

氏名	渡部純
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 607 号
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	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-
論文審査委員	(委員長) 教授 石橋 俊 (委員) 教授 岩本 禎彦 教授 市原 佐保子 教授 野田 光彦

論文内容の要旨

1 研究目的

メタボリックシンドロームと悪性腫瘍は、世界中で重要な公衆衛生的問題である。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。メタボリックシンドロームの各要素は、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。また、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は一定の見解がない。

今回、日本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

研究参加者は、Jichi Medical School Cohort Study の一環として 1992 年から 1995 年の間に登録された 18~90 歳の 12,490 人だった。本研究では、追跡できなかった人、悪性腫瘍既往のある人、データ欠損のある人、初回 2 年以内に死亡した人の 967 人を除外した 11,523 人(男性 4,495 人、女性 7,028 人)を解析対象とした。日本のメタボリックシンドローム診断基準を使用した。アウトカムは悪性腫瘍死亡、悪性腫瘍死因別の死亡、心血管疾患死亡とした。メタボリックリスク因子と悪性腫瘍死亡との用量反応関係を調べるために、モデルに順序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。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、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、婚姻状況、学歴、身体活動、職業区分、女性のみ閉経状況を調整したコックス回帰モデルを使用した。

3 研究成果

平均追跡期間は 18.5 年で、参加者の年齢の中央値は、男性で 58(四分位範囲、46~64)歳、女性で 57(四分位範囲、46~64)歳だった。ベースラインでは、男性の 11.6%と女性 8.9%がメタボリックシンドローム基準を満たした。

メタボリックリスク因子の数の増加は、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線形関係を示した(P for trend =

0.007)。メタボリックリスク因子を伴わない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、悪性腫瘍死亡が増加したが、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、悪性腫瘍死亡が増加するとは言えなかった。

平均18.5年の追跡期間中に、合計770人(男性473人、女性297人)が悪性腫瘍で死亡した。メタボリックシンドロームは、女性の悪性腫瘍死亡と正の相関があり(多変量ハザード比1.69、95%信頼区間1.21-2.36)、男性では相関はなかった(多変量ハザード比1.21、95%信頼区間0.90-1.62)。さらに、メタボリックシンドロームは、女性において、結腸直腸がん(多変量ハザード比3.48、95%信頼区間1.68-7.22)、および乳がん(多変量ハザード比11.90、95%信頼区間2.25-62.84)の高い死亡リスクと関連していた。

また、各メタボリックシンドローム要素では、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。他のメタボリックシンドロームの診断基準では、NCEP-ATPⅢ基準は悪性腫瘍死亡を増加させるとは言えなかったが、IDF基準は女性の悪性腫瘍死亡を増加させた(多変量ハザード比1.52、95%信頼区間1.13-2.03)。メタボリックリスク因子の数の増加は、男女共に心血管死亡に対するハザード比と線形関係を示した(P for trend < 0.001)。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)。各メタボリックシンドローム要素では、男性(多変量ハザード比1.52、95%CI 1.17-21.98)女性(多変量ハザード比1.48、95%CI 1.14-1.93)共に高血圧が心血管疾患死亡を増加させた。他のメタボリックシンドロームの診断基準では、NCEP-ATPⅢ基準、IDF基準ともに心血管疾患死亡を増加させるとは言えなかった。

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。米国での前向きコホート研究では、腹囲を使用したNCEP-ATPⅢ基準のメタボリックシンドロームは、男性と、性別で分けていない両性で、悪性腫瘍死亡を増加させた。韓国で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-ATPⅢ基準の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。この3つのNCEP-ATPⅢ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。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だった。12.3年の追跡調査で34,051人の参加者を含む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。本研究と JPHC 研究の結果の違いの理由は、JPHC 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、悪性腫瘍死亡や悪性腫瘍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、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、特に結腸直腸がんとの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。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。

5 結論

メタボリックシンドロームは、女性の悪性腫瘍死亡の重要な予測因子だった。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の間には、用量反応関係がある。これらの発見は、メタボリックシンドローム基準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示唆している。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、更なる研究が必要だ。

論文審査の結果の要旨

メタボリックシンドローム (MetS) は動脈硬化性心血管病のハイリスク病態として提唱された概念である。MetS の構成要素である肥満や耐糖能異常は悪性腫瘍発症のリスクでもあるため、MetS も悪性腫瘍発症や悪性腫瘍死のリスクである可能性があるが、日本の一般住民においてこの命題を検討した報告は少ない。

申請者は JMS コホート研究の 1992~1995 年に登録された集団 12,490 人の中で、追跡不能、悪性腫瘍既往、データ欠失、2 年以内の死亡例合わせて 967 人を除外した 11,523 人を対象に、悪性腫瘍死亡、悪性腫瘍死因別死亡、心血管疾患死亡をアウトカムとして、各種交絡因子を調整後、MetS およびその構成要素との用量反応関係等の解析に線形傾向試験・Cox 回帰モデルを使用した。

ベースラインでは男性の 11.6%、女性の 8.9%が MetS 基準を満たした。MetS の因子数の増加は男性でなく女性において悪性腫瘍死亡のハザード比と有意な線形関係を示した。女性において、直腸結腸癌および乳がんの死亡リスクと MetS は関連した。MetS の要素別にみると、女性の肥満、男性の高血糖、女性の高血糖は悪性腫瘍死亡を有意に増加させた。他の MetS 基準では、NCEP-ATPIII 基準でなく、IDF 基準による MetS が女性の悪性腫瘍死亡を増加させた。MetS の因子数の増加は男女ともに心血管死亡のハザード比と有意な線形関係を示した。MetS の要素別にみる

と、男女ともに高血圧が心血管死亡を増加させ、他の MetS 基準では、NCEP-ATPIII 基準も IDF 基準もともに心血管死亡を増加させるとは言えなかった。

以上から、MetS は女性の悪性腫瘍死亡の重要な予測因子であり、MetS の要素数の増加と悪性腫瘍死亡とのあいだには容量関係があることが明らかになった。

MetS と悪性腫瘍死亡との関係を調べたコホート研究は、国内外から 4 報しか報告されておらず、日本の JPHC 研究では、否定的な結果が報告されている。心血管死とも対比した報告はない。その意味で本研究成果は貴重であり、独創性と新規性に富み、公衆衛生的に波及効果のある研究といえる。一方、審査員から以下の諸点が指摘された：対象者選定法の図の追加、図の説明文の記載位置修正、実際にはウエスト周囲長の代わりに BMI>25 を肥満要素として MetS 診断に用いたことの明記、MetS の 4 項目追加による悪性腫瘍死亡増加効果が心血管死亡増加効果に比して大きい理由。

これらの指摘に対して、3 項目までは適切に改訂され再提出された。以上の結果から、本論文は博士論文にふさわしいと全ての審査員が判断した。

最終試験の結果の要旨

申請者は 11, 523 人を対象にした JMS コホート研究のデータを用いて、MetS およびその構成要素と悪性腫瘍死亡および心血管死亡との関係を調べた。その結果、MetS は、男女の心血管死亡のみならず、女性の悪性腫瘍死亡の重要な予測因子であることを明らかにした。女性において、直腸結腸癌および乳がんの死亡リスクと MetS は関連した。MetS の要素別にみると、女性の肥満、男性の高血糖、女性の高血糖は悪性腫瘍死亡を有意に増加させた。

上記の結果はこれまでに報告がなく、MetS 診断の新たな公衆衛生的な重要性を示す結果であった。一方、審査員から以下の諸点が指摘された：対象者選定法の図の追加、図の説明文の記載位置修正、実際にはウエスト周囲長の代わりに BMI>25 を肥満要素として MetS 診断に用いたことの明記、MetS の 4 項目追加による悪性腫瘍死亡増加効果が心血管死亡増加効果に比して大きい理由。

これらの指摘に対して、3 項目までは適切に改訂され再提出された。また、発表内容や質疑応答からも十分な知識、理解力および思考力がうかがえた。以上の結果から、本論文は博士論文にふさわしいと全ての審査員が判断した。