
原 著

一般集団における動脈硬化危険因子の 集積の変化についての検討

岡 田 慎 輔

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻
器官制御医学講座循環器学分野
(主任：相澤義房教授)

Dynamics of Clustering of Atherosclerotic Risk Factors in the General Population

Shinsuke OKADA

*Division of Cardiology,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)*

要 旨

【背景】動脈硬化危険因子の集積に関し、その変化については未だ明らかでない。

【対象】1996年及び2001年に健康診断を受診した35,534名。

【方法】動脈硬化危険因子の集積は以下の5項目中3項目以上を満たすものとし、ここでのメタボリック症候群 (MetS) と定義した。1) body mass index (BMI) $\geq 25\text{kg/m}^2$, 2) 収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ 又は拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$, 3) 中性脂肪 (TG) $\geq 150\text{mg/dl}$, 4) HDL コレステロール $\leq 40\text{mg/dl}$, 空腹時血糖 (FBG) $\geq 100\text{mg/dl}$ 。1996年度に MetS と判定された例での5年後の変化を検討した。また MS の新規発症および改善にかかわる各項目の役割を Odd ratio として検討した。

【結果】初年度には MetS は全体の 4,911 名 (13.8%) に認められた。これらの MetS 群の 39.3% は 5 年後に MetS に該当せず改善を示した。一方、MetS の認められなかった 30,623 名のうち 9.32% に 5 年間の観察で新規発症が認められた。

MetS の項目と集積数は発症と改善に影響を与えていた。特に肥満は MetS の発症と改善にそれぞれ促進および阻害的に影響していた。集団では、これらの新規発症と改善の結果として、MetS の有病率は 5 年間で 13.8% から 16.4% に増加していた。

Reprint requests to: Shinsuke OKADA
Division of Cardiology
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Science
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循環器学分野
岡田 慎 輔

【結論】動脈硬化リスク因子集積からの改善は比較的多く認められるが、新規集積のためMetSは一定集団では増加し続けている。肥満はMetS発症の促進リスクになり、またMetSからの改善の阻害リスクになっており、その対策が重要である。

キーワード：動脈硬化危険因子，集積，改善，一般集団，メタボリックシンドローム

Abstract

Background: The dynamic aspects of clustering of atherosclerotic risk factors need to be clarified.

Subjects and Methods: The dynamic aspects of clustering of atherosclerotic risk factors were determined in 35,534 subjects who underwent a health examination in 1996 and 2001. Clustering of atherosclerotic risk factors was defined as those having 3 or more of the following items: 1) body mass index (BMI) ≥ 25 Kg/m², 2) blood pressure ≥ 130 mm Hg in systolic and/or ≥ 85 mmHg in diastolic, 3) triglycerides ≥ 150 mg/dL, 4) high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ≤ 40 mg/dL (men), ≤ 50 mg/dL (women), and 5) fasting blood glucose (FBG) ≥ 100 mg/dL.

Results: Clustering of atherosclerotic risk factors developed in 9.32 % among subjects who had no clustering at baseline, while 39.3 % of clustering of atherosclerotic risk factors at baseline study was reversed 5 years later. Each item of atherosclerotic risk factors was a risk for clustering of these factors and affected the reversal of clustering. As a result of dynamic changes of clustering, the prevalence of clustering increased from 13.8 % to 16.4 % in 5 years.

Conclusion: The reversal of clustering of the atherosclerotic risk factors was relatively common but, the prevalence of clustering was continued to increase because of new clustering. Each atherosclerotic risk factor affected the dynamic changes of clustering.

Key words: atherosclerotic risk factors, clustering, reversal, general population, metabolic syndrome

緒 言

対象と方法

肥満、高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常は動脈硬化危険因子であると共に、それらの集積がメタボリック症候群（MetS）と呼称されるようになった^{1)–5)}。これらの危険因子の集積は糖尿病⁶⁾や腎障害⁷⁾、心血管疾患発症に関連しており、結果、死亡率も増加する^{8)–11)}。この発症率の増加は、危険因子を有さない場合よりも頻度が高い¹²⁾。MetSに関しては病因や有病率等多くの検討がなされているが、その経年的変化については十分な検討はなされていない。我々は以前に、新潟県の一般集団におけるMetSの有病率、新規発症率について報告したが¹³⁾、今回、危険因子集積、Metsの経年的変化を中心にさらに検討した。

本検討は、新潟成人病予防協会にて20歳以上を対象に施行された健康診断記録（身体検査、血液検査、胸部X線、12誘導心電図）のデータに基づいて行った¹²⁾¹³⁾。対象は1996年及び2001年の両年に受診した35,534人とした。

MetSにおいては、内臓脂肪組織の関与が重要視されており¹⁴⁾¹⁵⁾、最近のMetSの判定には腹囲測定が診断に必須である⁴⁾。しかし今回対象とした健診データには腹囲のデータがないため、BMI（体重（Kg）÷身長（m）の2乗）で代用し、日本肥満学会の基準に準拠し、BMI ≥ 25 kg/m²を“BMI上昇”と定義した^{16)–18)}。

MetSの判定は、以下の5項目中3項目を満たす

表1 患者背景

	All subjects (n=35,534)	Without MetS n=30,623	With MetS n=4,911
Male (%)	32.1	32.2	32.1
Age (years)	59.4±10.0	59.1±10.0	61.7±9.0*
BMI(kg/m ²)	22.8±2.9	22.4±2.6	25.7±2.8*
Blood pressure (mmHg)			
systolic	128.7±17.3	126.9±16.9	140.5±14.9*
diastolic	77.4±10.7	76.4±10.5	83.3±9.8*
HDL cholesterol (mg/dl)			
Men	60.4±15.2	62.3±5.5	49.9±13.8*
Women	64.9±14.6	66.6±14.5	51.5±13.0*
Triglyceride(mg/dl)	100.8±65.8	90.1±48.0	167.7±108.6*
Fasting glucose(mg/dl)	93.2±14.0	91.7±12.1	102.9±19.7*
HbA1c(%)	5.13±1.01	5.07±0.97	5.43±1.11*

*:P<0.001

BMI: body mass index. HDL cholesterol: high density lipoprotein cholesterol.

FBG: fasting blood glucose.

す場合とした。

1) BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$, 2) 収縮期血圧 (SBP) $\geq 130\text{mmHg}$ もしくは拡張期血圧 (DBP) $\geq 85\text{mmHg}$, 3) 中性脂肪 (TG) $\geq 150\text{mg/dl}$, 4) HDL コレステロール $\leq 40\text{mg/dl}$ (男性), $\leq 50\text{mg/dl}$ (女性), 5) 空腹時血糖 (FBG) $\geq 100\text{mg/dl}$.

高血圧, 糖尿病, 高TG血症の治療を受けている場合は基準を満たすものとして検討した。ベースラインの1996年と5年後で, 各々の危険因子集積の有無と変化を検討し, MetSの動的変化を評価した。またMetSの動的変化に及ぼす各危険因子項目の意義もCox比例ハザードモデルからオッズ比で検討した。

数値は平均±標準偏差値で表した。統計的解析は, SPSS version12.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill)にて, 各危険因子が集積数の変化に及ぼす影響をCox比例ハザードモデルを用いて解析した。他,

連続変数に対してt検定を, 離散変数解析にはカイ2乗検定を用いた。p<0.05を統計的有意とした。

結 果

1) 初期像: ベースラインにおける対象者の初期像を表1に示す。平均年齢は59.4±10.0歳で男性は32.1%であった。各危険因子の頻度はBMI上昇; 20.6%, 血圧上昇; 53.1%, HDLコレステロール低下; 12.6%, TG上昇18.7%, FBG上昇21.1%であった。高血圧は20%で見られ, 14.0%が治療を受けていた。糖尿病は12%で2.4%が治療中であった。MetS群は4,911人(13.8%)で, 非MetSに比し高齢(p<0.001), BMI, 血圧, TG, FBG高値及びHDL低値の傾向にあった(表1)。またMetS群は40歳以上で男性に多かった。1996年から5年の経過で, 各年代

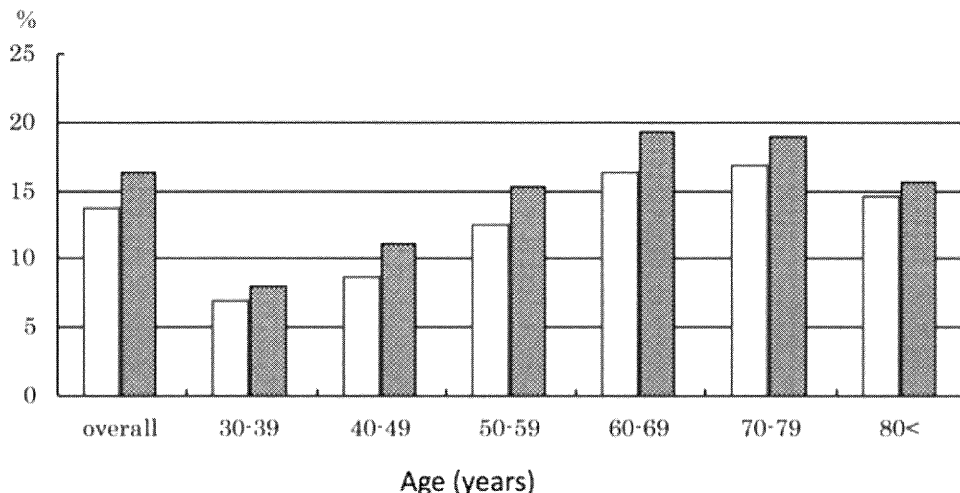


図1 各年代におけるリスク因子を3以上有する群

30-70歳代において、リスク因子を3以上有する群は年齢と共に増加する。各年代とも5年間で増加を認め、高齢群ほど増加が顕著な傾向にある。全体では13.8%から16.4%に増加した。20歳代は例数が少なく省略。白：1996年、網掛け：2001年

でMetSの増加が見られた(図1)。全体として、集積群は5年間で13.8%から16.4%に上昇した。

2) 新規発症率：これは既報の通りで¹³⁾、5年の観察期間中、新たにMetSとされたものは30,623人中2,853人(9.32%)であった(発症率1.86%/年)。年齢(p<0.001)、女性(p<0.034)が新規集積のリスク因子であり、女性では年齢との相関を示した。

また、リスク因子のなかった群に比し、1または2つと、有している項目数が増えると、MetSの新規発症率が高く、とりわけ、肥満(BMI \geq 25kg/m²)がある場合にその傾向が強かった。さらに、1つの因子(4.55)より2つの因子(18.90)を有していた群でハザード比が高かった。

3) Metsの改善：ベースラインでMetSと判定された4,911人のうち、39.4%が5年後に非集積群へと改善を示した。各リスク因子の基準値内への改善率は、BMI；41.0%、血圧；30.4%、

TG；65.2%、FBG；37.1%、HDL；73.1%であった。男性でその傾向が強かったが(オッズ比=1.31)、年齢との相関は見られなかった(図2)。MetSと判定されそのリスク因子が3, 4, 5と増加するとMetSと判定されなくなる率(改善率)は、44.8%、26.0%、12.8%と低値となった。また3項目中に肥満項目があると、改善率は低下し改善に対する阻害因子となった(表2)。

考 察

我々は既報において、新潟県の一般集団でのMetSの新規発症率は5年間で9.32%であり、また、BMIがMetS発症に強い影響を及ぼすと報告した¹³⁾。今回5年間のMetSの有病率は13.8%から16.4%に増加し、その内容は新規発症率のみならず、MetSからの改善例をも含むことを明らかにした(図3)。

実際にMetSからの改善は約40%に認められた。この様なMetSからの回復について検討した

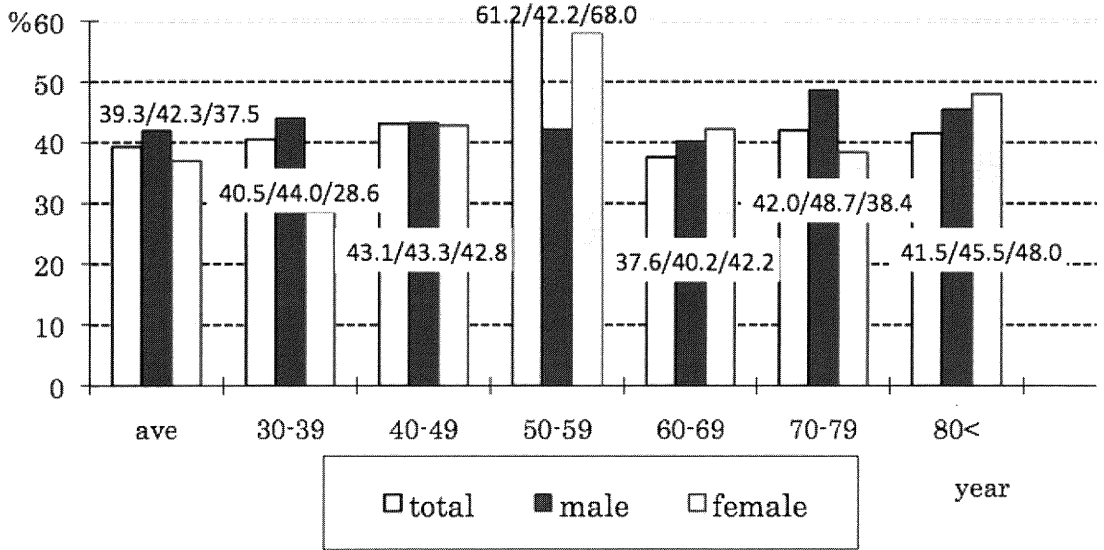


図2 各年代におけるMets(リスク因子 ≥ 3)の改善率
改善率は男性で高い(ハザード比1.31)が年齢との相関は明らかでない。
20歳代は例数が少なく省略。

表2 5年間ににおけるリスク因子集積改善の多変量解析

Risk Factor	HR (95% CI)	P value
BMI	0.28(0.23-0.32)	<0.001
Blood pressure	0.41(0.33-0.52)	<0.001
Low HDL	0.52(0.44-0.60)	<0.001
High TG	0.48(0.41-0.57)	<0.001
High FBG	0.42(0.35-0.49)	<0.001

HR:ハザード比.

研究はほとんどない。

Framingham study では1,473人中、282人が平均2.9年の観察期間でMetSに発症(6.60%/年)したと報告²⁰⁾、また別の研究では、高血圧患者184人中75人(41%)が4年間で新たにMetSが発症し、新規発症例では心血管疾患も増加したと報告²¹⁾している。

これらの2つの研究でのMetSの発症率は、今

回の検討に比しかなり高率である。理由として、1つには本研究では腹囲の代用としてBMIを用いている事も考えられるが、人種や食習慣の相違が大きいものと推察される⁴⁾⁵⁾。

一方、当初リスク因子が集積していたMetSが経年的にどの位改善するかの報告はない。本研究では、MetSと判定された約40%が5年後に改善した。

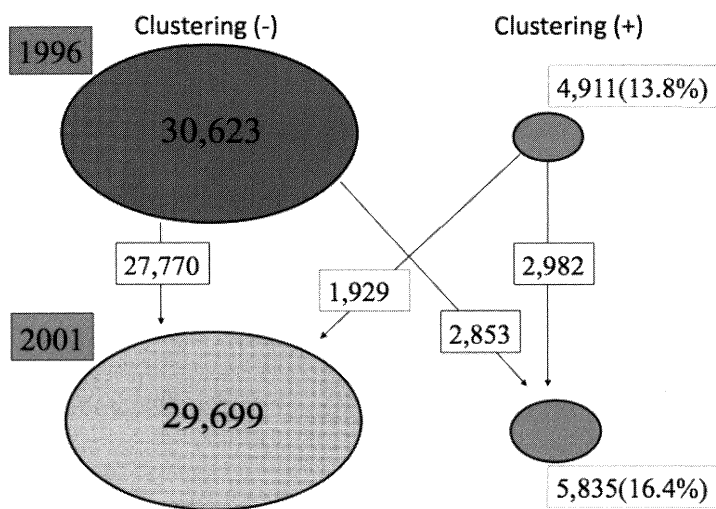


図3 一般集団におけるリスク因子集積 (≥ 3) 群の変化
集積群は5年間で13.8%から16.4%に増加した。うち、新規集積群は2,853/30,623 (9.32%)、改善群は1,929/4,911 (39.3%)であった。

検診におけるMetSの改善の理由としては、健康診断で異常が指摘されたため、自己管理もしくは内服治療を開始し正常に復した可能性が挙げられる。他に、測定誤差なども想定できるが、例えば男女間で改善率に差が生じた事からは、これら一様な測定誤差によるものとは考えにくい。

本検討では、肥満 ($\text{BMI} \geq 25\text{Kg/m}^2$) が他の因子に比較しリスク因子の集積に強く関与、そしてMetSからの改善も抑制する事が示された。これは肥満、おそらく内臓脂肪組織が、動脈硬化リスク因子の集積、ひいてはMetSの発症に影響を及ぼす事を示唆している。これはFoxらによる内臓脂肪組織及び皮下脂肪組織がMetS発症と関連するという報告と合致する²³⁾。しかしFoxらは、特に内臓脂肪組織の影響が強い事を示しており、腹囲による再検診も望まれる。

本検討はBMIを用いており、一部で内臓肥満を見落としている可能性は否定できない。しかし、今回のMetSの定義を用いたこれまでの検討で、ここで定義されたMetSが、心房細動²⁴⁾や慢性

腎臓病²⁵⁾の新規発症のリスクになることも既に報告しており、BMIを用いた方法も有用であると考えられた。

MetSからの改善という現象は、運動や食事、内服治療等積極的な介入による可能性があるが、集団検診では異常を告知せず自然歴をみることは不可能であるし、本来の目的ではない。5年間でMetSは約40%改善するにもかかわらず、新規発症のため、MetSの有病率は経年的に増加していくと言える(図3)。

結 論

動脈硬化リスク因子集積からの改善は比較的多く認められるが、新規集積のためMetSは一定集団では増加し続けている。MetSの項目の中で、肥満は発症の促進リスクになり、またMetSからの改善の阻害リスクになっており、その対策が重要であると考えられた。

参考文献

- 1) 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* 285: 2486 - 2497, 2001.
- 2) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA and Costa F: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735 - 2752, 2005.
- 3) Committee for the establishment of the definition and diagnostic criteria of the metabolic syndrome in Japan. Metabolic syndrome - definition and diagnostic criteria in Japan. *J Jpn Soc Intern Med* 94: 749 - 809, 2005 (in Japanese).
- 4) Japan Atherosclerosis Society, Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis; Metabolic Syndrome. Japan Atherosclerosis Society guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb* 16 Suppl: 26 - 30, 2009.
- 5) Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA and Silson PW: American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 9: 237 - 252, 2003.
- 6) Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MC, Haffner SM and San Antonio Heart Study: The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 26: 3153 - 3159, 2003.
- 7) Kurella M, Lo JC and Chertow GM: Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16: 2134 - 2140, 2005.
- 8) Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): National Cholesterol Education Program (NCEP)-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES participants aged 50 years and older. *Diabetes* 52: 1210 - 1214, 2003.
- 9) Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J and Salonen JT: The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288: 2709 - 2716, 2002.
- 10) Ford ES: The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 173: 309 - 314, 2004.
- 11) Ninomiya JK, L'Italiani G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A and Chen RS: Association of the metabolic syndrome with a history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 109: 42 - 46, 2004.
- 12) Aizawa Y, Watanabe H, Ramadan NM, Usuda Y, Watanabe T and Sasaki S: Clustering trend of components of metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 14: 117 - 118, 2007.
- 13) Suzuki A, Kosuge K, Hanyu O, Watanabe H, Watanabe T, Usuda Y and Sasaki S: Five Year Study of Cardiovascular Risk Factors in Japanese People: implications concerning new onset of metabolic syndrome. *Intern Med* 49: 1 - 6, 2010.
- 14) Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ and Bouter LM: Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 97: 996 - 1001, 1998.
- 15) Matsuzawa Y: Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. Review. *Diabetes Metab Rev* 13: 3 - 13, 1997.
- 16) Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y and Yamada N: Obesity and type II diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361: 85, 2003.

- 17) Examination Committee of Criteria for "Obesity Disease" in Japan, Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for "obesity disease" in Japan. *Circ J* 66: 987 - 992, 2002.
- 18) Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J and Zimmet P: Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26: 3160 - 3167, 2003.
- 19) Lim HS, Lip GY, Beevers DG and Blann AD: Factors predicting the development of metabolic syndrome and type II diabetes against a background of hypertension. *Eur J Clin Invest* 35: 324 - 329, 2005.
- 20) Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Lanier KL, Jacques PF, Fox CS, Meigs JB, Levy D, Larson MG, Selhub J, D'Agostino RB Sr, Wang TJ and Vasan RS: Multimarker approach to evaluate the incidence of metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. *Circulation* 116: 984 - 992, 2007.
- 21) Ford ES, Giles WH and Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287: 356 - 359, 2002.
- 22) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K and Tarui S: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 36: 54 - 59, 1987.
- 23) Fox CS, Massaro JM, Hoffman U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr and O'Donnell CJ: Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments. Association with metabolic risk factors in the Framingham Study. *Circulation* 116: 39 - 48, 2007.
- 24) Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S and Aizawa Y: Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata Preventive Medicine Study. *Circulation* 117:1255 - 1260, 2008.
- 25) Watanabe H, Obata H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K and Aizawa Y: Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease: the Niigata preventive medicine study. *Diabetes Metab Res Rev* 26: 26 - 32, 2009.

(平成 22 年 6 月 30 日受付)