

表題 日本人一般住民におけるメタボリックシンドロームと悪性
腫瘍死亡—Jichi Medical School (JMS) コホート研究—

論文の区分 博士課程

著者名 渡部 純

担当指導教員氏名 石川 鎮清 教授

所属 自治医科大学大学院医学研究科
地域医療学系
地域医療学
地域医療学

2020年1月10日申請の学位論文

目次

1	研究目的	1
2	研究方法	2
	参加者と追跡	3
	方法と結果	3
	定義	5
	統計解析	6
3	研究成果	7
4	考察	35
5	結論	41
6	謝辞	41
7	脚注	42
8	参考文献	43

1 研究目的

メタボリックシンドロームは肥満関連インスリン抵抗疾患である¹。メタボリックシンドロームは心血管疾患だけでなく、悪性腫瘍発症の重要なリスク因子である²⁻³。メタボリックシンドロームと悪性腫瘍はそれぞれ公衆衛生的に重要な課題であり、メタボリックシンドロームと悪性腫瘍との関係は注目を集めている。

悪性腫瘍は、世界的に主要な死因であり、毎年1,410万人の新規発症と820万人が死亡している⁴。特に、日本では悪性腫瘍死亡は徐々に増加しており、死因の第1位である⁵。メタボリックシンドロームの各要素、すなわち肥満⁶、高血圧⁷、高血糖⁸⁻¹¹、脂質異常¹²は、それぞれ悪性腫瘍リスクを増加させる。しかし、メタボリックシンドロームの個々の要素と悪性腫瘍死亡との間に用量反応関係があるかどうかは不明である。実際、メタボリックシンドロームと悪性腫瘍死亡との関連については注目されているにもかかわらず、メタボリックシンドロームが悪性腫瘍死亡に関連しているかどうかについて検討された研究はほとんどない¹³⁻¹⁷。

今回の研究の目的は、日本人一般住民においてメタボリックシンドロームと悪性腫瘍死亡との関係を調べることである。

2 研究方法

参加者と追跡

この研究は Jichi Medical School (JMS) コホート I 研究のデータを使用した一般住民を対象とした前向きコホート研究の解析だ。JMS コホート I 研究の研究デザインといくつかの記述データは、過去に報告されている¹⁸。この研究は、日本人一般住民を対象として、心血管疾患と潜在的な危険因子との関係を調べるために 1992 年に開始された。1992 年 4 月から 1995 年 7 月までの間、日本の 12 の地区で、日本の老人保健法に従って行われている心血管疾患のための全国集団健診時にベースラインデータを収集した。地方自治体が全ての集団健診参加者に郵便物で個々に招待状を送った。参加者の年齢は、岩手県岩泉、千葉県多古町、岐阜県久瀬村、静岡県佐久間町、広島県作木村、高知県大川村、福岡県新宮町相島、福岡県赤池町の 8 地区で 40~69 歳、兵庫県北淡町、新潟県大和町、岐阜県高鷲村の 3 地区で 18 歳以上、岐阜県和良村の 1 地区で 18 歳以上だった。男性 4,911 名、女性 7,579 名の合計 12,490 名を組み入れ、

初回登録時から 2013 年 12 月末までの 18 年間追跡し、追跡率は 99%だった。追跡できなかった 97 名、悪性腫瘍既往のある 141 名、身長や体重のデータ欠損のある 494 名、血圧や血液検査のデータ欠損のある 157 名、追跡期間の初回 2 年間以内に死亡した 78 名の合計 967 名を除外した後、男性 4,495 名、女性 7,028 名の合計 11,523 名の参加者を解析対象とした (図 1)。

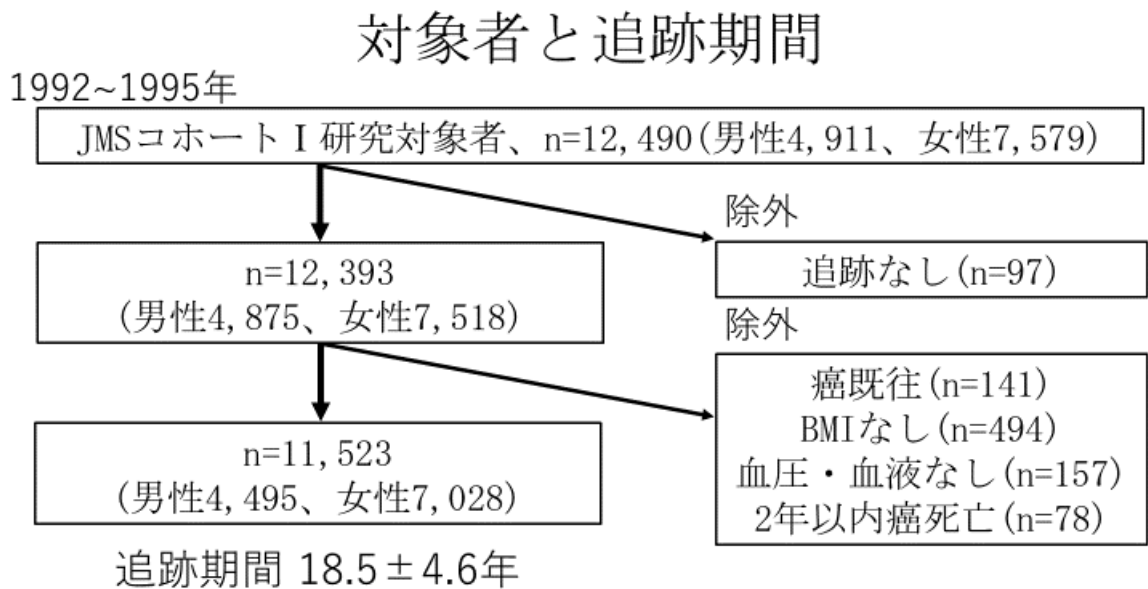


図 1 対象者と追跡期間

JMS コホート研究は 2013 年 12 月 31 日まで追跡調査を実施した。総務省と厚生労働省の許可を得て、保健所から死亡診断書を取得した。各自治体は、参加者の移転に関する年次データを収集した。日本では、居住および死亡の登録は法律によって確立されており、医師は標準的な書式で記入するように訓練されている。

方法と結果

ベースライン調査では、靴を履いていない身長と衣類を着た参加者の体重を測定し、body mass index (BMI) は、体重(kg)/身長(m)²として計算した。訓練を受けた調査員は、規格化された質問票を用いて、喫煙習慣(吸う、以前は吸っていたが止めた、吸ったことがない)、飲酒習慣(飲む、以前は飲んでいて止めた、飲まない)、治療歴(降圧薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬の使用歴、現在の使用)、婚姻の有無、教育歴(教育終了年齢)、身体活動(フラミンガム研究質問票¹⁹⁾)、職業、女性では閉経の有無の項目を入手した。教育歴は、中学校以下(15 歳以下)、高校(16 から 18 歳)、高校以上(19 歳以上)の 3 つに分類した。身体活動は、今回の研究では、活動に費やされる係数と時間を計算するこ

とで推定される physical activity index (PAI) を用いて、低 (PAI < 30)、中等度 (PAI = 30~39)、高 (PAI ≥ 40) の 3 つに分類した¹⁹⁻²¹。職業は、ブルーカラー、ホワイトカラー、無職の 3 つに分類した。ブルーカラーは、農業、工場員、漁業、警備員、郵送、エンジニア、労働者とし、ホワイトカラーはサラリーマン、組合員、専門・技術職、サービス業、無職は、退職者、無職と定義した。収縮期血圧と拡張期血圧は BP203RV-II (日本コリン株式会社、コナミ、日本) の自動血圧計を使用して、最低 5 分間安静後に座位で右上腕で測定した。総コレステロール、HDL-C、中性脂肪、血糖値は酵素法で測定された¹⁸。

死亡の原因の情報は、死亡診断書によって決定され、International Classification of Disease 10th revision (ICD-10) を用いてコード化された。主要アウトカムは、悪性腫瘍死亡 (C00-C97)、二次アウトカムは、肺がん (C-33-34)、胃がん (C16)、大腸がん (C18)、直腸がん (C19-20)、肝がん (C22)、胆嚢がん (C23)、前立腺がん (C61)、乳がん (C50) 死亡だった。また、心血管疾患死亡 (I21-I23、I46、I48-I50、Q20-Q28、I60、I61、I63、I69、I71) も調べた。

定義

メタボリックシンドロームの定義は、腹囲ではなく BMI を使用した修正日本のメタボリックシンドローム定義を適応した。腹囲ではなく BMI を使用した理由としては、JMS コホート I 研究では、全参加者の約 20%しか腹囲を測定しておらず、日本人では、BMI \geq 25 kg/m²は、男性腹囲 \geq 85cm、女性腹囲 \geq 90cm とほぼ一致するとされるからである²³。メタボリックシンドロームは、BMI \geq 25 kg/m²、かつ、(1) 収縮期血圧/拡張期血圧 \geq 135/85 mmHg、もしくは降圧薬の使用、(2) 中性脂肪 \geq 1.69 mmol/L(150 mg/dL)もしくは、HDL-C <1.03 mmol/L(40 mg/dL)、もしくは、高脂血症治療薬の使用、(3) 空腹時血糖 \geq 6.1 mmol/L(110mg/dL) (食事から最低 3 時間以上経過)もしくは食後血糖 \geq 7.8mmol/L(140 mg/dL) (最後の食事から 3 時間未満)もしくは血糖降下薬の使用の 3 項目のうち 2 項目以上を満たすものと定義した。

また、National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III (NCEP-ATPⅢ)のメタボリックシンドローム診断基準に対応する基準としては、(1)BMI \geq 25 kg/m²、(2) 収縮期血圧/拡張期血圧 \geq 135/85 mmHg、もしくは降圧薬の使用、(3) 中性脂肪 \geq 1.69 mmol/L(150 mg/dL) もしくは、高脂血

症治療薬の使用、(4)男性 HDL-C <1.03 mmol/L (40 mg/dL)、女性 HDL-C < 1.29 mmol/L (50 mg/dL)(5) 空腹時血糖 \geq 5.6 mmol/L (100mg/dL) (食事から最低 3 時間以上経過) もしくは食後血糖 \geq 7.8mmol/L (140 mg/dL) (最後の食事から 3 時間未満) もしくは血糖降下薬の使用の 5 項目のうち 3 項目以上を満たすものと定義した。International Diabetes Federation (IDF) のメタボリックシンドローム基準に対応する基準としては、BMI \geq 25 kg/m²、かつ、(1) 収縮期血圧/拡張期血圧 \geq 135/85 mmHg、もしくは降圧薬の使用、(2) 中性脂肪 \geq 1.69 mmol/L(150 mg/dL) もしくは、高脂血症治療薬の使用、(3) 男性 HDL-C < 1.03 mmol/L (40 mg/dL)、女性 HDL-C <1.29 mmol/L (50 mg/dL)、(4) 空腹時血糖 \geq 5.6 mmol/L (100mg/dL) (食事から最低 3 時間以上経過) もしくは食後血糖 \geq 7.8mmol/L (140 mg/dL) (最後の食事から 3 時間未満) もしくは血糖降下薬の使用の 4 項目のうち 2 項目以上を満たすものと定義した。

統計解析

参加者のベースラインの特性は、メタボリックシンドロームを満たす参加者と満たさない参加者を、Mann-Whitney の U 検定とカイ二乗検定を使用して比較

した。メタボリックシンドロームと悪性腫瘍死亡との関係を調べるために、Cox 比例ハザードモデルを使用して、年齢と喫煙習慣(喫煙習慣なし、以前喫煙習慣あり、現在喫煙習慣あり)、飲酒習慣(飲酒習慣なし、以前飲酒習慣あり、現在飲酒習慣あり)、婚姻状況(有り、無し)、教育歴(15 歳未満、16~18 歳、19 歳以上)、身体活動(低、中、高)、職業カテゴリー(ホワイトカラー、ブルーカラー、無職)、女性のみ閉経の有無(閉経前、閉経後)を調整し、メタボリックリスク因子の数と肥満のカテゴリー(BMI ≥ 25 kg/m² か BMI < 25 kg/m²)、性別毎に対する悪性腫瘍死亡の多変量ハザード比(HRs)と 95%信頼区間(CIs)を計算した。これらの共変量は、一般的に悪性腫瘍リスクで調整される。しかし、メタボリックシンドローム因子と悪性腫瘍死亡との用量反応関係を調べるために、モデルに序数スコアリングを含めることで、メタボリックリスク因子の数毎に線形傾向試験をした。比例ハザードモデルは、メタボリックシンドロームの有無に関係なく、生存関数の対数負の対数プロットと、死亡までの時間やフォローアップ時間に対するメタボリックシンドローム因子の数を調べることで確認した。これらの曲線は、曲線の交差、収束、発散などのハザード関数の非比例パターンを識別するのに役立つ。更に、年齢 65 歳以上または 65 歳未満で

Cox 回帰分析を実施し、各メタボリック因子に対する悪性腫瘍死亡、および性別毎のメタボリックシンドロームと悪性腫瘍死因別死亡について、多変量調整ハザード比を推定した。また、同様にメタボリックシンドロームと心血管疾患死亡との関係を調べた。若い世代の影響を最大限に抑えるために、ベースラインで 40 歳未満の参加者を除外して感度分析を行った。有意性の閾値は $P < 0.05$ とした。全ての統計解析は、IBM SPSS version 25.0 (IBM Corp.、米国ニューヨーク州アーモンク) を使用して実施した。

3 研究成果

メタボリックシンドロームの有無による参加者のベースライン特性を表 1 に男女別にまとめた。平均追跡期間は 18.5 (標準偏差 [standard deviation; SD]、4.6) 年だった。参加者の年齢の中央値は、男性で 58 (四分位範囲 [interquartile range; IQR]、46~64) 歳で、参加者の 91.3% は 40 歳以上だった。ベースラインでは、男性の 11.6% と女性の 8.9% がメタボリックシンドロームの基準を満たした。メタボリックシンドロームの基準を満たした参加者と満たさなかった参加者の間で、男性と女性の喫煙および男性の飲酒に有意差はなかった。メタボリックシンドローム基準を満たした参加者が、メタボリック

シンドローム基準を満たしていない参加者と比べて、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、血糖値、総コレステロール値、中性脂肪値が高く、HDL-C 値が低かった。

表1 男女別のメタボリックシンドロームの有無のベースライン特性

	男性				P ^a
	メタボリックシンドローム(-)		メタボリックシンドローム(+)		
	N	%	N	%	
参加者数	3,973	88.4	522	11.6	
		中央値 (4分位範囲)		中央値 (4分位範囲)	
年齢 (歳)		58 (45-64)		56 (46-63)	0.016
Body Mass Index (kg/m ²)		22.4 (20.8-24.0)		26.6 (25.8-28.1)	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)		128 (115-141)		144 (135-156)	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)		77 (70-86)		88 (82-94)	<0.001
血糖値 (mmol/L)		5.4 (4.9-6.1)		6.0 (5.3-7.1)	<0.001
総コレステロール(mmol/L)		4.7 (4.2-5.3)		5.1 (4.4-5.7)	<0.001
HDLコレステロール (mmol/L)		1.2 (1.1-1.5)		1.0 (0.9-1.2)	<0.001
中性脂肪 (mmol/L)		1.1 (0.8-1.6)		2.1 (1.5-2.8)	<0.001
喫煙習慣		%		%	
吸う	1,946	49	230	44.1	0.101
以前は吸っていたが止めた	1,062	26.7	149	28.5	
吸ったことが無い	804	20.2	120	23	
欠損データ	161	4.1	23	4.4	
飲酒習慣					
飲む	2,811	70.8	343	65.7	0.21
以前は飲んでいて止めた	123	3.1	22	4.2	
飲まない	788	19.8	107	20.5	
データ欠損値	251	6.3	50	9.6	
血糖降下薬使用	83	2.1	22	4.2	0.002
降圧薬使用	334	8.4	99	19	<0.001
高脂血症治療薬	43	1.1	11	2.1	0.002
婚姻状況					
結婚	3,644	91.7	473	90.6	0.278
独身	310	7.8	48	9.2	
データ欠損値	19	0.5	1	0.2	
教育歴					
≤15歳	1,766	44.5	224	42.9	0.73
16~18歳	1,683	42.4	231	44.3	
≥19歳	503	12.7	67	12.8	
データ欠損値	21	0.5	0	0	
身体活動					
低	1,232	31	204	39.1	0.001
中等度	1,824	45.9	211	40.4	
高	730	18.4	81	15.5	
データ欠損値	187	4.7	26	5	
職業区分					
ホワイトカラー	869	21.9	142	27.2	0.002
ブルーカラー	2,548	64.1	296	56.7	
無職	532	13.4	84	16.1	
データ欠損値	24	0.6	0	0	

	女性				p ^a
	メタボリックシンドローム(-)		メタボリックシンドローム(+)		
	N	%	N	%	
参加者数	6,406	91.1	622	8.9	
		中央値 (4分位範囲)		中央値 (4分位範囲)	
年齢 (歳)		57 (47-64)		60 (53-65)	<0.001
Body Mass Index (kg/m ²)		22.6 (20.8-24.4)		27.0 (25.9-28.9)	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)		124 (112-139)		143 (134-156)	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)		75 (67-83)		86 (80-92)	<0.001
血糖値 (mmol/L)		5.3 (4.9-5.8)		6.0 (5.2-7.1)	<0.001
総コレステロール (mmol/L)		5.0 (4.4-5.6)		5.4 (4.8-6.0)	<0.001
HDLコレステロール (mmol/L)		1.3 (1.2-1.6)		1.1 (1.0-1.3)	<0.001
中性脂肪 (mmol/L)		1.0 (0.7-1.4)		1.9 (1.4-2.5)	<0.001
喫煙習慣		%		%	
吸う	336	5.3	30	4.8	0.345
以前は吸っていたが止めた	174	2.7	11	1.8	
吸ったことが無い	5,535	86.4	541	87.1	
欠損データ	361	5.6	40	6.3	
飲酒習慣					
飲む	1,488	23.2	120	19.3	0.022
以前は飲んでいたが止めた	78	1.2	14	2.2	
飲まない	4,353	68	411	66.1	
データ欠損値	487	7.6	77	12.4	
血糖降下薬使用	67	1	43	6.9	<0.001
降圧薬使用	619	9.7	205	33	<0.001
高脂血症治療薬	93	1.5	49	7.9	<0.001
婚姻状況					
結婚	5,867	91.6	570	91.6	0.957
独身	519	8.1	50	8	
データ欠損値	20	0.3	2	0.3	
教育歴					
≤15歳	3,176	49.6	364	58.5	<0.001
16~18歳	2,558	39.9	213	34.2	
≥19歳	650	10.1	43	6.9	
データ欠損値	22	0.3	2	0.3	
身体活動					
低	2,813	43.9	276	44.4	0.321
中等度	2,942	45.9	293	47.1	
高	335	5.2	24	3.9	
データ欠損値	316	4.9	29	4.7	
職業区分					
ホワイトカラー	1,491	23.3	125	20.1	<0.001
ブルーカラー	2,296	35.8	192	30.9	
無職	2,596	40.5	303	48.7	
データ欠損値	23	0.4	2	0.3	

^a Mann-Whitney の U 検定、もしくは、カイ二乗検定

図2は、Cox回帰分析で解析されたメタボリックシンドロームの要素の数による悪性腫瘍死亡率の調整ハザード曲線を示している。図3でログマイナスログプロットがそれぞれの線が交差せず、収束も発散もしないことを示したため、モデルの比例ハザード仮定は、合理的だった。表2は、メタボリックシンドロームの要素の数や肥満のカテゴリーと悪性腫瘍死亡のハザード比と95%信頼区間を示している。メタボリックシンドロームの要素の数の増加は、特に男性ではなく(P for trend = 0.10)、女性において(P for trend = 0.027)、悪性腫瘍死亡に対するハザード比と直線的な関連性を示した(P for trend = 0.007)。少なくとも1つのメタボリックリスク因子を持つ非肥満の参加者に比べて、2~3つのメタボリックリスク因子を伴う肥満の参加者は、悪性腫瘍死亡に対する多変量ハザード比は高かったが、2~3つのメタボリックリスク因子を伴う非肥満の参加者は、悪性腫瘍死亡に対する多変量ハザード比に有意差はなく、特に女性において有意差はなかった。

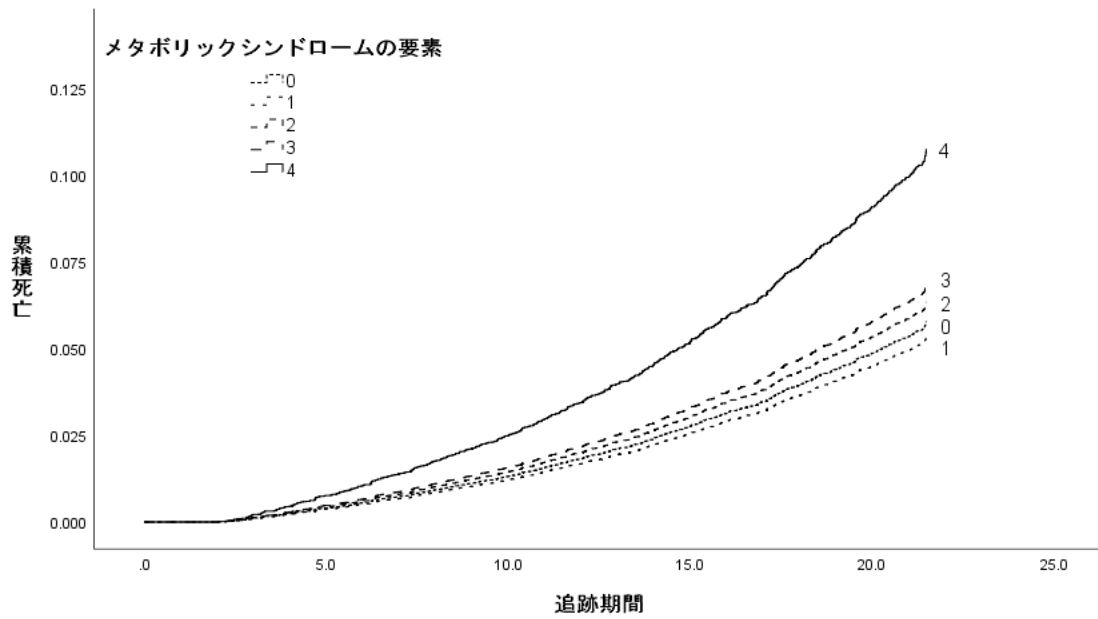


図2 メタボリックシンドロームの要素の数と悪性腫瘍死亡率の調整ハザード曲線

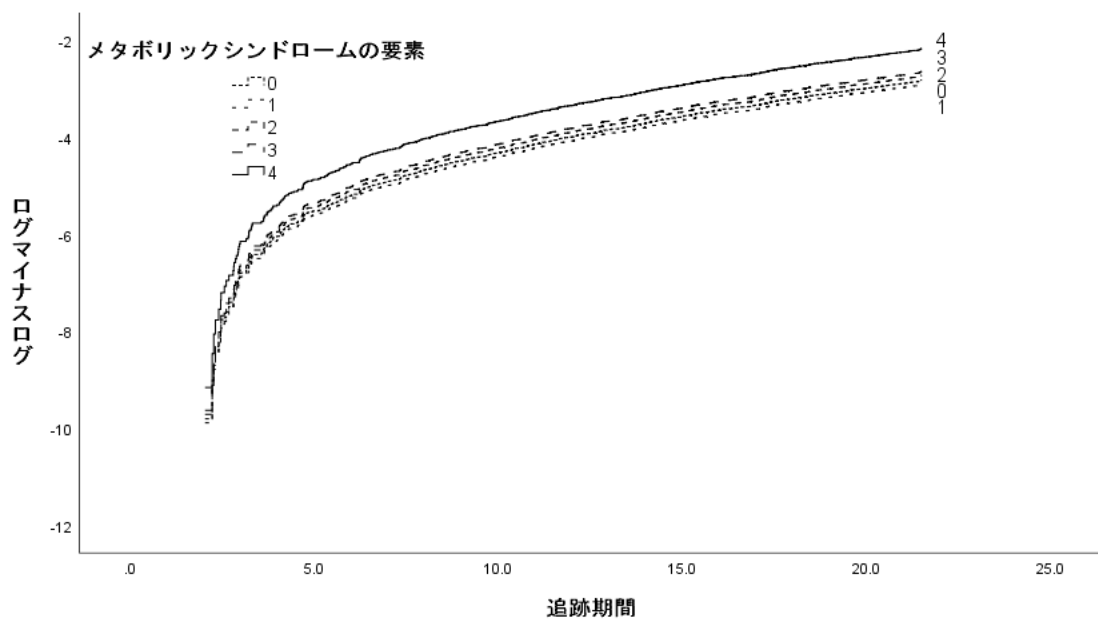


図3 メタボリックシンドロームの要素の数と生存時間/追跡時間に対する生存関数のログマイナスログプロット(悪性腫瘍死亡)

表2 メタボリックシンドロームの要素の数による悪性腫瘍死亡の多変量解析

	参加者数	悪性腫瘍死亡数	人年	粗死亡率(/1,000人年)
メタボリックリスク因子数 ^a				
0	3,439	173	64,584	2.7
1	4,111	269	75,684	3.6
2	2,628	212	48,329	4.4
3	1,149	90	21,050	4.3
4	196	26	3,512	7.4
肥満と他の3リスク				
非肥満と0-1リスク	7,077	422	131,208	3.2
非肥満と2リスク	1,451	136	26,162	5.2
非肥満と3リスク	201	15	3,499	4.3
肥満と0-1リスク	1,650	96	31,268	3.1
肥満と2リスク	948	75	17,560	4.3
肥満と3リスク	196	26	3512	7.4
	全体の年齢調整ハザード比 ^a	全体の多変量調整ハザード比 ^b	男性の多変量調整ハザード比 ^b	女性の多変量調整ハザード比 ^b
	(95%信頼区間)	(95%信頼区間)	(95%信頼区間)	(95%信頼区間)
メタボリックリスク因子数 ^a				
0	1	1	1	1
1	1.02 (0.84-1.24)	0.92 (0.76-1.12)	0.95 (0.73-1.23)	0.88 (0.64-1.20)
2	1.17 (0.95-1.43)	1.10 (0.89-1.36)	1.14 (0.87-1.49)	1.04 (0.74-1.46)
3	1.23 (0.95-1.59)	1.19 (0.92-1.55)	1.08 (0.76-1.54)	1.37 (0.92-2.05)
4	2.14 (1.41-3.23)	1.91 (1.23-2.96)	1.68 (0.95-2.95)	2.32 (1.16-4.66)
P for trend	0.002	0.007	0.103	0.027
肥満と他3リスク				
非肥満と0-1リスク	1	1	1	1
非肥満と2リスク	1.25 (1.03-1.52)	1.18 (0.97-1.45)	1.28 (1.02-1.62)	0.89 (0.60-1.34)
非肥満と3リスク	1.04 (0.62-1.74)	0.98 (0.57-1.67)	0.99 (0.53-1.88)	0.90 (0.34-2.45)
肥満と0-1リスク	0.93 (0.74-1.16)	1.04 (0.82-1.32)	0.85 (0.58-1.22)	1.28 (0.93-1.76)
肥満と2リスク	1.24 (0.97-1.59)	1.32 (1.02-1.71)	1.14 (0.80-1.61)	1.61 (1.10-2.36)
肥満と3リスク	2.08 (1.40-3.10)	1.99 (1.31-3.04)	1.71 (0.99-2.95)	2.50 (1.27-4.92)

*肥満、高血圧、高血糖、高血糖、脂質異常症の4つの要素

^a 年齢調整ハザード比

^b 年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、教育歴、身体活動、職業区分、女性のみ閉経状況の多変量調整ハザード比

図4は、Cox回帰分析によるメタボリックシンドロームによる悪性腫瘍死亡率の調整ハザード曲線を示している。モデルの比例ハザード仮定は、図5で妥当だった。表3は、死亡数、粗死亡率、性別の悪性腫瘍死亡率の多変量ハザード比を示している。フォローアップ期間中に、悪性腫瘍死亡による死亡は770人(男性473人、女性297人)だった。年齢調整比例ハザード比は、男性で1.11(95%CI 0.84–1.48)、女性で1.69(95%CI 1.23–2.31)だった。多変量調整比例ハザード比は、男性で1.21(95%CI 0.90–1.62)、女性で1.69(95%CI 1.21–2.36)だった。更に、65歳未満の女性では、メタボリックシンドロームは悪性腫瘍死亡のリスクの有意な増加と関連していた(多変量ハザード比1.66、95%CI 1.09–2.55)が、65歳以上の女性では、メタボリックシンドロームと悪性腫瘍死亡の間に有意差はなかった(多変量ハザード比1.69、95%CI 0.99–2.89)。

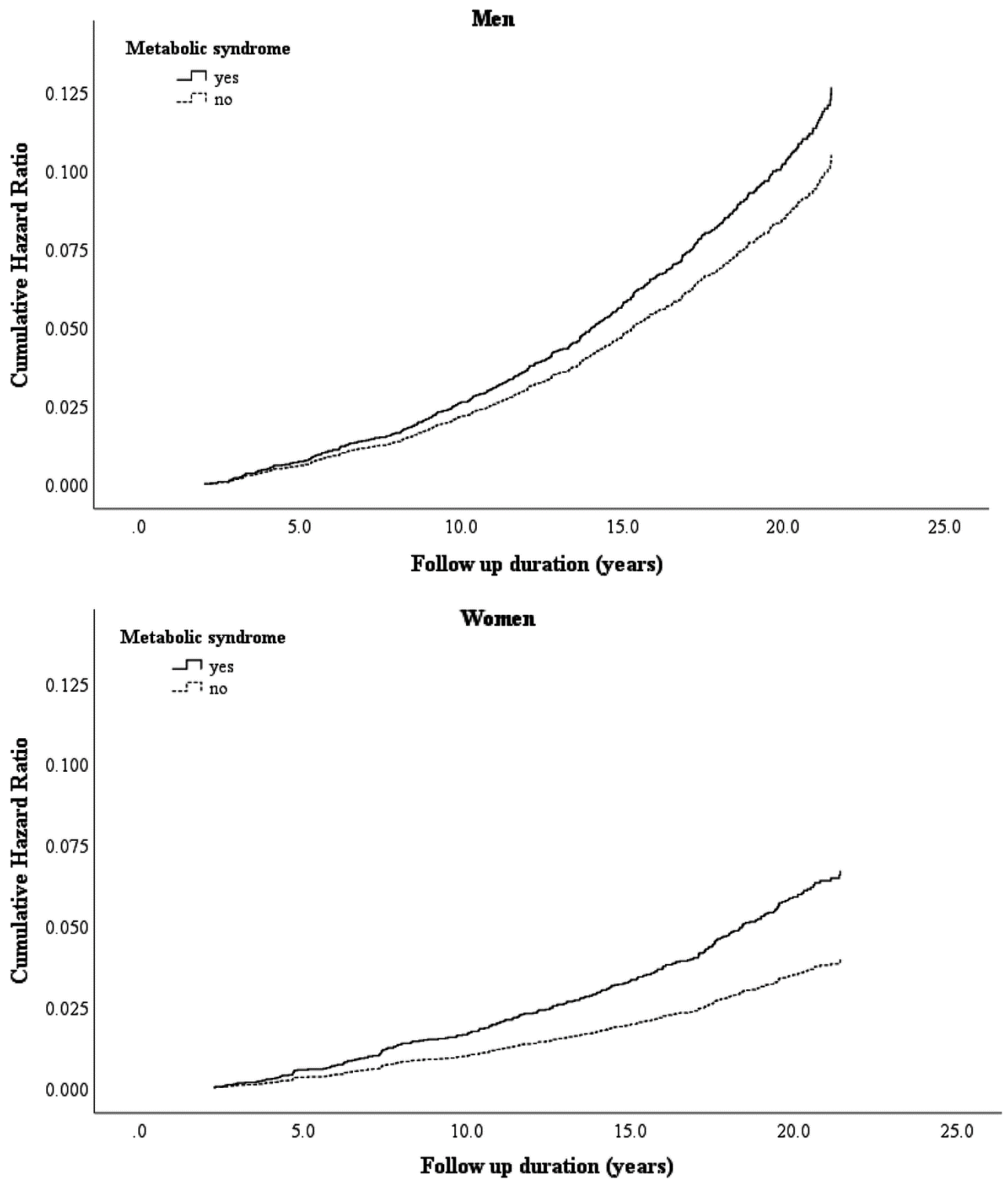


図4 男女別のメタボリックシンドロームと悪性腫瘍死亡率の調整ハザード曲線

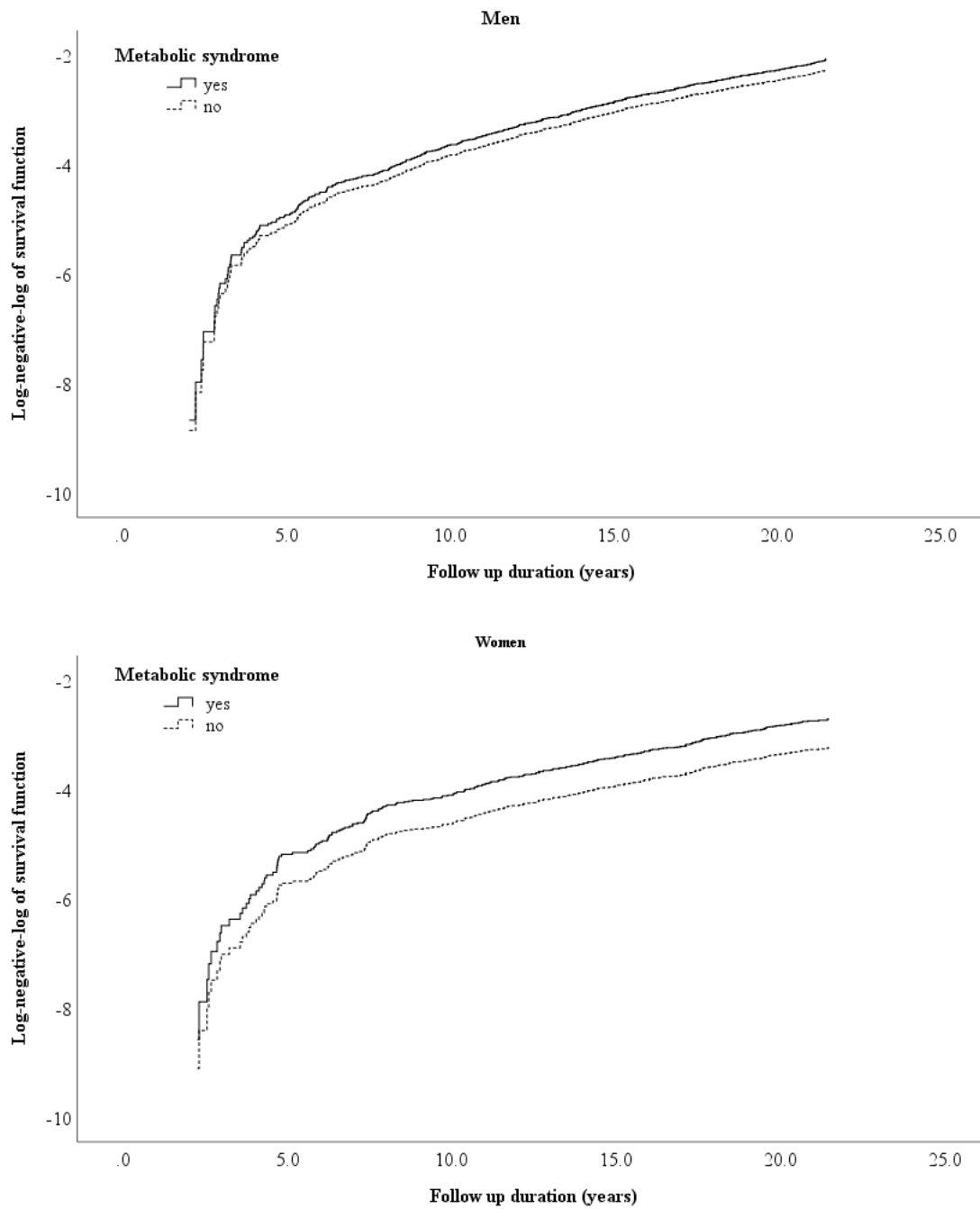


図5 メタボリックシンドロームの悪性腫瘍死亡/追跡期間に対する生存関数のログマイナスログプロット

表3 男女別のメタボリックシンドロームと悪性腫瘍死亡の多変量解析

	男性		女性	
	MetS (-)	MetS (+)	MetS (-)	MetS (+)
MetS、n (%)	3,973 (88.4)	522 (11.6)	6,406 (91.1)	622 (8.9)
悪性腫瘍死亡数	418	55	251	46
人年	71,444	9,418	120,718	11,654
悪性腫瘍死亡				
粗死亡率(/1,000人年)	5.9	5.8	2.1	3.9
HR-Age ^a (95% CI)	1.0 (参照)	1.11 (0.84-1.48)	1.0 (参照)	1.69 (1.23-2.31)
HR-A11 ^b (95% CI)	1.0 (参照)	1.21 (0.90-1.62)	1.0 (参照)	1.69 (1.21-2.36)
<65歳				
粗死亡率(/1,000人年)	3.3	3.8	1.3	2.4
HR-Age ^a (95% CI)	1.0 (参照)	1.14 (0.80-1.61)	1.0 (参照)	1.70 (1.14-2.55)
HR-A11 ^b (95% CI)	1.0 (参照)	1.22 (0.84-1.77)	1.0 (参照)	1.66 (1.09-2.55)
≥65歳				
粗死亡率(/1,000人年)	2.6	2.0	0.8	1.5
HR-Age ^a (95% CI)	1.0 (参照)	1.09 (0.68-1.74)	1.0 (参照)	1.71 (1.03-2.83)
HR-A11 ^b (95% CI)	1.0 (参照)	1.19 (0.73-1.95)	1.0 (参照)	1.69 (0.99-2.89)

MetS ; メタボリックシンドローム

^a 年齢調整ハザード比

^b 年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、教育歴、身体活動、職業区分、女性のみ閉経状況の多変量調整ハザード比

表4は、各メタボリックシンドローム要素の悪性腫瘍死亡に対する多変量解析を示している。女性の肥満(多変量ハザード比 1.48、95%CI 1.15–1.91)、男性の高血糖(多変量ハザード比 1.49、95%CI 1.18–1.88)、女性の高血糖(多変量ハザード比 1.44、95%CI 1.03–2.03)は、悪性腫瘍死亡を有意に増加させた。

表4 男女別の各メタボリックリスク因子に応じたメタボリックシンドロームによる悪性腫瘍死亡の多変量解析

	因子	参加者	悪性腫瘍死亡	人年	粗死亡率	HR-Age ^a (95% CI)	HR-All ^b (95% CI)
					(/1,000人年)		
男性							
肥満	なし	3,484	378	62,224	6.1	1	1
	あり	1,011	95	18,602	5.1	0.97 (0.77–1.21)	0.99 (0.78–1.26)
高血圧	なし	2,053	191	37,693	5.1	1	1
	あり	2,442	282	43,150	6.5	0.96 (0.80–1.16)	0.99 (0.82–1.21)
高血糖	なし	3,833	378	69,607	5.4	1	1
	あり	662	95	11,247	8.4	1.46 (1.17–1.83)	1.49 (1.18–1.88)
脂質異常	なし	2,676	280	48,221	5.8	1	1
	あり	1,819	193	32,633	5.9	1.15 (0.96–1.38)	1.10 (0.91–1.34)
女性							
肥満	なし	5,245	195	98,606	2	1	1
	あり	1,783	102	33,717	3	1.44 (1.14–1.83)	1.48 (1.15–1.91)
高血圧	なし	3,657	127	69,337	1.8	1	1
	あり	3,371	170	63,004	2.7	1.04 (0.82–1.31)	1.02 (0.80–1.31)
高血糖	なし	6,403	256	120,761	2.1	1	1
	あり	625	41	11,556	3.5	1.37 (0.98–1.91)	1.44 (1.03–2.03)
脂質異常	なし	5,143	208	96,688	2.2	1	1
	あり	1,885	89	35,664	2.5	1.03 (0.80–1.31)	1.04 (0.80–1.34)

HR, hazard ratio; CI, confidence interval

^a 年齢調整ハザード比

^b 年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、教育歴、身体活動、職業区分、女性のみ閉経状況の多変量調整ハザード比

肥満: body mass index ≥ 25 kg/m²

高血圧: 収縮期血圧/拡張期血圧 $\geq 130/85$ mmHg、もしくは、降圧薬使用

高血糖: 空腹時血糖(最低3時間以上の空腹) ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL)、通常時血糖(最終の食事から3時間以内) ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL)、もしくは、血糖降下薬使用

脂質異常: 中性脂肪 ≥ 1.69 mmol/L (150 mg/dL)、high-density lipoprotein cholesterol < 1.03 mmol/L (40 mg/dL)、もしくは、高脂血症治療薬使用

表5は、性別毎のメタボリックシンドロームの悪性腫瘍死因別死亡のハザード比と95%信頼区間を示している。結腸直腸がんと乳がんによる死亡の多変量ハザード比は、女性において、それぞれ3.48 (95%CI 1.68–7.22)、11.90 (95%CI 2.25–62.84)だった。しかし、メタボリックシンドロームと男性の悪性腫瘍死因別死亡との間に有意差は認めなかった。

表5 男女別のメタボリックシンドロームと悪性腫瘍種別毎の死亡の多変量解析

	MetS	悪性腫瘍 死亡	人年	粗死亡率 (/1,000 人年)	HR-Age ^a (95% CI)	HR-A11 ^b (95% CI)
男性						
肺	なし	132	2,374	1.8	1.00	1.00
	あり	14	256	1.5	0.91 (0.52-1.58)	1.13 (0.65-1.98)
胃	なし	54	971	0.76	1.00	1.00
	あり	9	162	0.96	1.35 (0.67-2.73)	1.29 (0.58-2.88)
結腸直腸	なし	29	521	0.41	1.00	1.00
	あり	4	72	0.42	1.16 (0.41-3.31)	1.40 (0.48-4.10)
肝	なし	18	324	0.25	1.00	1.00
	あり	4	72	0.42	1.86 (0.63-5.49)	1.57 (0.45-5.53)
前立腺	なし	12	216	0.17	1.00	1.00
	あり	2	36	0.21	1.56 (0.35-6.99)	1.41 (0.30-6.61)
女性						
肺	なし	30	565	0.25	1.00	1.00
	あり	6	112	0.52	1.82 (0.76-4.37)	1.66 (0.64-4.31)
胃	なし	42	791	0.35	1.00	1.00
	あり	5	94	0.43	1.09 (0.43-2.76)	0.79 (0.24-2.57)
結腸直腸	なし	30	565	0.25	1.00	1.00
	あり	10	187	0.86	3.07 (1.50-6.27)	3.48 (1.68-7.22)
肝	なし	14	264	0.12	1.00	1.00
	あり	3	56	0.26	1.97 (0.57-6.84)	2.34 (0.66-8.28)
乳	なし	3	57	0.025	1.00	1.00
	あり	3	56	0.26	10.70 (2.11- 54.36)	11.90 (2.25- 62.84)

MetS ; メタボリックシンドローム; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

^a 年齢調整ハザード比

^b 年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、教育歴、身体活動、職業区分、女性のみ閉経状況の多変量調整ハザード比

表 6 は、40 歳未満の参加者を除外して、各メタボリックシンドローム要素の悪性腫瘍死亡に対する多変量解析を示している。ベースラインで 40 歳未満の参加者を除外した感度分析は、除外しない場合の主要な所見と一致していた。

表 6 40 歳未満の参加者を除外して、男女別のメタボリックシンドロームと悪性腫瘍死亡の多変量解析

	男性		女性	
	MetS (-)	MetS (+)	MetS (-)	MetS (+)
MetS、n (%)	3,580 (88.2)	480 (11.8)	5,843 (90.5)	613 (9.5)
悪性腫瘍死亡数	417	55	248	46
人年	64,019	8,631	110,508	11,464
悪性腫瘍死亡				
粗死亡率(/1,000 人年)	6.5	6.4	2.2	4.0
HR-Age ^a (95% CI)	1.0 (参照)	1.11 (0.84-1.47)	1.0 (参照)	1.69 (1.23-2.31)
HR-A11 ^b (95% CI)	1.0 (参照)	1.19 (0.89-1.60)	1.0 (参照)	1.69 (1.21-2.36)
<65 歳				
HR-Age ^a (95% CI)	1.0 (参照)	1.13 (0.80-1.60)	1.0 (参照)	1.70 (1.14-2.55)
HR-A11 ^b (95% CI)	1.0 (参照)	1.21 (0.84-1.75)	1.0 (参照)	1.66 (1.08-2.55)
≥65 歳				
HR-Age ^a (95% CI)	1.0 (参照)	1.09 (0.68-1.74)	1.0 (参照)	1.71 (1.03-2.83)
HR-A11 ^b (95% CI)	1.0 (参照)	1.19 (0.73-1.95)	1.0 (参照)	1.69 (0.99-2.89)

MetS ; メタボリックシンドローム; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

^a 年齢調整ハザード比

^b 年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、教育歴、身体活動、職業区分、女性のみ閉経状況の多変量調整ハザード比

表 7 は男女別の NCEP-ATPⅢや IDF のメタボリックシンドローム診断基準を用いて診断された参加者と悪性腫瘍死亡の多変量解析を示している。NCEP-ATPⅢのメタボリックシンドロームと悪性腫瘍死亡との間に有意差はなかった。IDF のメタボリックシンドロームは、多変量調整比例ハザード比は、男性で 1.13 (95%CI 0.85–1.49)、女性で 1.52 (95%CI 1.13–2.03) だった。

表 7 男女別の NCEP-ATPⅢや IDF のメタボリックシンドロームと悪性腫瘍死亡の多変量解析

	MetS	参加者	悪性腫瘍 死亡	人年	粗死亡率 (/1,000 人年)	HR-Age ^a (95% CI)	HR-A11 ^b (95% CI)
男性							
NCEP-ATPⅢ							
	なし	3,559	373	64,139	5.8	1	1
	あり	936	100	16,723	6	1.12(0.90-1.40)	1.19(0.95-1.50)
IDF							
	なし	3,856	410	69,218	5.9	1	1
	あり	639	63	11,643	5.4	1.06(0.81-1.38)	1.13(0.85-1.49)
女性							
NCEP-ATPⅢ							
	なし	5,546	216	104,401	2.1	1	1
	あり	1,482	81	27,971	2.9	1.13(0.87-1.46)	1.22(0.93-1.59)
IDF							
	なし	6,035	234	113,639	2.1	1	1
	あり	993	63	18,733	3.4	1.44(1.09-1.91)	1.52(1.13-2.03)

MetS ; メタボリックシンドローム; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

^a 年齢調整ハザード比

^b 年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、教育歴、身体活動、職業区分、女性のみ閉経状況の多変量調整ハザード比

図6は、Cox回帰分析で解析されたメタボリックシンドロームの要素の数による心血管疾患死亡率の調整ハザード曲線を示している。図7でログマイナスログプロットがそれぞれの線が交差せず、収束も発散もしないことを示したため、モデルの比例ハザード仮定は、合理的であった。表8は、メタボリックシンドロームの要素の数や肥満のカテゴリーと心血管死亡のハザード比と95%信頼区間を示している。メタボリックシンドロームの要素の数の増加は、男女共に、心血管疾患死亡に対するハザード比と直線的な関連性を示した(P for trend <0.001)。男性において、少なくとも1つのメタボリックリスク因子を持つ参加者に比べて、2~3つのメタボリックリスク因子を伴う非肥満の参加者は、心血管死亡が増加したが、2~3つのメタボリックリスク因子を伴う肥満の参加者は、心血管疾患死亡が増加するとは言えなかった。

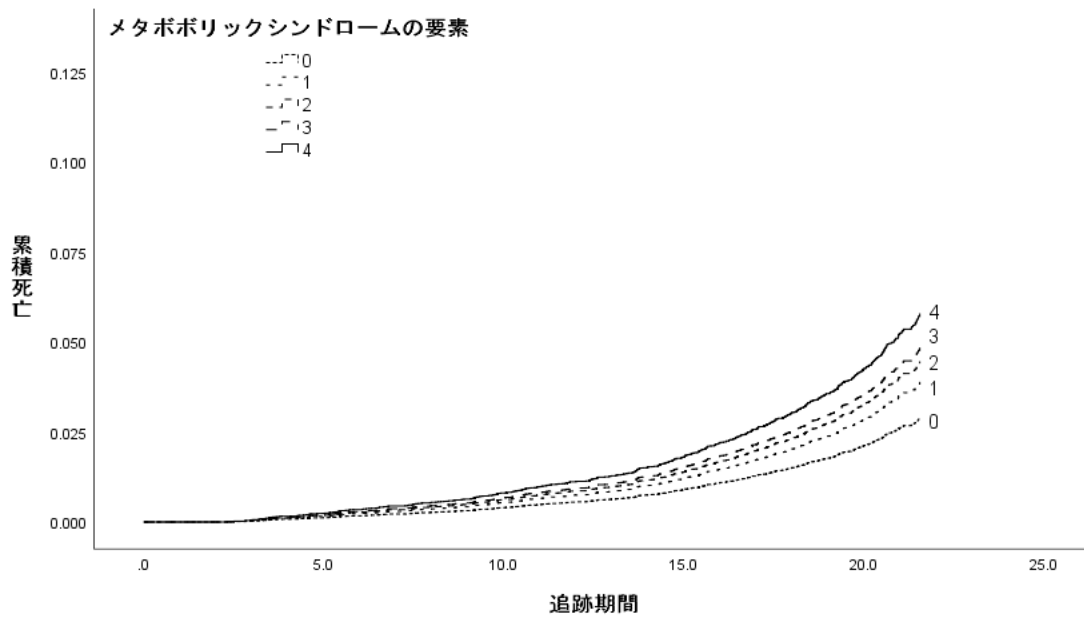


図6 メタボリックシンドロームの要素の数と心血管疾患死亡率の調整ハザード曲線

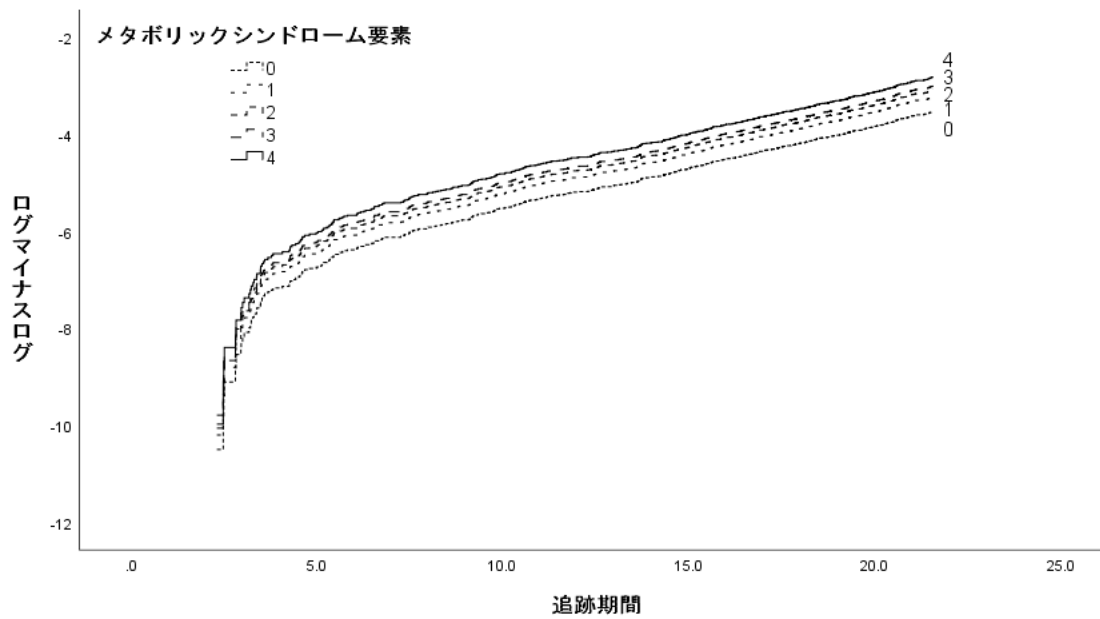


図7 メタボリックシンドロームの要素の数と生存時間/追跡時間に対する生存関数のログマイナスログプロット(心血管疾患死亡)

表8 メタボリックシンドロームの要素の数による心血管疾患死亡の多変量解析

	参加者数	心血管疾患死亡数	人年	粗死亡率 (/1,000人年)
メタボリックリスク因子数*				
0	3,439	105	64,584	1.6
1	4,111	236	75,684	3.1
2	2,628	190	48,329	3.9
3	1,149	87	21,050	4.1
4	196	13	3,512	3.7
肥満と他の3リスク				
非肥満と0-1リスク	7,077	327	131,208	2.5
非肥満と2リスク	1,451	117	26,162	4.5
非肥満と3リスク	201	22	3,499	6.3
肥満と0-1リスク	1,650	87	31,268	2.8
肥満と2リスク	948	65	17,560	3.7
肥満と3リスク	196	13	3512	3.7
	全体の年齢調整 ハザード比 ^a (95%信頼区間)	全体の多変量調整 ハザード比 ^b (95%信頼区間)	男性の多変量調整 ハザード比 ^b (95%信頼区間)	女性の多変量調整 ハザード比 ^b (95%信頼区間)
メタボリックリスク因子数*				
0	1	1	1	1
1	1.32 (1.05-1.67)	1.35 (1.06-1.73)	1.17 (0.82-1.66)	1.51 (1.07-2.14)
2	1.53 (1.21-1.95)	1.55 (1.20-2.01)	1.44 (1.00-2.07)	1.62 (1.13-2.34)
3	1.83 (1.38-2.43)	1.69 (1.23-2.31)	1.69 (1.10-2.60)	1.55 (0.97-2.47)
4	1.72 (0.97-3.06)	2.03 (1.13-3.63)	2.01 (0.95-4.28)	1.87 (0.74-4.71)
P for trend	<0.001	<0.001	0.002	0.022
肥満と他3リスク				
非肥満と0-1リスク	1	1	1	1
非肥満と2リスク	1.29 (1.05-1.60)	1.25 (0.97-1.62)	1.37 (1.02-1.84)	1.13 (0.80-1.60)
非肥満と3リスク	1.85 (1.20-2.85)	1.43 (0.83-2.46)	1.87 (1.03-3.38)	1.25 (0.55-2.83)
肥満と0-1リスク	1.11 (0.88-1.41)	1.30 (0.98-1.71)	0.87 (0.54-1.39)	1.33 (0.96-1.84)
肥満と2リスク	1.41 (1.08-1.84)	1.30 (0.94-1.81)	1.36 (0.90-2.06)	1.18 (0.76-1.83)
肥満と3リスク	1.42 (0.81-2.46)	1.86 (1.04-3.33)	1.76 (0.86-3.61)	1.44 (0.59-3.52)

*肥満、高血圧、高血糖、高血糖、脂質異常症の4つの要素

^a 年齢調整ハザード比

^b 年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、教育歴、身体活動、職業区分、女性のみ閉経状況の多変量調整ハザード比

表 9 は、死亡数、粗死亡率、性別の心血管疾患死亡率の多変量ハザード比を示している。フォローアップ期間中に、心血管死亡による死亡は 631 人(男性 312 人、女性 319 人)だった。年齢調整比例ハザード比は、男性で 1.44(95%CI 1.05–1.98)、女性で 1.13(95%CI 0.79–1.61)だった。多変量調整比例ハザード比は、男性で 1.33(95%CI 0.93–1.90)、女性で 1.12(95%CI 0.76–1.66)だった。しかし、65 歳未満の男性では、メタボリックシンドロームは心血管疾患死亡のリスクの有意な増加と関連していた(多変量ハザード比 1.60、95%CI 1.01–2.54)。

表9 男女別の各メタボリックリスク因子に応じたメタボリックシンドロームによる
心血管疾患死亡の多変量解析

	男性		女性	
	MetS (-)	MetS (+)	MetS (-)	MetS (+)
MetS、n (%)	3,973 (88.4)	522 (11.6)	6,406 (91.1)	622 (8.9)
心血管疾患死亡数	268	44	285	34
人年	71,444	9,418	120,718	11,654
心血管疾患死亡				
粗死亡率(/1,000人年)	3.75	4.67	2.36	2.91
HR-Age ^a (95% CI)	1.0 (参照)	1.44 (1.05-1.98)	1.0 (参照)	1.13 (0.79-1.61)
HR-A11 ^b (95% CI)	1.0 (参照)	1.33 (0.93-1.90)	1.0 (参照)	1.12 (0.76-1.66)
<65歳				
粗死亡率(/1,000人年)	1.7	2.9	0.8	1.2
HR-Age ^a (95% CI)	1.0 (参照)	1.64 (1.08-2.48)	1.0 (参照)	1.24 (0.71-2.17)
HR-A11 ^b (95% CI)	1.0 (参照)	1.60 (1.01-2.54)	1.0 (参照)	1.26 (0.67-2.38)
≥65歳				
粗死亡率(/1,000人年)	2.1	1.8	1.5	1.7
HR-Age ^a (95% CI)	1.0 (参照)	1.24 (0.75-2.06)	1.0 (参照)	1.07 (0.67-1.70)
HR-A11 ^b (95% CI)	1.0 (参照)	1.07 (0.60-1.91)	1.0 (参照)	1.06 (0.64-1.76)

MetS ; メタボリックシンドローム; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

^a 年齢調整ハザード比

^b 年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、教育歴、身体活動、職業区分、女性のみ閉経状況の多変量調整ハザード比

表 10 は、各メタボリックシンドローム要素の心血管疾患死亡に対する多変量解析を示している。男性の高血圧(多変量ハザード比 1.52、95%CI 1.17–1.98)、女性の高血圧(多変量ハザード比 1.48、95%CI 1.14–1.93)は、心血管疾患死亡を有意に増加させた。

表 10 男女別の各メタボリックリスク因子に応じたメタボリックシンドロームによる心血管疾患死亡の多変量解析

	因子	参加者	心血管疾患死亡	人年	粗死亡率	HR-Age ^a	HR-All ^b
					(/1,000人年)	(95% CI)	(95% CI)
男性							
肥満	なし	3,484	243	62,224	3.9	1	1
	あり	1,011	69	18,602	3.7	1.13 (0.87-1.48)	1.04 (0.77-1.41)
高血圧	なし	2,053	95	37,693	2.5	1	1
	あり	2,442	217	43,150	5	1.43 (1.12-1.82)	1.52 (1.17-1.98)
高血糖	なし	3,833	253	69,607	3.6	1	1
	あり	662	59	11,247	5.2	1.37 (1.03-1.81)	1.34 (0.99-1.82)
脂質異常	なし	2,676	181	48,221	3.8	1	1
	あり	1,819	131	32,633	4	1.23 (0.99-1.55)	1.21 (0.95-1.54)
女性							
肥満	なし	5,245	223	98,606	2.3	1	1
	あり	1,783	96	33,717	2.8	1.25 (0.98-1.58)	1.25 (0.96-1.63)
高血圧	なし	3,657	99	69,337	1.4	1	1
	あり	3,371	220	63,004	3.5	1.38 (1.08-1.75)	1.48 (1.14-1.93)
高血糖	なし	6,403	277	120,761	2.3	1	1
	あり	625	42	11,556	3.6	1.26 (0.91-1.74)	1.33 (0.94-1.89)
脂質異常	なし	5,143	224	96,688	2.3	1	1
	あり	1,885	95	35,664	2.7	0.97 (0.76-1.23)	0.89 (0.69-1.17)

HR, hazard ratio; CI, confidence interval

^a 年齢調整ハザード比

^b 年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、教育歴、身体活動、職業区分、女性のみ閉経状況の多変量調整ハザード比

肥満：body mass index ≥ 25 kg/m²

高血圧：収縮期血圧/拡張期血圧 $\geq 130/85$ mmHg、もしくは、降圧薬使用

高血糖：空腹時血糖(最低3時間以上の空腹) ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL)、通常時血糖(最終の食事から3時間以内) ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL)、もしくは、血糖降下薬使用

脂質異常：中性脂肪 ≥ 1.69 mmol/L (150 mg/dL)、high-density lipoprotein

cholesterol < 1.03 mmol/L (40 mg/dL)、もしくは、高脂血症治療薬使用

表 11 は男女別の NCEP-ATPⅢや IDF のメタボリックシンドローム診断基準を用いて診断された参加者と心血管疾患死亡の多変量解析を示している。NCEP-ATPⅢと IDF のメタボリックシンドローム診断基準を用いて診断された参加者は、ともに心血管疾患死亡を増加させるとは言えなかった。

表 11 男女別の NCEP-ATPⅢや IDF のメタボリックシンドロームと心血管疾患死亡の多変量解析

	MetS	参加者	心血管疾患 死亡	人年	粗死亡率 (/1,000人年)	HR-Age ^a (95% CI)	HR-A11 ^b (95% CI)
男性							
NCEP-ATPⅢ							
	なし	3,559	240	64,139	3.7	1	1
	あり	936	72	16,723	4.3	1.29(0.99-1.68)	1.24(0.93-1.65)
IDF							
	なし	3,856	262	69,218	3.8	1	1
	あり	639	50	11,643	4.3	1.36(1.01-1.84)	1.28(0.91-1.79)
女性							
NCEP-ATPⅢ							
	なし	5,546	220	104,401	2.1	1	1
	あり	1,482	99	27,971	3.5	1.24(0.98-1.57)	1.28(0.99-1.66)
IDF							
	なし	6,035	258	113,639	2.3	1	1
	あり	993	61	18,733	3.3	1.24(0.94-1.64)	1.26(0.93-1.72)

MetS ; メタボリックシンドローム; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

^a 年齢調整ハザード比

^b 年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、教育歴、身体活動、職業区分、女性のみ閉経状況の多変量調整ハザード比

4 考察

本研究では、メタボリックシンドロームが、平均追跡期間 18.5 年の間で、女性、特に 65 歳未満の女性の悪性腫瘍死亡の増加と関連していることを実証した。メタボリックシンドロームの要素の数が増えると悪性腫瘍死亡は増加した。日本でメタボリックシンドロームが悪性腫瘍死亡を増加させるかどうかは以前に証明されていないため、本研究の結果は重要だ。

今まで 4 つのコホート研究のみがメタボリックシンドロームと悪性腫瘍死亡との関係を報告している。¹⁴⁻¹⁷ 米国での前向きコホート研究では、腹囲を使用した NCEP-ATP III 基準を満たしたメタボリックシンドロームは、男性¹⁴と、性別で分けていない両性¹⁵で、悪性腫瘍死亡を増加させた。韓国での別の前向きコホート研究では、腹囲の代わりに BMI を使用した NCEP-ATP III 基準を満たしたメタボリックシンドロームは、女性ではなく男性において、悪性腫瘍死亡を増加させた。¹⁶ この 3 つの NCEP-ATP III 基準のメタボリックシンドローム研究の参加者は、本研究の参加者よりも若かった。悪性腫瘍死亡数は少なく、若い世代のメタボリックシンドロームの有病率も低かった。さらに、高いエストロゲン値は、若い女性をメタボリックシンドロームの有害作用から保護する可能性がある

るが、メタボリックシンドロームと中心性肥満は閉経後の女性の悪性腫瘍リスクに影響する可能性がある。²⁴⁻²⁶ しかし、本研究では、ベースラインで40歳未満の参加者を除外した感度分析の結果は、主要な調査結果と同様であった。

12.3年の追跡調査で34,051人の参加者(12,412人の男性と21,639人の女性)を含むJPHC研究は、腹囲の代わりにBMIを使用する日本のメタボリックシンドローム基準は、男女ともに、悪性腫瘍死亡を増加させるとは言えなかった。

¹⁷ JPHC研究の結果の理由は、この研究が自己記入式アンケートを使用してBMIを計算したためかもしれない。本研究は、メタボリックシンドロームが女性の悪性腫瘍死亡を増加させることを実証することで、今までの研究の知見を裏付け、拡張している。

また、本研究は、メタボリックシンドロームの要素の数の増加と悪性腫瘍死亡の増加との間の線形関係であること、および、肥満の存在は、メタボリックシンドロームの要素の数と悪性腫瘍死亡増加との関係に影響するのに対し、肥満がない場合は、メタボリックシンドロームの要素の数と悪性腫瘍死亡増加との関係には影響するとは言えなかったため、肥満の病態がメタボリックシンドロームの鍵であることを示した。以前の研究でも、メタボリックシンドローム

の要素と、悪性腫瘍死亡¹⁴⁻¹⁶や悪性腫瘍²⁷リスクとの用量反応関係であることも報告されている。

メタボリックシンドロームは、女性の結腸直腸がん¹³と乳がんによる死亡のリスクと正の関連があった。しかし、本研究の悪性腫瘍死因別の死亡数は少なかった。以前のコホート研究では、メタボリックシンドロームは消化管のがん死亡²⁸、特に結腸直腸がん¹³、²⁹と正の関連があることが報告された。全国的な前向きコホート研究である 96,081 人の参加者(40,510 人の男性と 55,571 人の女性)の JACC 研究は、糖尿病の男性ではなく女性において、結腸直腸がん死亡の増加を報告した。³⁰ 以前のメタ解析では、メタボリックシンドロームが閉経後乳がんのリスクと関連していることが報告された。³¹

NCEP^{32, 33}や IDF³⁴など、メタボリックシンドロームの多くの定義が世界中で使用されており、日本でも独自のメタボリックシンドローム診断基準が採用されている。³⁵ NCEP と IDF は、最近、メタボリックシンドロームの要素の蓄積が肥満より重要であるため、肥満は診断に不可欠な項目ではないことで一致した。

³⁶ したがって、日本のメタボリックシンドローム基準だけが、メタボリックシンドロームで肥満が重要な役割を果たすので、肥満が必須項目であるとしてい

る。³⁵ 肥満を必須項目として必要とする概念はメタボリックシンドロームの病因に基づいていたが、今後の研究では、様々な基準を使用して悪性腫瘍とメタボリックシンドロームとの関係を特定することに焦点を合わせる必要がある。

男女ともに、メタボリックシンドロームの有無に関わらず参加者間の喫煙に有意差はなかった。しかし、メタボリックシンドロームの男性は、メタボリックシンドロームのない男性に比べて1日あたり21本以上の喫煙が多かった(18.2%対13.1%、 $P < 0.001$)。女性は男性よりも現在喫煙習慣がある人が少ないので、女性の現在の喫煙習慣は、男性よりもメタボリックシンドロームへの影響が少ないかもしれない。男性において、メタボリックシンドローム基準を満たす人も満たさない人も飲酒習慣に有意差はなかったが、女性においては、メタボリックシンドローム基準を満たす人の方が満たさない人よりも飲酒習慣が優位に少なかった。その理由の一つとして、少量から中程度のアルコール摂取が糖尿病の発生率を低下させたためかもしれない。³⁷ メタボリックシンドロームの有無に関わらず、参加者の喫煙と飲酒の傾向は、最近の日本の研究と類似していた。^{17, 38, 39}

メタボリックシンドロームと悪性腫瘍死亡のリスク増加との関係に關与するメカニズムは不明のままだ。しかし、潜在的な要因には、肥満、インスリン抵抗性、インスリン様成長因子(insulin-like growth factor [IGF])システムが含まれている。⁴⁰ 肥満は炎症に關連しており、インスリン抵抗性につながる。

⁴¹ インスリン抵抗性はメタボリックシンドロームの重要な要因であり、悪性腫瘍死亡のリスクを高める。^{42、43} インスリンは、IGF-1の合成を刺激し、腫瘍の成長をもたらす。⁴⁴ 本研究は、メタボリックシンドロームが女性では悪性腫瘍による死亡を増加させるが、男性では増加させるとは言えなかったことを実証した。BMIは、内臓脂肪組織を含む全体的な脂肪過多の有用な指標であり、内臓脂肪組織は男性よりも女性の方がメタボリックリスク因子と強く關連している。^{45、46} 内臓脂肪組織は、男性よりも女性の方が過剰な遊離脂肪酸を大量に放出することにより、健康に直接的な悪影響を及ぼす。⁴⁷ 中性脂肪/遊離脂肪酸サイクリングは、肥満が介在する悪性腫瘍のリスクの中心である。⁴⁸ 性差の根底にあるメカニズムを確認するには、更なる研究が必要である。

本研究では、18.5年の追跡期間で、メタボリックシンドロームが男女ともに心血管疾患死亡を増加させるとは言えなかったが、65歳未満の男性において、

メタボリックシンドロームは心血管疾患死亡を増加させた。この結果は以前の研究と同様の結果であった。^{17, 49, 50}

以前の日本のコホート研究では、メタボリックシンドロームは、男女共に心血管疾患発症を増加させたことを報告した。^{39, 51-53} JMS コホート研究では、腹囲を使用した日本のメタボリックシンドローム基準は、女性において、脳卒中発症を増加させたことを示した。⁵⁴ また、3つの日本のコホート研究が、メタボリックシンドロームと心血管疾患死亡について報告している。^{17, 49, 50} JPHC 研究では、腹囲の代わりに BMI を使用した日本のメタボリックシンドロームは、男性において、心血管疾患死亡を増加させた。¹⁷ 本研究と同様の結果だった。茨城県健康研究では、腹囲の代わりに BMI を使用した NCEP-ATPⅢのメタボリックシンドロームは、男女共に、心血管疾患死亡を増加させた。⁴⁹ 本研究よりも参加者数が多かったためかもしれない。JMS コホート研究では、腹囲を使用した日本のメタボリックシンドロームは、男女共に、心血管疾患を増加させるとは言えなかった。⁵⁰ しかし、腹囲測定した参加者数が少なかった。

本研究にはいくつかの潜在的な制限がある。メタボリックシンドロームの測定は、ベースライン時のみの単一の測定に基づいているため、悪性腫瘍死亡に

対する経時的なメタボリックリスク因子の変化の影響を評価することはできない。さらに、腹囲の代わりにBMIを使用してメタボリックシンドロームの肥満を定義した。腹囲とBMIの診断性能とメタボリックシンドロームの病理学的な意味に僅かな違いをもたらす可能性があるが、BMI ≥ 25 kg/m²は男性で85cm以上、女性で90cm以上の腹囲と非常によく相関する。²³ さらに、悪性腫瘍種別の死亡者数が少ないため、 β エラーだけでなく偶然誤差の可能性もある。

5 結論

現在の結果は、メタボリックシンドロームが女性の悪性腫瘍脂肪の重要な予測因子であることを示唆した。さらに、メタボリックシンドロームの要素の数の増加と悪性腫瘍死亡との間には、用量反応関係にある。これらの発見は、メタボリックシンドロームを満たす人が悪性腫瘍の予防と管理を必要とする可能性があることを暗示している。悪性腫瘍リスクに対するメタボリックシンドロームの影響を確認するには、さらなる研究が必要だ。

6 謝辞

指導教官としてお世話になった石川鎮清教授を始め、中村好一教授、萱場一則
学長、小谷和彦教授、懸樋英一先生におかれましては、御礼申し上げます。

またこの論文をきっかけに更なる疑問が湧き、共著者の皆様にご指導頂きなが
ら、同コホート研究で、他の脂質異常を伴わない低 HDL-C 血症は脳卒中発症に
寄与していないが、他の脂質異常症を伴う低 HDL-C 血症は脳卒中発症に寄与し
たことを示した「Isolated low levels of high-density lipoprotein
cholesterol and stroke incidence: JMS Cohort Study」を Journal of
Clinical Laboratory Analysis に出版でき、高 HDL-C 血症が、女性において、
脳出血発症を減少させることと関連していたことを示した「High-density
lipoprotein cholesterol and risk of stroke subtypes: Jichi Medical
School Cohort Study」を Asia Pacific Journal of Public Health に出版で
きたこと厚く御礼申し上げます。

7 脚注

利益相反

著者は、競合する利害関係がないことを宣言する。

倫理の承認と参加者の同意

本研究は、自治医科大学の倫理委員会によって承認され、全ての参加者はベラスラインで書面によるインフォームドコンセントを提出した。

資金調達

本研究は、地域医療振興協会と心血管および生活習慣病に関する包括的研究(H26-循環器病-1ppn-001)によって部分的に援助された。

8 参考文献

1. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol.* 152: 908-911, 2000.
2. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer.* 44: 293-297, 2008.

3. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 35: 2402-2411, 2012.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin MD, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 136: E359-386, 2015.
5. Statistics and Information Department, Minister' s Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital Statistics of Japan; 2016. <https://www.mhlw.go.jp/english/>. Accessed 19 December 2019.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 348: 1625-1638, 2003.
7. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med*. 112: 479-486, 2002.

8. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J. Post-load plasma glucose and cancer mortality in middle-aged men and women. 12-year follow-up findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol.* 131: 254-262, 1990.
9. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA.* 293: 194-202, 2005.
10. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Iwase M, Kitazono T, Kiyohara Y. Association between glucose tolerance level and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol.* 176: 856-864, 2012.
11. Chen Y, Wu F, Saito E, Lin Y, Song M, Luu HN, Gupta PC, Sawada N, Tamakoshi A, Shu XO, Koh WP, Xiang YB, Tomata Y, Sugiyama K, Park SK, Matsuo K, Nagata C, Sugawara Y, Qiao YL, You SL, Wang R, Shin MH, Pan WH, Pednekar MS, Tsugane S, Cai H, Yuan JM, Gao YT, Tsuji I, Kanemura S, Ito H, Wada K, Ahn JMY, Yoo KY, Ahsan H, Chia KS,

Boffetta P, Zheng W, Inoue M, Kang D, Potter JD. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771,000 individuals in the Asia Cohort Consortium. *Diabetologia*. 60: 1022-1032, 2017.

12. Cowan LD, O'Connell DL, Criqui MH, Barrett-Connor E, Bush TL, Wallace RB. Cancer mortality and lipid and lipoprotein levels. Lipid Research Clinics Program Mortality Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 131: 468-482, 1990.
13. Trevisan M, Liu J, Muti P, Mischiagna G, Menotti A, Fucci F, Risk and life expectancy research group. Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 10: 937-941, 2001.
14. Jaggers JR, Sui X, Hooker SP, LaMonte MJ, Matthews CE, Hand GA, Blair SN. Metabolic syndrome and risk of cancer mortality in men. *Eur J Cancer*. 45: 1831-1838, 2009.

15. Gathirua-Mwangi WG, Monahan PO, Murage MJ, Zhang J. Metabolic syndrome and total cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Causes Control*. 28: 127-136, 2017.
16. Lee JS, Cho SI, Park HS. Metabolic syndrome and cancer-related mortality among Korean men and women. *Ann Oncol*. 21: 640-645, 2010.
17. Saito I, Iso H, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular disease mortality: Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study. *Circ J*. 73: 878-884, 2009.
18. Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K, Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol*. 12: 408-417, 2002.
19. Kannel WB, Sorlie P. Some health benefits of physical activity. *Arch Intern Med*. 139: 857-861, 1979.

20. Hayasaka S, Shibata Y, Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Noda T, Murata C, Yamada T, Goto Y, Nakamura Y, Ojima T, Jichi medical school cohort study group. Physical activity and all-cause mortality in Japan: the Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol.* 19: 24-27, 2009.
21. Shibata Y, Hayasaka S, Yamada T, Goto Y, Ojima T, Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y. Physical activity and cardiovascular disease in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol.* 20: 225-230, 2010.
22. Hirokawa K, Tsutsumi A, Kayaba K, Jichi Medical School Cohort group. Occupation and plasma fibrinogen in Japanese male and female workers: the Jichi Medical School Cohort study. *Soc Sci Med.* 68: 1091-1097, 2009.
23. Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J.* 66: 987-992, 2002.

24. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, Kahn HS, Thun MJ. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol.* 152: 847-854, 2000.
25. Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, Kennedy MJ, Connolly E, Reynolds JV. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 22: 281-288, 2010.
26. Hamid O, Robert C, Ribas A, Hodi S, Walpole E, Daud A, Arance AS, Brown E, Hoeller C, Mortier L, Schachter J, Long J, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Butler M. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer.* 119: 670-674, 2018.
27. Shi J, Xiong L, Li J, Cao H, Jiang W, Liu B, Chen X, Liu C, Liu K, Wang G, Cai K. A linear dose-response relationship between fasting

- plasma glucose and colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 5: 17591, 2015.
28. Matthews CE, Sui X, LaMonte MJ, Adams AA, Hébert JR, Blair SN. Metabolic syndrome and risk of death from cancers of the digestive system. *Metabolism.* 59: 1231-1239, 2010.
29. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR, Liu K. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 11: 385-391, 2002.
30. Tan C, Mori M, Adachi Y, Wakai K, Suzuki S, Suzuki K, Hashimoto S, Watanabe Y, Tamakoshi A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer mortality in Japan: the Japan Collaborative Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 17: 4681-4688, 2016.
31. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, Giugliano D. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 20: 1301-1309, 2013.

32. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 285: 2486-2497, 2001.
33. Guerra S, Boscarì F, Avogaro A, Di Camillo B, Sparacino G, de Kreutzenberg SV. Hemodynamics assessed via approximate entropy analysis of impedance cardiography time series: effect of metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 301: H592-598, 2011.
34. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 366: 1059-1062, 2005.
35. Committee to Evaluate Diagnostic Standards for Metabolic Syndrome. Definition and the diagnostic standard for metabolic syndrome. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 94: 794-809, 2005 (in Japanese).

36. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WPT, Loria CM, Smith Jr SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 120: 1640-1645, 2009.
37. Polsky S, Akturk HK. Alcohol consumption, diabetes risk, and cardiovascular disease within diabetes. *Curr Diab Rep*. 17: 136, 2017.
38. Takashima N, Miura K, Hozawa A, Kadota A, Okamura T, Nakamura Y, Hayakawa T, Okuda N, Fujiyoshi A, Nagasawa SY, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Okayama A, Ueshima H. Population attributable fraction of smoking and metabolic syndrome on cardiovascular disease

- mortality in Japan: a 15-year follow up of NIPPON DATA90. *BMC Public Health*. 10: 306, 2010.
39. Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawanishi K, Kotani Y, Okayama A, Tomoike H. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: the suita study. *Hypertens Res*. 31: 2027-2035, 2008.
40. Mendonça FM, de Sousa FR, Barbosa AL, Martins SC, Araújo RL, Soares R, Abreu C. Metabolic syndrome and risk of cancer: which link? *Metabolism*. 64: 182-189, 2015.
41. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 17: 4-12, 2006.
42. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev*. 95: 727-748, 2015.

43. Ben-Shmuel S, Rostoker R, Scheinman EJ, LeRoith D. Metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cancer: epidemiology and potential mechanisms. *Handb Exp Pharmacol.* 233: 355-372, 2016.
44. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab.* 17: 328-336, 2006.
45. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino Sr RB, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 116: 39-48, 2007.
46. Tanaka S, Togashi K, Rankinen T, Pérusse L, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Després JP, Bouchard C. Sex differences in the relationships of abdominal fat to cardiovascular disease risk among normal-weight white subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 28: 320-323, 2004.

47. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest.* 113: 1582-1588, 2004.
48. Gong Y, Dou LJ, Liang J. Link between obesity and cancer: role of triglyceride/free fatty acid cycling. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 18: 2808-2820, 2014.
49. Irie F, Iso H, Noda H, Sairenchi T, Otaka E, Yamagishi K, Doi M, Izumi Y, Ota H. Associations between metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease in Japanese general population, findings on overweight and non-overweight individuals. Ibaraki Prefectural Health Study. *Circ J.* 73: 1635-1642, 2009.
50. Niwa Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome mortality in a population-based cohort study: Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol.* 17: 203-209, 2007.
51. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Kubo M, Tanizaki Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Proposed criteria for metabolic

syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama study. *Stroke*. 40: 1187-1194, 2009.

52. Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isobe T, Shimamoto K. 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*. 28: 203-208, 2005.

53. Kondo T, Osugi S, Shimokata K, Honjo H, Morita Y, Yamashita K, Maeda K, Muramatsu T, Shintani S, Matsushita K, Murohara T. Metabolic syndrome and all-cause mortality, cardiac events, and cardiovascular events: a follow-up study in 25,471 young- and middle-aged Japanese men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 18: 574-580, 2011.

54. Niwa Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Association between stroke and metabolic syndrome in a Japanese

population: Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol.*

20:62-69, 2010.