

博士論文

循環器疾患一次予防における体重変化・肥満・腹部肥満の役割

-本邦リアルワールドデータからの知見と考察-

伊東 秀崇

目次

【目次】	2
【要旨】	4
【序文】	5

予防循環器学の歴史

我が国における現状

循環器疾患における予防の基本

本研究の目的と着眼点

【研究背景】	16
--------	----

【研究①】 体重変化と脂肪重量変化の関連

<研究方法>	19
--------	----

<結果>	23
------	----

【研究②】 体重変化と血圧変化の関連

<研究方法>	31
--------	----

<結果>	34
------	----

【研究③】 体重変化と脂質プロファイル変化の関連

<研究方法>	41
--------	----

<結果>	44
------	----

【研究④】 体重増加と循環器疾患リスクの関連 ビックデータ解析

<研究方法> 49

<結果> 51

【研究⑤】 Metabolically Healthy Obesity と頸動脈プラークの関連

<研究方法> 61

<結果> 66

【研究⑥】 Metabolically Healthy Obesity と循環器疾患リスクの関連 ビックデ

ータ解析

<研究方法> 74

<結果> 76

【考察】 88

【結論】 102

【謝辞】 107

【引用文献】 108

要旨

本研究では、成人期の体重増加は脂肪増加が主な素因であり、血圧上昇や脂質プロファイル増悪と関連することを示した。また、肥満にいたる以前から、循環器疾患リスクを上昇させる可能性が明らかとなった。加えて、病態的意義が注目されている代謝異常の伴わない肥満(MHO: Metabolically Healthy obesity)は、動脈硬化リスクを上昇させる可能性があるが、腹部肥満を伴わない場合には、循環器疾患リスクの上昇とは関係しなかった。

以上の結果は、生活習慣病や循環器疾患の病態における内臓脂肪蓄積、その表現型としての腹部肥満や体重増加の重要性を示唆すると考えた。本研究で得られた知見を、わが国の健常成人における循環器疾患リスク層別化と一次予防に活かしていきたい。

序文

・ 予防循環器学の歴史

循環器疾患における「予防」の重要性は万人の認めるところである。現在の予防循環器学の発端となったのは、米国で行われた Framingham 研究¹⁾である。

Framingham 研究は、1948 年に米国マサチューセッツ州フラミンガム市の住民を対象にアメリカ国立衛生研究所によって行われた疫学研究であり、多くの循環器疾患に対するリスク因子(肥満、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙など)の存在を明らかにした²⁻⁴⁾。Framingham 研究は、現在の循環器学の礎となった疫学研究である。

わが国でも、1961 年より九州大学公衆衛生学教室が中心となって、福岡県久山町の住民を研究対象とした久山町研究⁵⁻⁷⁾が行われている。同地区の人口分布がほぼ全国平均の人口分布と同様であることから、平均的な日本人集団を代表する疫学データとして位置づけられている。本研究の開始当時、わが国における主要な死因のひとつであった脳卒中に着目した研究として開始され、剖検率 75%、追跡率 99%という死因の正確な把握に重点を置かれた研究であった。

1989 年からは、大阪府吹田市で住民基本台帳から無作為に抽出した男女 12,200 例のうちベースライン健診を受けた 6,000 例強を対象とする吹田研究が行われた。ベースラインの健診受診後、2 年おきに国立循環器病研究センターで定

期健診を受診しデータを収集している。本研究から発表された、冠動脈疾患及び脳卒中発症確率を予測する吹田スコアは本邦予防循環器学において重要な知見である⁸⁾。

・我が国における循環器疾患の現状

令和元年の我が国の死亡者数を死因別にみると、悪性新生物の死亡数は376,425例(死亡総数に占める割合は27.3%)であり、前年と同様に死因順位の第1位であった。なお、第2位の心疾患(243,953例)および4位の脳血管疾患(106,552例)の合計は、350,505例にも及ぶ(図1、図2)⁹⁾。また、OECD: Organization for Economic Co-operation and Developmentの2018年度版の報告では、欧州では男女とも循環器疾患が死因1位であり、女性の40%、男性の34%が循環器疾患で死亡している¹⁰⁾。このように、循環器疾患は日本のみならず、先進国共通の疫学的課題である。

循環器疾患の発生には、生活スタイルや食生活が大きく影響するといわれている。元来、日本の食文化は食塩が多いことから、高血圧の有病率が高く、第二次世界大戦後は高血圧を原因とした脳出血による死亡が多かった¹¹⁾。これに対し、国策として減塩指導、降圧指導が積極的に行われていった。その結果、脳出血による死亡は劇的に減少していった¹²⁾。

一方で食生活の欧米化により、我々の食事内容は、1950年頃より劇的に変化した¹³⁾。脂質異常症、糖尿病をはじめとする生活習慣病が増加し、それらが原因で引き起こされる虚血性心疾患の増加が問題となった¹⁴⁾。そのため、2008年より40歳以上74歳以下の成人を対象として特定健診(通称:メタボ健診)を開始した。特定健診とは、成人の死亡原因のおよそ半数を占める悪性腫瘍、循環器疾患、脳血管疾患の原因となりうる生活習慣病を予防することを目的に行われている健診である。生活習慣病とは、食事や運動、喫煙、ストレスなど日常の生活習慣が発症の原因となる疾患の総称で、高血圧、脂質異常症、糖尿病などが分類される。

生活習慣病、そして脳卒中や虚血性心疾患の予防が重要であることは変わらないが、今後は心不全患者の急増(心不全パンデミック)への対策も重要となる¹⁵⁾。心不全患者の増加は、急速に進む高齢化社会(図3)¹⁶⁾と、生活習慣病の増加による虚血性心疾患の増加により引き起こされており、2020年には、35万例の新規心不全患者が発症¹⁷⁾し、2030年には心不全患者は130万例に達するとの報告もある¹⁸⁾。心不全患者の急増は日本のみの問題ではなく、高齢化の進む他の先進国(図4)でも同様の状況である。日本の高齢化は今なお進行しており、今後も心不全患者が増加することは不可避である。日本の心不全患者急増に対する対策は、今後、他の先進国の心不全対策にも影響を与える可能性があり、世界的にも注目を集めている。

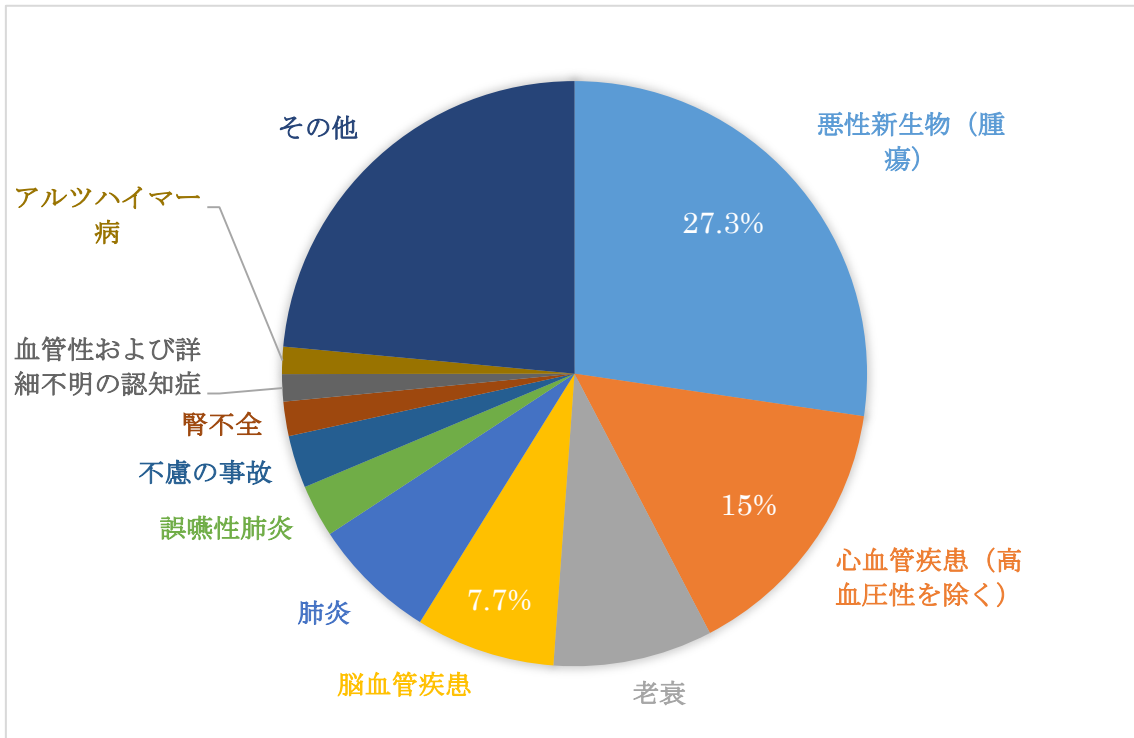


図 1：主な死因別死亡数の割合(令和元年)

出典：令和元年人口動態統計 厚生労働省ホームページよりデータを引用し作図
 令和元年の我が国の死亡者数を死因別にみると、第一位は、悪性新生物であり、
 心血管疾患が続いている。

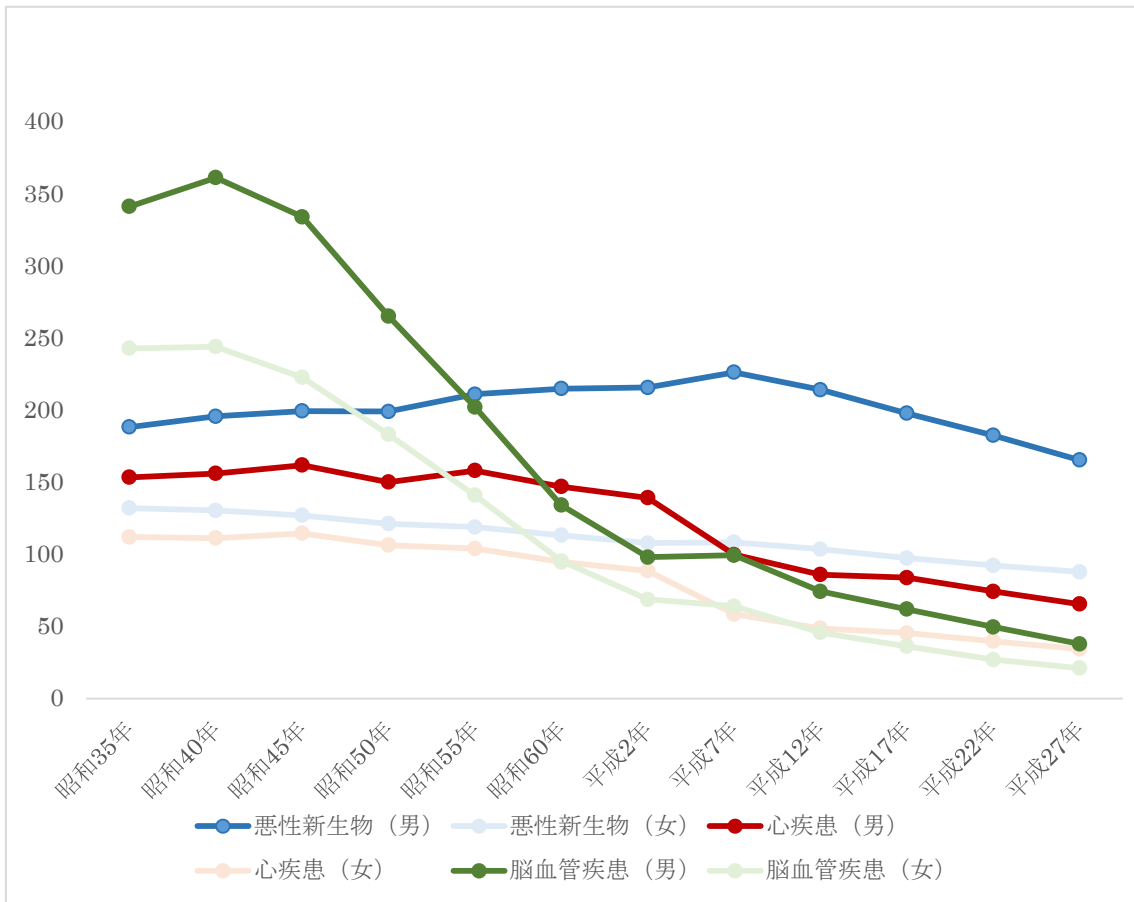


図 2：三大死因、性別年齢調整死亡率(人口 10 万対)の推移

出典：平成 29 年度人口動態統計特殊報告 厚生労働省ホームページより
 年齢で調整された 3 大死因の推移では、3 大疾患とも徐々に死亡率は低下傾向にある。しかし、ここ数年、男女ともに悪性新生物が最も多く、その次に心疾患、脳血管疾患が占めていることに変化はない。

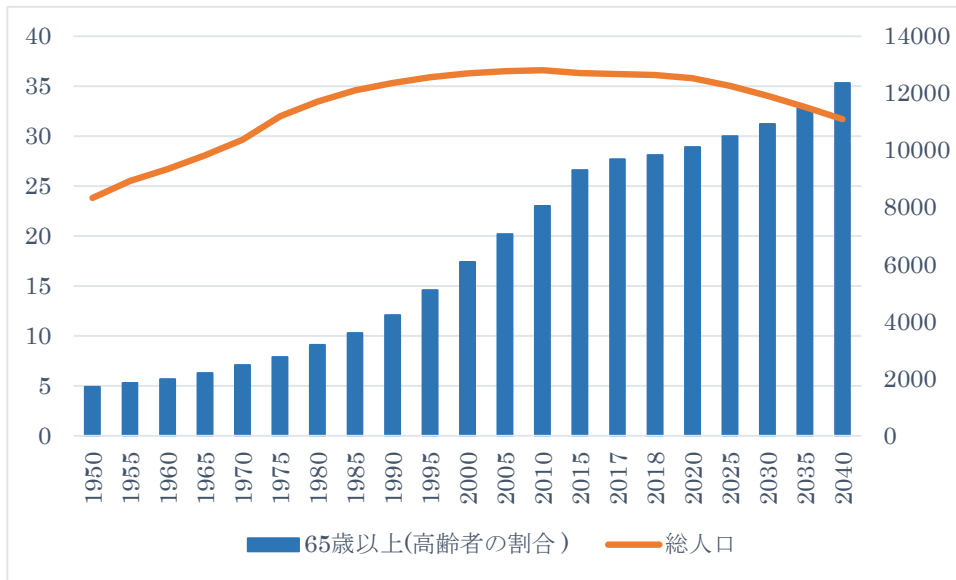


図 3 : 高齢者人口及び割合の推移(1950 年から 2040 年)

出典 : 1950 年から 2015 年までは国勢調査、2017 年および 2018 年は人口推計
 2020 年以降は日本の将来推計人口(平成 29 年推計)から作成
 2010 年以降総人口は、横ばいから徐々に減少傾向であるのに対して、65 歳以上
 の高齢者の占める割合は徐々に増加傾向である。

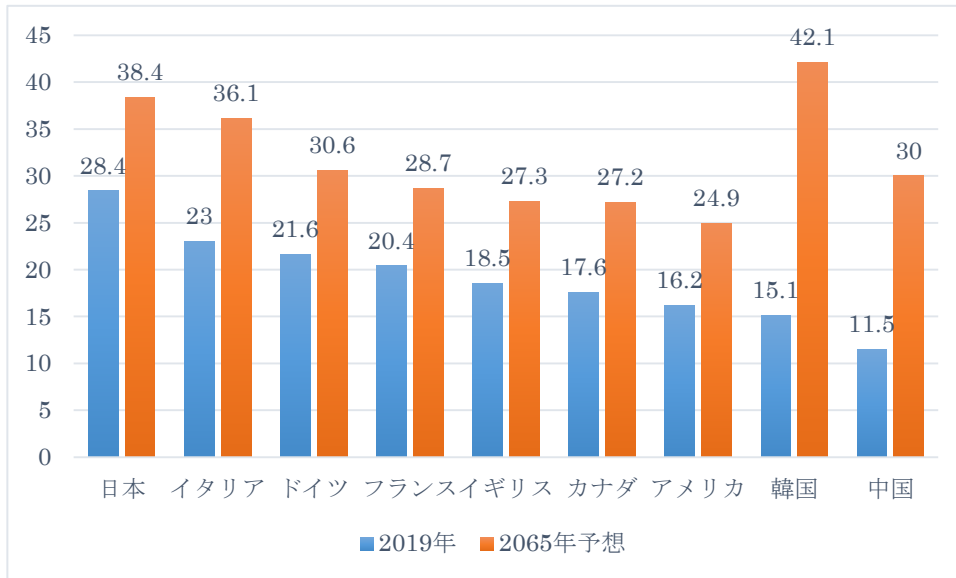


図 4：主要国における高齢者人口の割合の推移

出典：2019 年は国勢調査の結果、2065 年予想は、国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口」より、他国は、**world population prospects: The 2019 Revision (United Nations)**より引用し作図

高齢者人口の割合の増加は日本だけの問題ではなく、多くの先進国で高齢者人口の割合は増加する予想であり、高齢化社会は共通の問題である。

・循環器疾患における予防の基本

循環器疾患における予防は4回行うことが可能といわれている。

2013年に米国で発表された心不全に対するガイドライン¹⁹⁾では、以下のよう
にまとめることができる。

- ① 健常人を対象とした、生活習慣病(ステージ A)の発症予防
- ② 生活習慣病を有する症例(ステージ A)に対する器質的心疾患(ステージ B)
の発症予防
- ③ 器質的心疾患を有する症例(ステージ B)に対する有症候性心不全(ステー
ジ C)の発症予防
- ④ 有症候性心不全症例(ステージ C)における病態の進展(慢性心不全の増悪
や、急性増悪による入院)予防(治療抵抗性心不全であるステージ D への
移行を回避する)

今回の研究では、循環器疾患の一次予防として、①および②を研究対象とし
た。

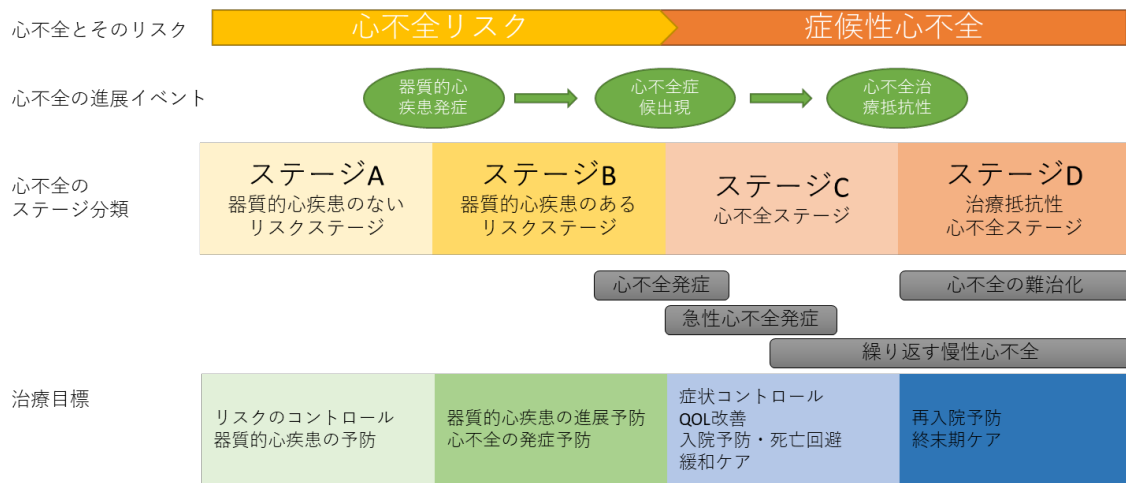


図5：心不全とそのリスクの進展 Stage

出典：2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Volume 128, Issue 16, 15 October 2013, Pages e240-e327 より引用し作図

心不全ケアは、心不全の発症もなく器質的心疾患もないステージAの段階から予防が必要になってくる。ステージAではリスクの管理が重要である。

・本研究の目的と着眼点

我が国において循環器疾患の一次予防を目指した健康診断や内科臨床においては、体重に着目した健康指導を行うことが多い。日本肥満学会のガイドライン(JASSO: <http://www.jasso.or.jp/contents/magazine/journal.html>)に準じて、体重と身長から計算した体格指数(BMI : Body Mass Index)が 25 kg/m^2 以上の症例に対しては、減量指導を行うのが一般的である。また、成人後の体重増加は、生活習慣病や循環器疾患のリスクを上げると考えられるため、過度な体重増加を避けるような指導も行っている。そして、メタボリックシンドロームの診断で必須となる腹囲も内臓脂肪蓄積あるいは腹部肥満の指標として重要視されている。

しかし、体重・身長から算出した”BMIに基づく肥満”、”体重増加”、”腹部肥満”の循環器疾患一次予防における関連について、本邦健常成人を対象としたリアルワールドデータは限られている。

本研究では、東京大学医学部附属病院予防医学センターで実施されている心血管ドックの受診者を対象としたデータベースおよび、(株)Japan Medical Data Center 社の健康保険請求データベース(JMDC データベース)の解析を通して、循環器疾患の一次予防における肥満、体重変化、腹部肥満の役割を考察した。

データの特徴として、予防医学センターでは、各科からの紹介ではなく日本全

国から健康診断または各種ドックを目的に受診する方が多い。そのため、比較的健康的な方が多いのが特徴である。

それに対して、JMDC Database は 60 社以上の保険会社と契約しており、被保険者の健康保険請求データを収集したデータベースで、登録者数は 500 万例を超えている。JMDC データベースに登録されている被保険者の多くは、日本の比較的大規模な企業の従業員とその家族である。また、被保険者の健康保険請求データ(レセプトデータ等)を収集した保険者データベースおよび医療機関データベースで構成されており、匿名加工データを提供している。データは歯科レセプト、医科レセプト等に分かれて管理されている。また、それぞれに、傷病、傷病マスター、薬剤、薬剤マスター、処置、処置マスター、健康診断データなどのデータセットが含まれており、SQL : Structured Query Language を用いて必要なデータを管理、抽出し解析を行う。

研究背景

肥満は世界的な健康課題である。肥満の有病率は依然として増加している^{20,21)}。例えば、米国における BMI が 30 kg/m² 以上の肥満の有病率は、2008 年の 33.8% から 2016 年には 39.6% に増加している²²⁾。日本では BMI が 25 kg/m² 以上の肥満の割合は、男性で 32.2%、女性で 21.9%²³⁾ に上る。また、40 歳以上の中年期の体重増加は、主に不適切な食生活や運動習慣に起因していると考えられている。そして、体重増加や肥満は、高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドロームなどの様々な生活習慣病とその後の循環器疾患の発症を誘発する可能性がある²⁴⁻²⁶⁾。特に、内臓脂肪は、炎症性サイトカインなどの様々な分子の主要な供給源として知られていることから、脂肪重量(内臓脂肪重量)の変化を観察することも重要である^{27,28)}。しかし、一般集団における体重の変化と脂肪重量の関係については知られていない。

研究①では、東京大学医学部附属病院予防医学センターで心血管ドックを受診した被験者を対象に体重変化と脂肪重量の関連を検討した。次に、研究②および③では、体重の変化と血圧、脂質プロファイルに注目した。肥満は循環器疾患の重要な危険因子の一つである高血圧、脂質異常とも密接に関連しており^{29,30)}、肥満と高血圧および脂質異常の合併は、その後の循環器疾患のイベントリスクをさ

らに高めることが報告されている³¹⁾。加えて、体重減少と血圧減少との関連³²⁻³⁷⁾や高血圧患者における体重変化の血圧への影響も多数報告されている³⁷⁻³⁹⁾。しかし、正常血圧を有する者を含む一般集団における体重変化(増加・減少)の血圧や脂質プロファイルへの影響は、まだ十分に理解されていない。予防循環器学の観点から、一般集団における体重変化が血圧および脂質プロファイルに及ぼす影響を明らかにすることは重要である。そこで研究②③では、研究①と同様のデータベースをもちいて、心血管ドックを受診した一般集団における体重変化(減少・増加)と血圧および脂質プロファイルとの関連を明らかにすることを目的とした。

研究④では、体重増加と循環器疾患発症リスクについて検証を行った。体重増加と臨床転帰との関係に焦点を当てた先行研究の結果は必ずしも一致していない⁴⁰⁻⁴⁷⁾。Rosengren らの報告によると、20 歳以降の体重増加はたとえ緩やかであっても冠血管イベントによる死亡や非致死的心筋梗塞のリスクを増加させると報告している⁴⁰⁾が、Jeffreys らの報告では、成人早期の BMI はその後の全死亡、及び循環器疾患死とは正の相関があるが、体重増加と死亡率には有意な関係はなかったと報告している⁴⁵⁾。さらに、体重増加後も肥満にいたっていない場合の体重増加と循環器疾患発症リスクの関連は不明である。研究④では、大規模な健康保険請求データベースをもちいて、非肥満者における体重増加が循環器疾患のリスクに及ぼす影響を解析した。

研究⑤および⑥では、代謝異常のない肥満患者(MHO : Metabolically Healthy Obesity)⁴⁸⁾に着目した検討を行った。肥満は多くの代謝異常と合併するが、肥満を有しても代謝異常は合併しない”MHO”と呼ばれる病態が近年、注目を集めている。MHO と動脈硬化に関する先行研究のほとんどは小規模なコホートに限定されており、一般集団における MHO の動脈硬化への影響は不明なままである。研究⑤では、東京大学医学部附属病院予防医学センターで心血管ドックを受けた被験者を対象に MHO と頸動脈プラーク合併頻度に関連を検討した。また、肥満や生活習慣病と循環器疾患リスクを考えるうえで、腹部肥満の役割は重要である。腹部肥満は内臓脂肪蓄積の指標と考えられており、肥満や様々な代謝異常、その後の循環器疾患の発症との関連が報告されている^{49,50)}。そこで研究⑥では、MHO の病態生理的特徴とその予後的意義を探るために、MHO と循環器疾患イベントとの関係について、腹部肥満の役割に焦点を当てて、ビッグデータ解析を実施した。

研究① 体重変化と脂肪重量変化の関連

研究方法

研究対象者：2012年10月から2017年9月の間に東京大学医学部附属病院予防医学センターで心血管ドックを受け、研究に参加する意思のある18歳以上の被験者3,217例を対象とした。そのうち、初回受診時(n=18)または最終受診時(n=6)に脂肪重量のデータが欠損していた24例の被験者を除外した。最終的に3,193例の被験者が本研究に組み込まれた。症例選択のフローチャートを(図1-1)に示す。

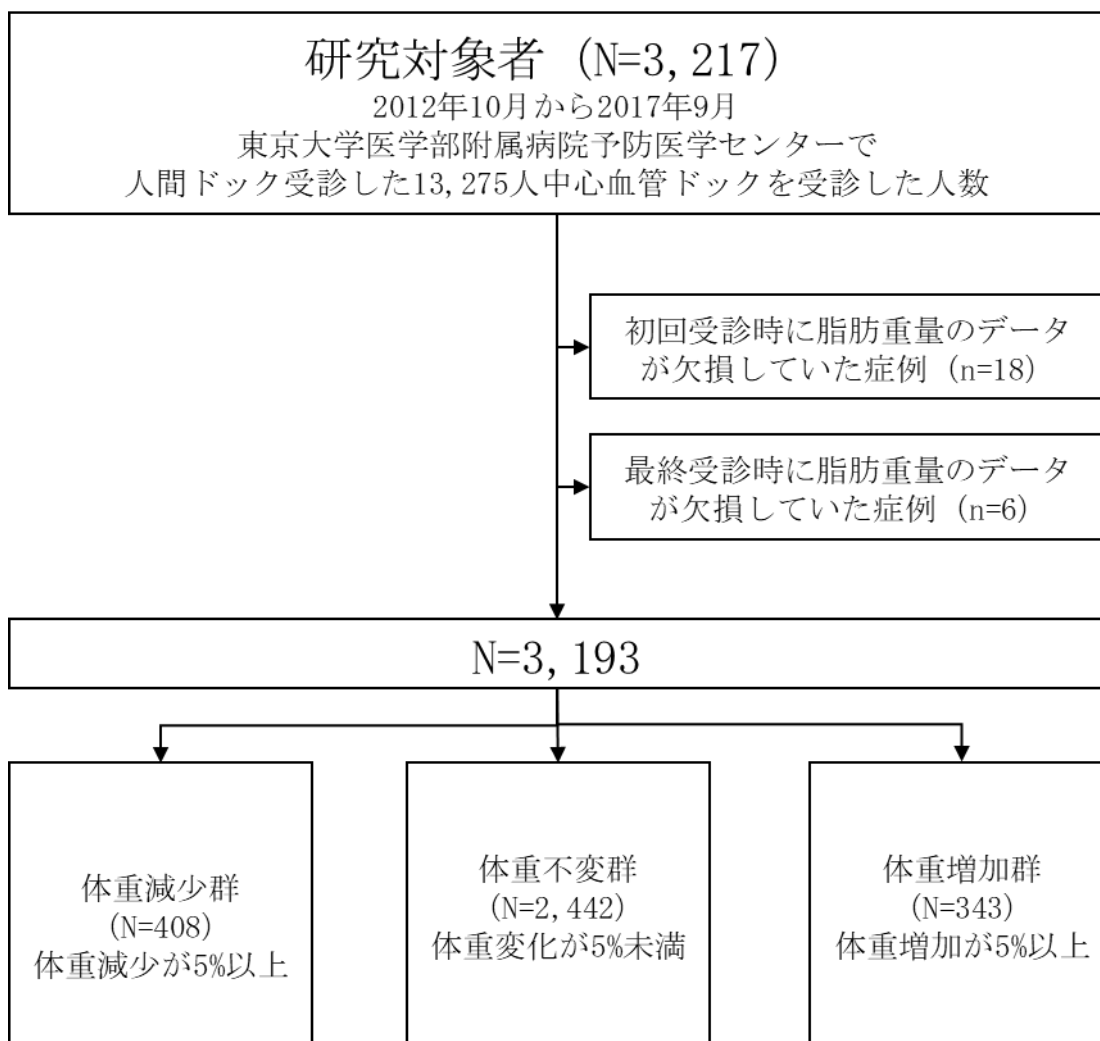


図 1-1 : 研究①症例選択のフローチャート

3,217 例の研究対象者のうち、脂肪重量のデータの欠損のない 3,193 例を体重変化の割合により体重減少群、体重不変群、体重増加群の 3 群にグループ分けを行った。

倫理：本研究は東京大学倫理委員会(第 2017-2424 号)の承認を受け、ヘルシンキ宣言に基づいて実施された。

検査機器：体組成の評価は TANITA DC-270A(株式会社タニタ、東京都)をもちいて、体重および脂肪重量を測定した。なお、本研究で用いた体組成計は、本研究以前より健診の体重および、脂肪重量測定のため購入したものである。

測定手順：被験者は体重測定部についている金属様のフットパッドの上に素足で立ち、被験者 1 人あたり約 10 秒用いて生体インピーダンスを測定する。

この装置は、電極と精密電子スケール(重量を電気信号に変換するロードセル)で構成されており、各フットパッドを半分に分割し、前部と後部が 2 つの別々の電極を形成するようにし、前部のフットパッド電極に電流を流し、後部のかかと電極の電圧降下を計測している。その際、2 種類の周波数(6.25 kHz と 50 kHz、500 μ A 以下)での下肢のインピーダンスと体重を、被験者が体重計の上に立った状態で同時に測定する。

定義：体重の変化を①体重減少群として最終来院時の体重が初回来院時より 5% 以上減少している群、②体重不変群として初回来院時と最終来院時の体重変化が

5%未満の群、③体重増加群として最終来院時の体重が初回来院時より 5%以上増加している群の 3 群に分類した^{10,11,51)}。

高血圧は降圧剤を内服しているか、あるいは収縮期血圧 ≥ 140 mmHg、あるいは拡張期血圧 ≥ 90 mmHg と定義した。高コレステロール血症はコレステロール降下薬を服用しているか、あるいは総コレステロールが 240 mg/dL を超えている場合と定義した。糖尿病は、血糖降下薬(インスリンを含む)を使用あるいは空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上の場合は糖尿病と定義した。また、喫煙者は現喫煙者または過去喫煙者と定義した。

サブグループ分析：研究対象者は年齢、性別、またはベースラインの BMI に基づいてサブグループに分け、体重の変化と脂肪重量の変化の関連性を評価した。

統計手法：背景因子のカテゴリカルデータおよび連続したデータを、それぞれ数(%)および平均値±標準偏差として記載した。体重と脂肪重量の変化の相関を評価するためにピアソンの相関係数を算出した。初診時と最終診時の脂肪重量を比較するために、paired-t 検定を用いた。*P value* < 0.05 を統計学的に有意とした。統計解析は、SPSS(IBM Inc.社、シカゴ、イリノイ州、米国)バージョン 25 をもちいて行った。

結果

表 1-1 に心血管ドック初回受診時と最終受診時の被験者の臨床背景を示す。初回の心血管ドック受診時の平均年齢は 58 ± 12 歳、被験者 1,780 例(56%)は男性であった。平均間隔 3.5 年後、408 例(13%)が体重減少群(体重減少 5%以上)、2,442 例(76%)が体重不変群、343 例(11%)が体重増加群(体重増加 5%以上)に分類された。

表 1-1：被験者の臨床背景

心血管ドック初回受診時の平均年齢は 58±12 歳、被験者 1,780 例(56%)は男性であった。平均間隔はおおよそ 1,233 日であった。

	初回受診時	最終受診時
年齢 (歳)	58±12	62±12
60歳以上	1,579 (49%)	1,872 (59%)
男性	1780(56%)	
BMI (kg/m ²)	22.9±3.4	23.0±3.5
BMI 25 kg/m ² 以上	770 (24%)	810 (25%)
観察期間 (日)	1233±493	
合併症		
高血圧	962 (30%)	1,236 (39%)
糖尿病	239 (7.5%)	280 (8.8%)
高脂血症	1,046 (33%)	1,487 (47%)
喫煙	1,228/3177 (39%)	1,197/3193 (37%)
血糖 (mg/dl)	97.9±15.7	99.1±17.0
HbA1c (%)	5.7±0.5	5.8±0.6
総コレステロール (mg/dl)	205.8±34.0	204.0±32.9
LDLコレステロール (mg/dl)	125.5±30.4	121.1±29.2
HDLコレステロール (mg/dl)	67.3±18.4	66.4±17.9
中性脂肪 (mg/dl)	104.7±87.7	101.2±9.4
降圧剤使用	704 (22%)	834 (26%)
糖尿病薬、インスリン使用	166 (5.2%)	204 (6.4%)
脂質降下薬使用	622 (19%)	783 (25%)

HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein

体重の変化と脂肪重量の変化との間には良好な相関が認められた(ピアソン $r = 0.88$ 、 $P \text{ value} < 0.001$) (図 1-2)。体重減少群では、脂肪重量は初回 17.3 kg から最終回 13.9 kg まで減少した($P \text{ value} < 0.001$)。一方、体重が増加群では脂肪重量は初診時の 16.1 kg から最終診時には 19.6 kg まで増加した。

体重増加のある被験者では脂肪重量も有意に増加し、体重減少のある被験者では脂肪重量も有意に減少した。($P \text{ value} < 0.001$) (図 1-3)。体重変化に対する脂肪重量の変化の割合は、体重減少群では平均 65%(-脂肪重量/-体重)、体重増加群では平均 70%(+脂肪重量/+体重)であった。

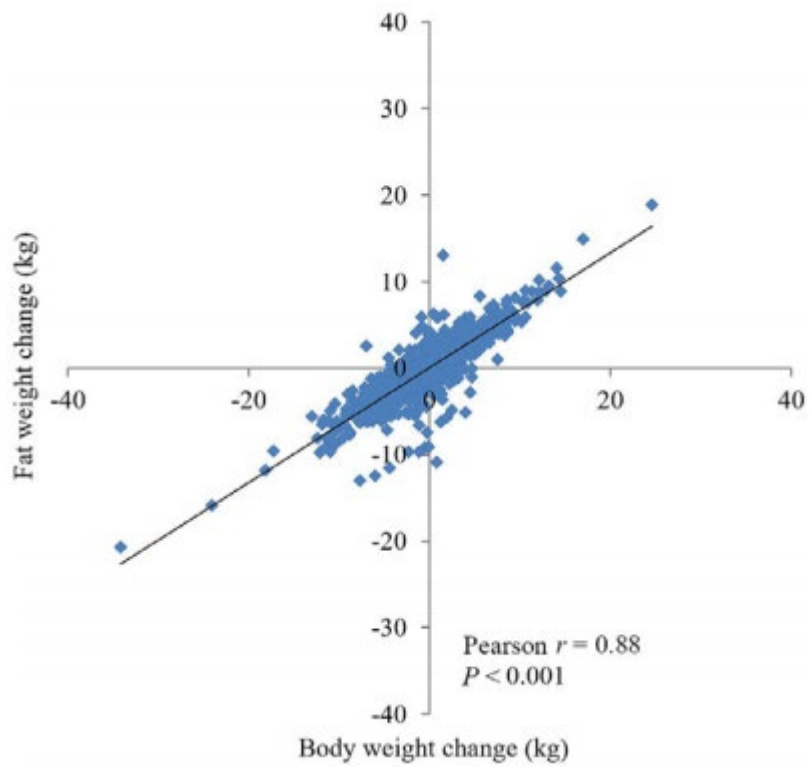


図 1-2 : 体重と脂肪重量変化の相関図
体重と脂肪重量は正の相関が認められた。(ピアソン $r = 0.88$ 、 $P \text{ value} < 0.001$)

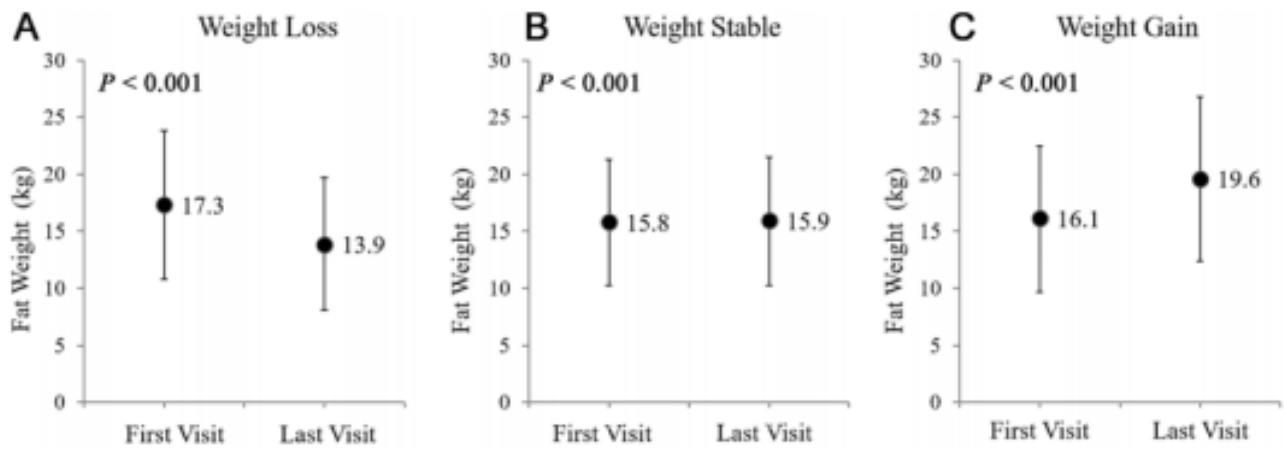


図 1-3 : 3 群における脂肪重量の変化

(A)体重減少群、(B)体重不変群、(C)体重増加群

体重減少のある被験者では脂肪重量も有意に減少し、体重増加のある被験者では脂肪重量も有意に増加した。

サブグループ分析

体重の変化と脂肪重量の変化との関係には、年齢(60歳未満、60歳未満)、性別(男性、女性)、ベースラインのBMI(25 kg/m²未満、25 kg/m²以上)に関わらず、各サブグループにおいて良好な相関が観察された(図 1-4)。

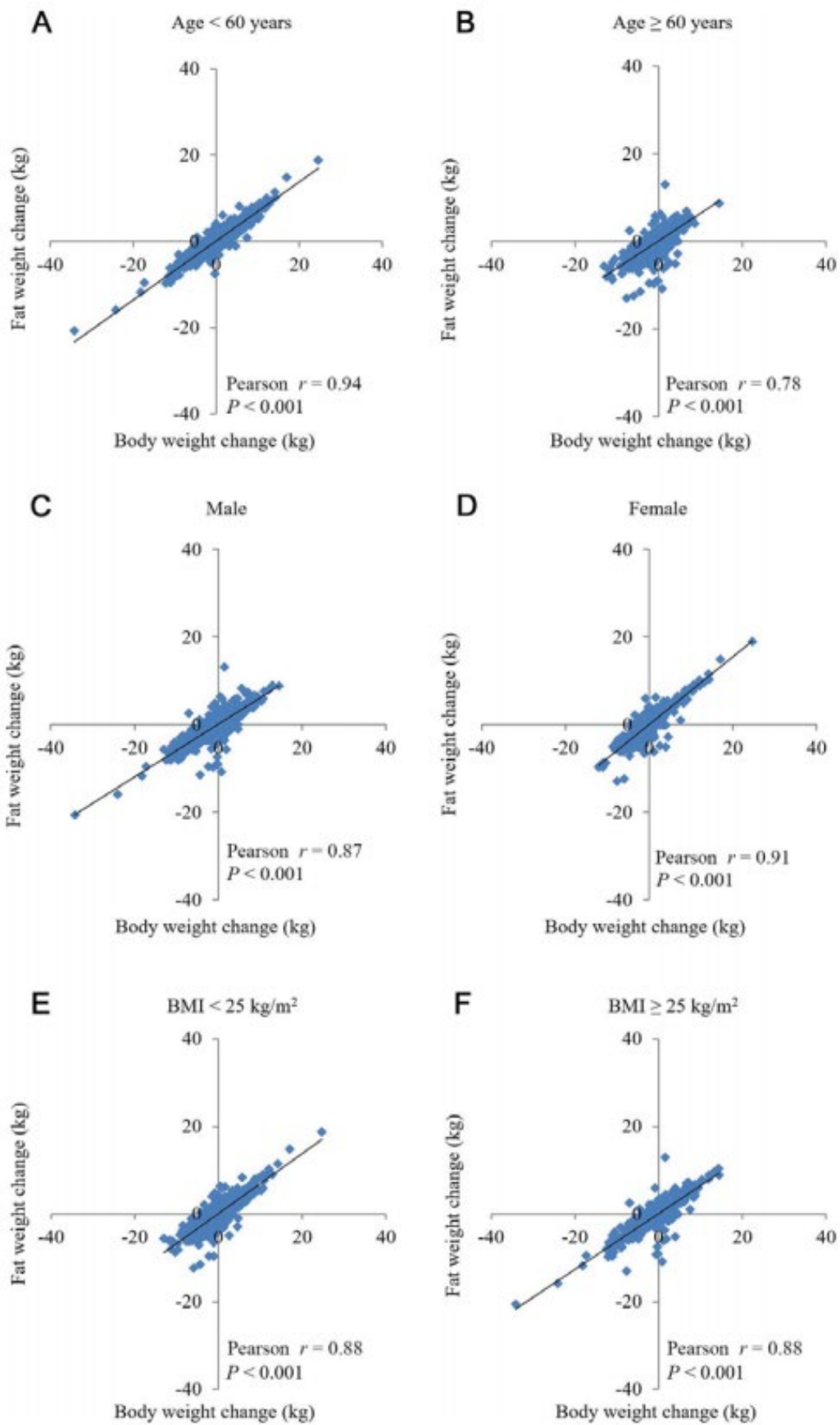


図 1-4 : サブグループ解析 ;

(A)年齢 60 歳未満、(B)年齢 60 歳以上、(C)男性、(D)女性、(E)BMI 25 kg/m^2 未満、
(F)BMI 25 kg/m^2 以上

体重の変化と脂肪重量の変化との関係には、年齢(60 歳未満、60 歳未満)、性別(男性、女性)、ベースラインの BMI(25 kg/m^2 未満、 25 kg/m^2 以上)に関わらず、各サブグループにおいて体重と脂肪重量には正の相関が観察された。

研究② 体重変化と血圧変化の関連

研究方法

研究対象者：2012年10月から2017年9月までの間に東京大学医学部附属病院予防医学センターで心血管ドックを受け、18歳以上で本研究への参加に同意している3,217例の対象者を調査した。除外基準は、BMIが18.5 kg/m²未満のやせに分類されている、追跡期間が1年未満、初回受診時に降圧剤を処方されている、あるいは最終受診時に降圧剤を処方されている被験者とした。最終的に、合計1,980例の被験者が本研究に組み込まれた。症例選択のフローチャートを図2-1に示す。

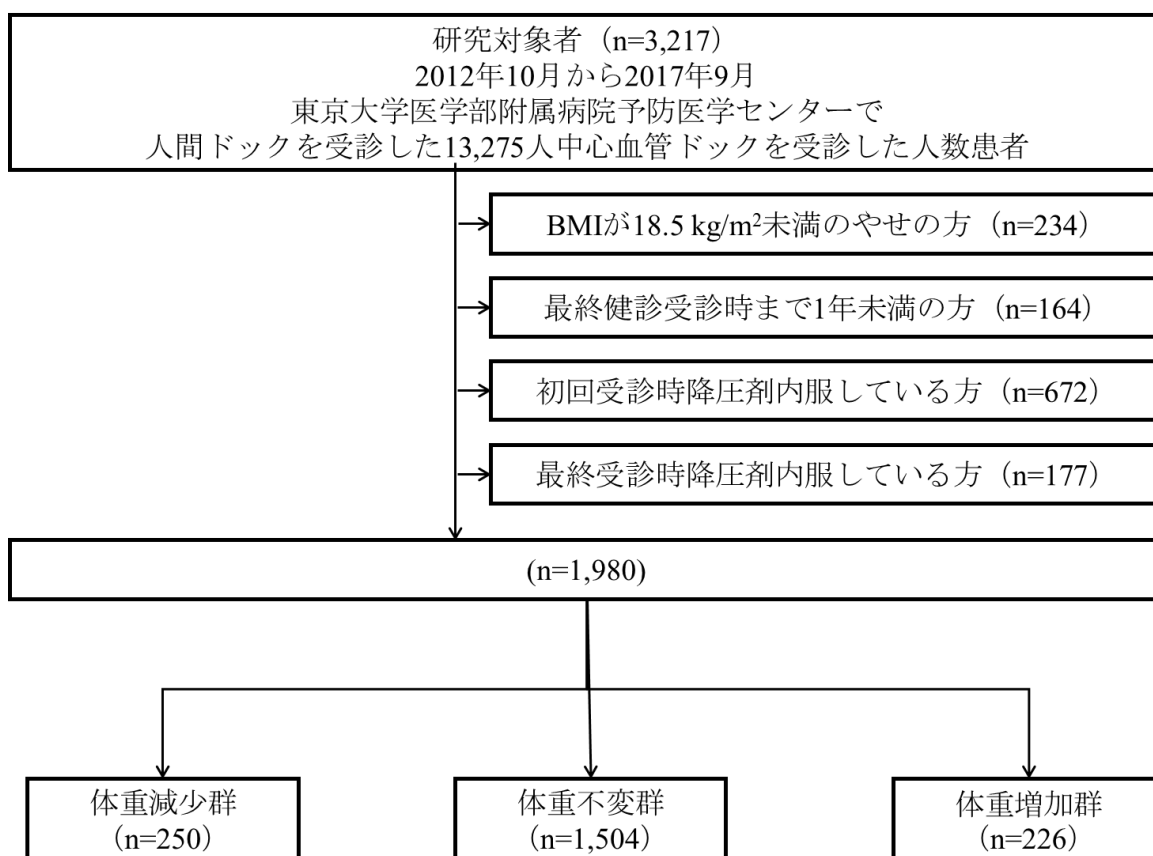


図 2-1：研究②症例選択フローチャート

研究対象者のうち 3,217 例のうち、BMI18.5 kg/m²未満、追跡期間が 1 年未満、降圧剤を内服している例を除外した 1,980 例を、体重変化の割合により体重減少群、体重不変群、体重増加群の 3 群に分けた。

倫理：本研究は、東京大学倫理委員会(2017-2424)の承認を受け、ヘルシンキ宣言の原則に則って実施された。

定義：体重変化の基準、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病の定義、喫煙者の定義は研究①と同様である。2017年に改訂された American College of Cardiology(ACC)/American Heart Association(AHA)の高血圧ガイドラインの定義に基づく血圧分類は、Normal 群が収縮期血圧 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg 未満、Stage 1 の高血圧群が収縮期血圧 130 mmHg 以上かつ 140 mmHg 未満あるいは拡張期血圧 80 mmHg 以上かつ 90 mmHg 未満、Stage 2 の高血圧群が収縮期血圧 140 mmHg 以上、あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上、あるいは降圧剤内服と定義した。

サブグループ分析：肥満を BMI 25 kg/m^2 以上、非肥満を 25 kg/m^2 未満と定義して、サブグループ解析を行った。

解析手法：背景因子に関しては、カテゴリー変数と連続データは、それぞれ数(%)および平均±標準偏差で記載した。 χ^2 二乗検定をカテゴリー変数の比較に用いた。連続データの比較は一元配置分散分析を行い、血圧や脈拍数の初回受診時と最終

受診時との差の比較は paired t 検定を行った。 *P value* < 0.05 を統計学的に有意とした。 SPSS(IBM Inc.社、米国シカゴ、イリノイ州)バージョン 25 をもちいて統計解析を行った。

結果

表 2-1 に、研究対象者の初回心血管ドック受診時の臨床背景を示す。被験者 1,980 例の平均年齢は 55 ± 11 歳で、55.4%が男性であった。平均 3.5 年の間隔の後、250 例(12.6%)の被験者が体重減少群に、1,504 例(76%)の被験者が体重不変群に、226 例(11.4%)の被験者が体重増加群に分類された。体重増加群の被験者は若く、女性の割合が高かった。体重減少群では、収縮期血圧および拡張期血圧は、初回受診時の 119 ± 14 mmHg および 76 ± 10 mmHg から、最終受診時の 115 ± 15 mmHg および 73 ± 10 mmHg へとそれぞれ低下した(表 2-2)。体重減少群では、2017 年に改訂された ACC/AHA の高血圧ガイドラインの定義に基づく、Stage 2 および Stage 1 の高血圧の割合は、初回受診時の 5.6% および 34.4% から、最終受診時にはそれぞれ 6.8% および 26.4% に減少した(図 2-2)。一方、体重増加群では、収縮期血圧および拡張期血圧は、初診時の 114 ± 14 mmHg および 73 ± 9 mmHg から、最終診時の 117 ± 14 mmHg および 75 ± 11 mmHg へとそれぞれ上昇した(いずれも、*P value* = 0.001)(表 2-2)。体重増加群では、Stage 2 の高血

圧の割合が初回受診時の 0.9%から最終受診時の 11.1%に増加した(図 2-2)。

コホート全体で観察された体重変化(減少・増加)と血圧変化の相関が、BMI25 kg/m²以上の肥満の対象者のみならず、BMI25 kg/m²未満の正常体重の対象者でも同様の結果であった。(表 2-3)

共変量で調整した多変量線形分析では、体重の変化が収縮期血圧、拡張期血圧の変化と独立して関連していることが示された(すべて *P value* < 0.001、表 2-4)。

BMI25 kg/m²以上の肥満の被験者と BMI25 kg/m²未満の非肥満の被験者の両群において、体重の変化と収縮期血圧、拡張期血圧の変化との間に同様の関係が示された(すべて *P value* < 0.05)。(表 2-5)

表 2-1 : 被験者の臨床背景

観察期間平均 3.5 年の間隔の後、250 例(12.6%)の被験者が体重減少群に、1,504 例(76%)の被験者が体重不変群に、226 例(11.4%)の被験者が体重増加群に分類された。体重増加群の被験者は若く、女性の割合が高かった。

	体重減少群 N=250	体重不変群 N=1,504	体重増加群 N=226	<i>P value</i>
年齢 (歳)	57.9±12.1	57.0±11.4	52.0±11.7	< 0.001
男性	147 (58.8%)	843 (56.1%)	107 (47.3%)	0.025
BMI (kg/m ²)	23.5±3.0	22.8±2.8	22.9±2.8	0.001
観察期間 (日)	1356.3±426.9	1230.4±467.7	1365.9±421.5	< 0.001
高血圧	17 (6.8%)	126 (8.4%)	25 (11.1%)	0.234
高脂血症	55 (22.0%)	433 (28.8%)	64 (28.3%)	0.085
糖尿病	20 (8.0%)	69 (4.6%)	6 (2.7%)	0.018
喫煙	105/249 (42.2%)	549/1495 (36.7%)	85/225 (37.8%)	0.258

表 2-2 : 3 群における収縮期血圧、拡張期血の変化

体重減少群では、収縮期血圧および拡張期血圧はそれぞれ低下した。それに対して体重増加群では、収縮期血圧および拡張期血圧はそれぞれ上昇した。

	体重減少群	体重不変群	体重増加群	<i>P value</i>
初回受診時				
収縮期血圧 (mmHg)	118.9±14.3	116.4±14.2	113.7±13.8	< 0.001
拡張期血圧 (mmHg)	75.5±9.9	74.4±9.5	73.0±8.9	0.015
最終回受診時				
収縮期血圧 (mmHg)	115.4±14.7	115.6±14.6	116.6±14.1	0.592
拡張期血圧 (mmHg)	73.0±9.6	73.6±9.4	74.9±10.6	0.072
変化 (初回-最終回)				
収縮期血圧 (mmHg)	-3.5±12.9	-0.8±12.3	2.9±12.6	< 0.001
拡張期血圧 (mmHg)	-2.5±9.8	-0.8±9.2	2.0±9.5	< 0.001

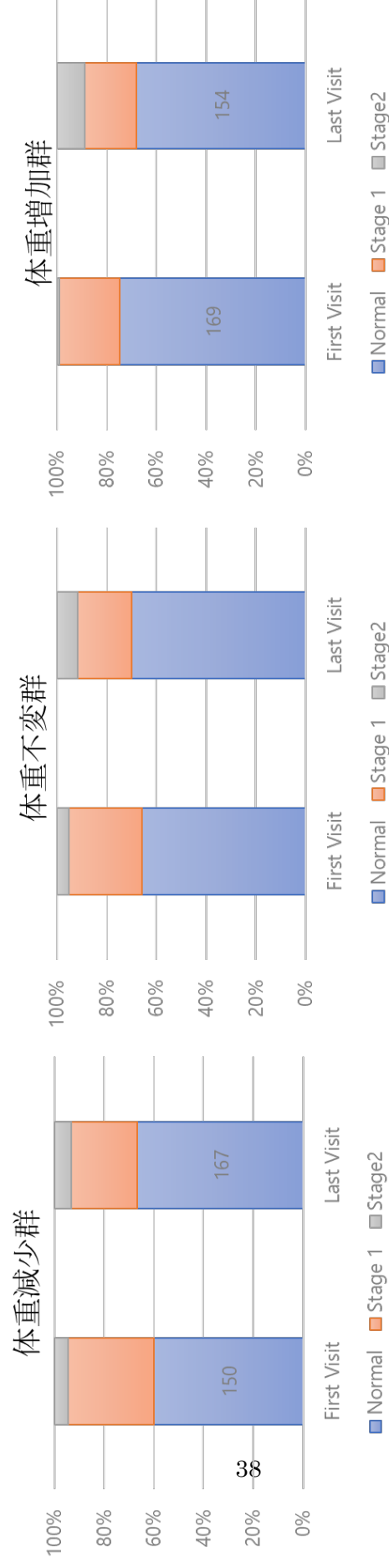


図 2-2：体重変化と ACC/AHA ガイドラインに基づく血圧分類の割合の変化
 体重減少群は Stage 1 および Stage 2 の高血圧に分類される割合が低下し、体重増加群は Stage 1 およ
 び Stage 2 の高血圧に分類される割合が上昇した。

表 2-3 : サブグループ解析(BMI 25 kg/m² を基準に分けて解析)

BMI 25 kg/m² を基準にサブグループ解析を行った結果、どちらの群でも体重減少群は、収縮期血圧、拡張期血圧ともに低下し、体重増加群は、収縮期血圧、拡張期血圧ともに上昇した。

	体重減少群	体重不変群	体重増加群	<i>P value</i>
BMI 25 kg/m ² 未満				
収縮期血圧 (mmHg)	-3.1 ± 12.6	-0.6 ± 12.1	2.4 ± 12.0	0.001
拡張期血圧 (mmHg)	-2.1 ± 9.7	-0.9 ± 9.1	1.4 ± 9.2	< 0.001
BMI 25 kg/m ² 以上				
収縮期血圧 (mmHg)	-4.7 ± 13.9	-1.5 ± 13.0	4.7 ± 14.7	0.001
拡張期血圧 (mmHg)	-3.7 ± 10.1	-0.7 ± 9.7	4.1 ± 10.9	< 0.001

表 2-4 : 共変量で調整した多変量線形分析

年齢、性別、観察期間、BMI、糖尿病、高脂血症、喫煙を共変量として調整した結果、収縮期血圧変化も拡張期血圧変化も体重変化が独立した因子であることが示された。

	収縮期血圧変化		拡張期血圧変化	
	Sβ	<i>P value</i>	Sβ	<i>P value</i>
体重変化	0.351	< 0.001	0.629	< 0.001
年齢	-0.011	0.566	0.058	0.020
男性	-0.503	0.287	-0.894	0.152
観察期間	0.001	0.026	0.001	0.103
BMI	-0.017	0.829	-0.073	0.486
糖尿病	-0.266	0.794	1.344	0.072
高脂血症	0.300	0.0540	0.646	0.779
喫煙	0.277	0.555	0.620	0.170

表 2-5 : 共変量で調整した多変量線形分析-サブグループ解析-

BMI25 kg/m²未満の正常体重群および、BMI25 kg/m²以上の肥満患者においても、年齢、性別、観察期間、BMI、糖尿病、高脂血症、喫煙を共変量として調整した結果、収縮期血圧変化も拡張期血圧変化も体重変化が独立した因子であることが示された。

	BMI < 25 kg/m ²				BMI ≥ 25 kg/m ²			
	収縮期血圧変化		拡張期血圧変化		収縮期血圧変化		拡張期血圧変化	
	Sβ	P value	Sβ	P value	Sβ	P value	Sβ	P value
体重変化	0.605	<0.001	0.347	<0.001	0.645	<0.001	0.324	0.008
年齢	0.063	0.022	-0.002	0.921	0.032	0.633	-0.065	0.191
男性	-0.741	0.285	-0.237	0.652	-1.395	0.365	-1.832	0.112
観察期間	0.001	0.263	0.001	0.107	0.02	0.160	0.002	0.055
BMI	-0.036	0.849	-0.030	0.835	-0.168	0.600	-0.490	0.041
糖尿病	2.901	0.076	-0.172	0.890	1.425	0.570	0.990	0.911
高脂血症	-0.132	0.853	0.108	0.842	1.1.329	0.378	-0.210	0.380
喫煙	0.152	0.828	-0.183	0.729	3.139	0.025	1.611	0.122

研究③ 体重変化と脂質プロファイル変化の関連

研究方法

研究対象者：2012年10月から2017年9月までの間に東京大学医学部附属病院予防医学センターで心血管ドックを受け、18歳以上で本研究への参加に同意している3,217例の対象者を調査した。除外基準は研究②と同様に、以下の通りとした。BMI < 18.5 kg/m²、追跡期間が1年未満、初回受診時にコレステロール降下薬を処方されている、または、最終受診時にコレステロール降下薬を処方されている方を除外した。最終的に、合計2,053例の被験者が本研究に含まれた。図3-1にフローチャートを示す。

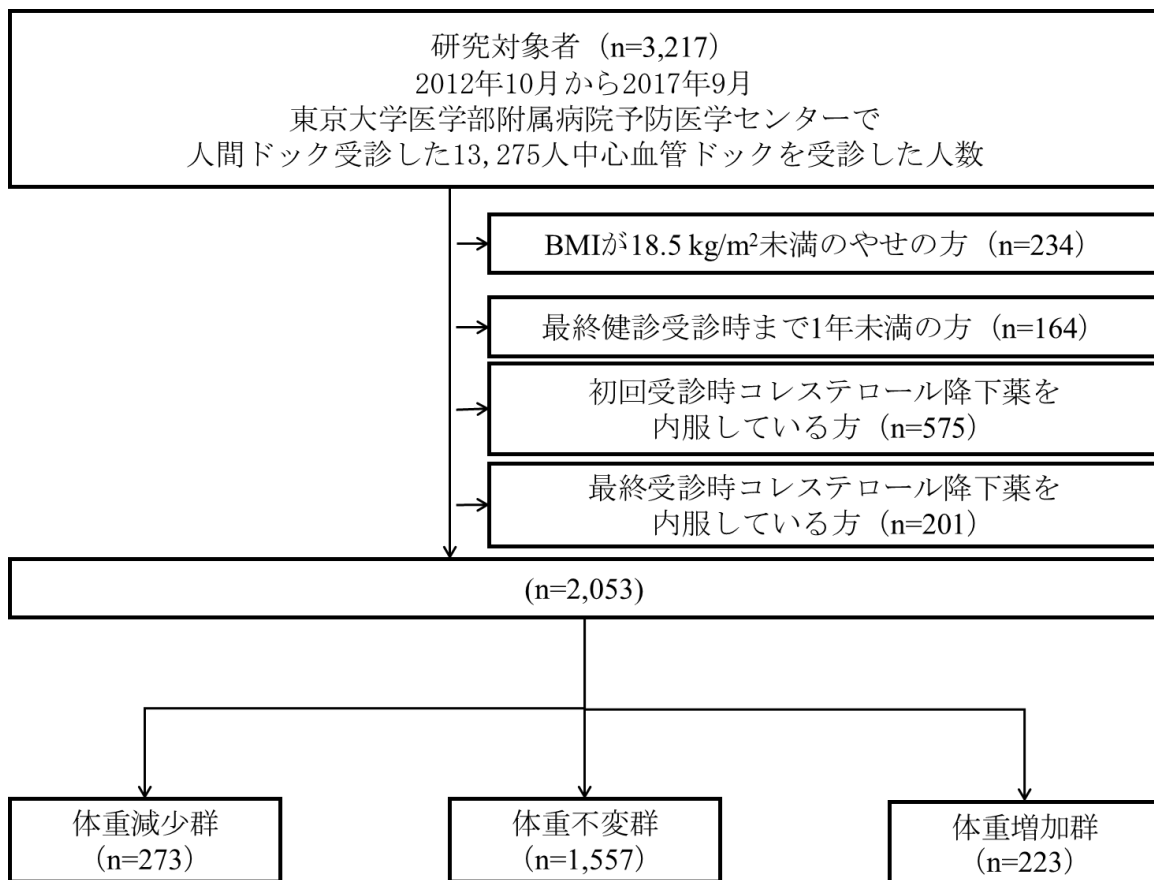


図 3-1：研究③の症例選択フローチャート

研究対象者 3,217 名のうち、BMI が 18.5 kg/m² 未満の被験者、追跡期間が 1 年未満の被験者、初回受診時にコレステロール降下薬を内服している被験者、最終受診時にコレステロール降下薬を内服している被験者は除外し、最終的に 2,053 名を解析した。

倫理：本研究は、東京大学倫理委員会(2017-2424)の承認を受け、ヘルシンキ宣言の原則に従って実施された。

定義：体重変化の基準、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病の定義、喫煙者の定義は研究①②と同様である。脂質プロファイル変化は、初診時と最終診時の脂質プロファイルの差で算出し、3群(体重減少群、不変群、体重増加群)間で脂質プロファイルの変化を比較した。

サブグループ分析:研究②と同様に、肥満をBMI 25 kg/m^2 以上、非肥満を 25 kg/m^2 未満と定義して、2群間の脂質プロファイルの変化を評価した。

統計解析：背景因子に関しては、カテゴリー変数と連続変数は、それぞれ数(%)および平均±標準偏差で記載した。 χ^2 二乗検定をカテゴリー変数の比較に用いた。連続したデータの比較は paired-t 検定、3群間の脂質プロファイルの検定に一元配置分散分析を用いた。 $P\text{ value} < 0.05$ を統計学的に有意とした。SPSS(IBM Inc. 社、米国シカゴ、イリノイ州)バージョン 25 のソフトウェアをもちいて統計解析を行った。

結果

表 3-1 に、研究対象者の初回心血管ドック受診時の臨床背景を示す。平均年齢は 56.4 ± 12.0 歳で、コホート全体では被験者の 55.9%が男性であった。被験者 273 例(13.3%)は体重減少群に分類され、223 例(10.9%)は体重増加群に分類された。

脂質プロファイルの変化を表 3-2 に示す。初回来院時と最終来院時の総コレステロールの変化は体重減少群-4.2 mg/dl、体重安定群 1.6 mg/dl、体重増加群 7.3 mg/dl であった。LDL コレステロールの変化は体重減少群 -9.5 mg/dl、体重安定群-1.2 mg/dl、体重増加群 6.3 mg/dl であった。HDL コレステロールの変化は体重減少群 3.9 mg/dl、体重安定群 -1.1 mg/dl、体重増加群-5.7 mg/dl、中性脂肪の変化は体重減少群-21.9 mg/dl、体重安定群-2.0 mg/dl、体重増加群 16.1 mg/dl であった(すべて $P \text{ value} < 0.001$)。さらに、脂質プロファイルの同様の变化は、肥満症例だけでなく、非肥満症例にも同様の結果が見られた(表 3-3)。ただし、非肥満症例では、総コレステロール、LDL コレステロールと HDL コレステロール、中性脂肪全てにおいて、統計学的有意差を認めるのに対して、肥満症例においては、LDL コレステロールと HDL コレステロールのみ統計学的な有意差を認めている。年齢、性別、観察期間、BMI、高血圧、糖尿病、喫煙を共変量で調整した多変量線形分析では、体重の変化が総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、および中性脂肪の変化と独立して関連していることが示さ

れた(すべて P value < 0.001、表 3-4)。BMI25 kg/m² を超える肥満症例だけでなく、BMI25 kg/m² 未満の非肥満症例にも同様の結果が見られた。(表 3-5 すべて P value < 0.05)。

表 3-1 : 研究③被験者の臨床背景

体重増加群は、年齢が 52 歳と体重減少群、不変群と比較して若かった。また、男性の割合も、体重増加群は 50%と体重減少群、不変群と比較して低かった。

	体重減少群	体重不変群	体重増加群	<i>P-value</i>
年齢 (歳)	58.1±12.1	57.6±11.8	51.7±11.8	<0.001
男性	166(60.8%)	938(60.2%)	111(49.8%)	0.010
BMI (kg/m ²)	23.7±3.2	23.0±3.0	23.1±2.9	0.003
観察期間 (日)	1386.0±411.7	1233.2±466.2	1339.9±447.7	<0.001
高血圧	67(24.5%)	429(27.6%)	56(25.1%)	0.234
高脂血症	31(11.4%)	215(13.8%)	31(13.9%)	0.540
糖尿病	18(6.6%)	77(4.9%)	5(2.2%)	0.078
喫煙	116/272(42.6%)	603/1546(39.0%)	92/222(41.4%)	0.454

表 3-2 : 脂質プロファイルの初回受診時と最終受診時およびその変化
 体重減少群では、総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪が低下し、HDL コレステロールが上昇していた。それに対して、体重増加群では、総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪が上昇し、HDL コレステロールが低下していた。

	体重減少群	体重不変群	体重増加群	<i>P value</i>
総コレステロール (mg/dL)				
初回受診時	203.4±31.2	207.2±31.3	205.1±34.3	0.149
最終受診時	199.2±34.9	208.8±31.4	212.3±30.6	<0.001
変化	-4.2±28.2	1.6±21.9	7.3±29.9	<0.001
LDLコレステロール (mg/dL)				
初回受診時	126.3±28.3	127.5±28.1	124.1±28.3	0.233
最終受診時	116.8±29.8	126.3±28.1	130.5±28.7	<0.001
変化	-9.5±23.2	-1.2±19.6	6.3±21.9	<0.001
HDLコレステロール (mg/dL)				
初回受診時	64.3±16.8	67.2±18.1	67.6±17.4	0.036
最終受診時	68.2±17.4	66.2±17.8	61.9±15.5	<0.001
変化	3.9±10.1	-1.1±8.4	-5.7±9.7	<0.001
中性脂肪 (mg/dL)				
初回受診時	105.7±54.2	101.5±71.6	109.3±214.1	0.456
最終受診時	83.8±51.5	99.5±66.8	125.4±87.7	<0.001
変化	-21.9±57.6	-2.0±53.5	16.1±191.0	<0.001

表 3-3 : 脂質プロファイルの初回受診時と最終受診時およびその変化

-サブグループ解析-

脂質プロファイルの同様の变化は、肥満症例だけでなく、非肥満症例でも、体重が減少すると、LDL コレステロールは低下し、HDL コレステロールは上昇し、中性脂肪も低下する。

BMI < 25 kg/m ²	体重減少群	体重安定群	体重増加群	P value
総コレステロール差	-3.7±25.1	1.6±21.7	8.5±22.2	< 0.001
LDLコレステロール差	-9.3±20.9	-1.1±19.4	7.1±21.2	< 0.001
HDLコレステロール差	3.4±9.9	-1.1±8.5	-6.5±9.3	< 0.001
中性脂肪差	-15.6±59.0	-2.2±49.3	26.2±61.7	< 0.001
BMI ≥ 25 kg/m ²	体重減少群	体重安定群	体重増加群	P value
総コレステロール差	-5.2±34.9	1.6±22.6	3.3±46.8	0.124
LDLコレステロール差	-10.1±28.3	-1.6±20.6	3.9±24.1	0.001
HDLコレステロール差	5.4±10.6	-1.0±7.9	-3.1±10.4	< 0.001
中性脂肪差	-37.6±50.9	-1.3±66.2	-15.4±373.5	0.106

表 3-4 : 共変量で調整した多変量線形分析

体重変化が総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、および中性脂肪の変化と独立して関連していることが示された。

	総コレステロール の変化		LDLコレステロール の変化		HDLコレステロール の変化		中性脂肪 の変化	
	Sβ	P value	Sβ	P value	Sβ	P value	Sβ	P value
体重変化	1.046	<0.001	1.419	<0.001	-0.894	<0.001	3.939	<0.001
年齢	-0.139	0.002	-0.104	0.008	-0.047	0.005	0.116	0.463
男性	-2.565	0.030	-2.453	0.015	0.308	0.479	-2.576	0.527
観察期間	0.000	0.681	0.000	0.625	-0.001	0.114	-0.007	0.085
BMI	0.008	0.964	0.003	0.984	0.015	0.827	-0.782	0.220
高血圧	0.443	0.723	-0.386	0.716	0.018	0.969	5.031	0.243
糖尿病	-0.715	0.774	-1.538	0.467	-0.767	0.401	11.005	0.200
喫煙	-1.254	0.271	-1.541	0.112	0.036	0.932	0.828	0.833

表 3-5 : 共変量で調整した多変量線形分析-サブグループ解析-
BMI25 kg/m²を超える肥満症例だけでなく、**BMI25 kg/m²**未満の非肥満症例にも体重変化が総コレステロール、**LDL** コレステロール、**HDL** コレステロール、および中性脂肪の変化と独立して関連していることが示された。

	総コレステロール の変化		LDLコレステロール の変化		HDLコレステロール の変化		中性脂肪 の変化	
	Sβ	P value	Sβ	P value	Sβ	P value	Sβ	P value
BMI < 25 kg/m²								
体重変化	1.204	<0.001	1.647	<0.001	-1.032	<0.001	4.127	<0.001
BMI ≥ 25 kg/m²								
体重変化	0.821	0.006	1.091	<0.001	-0.689	<0.001	3.658	0.015

研究④ 体重増加と循環器疾患発症リスクの関連

研究方法

本研究は、JMDC データベースをもちいて、レトロスペクティブな観察横断的分析を行った⁵⁴⁻⁵⁷⁾。

倫理：本研究は、ヘルシンキ宣言の原則に従い、当機関の倫理指針(東京大学機関審査会承認：2018-10862)に従って実施した。JMDC データベース内のすべてのデータが非識別化されていたため、インフォームドコンセントの要件は放棄された。

定義：体重増加は、特定健診の質問表による「20歳時からの体重増加が10 kg以上あり」に“はい”と回答した被験者と定義した。肥満は今までの研究と同様、BMIが 25 kg/m^2 以上と定義した。腹部肥満は、本邦のメタボリックシンドロームの定義と診断基準に則って男性で腹囲85 cm以上、女性で腹囲90 cm以上と定義した⁵⁶⁾。高血圧、糖尿病の定義は、研究①から③と同様だが、高コレステロール血症は、総コレステロールの欠損が多いため、本研究では、脂質異常症としてLDLコレステロール値が 140 mg/dL 以上、HDLコレステロール値が 40 mg/dL 未満、中性脂肪値が 150 mg/dL 以上、またはコレステロール降下薬を服用してい

ると定義した。

一次エンドポイントは心筋梗塞、狭心症、脳卒中を含む複合エンドポイントとした。心筋梗塞、狭心症、脳卒中の発症率に関する情報は、JMDC データベースに収録されている医科レセプト疾病データテーブルおよび疾病マスターテーブルより、国際疾病分類第 10 版(ICD-10)コードを利用して SQL にて抽出した。具体的には、心筋梗塞は(I210, I211, I212, I213, I214, I219)、狭心症は(I200, I201, I208, I209)、脳卒中(I630, I631, I632, I633, I634, I635, I636, I638, I639, I600, I601, I602, I603, I604, I605, I606, I607, I608, I609, I610, I611, I613, I614, I615, I616, I619, I629)のコードを用いて、医科レセプトの傷病マスターおよび傷病のデータから SQL を用いて上記傷病が登録された日時および病名を抽出している。

統計解析：背景因子のカテゴリ変数と連続変数をそれぞれ数(%)と平均(標準偏差)で記載した。カテゴリ変数を比較するために χ^2 乗検定を用いた。連続変数の比較には、t-検定を用いた。Kaplan-Meier 曲線および Log-rank 検定をもちいて、体重不変群と体重増加群の間で、循環器疾患の発症率および死亡率の比較を行った。多変量 COX 回帰分析を行い、その後の循環器疾患のイベントの予後決定因子を同定した。表 4-1 に示すように、腹部肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙については欠損値があった。欠損データ値を補完するために、多重代入

法を使用した⁵⁷⁾。多重代入法とは、欠損データによるバイアスを回避するために、複数の充填パターンを作成することで欠損値を他の値に置き換える統計的手法である。また、不完全なデータを分析するための代替的なアプローチとしても利用されている⁵⁸⁾。この研究では、連鎖方程式法による多重代入法⁵⁹⁾をもちいて20個の充填完了データセットを作成することで、各欠損値を置換された妥当な値のセットで置き換えた。多変量 COX 回帰分析(強制入力法)に含まれる共変量は、多重代入法の過程で使用した。ハザード比と標準誤差は Rubin の法則をもちいて求めた。年齢(20-39 歳、40-49 歳、 ≥ 50 歳)、性別、($BMI \leq 22 \text{ kg/m}^2$ 、 $BMI > 22 \text{ kg/m}^2$ ⁶⁰⁾)に分けてサブグループ分析を行った。 $P \text{ value} < 0.05$ を統計学的に有意とした。統計解析は、SPSS(IBM Inc.社、米国シカゴ、イリノイ州、米国)バージョン 25 と STATA(StataCorp LLC、カレッジステーション、テキサス州、米国)バージョン 16 をもちいて行った。

結果

JMDC データベースに登録された 2,943,563 例のうち、以下の基準を満たす例を除外した。年齢が 20 歳未満($n = 36,788$)、試験登録時に肥満($n = 668,967$)、肥満に関する情報が不足している($n = 89,035$)、循環器疾患または血液透析の既往歴がある($n = 63,770$)、体重増加に関する問診票のデータが不足している($n = 526,229$)。

最終的に本研究では 1,558,774 例のデータを解析した。

研究登録時の研究集団の背景因子を表 4-1 に示す。被験者の平均年齢は 44.7 ± 11.2 歳で、853,391 例(54.7%)が男性であった。平均 BMI は 21.2 ± 2.1 kg/m² であった。20 歳時から 10 kg 以上の体重増加があったと回答した被験者(体重増加群)は 302,997 例(19.4%)であった。体重増加が認められた被験者は、体重増加が認められなかった被験者に比べて高齢であり、男性が多かった。BMI と腹囲は体重増加のある被験者の方が高かった。循環器疾患危険因子の有病率は体重増加のある被験者で高かった。1,105 ± 840 日の平均追跡期間中に、2,370 例(0.2%)、22,215 例(1.4%)、10,225 例(0.7%)の被験者がそれぞれ心筋梗塞、狭心症、脳卒中を経験した。複合エンドポイントは 32,613 例(2.1%)で発生した。すべての循環器疾患イベントは、体重増加があった被験者では、体重増加がなかった被験者よりも高頻度に発生した(表 4-2)。Kaplan-Meier 曲線と Log-Rank 検定により、体重増加があった被験者では、複合エンドポイント、心筋梗塞、狭心症、脳卒中の発生率が高かった(図 4-2)。

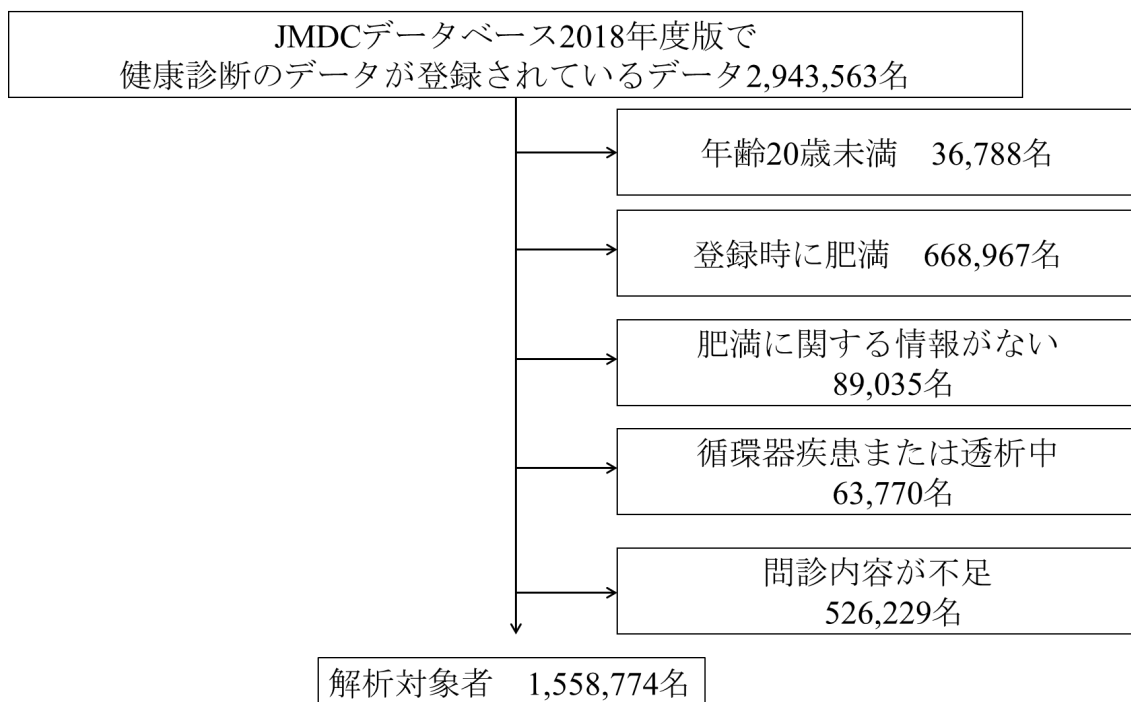


図 4-1：研究④症例選択のフローチャート

JMDC データベース 2018 年度に登録されている健診データ 2,943,563 名のうち、年齢 20 歳未満、登録時にすでに肥満の被験者、肥満に関する情報がない被験者、循環器疾患や透析を行っている被験者、問診内容が不十分な被験者を除外し、最終的に 1,558,774 名の症例が研究対象となった。

表 4-1：研究④の臨床背景

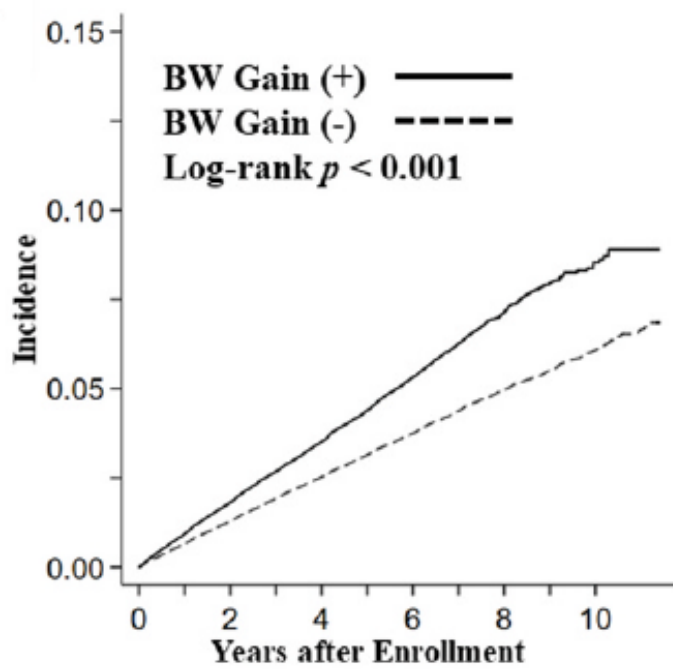
被験者の平均年齢は 44.7±11.2 歳で、853,391 例が男性であった。20 歳時から 10 kg 以上の体重増加があったと回答した被験者(体重増加群)は 302,997 例であった。体重増加が認められた被験者は、体重増加が認められなかった被験者に比べて高齢であり、男性が多かった。

	欠損の数	20歳から10 kg以上の体重増加なし n=1,255,777	20歳から10 kg以上の体重増加あり n=302,997	P value
年齢(歳)	0	44.0±11.5	47.7±9.5	< 0.001
20-29	0	166,766 (13.3%)	9,204 (3.0%)	
30-39	0	221,600 (17.6%)	40,777 (13.5%)	
40-49	0	465,346 (37.1%)	126,448 (41.7%)	
50-59	0	275,725 (22.0%)	87,895 (29.0%)	
60-	0	126,340 (10.1%)	38,673 (12.8%)	
男性	0	635,643 (50.6%)	217,748 (71.9%)	< 0.001
BMI (kg/m ²)	0	20.8±2.1	23.1±1.4	< 0.001
腹囲 (cm)	132,969	75.6±6.6	83.2±5.1	< 0.001
腹囲基準	132,969	65,890 (5.8%)	91,295 (31.4%)	< 0.001
高血圧	3,817	144,538 (11.5%)	61,755 (20.4%)	< 0.001
糖尿病	322,490	24,818 (2.5%)	12,143 (4.8%)	< 0.001
脂質異常	46,828	341,721 (28.3%)	152,615 (51.0%)	< 0.001
喫煙	2,137	307,420 (24.5%)	93,194 (30.8%)	< 0.001
血糖 (mg/dl)	324,543	91.5±13.8	96.3±16.6	< 0.001
HbA1c (%)	269,334	5.4±0.5	5.5±0.6	< 0.001
LDLコレステロール (mg/dl)	44,496	114.1±30.2	126.8±30.8	< 0.001
HDLコレステロール(mg/dl)	40,438	68.2±16.5	59.1±14.6	< 0.001
中性脂肪(log)	40,738	4.31±0.52	4.64±0.55	< 0.001

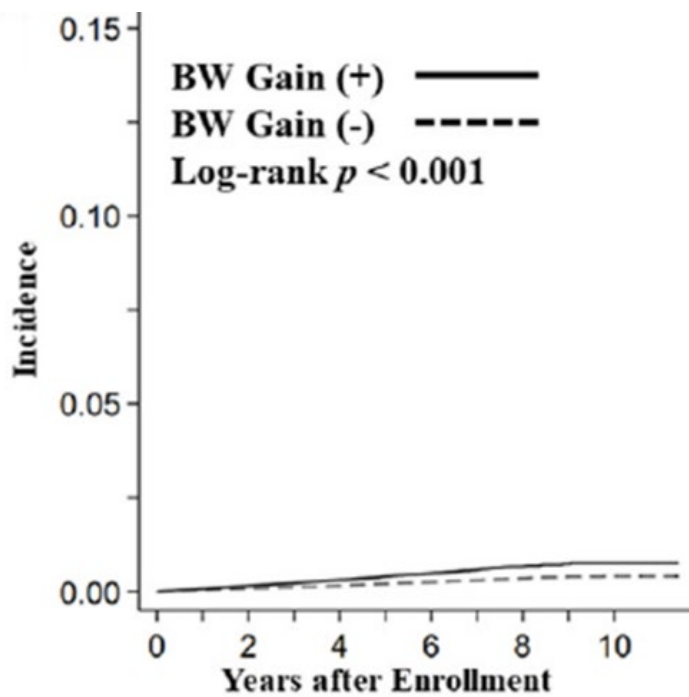
表 4-2：2 群間における循環器疾患イベント数

心筋梗塞、狭心症、脳卒中などの有病率は体重増加のある被験者で高かった。

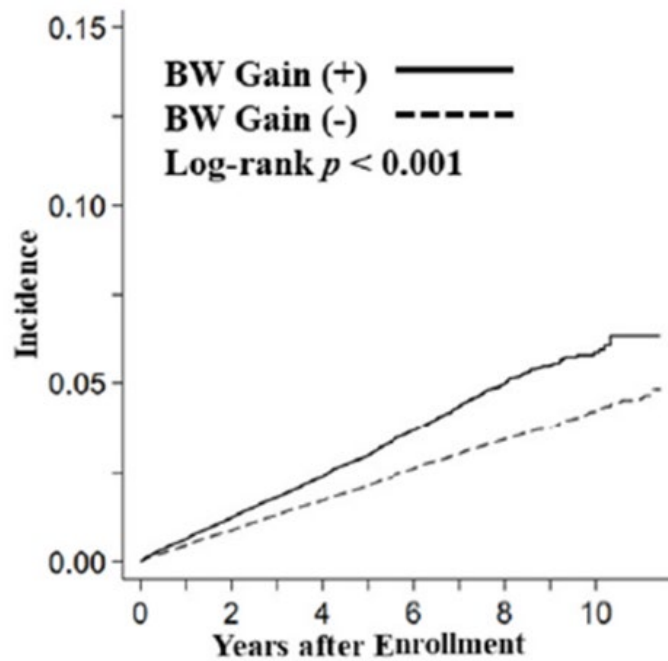
	欠損の数	20歳から10 kg以上の体重増加なし n=1,255,777	20歳から10 kg以上の体重増加あり n=302,997	P value
心筋梗塞	0	1,599 (0.1%)	771 (0.3%)	<0.001
狭心症	0	16,220 (1.3%)	5,895 (1.9%)	<0.001
脳卒中	0	7,603 (0.6%)	2,622 (0.9%)	<0.001
複合イベント	0	23,994 (1.9%)	8,619 (2.8%)	<0.001



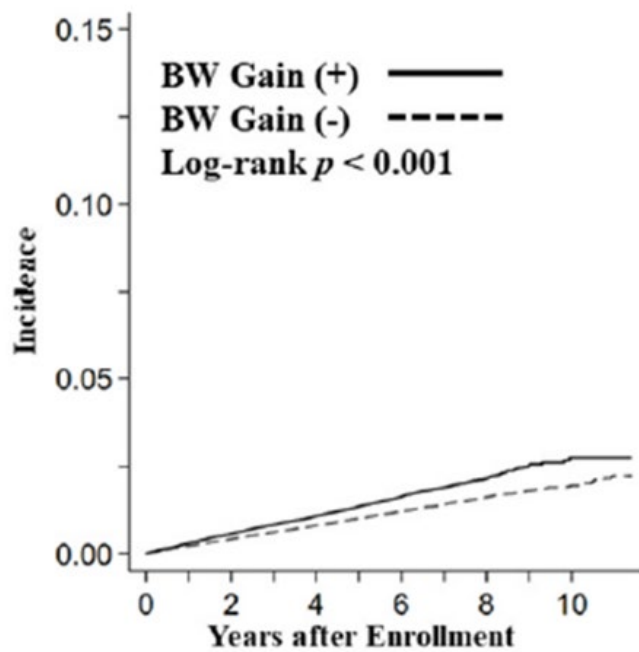
A : 複合エンドポイント



B : 心筋梗塞



C : 狭心症



D : 脳卒中

図 4-2 : (A)複合エンドポイント、(B)心筋梗塞、(C)狭心症、(D)脳卒中それぞれの生存曲線
Log-Rank 検定により、体重増加があった被験者では、複合エンドポイント、心筋梗塞、狭心症、

脳卒中の発症率が体重増加がなかった群と比較して有意に高かった。

全死因の死亡率は、体重増加があった被験者の方が、体重増加がなかった被験者と比較して有意に高かった。(図 4-A:Log-rank 検定 $P\text{ value} < 0.001$)Multiple Imputation 後の多変量 COX 回帰分析では、体重増加は複合エンドポイントの発生率と独立して関連していることが示された(表 4-3)。また、欠損値のあるデータをすべて除いて同様の解析を行ったが結果は同じであった(表 4-4)。体重、年齢、性別、BMI、腹部肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙を含む多変量 COX 回帰分析でも、体重増加と循環器疾患複合エンドポイントの間に独立した関連が示された(ハザード比 1.10、95%信頼区間 1.07-1.13、 $P\text{ value} < 0.001$)。

Kaplan-Meier 曲線と Log rank 検定により、20-39 歳、40-49 歳、 ≥ 50 歳の被験者、男性、女性、BMI 22 kg/m^2 未満、BMI 22 kg/m^2 以上の被験者を含む各サブグループにおいて、体重増加が循環器疾患イベントの発生率の上昇と関連していることが示された(図 4-3)。

表 4-3 : Multiple Imputation 後の複合エンドポイントに対する多変量 COX 回帰分析の結果

Multiple Imputation 後の多変量 COX 回帰分析では、体重増加は複合エンドポイントの発症率と独立して関連していることが示された。

	ハザード比	95%CI	<i>P Value</i>
体重増加	1.10	1.07-1.13	< 0.001
年齢	1.06	1.06-1.06	< 0.001
男性	1.02	0.99-1.04	0.169
BMI	1.00	1.00-1.01	0.265
腹囲基準	1.08	1.04-1.11	< 0.001
高血圧	1.62	1.58-1.67	< 0.001
糖尿病	1.35	1.29-1.42	< 0.001
脂質異常	1.18	1.14-1.20	< 0.001
喫煙	1.06	1.04-1.09	< 0.001

表 4-4 : 欠損値のある症例を除外した後の複合エンドポイントに対する多変量 COX 回帰分析の結果

欠損値のあるデータをすべて除いて同様の解析を行ったが結果は同じであり、体重増加は複合エンドポイントの発症率と独立して関連していることが示された。

	ハザード比	95%CI	<i>P Value</i>
体重増加	1.10	1.07-1.14	< 0.001
年齢	1.06	1.05-1.06	< 0.001
男性	1.03	1.00-1.01	0.074
BMI	1.00	1.00-1.01	0.168
腹囲基準	1.07	1.03-1.10	< 0.001
高血圧	1.63	1.58-1.68	< 0.001
糖尿病	1.36	1.30-1.43	< 0.001
脂質異常	1.17	1.14-1.20	< 0.001
喫煙	1.08	1.05-1.10	0.001

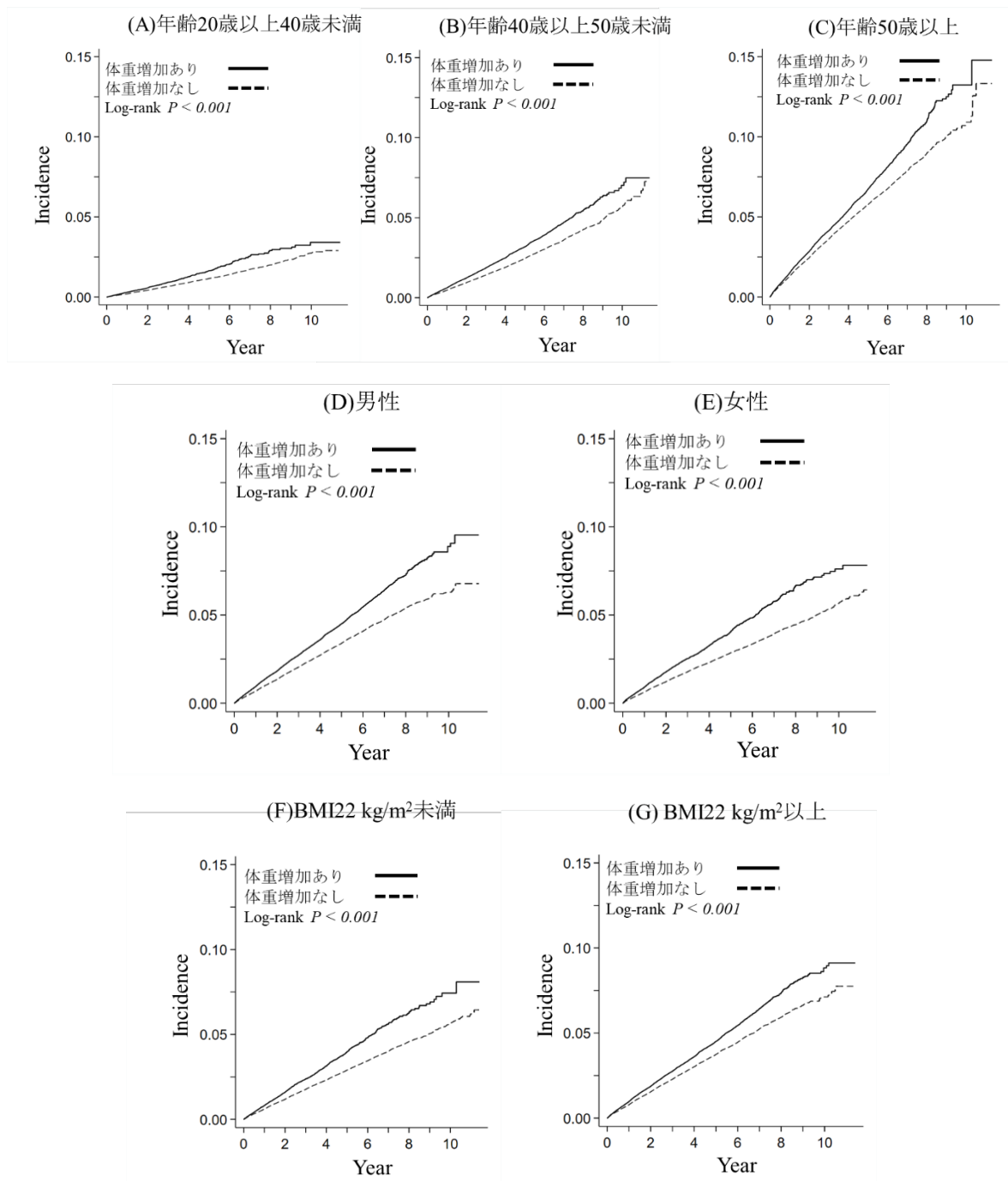


図 4-3：複合エンドポイントに対する生存曲線-サブグループ解析-
 (A)年齢 20 歳以上 40 歳未満、(B)年齢 40 歳以上 50 歳未満、(C)年齢 50 歳以上、
 (D)男性、(E)女性、(F)BMI 22 kg/m^2 未満、(G)BMI 22 kg/m^2 以上
 20 歳時より 10kg 以上の体重増加があった被験者では、年齢、性別、BMI 22 kg/m^2
 にかかわらず、複合エンドポイントの発症率が高かった。

研究⑤ Metabolically Health Obesity と頸動脈プラークの関係

研究方法

研究対象者：2014年8月から2018年5月までの間に東京大学医学部附属病院予防医学センターで心血管ドックを受けた被験者1,243例を対象とした。被験者はすべて18歳以上で、本研究への参加に同意した者を対象とした。頸動脈プラークに関するデータを欠く2例を除外し、1,241例の被験者を本研究で解析対象とした。症例選択のフローチャートを図5-1に示す。

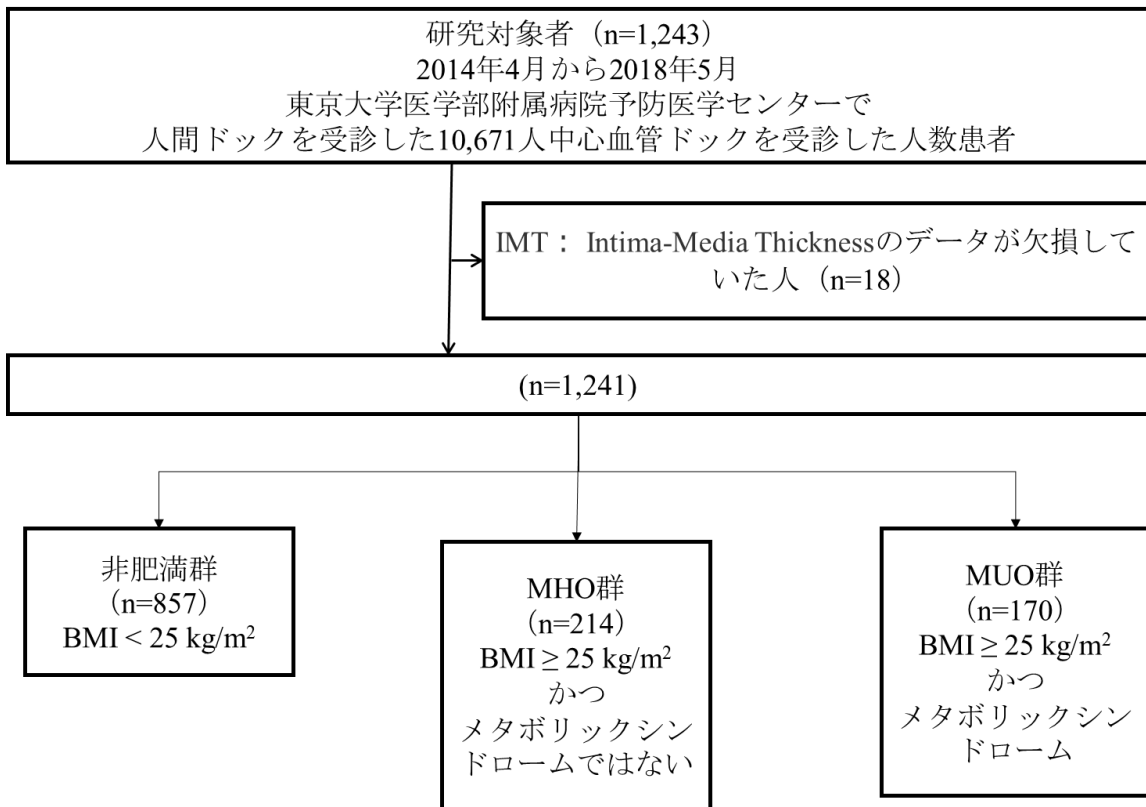


図 5-1 : 研究⑤の症例選択フローチャート

被験者 1,243 例のうち、IMT のデータが欠損している 18 例を除外した 1,241 例を研究対象者として、BMI とメタボリックシンドロームの基準により、非肥満軍と、MHO 群と MUO 群の 3 群に分けた。

倫理：本研究は、東京大学医学倫理委員会の承認を受けた(第 2017-2424 号)。本研究はヘルシンキ宣言に基づいて実施された。

定義：肥満は、今までの研究と同様に BMI 25.0 kg/m^2 以上と定義した。メタボリックシンドロームの診断には研究④と同様本邦の基準を採用した。腹囲基準として、臍レベルでのウエスト周りが男性で 85 cm 以上、女性で 90 cm 以上と必須基準の 1 つとした。また、選択基準として、①血圧上昇：収縮期血圧 $\geq 130 \text{ mmHg}$ 、拡張期血圧 $\geq 85 \text{ mmHg}$ 、または降圧剤の使用、②高血糖：空腹時血糖値 $\geq 110 \text{ mg/dL}$ 、または血糖降下薬(インスリンを含む)の使用、③脂質異常：中性脂肪値 $\geq 150 \text{ mg/dL}$ 、HDL コレステロール値 $< 40 \text{ mg/dL}$ 、またはコレステロール降下薬の使用、の 3 つのうち、いずれか 2 つが認められた場合にはメタボリックシンドロームと診断する^{56, 63)}。代謝的に健康な肥満(MHO)はメタボリックシンドロームを持たない肥満被験者と定義し、代謝的に不健康な肥満(MUO)はメタボリックシンドロームを合併した肥満被験者と定義した⁶⁴⁾。また、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病の定義は研究①と同様である。

頸動脈内膜中膜複合体厚の測定と頸動脈プラークの定義：エコー画像は、7.5 MHz のリニアプローブを備えた Aplio 300 TUS-A300 または Xario SSA-660A 超音波

診断装置(東芝メディカルシステムズ、栃木県大田原市)をもちいて記録された。

総頸動脈超音波検査は、被験者を仰臥位にして実施した。首を過伸展させ、頭部を検査側とは反対側に向けた。左の総頸動脈は固定された側方変換器角度から可視化された。両側の歪みの測定は、総頸動脈の短軸の画像から頸動脈球より 1 cm 下の位置で行った。少なくとも 2 回の連続した拍動を 29-53 フレーム/秒のフレームレートで保存した。最大頸動脈内膜中膜複合体厚は、腔内超音波のリーディングエッジと媒体の間の距離として定義された。総頸動脈の頸動脈内膜中膜複合体厚は、近位頸動脈と総頸動脈球の間の最大厚として手動で測定した⁶⁵⁾。左右 2 回の測定値を平均して頸動脈内膜中膜複合体厚を算出した。頸動脈プラークは、以前に報告されたように頸動脈内膜中膜複合体厚 ≥ 1.1 mm と定義した^{66,67)}。頸動脈内膜中膜複合体厚の再現性は、既に報告されている同様の手法をもちいて評価した⁶⁸⁻⁷⁰⁾。

サブグループ解析：肥満のカテゴリーと頸動脈プラーク形成との関連を、性別および年齢(65 歳未満および 65 歳以上)によるサブグループで評価した。

統計解析：患者背景に関するカテゴリー変数および連続変数データは、それぞれ数(%)および平均 \pm 標準偏差として記載した。カテゴリー変数を比較するために χ

二乗検定を行った。連続変数は一元配置分散分析で3群間の比較を行った。臨床的に頸動脈プラーク形成に関与すると考えられる年齢、性別、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、冠動脈疾患、喫煙、肥満カテゴリー(非肥満、MHO、MUO)に関してロジスティック回帰分析を行った。また、頸動脈プラーク形成の独立した予測因子を決定するために、多変量ロジスティック回帰分析を行った。*P value* < 0.05 を統計学的に有意とした。SPSS(IBM Inc.社、米国シカゴ、イリノイ州、米国)バージョン 25 をもちいて統計解析を行った。

結果

表 5-1 に、研究対象者の初回心血管ドック受診時の臨床背景を示す。1,241 例の被験者のうち、857 例(69%)が正常体重群に分類され、214 例(17%)が MHO、170 例(14%)が MUO に分類された。肥満のある被験者は男性が多く、肥満のない被験者は高齢であった。

表 5-1 : 被験者の臨床背景

1,241 例の被験者のうち、69%が正常体重群に分類され、17%が MHO、14%が MUO に分類された。肥満のある被験者は男性が多く、肥満のない被験者は高齢であった。

Variable	Total	Non-obese (n=857)	Metabolically healthy obesity (n=214)	Metabolically unhealthy obesity (n=170)	<i>p</i> Value
Demographics					
年齢(歳)	62.6 ± 11.7	63.1 ± 11.7	62.0 ± 11.7	60.8 ± 11.6	0.091
年齢65歳以上	598 (48.2%)	434 (50.6%)	119 (43.3%)	45 (41.3%)	< 0.001
男性	699 (56.3%)	421 (49.1%)	187 (68.0%)	91 (83.5%)	< 0.001
合併症					
Body mass index (kg/m ²)	23.5 ± 3.6	21.7 ± 2.1	27.2 ± 2.5	28.7 ± 3.4	< 0.001
高血圧	449 (36.2%)	250 (29.2%)	118 (42.9%)	81 (74.3%)	< 0.001
糖尿病	132 (10.6%)	70 (8.2%)	24 (8.7%)	38 (34.9%)	< 0.001
高脂血症	461 (37.1%)	322 (37.6%)	104 (37.8%)	35 (32.1%)	0.521
冠血管疾患	32 (2.6%)	20 (2.3%)	8 (2.9%)	4 (3.7%)	0.657
喫煙	772 (62.2%)	558 (65.1%)	152 (55.3%)	62 (56.9%)	0.007
メタボリックシンドローム	134 (10.8%)	25 (2.9%)	0 (0%)	109 (100%)	< 0.001
Biochemistry					
血糖 (mg/dl)	100.4 ± 20.0	97.2 ± 16.7	100.6 ± 18.9	121.1 ± 20.0	< 0.001
HbA1c (%)	5.9 ± 0.6	5.8 ± 0.5	5.9 ± 0.6	6.5 ± 1.0	< 0.001
総コレステロール (mg/dl)	205.1 ± 34.3	207.2 ± 34.2	201.9 ± 33.1	196.6 ± 36.2	0.002
LDL-コレステロール (mg/dl)	124.1 ± 0.5	123.7 ± 30.1	126.5 ± 31.5	121.2 ± 30.5	0.228
HDL-コレステロール (mg/dl)	65.4 ± 18.5	69.7 ± 18.7	58.2 ± 13.7	49.4 ± 12.3	< 0.001
中性脂肪 (mg/dl)	110 ± 80.0	99.1 ± 76.0	119.6 ± 72.1	181.9 ± 9.6	< 0.001
Metabolic risk components					
腹囲	478 (38.5%)	150 (17.5%)	219 (79.6%)	109 (100%)	< 0.001
高血圧	391 (31.5%)	217 (25.3%)	85 (30.9%)	89 (81.7%)	< 0.001
脂質異常	242 (19.5%)	117 (13.7%)	46 (16.7%)	79 (72.5%)	< 0.001
血糖異常	208 (16.8%)	99 (11.6%)	35 (12.7%)	74 (67.9%)	< 0.001

頸動脈プラーク形成の有病率

図 5-2 は、3 群における頸動脈プラークの有病率の比較を示している。有病率は、非肥満者(34%)に比べて MHO の被験者(41%)で増加し、MUO の被験者(57%)ではさらに上昇した。

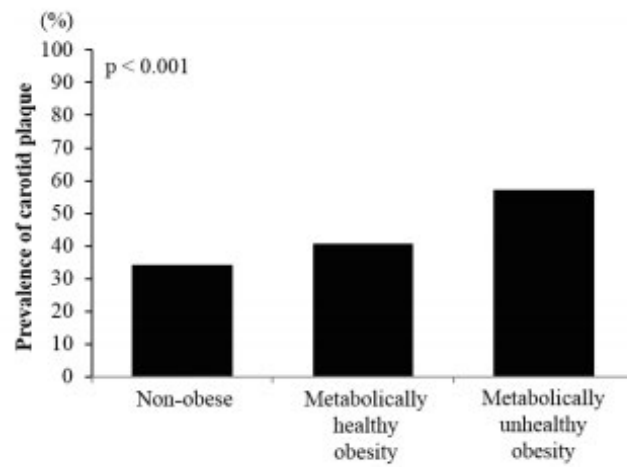


図 5-2 : 3 群における頸動脈プラークの有病率の比較

頸動脈プラークの有病率は、肥満患者より MHO 患者、さらに MUO 患者と段階的に上昇していく。

頸動脈プラーク形成の決定因子

単変量ロジスティック回帰分析では、非肥満と比較して、MHO [オッズ比(OR)、1.3 ; *P value*=0.078] と MUO(OR 2.6 ; *P value* < 0.001)が、頸動脈プラーク形成率上昇と関連したが、MHO 群は非肥満群と比較して統計学的有意差は認めなかった。(表 5-2)。多変量ロジスティック回帰分析においては、MHO(OR ; 1.6、*P value*=0.012)、および MUO(OR ; 1.9、*P value*=0.003)は非肥満群と比較して、有意に頸動脈プラーク形成率上昇と関連した。MHO と MUO の被験者間では、頸動脈プラーク形成のリスクに統計学的有意差は認められなかった(表 5-2)。

表 5-2 : 単変量及び多変量ロジスティック回帰

単変量解析では、非肥満と比較して MHO では、統計学的有意差は認められなかったが、年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、冠動脈疾患、喫煙で調整した多変量解析では、MHO、MUO 共に頸動脈プラーク形成率上昇と関連した。

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	P-value	OR(95% CI)	P-value	OR(95% CI)
年齢	<0.001	1.084(1.070-1.097)	<0.001	1.088(1.073-1.103)
男性	<0.001	1.981(1.563-2.511)	<0.001	2.325(1.718-3.147)
高血圧	<0.001	2.649(2.085-3.365)	0.001	1.640(1,236-2.178)
糖尿病	<0.001	3.074(2.115-4.468)	0.047	1.540(1.005-2.361)
高脂血症	0.002	1.453(1.148-1.839)	0.397	1.124(0.857-1.475)
冠動脈疾患	0.088	1.845(0.913-3.731)	0.841	0.922(0.415-2.047)
喫煙	0.742	1.040(0.822-1.317)	0.495	0.902(0.671-1.213)
Category				
Non-Obese		Reference		Reference
MHO	0.078	1.319(0.970-1.793)	0.012	1.564(1.102-2.222)
MUO	<0.001	2.558(1.830-3.575)	0.003	1.857(1.226-2.811)

サブグループ解析

65 歳以上の群と 65 歳未満の群及び男女で分けてサブグループ解析を行ったが、そのすべてにおいて、頸動脈プラーク形成の有病率は、MHO および MUO の被験者では非肥満群と比べ高いことが判明した(図 5-3)。

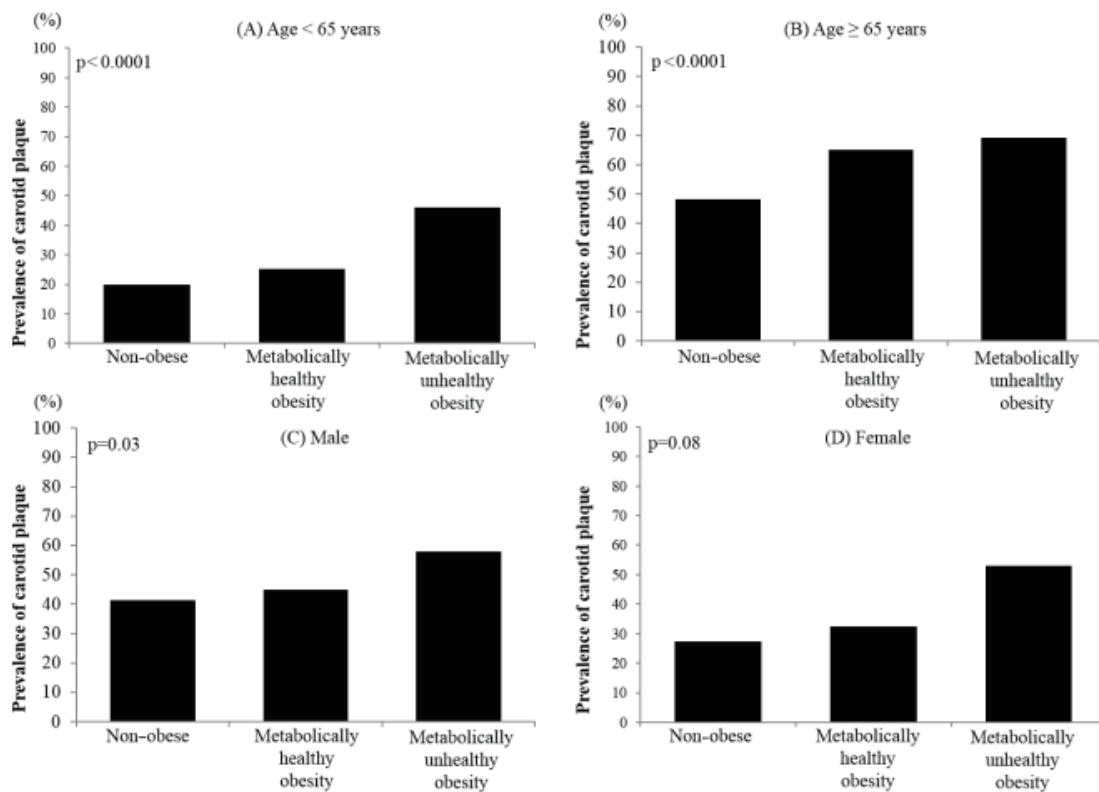


図 5-3 : 各群における頸動脈プラークの有病率

(A) 年齢 65 歳未満、(B) 年齢 65 歳以上、(C) 男性、(D) 女性

年齢(65 歳)及び男女で分けてサブグループ解析を行ったが、そのすべてにおいて、頸動脈プラーク形成の有病率は、非肥満者、MHO、MUO と段階的に上昇することが判明した。

研究⑥ MHO と循環器疾患イベントとの関係

研究方法

研究デザインとデータソース：研究④と同様、JMDC データベースに 2005 年 1 月から 2018 年 8 月までに記録された被験者データをもちいた。アウトカムは研究④のアウトカムであった心筋梗塞、狭心症、脳梗塞に加え、心不全、心房細動の循環器疾患イベントを国際疾病分類第 10 版(ICD-10)診断コードをもちいて抽出し評価した⁷⁴⁾。

倫理：本研究は、東京大学倫理委員会倫理指針(2018-10862)およびヘルシンキ宣言の原則に従って実施した。JMDC データベース内のデータはすべて非識別化されていたため、インフォームドコンセントの要件は放棄されている。

定義：肥満及び、腹部肥満は研究④と同様にそれぞれ、BMI が 25 kg/m² 以上および 85 cm 以上あるいは女性で腹囲 90 cm 以上と定義した。代謝異常は本邦におけるメタボリックシンドロームの代謝異常基準をもとに以下のように定義した。

血圧上昇は収縮期血圧が 130 mmHg 以上あるいは拡張期血圧が 85 mmHg 以上、または降圧剤の使用している例と定義した。高血糖は空腹時血糖値が 110 mg/dL 以上、または血糖降下薬(インスリンを含む)の使用している例と定義した。脂質

異常は、LDL コレステロール値 ≥ 140 mg/dL、HDL コレステロール値 < 40 mg/dL、中性脂肪値 ≥ 150 mg/dL、またはコレステロール降下薬の使用している例と定義した^{48,55)}。

統計解析：患者背景のカテゴリー変数と連続変数をそれぞれ数(%)と平均(標準偏差)で記載した。カテゴリー変数の解析には、 χ^2 二乗検定、連続変数の解析には t 検定及び一元配置分散分析を行った。肥満および腹部肥満とその後の循環器疾患イベントの発生率との関連を決定するために、多変量 COX 回帰分析を行った。感度分析として、アジア人の国際糖尿病連盟(IDF)基準に基づき、腹部肥満を男性で 90 cm 以上、女性で 80 cm 以上と定義し⁵³⁾、多変量 COX 回帰分析を行った。 *P value* < 0.05 を統計学的に有意とした。すべての統計解析は、SPSS ソフトウェア (IBM Inc、シカゴ、イリノイ州、米国) バージョン 25、および STATA(StataCorp LLC、カレッジステーション、テキサス州、米国)バージョン 16 をもちいて行った。

結果

研究対象者:JMDCデータベースに登録された代謝異常のない875,606例のうち、年齢が20歳未満、心筋梗塞、狭心症、冠動脈血行再建術、脳卒中、心不全、心房細動、血液透析の既往歴がある例、BMIのデータがない例、ウエスト周囲長のデータがない例を除外した。最終的に、802,288例を解析対象とした。症例選択のフローチャートを図6-1に示す。

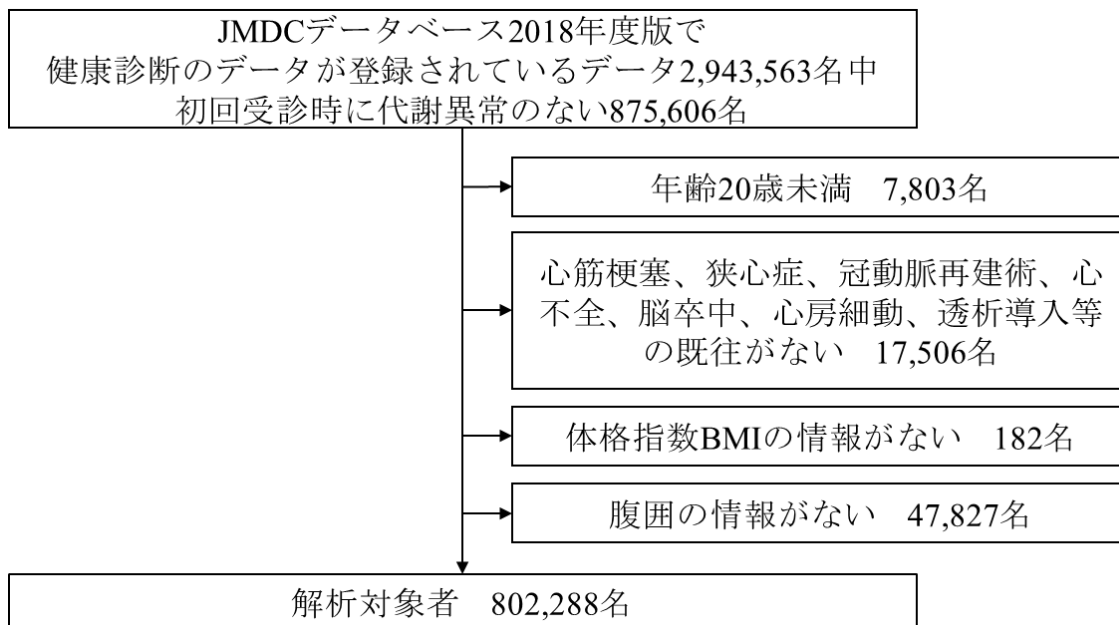


図 6-1 : 研究 6 の症例選択フローチャート

JMDC データベース 2018 年度に登録されている健診データ 2,943,563 名のうち初回検診受診時に代謝異常のない患者 875,606 名の症例のうち年齢 20 歳未満、今までに、心筋梗塞、狭心症、冠動脈再建術、心不全、脳卒中、心房細動、透析導入のない被験者 802,288 名が研究対象となった。

患者背景：表 6-1 に、登録時の臨床背景を示す。被験者の平均年齢は 42.8 ± 9.4 歳で、358,659 例(44.7%)が男性であった。肥満は 78,595 例(9.8%)、腹部肥満は 91,311 例(11.4%)に認められた。被験者を、肥満と腹部肥満のいずれもない 686,027 例(85.5%)、肥満単独 24,950 例(3.1%)、腹部肥満 37,666 例(4.7%)、肥満と腹部肥満の両方がある 53,645 例(6.7%)の 4 群に分類した。

	欠損値の 数	Normal (n=686,027)	肥満のみ (n=24,950)	腹部肥満のみ (n=37,666)	肥満かつ 腹部肥満あり (n=53,645)	P Value
年齢 (歳)	0	42.5 ± 9.5	42.4 ± 8.7	46.1 ± 9.4	43.7 ± 9.0	< 0.001
20-29	0	67,493 (9.8%)	2,161 (8.7%)	1,516 (4.0%)	3,633 (6.8%)	
30-39	0	146,161 (21.3%)	5,055 (20.3%)	5,944 (15.8%)	10,085 (18.8%)	
40-49	0	324,756 (47.3%)	13,220 (53.0%)	17,227 (45.7%)	26,989 (50.3%)	
50-59	0	116,009 (16.9%)	3,747 (15.0%)	9,432 (25.0%)	10,272 (19.1%)	
60-	0	31,608 (4.6%)	767 (3.1%)	3,547 (9.4%)	2,666 (5.0%)	
男性	0	277,200 (40.4%)	7,098 (28.4%)	34,744 (92.2%)	39,617 (73.9%)	< 0.001
BMI (kg/m ²)	0	20.5 ± 2.0	26.1 ± 1.2	23.6 ± 1.0	27.5 ± 2.4	< 0.001
肥満	0	0	24,950 (100.0%)	0	53,645 (100.0%)	
腹囲 (cm)	0	74.3 ± 6.1	84.0 ± 3.5	87.9 ± 2.6	93.3 ± 5.8	< 0.001
腹部肥満	0	0	0	37,666 (100.0%)	53,645 (100.0%)	
収縮期血圧	0	109.1 ± 10.7	113.6 ± 9.6	114.7 ± 9.1	116.4 ± 8.6	< 0.001
拡張期血圧	0	66.8 ± 8.4	69.5 ± 8.0	71.1 ± 7.6	72.0 ± 7.5	< 0.001
喫煙	3,823	137,299 (20.1%)	4,379 (17.7%)	12,253 (32.7%)	15,634 (29.3%)	< 0.001
アルコール	101,531	115,391 (19.2%)	2,920 (13.4%)	11,001 (34.0%)	10,086 (21.6%)	< 0.001
血糖 (mg/dl)	0	88.6 ± 7.6	90.5 ± 7.5	91.9 ± 7.7	92.1 ± 7.8	< 0.001
HbA1c (%)	122,316	5.3 ± 0.3	5.4 ± 0.3	5.4 ± 0.3	5.4 ± 0.3	< 0.001
LDLコレステロール (mg/dl)	0	103.6 ± 20.3	110.3 ± 18.8	112.1 ± 18.4	113.4 ± 17.9	< 0.001
HDLコレステロール (mg/dl)	0	69.9 ± 15.5	62.9 ± 13.4	59.5 ± 12.8	57.1 ± 12.0	< 0.001
中性脂肪 (mg/dl)	0	66.7 ± 26.0	77.1 ± 28.4	88.5 ± 28.8	89.0 ± 28.9	< 0.001

表 6-1 : 被験者の臨床背景

腹部肥満のみの群では、年齢は 46 歳とやや年齢が高かった。また、肥満のみ群が男性は 28%程度に対して、腹部肥満のみの群では 92%が男性であった。

循環器疾患イベント数：追跡期間中央値 1,126±849 日の間に、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、心不全、心房細動を発症したのは、それぞれ 588 例(0.1%)、8,356 例(1.0%)、3,357 例(0.4%)、7,299 例(0.9%)、2,084 例(0.3%)であった。

多変量 COX 回帰分析：多変量 COX 回帰分析により、肥満単独の被験者は、肥満も腹部肥満もない被験者と比較して、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、心不全、心房細動のリスクは同等であった。しかし、腹部肥満のみでは心不全(ハザード比 1.216、95%信頼区間 1.097-1.348、*P value* < 0.001)と心房細動(ハザード比 1.261、95%信頼区間 1.073-1.482、*P value* = 0.005)のリスクが上昇した。肥満と腹部肥満がともにある場合は、心筋梗塞(ハザード比 1.496、95%信頼区間 1.131-1.978、*P value* = 0.005)、狭心症(ハザード比 1.180、95%信頼区間 1.082-1.287、*P value* < 0.001)、心不全(ハザード比 1.342、95%信頼区間 1.225-1.470、*P value* < 0.001)、心房細動(ハザード比 1.540、95%信頼区間 1.323-1.793、*P value* < 0.001)のリスクが上昇した。一方、脳卒中の発生率は、肥満および腹部肥満の存在とは関連していなかった(表 6-2)。

表 6-2 : 多変量 COX 回帰分析の結果

(腹部肥満の基準は、男性で腹囲 85 cm 以上、女性で腹囲 90 cm 以上と定義)
 肥満のみの群では、肥満も腹部肥満もない群と比較して、有意差は認められなかった。腹部肥満のみの群では、心不全及び心房細動の発生に統計学的有意差を持って関連していた。なお、肥満も腹部肥満も両方ある群では、脳卒中を除いて、循環器疾患の発症に発生に統計学的有意差を持って関連していた。

Myocardial infarction			
	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P Value</i>
Category			
Ob (-) Abd Ob (-)	Reference		
Ob (+) Abd Ob (-)	1.454	0.922-2.292	0.107
Ob (-) Abd Ob (+)	0.985	0.698-1.390	0.932
Ob (+) Abd Ob (+)	1.496	1.131-1.978	0.005
年齢 (歳)	1.062	1.051-1.073	< 0.001
男性	1.449	1.172-1.792	0.001
収縮期血圧/10 mmHg	1.075	0.985-1.174	0.107
血糖 mg/dL	1.000	0.988-1.011	0.948
LDL-コレステロール mg/dL	1.001	0.996-1.006	0.654
HDL コレステロール mg/dL	0.999	0.993-1.005	0.771
中性脂肪 mg/dL	1.002	0.999-1.006	0.174
喫煙	1.466	1.206-1.783	< 0.001
飲酒	1.054	0.861-1.292	0.608
Angina pectoris			
	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P Value</i>
Category			
Ob (-) Abd Ob (-)	Reference		
Ob (+) Abd Ob (-)	1.008	0.879-1.156	0.910
Ob (-) Abd Ob (+)	1.089	0.987-1.201	0.090
Ob (+) Abd Ob (+)	1.180	1.082-1.287	< 0.001
年齢 (歳)	1.047	1.044-1.050	< 0.001
男性	1.028	0.973-1.087	0.326
収縮期血圧/10 mmHg	1.048	1.024-1.072	< 0.001

血糖 mg/dL	1.004	1.001-1.007	0.007
LDL-コレステロール mg/dL	1.000	0.999-1.001	0.692
HDL コレステロール mg/dL	0.999	0.998-1.001	0.349
中性脂肪 mg/dL	1.001	1.000-1.002	0.024
喫煙	0.932	0.878-0.990	0.021
飲酒	0.984	0.928-1.043	0.591

Stroke

	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P Value</i>
Category			
Ob (-) Abd Ob (-)	Reference		
Ob (+) Abd Ob (-)	0.855	0.678-1.079	0.187
Ob (-) Abd Ob (+)	1.132	0.975-1.313	0.103
Ob (+) Abd Ob (+)	1.078	0.936-1.243	0.298
年齢 (歳)	1.084	1.079-1.089	< 0.001
男性	0.839	0.768-0.916	< 0.001
収縮期血圧/10 mmHg	1.097	1.057-1.138	< 0.001
血糖 mg/dL	0.998	0.993-1.003	0.398
LDL-コレステロール mg/dL	1.000	0.998-1.002	0.937
HDL コレステロール mg/dL	0.998	0.995-1.000	0.075
中性脂肪 mg/dL	1.001	1.000-1.003	0.156
喫煙	1.043	0.950-1.145	0.376
飲酒	1.043	0.953-1.142	0.360

Heart failure

	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P Value</i>
Category			
Ob (-) Abd Ob (-)	Reference		
Ob (+) Abd Ob (-)	1.147	0.996-1.320	0.056
Ob (-) Abd Ob (+)	1.216	1.097-1.348	< 0.001
Ob (+) Abd Ob (+)	1.342	1.225-1.470	< 0.001
年齢 (歳)	1.057	1.054-1.060	< 0.001
男性	0.971	0.915-1.030	0.333
収縮期血圧/10 mmHg	1.055	1.029-1.081	< 0.001

血糖 mg/dL	1.001	0.997-1.004	0.715
LDL-コレステロール mg/dL	0.997	0.996-0.999	< 0.001
HDL コレステロール mg/dL	0.999	0.997-1.001	0.384
中性脂肪 mg/dL	1.000	0.999-1.001	0.846
喫煙	0.926	0.868-0.987	0.018
飲酒	1.018	0.957-1.083	0.574
Atrial fibrillation			
	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P Value</i>
Category			
Ob (-) Abd Ob (-)	Reference		
Ob (+) Abd Ob (-)	0.944	0.680-1.312	0.732
Ob (-) Abd Ob (+)	1.261	1.073-1.482	0.005
Ob (+) Abd Ob (+)	1.540	1.323-1.793	< 0.001
年齢 (歳)	1.084	1.078-1.090	< 0.001
男性	2.514	2.231-2.833	< 0.001
収縮期血圧/10 mmHg	1.024	0.977-1.075	0.321
血糖 mg/dL	1.007	1.000-1.013	0.037
LDL-コレステロール mg/dL	0.994	0.991-0.996	< 0.001
HDL コレステロール mg/dL	1.001	0.998-1.005	0.378
中性脂肪 mg/dL	1.000	0.998-1.002	0.785
喫煙	0.838	0.750-0.937	0.002
飲酒	1.147	1.032-1.275	0.011
Ob, 肥満; Abd Ob,腹部肥満			

感度分析：感度解析の結果を表 6-3 に示す。表 6-2 の結果と同様に、肥満と腹部肥満がともにある場合は肥満と腹部肥満がともにならない被験者と比較して、心筋梗塞(ハザード比 1.457、95%信頼区間 1.079-1.966、*P value* = 0.014)、狭心症(ハザード比 1.175、95%信頼区間 1.077-1.284、*P value* < 0.001)、心不全(ハザード比 1.353、95%信頼区間 1.236-1.284、*P value* < 0.001)、心房細動(ハザード比 1.506、95%信頼区間 1.275-1.779、*P value* < 0.001)のリスクを増大させた。腹部肥満単独では狭心症(ハザード比 1.100、95%信頼区間 1.015-1.191、*P value* = 0.020)と心房細動(ハザード比 1.225、95%信頼区間 1.013-1.482、*P value* = 0.036)のリスクを増大させた。肥満のみでは心筋梗塞のリスクが上昇した(ハザード比 1.579、95%信頼区間 1.091-2.285、*P value* = 0.016)。脳卒中の発症率は、肥満と腹部肥満の存在とは関連していなかった。

表 6-3 : 感度分析の結果(腹部肥満の基準は、男性で 90 cm 以上、女性で 80 cm 以上と定義した。)

肥満と腹部肥満の両方ある群は、脳梗塞以外の循環器疾患の発症と統計学的に有意に関係があることが示された。

Myocardial infarction			
	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P Value</i>
Category			
Ob (-) Abd Ob (-)	Reference		
Ob (+) Abd Ob (-)	1.579	1.091-2.285	0.016
Ob (-) Abd Ob (+)	1.083	0.775-1.512	0.641
Ob (+) Abd Ob (+)	1.457	1.079-1.966	0.014
年齢 (歳)	1.062	1.051-1.073	< 0.001
男性	1.465	1.173-1.829	0.001
収縮期血圧/10 mmHg	1.074	0.983-1.172	0.113
血糖 mg/dL	1.000	0.988-1.011	0.940
LDL-コレステロール mg/dL	1.001	0.996-1.006	0.668
HDL コレステロール mg/dL	0.999	0.993-1.006	0.798
中性脂肪 mg/dL	1.002	0.999-1.006	0.179
喫煙	1.468	1.207-1.785	< 0.001
飲酒	1.054	0.860-1.291	0.614
Angina pectoris			
	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P Value</i>
Category			
Ob (-) Abd Ob (-)	Reference		
Ob (+) Abd Ob (-)	1.038	0.912-1.181	0.575
Ob (-) Abd Ob (+)	1.100	1.015-1.191	0.020
Ob (+) Abd Ob (+)	1.175	1.077-1.284	< 0.001
年齢 (歳)	1.047	1.044-1.050	< 0.001
男性	1.068	1.009-1.131	0.024
収縮期血圧/10 mmHg	1.046	1.022-1.070	< 0.001
血糖 mg/dL	1.004	1.001-1.007	0.008
LDL-コレステロール mg/dL	1.000	0.998-1.001	0.656

HDL コレステロール mg/dL	0.999	0.998-1.001	0.405
中性脂肪 mg/dL	1.001	1.000-1.002	0.024
喫煙	0.932	0.878-0.989	0.020
飲酒	0.985	0.929-1.044	0.610

Stroke

	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P Value</i>
Category			
Ob (-) Abd Ob (-)	Reference		
Ob (+) Abd Ob (-)	1.022	0.829-1.260	0.837
Ob (-) Abd Ob (+)	1.031	0.912-1.166	0.627
Ob (+) Abd Ob (+)	0.992	0.857-1.148	0.909
年齢 (歳)	1.084	0.857-1.148	< 0.001
男性	0.859	0.784-0.941	0.001
収縮期血圧/10 mmHg	1.098	1.058-1.139	< 0.001
血糖 mg/dL	0.998	0.993-1.003	0.425
LDL-コレステロール mg/dL	1.000	0.998-1.002	0.914
HDL コレステロール mg/dL	0.997	0.995-1.000	0.060
中性脂肪 mg/dL	1.001	1.000-1.003	0.128
喫煙	1.042	0.949-1.143	0.390
飲酒	1.045	0.955-1.144	0.334

Heart failure

	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P Value</i>
Category			
Ob (-) Abd Ob (-)	Reference		
Ob (+) Abd Ob (-)	1.072	0.932-1.234	0.332
Ob (-) Abd Ob (+)	1.070	0.982-1.166	0.124
Ob (+) Abd Ob (+)	1.353	1.236-1.481	< 0.001
年齢 (歳)	1.057	1.054-1.060	< 0.001
男性	1.019	0.958-1.083	0.548
収縮期血圧/10 mmHg	1.055	1.029-1.081	< 0.001
血糖 mg/dL	1.001	0.997-1.004	0.717
LDL-コレステロール mg/dL	0.997	0.996-0.999	< 0.001

HDL コレステロール mg/dL	0.999	0.997-1.001	0.329
中性脂肪 mg/dL	1.000	0.999-1.001	0.749
喫煙	0.923	0.866-0.985	0.015
飲酒	1.021	0.960-1.087	0.506
Atrial fibrillation			
	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P Value</i>
Category			
Ob (-) Abd Ob (-)	Reference		
Ob (+) Abd Ob (-)	1.185	0.949-1.479	0.133
Ob (-) Abd Ob (+)	1.225	1.013-1.482	0.036
Ob (+) Abd Ob (+)	1.506	1.275-1.779	< 0.001
年齢 (歳)	1.084	1.078-1.090	< 0.001
男性	2.737	2.415-3.103	< 0.001
収縮期血圧/10 mmHg	1.024	0.976-1.074	0.332
血糖 mg/dL	1.007	1.000-1.013	0.035
LDL-コレステロール mg/dL	0.994	0.991-0.996	< 0.001
HDL コレステロール mg/dL	1.001	0.998-1.005	0.437
中性脂肪 mg/dL	1.000	0.998-1.002	0.877
喫煙	0.835	0.747-0.934	0.002
飲酒	1.153	1.038-1.281	0.008
Ob, 肥満; Abd Ob,腹部肥満			

考察

東京大学医学部附属病院予防医学センターで心血管ドックを受診した被験者を対象に研究①、②、③、⑤を、大規模な健康保険請求データベースである JMDC database を用いて研究④、⑥を行った。

研究①の主な結果は以下の 3 点である。第一に、体重変化と脂肪重量変化の間には良好な相関関係が認められた。第二に、体重変化に対する脂肪重量変化の割合は、体重減少者では平均 65%、体重増加者では平均 70%であった。第三に、体重変化と脂肪重量変化との関連は、年齢、性別、ベースライン BMI に関係なく認められた。また、平均観察期間約 3.5 年で、体重増加は 11%、体重減少は 13%に認められた。体重と脂肪重量の変化には正の相関があり、年齢、性別、肥満の有無で分類したすべてのサブグループで良好な相関が認められた。これらの結果から、中年期の体重変化は、主に脂肪重量の変化によるものであることが確認できた。肥満は、生活習慣病や循環器疾患の危険因子であるだけでなく、循環器疾患の危険因子でもある。これまでの研究では、体重増加が代謝障害のコントロールを悪化させることが示されている^{32,72,73}。中年期の体重変化は、年齢、性別、肥満の有無に関係なく、主に脂肪重量の変化によるものであることを考えると、生活習慣病や循環器疾患に対する体重変化の影響は、脂肪量の変化、特に内臓脂

肪の変化に伴う様々な分子やサイトカインが関与しているものと考えられる。また、サブグループ分析では、高齢者よりも若年者の方が体重の変化と体脂肪の変化との関連性が高いことも特筆すべき点である。若年者の体重変化ではより脂肪重量変化の影響が大きく、高齢者の体重変化は筋肉量の減少、水分過剰(浮腫)、栄養状態など、脂肪重量変化以外の要因も大きいと考えられる。このことは、高齢者の体重変化をより慎重に評価することの重要性を示唆している。

研究②では、体重変化と血圧変化に強い相関関係があることがわかった。他の疫学研究では、体重変化が高血圧患者における血圧値の主要な決定因子であることが示されている。Fogari ら⁷⁴⁾は、体重減少は過体重および高血圧患者において血圧を低下させ、過体重に関連するいくつかの内分泌学的変化を逆転させる効果があることを報告している。一方、これまでのところ一般集団(正常血圧を有する者を含む)における体重変化が血圧に及ぼす影響については、限られたデータしか得られていない。本研究では、任意の健康診断を受け、降圧薬を服用していない BMI18.5 kg/m² 以上の被験者を対象とした。平均約 3.5 年の間隔で体重減少があった被験者は 12.6%であったが、体重増加があった被験者は 11.4%であった。体重減少した被験者では、収縮期血圧と拡張期血圧が低下し、ACC/AHA

の高血圧ガイドラインによる Stage 2 の高血圧症の割合が低下していた。一方、体重増加した被験者は、収縮期血圧と拡張期血圧が増加し、Stage 2 の高血圧症

の割合が上昇した。体重変化と血圧変化の関連には、レニンアンジオテンシン-アルドステロン系や⁷⁶⁻⁷⁸⁾ 交感神経系などの神経体液性因子⁷⁹⁾、インスリン抵抗性、⁷⁶⁻⁸¹⁾ レプチン分泌の増加など、多因子性の病態機序があることが報告されている⁸²⁾。例えば、肥満者では血漿レニン活性とアルドステロンの血漿中濃度が上昇している⁸³⁾が、体重減少は交感神経の活動を低下させて血漿レニン活性とアルドステロンの血漿中濃度を低下させることが報告されている⁸³⁾。Sharma ら⁸⁴⁾の先行研究と同様に本研究においても、安静時脈拍数は体重減少群では減少したが、体重増加群では増加しており、体重変化と交感神経活動の関連性が示唆される。さらに、体重減少は空腹時血漿インスリンとレプチンのレベルを低下させ、血圧を低下させることが報告されている⁸²⁾。臨床現場における体重変化と血圧との関連には、様々な病理学的変化が相乗的に寄与している可能性がある。そして、BMI が 18.5 kg/m² 以上の健康的な被験者を含む対象でも血圧変化と体重変化の関連が観察されたことから、非肥満群においても体重減少は血圧低下をもたらす可能性が示唆される。

2017 年に改訂された ACC/AHA ガイドラインでは、高血圧の閾値が引き下げられ³¹⁾、Stage 2 高血圧(以前の高血圧の定義)の例だけでなく、Stage 1 高血圧の例にも積極的な降圧介入が推奨されている。今回の研究では、体重減少に伴って Stage 2 のみならず Stage 1 高血圧の被験者が占める割合も減少している。高血

圧に対する治療の第一選択肢は、生活習慣の改善であるが、**Stage 1** 高血圧に対しても、生活習慣の改善の一環として体重減少の効果が期待できる。

研究③では、体重の減少が脂質プロファイルの改善と関連しており、体重の増加は脂質プロファイルの悪化と関連していることが示された。ベースラインの共変量を調整した後でも、体重の変化は、ベースラインの肥満の有無にかかわらず、各脂質プロファイルの変化と独立して関連していた。肥満者の脂質プロファイルに対する体重の減少による効果は、以前に報告されている研究でも示されている。例えば **Dattilo** らの報告⁸⁵⁾によると、**70** の研究をメタアナリシスした結果、体重減少で、総コレステロール、**LDL** コレステロール、中性脂肪の値は改善し、**HDL** コレステロールの値は上昇することを示している。また、**Poobalan** らの報告⁸⁶⁾によると肥満者に対する体重減少を長期(最低 **2** 年以上)に観察した研究のメタアナリシスの結果、特に **LDL** コレステロールの改善に効果があることを示している。これらの結果は、我々の研究でも追認された。本研究での新しい知見は、脂質プロファイルに対する体重の変化の効果が **BMI25 kg/m²** 未満の非肥満者でも認められたことである。我々の知見は、脂質異常を持つ患者の管理において、適正体重への減少が重要な役割を果たす可能性を示唆した。近年、循環器疾患の一次予防および二次予防において、より厳格な脂質プロファイル管理の重要性が強

調されている。特に二次予防においては、各国でガイドラインが改訂されている。

日本では動脈硬化学会より 2017 年に動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版、2018 年に動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018 年版が発行されており、二次予防に関して LDL コレステロール値が低ければ低いほどプラーク容積の退縮が起りやすいことが示された。そのため、可能な限り LDL コレステロール値を下げるように提言されており、特に主要危険因子が重複する場合(例えば、家族性高コレステロール血症や急性冠症候群など)は LDL コレステロール値は米国と同様 70 mg/dl 未満を管理目標値としている。

米国では、2018 年に AHA からコレステロール管理のガイドライン(2018 Guideline on the management of blood cholesterol)が発表され、2 次予防に関しては、最大容量のスタチンをもちいて、LDL コレステロールを厳格に下げること、さらにハイリスク群の場合は、スタチンに加えて他のコレステロール降下薬の併用を考慮し、LDL コレステロールを 70 mg/dl 未満をめざすことが記されている。

欧州では、2019 年に ESC : European Society of Cardiology と EAS : European Atherosclerosis Society が合同で脂質異常症のガイドライン(Guidelines for the management of dyslipidemias)の改訂を発表している。動脈硬化性循環器系疾患の既往や腎症や網膜症などの合併症のある糖尿病、家族性高コレステロール血症、eGFR30 ml/min/1.73m² 以下の慢性腎不全の合併といった超ハイリスク群に至

っては、LDL コレステロール値を 55 mg/dl 未満まで下げることが推奨しており、米国及び日本と比較してもより厳格な基準を設けている。一方で、スタチン (HMG-CoA 阻害薬) などの薬物治療によっても、脂質プロファイル管理の目標を達成できない症例も存在する。そのような症例に対して、積極的な体重管理は大切な選択肢となる。

研究④では循環器疾患の既往歴のない非肥満被験者を調査し、体重の増加とその後の循環器疾患発症との関連を調査した。本研究の主な発見は 3 つある。第一に、非肥満者の約 20% に 20 歳時から 10 kg 以上の体重増加が認められた。第二に、体重増加は循環器疾患の高発生率と有意に関連していた。第三に、年齢、性別、BMI に関係なく、20 歳時からの体重増加量が 10 kg 以上であることと、その後の循環器疾患発症との関連が認められた。

研究対象は平均年齢 44.7 ± 11.2 歳、約半数が男性であり、我々のデータセットはわが国における一般中年成人を反映していると考えた。さらに、20 歳時から 10 kg 以上の体重増加後も肥満にいたっていないことを考えると、これらの被験者は、20 歳時点ではさらに痩せていたことになる。研究登録時の臨床背景は、体重増加群では、体重非増加群と比較して腹部肥満の有病率が高かった。さらに、体重増加群では、循環器疾患危険因子の有病率が高かった。これらの共変量を調

整した後も、体重増加はその後の循環器疾患発症と関連していた。また、Shimazuらの報告によると、成人期に BMI カテゴリーが正常から肥満へと変化した群は、成人期に BMI カテゴリーが安定して正常域であった群よりも死亡率が高かった⁸⁷⁾。我々の結果は、これらの研究の知見とほぼ一致している。本研究の強みは、大規模な健康保険請求データベースのデータをもちいて、体重増加後も肥満にいたっていない被験者を対象に、体重増加と循環器疾患発症率との関連を調査したことである。先行研究では体重増加を認めた被験者の多くが肥満を発症していた。そのため、体重増加と肥満の影響を区別することは困難であった。本研究では、肥満を呈した症例を除外したことで、体重増加の循環器疾患発症への関与をより明確に解析することができたと考える。サブグループ解析では、年齢、性別、BMIに関係なく、体重増加が循環器疾患の発症リスクを増加させることが示された。

この結果については、いくつかの説明が考えられる。研究②では、体重の変化が一般集団の血圧の変化と密接に関連していること示された。体重の変化が 5%以上増加の場合は、肥満のない例でも血圧の上昇と関連していた。同様に、研究③では、体重増加は、肥満の有無にかかわらず一般集団の脂質プロファイル悪化と関連していた。血圧コントロールと脂質プロファイルの管理はともに循環器疾患予防に重要であり、体重増加はこれらの代謝パラメータを悪化させ、その後の循環器疾患発症につながった可能性がある。さらに、体重が変化した場合には、

随伴する体組成変化も重要である。研究①では、体重の変化は主に脂肪重量の変化に起因することが示された。過剰な体脂肪(特に内臓脂肪)の蓄積は、慢性炎症⁹¹⁾や神経体液性因子⁸⁶⁾を活性化させることから、体重増加群における循環器疾患リスク上昇には、このような病態の影響も考えられる。

この研究成果は臨床への応用も期待される。循環器疾患の一次予防の観点から、本研究は、肥満にいたる以前の段階であっても、体重増加はその後の循環器疾患発症の強い危険因子であることを明らかにした。したがって、今後は、たとえ被験者が肥満にいたっていなくても、成人期に体重増加(10 kg 以上)を認めた群に対しては、循環器疾患のハイリスク群と考え、体重管理の徹底、より厳格な危険因子の管理、生活習慣の改善などの適切な予防措置をとる必要がある。

研究⑤、研究⑥は MHO に注目して研究を行った。研究⑤の主な結果は以下の通りである。第一に、一般集団の 31%に肥満が認められ、肥満者の 56%が MHO に分類されていた。第二に、頸動脈プラーク形成率は、MHO と MUO の被験者では、肥満でない被験者に比べて高かった。第三に、頸動脈プラークの有病率は、MHO と MUO の被験者では、年齢と性別に関係なく、非肥満の被験者に比べて高かった。

肥満と様々な代謝異常は高頻度に合併するが、最近の研究では、代謝異常を認

めない肥満が、**MHO** と呼ばれ、臨床的意義が注目を集めている^{90,91)}。研究⑤では、一般健常成人を対象として行った心血管ドックのデータをもちいて、**MHO** と頸動脈プラーク発生率の関連を検証した。

なお、研究⑤においては、**MHO** を肥満を有するもののメタボリックシンドロームの診断基準を満たさないと定義した。その結果、肥満を有する被験者のうち半数以上が **MHO** に分類された。定義によって異なるが、**MHO** は決して稀な病態ではないことがわかる。多変量ロジスティック回帰分析の結果、**MHO** 群と **MUO** 群は非肥満群と比較して、頸動脈プラークの有病率が高いことが示された。

一方で、上記のとおり、本研究においては、**MHO** を「肥満を有するものの、メタボリックシンドロームの診断基準を満たさない群」と定義したため、**MHO** に分類された被験者の 68%は、メタボリックシンドロームの基準を少なくとも 1 つは有していた。したがって、代謝的に完全に”Healthy”でない症例も **MHO** に分類されていた。研究⑤ではサンプルサイズの限界から、代謝的に完全に”Healthy”な症例のみを解析することは困難であった。

この課題を克服するために、研究⑥においては、サンプルサイズの大きいデータベース(JMDC database)をもちいて、**MHO** を血圧・脂質ファイル・血糖の代謝パラメータが正常な肥満と定義して解析を行った。

MHO については、いくつかの先行研究が報告されている。英国の成人 350 万

例を対象とした分析では、代謝異常のない肥満であっても冠動脈性心疾患、脳血管疾患、心不全のリスクが上昇することが示されている^{91,92)}。また、いくつかのメタアナリシスでは、MHO がその後の循環器疾患イベントのリスクを上昇させることが報告されている⁹³⁻⁹⁵⁾。しかし、MHO と臨床転帰との関係は、MHO の定義によって異なる⁹⁶⁾。

本研究⑥では、多変量 COX 回帰分析により、血圧・脂質プロファイル・血糖がすべて正常な群では、肥満単独では非肥満例と比較して心筋梗塞、狭心症、脳卒中、心不全、心房細動の発生率に有意差がないことが示された。このことは、代謝障害が共存していない場合、肥満単独では循環器疾患イベントのリスクは増加しない可能性を示唆している。一方で、共変量を調整した後でも、腹部肥満は、非肥満群においても肥満群においても循環器疾患の発症リスクを増加させた。

本研究の結果は、MHO の臨床的意義を考察し、循環器疾患のリスク層別化や一次予防を目指すうえで、有益な知見を提供する可能性がある。本研究の結果は、肥満があっても代謝異常や腹部肥満がなければ、循環器疾患リスクという点では、“Healthy”かつ良性の状態であることを示唆している。一方で、代謝異常を有さない場合にも、腹部肥満は将来の循環器疾患のリスクを上昇させることが示唆された。

また、本研究では、2005年に日本内科学会を始めとする関連8学会が合同で作成したメタボリックシンドロームの定義と診断基準に則って腹部肥満を男性で腹囲85 cm以上、女性で腹囲90 cm以上と定義している⁵⁶⁾。この診断基準を用いた解析においては、肥満はあるが腹部肥満はない群及び、肥満はないが腹部肥満がある群は共に正常な群と比較して、心筋梗塞及び狭心症の発症に関しては統計的な有意差は認めなかった。また、心不全に関しては、肥満はあるが腹部肥満はない群は共に正常な群と比較して有意差は認められなかったが、肥満はないが腹部肥満がある群は正常な群と比較して有意にリスクを上げることが判明した。

一方で、アジア人におけるIDFが提唱する腹部肥満の診断基準(男性で腹囲90 cm以上、女性で腹囲80 cm以上)では、肥満はあるが腹部肥満はない群は共に正常な群と比較して心筋梗塞のリスクとなるが、肥満はなく腹部肥満はある群は共に正常な群と比較して、心筋梗塞のリスクとして統計的な有意差は認められなかった。一方、狭心症の発症に関しては肥満はあるが腹部肥満はない群は共に正常な群と比較して、狭心症のリスクとして統計的な有意差は認められなかった。しかし、肥満はなく腹部肥満はある群は共に正常な群と比較して、狭心症のリスクとなることが統計的に示された。心不全に関しては、肥満はあるが腹部肥満はない群及び、肥満はないが腹部肥満がある群は共に正常な群と比較して、心不全の発症に関しては統計的な有意差は認めなかった。上記の様に脳卒中と心房細動のリ

スクに関して、腹部肥満の基準が変わろうとも、結果は変わらないことが示されたが、心筋梗塞や狭心症、心不全に至っては、腹部肥満の診断が変わると、2つの診断基準間で解析結果が一致しなかった。MHOの最適な定義を考えるうえで、腹部肥満の定義に用いる腹囲基準については、今後さらなる検討が必要である。

今回行った研究①-⑥には以下のような **Limitation** が存在する。

まず波、研究①、②、③、⑤の **Limitation** を下記にまとめる。研究にもちいたデータは東京大学医学部附属病院予防医学センターからものであるため、結果を単純に一般化することはできない。体重の変化に着目した解析を研究①、②、③で行ったが、体重変化の理由は不明である。例えば、食習慣、運動習慣、および保健指導が体重に影響を与える可能性がある。さらに、悪性腫瘍の発症、心不全、肝機能障害、腎機能障害、ならびに利尿剤や SGLT-2 阻害薬などの薬剤も体重の変化を引き起こし得る。今回の検討では、体重変化を割合(%)で評価したが、体重実測値の変化による影響も検討が必要である。研究①において、脂肪重量の変化を内臓脂肪と皮下脂肪を区別することができなかった。また、検査機器に関して、脂肪重量測定などでよく使用されているインピーダンス法をもちいて計測しており、他の研究でも用いられているが^{97,98)}、その精度に関しては限界がある。なお、以前の研究では、中年期の体重変化は主に内臓脂肪重量の変化に起因することが

示されている⁹⁹⁾。したがって、本研究で観察された脂肪量の変化は、主に内臓脂肪の変化によるものと推測される。

研究④および⑥についても以下のような **Limitation** を指摘する必要がある。研究でもちいた **JMDC** データベースに登録された被験者は、日本の比較的大きな企業に勤務するビジネスマンとその家族である。このため、“**Healthy Worker Bias**”があることを認識すべきである。また、多変量 **COX** 回帰分析により交絡因子の調整を行ったが、測定されていない交絡因子や未知の交絡因子が存在する可能性がある。また、平均の観察期間は 3.5 年程度であり、循環器疾患発症をアウトカムとして解析するには、観察期間が短かった可能性がある。例えば、**MHO** に関する検討においては、**Fang** らは、健康な正常体重の例と比較して、**MHO** を有する例はその後の循環器疾患イベントのリスクが高く、15 年以上の長期観察期間中にその傾向が強くなることを報告している⁹⁴⁾。今回、得られた結果を追認するためにも、さらに長期のフォローアップが必要であると考える。**JMDC database** においては、解析項目の多くが、被験者の問診への回答から得られているため、誤分類が生じた可能性がある。

最後に全体を通して、今回は循環器疾患の一次予防という観点から肥満に注目して解析を行った。その結果、リスクとしての腹部肥満の影響が大きいことが示された。そのため、循環器疾患のための一次予防という目的からは、体重のコン

トロールは非常に重要と考える。その反面、例えば慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患などに関して言えば、過度な体重減少は予後を悪くすることも報告されている¹⁰⁰⁾。また、循環器疾患においても、心不全症例を対象とした場合、BMIは25 kg/m²以上がもっとも予後が良いことが報告されている^{101, 102)}。つまり、全ての患者に対して体重減少を勧めるものではなく、各々の患者の状態に応じて評価、治療を行うことがもっとも重要である。

結論

東京大学医学部附属病院予防医学センターで心血管ドックを受診した被験者のデータおよび大規模な健康保険請求データベースである JMDC database という 2 つのリアルワールドデータをもちいて、循環器疾患の一次予防という視点から、体重増加、肥満、腹部肥満について検証を行った。

東京大学医学部附属病院予防医学センターが有するデータベースの解析からは、成人期の体重変化は、主に脂肪重量の変化に起因していることが明らかとなり(研究①)、体重増加は血圧上昇(研究②)、脂質プロファイル増悪(研究③)と関連していた。その一方で、体重減少は血圧低下(研究②)、脂質プロファイル改善(研究③)と関係していた。ビックデータである JMDC database の解析からは、成人期の体重増加(10 kg 以上)は肥満にいたる前から循環器疾患発症の予測因子となることが示された(研究④)。

以上より、体重増加の原因による考察は必要であるものの、成人期の体重増加は生活習慣病や循環器疾患の発症リスクの上昇と考えるべきである。今後は、循環器疾患一次予防の視点から、健康成人に対して、体重増加の危険性を啓蒙し至適体重管理の徹底を促すと共に、特 10 kg 以上の体重増加が認められた者に対しては、たとえ肥満の診断基準に該当していなくても、循環器疾患のハイリスク群

として適切な予防的アプローチを取ることが求められる。

加えて、研究⑤、⑥で着目した MHO に関する研究は、「BMI で定義した肥満」は常に”malignant”なのか？について考える契機となる。研究⑤の結果からは、MHO であっても、非肥満群と比較して、動脈硬化を進行させる可能性が示された。しかし、研究⑥において MHO を血圧・脂質プロファイル・血糖がすべて正常な肥満と定義した場合には、肥満のみの存在では、非肥満と比較して循環器疾患発症リスクは不変であった。一方で、腹部肥満の存在は、肥満の有無に関わらず循環器疾患発症リスクを上昇させることが明らかとなった。このことから BMI から定義した肥満は必ずしも循環器疾患リスク上昇と関連しないものの、腹部肥満はその時点での血圧・脂質プロファイル・血糖が正常(Metabolically Healthy)であっても循環器疾患の危険因子と考えるべきであることが示唆された。

成人期の体重増加は、その約 7 割が脂肪重量の増加であり、特に内臓脂肪の増加が主であると考えられる。内臓脂肪蓄積は腹部肥満につながることを考えると、今回の一連の研究は、成人期における内臓脂肪蓄積による生活習慣病および循環器疾患の発症リスクの増大の重要性を示していると考え(図 7、8)。

循環器疾患において予防は重要であり、とりわけ一次予防はもっとも重要であると考えられている。その一方で、一次予防の対象は幅広く、個々の症例毎に緻密なリスク層別化と適切な予防的アプローチの選択が求められる。本研究で得ら

れた知見をさらに発展させ、予防循環器学の研究・臨床に活かしていきたい。

	対象	人数	群分け	肥満	腹部肥満	メタボリックシンドローム	血圧	脂質	血糖	喫煙	アウトカム	結果
研究①	人間ドック 2012年10月 - 2017年9月	3,193	体重変化3群 (5%) 体重減少群/ 体重不変群/ 体重増加群	BMI25 kg/m ²	-	-	SBP ≥ 140 mmHg あるいは DBP ≥ 90 mmHg あるいは 降圧薬内 服	基準①	空腹時血 糖値が126 mg/dL以上 あるいは 内服薬(イ ソラリンを含 む)	現喫煙 者と過 去喫煙 者	脂肪重要	体重増加と脂肪量増加は相関関係あり。体重増加のほぼ7割が脂肪重量増加であった。
研究②	人間ドック 2012年10月 - 2017年9月	1,980	同上	同上	-	-	同上	同上	同上	同上	血圧変化	BMIが18.5kg/m ² 以上25kg/m ² 未満の正常体重群でも、体重増加は、血圧を上昇させる。
研究③	人間ドック 2012年10月 - 2017年9月	2,053	同上	同上	-	-	同上	同上	同上	同上	脂質プロファイル変化	BMIが18.5kg/m ² 以上25kg/m ² 未満の正常体重群でも、体重増加は、脂質プロファイルを増悪させる。
研究④	JMDC 初回健診	1,558,774	20歳時から の体重増加 が10 kgなし/ あるの2群	同上	メタボ基準 より	日本基準	同上	基準②	同上	同上	心筋梗塞、 狭心症、脳 卒中を含む 複合エンド ポイント	たとえ、現在肥満に至っていないくとも、20歳時より10 kg以上の体重増加があった場合は、循環器疾患リスクが上昇する。
研究⑤	人間ドック 2014年8月 - 2018年5月	1,243	正常/ MHO/ MUO	同上	同上	日本基準	同上	基準①	同上	同上	IMT肥厚 頸動脈ブ ラークの有 病率	MHOでも、頸動脈プラークの有病率はすでに非肥満群と比較して有意に上昇している。
研究⑥	JMDC 初回健診の うち代謝異 常がない群	802,288	非肥満群/ 肥満単独群/ 腹部肥満単 独群/肥満か つ腹部肥満 群	同上	同上	日本基準	メタボ基準 より	メタボ基準 より	メタボ基準 より	同上	心筋梗塞、 狭心症、脳 卒中、心房 細動、心不 全	代謝異常がまったくない場合、腹部肥満のない肥満は、非肥満と比較してもリスクにならない。逆に、肥満も腹部肥満もある群は、循環器疾患の発症率を有意に上昇させる。

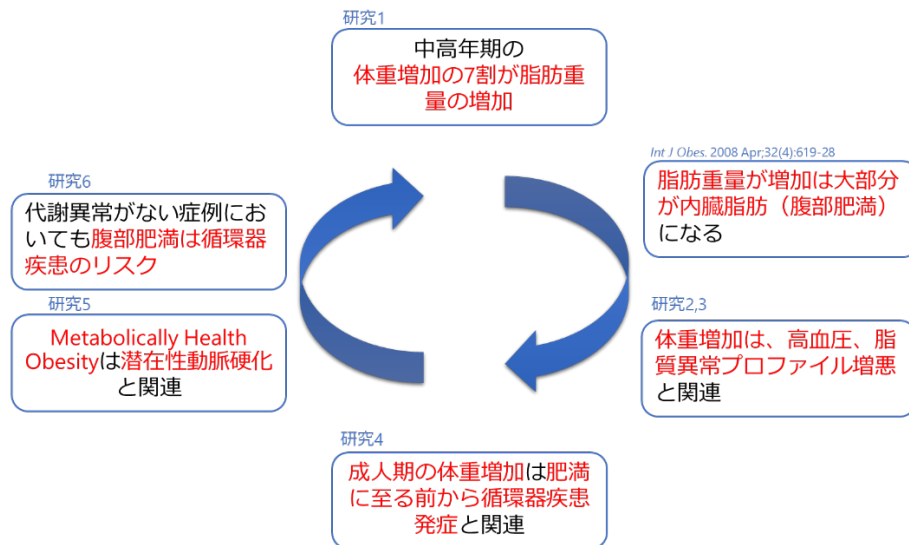
図 7：各研究のまとめ

基準①：総コレステロール値が 240 mg/dl 以上あるいはコレステロール降下薬内服

基準②：LDL コレステロール値が 140 mg/dL 以上、HDL コレステロール値が 40 mg/dL 未満、中性脂肪値が 150 mg/dL 以上、または

コレステロール降下薬服。

本研究では統一して肥満の基準を BMI 25 kg/m² 以上と定義をしており、非肥満者、肥満者でサブグループ解析を行っている。



内臓脂肪蓄積が循環器疾患発症リスクを上昇させる

図 8：本研究の研究間の関連

図 7 の結果の概要と図 8 より研究①では、成人期における体重増加の 7 割は脂肪重量の増加であり、かつ既存の報告より体重増加のほとんどが内臓脂肪の増加になる。また、研究②③④では体重増加は、血圧や脂質プロファイルの増悪を引き起こし、生活習慣病および循環器疾患の発症リスクの増大へ関係している。しかし、研究⑤⑥では、頸動脈プラークの発症には MHO は有意に関係しているものの、循環器疾患となると、肥満単独ではリスクにはならないが、腹部肥満に関しては、心不全、心房細動の発症に強い関係が示された。以上より特に、一次予防において、腹部肥満(内臓脂肪蓄積)がその後の循環器疾患の予防に重要であると考えられる。

成人期における体重の変化と循環器疾患の予防を考える際は、内臓脂肪に注目して考える必要があることが強く示唆された。

本研究におけるかかわり

研究①は、Int Heart J 誌 61 巻 15～20 頁に、研究④は Atherosclerosis 誌 300 巻 39～44 頁、研究⑤は J Atheroscler Thromb 誌 27 巻 155～163 頁、研究⑥は Circ J 誌 online に掲載されている。研究①④⑥に関しては、筆頭著者であり、データ解析からすべてに主体的に行っている。研究②③は、論文には掲載していないが、本論文において主体的にデータ解析から行っている。また、研究⑤は筆頭著者ではないが、研究におけるデータ解析を行った。なお、今回学位論文として上記論文の内容を掲載することは、上記論文のすべての共著者から同意を得ている。

謝辞

本研究および論文作成に関しましてご指導を賜りました、内科学専攻循環器内科 教授 小室一成先生、公共健康医学専攻臨床疫学・経済学 教授 康永秀生先生、内科学専攻病態診断医学講座 教授 矢富裕先生、大門雅夫先生、東京大学予防医学センター センター長 山道信毅、水野由子先生、先進循環器病学講座 金子英弘先生、そのほか、お力添えを賜りました多くの先生方に心より感謝を申し上げます。

文献

- 1) Connie W, Ramachandran S Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): Overview of Milestones in Cardiovascular Epidemiology, *Int J Epidemiol*. 2015 Dec;44(6):1800-1813.
- 2) Ralph B D'Agostino, Ramachandran S Vasan, Michael J Pencina, Philip A Wolf, Mark Cobain, Joseph M Massaro, William B Kannel. General cardiovascular risk profile for use in primary care. *Circulation*. 2008 Feb 12;117:743-53.
- 3) W B Kannel, R B D'Agostino, H Silbershatz, A J Belanger, P W Wilson, D Levy. Profile for estimating risk of heart failure. *Archives of internal medicine*. 1999 Jun 14;159(11):1197-204.
- 4) P W Wilson, R B D'Agostino, D Levy, A M Belanger, H Silbershatz, W B Kannel. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837-47.
- 5) Yutaka Kiyohara, Michiaki Kubo, Isao Kato, Yimihiro Tanizaki, Keiichi Tanaka, Ken Okubo, Hidetoshi Nakamura, Mitsuo Iida. Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community :the Hisayama Study. *Stroke* 34: 2343-2348, 2003

- 6) Michiaki Kubo, Yutaka Kiyohara, Isao Kato, Yumihiro Tanizaki, Hisatomi Arima, Keiichi Tanaka, Hidetoshi Nakamura, Ken Okubo, Mitsuo Iida. Trends in the incidence, Mortality and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *Stroke* 34: 2349-2354, 2003
- 7) Fujishima M, Kiyohara Y, Iwamoto H. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 21: 707-716, 2003
- 8) Kunihiro Nishimura, Tomonori Okamura, Makoto Watanabe, Michikazu Nakai, Misa Takegami, Aya Higashiyama, Yoshihiro Kokubo, Akira Okayama, Yoshihiro Miyamoto. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(8):784-98.
- 9) 令和元年人口動態統計 厚生労働省ホームページ
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei19/dl/11_h7.pdf
- 10) N Sasaki, J Takeda, S Fukushi, T Itsuhashi, T Hijikata, M Fukushi, R Ishiyama: On the nutritional factors related to the geographical difference in the death rate from apoplexy in Japan. *Jpn J Publ Health* 7: 1137-1143 1960

11) OECD Health at a glance: Europe 2018

12) Statistics and Information Department, Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital Statistics of Japan, 1951-2013. Tokyo: MHLW.

13) Y Kagawa. Impact of Westernization on the Nutrition of Japanese: Changes in Physique, Cancer, Longevity and Centenarians, Prev Med, 1978

14) 2019 ACC/AHA guideline on primary prevention

<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2019/03/07/16/00/2019-acc-aha-guideline-on-primary-prevention-gl-prevention>

15) Issei Komuro, Hidehiro Kaneko, Hiroyuki Morita, Mitsuaki Isobe, Hirofumi Nakayama, Kazuo Minematsu, Takenori Yamaguchi, Yoshio Yazaki. Nationwide Actions Against Heart Failure Pandemic in Japan - What Should We Do From Academia? Circ J. 2019 Aug 23;83(9):1819-1821.

16) 総務省 統計局 ホームページ

<https://www.stat.go.jp/data/topics/topi1131.html>

17) Hiroaki Shimokawa, Masanobu Miura, Kotaro Nochioka, Yasuhiko Sakata. Heart failure as a general pandemic in Asia. European Journal of Heart Failure (2015) 17, 884–892

18) Yuji Okura, Mahmoud M Ramadan, Yukiko Ohno, Wataru Mitsuma, Komei Tanaka, Masahiro Ito, Keisuke Suzuki, Naohito Tanabe, Makoto Kodama, Yoshifusa Aizawa. Impending Epidemic Future Projection of Heart Failure in Japan to the Year 2055 *Circ J* 2008; 72: 489–491

19) Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E. Casey, Jr, Mark H. Drazner, Gregg C. Fonarow, Stephen A. Geraci, Tamara Horwich, Wayne C. Levy, Frederick A. Masoudi, Patrick E. McBride, John J.V. McMurray, Judith E. Mitchell, Pamela N. Peterson, Barbara Riegel, Flora Sam, Lynne W. Stevenson, W.H. Wilson Tang, Emily J. Tsai, and Bruce L. Wilkoff. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Volume 128, Issue 16, 15 October 2013, Pages e240-e327

20) Mariel M Finucane, Gretchen A Stevens, Melanie J Cowan, Goodarz Danaei, John K Lin, Christopher J Paciorek, Gitanjali M Singh, Hialy R Gutierrez, Yuan Lu, Adil N Bahalim, Farshad Farzadfar, Leanne M Riley, Majid Ezzati, Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and

epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants.

Lancet 2011; 377: 557-67.

21) S Jay Olshansky, Douglas J Passaro, Ronald C Hershow, Jennifer Layden, Bruce A Carnes, Jacob Brody, Leonard Hayflick, Robert N Butler, David B Allison, David S Ludwig. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. N Engl J Med 2005; 352: 1138-45.

22) Katherine M Flegal, Margaret D Carroll, Cynthia L Ogden, Lester R Curtin. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA 2010; 303: 235-41.

23) Ministry of Health, Labor and Welfare Health Service Bureau. National Health and Nutrition Survey. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf>. Accessed August 1, 2019.

24) Prospective Studies Collaboration; Gary Whitlock, Sarah Lewington, Paul Sherliker, Robert Clarke, Jonathan Emberson, Jim Halsey, Nawab Qizilbash, Rory Collins, Richard Peto. Bodymass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373:1083-96.

25) Wei Zheng 1, Dale F McLerran, Betsy Rolland, Xianglan Zhang, Manami Inoue, Keitaro Matsuo, Jiang He, Prakash Chandra Gupta, Kunnambath Ramadas, Shoichiro Tsugane, Fujiko Irie, Akiko Tamakoshi, Yu-Tang Gao, Renwei Wang, Xiao-Ou Shu, Ichiro Tsuji, Shinichi Kuriyama, Hideo Tanaka, Hiroshi Satoh, Chien-Jen Chen, Jian-Min Yuan, Keun-Young Yoo, Habibul Ahsan, Wen-Harn Pan, Dongfeng Gu, Mangesh Suryakant Pednekar, Catherine Sauvaget, Shizuka Sasazuki, Toshimi Sairenchi, Gong Yang, Yong-Bing Xiang, Masato Nagai, Takeshi Suzuki, Yoshikazu Nishino, San-Lin You, Woon-Puay Koh, Sue K Park, Yu Chen, Chen-Yang Shen, Mark Thornquist, Ziding Feng, Daehee Kang, Paolo Boffetta, John D Potter. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med* 2011; 364: 719-29.

26) Katherine M Flegal, Barry I Graubard, David F Williamson, Mitchell H Gail. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293: 1861-7.

27) Macy Martinson, T Alp Ikizler, Glen Morrell, Guo Wei, Nestor Almeida, Robin L Marcus, Rebecca Filipowicz, Tom H Greene, Srinivasan Beddhu. Associations of body size and body composition with functional ability and

quality of life in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:1082-90.

28) Jeb S Orr, Christopher L Gentile, Brenda M Davy, Kevin P Davy. Large artery stiffening with weight gain in humans: role of visceral fat accumulation. *Hypertension* 2008; 51: 1519-24.

29) Z Huang, W C Willett, J E Manson, B Rosner, M J Stampfer, F E Speizer, G A Colditz. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 81-8.

30) Donna K Arnett, Roger S Blumenthal, Michelle A Albert, Andrew B Buroker, Zachary D Goldberger, Ellen J Hahn, Cheryl Dennison Himmelfarb, Amit Khera, Donald Lloyd-Jones, J William McEvoy, Erin D Michos, Michael D Miedema, Daniel Muñoz, Sidney C Smith Jr, Salim S Virani, Kim A Williams Sr, Joseph Yeboah, Boback Ziaeian. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e177–e232.

31) Paul K Whelton, Robert M Carey, Wilbert S Aronow, Donald E Casey Jr, Karen J Collins, Cheryl Dennison Himmelfarb, Sondra M DePalma, Samuel

Gidding, Kenneth A Jamerson, Daniel W Jones, Eric J MacLaughlin, Paul Muntner, Bruce Ovbiagele, Sidney C Smith Jr, Crystal C Spencer, Randall S Stafford, Sandra J Taler, Randal J Thomas, Kim A Williams Sr, Jeff D Williamson, Jackson T Wright Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018;138: e484-594.

32) Samuel Klein, Lora E Burke, George A Bray, Steven Blair, David B Allison, Xavier Pi-Sunyer, Yuling Hong, Robert H Eckel. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110: 2952-67.

33) V J Stevens, S A Corrigan, E Obarzanek, E Bernauer, N R Cook, P Hebert, M Mattfeldt-Beman, A Oberman, C Sugars, A T Dalcin. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993; 153: 849-58.

34) Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Arch Intern Med 1997; 157: 657-67.

35) James A Blumenthal, Michael A Babyak, Alan Hinderliter, Lana L Watkins, Linda Craighead, Pao-Hwa Lin, Carla Caccia, Julie Johnson, Robert Waugh, Andrew Sherwood. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. Arch Intern Med 2010; 170: 126-35.

36) Karl Horvath, Klaus Jeitler, Ulrich Siering, Anne K Stich, Guido Skipka, Thomas W Gratzler, Andrea Siebenhofer. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2008; 168: 571-80.

37) Thomas Semlitsch 1, Klaus Jeitler, Andrea Berghold, Karl Horvath, Nicole Posch, Stephanie Poggenburg, Andrea Siebenhofer. Long-term effects of

weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD008274.

38) Erdembileg Anuurad, Kuninori Shiwaku, Akiko Nogi, Keiko Kitajima, Byambaa Enkhmaa, Kumiko Shimono, Yosuke Yamane. The new BMI criteria for asians by the regional office for the western pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers. *J Occup Health* 2003; 45: 335-43.

39) K Shiwaku, E Anuurad, B Enkhmaa, A Nogi, K Kitajima, K Shimono, Y Yamane, T Oyunsuren. Overweight Japanese with body mass indexes of 23.0-24.9 have higher risks for obesity-associated disorders: a comparison of Japanese and Mongolians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 152-8.

40) A. Rosengren, H. Wedel, L. Wilhelmsen, Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. A prospective population study, *Eur. Heart J.* 20 (1999) 269–277.

41) J W Yarnell, C C Patterson, H F Thomas, P M Sweetnam. Comparison of weight in middle age, weight at 18 years, and weight change between, in predicting subsequent 14 year mortality and coronary events: caerphilly Prospective Study, *J. Epidemiol. Community Health* 54 (2000) 344–348.

- 42) M Jeffreys, P McCarron, D Gunnell, J McEwen, G Davey Smith. Body mass index in early and mid-adulthood, and subsequent mortality: a historical cohort study, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 27 (2003) 1391–1397.
- 43) Frank B Hu, Walter C Willett, Tricia Li, Meir J Stampfer, Graham A Colditz, JoAnn E Manson. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women, *N. Engl. J. Med.* 351 (2004) 2694–2703.
- 44) María M Corrada, Claudia H Kawas, Farah Mozaffar, Annlia Paganini-Hill. Association of body mass index and weight change with all-cause mortality in the elderly, *Am. J. Epidemiol.* 163 (2006) 938–949.
- 45) Y Yan Zheng, JoAnn E Manson, Changzheng Yuan, Matthew H Liang, Francine Grodstein, Meir J Stampfer, Walter C Willett, Frank B Hu. Associations of weight gain from early to middle adulthood with major health outcomes later in life, *J. Am. Med. Assoc.* 318 (2017) 255–269.
- 46) T Shimazu, S Kuriyama, K Ohmori-Matsuda, N Kikuchi, N Nakaya, I Tsuji. Increase in body mass index category since age 20 years and all-cause mortality: a prospective cohort study (the Ohsaki Study), *Int. J. Obes. (Lond)*. 33 (2009) 490–496.

47) Chen Chen, Yi Ye, Yanbo Zhang, Xiong-Fei Pan, An Pan. Weight change across adulthood in relation to all cause and cause specific mortality: prospective cohort study, *BMJ* 367 (2019) l5584.

48) Morgan Mongraw-Chaffin, Meredith C Foster, Cheryl A M Anderson, Gregory L Burke, Nowreen Haq, Rita R Kalyani, Pamela Ouyang, Christopher T Sibley, Russell Tracy, Mark Woodward, Dhananjay Vaidya. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*, 2018; 71: 1857-1865.

49) Norbert Stefan, Konstantinos Kantartzis, Jürgen Machann, Fritz Schick, Claus Thamer, Kilian Rittig, Bernd Balletshofer, Fausto Machicao, Andreas Fritsche, Hans-Ulrich Häring. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008;168:1609-1616.

50) Nathalie Eckel, Karina Meidtner, Tamara Kalle-Uhlmann, Norbert Stefan, Matthias B Schulze. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:956-966.

51) Statistics and Information Department, Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital Statistics of Japan, 1951-2013. Tokyo: MHLW.

52) Atsushi Goto, Maki Goto, Yasuo Terauchi, Naohito Yamaguchi, Mitsuhiko Noda. Association Between Severe Hypoglycemia and Cardiovascular Disease Risk in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002875.

53) Mayumi Wake, Yoshie Onishi, Florent Guelfucci, Akinori Oh, Shinzo Hiroi, Yukio Shimasaki, Tamio Teramoto. Treatment patterns in hyperlipidaemia patients based on administrative claim databases in Japan. *Atherosclerosis* 2018;272:145-152.

54) Kawasaki R, Konta T, Nishida K. Lipid-lowering medication is associated with decreased risk of diabetic retinopathy and the need for treatment in patients with type 2 diabetes: A real-world observational analysis of a health claims database. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2351-2360.

55) MNobuaki Michihata, Daisuke Shigemi, Yusuke Sasabuchi, Hiroki Matsui, Taisuke Jo , Hideo Yasunaga. Safety and effectiveness of Japanese herbal Kampo medicines for treatment of hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145:182-186.

56) Y. Matsuzawa, Metabolic syndrome—definition and diagnostic criteria in Japan, *J. Atherosclerosis Thromb.* 12 (2005) 301.

57) Maiko Yagi, Hideo Yasunaga, Hiroki Matsui, Kojiro Morita, Kiyohide Fushimi, Masashi Fujimoto, Teruyuki Koyama, Junko Fujitani. Impact of rehabilitation on outcomes in patients with ischemic stroke: a nationwide retrospective cohort study in Japan, *Stroke* 48 (2017) 740–746.

58) D.B. Rubin, N. Schenker, Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications, *Stat. Med.* 10 (1991) 585–598.

59) Kathryn M Aloisio, Sonja A Swanson, Nadia Micali, Alison Field, Nicholas J Horton. Analysis of partially observed clustered data using generalized estimating equations and multiple imputation, *STATA J.* 14 (2014) 863–883.

60) K Tokunaga, Y Matsuzawa, K Kotani, Y Keno, T Kobatake, S Fujioka, S Tarui. Ideal body weight estimated from the body mass index with the lowest morbidity, *Int. J. Obes.* 15 (1991) 1–5.

61) Masao Kanazawa, Nobuo Yoshiike, Toshimasa Osaka, Yoshio Numba, Paul Zimmet, Shuji Inoue. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. *World Rev Nutr Diet*, 2005; 94: 1-12.

62) TaskForce International Obesity. The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment World Health Organization Western Pacific Region. 2000

63) K G M M Alberti, Robert H Eckel, Scott M Grundy, Paul Z Zimmet, James I Cleeman, Karen A Donato, Jean-Charles Fruchart, W Philip T James, Catherine M Loria, Sidney C Smith Jr. International Diabetes Federation Task Force on E, Prevention, National Heart L, Blood I, American Heart A, World Heart F, International Atherosclerosis S, International Association for the Study of Obesity. 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*, 2009; 120: 1640-1645.

64) Morgana Mongraw-Chaffin, Meredith C Foster, Cheryl A M Anderson, Gregory L Burke, Nowreen Haq, Rita R Kalyani, Pamela Ouyang, Christopher T Sibley, Russell Tracy, Mark Woodward, Dhananjay Vaidya. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*, 2018; 71: 1857-1865.

65) Hiroko Iino, Tomoko Okano, Masao Daimon, Kazuno Sasak, Mayumi Chigira, Tomoko Nakao, Yoshiko Mizuno, Tsutomu Yamazaki, Makoto Kurano,

Yutaka Yatomi, Yuki Sumi, Tetsuo Sasano, Tetsuro Miyata. Usefulness of Carotid Arterial Strain Values for Evaluating the Arteriosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 2018

66) N Handa, M Matsumoto, H Maeda, H Hougaku, S Ogawa, R Fukunaga, S Yoneda, K Kimura, T Kamada. Ultrasonic Evaluation of Early Carotid Atherosclerosis. *Stroke*, 1990; 21: 1567-1572.

67) Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*, 1990; 81: 33-40.

68) S D Kanters, A Algra, M S van Leeuwen, J D Banga. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke*, 1997; 28: 665-671.

69) Jaime Gonzalez, John C Wood, Frederick J Dorey, Tishya A L Wren, Vicente Gilsanz. Reproducibility of carotid intima-media thickness measurements in young adults. *Radiology*, 2008; 247: 465-471.

70) Kim GH, Youn HJ. Is Carotid Artery Ultrasound Still Useful Method for Evaluation of Atherosclerosis? *Korean Circ J*, 2017; 47: 1-8.

71) Keith L Davis, Juliana Meyers, Zhenxiang Zhao, Patrick L McCollam, Masahiro Murakami. High-Risk Atherosclerotic Cardiovascular Disease in a Real-World Employed Japanese Population: Prevalence, Cardiovascular Event Rates, and Costs. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:1287-1304.

72) Michael D Jensen, Donna H Ryan, Caroline M Apovian, Jamy D Ard, Anthony G Comuzzie, Karen A Donato, Frank B Hu, Van S Hubbard, John M Jakicic, Robert F Kushner, Catherine M Loria, Barbara E Millen, Cathy A Nonas, F Xavier Pi-Sunyer, June Stevens, Victor J Stevens, Thomas A Wadden, Bruce M Wolfe, Susan Z Yanovski, Harmon S Jordan, Karima A Kendall, Linda J Lux, Roycelynn Mentor-Marcel, Laura C Morgan, Michael G Trisolini, Janusz Wnek, Jeffrey L Anderson, Jonathan L Halperin, Nancy M Albert, Biykem Bozkurt, Ralph G Brindis, Lesley H Curtis, David DeMets, Judith S Hochman, Richard J Kovacs, E Magnus Ohman, Susan J Pressler, Frank W Sellke, Win-Kuang Shen, Sidney C Smith Jr, Gordon F Tomaselli. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129: S102-38.

- 73) A S Poobalan, L S Aucott, W C S Smith, A Avenell, R Jung, J Broom. Long-term weight loss effects on all cause mortality in overweight/obese populations. *Obes Rev* 2007; 8: 503-13.
- 74) Roberto Fogari, Annalisa Zoppi, Luca Corradi, Paola Preti, Amedeo Mugellini, Pierangelo Lazzari, Giuseppe Derosa. Effect of body weight loss and normalization on blood pressure in overweight non-obese patients with stage 1 hypertension. *Hypertens Res* 2010; 33:236-42.
- 75) Japan Society for the Study of Obesity Guidelines for the management of obesity disease 2016. Available at: http://www.jasso.or.jp/data/magazine/pdf/chart_A.pdf. Accessed August 1, 2019.
- 76) Sofia B Ahmed, Naomi D L Fisher, Radomir Stevanovic, Norman K Hollenberg. Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans. *Hypertension* 2005; 46: 1316-20.
- 77) Riccardo Sarzani, Fabio Salvi, Paolo Dessì-Fulgheri, Alessandro Rappelli. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* 2008;26: 831-43.

78) John E Hall, Jussara M do Carmo, Alexandre A da Silva, Zhen Wang, Michael E Hall . Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015; 116: 991-1006.

79) Jerry R Greenfield, Jeffrey W Miller, Julia M Keogh, Elana Henning, Julie H Satterwhite, Gregory S Cameron, Beatrice Astruc, John P Mayer, Soren Brage, Teik Choon See, David J Lomas, Stephen O'Rahilly, I Sadaf Farooqi. Modulation of blood pressure by central melanocortinergetic pathways. *N Engl J Med* 2009; 360: 44-52.

80) Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-81.

81) Kamal Rahmouni, Marcelo L G Correia, William G Haynes, Allyn L Mark. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9-14.

82) Kamal Rahmouni. Obesity, sympathetic overdrive, and hypertension: the leptin connection. *Hypertension* 2010; 55: 844-5.

83) Jennifer N Cooper, Linda Fried, Ping Tepper, Emma Barinas-Mitchell, Molly B Conroy, Rhobert W Evans, Maria Mori Brooks, Genevieve A Woodard,

Kim Sutton-Tyrrell. Changes in serum aldosterone are associated with changes in obesity-related factors in normotensive overweight and obese young adults. *Hypertens Res* 2013; 36: 895-901.

84) Sharma AM, Golay A. Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patients with hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1873-8.

85) Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–328.

86) A Poobalan, L Aucott, W C S Smith, A Avenell, R Jung, J Broom. A M Grant Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes—a systematic review. *Obes Rev* 2004;5:43–50.

87) T Shimazu, S Kuriyama, K Ohmori-Matsuda, N Kikuchi, N Nakaya, I Tsuji. Increase in body mass index category since age 20 years and all-cause mortality: a prospective cohort study (the Ohsaki Study), *Int. J. Obes. (Lond)*. 33 (2009) 490–496.

88) K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil, Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue, *J. Clin. Invest.* 112 (2003) 1785–1788.

- 89) Maria Paola Canale, Simone Manca di Villahermosa, Giuliana Martino, Valentina Rovella, Annalisa Noce, Antonino De Lorenzo, Nicola Di Daniele. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity, *Int. J. Endocrinol.* 2013 (2013) 865-965.
- 90) Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*, 2008; 372: 1281-1283.
- 91) V Primeau, L Coderre, A D Karelis, M Brochu, M-E Lavoie, V Messier, R Sladek, R Rabasa-Lhoret. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)*, 2011; 35: 971-981.
- 92) Rishi Caleyachetty, G Neil Thomas, Konstantinos A Toulis, Nuredin Mohammed, Krishna M Gokhale, Kumarendran Balachandran, Krishnarajah Nirantharakumar. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1429-1437.
- 93) Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:758-769.

94) Jingyao Fan, Yiqing Song, Yu Chen, Rutai Hui, Weili Zhang. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2013;168:4761-4768.

95) Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:1024-1031.

96) Nathalie Eckel, Karina Meidtner, Tamara Kalle-Uhlmann, Norbert Stefan, Matthias B Schulze. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:956-966.

97) A Pietrobelli, F Rubiano, M-P St-Onge, SB Heymsfield. New bioimpedance analysis system: improved phenotyping with whole-body analysis. *European Journal of Clinical Nutrition* (2004) 58, 1479–1484.

98) HD McCarthy, TJ Cole, T Fry, SA Jebb, AM Prentice. Body fat reference curves for children. *International Journal of Obesity* (2006) 30, 598–602

99) Chaston TB, Dixon JB. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2008;32: 619-28.

100) Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord.* 2018 Feb;23(1):15-22.

101) Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Yotsumoto H, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Reverse J-shaped relationship between body mass index and in-hospital mortality of patients hospitalized for heart failure in Japan. *Heart Vessels.* 2021 Mar;36(3):383-392.

102) Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, Milani RV. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jul-Aug;61(2):142-150.

