

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 10日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790563

研究課題名（和文）地域一般住民前向き追跡研究からのハイリスクメタボリックシンドロームの同定  
 研究課題名（英文）A prospective study on assessment of individuals with metabolic syndrome at the high risk for cardiovascular disease all-cause death in general Japanese population

研究代表者

大西 浩文 (OHNISHI HIROFUMI)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：20359996

研究成果の概要(和文):地域一般住民におけるメタボリックシンドローム(MetS)、高感度CRP、尿中8-OHdGと心血管疾患、総死亡との関連について検討を行った。断面調査ではMetSに該当しさらに高感度CRPが高値を示すものが、心血管疾患のハイリスク者であることが示された。前向き調査においては、MetSに該当し尿中8-OHdGや高感度CRP高値の群で総死亡リスクが高い傾向を示したが、統計学的な有意差は検出できなかった。追跡期間が短くイベント数も少なかったことが影響していると考えられ、さらなる追跡を行うことでMetSとの組み合わせによる有効性を検討できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文): We investigated the effects of the combination of metabolic syndrome and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level or urinary 8-hydroxydeoxyguanosine (OHdG) on cardiovascular disease and all-cause death in general Japanese population. In the cross sectional study, combination of MetS and hsCRP was a good indicator for prevalence of cardiovascular disease. In the prospective study, combination of MetS and hsCRP or 8-OHdG tended to be predictors for all-cause death but we could not find statistically significant relations. The combination of MetS and hsCRP or 8-OHdG may become a good predictor for cardiovascular disease and all-cause death and further follow-up of those participants may be needed to assess these relations.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：①メタボリックシンドローム、②肥満、③予防医学、④特定健診・特定保健指導

## 1. 研究開始当初の背景

内臓脂肪の蓄積を背景として軽度の危険因子が集積することにより、心血管疾患(CVD)発症や糖尿病発症の強いリスクとなる

病態がメタボリックシンドローム(MetS)として注目され、平成20年からは特定健診・保健指導が施行されることとなった。その中でMetSは重要な骨子として取り上げられて

おり、MetS に該当する者やその予備群を健診により抽出して積極的に保健指導を行うことになっている。

国民健康・栄養調査や当教室で 30 年来継続中のコホート研究である端野・壮警町研究の成績をみると、MetS の頻度は男女とも年齢と共に増加し、40 歳以上の男性の 4 人に 1 人、女性の 10 人に 1 人が MetS に該当する結果であり、これからの高齢化社会において MetS の増加が大きな問題となることが容易に推測できる。

平成 20 年度から始まった特定健診・保健指導においては、各保険者が MetS に該当する者やその予備群を的確に抽出し、MetS に該当する者に対しては 3 ヶ月以上の継続支援を行う「積極支援」を、予備群に対しては栄養指導などの個人面談を行う「動機づけ支援」を行うことが義務づけられている。よって各保険者にとって指導対象者の数が増えることはマンパワーとしてもコスト面でも大きな負担となる。

保健指導の対象者となる MetS あるいは予備群の中でもさらに CVD に対するリスクの高い者を抽出して保健指導に重み付けを行うことができれば、保険者としては少ないマンパワーでも CVD に対するハイリスク者から優先的かつ重点的に保健指導を行うことが可能になると考えられる。

## 2. 研究の目的

今回の研究では、地域一般住民健診受診者を対象に、炎症性マーカーである高感度 CRP (hsCRP) と酸化ストレスマーカーとしての尿中 8-Hydroxydeoxy- guanosine (OHdG) 等を測定し、MetS とこれらマーカーの組み合わせと心血管疾患の有無との関連を検討すること、さらに死亡をエンドポイントとして前向きに追跡していくことによって、重点的に指導を行う必要がある CVD や死亡に対するハイリスクの MetS を効果的に抽出することが可能となるか検討することを目的とする。

## 3. 研究の方法

平成22年度の住民健診受診者は615名、平成23年度の住民健診受診者は617名であり、全例早朝空腹時に腹囲、安静坐位血圧値、空腹時血糖値、総コレステロール値、中性脂肪値、HDLコレステロール値、hsCRP値を測定、問診により現在治療中の疾患や内服薬の詳細の調査を行い、H20年、H21年の受診データとともにデータベース化を行った。また過去の健診受診者の予後調査も行い、前向き追跡による検討を行うこととした。

1) 断面調査として、平成 22 年度の 615 名 (男性 264 名、女性 351 名) の健診受診者から

hsCRP  $\geq 0.5$  mg/dl 以上の者を除外した 592 名を解析対象とした。対象を日本の診断基準に基づいた MetS の有無で 2 群に分け、さらに男女別の hsCRP の中央値で高 hsCRP 群と低 hsCRP 群の 2 群に分けた。MetS (-) 低 hsCRP 群、MetS (+) 低 hsCRP 群、MetS (-) 高 hsCRP 群、MetS (+) 高 hsCRP 群の 4 群に分けて、心筋梗塞、狭心症、脳卒中を含む CVD 既往の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析を用いてオッズ比とその 95%信頼区間 (CI) を算出した。調整因子として、年齢、性別、喫煙、高血圧・糖尿病・脂質異常症の治療の有無を用いた。統計学的有意水準は 0.05 とした。

2) 前向き調査として 2008 年に受診した 638 名中、炎症マーカーとしての hsCRP および酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG を測定し得た 369 名 (男性 159 名、平均年齢 63.6  $\pm$  14.1 歳、女性 210 名、平均年齢 64.1  $\pm$  12.5 歳) を解析対象とした。hsCRP および尿中 8-OHdG を男女別の中央値で 2 群に分け、高値群と低値群に分けた。MetS 該当の有無と hsCRP または尿中 8-OHdG の高低の組み合わせで、それぞれ MetS (-) 低 hsCRP 群、MetS (-) 高 hsCRP 群、MetS (+) 低 hsCRP 群、MetS (+) 高 hsCRP 群の 4 群と MetS (-) 低 OHdG 群、MetS (-) 高 OHdG 群、MetS (+) 低 OHdG 群、MetS (+) 高 OHdG 群の 4 群に分けた。エンドポイントは全ての死因による死亡として、2011 年 12 月まで追跡を行った。Cox 比例ハザードモデルを用いて、MetS (-) 低 hsCRP 群あるいは MetS (-) 低 OHdG 群を 1 とした各群の総死亡に対するハザード比 (HR) とその 95%CI を算出した。調整因子としては、年齢、性別、喫煙、総コレステロール値を用いた。統計学的有意水準は 0.05 とした。

## 4. 研究成果

### 1) 断面調査：

H22 年度受診者の断面調査の結果より、メタボリックシンドローム (MetS) に該当する者は男性 26.1% (69/264)、女性 12.5% (44/351) であった。狭心症・心筋梗塞や脳卒中の既往のある心血管疾患 (CVD) 既往者は 21 名 (3.4%) であった。年齢、性別、喫煙、高血圧・糖尿病・脂質異常症の治療の有無で調整し、MetS (-) 低 hsCRP 群を 1 としたオッズ比は、MetS (-) 高 CRP 群で 2.03 (95%CI: 0.49-8.36)、MetS (+) 低 hsCRP 群で 4.21 (95%CI: 0.60-29.53)、MetS (+) 高 hsCRP 群で 9.24 (95%CI: 2.17-39.41) であり、MetS に該当して hsCRP も高値である群が CVD 既往との関連が最も強いという結果であった (図 1)。MetS の有無に高感度 CRP を組み合わせることにより心血管疾患に対するハイリスク者を抽出できる可能性が示唆された。

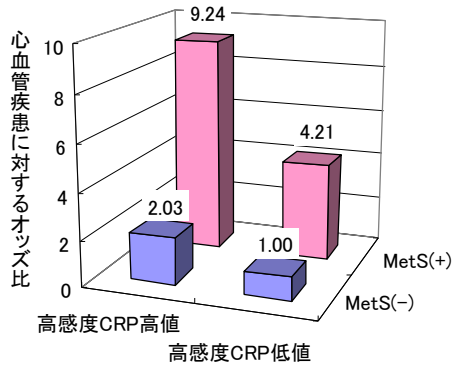


図1. メタボリックシンドローム(MetS)、高感度CRPの組み合わせと心血管疾患有病に対するオッズ比

## 2) 前向き調査:

前向き調査に関しては、H20年度の健診受診者でhsCRP、尿中8-OHdGを測定し得た369名を対象として2011年12月までの追跡を行ったところ、平均追跡期間は $3.0 \pm 0.4$ 年であり、追跡期間中に11名の死亡が確認された。MetSと8-OHdGとの組み合わせにおいては、MetS(-)低OHdG群164名中1名(0.6%)、MetS(-)高OHdG群154名から8名(5.2%)、MetS(+ )低OHdG群21名中1名、MetS(+ )高OHdG群27名中1名(3.7%)に死亡を認めた。hsCRPとの組み合わせにおいては、MetS(-)低hsCRP群157名中1名(0.6%)、MetS(-)高hsCRP群147名中5名(3.4%)、MetS(+ )低hsCRP群14名中0名、MetS(+ )高hsCRP群32名中2名(6.3%)に死亡を認めていた。

Cox比例ハザードモデルにより各群の総死亡に対するHRを算出したところ、尿中8-OHdGに関してはMetS(-)低OHdG群を1とし年齢、性別、喫煙、総コレステロール値で調整したHRは、MetS(-)高OHdG群で12.51(95%CI: 1.54-101.89)、MetS(+ )低OHdG群で6.59(95%CI: 0.41-107.36)、MetS(+ )高OHdG群で13.54(95%CI: 0.81-226.96)であった。hsCRPに関しては、MetS(-)低hsCRP群を1とし、年齢、性別、喫煙、総コレステロール値で調整した各群のHRは、MetS(-)高hsCRP群で4.21(95%CI: 0.48-36.42)、MetS(+ )低hsCRP群ではイベント0のため評価できず、MetS(+ )高hsCRP群では10.04(0.88-114.23)であった(表1)。

いずれもMetSに高OHdGあるいは高hsCRPが組み合わさることで高いハザード比を示す傾向になるものの統計学的な有意差としては検出できなかった。追跡期間が3年と短くイベント数も不十分だったことが影響していると考えられ、本対象をさらに長期間追跡することで有意差を検出できる可能性が示唆された。

表1. MetSと高感度CRP(hsCRP)、尿中8-OHdGとの組み合わせ各群における総死亡に対するハザード比

	HR	95%CI	p
MetS(-)低OHdG	1.00	—	—
MetS(-)高OHdG	12.09	1.47-99.16	0.020
MetS(+ )低OHdG	6.91	0.42-112.95	0.175
MetS(+ )高OHdG	14.06	0.82-241.61	0.069

---

	HR	95%CI	p
MetS(-)低hsCRP	1.00	—	—
MetS(-)高hsCRP	4.10	0.47-35.67	0.201
MetS(+ )低hsCRP	—	—	—
MetS(+ )高hsCRP	11.67	0.99-137.54	0.051

年齢、性別、喫煙、総コレステロール値で調整後のハザード比

以上の断面調査および前向き調査の結果より、MetSの有無に炎症性マーカーや酸化ストレスマーカーを組み合わせることにより、MetSに該当する者の中でも、よりCVDや死亡といったイベントに対するハイリスク者を抽出できる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. Furugen M, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Furukawa T, Miyazaki Y, Shimamoto K, Miura T. Matsuda-DeFronzo insulin sensitivity index is a better predictor than HOMA-IR of hypertension in Japanese: the Tanno-Sobetsu study. J Hum Hypertens (査読有) 2011(ahead of print). DOI: 10.1038/jhh.2011.23
2. 藤井瑞恵, 大西浩文, 斎藤重幸, 森満, 島本和明. 地域一般住民高齢者・非高齢者における腹部肥満の糖尿病発症リスクに関する検討 -端野・壮瞥町研究-. 日老医誌(査読有) 2011; 48: 71-77. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/geriatrics/48/1/48\\_1\\_71/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/geriatrics/48/1/48_1_71/_pdf)
3. Chiba M, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Mitsumata K, Furukawa T and Shimamoto K. Associations of metabolic factors, especially serum retinol-binding protein 4 (RBP4), with blood pressure in Japanese -the Tanno and Sobetsu study-. Endocrine Journal (査読有) 2010; 57: 811-817. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/endoctrj/57/9/57\\_K10E-054/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/endoctrj/57/9/57_K10E-054/_pdf)

〔学会発表〕(計7件)

1. 大西浩文, 斎藤重幸, 赤坂 憲, 三俣兼人, 古川哲章, 森 満, 三浦哲嗣, 島本和明. 地域一般住民における IT を用いた遠隔在宅血圧管理サポートシステムの試み～壮瞥町在宅血圧管理プロジェクトからの報告～. 第 34 回日本高血圧学会総会, 宇都宮. 2011. 10. 20-22.
2. 大西浩文, 斎藤重幸, 赤坂 憲, 三俣兼人, 古川哲章, 森 満, 三浦哲嗣. 地域一般住民における ALT、 $\gamma$ -GTP の組み合わせによる新規糖尿病発症予測に関する検討—端野・壮瞥町研究より—. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 札幌. 2011. 5. 19-21.
3. 大西浩文, 斎藤重幸, 赤坂 憲, 三俣兼人, 千葉瑞恵, 古堅 真, 古川哲章, 森満, 島本和明. 地域一般住民における空腹時血糖高値の高血圧罹患リスクに関する検討—端野・壮瞥町研究より—. 第 33 回日本高血圧学会総会, 2010 年 10 月 15-17 日, 福岡.
4. Hirofumi Ohnishi, Shigeyuki Saitoh, Hiroshi Akasaka, Kaneto Mitsumata, Mizue Chiba, Makoto Furugen, Tetsuaki Furukawa, Mitsuru Mori, Kazuaki Shimamoto. Vancouver Hypertension 2010, September 26-30, 2010, Vancouver, Canada.
5. 大西浩文, 斎藤重幸, 赤坂 憲, 三俣兼人, 千葉瑞恵, 古堅 真, 古川哲章, 森満, 島本和明. 地域一般住民高齢者・非高齢者における正常高値血糖からの糖尿病発症リスクに関する検討—端野・壮瞥町研究より—. 第 52 回日本老年医学会学術集会, 2010 年 6 月 24-26 日, 神戸.
6. 大西浩文, 斎藤重幸, 赤坂 憲, 三俣兼人, 千葉瑞恵, 古堅 真, 古川哲章, 森満, 島本和明. 地域一般住民における糖尿病と喫煙のがん死亡に与える影響—端野・壮瞥町研究より—. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2010 年 5 月 27-29 日, 岡山.
7. Hirofumi Ohnishi, Shigeyuki Saitoh, Hiroshi Akasaka, Kaneto Mitsumata, Mizue Chiba, Makoto Furugen, Tetsuaki Furukawa, Mitsuru Mori, Kazuaki Shimamoto. Plasma B-type natriuretic peptide levels and the risk for cardiovascular events in rural communities in Japan -The Tanno and Sobetsu Study-. 第 74 回日本循環器学会学術集会, 2010 年 3 月 5-7 日, 京都.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大西 浩文 (OHNISHI HIROFUMI)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：20359996