

氏 名	門 田 文
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 7 6 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 1 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity:NIPPON DATA90, 1990-2000  (危険因子の集積と循環器疾患死亡の関連: NIPPON DATA90, 1990-2000)
審 査 委 員	主 査 教 授 浅 井 徹 副 査 教 授 西 克 治 副 査 教 授 三 ツ 浪 健 一

## 論文内容要旨

※整理番号	581	(ふりがな) 氏名	かどた あや 門 田 文
学位論文題目	Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000 (危険因子の集積と循環器疾患死亡の関連: NIPPON DATA90, 1990-2000)		
<p>【目的】 心筋梗塞、脳卒中などの動脈硬化疾患は主たる死亡原因となるだけでなく、日常生活動作 (ADL) および生活の質 (QOL) に大きな影響を与えるため、ハイリスク群の探索は重要な課題である。近年、複数のコホート研究から耐糖能異常や高血圧、脂質異常症などの危険因子の集積が、循環器疾患の発症・死亡リスクを高めることが明らかになりつつある。近年、提唱されたメタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性または内臓脂肪蓄積を背景とした、脂質異常症、高血圧といった危険因子の集積状態を説明する概念であり、現在、メタボリックシンドロームの診断基準は複数の学会等から提唱されている。いずれも、インスリン抵抗性 (耐糖能異常)、腹部脂肪蓄積、脂質代謝異常、高血圧を診断基準とすることにおいては共通しているが、その詳細な基準は学会ごとに異なっている。The National Cholesterol Education Program (NCEP) の診断基準はそれぞれの危険因子を等価に扱い、必須項目を設けていない。一方、The World Health Organization (WHO) の診断基準は耐糖能障害を必須項目としているが、The International Diabetes Federation (IDF) や本邦の診断基準は腹部肥満を必須としている。そこで本研究では危険因子の集積と循環器疾患死亡の関連において耐糖能障害 (高血糖) および肥満が及ぼす影響を、日本人を代表する大規模コホートを用い明らかにすることを試みた。</p> <p>【方法】 1990年に全国から無作為抽出された300地区に居住する30歳以上の循環器疾患基礎調査受検者8,384人を10年間追跡した (NIPPON DATA90 コホート)。死亡原因は1994年末日までは the 9<sup>th</sup> International Classification of Diseases (ICD-9)、1995年から1999年末日までは the 10<sup>th</sup> International Classification of Diseases (ICD-10)により同定した。循環器疾患既往歴者や追跡不能例等を除いた7,219人 (男性2,999人、女性4,220人) を解析対象とした。本研究では血圧高値 (収縮期血圧130mmHg以上かつ/又は拡張期血圧85mmHg以上)、高血糖 (随時血糖140mg/dl以上)、中性脂肪高値 (随時中性脂肪200mg/dl以上)、HDLコレステロール低値 (男性40mg/dl以下、女性50mg/dl以下)、肥満 (BMI25kg/m<sup>2</sup>以上) を危険因子と定義した。治療中の者はそれぞれの項目に含めた。Cox 比例ハザードモデルを用いて調整ハザード比と95%信頼区間 (95%CI) を算出し、危険因子集積数と循環器疾患死亡の関連を検討した。そしてさらに、高血糖の有無および肥満の有無で層別化した解析を行った。年齢、性別、総コレステロール値、喫煙習慣、飲酒、運動習慣を調整因子とした。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

**【結果】** 観察人年は 69,120 人年、平均追跡期間は 9.6 年であった。追跡期間中、173 人の循環器疾患死亡を確認した。危険因子集積数は循環器疾患死亡と正の相関を認めた。高血糖の有無で層別化すると、循環器疾患死亡のハザード比は、危険因子を有さない者を基準群とすると、高血糖群ではハザード比は他の危険因子の集積にかかわらず高く、高血糖単独もしくは高血糖に加えてその他の危険因子を 1 つ有する群で 1.78 (95%CI, 0.68-4.67)、2 つ以上有する者で 3.67 (95%CI, 1.49-9.03) であった。一方、高血糖を有さないがその他の危険因子を 3 つ以上有する者のハザード比は 1.66 (0.71-3.67) であった。同様に肥満の有無で層別化して解析を行うと、非肥満群においても危険因子を複数持つ者が多く存在していること、また、肥満の有無にかかわらず、リスク集積に伴い循環器疾患のハザード比が上昇することが明らかとなった。

**【考察】** 循環器疾患死亡と危険因子集積数は正の関連を示し、危険因子集積は循環器疾患死亡のハザード比の増加をもたらすことが明らかとなった。循環器疾患予防のためにはこれらハイリスク者を早期発見し適切な生活習慣の改善や危険因子の早期治療を行う必要がある。本研究では、特に高血糖を有する者の循環器疾患死亡ハザード比は、他のリスクの集積数にかかわらず高い値を示し、循環器疾患死亡に及ぼす耐糖能障害の重要性を示唆する結果であった。また非肥満であっても危険因子が集積している者は数多く認められ、彼らの循環器疾患死亡の危険性は高いことが明らかとなったのも重要な知見である。今回の我々の検討では腹囲周径の代用として、BMI を用いたが、腹囲周径と BMI の相関は強く、内臓肥満と循環器疾患の関連についても同様の関連があると推測された。肥満対策は循環器疾患の予防に非常に重要であるが、肥満以外のリスク集積の重要性にも目を向ける必要がある。

**【結論】** 日本人を代表するコホート集団において循環器疾患死亡と危険因子集積数は正の関連を示し、危険因子の集積は循環器疾患死亡の増加をもたらすと考えられた。また、それぞれメタボリックシンドロームの背景因子として注目されている耐糖能障害（高血糖）と肥満を比較すると、高血糖の有無は肥満の有無よりも、循環器疾患死亡リスクの上昇により強い影響を与えていた。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	581	氏名	門 田 文
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>今日、メタボリックシンドロームの重要性の認識が高まりつつあり、その診断基準については多くの議論があるところである。申請者は、メタボリックシンドロームを構成する代謝性危険因子の集積状態に着目し、循環器疾患死亡における危険因子集積の意義、中でも高血糖と肥満が循環器疾患死亡に及ぼす影響について NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged) 90 コホートの 10 年間追跡集団 7219 人を対象に検討した。</p> <p>危険因子集積数と循環器疾患死亡の関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて調整ハザード比と 95%信頼区間 (95%CI) を算出したところ、循環器疾患死亡ハザードと危険因子集積数は正の関連を示し、危険因子集積は循環器疾患死亡のリスクの増加をもたらすことが明らかとなった。高血糖の有無で層別化した検討では、循環器疾患死亡のハザード比は、高血糖群では高く、高血糖に加えてその他の危険因子を 2 つ以上有する者で 3.67(95%CI, 1.49-9.03)であった。一方、高血糖を有さないがその他の危険因子を 3 つ以上有する者のハザード比は 1.66(0.71-3.67)であった。また、高血糖群では他の危険因子集積を高率で認めた。これは循環器疾患死亡に及ぼす耐糖能障害の重要性を示唆する結果であった。同様に肥満の有無で層別化した解析では、本邦では非肥満群においても危険因子が集積している者が多く存在していること、また、本邦では肥満の有無にかかわらず、リスク集積に伴い循環器疾患のハザード比が上昇することが明らかになった。</p> <p>近年、メタボリックシンドロームの意義についての議論は非常に重要であり、本学位論文は Diabetes Care に掲載され、その内容は国際動脈硬化学会のホームページや、本邦の全国紙の一面にも掲載され議論された。今日的に重要な課題を検討した学問的に貴重な研究であり、滋賀医科大学博士号授与に値すると考えられる。</p>			
(平成 20 年 8 月 27 日)			