

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1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(腹腔内脂肪)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)	
上記に加え以下のうち2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	$\geq 110\text{mg/dl}$

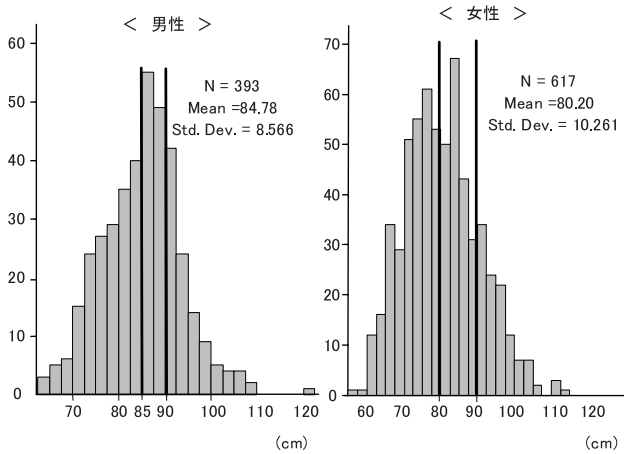
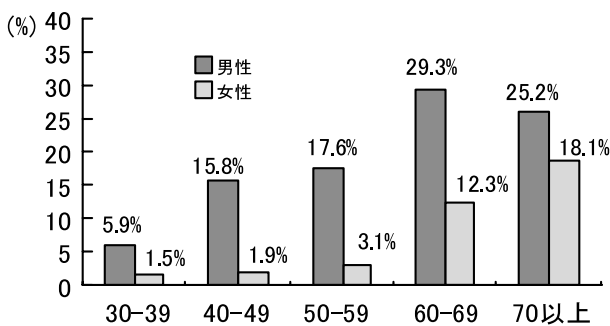


図1 端野・壮瞥町研究における男女別腹囲径の分布

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の間は極端に少なく、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

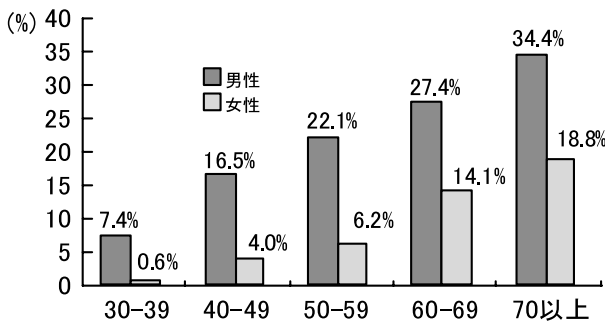


図2 端野・壮瞥町研究, H16年度国民健康・栄養調査による各年代別メタボリックシンドロームの頻度

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。

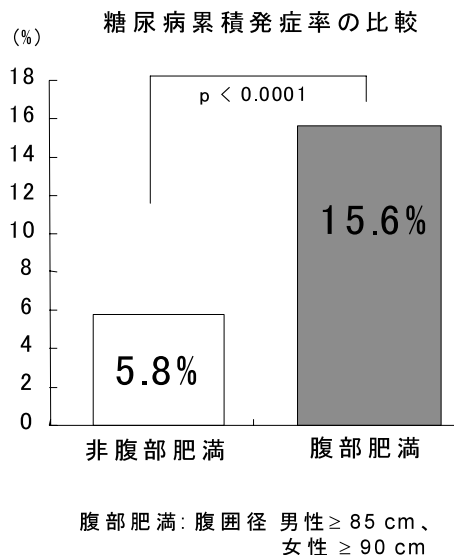
内臓脂肪蓄積の評価としてはCTによる内臓脂肪面積の測定がgold standardであるが放射線被曝の影響やコストの問題がある。一方、腹囲径による内臓脂肪蓄積の評価は簡便で低コストであるが、皮下脂肪を含んだ計測であるという問題点もある。そこで端野・壮瞥町研究では、内臓脂肪の蓄積を判定する方法として、腹囲径のみならず、腹部超音波法を用いた評価も行っている。腹囲径と超音波法によるvisceral fat distance (VFD)は有意な正相関を示し、VFDの増加に伴い血圧値、血糖値、脂質値は高値を示し、リスクの集積数も増加していた。リスク2つ以上の集積を判定しうるVFDでのROC(受信者動作特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

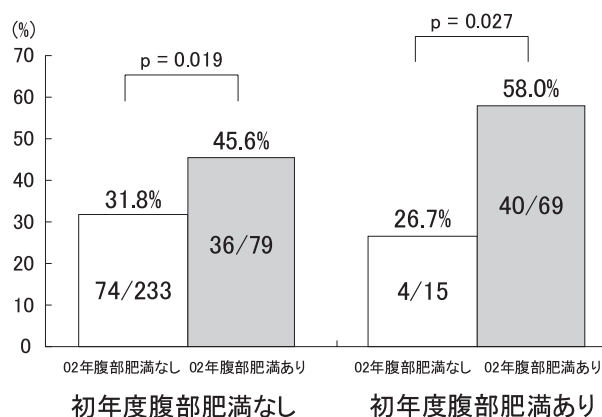


図4 腹部肥満と高血圧発症

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・壮瞥町の住民健診を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であることがわかる。

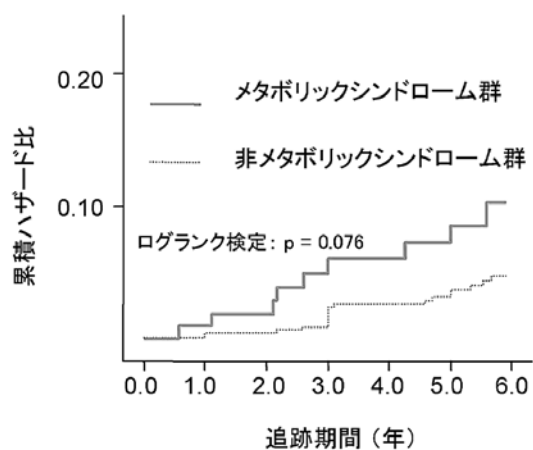
PIUMA studyによると、高血圧患者の心血管イベントに関して、新規糖尿病合併高血圧者は既知の糖尿病合併高血圧者と同等のリスクがあることが示されている¹¹⁾。よって心血管イベントを減少させる観点からは、新規糖尿病の

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・壮瞥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



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

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

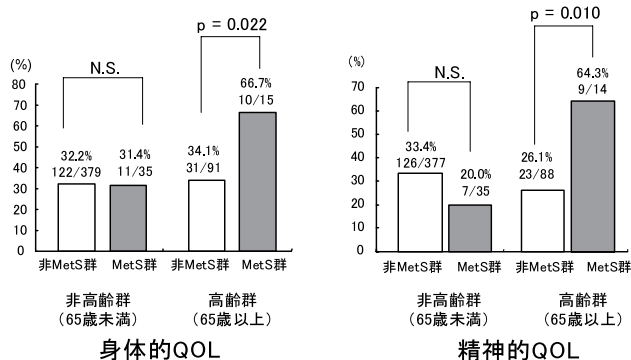
表3 糖尿病発症を従属変数としたロジスティック回帰分析（端野・壮瞥町研究）

	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・壮瞥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との関連

参考文献

1. 大西浩文, 斎藤重幸, 島本和明. 端野・壮瞥町研究レビュー 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, 斎藤重幸, 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・壮瞥町研究—. 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, 斎藤重幸, 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・壮瞥町研究. 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, Tsuruyaya 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