

アディポサイエンス  
〈脂肪細胞からメタボリックシンドロームまで〉  
Vol.4 No.2 (July 2007) 別刷

# Adipo science

**特集：動脈硬化とアディポサイエンス**

◆臨床

---

**肥満と動脈硬化のリスク**

---

八谷 寛 玉腰 浩司 豊嶋 英明

名古屋大学大学院医学系研究科 公衆衛生学

 **フジメディカル出版**  
FUJI MEDICAL PUBLISHING

〒530-0035 大阪市北区同心2-4-17 サンワビル  
TEL.06-6351-0899 FAX.06-6242-4480

## ◆臨床

## 肥満と動脈硬化のリスク

八谷 寛 玉腰 浩司 豊嶋 英明

名古屋大学大学院医学系研究科 公衆衛生学

慢性疾患の予防戦略においては介入によって変えられる危険因子を明らかにし、いかに減らしていくかが重要になる。本稿では、わが国および海外の大規模疫学調査としてNIPPON DATA 80, JACC Study, JPHC Study, Framingham Study, Nurses' Health Studyをとりあげ、肥満と動脈硬化性疾患リスクに関する知見を紹介する。また、肥満の改善により心血管イベントリスクがどの程度減少するかについての知見は現状では限られているが、肥満手術を例に危険因子の改善の程度からイベントリスクの減少を推測した研究を紹介する。最後に、心血管イベントは、長期間の肥満状態への曝露によって形成された動脈硬化という基礎リスク状態に何らかのトリガーが作用し発生すると考えられるが、肥満の有無によって急性トリガーのイベント発生に対する影響が異なることを示した研究を紹介し、基礎リスクとしての肥満の管理の重要性を再確認する。

## キーワード

肥満, 循環器疾患, 動脈硬化, 疫学研究, 日本人, 危険因子

## はじめに

本稿では、動脈硬化性疾患の発症・死亡に対する肥満のリスクに関してわが国の全国規模の研究ならびに海外の代表的な疫学研究の知見を紹介する。

## 1 肥満と動脈硬化性疾患発症・死亡リスクに関する疫学研究

## 1) NIPPON DATA 80

NIPPON DATA 80 (National Integrated Project for the Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged) は、全国から無作為に抽出された300地域の住民を対象として1980年に実施

された循環器疾患基礎調査に参加した30歳以上の男女10,546人を19年間にわたって追跡した研究である。肥満の脳梗塞に対するリスクに関して、BMI (Body Mass Index) が $30.0\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の群の $23.0\sim 24.9\text{kg}/\text{m}^2$ を基準群とした相対危険度は、年齢、喫煙、飲酒、収縮期血圧、総コレステロール値、血糖値を補正しても2.49 (95%信頼区間: 1.02~6.10) と有意であった<sup>1)</sup>。

## 2) JACC Study

がんや循環器疾患と生活習慣との関連を明らかにすることを目的に、全国45地区の40~79歳の地域在住男女110,792名を対象として1988年に開始された文部科学省科学研究費によるJACC研究 (Japan Collaborative Cohort Study) においては、冠動脈疾患死亡

リスクに対するBMI 27.0kg/m<sup>2</sup>以上の年齢、高血圧、糖尿病歴、喫煙、アルコール摂取、歩行時間、睡眠時間、大学卒業の有無、自覚ストレス、魚摂取頻度の多変量を補正した相対危険度が、男性で2.05 (95%信頼区間：1.35～3.13)、女性で1.58 (0.95～2.62)と報告されている<sup>2)</sup>。男女とも脳卒中と肥満との有意な関連は認めていないが、逆にBMIが18.5kg/m<sup>2</sup>未満のやせの群において、男性では脳出血の死亡リスクが有意に上昇、女性では脳出血および脳梗塞死亡リスクの有意な上昇が認められている。

### 3) JPHC Study

岩手、秋田、長野、沖縄の4保健所管内の40～59歳の地域在住男女40,815人を1990年から10年間追跡したJPHC研究 (Japan Public Health Center-based prospective study on cancer and cardiovascular diseases) において、BMIが23.0～24.9kg/m<sup>2</sup>の群を基準とした25.0～26.9、27.0～29.9、30.0kg/m<sup>2</sup>以上の群の循環器疾患 (circulatory system disease) 死亡の相対危険度 (95%信頼区間) は、地域、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、教育歴、身体活動頻度、20歳からの体重変化を補正後、男性でそれぞれ1.09 (0.68～1.76)、1.69 (0.99～2.87)、2.03 (0.86～4.82)、女性で1.13 (0.60～2.12)、1.57 (0.81～3.04)、2.44 (1.07～5.53)であった<sup>3)</sup>。

### 4) Framingham Study

1948～1952年に30～62歳であった5,209人を最長44年間追跡 (総観察人時：106,520 person-years) したFramingham研究において、BMIが18.5～24.9kg/m<sup>2</sup>の群を基準とした場合の25.0～29.9、30.0kg/m<sup>2</sup>以上の総心血管疾患発症/死亡 (total cardiovascular disease：総冠動脈疾患と脳卒中) の相対危険度と95%信頼区間 (年齢、喫煙、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病を補正) は、男性でそれぞれ1.24 (1.07～1.44)、1.38 (1.12～

1.69)、女性で1.13 (0.96～1.33)、1.38 (1.14～1.68)であった<sup>4)</sup>。肥満との関連が最も強かったのが狭心症で、BMIが30.0kg/m<sup>2</sup>以上の相対危険度が男性で1.81 (1.28～2.55)、女性で1.63 (1.18～2.25)であった。総冠動脈疾患 (狭心症と急性心筋梗塞の発症、冠動脈疾患による死亡) と肥満との関連は男女とも有意であったが、脳血管疾患発症/死亡と肥満との関連は、男性でBMIが30.0kg/m<sup>2</sup>以上で1.61 (0.98～2.67)であるほか、明らかな関連は認めなかった。また、BMIが25.0kg/m<sup>2</sup>以上の総心血管疾患発症/死亡の人口寄与危険度割合も推定されており、男性の総心血管疾患発症/死亡の15%、女性の10%は肥満の改善によって防げたとしている。

### 5) Nurses' Health Study

1976年に30～55歳だった116,564人の米国人看護師の24年間の追跡研究である。年齢、喫煙、冠動脈疾患家族歴、閉経およびホルモン補充療法の有無、身体活動、飲酒を補正したBMIが25.0kg/m<sup>2</sup>未満を基準群とした25.0～29.9、30.0kg/m<sup>2</sup>以上の総循環器疾患死亡 (disease of circulatory systemとsudden death) に対する相対危険度と95%信頼区間は、それぞれ1.39 (1.22～1.58)、2.70 (2.35～3.11)と有意であった。また、18歳からの体重増加がなかった群 (±4kg未満) を基準とした、体重増加が4～10kg、10.1～19.9kg、20.0～39.9kg、40.0kg以上の相対危険度と95%信頼区間は、それぞれ1.02 (0.74～1.41)、1.51 (1.12～2.04)、2.84 (2.11～3.83)、4.05 (2.52～6.51)であった<sup>5)</sup>。なお、BMIを補正したウエストヒップ比の相対危険度も有意であったとしている [第5分位対第1分位が2.84 (2.25～3.57)]。

## 2 肥満と動脈硬化危険因子のリスク

糖脂質代謝異常、高血圧といった動脈硬化

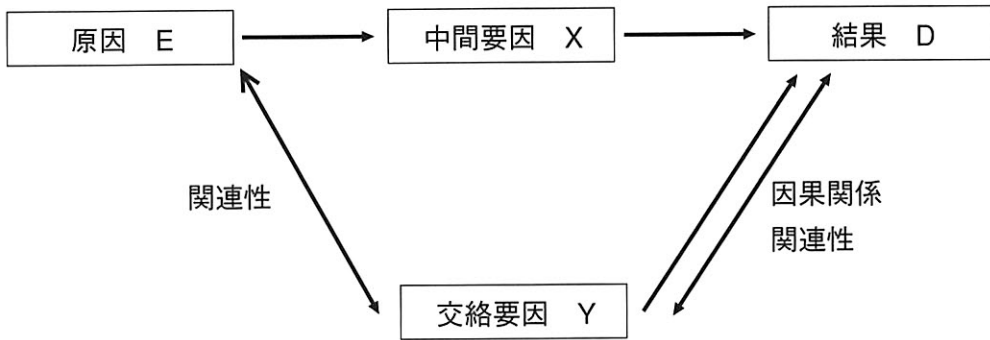


図1 中間要因と交絡要因の違い

ある原因 (E) が別の要因 (X) を介して間接的に結果 (D) を及ぼしているような場合、その要因Xを因果 (E→D) の中間要因という。EとDの関連を調べる際に、Xを統計学的に補正することの意義はない。一方、交絡 (Y) とは結果 (D) の別の原因あるいは関連要因であり、原因と想定している要因 (E) と関連性を有するが、その結果ではない (つまりE→Dの中間要因ではない) ものである。EとDの独立した関連を調べる際には交絡要因Yの調整が必要となる。

性疾患の危険因子に対して、肥満自体が危険因子として作用する。図1に示すように、これら危険因子を肥満と動脈硬化性疾患の中間要因と捉える場合もある。実際、Nurses' Health Study<sup>5)</sup>では血圧、脂質、糖代謝の各異常を中間要因と位置づけており、統計学的な調整を行っていない。なお、これら古典的な危険因子に加え、脂肪細胞から産生分泌されるアディポサイトカインの量的、質的な異常の動脈硬化リスクへの関与が示唆されている<sup>6,7)</sup>。例えば、極めて健康な成人男性集団においてアディポネクチン値が低いほど全身軽度炎症状態の指標である血清高感度CRP値が高値となる関連が示されており<sup>8)</sup>、アディポネクチンの抗炎症、抗動脈硬化作用の減弱が動脈硬化の初期にある可能性が示唆されている。

### 3 肥満の改善による動脈硬化性疾患発症リスクの低減：介入研究

薬剤 (オルリスタット、シブトラミン、メトホルミン) や低脂質食、低エネルギー食、行動療法、手術等により、肥満の改善、危険因子の改善が報告されているが<sup>9)</sup>、標的臓器

疾患の発症あるいは死亡リスクの減少まで検討した報告は多くはない。肥満手術による危険因子の改善結果をNHANES (米国国民健康栄養調査) の追跡結果から得られた予後推定モデルに代入して、予後の改善の程度を推定した報告によると、肥満手術によって10年間の総循環器疾患による入院あるいは死亡 (disease of circulatory system hospitalization/death) のリスクが100人あたり15.6 (95%信頼区間：13.3~17.9) 件予防できるとされている<sup>10)</sup>。

### おわりに：基礎リスクとしての肥満

今まで論じてきた疫学的なリスクの概念とは別に、個人において疾患が潜在性に進行し、ある時点で発症し顕在化する病態を模式化した図を用いて、基礎リスクとしての肥満について触れたい (図2)。肥満は他の危険因子を介して間接的に、あるいはアディポサイトカインや他の未知の要因を介して直接的に動脈硬化の形成に関与する。イベントの発症には、長期間の肥満状態という曝露によって形成さ

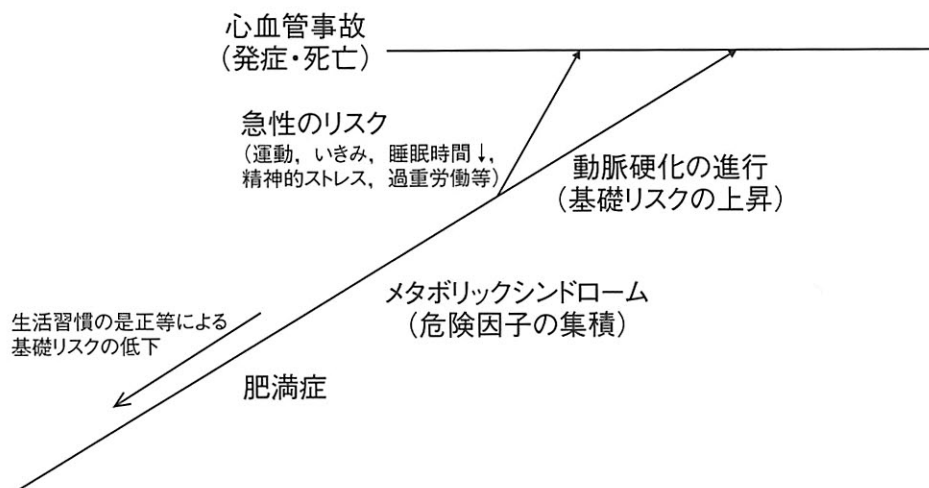


図2 肥満症、メタボリックシンドロームが動脈硬化を進行させることにより心血管事故の基礎リスクを上昇させ、運動や精神的ストレス、過重労働等の急性リスクが加わることによって心血管事故発症に至る過程の模式図

れた基礎リスク状態に何らかのトリガー（急性リスク）が関与すると考えられる。例えば、藤野らは文部科学省コホート（JACC研究）のデータから交代制勤務が循環器系疾患の有意な危険因子であることを報告しているが（多変量補正のオッズ比：1.59）、対象者の肥満度で層別化した分析において特にBMIが $26\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の群では、オッズ比が5.68と顕著になることを示している<sup>11)</sup>。また、林、豊嶋らは、突然死および急性心筋梗塞に関する調査から精神的ストレス、睡眠時間の減少、トイレでのいきみ、入浴、運動がイベントのトリガーとなっていた可能性を指摘している<sup>12)</sup>。こうした急性リスクが慢性に存在する基礎リスクのもとで作用した場合にイベントとして顕在化する確率が高くなるという事実は、基礎リスク管理の重要性を正当化するものと考えられる。

#### 文献

- 1) Oki I et al : Body mass index and risk of stroke mortality among a random sample of Japanese adults: 19-year follow-up of NIPPON DATA80. *Cerebrovasc Dis* 22 : 409-415, 2006
- 2) Cui R et al : Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Stroke* 36 : 1377-1382, 2005
- 3) Tsugane S et al : Under- and overweight impact on mortality among middle-aged Japanese men and women: a 10-y follow-up of JPHC study cohort I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 : 529-537, 2002
- 4) Wilson PW et al : Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 162 : 1867-1872, 2002
- 5) Hu FB et al : Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 351 : 2694-2703, 2004
- 6) Mabuchi T et al : Association between serum leptin concentration and white blood cell count in middle-aged Japanese men and women. *Diabetes Metab Res Rev* 21 : 441-447, 2005
- 7) Matsushita K et al : Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 : 871-876, 2006
- 8) Matsushita K et al : Inverse association between adiponectin and C-reactive protein in substantially healthy Japanese men. *Atherosclerosis* 188 : 184-189, 2006

- 9) Avenell A et al : Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 8 : iii-iv, 1-182, 2004
- 10) Batsis JA et al : Effect of weight loss on predicted cardiovascular risk: change in cardiac risk after bariatric surgery. *Obesity* (Silver Spring) 15 : 772-784, 2007
- 11) Fujino Y et al : A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol* 164 : 128-135, 2006
- 12) Hayashi S et al : Activity immediately before the onset of non-fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. *Jpn Circ J* 60 : 947-953, 1996

#### 筆者プロフィール

八谷 寛 (やつや ひろし)

1996年名古屋大学医学部医学科卒業, 1997年名古屋大学大学院医学系研究科博士課程入学, 2000年同退学, 名古屋大学大学院医学系研究科助手, 2004年より同助教授, 2007年より同准教授。研究テーマは愛知県内の某地方自治体職員のコホートを対象とした生活習慣と肥満, アディポサイトカインとメタボリックシンドローム, 精神的ストレスとレプチン等に関する疫学的分析。

## Obesity and the risks of cardiovascular diseases

Hiroshi Yatsuya, Koji Tamakoshi and Hideaki Toyoshima

Department of Public Health, Nagoya University Graduate School of Medicine

Studies were reviewed on the association between obesity and risks of cardiovascular diseases incidence/mortality from three nation-wide epidemiologic studies conducted in Japan and two studies from the United States, namely NIPPON DATA 80, JACC Study, JPHC Study, Framingham Study, and Nurses' Health Study. It was indicated that studies are still lacking to confirm detailed association between the degree of obesity and types of cardiovascular diseases. Although only limited evidence is currently available from clinical trials whether interventions to reduce the degree of obesity improve cardiovascular outcomes, a result of one interesting study was introduced that had developed a predictive model for cardiovascular diseases events/deaths and simulated the impact of bariatric surgery. The study found that 15.6 events/deaths out of 100 obese patients which would have occurred within 10 years if left untreated could be prevented with bariatric surgery. Finally, importance of controlling obesity was emphasized by introducing the result of a study which examined effect modification of acute risky exposure by obesity on the event rate. One of them revealed that shift work was associated with modestly increased risk of cardiovascular diseases in total, but was strong predictor of death in obese individuals.

### Key words

obesity, cardiovascular disease, atherosclerosis, epidemiologic study, Japanese, risk factor