

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

「メタボリックシンドロームリスクファクターと血管内皮機能(FMD)に関する研究」

研究分担者 磯博康 大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授
(研究協力者 崔仁哲 大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学 助教)

研究要旨

本研究は、肥満、メタボリックシンドロームの構成因子と血管内皮機能の低下との関連を検討し、循環器疾患の発症リスク上昇への関与を血管内皮機能の観点から分析した。対象者は秋田県井川町と大阪府八尾市 M 地区の 2013 年から 2016 年の特定健診受診者のうち 30-74 歳の 901 名(男性 512 名、女性 389 名)とした。解析において、日本のメタボリックシンドロームのウエスト基準値(男性 $\geq 85\text{cm}$ 、女性 $\geq 90\text{cm}$)に分けて、さらにメタボリックシンドロームのリスク因子数 0、1、と 2 以上に分けて解析を行った。FMD 変化量の下位 20%値($\Delta\text{FMD} < 5\%$)を FMD 低値群と判断した。メタボリックシンドロームのリスク因子数 0 かつウエスト低値群を基準とし、多変量調整したオッズ比を計算した。その結果、ウエスト低値でかつリスク因子数 0 の群と比較して、ウエスト高値でかつリスク因子数 2 個以上の群では、FMD 低値の多変量調整オッズ比は、男性で 1.56(0.80-3.02)、男女計で 1.57(0.87-2.84)と有意ではないが高い傾向を示した。上記の関連は、60 歳未満と非喫煙者で明らかになった: 多変量調整オッズ比は、60 歳未満で 1.83(0.85-3.95)、ドレント $p=0.04$ 、非喫煙者で 3.69(1.06-12.)、ドレント $p=0.06$ と高い傾向を示した。本研究により、メタボリックシンドロームのリスク因子の集積が、血管内皮機能の低下と関連する傾向が認められた。

A. 研究目的

本研究では、メタボリックシンドロームは循環器疾患の発症リスクを上昇させることが示されているが、肥満でもリスク因子を有する場合も同様に発症リスクの上昇が認められている。一方で、血流依存性血管拡張反応(FMD 検査)が動脈硬化評価の早期指標の一つとして確立されつつある。そこで、肥満、メタボリックシンドロームの構成因子と血管内皮機能の低下との関連を検討し、循環器疾患の発症

リスク上昇への関与を血管内皮機能の観点から分析した。

B. 研究方法

秋田県井川町と大阪府八尾市 M 地区の 2013 年から 2016 年の特定健診受診者のうち 30-74 歳の 901 名(男性 512 名、女性 389 名)を対象とし、メタボリックシンドロームのリスク集積と血管拡張反応 FMD の変化量($\Delta\text{FMD}, \%$)との関連を分析した。解析において、日本のメタボリックシンドロームのウエスト基準値(男性 $\geq 85\text{cm}$ 、女性 $\geq 90\text{cm}$)に分け

て、さらにメタボリックシンドロームのリスク因子数 0、1、と 2 以上に分けて解析を行った。FMD 値の指標は、安静時と 5 分間駆血(被験者収縮血圧+50 mmHg)開放後の FMD の変化量を測定し、その計算式は、 $\Delta\text{FMD} = (\text{駆血開放後最大拡張径} - \text{安静時径}) / \text{安静時径} \times 100$ が用いた。そして、FMD 値の下位 20% ($\Delta\text{FMD} < 5\%$) を FMD 低値群と判断した。メタボリックシンドロームのリスク因子数 0 かつウエスト低値群を基準とし、年齢、性別、喫煙状況(なし、過去、現在)、HbA1c(%), 血清総コレステロール値(mg/dl)を調整したオッズ比を算出した。上記の関連を年齢区分(60 歳未満、60 歳以上)別と喫煙有無(現在喫煙なし、あり)別、メタボリックシンドロームの有無別に検討した。

C. 研究結果

メタボリックシンドロームを有しない群に比較して、メタボリックシンドロームにおける FMD 低値の多変量調整オッズ比は、男性で 1.28 (0.77-2.13)、男女計で 1.16 (0.71-1.90) と有意な関連を認めなかった。また、 ΔFMD の平均値は男性で 6.76% から 6.34%、男女計で 7.18% から 6.90% と有意ではないが低下傾向を示した(表1)。ウエスト低値でかつリスク因子数 0 の群と比較して、ウエスト高値でかつメタボリックシンドロームのリスク因子数 2 個以上の群では、FMD 低値の多変量調整オッズ比は、男性で 1.56 (0.80-3.02)、男女計で 1.57 (0.87-2.84) と有意ではないが高い傾向を示した(表2)。上記の関連は 60 歳未満と非喫煙者で明らかに認められた。FMD 低値の多変量調整オッズ比は、60 歳未

満では 1.83 (0.85-3.95)、ドレント $p=0.04$ であり、60 歳以上で 1.04 (0.39-2.78)、ドレント $p=0.90$ であった。非喫煙者で 3.69 (1.06-12.9)、ドレント $p=0.06$ 、喫煙者で 1.24 (0.62-2.47)、ドレント $p=0.48$ であった(表 3)。また、 ΔFMD の平均値は男性で 7.00% から 6.33%、男女計で 7.32% から 6.87% と有意ではないが低下傾向を示した。女性では ΔFMD 低値を示す人数が少なく、メタボリックシンドロームリスク因子との関連は認めなかった(表2)。

D. 考察

メタボリックシンドロームのリスク因子の集積が、喫煙、血清総コレステロールとは独立して血管内皮機能の低下と関連する傾向が認められた。FMD 検査を行うことが早期動脈硬化のハイリスク群の把握に有用である可能性が示唆された。今後、例数を増やして検討する予定である。

E. 結論

メタボリックシンドロームのリスク因子の集積が、血管内皮機能の低下と関連することが認められた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

該当なし

表1 メタボリックシンドロームと血管内皮機能(FMD)との関連:オッズ比並びに平均値(標準偏差)

	メタボリックシンドローム	
	無し	有り
男女計		
調査人数	793	108
FMD<5.0%の人数	164	34
年齢、性別調整オッズ比	1.00	1.26 (0.79-1.99)
多変量調整オッズ比	1.00	1.16 (0.71-1.90)
平均FMD (標準偏差)	7.18 (0.10)	6.90 (0.29)
男		
調査人数	412	90
FMD<5.0%の人数	110	34
年齢調整オッズ比	1.00	1.37 (0.85-2.20)
多変量調整オッズ比	1.00	1.28 (0.77-2.13)
平均FMD (標準偏差)	6.76 (0.15)	6.34 (0.30)
女		
調査人数	381	8
FMD<5.0%の人数	54	-
年齢調整オッズ比	1.00	-
多変量調整オッズ比	1.00	-
平均FMD (標準偏差)	7.73(0.14)	8.99 (0.99)

多変量調整因子は年齢、性別、喫煙状況、HbA1c、総血清コレステロール値である。
 リスクファクターの基準は:①空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dlまたは非空腹時血糖値 ≥ 140 mg/dl;②TG ≥ 150 mg/dlまたはHDL-C < 40 mg/dl;③血圧値 $\geq 130/85$ mmHg;④ウエスト:男性 ≥ 85 cm、女性 ≥ 90.0 cmである。

表2 肥満別にみた、メタボリックシンドロームリスク 因子と血管内皮機能(FMD)との関連:オッズ比並びに平均値(標準偏差)

男女計	ウエスト:男性<85cm、女性<90.0cm			ウエスト:男性≥85cm、女性≥90.0cm			トレンドP値
	リスク数 0	リスク数 1個	リスク数 2個以上	リスク数 0	リスク数 1個	リスク数 2個以上	
調査人数	371	156	43	79	147	105	
FMD<5.0%の人数 年齢、性別調整オッズ比	54 1.00	39 1.40 (0.86-2.28)	11 1.33 (0.62-2.88)	19 1.23 (0.66-2.30)	41 1.51 (0.91-2.49)	34 1.68 (0.97-2.92)	0.08
多変量調整オッズ比 平均FMD (標準偏差)	1.00 7.32 (0.16)	1.38 (0.84-2.25) 6.94 (0.24)	1.28 (0.58-2.80) 7.44(0.45)	1.23 (0.65-2.31) 7.11 (0.33)	1.48 (0.89-2.46) 7.04 (0.25)	1.57 (0.87-2.84) 6.87 (0.30)	0.13 0.28
男	ウエスト<85cm			ウエスト≥85cm			トレンドP値
	リスク数 0	リスク数 1個	リスク数 2個以上	リスク数 0	リスク数 1個	リスク数 2個以上	
調査人数	118	86	27	62	121	98	
FMD<5.0%の人数 年齢調整オッズ比	25 1.00	27 1.34 (0.70-2.57)	6 0.80 (0.29-2.23)	14 0.91 (0.43-1.93)	38 1.51 (0.83-2.74)	34 1.68 (0.90-3.12)	0.10
多変量調整オッズ比 平均FMD (標準偏差)	1.00 7.00 (0.28)	1.29 (0.67-2.49) 6.22 (0.33)	0.74 (0.26-2.09) 7.41 (0.58)	0.90 (0.42-1.93) 6.96 (0.38)	1.56 (0.82-2.72) 6.66 (0.27)	1.56 (0.80-3.02) 6.33 (0.30)	0.16 0.34
女	ウエスト<90cm			ウエスト≥90cm			トレンドP値
	リスク数 0	リスク数 1個	リスク数 2個以上	リスク数 0	リスク数 1個	リスク数 2個以上	
調査人数	253	70	16	17	26	7	
FMD<5.0%の人数 年齢調整オッズ比	29 1.00	12 1.48 (0.68-3.10)	5 3.14 (1.00-9.91)*	5 3.25 (1.06-9.90)*	3 0.96 (0.27-3.41)	0 -	-
多変量調整オッズ比 平均FMD (標準偏差)	1.00 7.80 (0.18)	1.40 (0.64-3.03) 7.88 (0.34)	3.30 (0.95-11.4) 7.34 (0.70)	3.06 (1.00-9.43)* 6.71 (0.68)	1.07 (0.29-3.91) 7.46 (0.55)	- 9.30 (1.06)	- 0.61

トレンド p 値はウエスト低値かつリスク数 0 の群を基準とした。
多変量調整因子は表1と同様である。

	ウエスト:男性<85cm、女性<90.0cm			ウエスト:男性≥85cm、女性≥90.0cm			トレンドP値
	リスク数 0	リスク数 1個	リスク数 2個以上	リスク数 0	リスク数 1個	リスク数 2個以上	
30-59歳、人数	333	108	27	49	97	62	
FMD<5.0%の人数	40	23	6	10	26	18	
多変量調整オッズ比	1.00	1.58 (0.88-2.85)	1.45 (0.53-3.99)	1.53 (0.69-3.42)	1.99 (1.08-3.69)	1.83 (0.85-3.95)	0.04
60-74歳、人数	38	48	16	30	50	43	
FMD<5.0%の人数	14	16	5	9	15	16	
多変量調整オッズ比	1.00	0.80 (0.32-2.00)	0.78 (0.21-2.86)	0.65 (0.23-1.87)	0.72 (0.29-1.81)	1.04 (0.39-2.78)	0.90
非喫煙者、人数	208	57	16	24	40	16	
FMD<5.0%の人数	24	11	4	4	9	6	
多変量調整オッズ比	1.00	1.52 (0.67-3.48)	1.99 (0.55-7.23)	1.24 (0.37-4.13)	1.84 (0.73-4.44)	3.69 (1.06-12.9)	0.06
喫煙者、人数	163	99	27	55	107	89	
FMD<5.0%の人数	30	28	7	15	32	28	
多変量調整オッズ比	1.00	1.30 (0.70-2.40)	0.98 (0.36-2.65)	1.17 (0.55-2.48)	1.36 (0.73-2.53)	1.24 (0.62-2.47)	0.48

表3 年齢区分別、喫煙有無別にみた、メタボリックシンドロームリスク 因子と血管内皮機能(FMD)との関連:オッズ比(男女計)

トレンド p 値はウエスト低値かつリスク数 0 の群を基準とした。
多変量調整因子は表1と同様である。