

- ation uses the computer program. *Diabetes Care* 21: 2191 - 2192, 1998.
- 7) Hanyu O, Yoshida J, Abe E, Hirayama S, Miyake K, Aizawa Y and Miida T: High - sensitivity - CRP reflects insulin resistance in smokers. *J Atheroscler Thromb* 16: 560 - 567, 2009.
- 8) Kobayashi J: Pre - heparin lipoprotein lipase mass. *J Atheroscler Thromb* 11: 1 - 5, 2004.
- 9) Muller G, Dearey EA, Korndorfer A and Bandlow W: Stimulation of a glycosyl - phosphatidylinositol - specific phospholipase by insulin and the sulfonylurea, glimepiride, in rat adipocytes depends on increased glucose transport. *J Cell Biol* 126: 1267 - 1276, 1994.
- 10) Hanyu O, Miida T, Obayashi K, Ikarashi T, Soda S, Kaneko S, Hirayama S, Suzuki K, Nakamura Y, Yamatani K and Aizawa Y: Lipoprotein lipase (LPL) mass in preheparin serum reflects insulin sensitivity. *Atherosclerosis* 174: 385 - 390, 2004.
- 11) Hanyu O, Miida T, Kosuge K, Ito T, Soda S, Hirayama S, Wardaningsih E, Fueki Y, Obayashi K and Aizawa Y: Preheparin lipoprotein lipase mass is a practical marker of insulin resistance in ambulatory type 2 diabetic patients treated with oral hypoglycemic agents. *Clin Chim Acta* 384: 118 - 123, 2007.
- 12) Hanyu O, Miida T, Minagawa S, Kakuta Y, Ohara N, Iwanaga M, Morikawa H, Kobayashi A, Kosuge K, Abe E, Suzuki A, Toya M, Hirayama S, Ito S and Aizawa Y: Comparison between Lipoprotein Lipase Mass in Pre - Heparin Serum and HOMA2 as Markers of Insulin Sensitivity. American Diabetes Association's 68th Scientific Sessions San Francisco, CA, 2008.

### 3 肥満と循環器疾患

#### — 大規模データから見た肥満の問題点 —

加藤 公則・小林 篤子・平澤久美子・田代 稔  
丸山百合子・小林 隆司・佐藤 幸示・笹川 力  
新潟県労働衛生医学協会

上村 伯人  
上村医院

### Obesity and Cardiovascular Disease

Kiminori KATO, Atsuko KOBAYASHI, Kumiko HIRASAWA,  
Minoru TASHIRO, Yuriko MARUYAMA, Takashi KOBAYASHI,  
Koji SATO and Tsutomu SASAGAWA

*Niigata Association of Occupational Health, Inc.,*

Reprint requests to: Kiminori KATO  
Niigata Association of Occupational Health Inc  
Niigata Wellness  
1185 - 3 Kitaba Nishi - ku,  
Niigata 950 - 1187 Japan

別刷請求先：〒 950 - 1187 新潟市西区北場 1185 番地 3  
新潟ウェルネス  
社団法人 新潟県労働衛生医学協会 加藤 公則

Norihiro KAMIMURA

Kamimura Clinic

## 要 旨

人間ドック受診者を5年間追跡したデータを元に、肥満と糖尿病、肥満と高血圧発症の因果関係を解析することで、肥満と循環器疾患の関連を検討した。そして、肥満、高血圧、脂質異常症、耐糖能障害の全てを有する職域健診の受診者、いわゆるメタボリックシンドローム該当者を対象に行われている労災二次健診では、頸動脈エコー検査が行われている。この検査で得られる最大内膜中膜複合体肥厚度(maxIMT)を指標として、横断的にこれに関連する動脈硬化の危険因子を併せて明らかにした。

糖尿病発症に寄与する因子では、空腹時血糖(FPG)が軽度異常値( $100\text{mg/dl} \leq < 126\text{mg/dl}$ )にあると5年後の糖尿病発症のオッズ比は7.6倍にも上り、HbA1cが軽度異常値( $5.2\% \leq < 6.1\%$ )であると12倍のオッズ比を示している。肥満( $25 \leq \text{BMI kg/m}^2$ )は1.5倍であった。糖尿病発症に対するカットオフ値は、BMIは $25\text{kg/m}^2$ 、ALTは $32\text{IU/l}$ 、FPGは $102\text{mg/dl}$ 、HbA1cは $5.2\%$ であり、特定健診における基準値とほぼ一致していた。5年後の高血圧発症に寄与する因子では、糖尿病( $126\text{mg/dl} \leq \text{FPG}$ 、 $6.1\% \leq \text{A1c}$ )であることが3.4倍、血圧の正常高値( $130\text{mmHg} \leq \text{収縮期血圧} < 140\text{mmHg}$ 、 $85\text{mmHg} \leq \text{拡張期血圧} < 90\text{mmHg}$ )が3.1倍であり、肥満( $25\text{kg/m}^2 \leq \text{BMI}$ )は1.4倍であった。メタボリックシンドローム該当者のmaxIMTは、 $1.0 \pm 0.4\text{mm}$ で、人間ドック受診者210人のmaxIMT  $0.7 \pm 0.2\text{mm}$ に比べて有意に高値を示した( $p < 0.05$ )。そして、このメタボリックシンドローム該当者のmaxIMTに強く関連していた因子は年齢であり、次いでnon-HDLコレステロール(総コレステロール-HDLコレステロール)、喫煙係数、HDLコレステロールの順に独立して関与していた。

以上より、循環器疾患に結びつく糖尿病、高血圧の発症にはその正常高値の受診者により注意を払うべきである事がわかった。また、メタボリックシンドローム該当者の頸動脈の動脈硬化の進展には、脂質異常が強く関わっている事がわかった。いずれの検討においても、肥満の関与は、有意なものであった。従って、実際の健診の場においては、肥満に対する生活習慣是正の指導は有意義なものと思われる。

キーワード：人間ドック、労災保険二次健康診断、高血圧、糖尿病、最大内膜中膜複合体肥厚度

## はじめに

平成20年より特定健診が始まり、医療費削減と、日本国民全体を健康にしていく事を目的として、国を挙げての壮大な試みが始まった。この特定健診が始まったことにより、軒並み基準値が引き下げられた。これは、ポピュレーションアプローチと呼ばれる集団全体における疾病の予防を図るためのものである。この基準値の引き下げによって、いわゆる正常高値の一群を抽出する事が出来る。この一群は、現時点では疾病には至っていないが将来疾病になる確率が高い集団であり、この集団に対してより早期に生活習慣の改善を指導

することになる。また、そのターゲットの一つとして肥満が挙げられ、肥満に動脈硬化危険因子の異常が集積したメタボリックシンドロームを中心に特定健診・特定保健指導の仕組みが作られている。今回、当協会の人間ドックの受診者の5年前のデータに遡って解析をすることによって、この特定健診で設定された新しい基準値の妥当性を検証した。

また、その特定健診が始まる7年前から、労災保険二次健康診断がすでに先行して始められていた。この制度は、職域健診にて肥満、耐糖能障害、脂質異常症、高血圧の全てを有する受診者に対して、頸動脈エコーや心エコー、運動負荷心電図な

どの精査を行い、生活習慣改善のための指導も行うものである。またその費用は労災保険を用いるので自己負担はない。当協会では、頸動脈エコーと心エコーを施行しており、動脈硬化の指標として定評のある頸動脈の最大内膜中膜複合体肥厚度(maxIMT)を用いて、このメタボリックシンドローム該当者におけるmaxIMTに寄与する因子を検討し、健診における循環器疾患の現況を解析した。

## 方 法

### A) 人間ドック受診者に対する検討

平成13年と平成18年の両方を受診された受診者、28,873人(男性19,112人、女性9,761人)を選択対象として、5年間の経過を観察した。

#### 1) 糖尿病発症に関する検討

健診においては、空腹時血糖が126mg/dl以上、あるいはHbA1cが6.1%以上、あるいは糖尿病の治療を開始したことをもって糖尿病発症と定義した。従って、平成13年の時点にて、すでに上記の基準を満たしていた4,321人を検討から除外し、24,552人(男性16,007人、女性8,545人)を解析対象として、平成13年度の年齢、性別、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖(FPG)、HbA1c、中性脂肪、HDLコレステロール(HDL-C)、LDLコレステロール(LDL-C)、ALT、 $\gamma$ -GTP、喫煙係数から、平成18年における糖尿病発症に独立して寄与する因子を、多変量解析を用いて検討した。また、関与している因子に関しては、receiver operating characteristic (ROC) 解析を用いてそれを判別する至適カットオフ値を探索した。

#### 2) 高血圧発症に関する検討

健診における高血圧の定義であるが、収縮期血圧が140 mmHg以上、あるいは拡張期血圧が90 mmHg以上、あるいは高血圧治療を開始した場合を、高血圧発症と定義した。従って、平成13年の時点にて、すでに上記の基準を満たしていた6,610人はこの検討から除外し、22,263人(男性14,153人、女性8,110人)を解析対象として、平成13年度の年齢、性別、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、FPG、HbA1c、中性脂肪、HDL-C、LDL-

C、ALT、 $\gamma$ -GTP、喫煙係数のうちから、平成18年における高血圧発症に独立して寄与する因子を、多変量解析を用いて探索した。

### B) 労災二次健診受診者に対する検討

次に、平成13年からの連続受診者1,474人(男性1,357人、女性117人)を対象とした。しかし、この対象となった集団はすでに職域健診にて、①肥満：男性腹囲85cm、女性腹囲90cmもしくはBMI  $\geq$  25kg/m<sup>2</sup>、②高血圧  $\geq$  130/85mmHg、③脂質異常症は、中性脂肪  $\geq$  150mg/dlもしくは、HDL-C  $<$  40mg/dl、LDL-C  $\geq$  120mg/dl、④糖代謝異常は、空腹時血糖  $\geq$  100mg/dlあるいはHbA1c  $\geq$  5.2%の基準値を全て満たした人である。そして、この労災二次検査におけるmaxIMTを検討する上で、対象として平成20年度に小出健診センターの人間ドックを受診し、脈波伝播速度を希望して受けられた受診者210人のmaxIMTと比較検討した。この労災二次健診受診者のmaxIMTに寄与する因子：年齢、性別、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、FPG、中性脂肪、HDL-C、LDL-C、LDL/HDL比、non-HDL(総コレステロール-HDL-C)、喫煙係数を、多変量解析を用いて検討した。

全ての解析は、JMP<sup>®</sup> 8.0.2 (SAS Institute Inc., NC)を用い、p値は5%未満をもって有意とした。

## 結 果

表1に、ロジステック解析によって求めた糖尿病発症に寄与する因子をまとめた。特に、空腹時血糖の軽度異常値(100 mg/dl  $\leq$ ,  $<$  126mg/dl)にあると5年後の糖尿病発症のオッズ比は7.6倍にも上り、HbA1cの軽度異常値(5.2%  $\leq$ ,  $<$  6.1%)であると12倍のオッズ比を示した。次に肥満(25kg/m<sup>2</sup>  $\leq$  BMI)は1.5倍、脂質異常症(150mg/dl  $\leq$  中性脂肪、HDL-C  $<$  40 mg/dl)は1.6倍、高ALT血症(31 IU/l  $\leq$ )は1.6倍、喫煙係数が400以上で1.5倍のオッズ比を示し、これらの因子は独立して糖尿病発症に関与していた。また、これらの独立して寄与している因子の糖尿病発症に対するカッ

表1 糖尿病発症に関わる因子(年齢と性別で補正, 判別適中率96.9%)

平成13年の 項目	点推定 値(β)	標準 誤差	P値 (Prob>Chi Sq)	Exp(β)	Exp(β)の 95.0%信頼区間	
					下限	上限
切片	-6.830	0.303	<0.05	0.001		
5.2≤A1c<6.1	2.450	0.097	<0.05	11.594	9.578	14.033
100≤FPG<126	2.024	0.108	<0.05	7.566	6.125	9.346
25≤BMI	0.418	0.089	<0.05	1.519	1.277	1.807
脂質異常症 (150≤TG, HDL-C<40)	0.506	0.089	<0.05	1.659	1.394	1.975
31≤ALT	0.456	0.091	<0.05	1.578	1.319	1.888
400≤喫煙係数	0.391	0.087	<0.05	1.478	1.245	1.754

FPG: 空腹時血糖、TG: 中性脂肪

トオフ値は、BMIは25kg/m<sup>2</sup>(Area under curve: AUC 0.66343)、ALTは32 IU/l (AUC: 0.65006)、FPGは102 mg/dl (AUC: 0.86604)、HbA1cは5.2% (AUC: 0.89593)、中性脂肪は117mg/dl (AUC: 0.66946)、喫煙係数は520本・年 (AUC: 0.55477)であった。

次に、表2に、高血圧発症に寄与する因子をまとめた。特に、その関与が大きかったのが糖尿病(126mg/dl ≤ 空腹時血糖, 6.1% ≤ A1c)であり、次に血圧の正常高値(130 mmHg ≤ 収縮期血圧 < 140 mmHg, 85 mmHg ≤ 拡張期血圧 < 90 mmHg)が関連していた。肥満(25kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI)、脂質異常症(150mg/dl ≤ 中性脂肪, HDL-C < 40mg/dl)、高LDL-C血症(160 mg/dl ≤ LDL-C)、400 ≤ 喫煙係数、高ALT血症(31 IU/l ≤ ALT)も独立して関与していた。

労災二次健診対象者のmaxIMTは、1.0 ± 0.4 mmで、人間ドック受診者のmaxIMT 0.7 ± 0.2mmに比べて有意に高値を示した(p < 0.05)。多変量解析によれば、労災二次健診対象の頸動脈におけるmaxIMTに強く関連していた因子(表3)

は、年齢が最も強く関与しており、次いでnon-HDL、喫煙係数、HDL-Cの順に独立して関与していた。

## 考 察

今回のROC解析で探索した糖尿病発症に関するカットオフ値は、特定健診の基準値であるHbA1c 5.2%、空腹時血糖100mg/dl、ALT 30 IU/ml、BMI 25 kg/m<sup>2</sup>にほぼ合致しており、この基準の妥当性を検証できた。さて、ALTが良く糖尿病発症を予見できる理由は、脂肪肝の関与が推定される。残念ながら、この平成13年においては腹囲測定をしておらず、この内臓脂肪との糖尿病の発症についての直接の検討できてはいないが、内臓脂肪の一つの表現型である脂肪肝は糖尿病発症に強く関連している事がわかった。

一方、高血圧の発症に関してはやはり糖尿病で有ることが大きな因子であった。実際には血圧測定は難しく、健診会場でも多くの白衣高血圧を示す患者がいる。その点、人間ドックは比較的落ち

表2 高血圧発症に関わる因子（年齢と性別で補正，判別適中率 78.8 %）

平成13年の 項目	点推定 値 (β)	標準 誤差	P値 (Prob>Chi Sq)	Exp(β)	Exp(β)の95.0% 信頼区間	
					下限	上限
切片	-3.935	0.131	<0.05	0.020		
糖尿病 (126≤FPG, 6.1≤A1c)	1.213	0.098	<0.05	3.365	2.776	4.079
25≤BMI	0.306	0.043	<0.05	1.358	1.249	1.477
脂質異常症 (150≤TG, HDL-C<40)	0.185	0.043	<0.05	1.203	1.107	1.308
160≤LDL	0.516	0.053	<0.05	1.676	1.512	1.858
400≤喫煙係数	0.102	0.042	<0.05	1.107	1.020	1.201
血圧正常高値 (130≤SBP, 85≤DBP)	1.133	0.041	<0.05	3.106	2.864	3.369
31≤ALT	0.213	0.045	<0.05	1.237	1.134	1.350

FPG: 空腹時血糖、TG: 中性脂肪、SBP: 収縮期血圧、DBP: 拡張期血圧

表3 最大内膜中膜複合体肥厚度（maxIMT）に強く関連する因子（自由度調節 R2 乗 = 0.145）

項目	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t )
性別	0.0414	0.0231	1.79	0.07
年齢	0.0154	0.0013	12.21	<0.05
収縮期血圧	0.0011	0.0007	1.59	0.11
HDL-C	-0.0051	0.0023	-2.18	<0.05
Non-HDL	0.0030	0.0010	3.13	<0.05
喫煙係数	0.0001	0.0000	2.63	<0.05

Non-HDL = 総コレステロール - HDL

着いた環境であるため，受診者が白衣高血圧を示す頻度が低いのではないかと推定されるが，いずれにしても，その一日だけの血圧で判断しているため，本来の受診者の血圧を反映していない可能性もある．例えば，糖尿病発症に関しての多変量

解析では判定適中率が 96.9 % という高い確率で糖尿病発症を予測できたが，高血圧では判定適中率が 78.8 % と少し低く，採用された危険因子だけでは説明できない要素が高血圧発症にあった．これは，やはり白衣高血圧などの関与による血圧測

定の不安定さや不確かさが要因であると思われる。

頸動脈エコーに関しては、最近はこの maxIMT を測定することが推奨されている。日本高血圧ガイドラインにおいても、1.0mm 以上の IMT の肥厚、もしくはプラークが存在すれば、それを臓器障害と見なし、例え血圧が 130/85mmHg 以上の正常高値であったとしても、薬物治療をすみやかに開始するべきとされている<sup>1)</sup>。以上から、その測定意義は高い。我々の maxIMT に関する検討では、BMI は独立して maxIMT には関与しておらず、HDL-C が低い人ほど、また non-HDL が高い人ほど maxIMT が厚く、脂質異常の強い関与が示唆された。この解析に供した集団は、すでにメタボリックシンドロームであることから、肥満が表面に出て来なかった可能性もある。しかし、maxIMT が厚くなるには当然長い歳月が必要で、高齢者ほど maxIMT は厚い。逆に、高齢者では肥満の程度が軽くなる。また、喫煙者ほど maxIMT が厚く、やはりヘビースモーカーではそれほど太れない人も混在している事を考慮すると、maxIMT が BMI と強く関連しなかった事も理解できる。

## 結 論

循環器疾患発症に強く結びつく糖尿病、高血圧の発症にはその軽度異常値の受診者により注意を払うべきである。また、肥満者における頸動脈プラークの進展には、リスクの重積が大きく関わっている事もわかった。比較的高齢で、タバコを吸っている人、運動不足による低 HDL-C 血症がある人に、動脈硬化の進行が認められる。糖尿病や高血圧発症並びに maxIMT に関しては、肥満の関与が最も強いものではなかったが、有意なものであった。実際に、全ての動脈硬化の危険因子が肥満に関わっている事も確かであり、肥満に対する生活習慣是正の指導は有意義なものと思われる。

## 参 考 文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧ガイドライン 2009, 日本高血圧学会, 東京, pp8-30, 2009.

## 4 肥満と呼吸器疾患

### — 睡眠時無呼吸症候群を中心に —

中山 秀章

新潟大学医歯学総合病院第二内科

### Obesity and Respiratory Disease

### — Focusing on sleep apnea syndrome —

Hideaki NAKAYAMA

*Niigata University Medical and Dental Hospital*

*Department of 2nd internal medicine*

Reprint requests to: Hideaki NAKAYAMA  
Division of Respiratory Medicine  
Niigata University Graduate School of  
Medical and Dental Sciences  
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科分野  
中山 秀章