

## 論文の内容の要旨

論文題目 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-

氏名 伊東 秀崇

### 背景

肥満は世界的な健康課題である。我が国でも、Body Mass Index (BMI)が 25 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満の割合は増加傾向にある。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。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。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。そこで、研究①では、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、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。加えて、体重減少と血圧減少との関連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。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。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の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。そのため、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、Metabolically Healthy Obesity (MHO)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。そこで、研究⑤では、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の関連を検討した。さらに、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。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。

#### 方法と結果

研究①では、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た18歳以上の被験者3,217例を対象とした。体組成の評価はTANITA DC-270A(株式会社タニタ)をもちいて体重および脂肪重量を測定した。被験者のうち、初回の心血管ドック受診時の平均年齢は $58\pm 12$ 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。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  $r=0.88$ 、 $P$ 値  $<0.001$ )。体重変化に対する脂肪体重の変化の割合は体重減少群で平均65%、体重増加群では平均70%であった。

研究②では研究①と同様の被験者を対象とした。最終的に研究に組み込まれた被験者1,980例の平均年齢は $55\pm 11$ 歳で、55%が男性であった。平均3.5年の間隔の後、250例(13%)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%)の被験者が体重増加群に分類された。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 $119\pm 14$  mmHg および  $76\pm 10$  mmHg から、最終受診時の $115\pm 15$  mmHg および  $73\pm 10$  mmHg へとそれぞれ低下した(いずれも、 $P$ 値 $=0.001$ )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 $114\pm 14$  mmHg および  $73\pm 9$  mmHg から、最終診時の $117\pm 14$  mmHg および  $75\pm 11$  mmHg へとそれぞれ上昇した(いずれも、 $P$ 値 $=0.001$ )。

研究③では、研究①、②と同様の被験者を対象とした。最終的に研究に組み込まれた被験者2,053例の平均年齢は $56\pm 12.0$ 歳で、コホート全体では被験者の56%が男性であった。被験者273例(13%)は体重減少群に分類され、223例(11%)は体重増加群に分類された。脂質変化は、初診時と最終診時の脂質プロファイルの差と定義し、3群(BW減量群、安定群、増量群)間で脂質プロファイルの変化を評価した。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  $-4.0$  mg/dl、体重安定群  $1.6$  mg/dl、体重増加群  $7.3$  mg/dlであった。脂質プロファイルの同様の変化は、肥満症例だけでなく、非肥満の症例にも見られた。

研究④では、(株)Japan Medical Data Center社の健康保険請求データベースに登録された2,943,563例を対象とした。被験者の平均年齢は $45\pm 11$ 歳で、853,391例(55%)が男性であった。平均BMIは $21.2\pm 2.1$  kg/m<sup>2</sup>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%)であった。1,105 $\pm$ 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。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。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(すべて Log-Rank 検定で P 値<0.001)の発症率が高かった。

研究⑤では、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。肥満は、BMIが25.0 kg/m<sup>2</sup>以上、代謝的に健康な肥満(MHO)は日本のメタボリックシンドローム基準をみたさない肥満被験者と定義し、代謝的に不健康な肥満(Metabolically Unhealthy Obesity : 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。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。頸動脈プラークの有病率は、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。多変量ロジスティック回帰分析においても、MHO(オッズ比 ; 1.6、P 値=0.012)、および MUO(オッズ比 ; 1.9、P 値=0.003)は頸動脈プラーク有病率の上昇と関連した。

研究⑥では、研究④と同様 JMDC データベースに登録された代謝異常のない 875,606 例を解析した。肥満は研究⑤と同様に体格指数(BMI)が 25 kg/m<sup>2</sup> 以上と定義した。腹部肥満は、男性で腹囲 85 cm 以上、女性で腹囲 90%以上と定義した。被験者の平均年齢は 43±9 歳で、358,659 例(45%)が男性であった。被験者を、肥満と腹部肥満のいずれもない 686,027 例(86%)、肥満単独 24,950 例(3%)、腹部肥満 37,666 例(5%)、肥満と腹部肥満の両方がある 53,645 例(7%)の 4 群に分類した。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 回帰分析により、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、P 値=0.005)、狭心症(ハザード比 1.180、P 値 <0.001)のリスクが上昇した。

## 結論

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)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。