dL)、④高血糖(空腹時血糖 \geq 100mg/dLまたは非空腹時血糖 \geq 130mg/dLまたは治療中)、⑤肥満度、の5要因のうち、3要因以上を有するメタボリックシンドロームと定義している。

愛媛県旧O市住民4,672人における5.7年間のコホート研究においては、日本の基準によるメタボリックシンドロームと脳卒中発症との関連を分析しているが、メタボリックシンドロームと全脳卒中発症リスクとの間に有意な関連はみられなかったが¹²⁾、JMS研究では、メタボリックシンドロームの多変量調整相対危険度は、脳梗塞に関しては男性1.9、女性7.2と両者とも有意な関連が認められた⁹⁾。JPHC研究は、IDFの基準によるメタボリックシンドロームの多変量調整相対危険度は、虚血性心疾患に関しては男性1.6、女性0.8、脳梗塞に関しては男性1.9、女性1.7であり、虚血性心疾患よりも脳梗塞で関連がやや強い結果となっている⁹⁾。

一方、茨城県民コホート研究では、メタボリックシンドロームの多変量調整相対危険度は、日本の基準を用いた場合、全循環器疾患と脳梗塞に関しては男女とも有意な関連を認めないのに対して、虚血性心疾患に関しては男性1.5、女性1.1と男性のみが有意な関連を認めた。同

じ研究で、AHA/NHLBI 診断基準を用いた場合、虚血性心疾患に関しては男性 1.6、女性 1.3 と男女ともが有意な関連となった³⁾。吹田コホート研究では、メタボリックシンドロームの多変量調整相対危険度は、日本の基準を用いた場合、全循環器疾患に関しては男性 1.34、女性 2.20 と女性のみが有意な関連を認めたのに対し、NCEP-ATP III の診断基準を用いた場合には男性 1.8、女性 1.9 と両者とも有意な関連が認められた⁴⁾。久山町研究においては、メタボリックシンドロームの多変量調整相対危険度は、日本の基準を用いた場合、全循環器疾患に関しては男性 1.3、女性 1.9 と女性のみが有意な関連を認めたのに対して、NCEP-ATP III の診断基準を用いた場合には、男性 1.6、女性 1.7 と両者とも有意な関連があり⁵⁾、虚血性心疾患に関しては男性 1.9、女性 2.9、脳梗塞に関しては男性 1.7、女性 1.8 であり、両者とも有意な関連が認められた¹⁴⁾。

著者らはウエスト周囲径を測定した 40-69 歳男女 2,613 人を約 11 年間追跡した CIRCS 研究において、日本の基準を用いた場合は虚血性心疾患に関しては 1.1、脳梗塞に関しては 2.0 と脳梗塞のみが有意な関連を示したが、NCEP-ATP III の診断基準を用いた場合は、虚血性心疾患と脳梗塞に関しては 2.1 と 2.0 と両者とも有意な関連を示した¹²⁾。すなわち、腹部肥満を必須条件とする日本の基準や IDF 基準を用いた場合に比べて、肥満を必須条件としない NCEP-ATP III の診断基準を用いた場合は、メタボリックシンドローム構成因子と循環器疾患の発症リスクとの関連は強くなる傾向がある(表 2)。

c. 非肥満における危険因子集積による影響

日本人のメタボリックシンドロームの基準では、内臓脂肪蓄積を必須条件としたことは、肥満の介入によりメタボリックシンドロームや心血管疾患発症リスクが軽減できる可能性があることから、その対策の重要性が提唱されている。しかしながら、上述した点を換言すると、日本の基準や IDF の基準を用いた場合、NCEP-ATP III の診断基準を用いた研究に比べ、メタボリックシンドローム構成因子の集積と循環器

疾患の発症リスクとの関連は弱くなる点に留意する必要がある。なぜなら、日本の基準や IDF の基準によってメタボリックシンドロームと判定されない群の中に、非肥満で危険因子を有する者(ハイリスクグループ)が含まれているからである。

愛媛県旧 O 市住民を対象としたコホート研究では、メタボリックシンドロームと脳卒中発症リスクとの間に有意な関連はみられなかったが、腹囲正常者と高値者に分けてメタボリックシンドロームの因子と脳卒中発症との関連を分析した結果、腹囲正常でリスク保有数 0 の群に対する性・年齢調整相対危険度は、腹囲正常でリスク保有数 1 以上の群では 2.53 (95% 信頼区間 1.14-5.58) に対し、腹囲高値でリスク保有数 1 個以上の群では 2.66 (95% 信頼区間 1.14-6.21) であり、腹囲の高低による相対危険度の違いはみられなかった¹³⁾。JPHC 研究では、虚血性循環器疾患の多変量調整相対危険度は、肥満がなくかつリスク保有数 2 以上群は男性 2.72、女性 2.08 であり、肥満がなくかつリスク保有数 2 以上群は男性 3.61、女性 2.38 であった⁶⁾。CIRCS 研究においても、虚血性循環器疾患の多変量調整相対危険度は、リスク保有数 2 以上群では肥満の有無にかかわらず、いずれも 3.4 であった¹²⁾。吹田研究では、男女計の循環器疾患の発症とメタボリックシンドローム構成因子の集積との関連が肥満群と非肥満群では同じ傾向を示した⁴⁾。

茨城県における 40-79 歳男女 91,157 人を対象とした 12 年間のコホート研究では、腹囲の代わりに肥満度 ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) を用いており、肥満がなくリスク保有数 0 の群に対する肥満がなくリスク保有数 2 以上の群の多変量調整相対危険度は、虚血性心疾患に関しては男性 1.86、女性では 2.35、脳梗塞に関しては男性 1.72、女性では 2.33 であった³⁾。一方、肥満がありリスク保有数 2 以上(メタボリックシンドロームに相当)の群の相対危険度は、虚血性心疾患に関しては男性 2.54、女性では 2.20、脳梗塞に関しては男性 1.38、女性では 2.37 であった。いずれも相対危険度の上昇がみられたが、肥満の有無

表 2 メタボリックシンドロームによる循環器疾患の相対危険度 (95% 信頼区間)

研究集団	年齢 (歳)	性別	人数	追跡年数	基準	脳梗塞	虚血性心疾患	全循環器疾患
茨城県民コホート研究 ²⁾	40-79	男性	30,774	12.0	IDF	0.88 (0.66-1.19)	1.51 (1.18-1.93)	1.15 (1.00-1.34)
		女性	60,383			1.20 (0.93-1.55)	1.12 (0.86-1.44)	1.10 (0.97-1.25)
吹田研究 ³⁾	30-79	男性	2,492	12.5	日本	1.27 (0.81-1.97)	2.12 (1.31-3.43)	1.34 (0.96-1.87)
		女性	2,840			2.05 (1.07-3.92)	2.77 (1.44-5.32)	2.20 (1.31-3.68)
久山町研究 ¹⁰⁾	≥40	男性	1,050	14.0	NCEP-ATP III	1.68 (0.98-2.89)	1.94 (1.19-3.17)	1.86 (1.32-2.62)
		女性	1,402			1.78 (1.13-2.79)	2.86 (1.56-5.24)	1.70 (1.22-2.36)
JPHC 研究 ⁹⁾	40-69	男性	8,249	11.0	IDF	1.94 (1.41-2.68)	1.61 (0.99-2.64)	1.67 (1.33-2.11)
		女性	15,064			1.71 (1.18-2.47)	0.80 (0.33-1.92)	1.35 (1.03-1.77)
JMS 研究 ¹¹⁾	19-93	男性	920	11.2	日本	1.89 (0.88-4.08)	-	-
		女性	1,285			7.24 (2.82-18.6)	-	-
CIRCS 研究 ¹²⁾	40-69	男性	5,595	18.0	NCEP-ATP III	2.0 (1.3-3.1)	2.4 (1.4-4.0)	-
		女性	5,492			1.5 (1.0-2.3)	2.3 (1.2-4.3)	-
CIRCS 研究 ¹³⁾	40-69	男女	2,613	10.5	日本	2.0 (1.1-3.6)	1.1 (0.5-2.2)	1.4 (0.9-2.1)
愛媛県旧 O 市 ¹⁴⁾	≥40	男女	4,627	5.7	日本	0.82 (0.36-1.88)	-	-
		男性				1.19 (1.00-1.41)	1.65 (1.38-1.97)	1.17 (1.04-1.31)
総合解析結果	≥19	女性				2.02 (1.49-2.20)	1.96 (1.61-2.40)	1.61 (1.01-1.80)

Mantel-Haenszel 検定を用いて統合相対危険度を算出した。

による相対危険度の違いはみられなかった。また、全受診者のうち肥満かつリスク保有数 2 以上群の割合は男性 19%、女性 18% で、同群からの全循環器疾患死亡数は男性 226 人、女性 322 人であるのに対し、肥満がなくかつリスク保有数 2 以上群の割合は男性 32%、女性 26% で、同群からの全循環器疾患の死亡数は男性 509 人、女性 501 人であった。以上の結果を用いて、全循環器疾患死亡に対する人口寄与割合

(population-attributable fraction: PAF) を計算すると、肥満かつリスク保有数 2 以上群は男性 10%、女性 10% であったのに対し、肥満がなくかつリスク保有数 2 以上群は男性 15%、女性 15% であり、肥満かつリスク保有数 2 以上群に比べ、寄与危険度は肥満がなくかつリスク保有数 2 以上群の方が高かった。

3. メタボリックシンドロームと総死亡との関連

日本人におけるメタボリックシンドロームと予後との関連についての研究は限られている。40-69歳日本人男女を対象とした厚生省大規模コホートJPHC研究¹⁵⁾において、メタボリックシンドロームなし群に比べ、メタボリックシンドロームあり群での全死亡の多変量調整相対危険度は、日本基準とNCEP-ATP IIIの診断基準のいずれの基準を用いた場合でも同じく男性で1.1と関連はみられないものの、女性で1.2と有意な関連を認めている。上記の関連は男女とも肥満群や脂質異常群では関連を認めていないものの、高血圧群と高血糖群において有意なリスク増加を認めた。更に、メタボリックシンドロームの構成因子と全死亡との関連を肥満の有無別に検討した場合、多変量調整相対危険度は、男性の非肥満でメタボリックシンドロームの構

成因子1個以上の群と肥満でリスク2個以上の群でいずれも1.2、女性では肥満、非肥満にかかわらずリスク2個以上の群で1.3倍と有意な関連を認めた。

おわりに

日本人のメタボリックシンドローム有病率は、女性に比べて男性において高い。また、メタボリックシンドロームは、虚血性心疾患と脳梗塞の発症リスクの増加と関連することが認められた。一方、肥満のない者であっても血圧高値、脂質異常、血糖高値のいずれかが存在すれば虚血性心疾患や脳梗塞(虚血性循環器疾患)の発症リスクが高くなり、リスクの上昇には特に血圧高値の影響が強かった。したがって、メタボリックシンドロームの対策に加え、非肥満者でも危険因子の集積がある場合はその対策が重要である。

文献

- 1) Matsuzawa Y, et al: Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines, adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci* 892: 146-154, 1999.
- 2) 厚生労働省: 平成19年国民健康・栄養調査報告, 2010.
- 3) Irie F, et al: Associations between metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease in Japanese general population, findings on overweight and non-overweight individuals. *Ibaraki Prefectural Health Study. Circ J* 73: 1635-1642, 2009.
- 4) Kokubo Y, et al: Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: the *suita* study. *Hypertens Res* 31: 2027-2035, 2008.
- 5) Doi Y, et al: Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the *Hisayama* study. *Stroke* 40: 1187-1194, 2009.
- 6) Noda H, et al: JPHC Study Group: The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the *Japan public health center-based* study. *Hypertens Res* 32: 289-298, 2009.
- 7) Kobayashi J, et al: Generation and gender differences in the components contributing to the diagnosis of the metabolic syndrome according to the Japanese criteria. *Circ J* 71: 1734-1737, 2007.
- 8) Niwa Y, et al: Association between stroke and metabolic syndrome in a Japanese population: *Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. J Epidemiol* 20: 62-69, 2010.
- 9) Nishimura R, et al: Prevalence of metabolic syndrome and optimal waist circumference cut-off values in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 78: 77-84, 2007.
- 10) Imano H, et al: Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the *Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)*. *Stroke* 40: 1571-1577, 2009.
- 11) Iso H, et al: Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 38: 1744-1751, 2007.
- 12) Chei CL, et al: Metabolic Syndrome and the Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke among Middle-Aged Japanese. *Hypertens Res* 31: 1887-1894, 2008.

- 13) 齊藤 功ほか：地域集団におけるメタボリックシンドロームの脳卒中罹患に及ぼす影響について。日公衛誌 54: 677-683, 2007.
- 14) 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.
- 15) Saito I, et al: Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular disease mortality: Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study. Circ J 73: 878-884, 2009.

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

吹田コホートにおける血清 1,5-AG 値と大血管障害（冠動脈性心疾患、脳卒中）の関連

研究分担者	岡村 智教	慶應義塾大学衛生学公衆衛生学
研究協力者	宮本 恵宏	国立循環器病研究センター予防健診部
	小久保 喜弘	同上
	渡邊 至	同上

食後高血糖は冠動脈性心疾患や脳卒中などの大血管障害のリスクでもあるが、一般集団を対象とした経口糖負荷試験の実施は容易ではない。血清 1,5 アンヒドロ-D-グルシトール (1,5-AG) は短期の血糖状態や食後血糖を反映する有益な臨床指標として知られており、血糖コントロール状況をリアルタイムに示す指標である。過去の疫学研究では糖負荷後の血糖値が大血管障害のリスクであることが報告されているが、血清 1,5-AG 値と循環器疾患リスクとの関連について報告したコホート研究はない。そこで、本研究では、日本の都市部地域住民を対象としたコホート研究（吹田研究）において、血清 1,5-AG 値が初発の大血管障害を予測可能かどうか検討した。脳卒中や冠動脈疾患の既往のない 2095 人（男 991 人、女 1104 人）を 11.1 年追跡し、147 人が大血管障害を発症した（冠動脈性心疾患 64 人、脳卒中 83 人）。大血管障害発症の多変量調整ハザード比は、男性では血清 1,5-AG 値が低下するにしたがって上昇し（ p for trend = 0.004）、血清 1,5-AG 値 $24.5 \mu\text{g/ml}$ 以上を基準とすると、 $14.1\text{--}24.4 \mu\text{g/ml}$ で 1.79（95%信頼区間 1.10-2.91）、 $14.0 \mu\text{g/ml}$ 以下では 2.22（95%信頼区間 1.24-3.98）であった。また、非糖尿病（空腹時または随時の血糖値が 110mg/dl 未満かつ糖尿病治療を受けていない）集団に限定しても同様の結果が示された。一方、女性では有意な関連は認められなかった。今回の研究により、少なくとも男性においては、血清 1,5-AG 値の測定は糖尿病の有無にかかわらず、食後高血糖の指標として大血管障害のハイリスク者をスクリーニングするのに有用であることが示された。

A. 研究目的

食後高血糖は冠動脈性心疾患や脳卒中などの所謂、大血管障害の危険因子であり、空腹時血糖で異常が認められない時期からハイリスク者の同定に有用と考えられている。通常、75 グラム糖負荷試験の 2 時間値を用いることが推奨されているが、糖負荷

試験は被験者への負担が大きく、スクリーニングや定期健診の場などで実施するのは困難である。一方、随時血糖は簡便ではあるが、空腹に近い状態から食後かなり時間が経過した状態まで様々な対象者が混在することになり、厳密な意味での食後高血糖の評価にはならない。そのためより簡便か

つ安定的に食後高血糖を評価できる指標が必要とされてきた。

アンヒドロ-D-グルシトール (1, 5AG) はグルコースに酷似したポリオールで、1日の尿中排泄量と経口摂取量はほぼ均衡している。高血糖により尿にグルコースが排泄されると、1, 5AG の再吸収が競合阻害されて尿中へ喪失し、その結果、血中濃度が低下する。血清 1, 5AG は、血糖コントロール状況をリアルタイムで示し、食後高血糖があると低下し、また軽微な血糖改善や軽度の悪化をとらえることが可能である。

そこで本研究では、都市住民を対象としたコホート研究において、血清 1, 5AG 値を食後高血糖の指標として大血管障害発症との関連を検討した。

B. 研究方法

吹田研究は、1989年に吹田市の住民台帳から30~79歳の12,200名を無作為抽出し、その中で同意が得られた6,485名を第一次コホートとして追跡している。このうち1,5AGの測定を実施した者を今回の解析対象とし、2007年末まで追跡した。

1) ベースライン調査

吹田研究の一次コホートのベースライン調査は、1989年9月~1993年3月である。吹田研究の参加者は2年に1回の頻度で国立循環器病研究センターの健診を受けているが、一次コホート参加者のうち1994年4月~1995年2月の健診受診者については、研究利用の同意を得て凍結血清サンプルをマイナス80℃で保管していた。本研究ではこのサンプルを解凍して血清1,5AGを測定した。

この期間の受診者は2,406名であり、こ

のうち大血管障害の既往78名、追跡不能132名、腎機能障害(血清クレアチニン \geq 2.0mg/dl)4名、データ欠損97名を除いた2,095名を研究対象とした。1,5AGは自動分析装置用試薬「デタミナーL 1,5-AG(協和メディクス)」で測定した。

2) 追跡方法: 大血管障害(脳卒中・心筋梗塞)の発症をエンドポイントとして追跡を行った。発症の転帰は以下の方法により把握した。① 毎年、脳卒中・心筋梗塞発症状況調査票を送付して、脳卒中・心筋梗塞の発症を把握する。調査票が未返送の場合、電話等で確認する。② 2年に1回の健診受診時に発症の既往を聞き取る。③ 人口動態統計(死因統計)から循環器疾患死亡を確認する。①~③の内容を研究者が確認し、同意が得られた者を対象に入院時のカルテ調査を行って確定診断を得ている。なおカルテ調査が不能または人口動態統計では循環器疾患死亡が確認できるが発症歴が確認できなかったものは「疑い」扱いとしている。なお発症調査時には心筋梗塞以外の冠動脈性イベントも収集されており、本研究では冠動脈形成術、冠動脈バイパス術についてもエンドポイントに加えた。さらに原因不明の内因性急性死も把握した。

対象者は、血清1,5AGのレベルで \geq 24.5、14.1-24.4、 \leq 14.0(単位は μ g/ml)の3群に分けられ、Coxの比例ハザードモデルで年齢、BMI(Body Mass Index)、高血圧、高コレステロール血症、HDLコレステロール、推定糸球体濾過率、喫煙、飲酒を調整した時の、1,5AG群別の大血管障害の多変量調整ハザード比を算出した。吹田研究は観察研究であり、疫学研究に関する倫理指針に従い国立循環器病センター倫理委員会の承認を得て研究

を実施している。

C. 研究結果

ベースライン時の1,5AGの平均値は、男性で $23.0 \pm 9.2 \mu\text{g/ml}$ 、女性で $20.0 \pm 7.0 \mu\text{g/ml}$ であった。血清1,5AGのレベルの3群(≥ 24.5 、 $14.1-24.4$ 、 ≤ 14.0)で見ると、糖尿病(空腹時血糖 126mg/dl 以上または随時血糖 200mg/dl 以上または糖尿病治療中)の頻度は、それぞれ男性で0%、3%、30%、女性で1%、1%、12%であった。

平均追跡期間は11.1年であり、この間に147件の大血管障害の発症を確認した。そのうち64件は冠動脈性心疾患(心筋梗塞41、冠動脈形成術14、冠動脈バイパス術5、分類不能の冠動脈性心疾患3、内因性急性死1)、83件は脳卒中(出血性14件、梗塞性53件、不明16件)であった。

大血管障害発症の多変量調整ハザード比は、男性では血清1,5-AG値が低下するにしたがって上昇していた(P for trend = 0.004)。血清1,5-AG値 $24.5 \mu\text{g/ml}$ 以上を基準とすると、大血管障害発症のハザード比は、 $14.1-24.4 \mu\text{g/ml}$ で1.79(95%信頼区間1.10-2.91)、 $14.0 \mu\text{g/ml}$ 以下では2.22

(95%信頼区間1.24-3.98)であった(年齢、BMI、高血圧、高コレステロール血症、HDLコレステロール、推定糸球体濾過率、喫煙、飲酒を調整)。この傾向はさらに糖尿病を調整したモデルでも、非糖尿病(空腹時または随時の血糖値が 110mg/dl 未満かつ糖尿病治療を受けていない)集団に限定した解析でもほぼ同様であった。一方、女性では有意な関連は認められなかった。

D. 考察

本研究の結果から、日本人集団において少なくとも男性では、血清1,5-AG値の測定は明らかな糖尿病の有無にかかわらず、大血管障害のハイリスク者を特定するのに有用であることが示された。

既に日本人の地域住民を対象とした複数のコホート研究で糖尿病や耐糖能異常と大血管障害の関連が検討されている。われわれは吹田研究の一次コホートにおいて、空腹時血糖で定義した糖尿病が脳卒中や冠動脈性心疾患の危険因子であることを報告した[1]。さらに日本人の代表集団のコホートであるNIPPON DATA80では、随時血糖と循環器疾患死亡リスクの関連が示されている[2]。また久山町研究では、約2400人の地域住民に糖負荷試験を実施して14年間追跡し、糖尿病が冠動脈性心疾患および虚血性脳卒中の危険因子であることを示している[3]。しかし久山町研究を除くと、これらの研究では食後高血糖のリスクは評価できず、また久山町の結果では糖尿病領域に至らない耐糖能異常領域では大血管障害のリスク上昇は認めなかった。とはいえ地域集団で久山町研究の結果を再検証するのは容易ではない。

本研究は男性に限るものの、糖尿病まで至っていない状態でも1,5AGが低い状態、すなわち食後高血糖があると大血管障害のリスクになり得ることを示した点で意義が大きい。しかしながらHuxleyらのメタアナリシスのみならず[4]、吹田研究一次コホート[1]でも糖尿病や耐糖異常の大血管障害に対するリスクは、男性よりも女性のほうが大きく本研究結果と乖離しており、その理由は不明である。本研究ではもともと女性の大血管障害のイベント数が少なく

バイチャンスの可能性もあるが、男女で
1, 5AG のリスク指標としての意義が異なる
かどうか等、更なる研究が必要と考えられ
た。今後、大規模なデータでの再検証が必
要であろう。

なし

参考文献

- 1) Kokubo Y, Okamura T, et al.
Hypertens Res 2010; 33: 1238-43.
- 2) Kadowaki S, Okamura T, et al.
Diabetologia 2008; 51: 575-82.
- 3) Doi Y, Ninomiya T, et al. Stroke 2010;
41: 203-9.
- 4) Huxley R, et al. Diabetes Care 2006;
33: 73-78.

E. 結論

食後高血糖の指標である 1, 5AG は、日本
人都市一般住民の大血管障害（冠動脈性心
疾患、脳卒中）の発症リスクであった。日
本人の大血管障害の予防という観点から食
後高血糖の管理は重要であり、そのための
スクリーニング手段として 1, 5AG は有用と
考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文公表)

1. Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A,
Ono Y, Miyamoto Y, Okamura T.
Serum 1,5-anhydro-d-glucitol levels predict
first-ever cardiovascular disease: An 11-year
population-based Cohort study in Japan, the
Suita study. *Atherosclerosis*, in press

H. 知的財産権の出願・登録状況

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
Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Okamura T	Serum 1,5-anhydro-d-glucitol levels predict first-ever cardiovascular disease: An 11-year population-based Cohort study in Japan, the Suita study.	Atherosclerosis	In press	—	2011 Feb 24. [Epub ahead of print]
				—	—



Contents lists available at ScienceDirect

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis



Serum 1,5-anhydro-D-glucitol levels predict first-ever cardiovascular disease: An 11-year population-based Cohort study in Japan, the Suita study

M. Watanabe^{a,*}, Y. Kokubo^a, A. Higashiyama^b, Y. Ono^a, Y. Miyamoto^a, T. Okamura^c

^a Department of Preventive Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Fujishiro-dai 5-7-1, Suita-shi, Osaka 565-8565, Japan

^b Department of Environmental and Preventive Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Mukogawa-cho 1-1, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8501, Japan

^c Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University, Shinano-machi 35, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 November 2010

Received in revised form 21 February 2011

Accepted 21 February 2011

Available online xxx

Keywords:

Population-based studies

Cohort studies

Japanese

1,5-Anhydro-D-glucitol

Cardiovascular diseases

Postprandial hyperglycemia

ABSTRACT

Objective: Serum 1,5-anhydro-D-glucitol (1,5-AG) is well-known to be a useful clinical marker of both short-term glycemic status and postprandial hyperglycemia. In addition, previous epidemiological studies have shown that an increased postload glucose level in an oral glucose tolerance test is a risk factor for cardiovascular diseases (CVD). However, no previous prospective study has reported the association between serum 1,5-AG levels and the risk of CVD. In this study, we examined whether serum 1,5-AG levels can predict the incidence of first-ever CVD.

Methods: Our study was a population-based cohort study in an urban area of Japan. Study subjects comprised 2095 initially healthy Japanese (991 men and 1104 women, mean age: 58.5 years) with no history of coronary heart disease (CHD) or stroke. They were followed up for an average of 11.1 years, and 147 CVD events (64 CHD and 83 strokes) were observed.

Results: The adjusted hazard ratios (HRs) of all CVD in men increased linearly ($p=0.004$). The HR in the category with serum 1,5-AG levels of 14.0 $\mu\text{g/mL}$ or less was 2.22 (95% confidence interval; 1.24–3.98) compared to the reference category (24.5 $\mu\text{g/mL}$ or greater). Similar results were also shown with a sensitivity analysis in non-diabetic men. Conversely, no significant relationship between serum 1,5-AG levels and CVD risks was observed in women.

Conclusions: Our results suggest that measurement of serum 1,5-AG levels is useful to detect individuals, especially men, at higher risk for CVD, regardless of the presence or absence of diabetes.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Serum 1,5-anhydro-D-glucitol (1,5-AG) levels are well-known to rapidly decrease concomitantly with the excretion of glucose in urine, and serum 1,5-AG is a useful clinical marker for short-term glycemic status and postprandial hyperglycemia [1–3].

Previous epidemiological studies have shown that an increased postload glucose level in an oral glucose tolerance test (OGTT) is a risk factor for cardiovascular diseases (CVD) [4,5]. A randomized controlled trial of individuals with impaired glucose tolerance also reported that acarbose, an α -glycosidase inhibitor that suppresses the elevation of postprandial glucose levels, reduced the incidence of CVD as well as type 2 diabetes [6]. These findings suggest that detection and improvement of postprandial hyperglycemia is important for CVD prevention.

An OGTT is useful for the detection of postprandial hyperglycemia, however, it requires overnight fasting, long time,

additional costs, and is not always feasible in routine clinical settings or during health check-ups. In contrast, measurement of serum 1,5-AG levels can be performed using a single non-fasting blood sample, relatively costs less, and may be an alternative to OGTT. However, to our knowledge, no previous prospective study has shown the association between serum 1,5-AG levels and the risk of CVD in initially healthy individuals. We examined whether serum 1,5-AG levels can predict the incidence of first-ever CVD in a population-based cohort study of an urban area in Japan.

2. Methods

2.1. Study design and samples

The details of the Suita study have been described elsewhere [7–9]. Briefly, the Suita study is a prospective population-based cohort study of an urban area in Japan. In 1989, 6485 Suita city residents (age, 30–79 years) were randomly sampled and enrolled as study participants. They underwent medical examinations every 2 years. Among these participants, 2406 participants underwent medical examinations between April 1994 and February 1995, and their serum samples were collected and stored at -80°C . In this

* Corresponding author. Tel.: +81 6 6833 5012x2186; fax: +81 6 6833 5300.
E-mail address: makotow@hsp.ncvc.go.jp (M. Watanabe).

study, we measured serum 1,5-AG levels in these stored samples. Of these 2406 participants, 289 were excluded from the present analysis for the following reasons: history of coronary heart disease (CHD) or stroke ($n=78$), lost to follow-up ($n=132$), serum creatinine level of 176.8 mmol/L (2.0 mg/dL) or more ($n=4$), and data missing ($n=97$). Finally, the remaining 2095 participants (991 men and 1104 women) with serum 1,5-AG measurements were included as subjects in the baseline study and were followed up until December 31, 2007. Informed consent was obtained from all subjects, and the institutional review board at the National Cerebral and Cardiovascular Center approved this study.

2.2. Baseline data collection

The baseline survey included questionnaires, anthropometric measurements, and blood sample tests. Height and weight were measured in light clothing, and body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by the square of height (m). Blood pressure was measured 3 times in more than 1-min intervals by well-trained physicians in a sitting position after at least 5 min of rest, using a standard mercury sphygmomanometer [7], and the third measurement of blood pressure was adopted for the present analyses. The levels of total serum cholesterol, high-density-lipoprotein (HDL)-cholesterol and creatinine were determined using an automatic analyzer in the laboratory of the National Cerebral and Cardiovascular Center. Estimated glomerular filtration rates (eGFR) were estimated with a following equation for the Japanese: $eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 \times \text{serum creatinine}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} (\times 0.739: \text{if women})$ [10].

2.3. Measurement of 1,5-AG

In 2009, stored frozen serum samples were shipped to the clinical laboratory company for measurement of 1,5-AG (Mitsubishi Chemical Medicine Corporation, Tokyo, Japan). 1,5-AG was measured using the enzymatic method with the "Determiner L 1,5-AG" measurement kit manufactured by the Kyowa Medex Co., Ltd. (Tokyo, Japan) and an H7700 Clinical auto-analyzer, manufactured by the Hitachi High-Technologies Corporation (Tokyo, Japan). The coefficient of variation was less than 5%.

2.4. Ascertainment of outcomes

Outcome ascertainment has been previously described elsewhere [7–9]. The main outcome is the incidence of first-ever CVD events (stroke and CHD). Physicians or nurses checked the health status of each subject at biennial clinical visits to the National Cerebral and Cardiovascular Center, and all participants also completed yearly questionnaires by either mail or telephone. The patients suspected of developing stroke or CHD were confirmed by a review of medical records performed by either the registered hospital physicians or the cohort study research physicians. In addition, to complete the surveillance, we also conducted a systematic search of death certificates for fatal stroke and MI. In Japan, all death certificates are forwarded to the Ministry of Health, Welfare, and Labor and coded for the National Vital Statistics.

A stroke was defined according to criteria from the US National Survey of Stroke [11]. Classification of stroke subtypes (ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage) was based on the examination of computed tomographic scans, magnetic resonance images, or autopsies (subarachnoid hemorrhages were excluded from the present analyses). With regard to myocardial infarction (MI), definite and probable MI were defined according to the criteria of the MONICA project [12]. The criteria for CHD were first-ever MI, coronary angioplasty, coronary artery bypass grafting and sudden cardiac death.

2.5. Statistical analysis

A previous report from Japan proposed a serum 1,5-AG level of 14.0 $\mu\text{g/mL}$, irrespective of sex, as the cut-off for the diagnosis of diabetes [13]. The distribution of serum 1,5-AG levels differed between sexes. Accordingly, we adopted a serum 1,5-AG level of 14.0 $\mu\text{g/mL}$ as the lower cut-off in common, and set the median of those who had serum 1,5-AG of more than 14.0 $\mu\text{g/mL}$ as the upper cut-off (overall and according to sex), overall: 23.1 $\mu\text{g/mL}$, men: 24.5 $\mu\text{g/mL}$, women: 21.3 $\mu\text{g/mL}$. These cut-offs were used to compare baseline characteristics, crude incidence rates, and hazard ratios (HRs). To calculate p values for continuous variables, one-way analysis of variance was used, and for categorical variables, Chi-square test was used. To compare in women the prevalence of medication for diabetes and current alcohol drinking status, Fisher's exact test was used. The p values to test for a linear trend in HRs were calculated.

A Cox proportional hazard model was used to estimate age- and multivariate-adjusted HRs with 95% confidence intervals (CIs). The HRs were adjusted for the following baseline covariates as follows for model 1, age; for model 2, model 1 plus BMI, hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg, diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, or the use of antihypertensive medication), hypercholesterolemia (total cholesterol ≥ 5.7 mmol/L (220 mg/dL) or the use of antihypercholesterolemic medication) [14], HDL-cholesterol, eGFR, current cigarette smoking (non-current and current) and current alcohol drinking (men; non-current/light to moderate/heavy, women: non-current/current); for model 3, model 2 plus diabetes (fasting plasma glucose (FPG) ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL), postprandial plasma glucose (PPG) ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL), or use of anti-diabetic medication). Fasting was defined as fasting time of 8 h or more ($n=1401$, 67%), and postprandial was defined as that of less than 8 h ($n=694$, 33%). We defined current alcohol drinking as non-current drinking, light to moderate drinking (alcohol consumption of less than 46 g/day), or heavy drinking (that of 46 g/day or more). However, because women with heavy alcohol drinking were few ($n=8$, 0.7%) and had no CVD incidence, we treated current alcohol drinking as non-current/current drinking in the multivariate analyses of women. Menopause was added to model 2 and model 3 in women. Combined analyses of women and men adjusting for sex were conducted only in CHD and ischemic strokes because significant interactions between sex and serum 1,5-AG levels were observed in all CVD ($p=0.03$) and all strokes ($p=0.01$).

In addition, three sensitivity analyses were conducted: First, similar analyses were performed in non-diabetic men with FPG or PPG less than 6.1 mmol/L (110 mg/dL). Second, the definition of postprandial in the diagnostic criteria for diabetes was changed to a fasting time of 2 h or less (postprandial: $n=28$, 1%), and similar analyses were conducted to confirm the influence of diabetes diagnostic criteria by PPG. Third, adjustment for waist circumferences in model 2, instead of BMI, was conducted to estimate the influence of insulin resistance. We did not enter both BMI and waist circumferences into the models to avoid the collinearity problem because waist circumferences highly correlated with BMI (correlation coefficient: 0.84). In addition, triglycerides levels were categorized by tertile and added to the model 2 in the combined analysis of women and men with fasting time of 8 h or more ($n=1401$), and similar analyses for CHD and ischemic strokes were conducted.

All p values were two-tailed, and $p < 0.05$ was considered statistically significant. All analyses were conducted using SAS version 8.2 (SAS Institute, Cary, Carolina, USA).

3. Results

The mean (standard deviation) of serum 1,5-AG was 23.0 $\mu\text{g/mL}$ (9.2) in men and 20.0 $\mu\text{g/mL}$ (7.0) in women. The overall dis-