

総説

職域集団で探るメタボリックシンドローム対策

豊嶋英明*1

I. はじめに

厚生労働省が実施した平成15年の国民健康・栄養調査結果によるとBody Mass Index(BMI)が25以上として定義された肥満者の割合は、日本人成人男性で27.8%、女性で22.2%であった¹⁾。国民栄養調査は終戦直後の国民の栄養状態の把握のために開始されたが、昭和25年以後、国民の平均BMIは若年の女性を除いて増加を続けている²⁾。終戦後の栄養不足解消との観点からは好ましいことであったが、近年ではエネルギー摂取過剰がもたらす健康障害が問題視されるようになり、これは地域住民のみならず、産業の担い手である職域の人々においても同様である³⁾。

当教室では、職域の定期健康診断結果を健康管理に有効活用し、生活習慣と循環器疾患の発病を繋ぐメカニズムの解明と予防手段の開発を目指して1997年に発足した。第41回日本循環器病予防学会の会長講演の機会に、現在までにこの集団のデータ解析から得られた、肥満とメタボリックシンドローム発現の機序とそれらの予防に関する知見を紹介させて頂く。

II. 愛知職域コホート研究の概要^{4,5)}

愛知県の自治体職員(40歳以上の男性7,046名、女性1,514名)、A社の男性従業員(35歳以上、3,082名)の合計11,642名を第一次追跡予定対象者として1997年に設定し、生活習慣、既往歴等のベースライン調査、健診成績のデータベース化、血清保存をInformed Consent(IC:説明後の書面による同意)を得た者について行った(図

1)。2002年にも自治体職員(35歳以上の男女10,759名)のみからなる第二次コホートを設定し、第一次と同様のベースライン調査に加え、より詳細な生活習慣アンケート(栄養摂取、身体活動、職業性ストレス)を実施するとともに、保存血清からアディポサイトカインや炎症マーカー等を測定した。いずれのコホートデータも毎年の健診成績とリンクすると共に、2年ごとに心血管系標的臓器疾患、高血圧、糖尿病、高脂血症についての発症状況を本人へのアンケートと医療機関の記録との照合により把握している。本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

研究参加への同意状況を自治体職員について集計した結果を表1に示した。ICは生活習慣アンケート、健診成績利用、血液の保存・利用、病歴アンケートの各々について得るようにした。同意率は1997年には項目により回収率中の81%-93%に亘り、全項目に同意した者は79%であったが、2002年にはIC自体の回収率も低下した上、同意率がいずれの項目でも低下し、全項目への同意者は67%であった。同意率の低下は、この間に生じた日本各地での遺伝子研究での同意取得方法の不備にまつわる報道記事により、個人情報に対する個人の意識の変化が起きたことが関

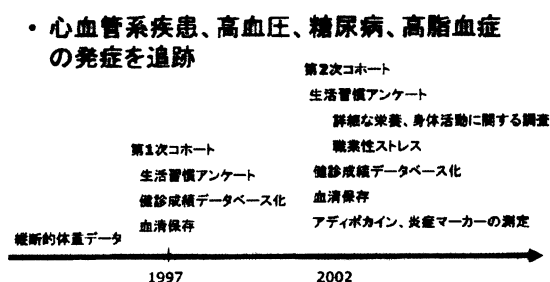


図1 愛知職域職域コホート研究の流れ図

*1 名古屋大学大学院医学系研究科公衆衛生学/医学ネットワーク管理学分野
(〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65)

受付・受理日 2006年12月27日

表1 研究参加への同意の状況：公務員集団における informed consent 取得率

	1997年	2002年
対象者数	8,560(40歳以上)	10,759(35歳以上)
IC回収率	87%	74%
同意率(対回収者割合)		
生活習慣アンケート	93%	88%
健診成績利用	89%	75%
血液保存・利用	81%	69%
病歴アンケート	—	87%
全項目への同意者	5,876	5,030
回収者中の割合	79%	67%

係したのかも知れない。

Ⅲ. メタボリックシンドロームの疫学統計

1) 有病者割合

糖尿病、高脂血症、高血圧各々の研究から、各々の発生には肥満が関与することが既に知られていたが、同一個人内にこれらが集積しやすいこと、或いはこれらの共通要因として内臓脂肪の蓄積者が多いことなどが知られるに伴い、これらが集積した状態に対して「代謝性 syndrome X」、「死の四重奏」、「内臓脂肪症候群」、「インスリン抵抗性症候群」、「Multiple Risk Factor Syndrome」などの呼称が提唱された。1999年にWHOがこれを Metabolic syndrome(MS) と称して、その working definition⁶⁾ を発表し、2001年に米国の National Cholesterol Education Program(NCEP) が Adult Treatment Panel の第3報(ATP III)⁷⁾ においてMSとして新たな定義を提唱した。現在この呼称が国際的に使われている。日本でも2005年に日本内科学会を含む8学会合同のMSの定義と診断基準⁸⁾ が発表された。同年の International Diabetes Federation の報告⁹⁾ も含め、名称こそ国際的に統一されたのに対し、定義は微妙に異なっている。そこで、NCEP-ATP III と日本の各定義に沿った場合、どの頻度の違いが生ずるかを検討した。なお、いずれの定義も内臓脂肪蓄積の指標としてウェスト周囲径を採用しているが、我々の研究では現時点までそれが得られていないため、便宜上BMI値で代用し、基準値を25kg/m²とした。

2002年の定期健診成績でがんと心血管疾患の既往がない35-66歳の男性2,857名のうち、NCEP-ATP IIIの定義に従い、腹部肥満、高TG血症、

低HDLC血症、血圧高値、空腹時血糖高値のうち、いずれか3個以上有する状態と定義したMSは15.1%であったのに対し、日本の定義に従い内臓脂肪蓄積(腹部肥満)があり、かつ高TG血症または低HDLC血症の少なくともいずれか、血圧高値、空腹時血糖高値の3条件のうち2つ以上を合併するとしたMSは11.2%と低率であった。NCEP-ATP IIIの定義によるMS中、腹部肥満を伴わないため日本の定義のMSから省かれる例は26%を占めた。MSの成因から見た腹部肥満の重要性とは別に、健康対策上はどちらの定義が実際的かとの観点からの判断は標的臓器疾患の発病状況に依存すると考えられるため、今後の追跡結果に俟たなければならない。

なお、本コホートにおいて1997年から2000年までの追跡で得られた心事故19例と、性・年齢が一致する3倍の対照55例との症例対照比較では、単独で最も高い死亡のオッズ比(4.76)を示した低HDLC血症に比べ、いずれか2個以上ある場合のオッズ比は17.8であった⁴⁾。

2) 家族歴との関係

35-66歳の計5,010名の男女公務員(男性3,980名、女性1,030名)において、2002年の自記式アンケートで聞き取った高血圧、糖尿病、高脂血症に関する両親の病歴を、「両親とも罹患無し」、「父のみ罹患あり」、「母のみ罹患あり」、「両親とも罹患あり」の4群に分類し、本人の罹患集積、即ち、上記3疾患のうち2つ以上を持つ状況、との関連性を検討した¹⁰⁾。両親とも病歴がない群を基準とした場合、合計病歴数が1個、2個、3個以上群における本人の罹患集積のオッズ比は、性、年齢、BMI、飲酒・喫煙状況を調整した上で、それぞれ1.25、1.46(いずれもP<0.05)、1.41と高く、オッズ比の増加傾向は有意(Trend P<0.001)であった。父母別に検討すると、父の病歴数との関連は有意ではなかったのに対し、母の病歴数とは有意な関連性を示した(図2)。以上から、MSの発現要因に、母と共通した生活要因やミトコンドリア遺伝子の関与が示唆されると同時に、その予防には家族歴は重要な情報であり、特に母の病歴に注意を払うことの大切さが示唆された。

Ⅳ. MSの病態と成因

1) 低炎症状態、インスリン抵抗性との関連
粥状硬化、特にその初期病変は動脈内膜での炎

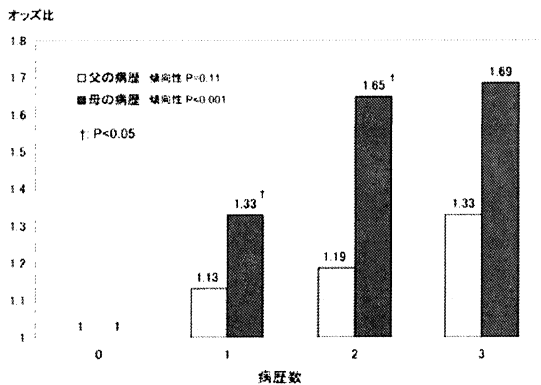


図2 父母別の病歴数から見た罹患集積のオッズ比 (文献¹⁰⁾より改変、引用)

罹患集積：血圧高値、血糖高値、脂質代謝異常症の3疾患中2つ以上を満たす場合。オッズ比は性、年齢、喫煙状況、飲酒頻度、運動習慣を調整した値。

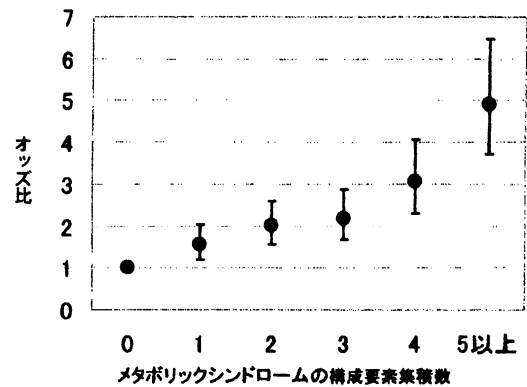


図3 メタボリックシンドロームの構成要素集積と低炎症状態の関連 (文献¹²⁾より改変、引用)

3,692名(34-69歳)の男性において、メタボリックシンドロームの構成要素の集積数が増えるに伴い、低炎症状態(1.0>CRP \geq 0.11mg/dl)の出現比率が増加した。縦棒はオッズ比の95%信頼区間。

症を伴うので¹¹⁾、炎症のマーカーであるCRP値が1.0mg/dl未満かつ0.11mg/dl以上である場合を低炎症状態と定義し、MS構成要素に高LDLC、高TC、高尿酸血症、高インスリン血症を加えた計9種類の発生要因との関連性を3,692名(34-69歳)の男性について検討した¹²⁾。TCを除く全ての要因がCRP値に対して肥満及び高インスリン血症とは独立した有意な関連性を示したが、肥満の関与が最も強かった(オッズ比と95%信頼区間:1.91(1.49-2.44))。またこれら要因の集積数が1個から5個以上へと増えるに従い、低炎症状態出現のオッズ比は有意に増加した(図3)。

なお、末梢血液中の正常域白血球数(10,000個/ μ l以下)と上記要因との関連性を3,594名の男性で重回帰分析により検討した結果、MS要因のBMI、収縮期血圧、HDL-C、TG、血糖の異常はいずれも単独でのみならず、集積数の増加が有意な関連性を示した。なおインスリン濃度は要因の集積と共に増加したが、CRPと異なり白血球数とは関連しなかった¹³⁾。

インスリン抵抗性はMS成因上の基本的要因と考えられているので、この点に関する分析を行った。2002年に高血糖、高血圧、高TG、低HDL-Cの一つもない者、一個、二個、三個以上を持つ者を、年齢階級を一致させて同数ずつ無作為に選び(計572人)インスリン濃度を比較した。その結果、集積個数の増加に伴いBMIとインスリン濃度の平均値は増加したが、BMI値の違いを補正してもインスリン値は有意に増加した¹⁴⁾。次いで、1997年でこれら要因が全くなく、かつインスリン濃度を

測定し得た762名について、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR指数を求め、同指数の4分位群間で3年後のMS発生状況を比較した。年齢、BMI、喫煙、飲酒、身体活動状況の違いを補正してもHOMA-IR値が最も低い第1四分位群に比べて第3、第4分位群のMS発現オッズ比(95%CI)はそれぞれ5.06(1.34-18.60)、4.98(1.29-19.31)と有意に1.0より高く、四分位値増加に伴うオッズ比増加の傾向も有意であり^{15,16)}、インスリン抵抗性は将来のMS発現と関連した。ところで、第3四分位群のHOMA-IR値(0.3-1.20)は異常とみなされる境界値より低かったにも拘わらず、3年後のMS発現と関連したことから、内臓脂肪蓄積などここで考慮されなかった要因の関与、あるいは正常域内であってもインスリン感受性の相対的低下の持つ重要性が示唆される。

2) アディポサイトカインとの関連

脂肪組織は従来、単なるエネルギーの備蓄倉庫と考えられていたが、近年の研究により、様々な生理活性物質を分泌する役割があることが明らかにされてきた¹⁷⁾。アディポサイトカインと総称されるこれら物質の中には、Tumor necrosis factor(TNF)- α 、Interleukin(IL)-6、Plasminogen activator inhibitor(PAI)-1など動脈硬化に促進的に作用する物質や、アディポネクチン、レプチンなど抗炎症性或いは抗肥満を介して、防御的に作用すると考えられる物質の存在が知られている。従来、炎症マーカーとして認識されていたCRPも、近年、動脈硬化への起因性が注目されている¹⁸⁾。

レプチンは食欲減弱作用、熱産生作用、交感

神経系賦活作用が知られているが、40-59歳の男(1,082名)、女(200名)において、年齢、BMI、身体活動量、喫煙、飲酒の違いを調整した上でも、四分位値の増加と共に白血球数の増加と有意に関連した。レプチン自体に白血球の増加を介した催炎症性の作用と共に、血管新生に関与するCD34陽性幹細胞にはレプチンreceptorがあることから¹⁹⁾、増殖した脂肪への血管分布の促進作用の表れとも考えられる現象である²⁰⁾。

2002年の健診で循環器系の標的臓器疾患、がんの既往がない2,347名において、CRP値は共存するMSの構成要素数が1個、2個、3-5個と増えるに伴い増加したが、アディポネクチン値5 $\mu\text{g/ml}$ を境として2群に分けてこの関係を見たところ、構成要素数に拘わらず低値群は高値群に比べてCRP値が高く、MSを診断する上で重要な追加情報となる可能性が示された²¹⁾。この対象者中、MSの構成要素を一つも持たない714名について、アディポネクチン濃度4分位群間でCRP濃度を比較した。CRP濃度に対しアディポネクチン濃度は負の相関をしたが、他のMS構成要素、並びにインスリン抵抗性を同時に考慮した場合、それらに比べて最も強い関連性を示した。従って、アディポネクチンの低下は低炎症状態の初期に絡んでいと推測された²²⁾。続いて上記のうち、TNF- α 、IL-6、CRPも測定された624名について、ATP-III、IDF、日本合同8学会の各々の定義によるMSとこれらの関連性を検討した²³⁾。その結果、アディポネクチン低下はMSの全ての構成要因悪化と有意に関連したが、CRP上昇は肥満と高TGのみ、TNF- α は高TGとのみ、IL-6の上昇は肥満とのみ関連した。MS構成要素数の増加と共にアディポネクチンとCRPの濃度はそれぞれ有意に低下及び増加したが、これら4物質によるロジスティック重回帰においてMSに対し3種類の催炎症性アディポサイトカイン

に比べて、抗炎症性のアディポネクチンが最も強い関連性を示した(表2)。以上からもアディポネクチンの低いことがMS、或いは低炎症状態と関連していること、及び抗炎症性サイトカインの上昇を来す生活習慣の解明の重要性が示唆された。

V. MSと長期体重変動との関係

Dietの繰り返しによるweight cyclingや、様々な原因による体重変動と循環器系疾患死亡率との正の関連性が報告されている²⁴⁾。その機構解明を目指して20歳以後20~40年に亘る長期の体重変動とインスリン濃度、MS発現、CRP値等との関連性を検討した^{25, 26, 27)}。そのために、40-59歳のA社男性従業員について、健診データから20歳、25歳、30歳の各年齢と、1992年(35-54歳)と1997年(40-59歳)の5時点の体重を得、それらから20-39年間における体重変動を求めた。体重変動の指標として、体重と年齢の回帰直線を基準とした場合の体重の標準偏差であるRoot Mean Square Error(RMSE)を個人ごとに求めた。

1,932名の分析で、RMSEの四分位群間においてインスリン濃度は、20歳時と現在のBMI値、体重増加の勾配、喫煙、飲酒、運動量の違いを補正しても有意差があり、体重変動が増加するに伴いインスリン濃度は有意に増加した(ANCOVAによる群間差、trendとも $p < 0.05$)²⁵⁾。BMI値で2群に分けて同様な検討をした結果、インスリン値はBMI値25未満群では体重変動の増加と共に3.9 $\mu\text{U/ml}$ から4.3 $\mu\text{U/ml}$ まで有意に増加したが、BMI値25以上の群では有意な増加を示さなかった(図4)。

40歳代の637名について体重増加の勾配と体重変動各々の四分位群とCRP濃度との関連を見たところ、低炎症状態にある者の占める割合は、年齢、喫煙、脳卒中・心筋梗塞・糖尿病・喘息の既往歴、

表2 TNF- α 、IL-6、CRP、アディポネクチンとメタボリックシンドロームとの関連性の強さの比較：ロジスティック重回帰分析結果(文献²³⁾より改変、引用)

	オッズ比(95%信頼区間):1標準偏差増加の効果			
	モデル1	P	モデル2	P
TNF- α	1.27(1.00-1.60)	0.04	1.25(0.94-1.67)	0.12
IL-6	1.12(0.89-1.42)	0.34	0.87(0.63-1.19)	0.37
CRP	1.49(1.19-1.87)	0.001	1.33(1.02-1.74)	0.03
Adiponectin	2.03(1.55-2.66)	<0.001	1.90(1.44-2.51)	<0.001

モデル1は年齢、喫煙状況と各マーカーを、モデル2は年齢、喫煙と全マーカーをそれぞれ同時に説明変動に投入したロジスティック重回帰分析

現在のBMIで補正しても、上記四分位値のいずれについても上昇に伴い有意に増加した²⁹⁾。BMI値で2群に分けた場合、体重増加勾配との関連は肥満群においてのみ、逆に体重変動との関連は非肥満群でのみ有意であった。

体重変動とATPIIIに準じたMS各因子(血圧高値、高TG血症、低HDL血症、高血糖、腹部肥満(BMI値 $\geq 25\text{kg/m}^2$ で代用))、及びいずれか3個以上の集積と定義したMSとの関連も検討した。体重変動四分位群間で比較すると、変動の増加につれて高TG血症、高血糖、肥満者の割合、並びにMS有病者割合は有意に増加した。この関連性を肥満の有無で分けて見た結果、前の検討と同様非肥満群においてのみ認められた²⁷⁾。

これらの結果は、現在肥満ではなくとも過去20-40年の体重変動が大きいとインスリン値の増加、MS、低炎症状態がもたらされることを示しており、これが循環器系疾患死亡率の上昇をもたらすと推測された。運動不足の生活では、体重減少は脂肪と筋肉の減少により、増加は主に脂肪の蓄積によることが考えられる。動脈硬化の予防には若年時からの運動習慣を伴う体重維持が重要と言える。

VI. 食習慣、ストレスと肥満との関連と対策

1) 食べる速さと肥満との関連

従来、「速食い」は肥満をもたらす要因とみなされているが²⁸⁾、多くは肥満者、糖尿病、高脂血症者と対照者との比較結果であり健常成人における

観察成績は乏しい^{29,30)}。公務員集団(男性3,737名、女性1,005名)の2002年のデータについて、日常の食べる速さとBMIとの関連性を検討した³¹⁾。「食べる速さ」は最近1ヶ月間の食習慣に関するアンケートにおいて、「かなり速い」、「やや速い」、「ふつう」、「やや遅い」、「遅い」の5選択肢から選ばせた回答による。エネルギー摂取量は同時に実施したBDHQ(簡易食習慣アンケート)³²⁾により求め、現在のBMIは健診時の身体計測値から、20歳時のそれは申告値体重と現在の身長とから求めた。現在のBMI(図5)、20歳時のBMI、20歳から現在までのBMI変化量のいずれも、食べる速さが速くなるに伴い増加し、その傾向は男女いずれも有意であった。また男性では食べる速さが速いほど摂取エネルギー量は有意に多かったため、このことが速食いでの肥満形成に関係すると考えられた。一方、BMIとその変化は、エネルギー摂取量を調整しても認められたことから、速く食べることで自体に肥満をもたらす作用があると考えられた。ブドウ糖液を5~10分で飲み干したヒトは3.5時間かけて飲み終えたヒトに比べ、血糖曲線下面積に差はなかったが、インスリン濃度の増加が認められたとの実験成績³³⁾に照らすと、速食いは高いインスリン濃度に曝されることが、肥満をもたらしている可能性がある。なお、20歳代半ばの申告値体重の妥当性は健診成績の得られたA社従業員で検証してある³⁴⁾。更に、20歳までに伸長の止まる身長も食べる速さと関係したことから、速く食べる習慣は子供時代に形成された可能性がある。

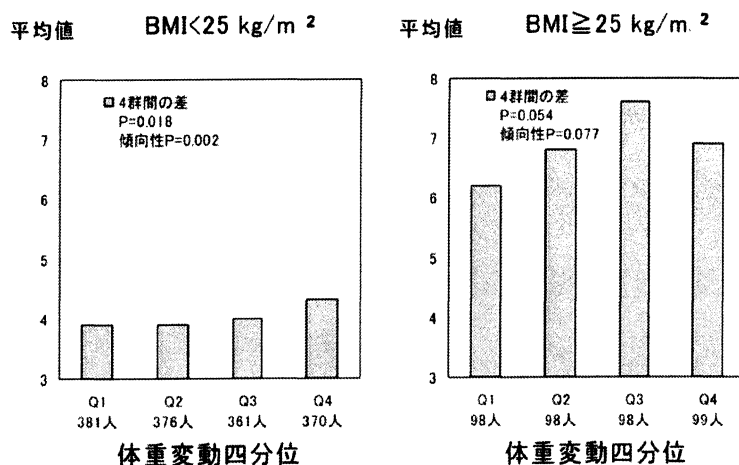


図4 肥満度別に見た体重変動(RMSE値)とインスリン濃度との関係(文献²⁵⁾より改変、引用)

40-59歳の男性1,932名での分析結果。BMI<25の群(左側)では体重変動が大きくなるにつれインスリン濃度平均値は増加したが、BMI ≥ 25 の群では有意な関連はなかった。

子供時代における生活習慣の重要性が示唆される。

2) 自覚的ストレスとBMI変化量との関係

ヒトにおいてKarasekモデルに基づくストレス要因と肥満について検討した報告の多くは直接的関連性について否定的であるが³⁵⁾、関連性を認めた報告もある³⁶⁾。この不一致に関して、General effect modelで説明されうる動物と異なり、ヒトでは個人間の要因差が大きく影響し(Individual difference model)、例えば、肥満男性(BMI > 27kg/m²)においてはjob strainがその後の体重増加に、逆にやせの男性(BMI < 22kg/m²)ではその後の体重減少を予測した³⁷⁾、或いは、女性は男性に比べて、肥満者は非肥満者に比べて慢性ストレス下で過食に陥りやすいといった観察結果がある³⁸⁾。職業性ストレスへの曝露を4年ごとに調査し、曝露回数が多いほどMSの発症率が高かった追跡研究結果が最近英国から報告されたが³⁹⁾、わが国からも職場ストレスが食習慣の変化を介して間接的に体重を増加したことを示唆する結果が報告されている⁴⁰⁾。

5年間のストレス暴露状況と食習慣各々の違いがその間のBMIの変化量に及ぼす影響について検討するため、1997年と2002年の両年で、ストレス、並びに生活習慣アンケートに答えた男性公務員2,144名を解析対象とした⁴¹⁾。日ごろのストレスについて「かなり多い」、「やや多い」、「普通」、「少ない」の回答肢から選ばせ、両年とも前2者を選んだ場合、慢性ストレス暴露が「多」、後2者を選んだ場合「少」、両年で回答が入れ替わった場合「中」と判定した。食習慣については両年とも「満

腹まで食べる」、「八分目に控える」、両年で入れ替わる群をそれぞれ、「満腹多」、「満腹少」、「満腹中」群と判定し、慢性ストレス別の3群を更に食習慣で分けた計9群間で、1997年から5年間のBMI増加量をその間の飲酒、喫煙、運動量並びに1997年のBMI値の違いを調整して比較した。

慢性ストレス・満腹が「少」・「少」の群を基準とした場合、「多」・「多」群においてのみ、BMI増加は有意であり、いずれかのみが多い群では有意ではなかった。即ち、慢性ストレスと満腹まで食べることが重なった場合のみ有意にBMIは増加した。ラットの体重はストレス下で減少したが、口当たりの良い食品の摂取割合とそのエネルギー効率の増加及び体内脂肪の増量を観察し、ストレスが間接的に肥満を来しうる機構の一つであろうとの最近の実験報告⁴²⁾を支持する成績でもある。一方、慢性ストレス「少」、「中」、「多」群の順に、満腹少群の占める割合は減り、満腹多群の占める割合が増加する傾向がSpearmanの相関係数で有意であった。以上から、慢性ストレスは満腹まで食べる習慣の者を増やすことにより、肥満者の増加に寄与する可能性も示唆されようが、更なる検討が必要である。

なお、このほか自覚ストレスの程度が職業性ストレス要因や他の日常生活要因との間に妥当な関連性を示すことを報告し⁴³⁾、自覚ストレスが血清レプチン濃度との間に有意な関連性を示すことを見いだした⁴⁴⁾。職場のみならず社会での精神的ストレスが健康障害要因として問題視される今日、ヒトにおける更なる検討が望まれる。

Ⅶ. まとめ

メタボリックシンドロームは腹腔内の脂肪蓄積、インスリン抵抗性を基盤として、続発性に生じてきた他の症候の集合体との考えに立てば、内臓脂肪型肥満をその診断基準の必要条件とすることは妥当と考えられる。この場合、その指標となる腹囲の基準値が体型の異なる人種間で違うことは理解できるとしても、男女間の基準値の違いが日本と欧米では逆転していることや、NCEP-ATPIIIの様に内臓脂肪型肥満を必要条件としない基準もあり、国際的に一致した考え方に基づいたものには至っていない点には問題が残る。なお、今回の一連の研究では肥満の指標としてBMIを用いた。これは腹囲が測定されていなかったことによるが、

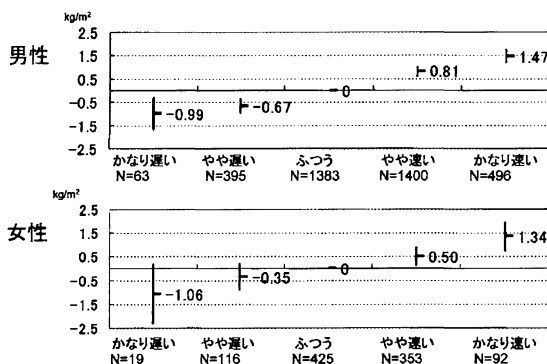


図5 現在のBMIと食べる速さとの関係：偏回帰係数の比較(文献³¹⁾より改変、引用)

男女とも食べる速さが速くなるにつれてBMI値が増加している。BMIに対する、食べる速さ(ダミー変数)、年齢、喫煙、飲酒、身体活動、エネルギー摂取量による重回帰分析結果。

Japan Society for the Study of Obesity の報告⁴⁵⁾によれば、CT画像によって得られた内臓脂肪面積と腹囲との相関係数 ($r=0.68$:男性、 0.65 :女性)に比べて、同面積とBMIとのそれ ($r=0.61$:男性、 0.63 :女性)は殆ど差がなかった。従って、ここで用いたBMIによる肥満の判定も内臓脂肪肥満を表すと考えた。

標的臓器疾患予防の上から大切なことは、メタボリックシンドロームにおける標的臓器疾患の発生リスクにおいて、個々の構成要素疾患の持つリスクからの予測の域を逸脱した交互作用の有無とそれをもたらす要素を知ることであろう。もし交互作用がなければ、標的臓器疾患の予防の上からはこのシンドロームを特別視することなく、集積した構成要素の各リスクを念頭においた対処をすればよいが、交互作用がある場合には特異的な予防または治療法が効果的ないし必要になると考えられる。この解決には、エビデンスを蓄積することが必要である。

NIPPON DATA はわが国民の循環器疾患の危険因子を知るべく開始された、循環器疾患基礎調査対象者の貴重な追跡研究である⁴⁶⁾。厚生労働省は今年6月に医療制度改革関連法でMSに注目した生活習慣病対策をたて、保健指導対象者の選定・階層化の方法も暫定的ながら示されたが、それに伴う長期予後や指導効果をNIPPON DATAのような研究により明らかにする試みが必要であろう。更に、JACC Studyにおける1980年代終わりから10年に亘る追跡から、日本人の心筋梗塞死亡では肥満が危険因子であるのに対し、脳出血死亡に関しては痩せが危険因子であることが報告された⁴⁷⁾。肥満のみならず痩せに対する監視の目も必要であろう。

謝 辞

本研究は職域従業員の皆様、愛知県職員厚生課、愛知循環器病予防研究会(会長:故 島正吾、代表幹事:外山淳治)、愛知県健康づくり振興事業団、三の丸病院の関係各位のご協力の下に、文部科学省、協栄生命健康事業団、健康管理事業団、公益信託日本動脈硬化予防研究基金、明治安田生命厚生事業団、医科学研究応用財団、名古屋公衆医学研究所、愛知健康増進財団、上原記念生命科学財団、タニタ健康体重基金、千代田生命健康開発事業団、加藤記念難病研究助成金、長寿医療研究委

託事業、萬有製薬からの研究助成金によってなされました。ご協力と助成に対し、研究者一同(豊嶋英明、玉腰浩司、八谷 寛、近藤高明、榊原久孝、朱 善寛、堀 容子、石川美由紀、張 恵明、大塚 礼、間瀬智子、和田恵子、村田千代栄、長澤伸江、松下邦洋、杉浦嘉一郎、竹藤聖子、堀田 洋、三橋弘嗣、欧陽 蓓、川村 孝、吉田 勉、岡本 登)を代表して、心からお礼申し上げます。

(本論文の要旨は、第41回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会:会長講演「職域集団で探るメタボリック症候群対策」において発表された。)

文 献

- 1) 健康・栄養情報研究会編:厚生労働省平成15年国民健康・栄養調査報告. 第一出版、東京、2006.
- 2) 八谷 寛他:肥満の科学的解明とエビデンスに基づいた対策・指導. 産業医学レビュー. 2005;18:71-116.
- 3) 豊嶋英明他:産業保健における循環器疾患の一次予防対策. 産業医学レビュー. 2001;13:155-182.
- 4) 豊嶋英明:事業所健診成績の有効利用による脳・心血管事故の第一次予防データベース作成とコホート内症例対照研究一. 平成9年度~平成12年度科学研究費補助金研究成果報告書. 平成13年3月.
- 5) 豊嶋英明:生活習慣病の発症予防に関する職域コホート追跡研究一生活習慣変容がインスリン濃度と危険因子集積に及ぼす影響の検討一. 平成13年度~平成16年度科学研究費補助金研究成果報告書. 平成17年3月.
- 6) WHO:<http://whqlibdo.who.int/hq/1999/WHONCD>
- 7) 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. 2001;285:2486-2496.
- 8) 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 2005;94:188-203.
- 9) Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A

- consensus statement from the international diabetes federation. 2006;23:469-480.
- 10) Wada K, Tamakoshi K, Yatsuya H, et al: Association between parental histories of hypertension, diabetes and dyslipidemia and the clustering of these disorders in offspring. *Prev Med.* 2006;42:358-363.
 - 11) Ross R: Atherosclerosis-An inflammatory disease. *NEJM* 1999;340:115-126.
 - 12) Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, et al: The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes* 2003;27:443-449.
 - 13) Nagasawa N, Tamakoshi K, Yatsuya H, et al: Association of white blood cell count and clustered components of metabolic syndrome in Japanese men. *Circ J* 2004;68: 892-897.
 - 14) 豊嶋英明、吉田勉、近藤高明他：生活習慣病発症予防に関する職域コホート研究－インスリン濃度と危険因子集積の検討－公益信託日本動脈硬化予防研究基金平成13年度研究報告集. 2002:p60-62.
 - 15) 豊嶋英明、近藤高明、玉腰浩司、八谷寛：生活習慣病発症予防に関する職域コホート研究－インスリン濃度と危険因子集積の検討－公益信託日本動脈硬化予防研究基金平成14年度研究報告集. 2003:85-87.
 - 16) 八谷寛、玉腰浩司、豊嶋英明：肥満の健康影響. *現代医学* 2005;52:521-526.
 - 17) Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al: Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:29-33.
 - 18) Verma S, Yeh ET: C-reactive protein and atherosclerosis — beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R1253-R1256.
 - 19) Rehman J, Li J, Orschell CM, et al: Peripheral blood “endothelial progenitor cells” are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation* 2003; 107:1164-1169.
 - 20) Mabuchi T, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al: Association between serum leptin concentration and white blood cell count in middle-aged Japanese men and women. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:441-447.
 - 21) Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al: Hypoadiponectinemia adds further inflammatory information to ordinary metabolic syndrome components. *Eur Soc Cardiol* 2005. Abstract: <http://www.escardio.org/knowledge/congresses/abol/presentation?id=25382>
 - 22) Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al: Inverse association between adiponectin and C-reactive protein in substantially healthy Japanese men. *Atherosclerosis* 2006;188:184-189.
 - 23) Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al: Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:871-876.
 - 24) Lissner L, Odell PM, D’agostino RB, et al: Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. *N Engl J Med.* 1991;324:1839-1844.
 - 25) Yatsuya H, Tamakoshi K, Yoshida T, et al: Association between fluctuation and fasting insulin concentration in Japanese men. *Int J Obes* 2003;27:478-483.
 - 26) Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, et al: Long-term body weight variability is associated with elevated C-reactive protein independent of current body mass index among Japanese men. *Int J Obes.* 2002;27:1059-1065.
 - 27) Huiming Zhang, Tamakoshi K, Yatsuya H, et al: Long-term body weight variability is associated with metabolic syndrome independent of current body mass index among Japanese men. *Circ J* 2005;69:13-18.
 - 28) Hill SW, McCutcheon NB: Contribution of obesity, gender, hunger, food preference, and body size, bite speed, and rate of eating. *Appetite* 1984;5:73-83.
 - 29) Takayama S, Akamine Y, Okabe T, et al: Rate of eating and body weight in patients with type 2 diabetes or hyperlipidemia. *J Int Med Res* 2002;30:442-444.
 - 30) Siegel TA, Wadden TA, Foster GD: Objective

- measurement of eating rate during behavioral treatment of obesity. *Behav Ther* 1991;22:61-67.
- 31) Otsuka R, Tamakoshi K, Yatsuya H, et al: Eating fast leads to obesity: Findings based on self-administered questionnaires among middle-aged Japanese men and women. 2006;16:117-124.
- 32) 佐々木 敏: 生体指標並びに食事歴法質問票を用いた個人に対する食事評価法の開発・検証. 厚生労働科学研究費補助金がん予防等健康科学総合研究事業. 「健康日本21」における栄養・食生活プログラムの評価手法に関する研究. 総合研究報告書(平成13-15年度). 2004;p10-44.
- 33) Jenkins DJ, Wolever TM, Ocana AM: Metabolic effects of reducing rate of glucose ingestion by single bolus versus continuous sipping. *Diabetes* 1990;39:775-781.
- 34) Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, et al: The accuracy of long-term recall of past body weight in Japanese adult men. *Int J Obes* 2003;27:247-252.
- 35) Overgaard D, Gyntelberg F, Heitmann BL: Psychological workload and body weight: is there an association? A review of the literature. *Occup Med* 2004;54:35-41.
- 36) Hellerstedt WD, Jeffery RW: The association of Job strain and health behaviours in men and women. *Int J Epidemiol* 1997;26:575-583.
- 37) Kivimaki M, et al: Work stress, weight gain and weight loss: evidence for bidirectional effects of job strain on body mass index in the Whitehall II study. *Int J Obes*. 2006;30:982-987.
- 38) Greeno CG, Wing RR: Stress-induced eating. *Psychological Bulletin* 1994;115: 444-464.
- 39) Chandola T, Brunner E, Marmot M: Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ* 2006;332:521-525.
- 40) Nishitani N, Sakakibara H: Relationship of obesity to job stress and eating behavior in male Japanese workers. *Int J Obes* 2006;30:528-533.
- 41) 舛岡伸高、大塚 礼、橋本修二他: 5年間の追跡による慢性ストレスおよび食習慣とBMI変化量との関係. 第65回東海公衆衛生学会学術大会抄録集. 日本公衆衛生雑誌 2006;53(特別付録):307.
- 42) Pecoraro N, Reyes F, Gomez F, et al: Chronic stress promotes palatable feeding, which reduces signs of stress: Feedforward and feedback effects of chronic stress. *Endocrinology* 2004;145:3754-3762.
- 43) 大塚 礼、豊嶋英明、玉腰浩司、他: 仕事のストレス要因から評価した自覚的ストレスの妥当性、及び自覚的ストレスと生活習慣との関連. 日循予防誌 2006;41:62-69.
- 44) Otsuka R, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al: Perceived psychological stress and serum leptin concentration in Japanese Men. *Obesity* 2006;14:1832-1838.
- 45) The 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* 2002;55:987-992.
- 46) 上島弘嗣: 健康寿命およびADL、QOL低下に影響を与える要因の分析と健康寿命危険度評価テーブル作成に関する研究: NIPPON DATA80・90の19年、10年の追跡調査より. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書, 2005.
- 47) Cui R, Iso H, Toyoshima H, et al: Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women- The JACC Study. *Stroke* 2005;36:1377-1382.