

肥満を含む循環器リスクファクターの重積と脳卒中発症リスクの検討

日本動脈硬化縦断研究 (JALS) 0次統合研究

| | | | | | | | |
|------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|------------|-------------------------------|------------|------------------------------|
| オオハシ 大橋 | ヤス オ 靖雄 ^{*,17*} | シマモト 島本 | カズアキ 和明 ^{2*,17*} | サトウ 佐藤 | シンイチ 眞一 ^{3*,17*} | イソ 磯 | ヒロヤス 博康 ^{4*,17*} |
| キ タ 喜多 | ヨシクニ 義邦 ^{5*,17*} | キタムラ 北村 | アキヒコ 明彦 ^{6*,17*} | サイトウ 斉藤 | イサオ 功 ^{7*,17*} | キヨハラ 清原 | ユタカ 裕 ^{8*,17*} |
| カワノ 河野 | ヒロアキ 宏明 ^{9*,17*} | ナカガワ 中川 | ヒデアキ 秀昭 ^{10*,17*} | トヨシマ 豊嶋 | ヒデアキ 英明 ^{11*,17*} | アンドウ 安藤 | タカシ 高志 ^{12*,17*} |
| タグリ 田栗 | マサタカ 正隆 ^{13*,14*,17*} | ハラダ ア キ ア 原田亜紀子 ^{15*,17*} | | ウエシマ 上島 | ヒロツグ 弘嗣 ^{16*,17*} | | |

日本動脈硬化縦断研究 (JALS) グループ^{17*}

目的 前向きコホート研究の個票ベースのメタアナリシスにより、メタボリックシンドロームを構成するリスク因子の重積と脳卒中発症の関連に肥満の有無が影響を与えているかを明らかにする。

方法 1985年以降にベースライン時調査が行われた合計10コホート19,173人を対象とした。メタボリックシンドロームを構成するリスク因子を国内の8学会合同の診断基準を参考に定義し、リスク因子（血圧高値、脂質異常、高血糖）の保有数とBMI ≥ 25 (kg/m²)以上で定義した肥満の有無の組み合わせによってリスクの階層化を行った。Poisson 回帰モデルを用いて脳卒中発症の調整済みハザード比と人口寄与割合を群ごとに算出した。

結果 平均7.1年の追跡期間中、374件の脳卒中の新規発症が観察された。肥満の有無に関わらず、最も保有割合が高いリスク因子は血圧高値であった。リスク因子0個の非肥満群を基準とした脳卒中発症ハザード比は、リスク1個の非肥満群、リスク2個以上の非肥満群でそれぞれ、2.48 (95%信頼区間: 1.75-3.5), 3.75 (2.58-5.45), リスク1個以下の肥満群、リスク2個以上の肥満群でそれぞれ2.38 (1.58-3.59), 3.26 (2.11-5.02) であり、いずれも有意なリスク増加が認められた。脳卒中発症に対する人口寄与割合は、リスク1個の非肥満群が23.3%で最も高く、次いでリスク2個以上の非肥満群であった。リスク1個以下の肥満群では8.1%, リスク2個以上の肥満群では8.0%であった。病型別の検討でも同様の傾向が認められた。

結論 リスク因子の重複は肥満の有無によらず脳卒中発症リスクを上昇させ、脳卒中罹患患者数の増加に対する寄与は非肥満者でのリスク因子保有の方が肥満者より大きいと考えられた。以上より、わが国においては内臓型肥満を前提とするメタボリックシンドローム対策のみでは十分ではなく、個々のリスク因子に注目した脳卒中予防対策が依然として重要であることが示唆された。

Key words : メタボリックシンドローム, 脳卒中, コホート研究, メタアナリシス

I 緒 言

平成18年の高齢者の医療の確保に関する法律により、わが国では平成20年4月より40歳以上の医療保険加入者を対象とした健康診査（特定健康診査）および保健指導（特定保健指導）の実施が義務付けられた。従来の循環器疾患対策の中心であった血圧高値、脂質異常症、糖尿病等の個々のリスク因子よりも肥満、とくに内臓脂肪型肥満に着目した内容となっている。欧米の先行研究の多くは、メタボリック

シンドロームと循環器疾患発症との関連を報告しており^{1~3)}、わが国においても循環器疾患発症のリスク因子としてメタボリックシンドロームの重要性を示す研究は存在する。しかし、これらの研究の多くは、必ずしも内臓脂肪型肥満を伴わず、血圧高値を基盤とし、脂質異常や耐糖能異常などが重積することがリスクを高めることを示している^{4~9)}。欧米と異なり虚血性心疾患の発症は少なく、脳卒中の発症リスクが高い我が国においては、内臓脂肪型肥満を重視した疾患対策の方針転換が有効であるかについて

では、必ずしも十分な検討が行われていない。

本研究では、わが国の主要な循環器疾患コホート研究を統合した日本動脈硬化縦断研究 (Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study: JALS) の0次統合研究の成績を用いて、メタボリックシンドロームを構成するリスク因子の重積と脳卒中発症との関連を肥満の有無別に検討した。

II 研究方法

1. 対象集団と調査方法

JALS0次統合研究は、2002年に開始した前向きのコホート研究であるJALSの参加コホートのうち、1985年以降にベースライン時調査が行われたコホート研究のデータを、一定の基準により個人単位の成績で統合したメタアナリシスである¹⁰⁾。0次統合研究の対象コホートの条件は、以下の通りである。(1)対象が日本人である；(2)前向きのコホート研究である；(3)少なくとも3,000人年以上の追跡を行っている；(4)生年月日（もしくは年齢）、性別、身長、体重、血圧、血清総コレステロールがベースライン時点で測定されている；(5)死亡日もしくは死亡時の年齢（少なくとも脳卒中か虚血性心疾患による死亡）が追跡中に記録されている。これらの条件を満たす対象集団は、17の地域コホート、4の職域コホートの合計21コホート66,691人であった。

本研究では、JALS0次統合研究の対象者のうち、血圧、BMI、血清総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、血糖値、喫煙習慣、飲酒習慣、脳卒中の発症が調査されている40歳以上90歳

未満（平均年齢53.7歳）の男女計10コホート（地域8コホート、職域2コホート）19,173人を解析対象とした。血糖値に関しては、食後採血時間が12時間以上経過した場合を空腹時血糖値、それ以外を食後血糖値として取り扱った。

本検討では、2005年に出された国内8学会合同のメタボリックシンドローム診断基準¹¹⁾を参考に、リスク因子を以下のように定義した。①肥満：腹囲基準に代えてBMI ≥ 25 kg/m²、②血圧高値：収縮期血圧 ≥ 130 mmHgまたは拡張期血圧 ≥ 85 mmHg、③脂質異常：中性脂肪 ≥ 150 mg/dlまたはHDLコレステロール < 40 mg/dl、④高血糖：空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dlまたは食後血糖値 ≥ 140 mg/dl。②～④の基準に関しては、それぞれ高脂血症薬、降圧薬、糖尿病治療薬の服用もリスク因子の定義に含めた。

各コホートにおいて、転出と生死の情報は、健診受診状況と住民基本台帳を元に確認が行われた。脳卒中の発症把握については、地域の脳卒中登録システム、死亡診断書による確認や健診時の問診で把握された情報に基づき、病院での診療録調査を行って確認された。脳卒中の診断は、世界保健機関 (WHO)¹²⁾およびWHOモニカプロジェクト (MONICA)¹³⁾の診断基準に基づき、臨床的兆候、CTおよびMRIの所見等をもとに脳卒中の判定、病型の判定を行った。

2. 統計解析

解析には、Poisson回帰を用いて、肥満の有無別にリスク因子（血圧高値、脂質異常、高血糖）の保有数に対する調整済み脳卒中発症ハザード比とその95%信頼区間を算出した。また、各リスク因子のハザード比を、他のリスク因子をお互いに調整して算出した。なお、調整因子として、コホート、性別、年齢、血清総コレステロール値、喫煙有無、飲酒有無を用いた。コレステロールに関しては脳卒中の確立されたリスク因子とはされていないものの、心筋梗塞において確立されたリスク因子であること、また本研究で比較を行う5つのリスクグループでは、コレステロール値の分布に違いがみられていることから、調整因子としてモデルに取り込むこととした。

さらに、脳卒中発症に対するリスク因子の寄与を定量化するために、人口寄与割合をPd \times (HR-1)/HRを用いて算出した。ここでHRはPoisson回帰により推定されたハザード比、Pdは全発症者に対する群ごとの発症者割合である¹⁴⁾。全ての統計解析にはSAS version9.1.3 (SAS institute, Inc., Cary, NC)を用いた。

* 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学

2* 札幌医科大学

3* 千葉県衛生研究所

4* 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学

5* 滋賀医科大学医学部社会医学講座公衆衛生学部門

6* 大阪府立健康科学センター健康開発部

7* 愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学

8* 九州大学大学院医学研究院環境医学講座

9* 佐賀大学医学部循環器・腎臓内科

10* 金沢医科大学公衆衛生学

11* 安城更生病院健康管理センター

12* 日本臨床研究支援ユニット

13* 横浜市立大学学術院医学群臨床統計学・疫学

14* 横浜市立大学附属市民総合医療センター

15* 財団法人パブリックヘルスリサーチセンターストレス科学研究所

16* 滋賀医科大学医学部生活習慣病予防センター

17* 日本動脈硬化縦断研究 (JALS) グループ (URL: <http://jals.gr.jp/index.html>)

連絡先：〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学 大橋靖雄

3. 倫理的配慮

本研究では、各コホートからの匿名化されたデータを研究事務局で収集し、解析を行うことについて、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得ている。各コホートが実施した調査については、実施にあたり各施設の倫理委員会の承認を得ている¹⁰⁾。

III 研究結果

表1にコホート別の特性および脳卒中発症数を示した。対象は19,173人であり、総追跡人年は

135,462人年（平均追跡期間：7.1年）であった。追跡期間中に374件の脳卒中の新規発症が観察された。

表2に、肥満の有無（以下BMI \geq 25：肥満群、BMI $<$ 25：非肥満群）とメタボリックシンドロームの腹囲以外のリスク因子の保有数別に、対象者の属性を示した。メタボリックシンドロームの有病割合は9.0%であった。また、肥満の有無に関わらず最も保有割合が高いリスク因子が血圧高値であった。

表3にリスク因子の保有数ごとの脳卒中発症数および調整ハザード比とその95%信頼区間を示した。

表1 JALS 0次研究対象10コホートにおけるベースライン特性と脳卒中発症数

| 地域 | コホート名 | ベースライン測定年 | 対象者数 | 平均年齢(歳) | 女性 (%) | 総追跡人年 | 平均追跡年数 | 脳卒中発症数 |
|-------|--------|-----------|--------|---------|--------|---------|--------|--------|
| 北海道 | 端野/壮瞥 | 1991-1999 | 1,511 | 60.8 | 58.1 | 9,591 | 6.3 | 54 |
| 秋田2 | 井川 | 1985-1999 | 1,443 | 53.2 | 55.9 | 15,699 | 10.9 | 43 |
| 茨城 | 協和 | 1985-1999 | 780 | 51.8 | 44.7 | 5,871 | 7.5 | 11 |
| 滋賀1 | 信楽 | 1992-2004 | 1,821 | 51.6 | 66.1 | 17,007 | 9.3 | 36 |
| 大阪 | 八尾・南高安 | 1985-1998 | 2,423 | 60.4 | 57.8 | 17,616 | 7.3 | 67 |
| 愛媛 | 大洲 | 1996-2003 | 2,644 | 58.5 | 65.5 | 13,861 | 5.2 | 37 |
| 福岡1 | 久山 | 1990-2000 | 756 | 60.8 | 60.5 | 7,301 | 9.7 | 46 |
| 熊本 | | 1999-2003 | 2,370 | 47.0 | 30.3 | 9,994 | 4.2 | 3 |
| 富山職域 | | 1990-2002 | 2,958 | 46.8 | 34.6 | 32,009 | 10.8 | 68 |
| 愛知職域 | | 1997-2001 | 2,467 | 52.3 | 0 | 6,514 | 2.6 | 9 |
| 合計/平均 | | 1985-2004 | 19,173 | 53.7 | 44.7 | 135,462 | 7.1 | 374 |

表2 肥満の有無とメタボリックシンドロームのリスク因子の保有数別の対象者の属性

| 肥満以外のリスク | 非肥満群 (BMI $<$ 25 kg/m ²) | | | 肥満群 (BMI \geq 25 kg/m ²) | |
|--------------------------|--------------------------------------|-------------|--------------|--|--------------|
| | 0 | 1 | 2 または 3 | 0 または 1 | 2 または 3 |
| 基本属性 | | | | | |
| n | 5,910 | 6,055 | 2,649 | 2,830 | 1,729 |
| 女性 (%) | 51.0 | 43.1 | 33.4 | 52.7 | 32.9 |
| 年齢 (歳) | 50.0(8.7) | 55.6(10.3) | 55.9(9.7) | 53.6(9.5) | 54.4(9.4) |
| BMI (kg/m ²) | 21.4(2.0) | 21.9(2.0) | 22.4(1.8) | 26.9(2.0) | 27.3(2.1) |
| 収縮期血圧値 (mmHg) | 113.4(9.4) | 134.4(17.9) | 142.7(15.7) | 129.9(18.3) | 144.2(16.3) |
| 拡張期血圧値 (mmHg) | 69.9(7.5) | 80.5(10.9) | 85.2(10.1) | 79.6(10.8) | 88.2(10.8) |
| 総コレステロール (mg/dl) | 195.6(33.1) | 199.9(35.5) | 208.4(39.2) | 204.4(34.6) | 215.2(37.0) |
| 中性脂肪 (mg/dl) | 81(61-104) | 102(75-137) | 175(139-228) | 107(81-136) | 196(156-259) |
| HDL コレステロール (mg/dl) | 61.0(13.2) | 58.0(14.9) | 50.8(14.1) | 54.9(12.7) | 46.9(11.6) |
| 各リスク因子の保有割合 | | | | | |
| 血圧高値 (%) | 0 | 71.0 | 95.5 | 48.4 | 95.3 |
| 脂質異常 (%) | 0 | 24.5 | 82.5 | 19.1 | 88.7 |
| 高血糖 (%) | 0 | 4.5 | 32.4 | 2.4 | 32.0 |
| 飲酒 (%) | 31.3 | 35.0 | 41.0 | 26.7 | 36.2 |
| 喫煙 (%) | 44.1 | 47.6 | 56.5 | 43.6 | 52.4 |

%, もしくは平均 (SD)で提示。中性脂肪に関しては、中央値 (4分位範囲)で提示。

肥満以外のリスク因子の定義は以下の通り。血圧高値：収縮期血圧 \geq 130 mmHg または拡張期血圧 \geq 85 mmHg, 脂質異常：中性脂肪 \geq 150 mg/dl または HDL コレステロール $<$ 40 mg/dl, 高血糖：空腹時血糖値 \geq 110 mg/dl または食後血糖値 \geq 140 mg/dl

リスク因子の数の増加に伴って脳卒中発症ハザードの増加が認められた。なお、傾向性検定の P 値は 0.0001未満で高度に有意であった。

表 4 に肥満の有無とそれ以外のリスク因子の保有数別の調整ハザード比とその95%信頼区間、人口寄与割合の推定値を示した。リスク 0 個の非肥満群 (非肥満群でリスク因子を保有しない群) を基準と

した脳卒中発症ハザード比は、リスク 1 個の非肥満群、リスク 2 個以上の非肥満群でそれぞれ 2.48 (95%信頼区間: 1.75-3.50), 3.75 (2.58-5.45), リスク 1 個以下の肥満群、リスク 2 個以上の肥満群でそれぞれ 2.38 (1.58-3.59), 3.26 (2.11-5.02) であり、いずれも有意なリスク増加が認められた。脳卒中発症に対する人口寄与割合は、リスク 1 個の非肥満群が 23.3%で最も高く、次いでリスク 2 個以上の非肥満群であった。また、リスク 1 個以下の肥満群では 8.1%, リスク 2 個以上の肥満群では 8.0%であった。病型別の検討でも同様の傾向が認められた。

表 5 にリスク因子ごとの調整ハザード比を病型別に示した。いずれの病型においても、肥満による脳卒中発症リスク (ハザード比) の有意な上昇は認められなかった。一方、血圧高値は、病型に関わらず脳卒中発症リスクを有意に上昇させており、また高血糖についても脳卒中および脳梗塞発症リスクを有意に上昇させていた。

肥満群の定義を $BMI \geq 27.5 \text{ kg/m}^2$ として解析を行った場合も、同様の結果が得られた。

表 3 リスク因子数ごとの脳卒中発症数とハザード比

| リスク因子数 | n | 人年数 | 脳卒中発症数 | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---------|-------|--------|--------|-----------------|
| 0 | 5,910 | 44,376 | 43 | 1.00(reference) |
| 1 | 6,907 | 48,926 | 150 | 2.30(1.63-3.26) |
| 2 | 4,351 | 29,403 | 124 | 3.30(2.31-4.71) |
| 3 または 4 | 2,005 | 12,756 | 57 | 3.68(2.45-5.52) |

リスク因子は、肥満も含めた以下の 4 つである。①肥満: $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, ②血圧高値: 収縮期血圧 $\geq 130 \text{ mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 85 \text{ mmHg}$, ③脂質異常: 中性脂肪 $\geq 150 \text{ mg/dl}$ または HDL コレステロール $< 40 \text{ mg/dl}$, ④高血糖: 空腹時血糖値 $\geq 110 \text{ mg/dl}$ または食後血糖値 $\geq 140 \text{ mg/dl}$ 。

ハザード比は性、年齢、総コレステロール、喫煙有無、飲酒有無、コホートで調整した Poisson 回帰により推定

表 4 肥満の有無・リスク因子保有数別の脳卒中病型別発症数とハザード比、人口寄与割合

| | リスク数 (肥満以外) | n | 人年数 | 発症数 | ハザード比 (95%信頼区間) | 人口寄与割合 (%) |
|--------|-------------|-------|--------|-----|-----------------|------------|
| 全脳卒中 | | | | | | |
| 非肥満群 | 0 | 5,910 | 44,376 | 43 | 1.00(reference) | |
| | 1 | 6,055 | 42,738 | 146 | 2.48(1.75-3.51) | 23.3 |
| | 2 または 3 | 2,649 | 17,544 | 90 | 3.75(2.58-5.45) | 17.6 |
| 肥満群 | 0 または 1 | 2,830 | 19,669 | 52 | 2.38(1.58-3.59) | 8.1 |
| | 2 または 3 | 1,729 | 11,135 | 43 | 3.26(2.11-5.02) | 8.0 |
| 脳梗塞 | | | | | | |
| 非肥満群 | 0 | 5,910 | 44,433 | 29 | 1.00(reference) | |
| | 1 | 6,055 | 42,826 | 102 | 2.50(1.64-3.81) | 24.8 |
| | 2 または 3 | 2,649 | 17,630 | 62 | 3.74(2.38-5.89) | 18.4 |
| 肥満群 | 0 または 1 | 2,830 | 19,750 | 29 | 1.98(1.18-3.34) | 5.8 |
| | 2 または 3 | 1,729 | 11,187 | 25 | 2.73(1.58-4.71) | 6.4 |
| 出血性脳卒中 | | | | | | |
| 非肥満群 | 0 | 5,910 | 44,479 | 13 | 1.00(reference) | |
| | 1 | 6,055 | 43,028 | 44 | 2.59(1.38-4.87) | 21.4 |
| | 2 または 3 | 2,649 | 17,727 | 28 | 3.96(2.01-7.80) | 16.6 |
| 肥満群 | 0 または 1 | 2,830 | 19,742 | 23 | 3.47(1.74-6.91) | 13.0 |
| | 2 または 3 | 1,729 | 11,168 | 18 | 4.79(2.30-9.98) | 11.3 |

リスク因子とは、肥満以外のリスク因子、すなわち以下の 3 つである。①血圧高値: 収縮期血圧 $\geq 130 \text{ mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 85 \text{ mmHg}$, ②脂質異常: 中性脂肪 $\geq 150 \text{ mg/dl}$ または HDL コレステロール $< 40 \text{ mg/dl}$, ③高血糖: 空腹時血糖値 $\geq 110 \text{ mg/dl}$ または食後血糖値 $\geq 140 \text{ mg/dl}$ 。

ハザード比と寄与割合は性、年齢、総コレステロール、喫煙有無、飲酒有無、コホートで調整した Poisson 回帰により推定

肥満: $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ で定義

表5 脳卒中発症に対するリスク因子のハザード比
(脳卒中病型別)

| リスク因子 | 全脳卒中 | 脳梗塞 | 出血性脳卒中 |
|-------|---------------------|---------------------|---------------------|
| なし | 1.00 (reference) | 1.00 (reference) | 1.00 (reference) |
| 肥満 | 1.01 (0.80-1.30) | 0.85 (0.62-1.16) | 1.41 (0.96-2.08) |
| 血圧高値 | 2.85 (2.19-3.72) | 2.46 (1.79-3.37) | 4.04 (2.44-6.67) |
| 脂質異常 | 1.18 (0.95-1.47) | 1.14 (0.87-1.50) | 1.27 (0.87-1.85) |
| 高血糖 | 1.60 (1.19-2.17) | 2.19 (1.56-3.08) | 0.65 (0.31-1.34) |

リスク因子は、肥満を含めた以下の4つである。①肥満：BMI ≥ 25 kg/m²、②血圧高値：収縮期血圧 ≥ 130 mmHg または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg、③脂質異常：中性脂肪 ≥ 150 mg/dl または HDL コレステロール < 40 mg/dl、④高血糖：空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dl または食後血糖値 ≥ 140 mg/dl。

ハザード比 (95%信頼区間) は性、年齢、TC、喫煙有無、飲酒有無、コホート、各々のリスク因子で互いに調整した Poisson 回帰により推定

Ⅳ 考 察

本研究では、日本国内の10コホートの個票ベースのメタアナリシスにより、メタボリックシンドロームを構成するリスク因子と脳卒中発症の関連を検討した。その結果、肥満群で定義した肥満の有無に関わらず、リスク因子を1個保有する群から有意にハザード比が上昇し、リスク因子の保有数が多くなるほど、脳卒中の発症リスクは上昇した。また、同様の傾向は、脳梗塞と出血性脳卒中の病型別の検討でも認められた。

日本人を対象としてメタボリックシンドロームのリスク因子の個数と脳卒中発症の関連を検討している斉藤らの研究⁴⁾では、肥満 (ウエスト周囲系男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上で定義) がなくリスク1個の群における脳卒中発症のハザード比 (性年齢調整済み) は 2.47 (95%信頼区間: 1.10-5.53)、肥満でリスク1個の群のハザード比は 3.19 (0.93-10.9) であり、本研究と同様に非肥満者においてリスク上昇がみられる同様の結果が得られている。リスク因子の保有数の増加とともに脳卒中発症リスクが増大することは Iso ら⁵⁾や Ninomiya ら⁶⁾、Takeuchi ら⁷⁾、Noda ら⁸⁾の研究でも報告されている。また、循環器死亡がエンドポイントであるが、Kadota ら⁹⁾の研究結果も同様の傾向を示している。保有リスクの構成が高血圧を基盤としており、欧米と比較して CHD が少なく脳卒中が多いわが国では、肥満は、少なくとも脳卒中に対しては、独立

したリスクファクターとは考えにくいと思われた。

保健施策、とくに集団に対する予防施策を考える上では、対象集団に対して対象となる疾患が大きな割合を占めるかどうかも重要な視点である。本研究では、人口寄与割合について検討を行ったが、基準カテゴリーを除いた非肥満群の2つの群と肥満群の2つの群でハザード比に大きな違いはないが、対象者数は前者が8,704人に対し、後者では4,559人と少ないことから、非肥満群の寄与割合が大きいという結果が得られたと考えられる。人口寄与割合が最も大きい非肥満群で保有リスク1個の群については、リスク因子として血圧高値を保有する対象者が71.0%と最も多かった。したがって、本研究集団では、脳卒中発症に対して、肥満の寄与よりも従来型のリスク因子、とくに血圧高値の保有による寄与の方が大きいことが示された。

相対危険のみならず、人口寄与割合の点からも、脳卒中発症に対して、肥満をターゲットとした対策よりも高血圧対策が重要であることが示されたが、本研究の限界点として、肥満の定義として、日本の8学会合同基準や International Diabetes Foundation (IDF)¹⁵⁾の基準で必須項目として用いられている腹囲周囲径ではなく BMI を用いたことがあげられる。したがって、内臓型肥満の是非を厳密に論述することはできない。しかしながら、脳卒中の大きなリスク因子である血圧高値のリスクを保有する対象者は非肥満群で6,831人 (全対象者の35.6%) 存在しており、肥満群での3,016人 (15.7%) を大きく上回ることから、一般集団においても内臓型肥満をもたない血圧高値患者が相当数存在することが想像され、現行の内臓型肥満を前提とした脳卒中予防対策では不十分な可能性を示唆していると考えられる。

JALS0 次研究は、研究単位の成績ではなく、個人単位の成績で統合したメタアナリシスであること、また国内の主要な循環器コホート研究を統合し発症をアウトカムとした研究であることから、結果の一般化可能性は従来の国内コホート研究からの報告に比べて高いものと考えられる。しかし、各コホートの研究実施時期の違いがある点や MONICA や WHO の診断基準を参考にして脳卒中の診断を行っているためコホート間の診断精度に大きな差はないと思われるが、診断基準が完全に統一されていない訳ではないなど、本研究結果を解釈する上で考慮すべきことは残されている。これらの点は、現在調査方法や発症の診断基準等の標準化を行い前向きに検討を進めている JALS 統合研究において、より精度をもって明らかにできるものと考えられる。

V 結 語

本研究の結果より、脳卒中の最大のリスク因子である高血圧の患者が多いわが国においては、内臓型肥満を前提とするメタボリックシンドローム対策のみでは十分ではなく、個々のリスク因子に注目した脳卒中予防対策が依然として重要であることが示唆された。今後、腹囲周囲径を測定した大規模データによる更なる検討が必要であるとともに、特定保健指導の対象に含まれない脳卒中高リスク者に対しての政策的な対応が望まれる。

本研究は、日本動脈硬化予防研究基金の研究助成を受け実施した。本論文要旨は第18回日本疫学会総会で報告を行った。

(受付 2010.12.28)
(採用 2011. 6.21)

文 献

- 1) Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006; 37: 806-811.
- 2) Noto D, Barbagallo CM, Cefalu AB, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular events in subjects with normal fasting glucose: results of a 15 years follow-up in a Mediterranean population. *Atherosclerosis* 2008; 197: 147-153.
- 3) Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-819.
- 4) 齊藤 功, 小西正光, 渡部和子, 他. 地域集団におけるメタボリックシンドロームの脳卒中罹患に及ぼす影響について. *日本公衛誌* 2007; 54: 677-683.
- 5) Iso H, Sato S, Kitamura A, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007; 38: 1744-1751.
- 6) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2007; 38: 2063-2069.
- 7) Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, et al. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men: the Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res* 2005; 28: 203-208.
- 8) Noda H, Iso H, Saito I, et al. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res* 2009; 32: 289-298.
- 9) Kadota A, Hozawa A, Okamura T, et al. Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity. *Diabetes Care* 2007; 30: 1533-1538.
- 10) Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group. Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC): rationale, design, and population characteristics. *Circ J* 2008; 72: 1563-1568.
- 11) 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: 794-809.
- 12) World Health Organization. *Cerebrovascular Diseases: Prevention, Treatment, and Rehabilitation*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1971. Technical Report Series No. 469.
- 13) WHO MONICA Project. *MONICA Manual, revised edition*. Geneva: Cardiovascular Diseases Unit, WHO, 1990.
- 14) Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998; 88: 15-19.
- 15) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.

Appendix：日本動脈硬化縦断研究グループ (Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group)

委員長：上島弘嗣 (滋賀医科大学医学部 生活習慣病予防センター)

事務局長：大橋靖雄 (東京大学大学院医学系研究科 生物統計学)

顧問：小澤利男 (東京都老人医療センター名誉院長)

統合研究事務局：大橋靖雄 (東京大学大学院医学系研究科 生物統計学)，原田亜紀子 (財団法人パブリックヘルスリサーチセンター ストレス科学研究所)

進士恵実 (東京大学大学院医学系研究科 生物統計学)，宮田進之介 (メディカル統計株式会社)

安藤高志 (NPO 日本臨床研究支援ユニット)，田栗正隆 (横浜市立大学大学院臨床統計学・疫学)

篠崎智大 (東京大学大学院医学系研究科 生物統計学)，関根千晶 (メディカル統計株式会社)

統合研究委員会：上島弘嗣 (滋賀医科大学医学部生活習慣病予防センター)，大橋靖雄 (東京大学大学院医学系研究科 生物統計学)

豊嶋英明 (安城更生病院健康管理センター)，今井潤 (東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想講座)

中川秀昭 (金沢医科大学公衆衛生学)，島本和明 (札幌医科大学)

山科章 (東京医科大学医学部 内科学第二講座)，久代登志男 (日本大学医学部 総合健診センター)

清原裕 (九州大学大学院医学研究院 環境医学分野)，磯博康 (大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座公衆衛生学)

精度管理委員会：清原裕 (九州大学大学院医学研究院 環境医学分野)

大橋靖雄 (東京大学大学院医学系研究科 生物統計学)

岡山明 (財結核予防会 第一健康相談所)

喜多義邦 (滋賀医科大学医学部 社会医学講座公衆衛生学部門)

佐藤眞一 (千葉県衛生研究所)

副島弘文 (熊本大学保健センター)

田邊直仁 (新潟県立大学人間生活学部健康栄養学科)

研究代表者：島本和明 (札幌医科大学)

岡山明 (財結核予防会 第一健康相談所)

中村元行 (岩手医科大学医学部 内科学講座心血管・腎・内分泌内科分野)

鈴木一夫 (秋田県立脳血管研究センター疫学研究部)

今井潤 (東北大学大学院薬学研究科 医薬開発構想講座)

辻一郎 (東北大学大学院医学系研究科 公衆衛生学)

磯博康 (大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座公衆衛生学)

水嶋春朔 (横浜市立大学大学院 医学研究科疫学・公衆衛生学教室)

山科章 (東京医科大学 内科学第二講座)

久代登志男 (日本大学医学部 総合健診センター)

新開省二 (東京都健康長寿医療センター

研究所 社会参加と地域保健研究チーム)

鈴木隆雄 (国立長寿医療センター研究所)

田邊直仁 (新潟県立大学人間生活学部健康栄養学科)

百都健 (佐渡総合病院)

中川秀昭 (金沢医科大学 公衆衛生学)

豊嶋英明 (安城更生病院健康管理センター)

都島基夫 (慶應義塾大学老年内科)

医療法人積仁会 旭丘病院)

喜多義邦 (滋賀医科大学医学部 社会医学講座公衆衛生学部門)

武田和夫 (京都工場保健会診療所)

松林公蔵 (京都大学東南アジア研究センター)

坂田清美 (岩手医科大学医学部 衛生学公衆衛生学講座)

北村明彦 (大阪府立健康科学センター 健康開発部)

前田健次 (大阪府立健康科学センター)

木山昌彦 (大阪府立健康科学センター 健康度測定部)

白石恒人 (箕面市医療保健センター)

山田美智子 (放射線影響研究所 臨床研究部)

新宮哲司 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻先進医療開発科学)

岡田克俊 (愛媛大学総合健康センター)

斉藤功 (愛媛大学医学部公衆衛生・健康医学)

三木哲郎 (愛媛大学プロテオ医学研究センター 加齢制御ゲノミクス部門)

宮野伊知郎 (高知大学医学部 公衆衛生学)

清原裕 (九州大学大学院医学研究院 環境医学分野)

林純 (九州大学大学院医学研究院 感染環境医学)

九州大学病院総合診療科)

足達寿 (久留米大学医学部 地域医療連携講座)

北風政史 (国立循環器病研究センター 心臓血管内科)

副島弘文 (熊本大学保健センター)

河野宏明 (佐賀大学医学部 循環器・腎臓内科)

JALS 0 次

【地域コホート】北海道：島本和明，斎藤重幸，大西浩文，赤坂憲；秋田 1：鈴木一夫，佐藤恭子；秋田 2：佐藤眞一，今野弘規，木山昌彦，飯田稔，北村明彦，嶋本喬；岩手：今井潤，大久保孝義，浅山敬，目時弘仁，菊谷昌浩，井上隆輔；茨城：磯博康，山岸良匡，崔仁哲，大平哲也，今野弘規；新潟：田邊直仁，関奈緒，相澤義房；富山：中川秀昭，三浦克之，森河裕子，西条旨子，中村幸志，櫻井勝；和歌山：坂田清美；大阪：北村明彦，今野弘規，木山昌彦，内藤義彦，佐藤眞一，嶋本喬；滋賀 1：喜多義邦，上島弘嗣，中村保幸，岡山明，野崎昭彦，環慎二；滋賀 2：松林公蔵，和田泰三，石根昌幸，斎藤亜矢，藤沢道子；広島：山田美智子，藤原佐枝子，三森康世；高知：西永正典，高田淳，宮野伊知郎；愛媛：斉藤功，谷川武，加藤匡宏，櫻井進；福岡 1：清原裕，二宮利治，福原正代，秦淳，土井康文；福岡 2：足達寿，榎本美佳，平井祐治；熊本：河野宏明，副島弘文，小川久雄，中山茂樹，藤井裕己，野出孝一

【職域コホート】東京職域：久代登志男，高橋敦彦；富山職域：中川秀昭，三浦克之，森河裕子，石崎昌夫，櫻井勝，中村幸志；愛知職域：豊嶋英明，八谷寛，玉腰浩司，和田恵子，大塚礼，近藤高明；大阪職域：内藤義彦，佐藤眞一，北村明彦，嶋本喬，大平哲也

JALS

【地域コホート】北海道（端野・壮瞥）：島本和明，斎藤重幸，大西浩文，赤坂憲；秋田1：鈴木一夫，佐藤恭子；秋田2（井川）：前田健次，佐藤眞一，岡田武夫，今野弘規，北村明彦，石川善紀；岩手1（県北地域）：岡山明，板井一好，小川彰，中村元行，小笠原邦昭，寺山靖夫；岩手2（東山）：中村元行，田中文隆，佐藤権裕，高橋智弘，瀬川利恵，小川宗義，肥田頼彦；岩手3（大迫）：今井潤，大久保孝義，浅山敬，日時弘仁，菊谷昌浩，井上隆輔；宮城（仙台市鶴ヶ谷）：辻一郎，柿崎真沙子，寶澤篤；茨城（筑西市協和）：磯博康，山岸良匡，崔仁哲，大平哲也，今野弘規；千葉（鴨川）：水嶋春朔，藤川哲也，柳堀朗子，佐藤眞一；東京（板橋）：鈴木隆雄，吉田英世，清水容子；群馬（草津）：新開省二，天野秀紀，藤原佳典；新潟1（長岡市与板）：新開省二，天野秀紀，藤原佳典；新潟2（佐渡）：百都健，田邊直仁，鈴木啓介，三瓶一弘；三重（大紀）：都島基夫，丸山千寿子，丸山太郎，仲森隆子，中野里美；滋賀（高島）：喜多義邦，上島弘嗣，高嶋直敬，松井健志，中村保幸，杉原秀樹；和歌山（日高川）：坂田清美，西尾信宏，野尻孝子；大阪1（八尾南高安）：北村明彦，岡田武夫，今野弘規；大阪2（箕面）：白石恒人，中西範幸；広島1（広島市）：山田美智子，藤原佐枝子，三森康世；広島2：新宮哲司；愛媛1（八西）：岡田克俊，佐伯修一，楠元克徳；愛媛2（今治）：三木哲郎，田原康玄，小原克彦；高知（香北）：宮野伊知郎，西永正典，土居義典，安田誠史，田上豊資；福

岡1（久山）：清原裕，二宮利治，福原正代，秦淳，土井康文；佐賀（有田）：北風政史；熊本：副島弘文，小川久雄，片山功夫，丸林徹，河野宏明，合志秀一；沖縄（石垣）：林純，古庄憲浩

【職域コホート】東京職域1：久代登志男，高橋敦彦；東京職域2：山科章，富山博史；愛知職域：豊嶋英明，八谷寛，玉腰浩司，大塚礼，村田千代栄；富山職域：中川秀昭，三浦克之，櫻井勝，森河裕子，石崎昌夫，中村幸志；京都職域：武田和夫；大阪職域：木山昌彦，佐藤眞一，北村明彦，嶋本喬，内藤義彦，大平哲也；愛媛職域：三木哲郎，田原康玄，小原克彦；熊本職域：河野宏明，中山茂樹，藤井裕己，副島弘文，小川久雄

脂質標準化プログラム：中村雅一（大阪府立健康科学センター 脂質基準分析室）

栄養ワーキンググループ：佐々木敏（東京大学大学院医学系研究科 社会予防疫学）

身体活動ワーキンググループ：内藤義彦（武庫川女子大学生生活環境学部食物栄養学科），荒尾孝（早稲田大学スポーツ科学学術院），井上茂（東京医科大学 公衆衛生学講座），北島義典（明治安田厚生事業団新宿健診センター学術室），原田亜紀子（財団法人パブリックヘルスリサーチセンター ストレス科学研究所）

統計解析/データマネジメントグループ：大橋靖雄（東京大学大学院医学系研究科 生物統計学），原田亜紀子（財団法人パブリックヘルスリサーチセンター ストレス科学研究所），進士恵実（東京大学大学院医学系研究科 生物統計学），安藤高志（NPO 日本臨床研究支援ユニット），宮田進之介（メディカル統計株式会社），田栗正隆（横浜市立大学大学院臨床統計学・疫学），篠崎智大（東京大学大学院医学系研究科 生物統計学），関根千晶（メディカル統計株式会社）

Association of obesity and other cardiovascular risk factors with stroke
The Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study- Existing Cohorts Combined (JALS-ECC)

Yasuo OHASHI^{*,17*}, Kazuaki SHIMAMOTO^{2*,17*}, Shinichi SATO^{3*,17*}, Hiroyasu ISO^{4*,17*},
Yoshikuni KITA^{5*,17*}, Akihiko KITAMURA^{6*,17*}, Isao SAITO^{7*,17*}, Yutaka KIYOHARA^{8*,17*},
Hiroaki KAWANO^{9*,17*}, Hideaki NAKAGAWA^{10*,17*}, Hideaki TOYOSHIMA^{11*,17*}, Takashi ANDO^{12*,17*},
Masataka TAGURI^{13*,14*,17*}, Akiko HARADA^{15*,17*}, Hirotsugu UESHIMA^{16*,17*},
Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group^{17*}

Key words : metabolic syndrome, stroke, cohort study, meta-analysis

Objectives To assess the relationship between metabolic risk factors and the incidence of stroke stratified by obesity, by conducting a meta-analysis using individual participant data from prospective cohort studies.

Methods A total of 19,173 individuals from 10 cohort studies participated at baseline after 1985. Metabolic risk factors were defined using the established criteria in Japan. Participants were subdivided into five categories according to the levels of risk factors and obesity defined by BMI ≥ 25 (kg/m²). Multivariate adjusted hazard ratios (HRs) for the incidence of stroke and the population attributable risk (PAR) were estimated by Poisson regression.

Results During an average 7.1-year follow-up period, 374 stroke events occurred. Hypertension was highest among the risk factors not concerned with BMI stratification. The HR for stroke was 2.48 (95%CI : 1.75–3.5) for BMI < 25 with 1 other risk factor and 3.75 (2.58–5.45) with 2 or more, 2.38 while it was (1.58–3.59) for BMI ≥ 25 with 0 or 1 factor and 3.26 (2.11–5.02) with 2 or more. The HR was significantly elevated in all categories with one or more risk factors. The PAR was highest in the category of BMI < 25 with 1 risk factor (23.3%) and second highest in the category of BMI < 25 with 2 or more. The respective PARs for BMI ≥ 25 with 0 or 1 and 2 or more risk factors were 8.1% and 8.0%. Similar results were found from the analyses of different stroke subtypes.

Conclusion The HR was found to be significantly elevated with the number of risk factors both with and without obesity. The attributable risk for stroke was larger in the non-obese group. Therefore, public health intervention based only on obesity may miss many of those at high risk of stroke so the focus should not only be on obesity but also cardiovascular risk factors.

* Department of Biostatistics, School of Public Health, University of Tokyo, Tokyo, Japan

2* Sapporo Medical University, Sapporo, Japan

3* Chiba Prefectural Institute of Public Health, Chiba, Japan

4* Public Health, Department of Social and Environmental Health, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan

5* Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

6* Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, Osaka, Japan

7* Department of Public Health, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan

8* Department of Environmental Medicine Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

9* Department of Cardiovascular and Renal Medicine, Saga University Faculty of Medicine, Saga, Japan

10* Department of Epidemiology and Public Health, Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan

11* Health Care Center of Anjo Kosei Hospital, Anjo, Japan

12* Japan Clinical Research Support Unit, Tokyo, Japan

13* Department of Biostatistics and Epidemiology, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama, Japan

14* Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan

15* Stress Science Research Institute, Public Health Research Foundation, Tokyo, Japan

16* Lifestyle-Related Disease Prevention Center, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

17* Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group, Japan
(URL: <http://jals.gr.jp/index.html>)