おかざわ　てるよ

氏　　名　**岡澤　光代**

学位の種類　博士（医学）

学位記番号　富医薬博甲第134号

学位授与年月日　平成26年3月21日

学位授与の要件　富山大学学位規則第3条第3項該当

教育部名　富山大学大学院医学薬学教育部　医学領域　博士課程
生命・臨床医学専攻

学位論文題目　**Aging attenuates the association of central obesity with the accumulation of metabolic risk factors when assessed using the waist circumference measured at the umbilical level (the Japanese standard method).**
（加齢は、腹部肥満に伴う心血管危険因子集積効果を減弱させる）

論文審査委員

（主査）	教　授	田中　耕太郎
（副査）	教　授	稲寺　秀邦
（副査）	教　授	芳村　直樹
（副査）	教　授	関根　道和
（指導教員）	教　授	戸邉　一之

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

メタボリック症候群（MetS）とは、腹部肥満（内臓脂肪蓄積）による心血管危険因子が集積した状態であり、心血管疾患や 2 型糖尿病発症のハイリスク病態である。近年、この腹部肥満と心血管危険因子の関係の強さが加齢の影響を受ける事が報告されている。しかし、我々の知る限りでは、大規模な日本人集団において腹囲と心血管危険因子集積との関係が加齢の影響を受けるかどうかについて検討した報告は殆どない。そこで今回我々はその点に着目して一般住民において解析した。

【方法】

対象は 2008 年から 2010 年の 3 年間にわたり社会保険高岡病院及び糸魚川市で健診を受けた 41,490 人である。この内、2 年連続して健診を受診し、かつ高血圧、脂質異常症、糖尿病のいずれの治療も受けていない 12,389 人（男性 7,611 人、女性 4,778 人）を解析対象とした。この集団を更に性別・年代別に 40 歳未満、40 代、50 代、60 歳以上の 8 群に分類した。MetS の診断基準は、国際糖尿病連合（IDF）が 2005 年に提唱した基準［腹囲；男性 90cm 以上、女性 80cm 以上（アジア人の基準）を満たし尚且つ 1) 収縮期血圧（sBP) 130 mmHg 以上、又は拡張期血圧（dBP) 85 mmHg 以上 2) 中性脂肪(TG) 150 mg/dl 以上 3) HDL コレステロール男性 40mg/dl 未満・女性 50mg/dl 未満 4) 空腹時血糖（FPG) 100 mg/dl 以上の 1)~4) の危険因子の内、2 項目以上を満たす者］を用いた。又、以上の 1)~4) の 4 項目のうち 2 項目以上を有する者を心血管危険因子重積者と定義した。なお、腹囲径は日本で通常行われている臍部の高さでの測定値を用いた。

解析は以下の(a)～(e)を行った。(a)性別・各年代別の MetS の有病率、腹部肥満の割合、

各心血管危険因子保有率について ANOVA 及び共分散分析を用い検討した。(b)ROC 曲線解析を用いて、心血管危険因子重積者を識別する腹囲の AUC を性別年代別に算出した。(c)今回の解析対象者を性別・年代別に分け、更に腹囲 5cm 増加毎に対象者を分類した。腹囲で分類した各群において心血管危険因子重積者となるオッズ比(OR)を、腹囲 70cm 未満の者を基準とし、年齢、飲酒歴、喫煙歴で補正した多重ロジスティック回帰分析を用い算出した。(d)横断的に性別・年代別の各群において腹囲径と各心血管危険因子との関連を、単回帰及び年齢、喫煙歴、飲酒歴で補正した偏相関分析を用い解析した。各解析で得られた相関係数については Fisher の Z 変換を行い有意差検定を行った。(e)縦断的に1年間の腹囲（ΔWC）或いは体重（ΔBW）の変化量と各心血管危険因子との変化量（Δ）との相関を単回帰分析を用い検討した。各相関係数は Fisher の Z 変換を行い有意差検定を行った。又、正規分布を外れた心血管危険因子については対数変換を行った。解析ソフトは JMP 9.0 と SPSS 19 を用いた。$P<0.05$ を統計学的に有意差有りと判断した。

【結果】

(a) MetS の有病率は男性では 50 歳代でピークとなり 60 代以上では低下した。一方、女性では加齢に伴い増加した。この結果は、BMI または腹囲と、年齢、飲酒歴、喫煙歴で調整した共分散分析においても同様の結果が得られた。(b) 心血管危険因子重積者を識別する腹囲の AUC は、男女とも加齢に伴い有意に低下した。(c) 心血管危険因子重積者となる OR は、各年代とも腹囲の増大に伴い増加したが、その増加の程度は、男女ともに加齢により減弱した。男性よりも女性において大きく低下した。また加齢とともに腹囲の関連性が減弱する傾向に最も寄与する心血管危険因子は男性では高血圧、女性では高血圧と高中性脂肪血症であった。(d) 横断的な検討では、腹囲径と各心血管危険因子の有意な相関関係は、単回帰並びに偏相関分析両方において加齢と伴に低下した。また Fisher の Z 変換に

より、40 歳未満と 60 歳以上の集団において、男性は HDL 以外、女性は log TG 以外の全ての項目で加齢とともに腹囲と各心血管危険因子との関連性が有意差をもって低下した。(e) 縦断的な検討においては、ΔWC との相関は、男性では ΔsBP、ΔdBP、Δlog TG において、一方、女性では、Δlog TG、ΔHDL、Δlog FPG において、加齢に伴い低下した。特に 60 歳以上の女性においては、Δ各心血管危険因子の中で、ΔWC と有意な相関を示すものは無かった。また、男性では女性よりも全ての年代において ΔWC と ΔBW との関連性が強く認められた。

【総括】

腹部肥満による心血管危険因子の集積効果は加齢により減弱化し、その傾向は特に女性で顕著であった。その原因として、加齢と共に腹囲増加とは異なる因子（慢性炎症、動脈硬化、インスリン分泌能低下）が危険因子の増加に関与する事が示唆されている。また女性では減量により皮下脂肪が減少しやすく内臓脂肪が変化しにくいため、男性ほど心血管危険因子の改善効果が得られにくいと推察された。

従って、生活習慣指導による減量指導は、心血管危険因子のコントロールという観点では、男性と 60 歳未満の中年女性において効果的であると考えられる。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

【目的】

メタボリック症候群 （MetS）とは、腹部肥満（内臓脂肪蓄積）により心血管危険因子（CVRF）が集積した状態であり、心血管疾患や 2 型糖尿病発症のハイリスク病態である。近年、この腹部肥満と CVRF の関係の強さが加齢の影響を受ける事が報告されている。しかし、我々の知る限りでは、大規模な日本人集団において腹囲と CVRF 集積との関係が加齢の影響を受けるかどうかについて検討した報告は殆どない。そこで今回我々はその点に着目して一般住民において解析した。

【方法】

対象は 2008 年から 2010 年の 3 年間にわたり社会保険高岡病院及び糸魚川市で健診を受けた 41,490 人である。この内、2 年連続して健診を受診し、かつ高血圧、脂質異常症、糖尿病のいずれの治療も受けていない 12,389 人（男性 7,611 人、女性 4,778 人）を解析対象とした。この集団を更に性別・年代別に 40 歳未満、40 歳代、50 歳代、60 歳以上の 8 群に分類した。MetS の診断基準は、国際糖尿病連合（IDF）が 2005 年に提唱した基準（ 腹囲；男性 90cm 以上、女性 80cm 以上（アジア人の基準）を満たし尚且つ 1) 収縮期血圧（sBP) 130 mmHg 以上、又は拡張期血圧（dBP) 85 mmHg 以上 2) 中性脂肪（TG) 150 mg/dl 以上 3) HDL コレステロール 男性 40mg/dl 未満・女性 50mg/dl 未満 4) 空腹時血糖（FPG) 100 mg/dl 以上の 1)~4)の危険因子の内、2 項目以上を満たす者） を用いた。又、以上の 1)~4)の 4 項目のうち 2 項目以上を有する者を CVRF 重積者と定義した。なお、腹囲径は日本で通常行われている臍部の高さでの測定値を用いた。

解析は以下の(a)～(e)を行った。(a)性別・各年代別の MetS の有病率、腹部肥満の割合、

各 CVRF 保有率について ANOVA 及び共分散分析を用い検討した。(b)ROC 曲線解析を用いて、CVRF 重積者を識別する腹囲の AUC を性別年代別に算出した。(c)今回の解析対象者を性別・年代別に分け、更に WC 5cm 増加毎に対象者を分類した。腹囲で分類した各群において CVRF 重積者となるオッズ比(OR)を、腹囲 70cm 未満の者を基準とし、年齢、飲酒歴、喫煙歴で補正した多重ロジスティック回帰分析を用い算出した。(d)横断的に性別・年代別の各群において腹囲径と各 CVRF との関連を、単回帰及び年齢、喫煙歴、飲酒歴で補正した偏相関分析を用い解析した。各解析で得られた相関係数については Fisher の Z 変換を行い有意差検定を行った。(e)縦断的に 1 年間の腹囲（ΔWC)或いは体重（ΔBW)の変化量と各 CVRF との変化量（Δ)との相関を単回帰分析を用い検討した。各相関係数は Fisher の Z 変換を行い有意差検定を行った。又、正規分布を外れた CVRF については対数変換を行った。解析ソフトは JMP 9.0 と SPSS 19 を用いた。$P<0.05$ を統計学的に有意差有りと判断した。

【結果】

(a) MetS の有病率は男性では 50 歳代でピークとなり 60 歳代以上では低下した。一方、女性では加齢に伴い増加した。この結果は、BMI または腹囲、年齢、飲酒歴、喫煙歴で調整した共分散分析においても同様の結果が得られた。 (b) CVRF 重積者を識別する腹囲の AUC は、男女とも加齢に伴い有意に低下した。 (c) CVRF 重積者となる OR は、各年代とも腹囲の増大に伴い増加したが、その増加の程度は、男女ともに加齢により減弱した。男性よりも女性において大きく低下した。また加齢とともに腹囲の関連性が減弱する傾向に最も寄与する CVRF は男性では高血圧、女性では高血圧と高中性脂肪血症であった。(d) 横断的な検討では、腹囲径と各 CVRF の有意な相関関係は、単回帰並びに偏相関分析両方において加齢と伴に低下した。また Fisher の Z 変換により、40 歳未満と 60 歳以上の集団に

おいて、男性は HDL 以外、女性は log TG 以外の全ての項目で加齢とともに腹囲と各 CVRF との関連性が有意差をもって低下した。(e) 縦断的な検討においては、ΔWC との相関は、男性ではΔsBP、ΔdBP、Δlog TG において、一方、女性では、Δlog TG、ΔHDL、Δlog FPG において、加齢に伴い低下した。特に 60 歳以上の女性においては、Δ各 CVRF の中で、ΔWC と有意な相関を示すものは無かった。また、男性では女性よりも全ての年代においてΔWC とΔBW との関連性が強く認められた。

【総括】

腹部肥満による心血管危険因子の集積効果は加齢により減弱化し、その傾向は特に女性で顕著であった。その原因として、加齢と共に腹囲増加とは異なる因子（慢性炎症、動脈硬化、インスリン分泌能低下）が危険因子の増加に関与する事が示唆されている。また女性では減量により皮下脂肪が減少しやすく内臓脂肪が変化しにくいため、男性ほど心血管危険因子の改善効果が得られにくいと推察された。従って、生活習慣指導による減量指導は、心血管危険因子のコントロールという観点では、男性と 60 歳未満の中年女性において効果的であると考えられた。

以上のことから、生活習慣指導による減量指導は、心血管危険因子の管理という面では男性と 60 歳未満の中年女性において効果的である事を初めて明らかにした点は新規性があり、今後の臨床現場や公衆衛生施策に益する点から本研究の臨床的発展性は高く、本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。