

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

「非肥満者に対する保健指導方法の開発に関する研究」

非肥満者の心血管疾患発症リスクに関する検討: メタアナリシス

研究代表者	宮本 恵宏	国立循環器病研究センター 予防健診部
分担研究者	磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学
	三浦 克之	滋賀医科大学医学部社会医学講座公衆衛生学部門
	岡山 明	生活習慣病予防研究センター
研究協力者	東山 綾	国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部
	竹上 未紗	国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部
	今野 弘規	大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学
	宮澤 伊都子	滋賀医科大学内科学講座糖尿病内分泌内科
	丹野 高三	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座

**研究要旨**

現在の特定保健指導では、メタボリック症候群のウエスト周囲長(腹囲)基準に満たない場合、心血管疾患(CVD)の危険因子があっても指導対象にはならない。しかし、日本の疫学研究によると、腹囲を必須とするメタボリック症候群に該当しなくても、CVD 危険因子が重積すれば CVD リスクが上昇するとの報告がある。今年度は、国内の心血管疾患の発症の情報を有するコホート研究の結果を用いたメタアナリシスを行い、肥満、非肥満者における CVD 危険因子の CVD 発症リスクを比較検討した。また、日本住民を代表するサンプルでの CVD 危険因子の割合を用いて、これらの危険因子が改善した場合の寄与が肥満、非肥満者において違いがあるかどうかを検討した。

本研究の結果より、非肥満者でも肥満者と同様に、CVD 危険因子があれば CVD リスクが高くなることが示された。さらに、CVD 危険因子を改善した時の集団の CVD リスク低下の寄与は肥満者と同程度であり、特に血圧の改善や禁煙、および CVD リスク重積者への介入が、個人及び集団の CVD リスクの低減に有効である可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

平成 20 年度より日本では、ウエスト周囲長(以下、腹囲)で男性 85cm 以上、女性 90cm 以上の内臓脂肪蓄積による肥満を必須条件としたメタボリック症候群に着目し、

生活習慣病予防施策として特定健康診査・特定保健指導を実施している。すなわち、特定保健指導の対象者を選定する際には、内臓脂肪蓄積による肥満があることが必須条件である。

一方で、日本の疫学研究から、高血圧、糖尿病、脂質異常症等の心血管疾患(CVD)の危険因子や危険因子の重積は、肥満と独立して CVD の発症や死亡のリスクを上昇させることが報告されており、非肥満者での CVD 予防策の是非についても検討する必要がある。しかし、施策として非肥満者に保健指導を実施するかどうかは、非肥満者が CVD 危険因子を有する場合の CVD リスクや、CVD 危険因子を改善した場合に期待できる個人及び集団への効果、さらにどの CVD 危険因子に対し介入すれば効果的かについて、十分検討した上で議論すべきである。しかし、日本人を対象に非肥満者における CVD 危険因子を有する場合の CVD リスクについて検討した研究は少ない。

本研究班では、前年度に国内の心血管疾患の発症、死亡の追跡情報を有するコホート研究のデータを用いて、現在の保健指導階層化基準に含まれる CVD 危険因子を中心に、CVD の危険因子と発症リスクの関連、CVD 危険因子を改善した場合の CVD リスク減少の集団への寄与を、肥満者と非肥満者で比較した。今年度は、これらのコホート研究のうち、CVD の発症を追跡している 3 つの研究：吹田コホート、岩手県北コホート、CIRCS (Circulatory Risk in the Communities) の結果を用いたメタアナリシスを行い、肥満、非肥満者における CVD 危険因子の CVD リスクを比較検討した。また、日本住民を代表するサンプルでの CVD 危険因子の割合を用いて、これらの危険因子が改善した場合の寄与が肥満、非肥満者において違いがあるかどうかを検討した。

## B. 研究方法

解析対象は、心血管疾患の発症を追跡している 3 つのコホート研究(吹田コホート、岩手県北コホート、CIRCS) にて、ベースライン時の年齢が 40 から 74 歳の男女とした。ベースライン時点で心血管疾患の既往のある対象者、現在の保健指導階層化基準に含まれる CVD 危険因子のデータに欠側がある対象者は除外した。

本研究のエンドポイントは脳卒中を含む心血管疾患、冠動脈疾患の発症とした。肥満、非肥満は、特定健診の基準に従い、腹囲 85cm 未満(女性 90cm 未満)かつ/または BMI25.0 未満を非肥満と定義した。CVD 危険因子は、下記のように定義した。<sup>1)</sup>  
<sup>2)</sup>

### 1) 血圧

- ①至適血圧群: 収縮期血圧 120mmHg 未満かつ拡張期血圧 80mmHg 未満
- ②正常血圧群: 収縮期血圧 120~129mmHg かつ/または拡張期血圧 80~84mmHg 未満
- ③保健指導対象群: 収縮期血圧 130~139mmHg かつ/または拡張期血圧 85~89mmHg
- ④受診勧奨対象群: 収縮期血圧 140mmHg 以上かつ/または拡張期血圧 90mmHg 以上
- ⑤治療中群

### 2) 血糖

- ①正常群: 空腹時血糖 100mg/dL 未満かつ HbA1c: NGSP5.6%未満
- ②保健指導対象群: 空腹時血糖 100~125mg/dL かつ/または HbA1c(NGSP) 5.6~6.4%
- ③受診勧奨対象群: 空腹時血糖 126mg/dL かつ/または HbA1c(NGSP) 6.5%以上
- ④治療中群

※空腹の定義は食後 8 時間以上とし、非空腹時採血の場合は HbA1c にて分類

3) 脂質: 中性脂肪(空腹時)と HDL コレステロール

①正常群: 中性脂肪 150mg/dL 未満かつ HDL コレステロール 40mg/dL 以上

②保健指導対象群: 中性脂肪 150~299mg/dL かつ/または HDL コレステロール 35~39mg/dL

③受診勧奨対象群: 中性脂肪 300mg/dL 以上かつ/または HDL コレステロール 35mg/dL 未満

④高中性脂肪血症治療中群: 高中性脂肪血症に特化した治療情報がない場合は、高脂血症治療中群

※空腹の定義は食後 8 時間以上とし、非空腹時採血の場合は HDL コレステロールにて分類

4) non-HDL コレステロール

① 正常群: non-HDL コレステロール 150mg/dL 未満

② 保健指導対象群: non-HDL コレステロール 150~169mg/dL

③ 受診勧奨対象群: non-HDL コレステロール 170mg/dL 以上

④ 高コレステロール血症治療中群

※LDL コレステロールの保健指導判定値・受診勧奨判定値+30mg/dL より設定

5) 喫煙:

①喫煙歴なし ②過去喫煙(禁煙) ③現在喫煙

解析対象者を肥満、非肥満別に上記の CVD 危険因子カテゴリーに分類し、非肥満かつ CVD 危険因子正常群を対照とした Cox 比

例ハザードモデルを用いて各群のハザード比を推定した。その際、性別、年齢に加え、上記の CVD 危険因子にて調整した。特定健診保健指導階層を説明変数としたモデルは、性別、年齢で調整した。血圧、血糖、脂質(中性脂肪および HDL コレステロール)、喫煙はエンドポイントを CVD(冠動脈疾患+脳卒中を含む)とし、non-HDL コレステロールは冠動脈疾患をエンドポイントとしたモデルを用いた。

各コホートから得られたハザード比を Random-effect model

(DerSimonian-Liard 法)を用いて統合し、統合ハザード比を算出した。異質性の検討は Cochrane Q 検定および I<sub>2</sub> 値にて行い、Cochrane Q 検定の結果が p<0.05 もしくは I<sub>2</sub> 値が 40%を超える場合、異質性を無視できないと考えた。

メタアナリシスにより算出された統合ハザード比を用いて、肥満、非肥満別の CVD 危険因子のカテゴリーごとの人口寄与危険割合(Population Attributable Fraction: PAF)を算出した。PAFの算出は、下記の数式を用いた。

$$\text{式: } p \times (\text{HR} - 1) / \text{HR} \times 100$$

p: PAFを算出する群の人数 / 集団全体の人数

HR: メタアナリシスによる推定された各カテゴリーの統合ハザード比

PAF算出の際に用いる肥満、非肥満別の各 CVD 危険因子の曝露割合は、日本国民の代表性の高い集団を研究対象とした NIPPON DATA 2010 のデータを用いた。また、PAFの信頼区間の算出には Bonferonni inequality<sup>3)</sup>の方法を用いた。

### C. 研究結果

解析対象者の総数は 37,982 人、そのうち男性は 7,963 人 (36.2%) であった。平均追跡期間は 7.8 年 (CIRCUS) ~16.4 年 (吹田研究) であった。県北コホート研究は、腹囲は測定されていないため BMI より肥満、非肥満を定義した。

表 1 に各コホート研究の結果を用いてメタアナリシスにより推定した統合ハザード比と NIPPON DATA 2010 の対象者における危険因子の保有割合を用いて算出した人口寄与危険割合を示す。NIPPON DATA 2010 の参加者のうち、年齢が 40~79 歳で心血管疾患リスクがすべて把握できた対象者は 1,898 人であった (男性 44.0%, 平均年齢 60.3 歳)。そのうち、腹囲および BMI で非肥満と判定された対象者は 1,063 人 (56.0%) であった。

肥満の有無にかかわらず、いずれの危険因子でも、非肥満かつ危険因子なし群に比べ、危険因子があると CVD リスクは上昇する傾向がみられた。血糖、喫煙については、肥満群と比べて非肥満の危険因子保有者で CVD リスクが高かった。また、人口寄与危険割合が大きい危険因子は、喫煙と血圧であった。

特定保健指導の階層化基準項目のうち、非肥満で危険因子を持たない群を基準とした場合の人口寄与危険割合は、肥満群では危険因子が 1 つ (動機付け支援) の場合は 5.0%、2 つ以上の場合 (積極的支援) は 14.3% であるのに対して、非肥満では危険因子が 1 つの場合は 10.8%、2 つ以上の場合 3.9% であった。心血管疾患発症のリスク (ハザード比) は、肥満で危険因子のない群ではリスク上昇はみられず、危険因子が 1 つの群では 1.48、2 つ以上の群では 2.52 であるのに対して、非肥満では危険因

子が 1 つの群で 1.39、2 つ以上の群では 2.07 であった。(図 1 参照)

非肥満者でも危険因子が集積すれば、心血管疾患発症リスクは上昇し、発症に対する寄与も少なくないことが示された。

### D. 考察

本研究では、CVD 発症を追跡している日本のコホート研究の結果を用いてメタアナリシスを行い、肥満、非肥満者における CVD 危険因子の CVD リスクを比較検討した。また、日本住民の代表性が高い集団での CVD 危険因子の曝露割合を用いて CVD 危険因子を改善した場合の CVD リスク減少の寄与を PAF により推定した。

本研究の結果より、非肥満者でも CVD 危険因子があれば肥満者と同様に CVD リスクが上昇する傾向が見られ、CVD 危険因子を改善した時の集団の CVD リスク減少への寄与は肥満者と同等であることが示された。さらに、特定保健指導の積極的支援に該当する CVD 危険因子の重積があれば、CVD の発症リスクが肥満者と同様に上昇し、これらの危険因子を改善した場合の集団への寄与も、肥満者と同等もしくはそれ以上であった。個別の CVD 危険因子では、血圧、喫煙を改善した場合の集団への寄与が大きいことが示唆された。

本メタアナリシスで用いた 3 つのコホートにおいて、CVD 危険因子の特定健診階層化基準のカテゴリーごとの発症者数が少なく、CVD 発症リスクを算出できなかったものがあった。加えて、発症者が少ないため、性別、年齢などの層別解析を行うことができなかった。また、メタアナリシスに用いたコホートの数が少なく一部の解析モデルにおいて研究間の異質性が高い傾向が見られた。今後、大規模な集団での検証が必要である。

## E. 結論

日本の代表的な地域住を対象としたコホート研究の結果を用いたメタアナリシスを行い、肥満、非肥満者における CVD 危険因子のリスクとリスク減少した場合の寄与を比較検討した。

非肥満者でも肥満者と同様に、CVD 危険因子があれば CVD リスクが高くなることが示された。さらに、CVD 危険因子を改善した時の集団の CVD リスク低下の寄与は肥満者と同等程度であり、特に血圧の改善や禁煙、および CVD リスク重積者への介入が、個人及び集団の CVD リスクの低減に有効である可能性が示唆された。

## F. 参考文献

- 1) 厚生労働省. 特定健康診査・特定保健指導の円滑な実施に向けた手引き. 2013.
- 2) 高血圧治療ガイドライン2014. 日本高血圧学会, 2014.
- 3) Natarajan S, Lipsitz SR, Rimm E. A simple method of determining confidence interval for population

attributable risk from complex surveys, Stat Med. 2007; 26: 3229-39.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tatsumi Y, Nakao YM, Masuda I, et al. Risk for metabolic diseases in normal weight individuals with visceral fat accumulation: a cross-sectional study in Japan. BMJ Open. 2017;7:e013831.

### 2. 学会発表

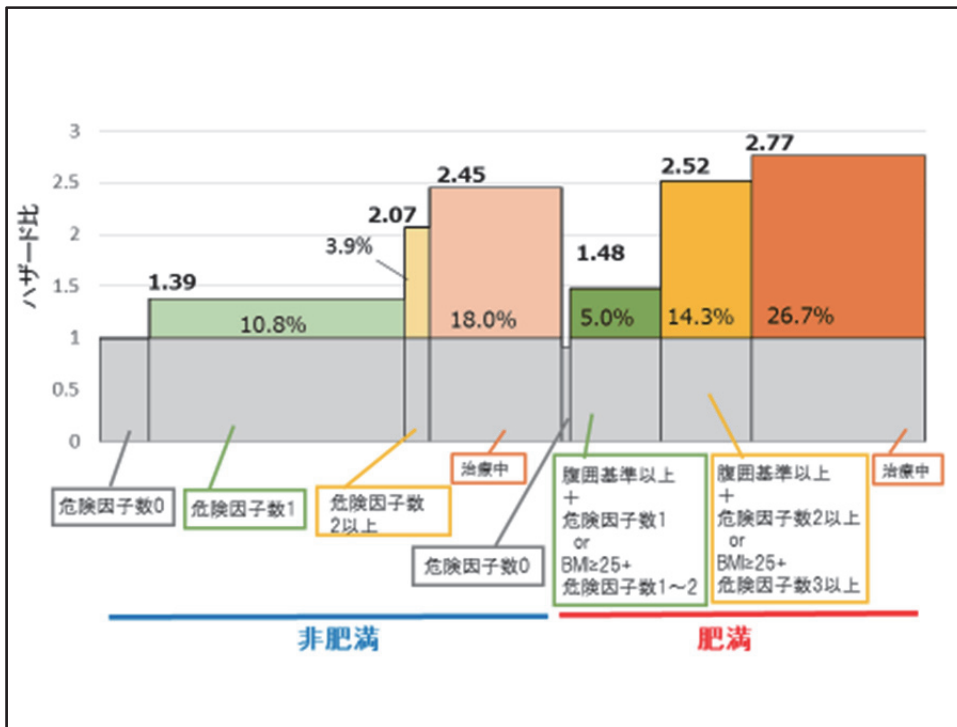
- 1) 宮澤 伊都子, 三浦 克之, 宮本 恵宏等. 肥満、非肥満別の各種循環器疾患危険因子と循環器疾患死亡リスクとの関連・集団寄与危険割合 NIPPON DATA80 の29年間追跡結果. 第52回日本循環器病予防学会, 埼玉, 2016年6月17-18日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし



図 1 危険因子の集積と心血管疾患発症のハザード比と人口寄与危険割合(%)



ハザード比: 吹田研究, CIRCS, 県北コホートのメタアナリシスによる統合推定値 (n=37,982)  
 人口寄与危険割合算出のための曝露割合は NIPPON DATA2010 のデータを使用 (n=1,898)  
 65 歳以上 75 歳未満は特定健診の階層化に基づき、危険因子数を 1 減じてカテゴリーに分類

表1. CVD危険因子と心血管疾患発症のハザード比: メタアナリシス

1) 血圧

		CVD			
		HR	95%CI	PAF	95%CI
非肥満	至適血圧群	ref.			
	正常血圧群	1.26	( 0.98 - 1.55 )	2.8%	( -0.2% - 6.4% )
	保健指導対象群	1.56	( 1.15 - 1.97 )	8.4%	( 2.2% - 14.9% )
	受診勧奨対象群	2.14	( 1.72 - 2.57 )	5.4%	( 2.8% - 8.6% )
	治療中群	1.98	( 1.60 - 2.37 )	9.2%	( 5.1% - 13.9% )
肥満	至適血圧群	1.27	( 0.44 - 2.10 )	0.8%	( -1.3% - 4.1% )
	正常血圧群	2.12	( 0.99 - 3.26 )	5.8%	( 0.0% - 13.0% )
	保健指導対象群	1.73	( 0.77 - 2.69 )	8.8%	( -2.7% - 20.0% )
	受診勧奨対象群	3.92	( 0.05 - 7.78 )	13.7%	( -4.4% - 30.7% )
	治療中群	3.88	( 1.25 - 6.52 )	32.7%	( 3.7% - 50.7% )

CVD: 心血管疾患, HR: 統合ハザード比, 95%CI: 95%信頼区間, PAF: 人口寄与危険割合

至適血圧群: 収縮期血圧120mmHg未満かつ拡張期血圧80mmHg未満

正常血圧群: 収縮期血圧120~129mmHgかつ/または拡張期血圧80~84mmHg未満

保健指導対象群: 収縮期血圧130~139mmHgかつ/または拡張期血圧85~89mmHg

受診勧奨対象群: 収縮期血圧140mmHg以上かつ/または拡張期血圧90mmHg以上

2) 血糖

		CVD			
		HR	95%CI	PAF	95%CI
非肥満	正常群	ref.			
	保健指導対象群	1.03	( 0.85 - 1.21 )	0.9%	( -4.6% - 6.5% )
	受診勧奨対象群	1.55	( 1.07 - 2.02 )	1.1%	( 0.1% - 2.8% )
	治療中群	2.30	( 0.68 - 3.92 )	3.1%	( -0.6% - 8.7% )
肥満	正常群	0.71	( 0.51 - 0.91 )	-3.4%	( -5.1% - -1.2% )
	保健指導対象群	1.14	( 0.48 - 1.80 )	3.3%	( -13.0% - 17.2% )
	受診勧奨対象群	1.07	( 0.39 - 1.75 )	0.3%	( -2.0% - 3.7% )
	治療中群	2.88	( 1.04 - 4.73 )	7.9%	( 0.1% - 17.3% )

CVD: 心血管疾患, HR: 統合ハザード比, 95%CI: 95%信頼区間, PAF: 人口寄与危険割合

正常群: 空腹時血糖100mg/dL未満かつHbA1c: NGSP5.6%未満

保健指導対象群: 空腹時血糖100~125mg/dLかつ/またはHbA1c(NGSP)5.6~6.4%

受診勧奨対象群: 空腹時血糖126mg/dLかつ/またはHbA1c(NGSP)6.5%以上

3) 脂質

		CVD			
		HR	95%CI	PAF	95%CI
非肥満	正常群	ref.			
	保健指導対象群	1.20	( 0.93 - 1.47 )	0.2%	( 0.0% - 0.8% )
	受診勧奨対象群	1.35	( 0.79 - 1.91 )	0.1%	( 0.0% - 0.8% )
	治療中群	0.69	( 0.40 - 0.99 )	-0.2%	( -0.2% - 0.0% )
肥満	正常群	1.11	( 0.86 - 1.36 )	3.8%	( -5.1% - 12.2% )
	保健指導対象群	1.08	( 0.73 - 1.43 )	0.2%	( -0.6% - 1.6% )
	受診勧奨対象群	1.13	( 0.53 - 1.74 )	0.3%	( -0.6% - 1.9% )
	治療中群	-	-	-	-

CVD: 心血管疾患, HR: 統合ハザード比, 95%CI: 95%信頼区間, PAF: 人口寄与危険割合

正常群: 中性脂肪150mg/dL未満かつHDLコレステロール40mg/dL以上

保健指導対象群: 中性脂肪150~299mg/dLかつ/またはHDLコレステロール35~39mg/dL

受診勧奨対象群: 中性脂肪300mg/dL以上かつ/またはHDLコレステロール35mg/dL未満

高中性脂肪血症治療中群: 高中性脂肪血症に特化した治療情報がない場合は、高脂血症治療中群

#### 4) non-HDLコレステロール

		冠動脈疾患			
		HR	95%CI	PAF	95%CI
非肥満	正常群	ref.			
	保健指導対象群	0.79	( 0.23 - 1.36 )	-2.2%	( -7.4% - 4.0% )
	受診勧奨対象群	1.10	( 0.65 - 1.54 )	1.1%	( -3.4% - 6.3% )
	治療中群	0.41	( -0.01 - 0.83 )	-3.9%	( -5.7% - -1.3% )
肥満	正常群	0.58	( 0.26 - 0.90 )	-6.6%	( -10.8% - -1.6% )
	保健指導対象群	0.81	( 0.37 - 1.25 )	-1.9%	( -5.5% - 2.6% )
	受診勧奨対象群	1.17	( 0.53 - 1.80 )	1.9%	( -4.9% - 9.4% )
	治療中群	0.54	( -0.33 - 1.41 )	-3.9%	( -10.3% - 3.7% )

CVD: 心血管疾患, HR: 統合ハザード比, 95%CI: 95%信頼区間, PAF: 人口寄与危険割合

正常群: non-HDLコレステロール150mg/dL未満

保健指導対象群: non-HDLコレステロール150~169mg/dL

受診勧奨対象群: non-HDLコレステロール170mg/dL以上

治療中群: 高コレステロール血症治療中群

※LDLコレステロールの保健指導判定値・受診勧奨判定値+30mg/dLより設定

#### 5) 喫煙

		CVD			
		HR	95%CI	PAF	95%CI
非肥満	非喫煙	ref.			
	過去喫煙	1.14	( 0.90 - 1.37 )	1.3%	( -0.8% - 4.0% )
	現在喫煙	1.84	( 1.52 - 2.16 )	6.2%	( 3.3% - 9.6% )
肥満	非喫煙	0.75	( 0.40 - 1.10 )	-5.6%	( -13.1% - 2.2% )
	過去喫煙	0.78	( 0.57 - 0.98 )	-3.1%	( -5.5% - -0.3% )
	現在喫煙	1.66	( 0.43 - 2.89 )	5.7%	( -4.7% - 16.6% )

CVD: 心血管疾患, HR: ハザード比, 95%CI: 95%信頼区間, PAF: 人口寄与危険割合

#### 6) 特定健診保健指導階層

		CVD			
		HR	95%CI	PAF	95%CI
非肥満	情報提供(指導なし)	ref.			
	動機づけ支援	1.39	( 1.01 - 1.78 )	10.8%	( 0.1% - 20.5% )
	積極的支援	2.07	( 1.51 - 2.62 )	3.9%	( 1.5% - 7.2% )
	治療中	2.45	( 1.33 - 3.58 )	18.0%	( 4.2% - 30.2% )
肥満	情報提供(指導なし)	0.92	( 0.49 - 1.34 )	-0.1%	( -0.5% - 0.7% )
	動機づけ支援	1.48	( 1.05 - 1.91 )	5.0%	( 0.5% - 10.2% )
	積極的支援	2.52	( 1.78 - 3.26 )	14.3%	( 7.0% - 21.9% )
	治療中	2.77	( 2.12 - 3.41 )	26.7%	( 17.5% - 35.2% )

CVD: 心血管疾患, HR: 統合ハザード比, 95%CI: 95%信頼区間, PAF: 人口寄与危険割合

非肥満 情報提供(指導なし): CVD危険因子なし

動機づけ支援: CVD危険因子1

積極的支援: CVD危険因子2

肥満 情報提供(指導なし): CVD危険因子なし

動機づけ支援: 腹囲基準以上かつCVD危険因子1, もしくはBMI25以上かつCVD危険因子2

積極的支援: 腹囲基準以上かつCVD危険因子2以上, もしくはBMI25以上かつCVD危険因子3以上