

論文内容の要旨

論文提出者氏名 中田 美津子

論文題目

Effects of Longitudinal Changes in Lifestyle-Related Risk Factors on the Incidence of Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Disease in Young Adults: a Health Examination-Based Observational Study

論文内容の要旨

【背景】高齢者の医療の確保に関する法律（昭和57年法律第80号）に基づき、我が国では、40歳から74歳の成人に対し毎年特定健康診査を行っている。特定健康診査にてメタボリックシンドローム（以下、MetS）あるいはその予備軍と判定された人に対しては、生活習慣改善を目的とした特定保健指導が行われている。MetSは、腹囲が男性85cm、女性90cm以上で、かつ血圧・血糖・脂質の3つのうち2つ以上が基準値より外れることにより判定される。腹囲と心血管疾患発症との関連は多くの研究により証明されており、また、腹囲の減少により、MetSの構成因子である血圧・血糖・脂質が改善することも広く知られている。しかしながら、腹囲の経時的な変化が、その後の主要脳心血管イベント（Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event: MACCE）の発症にどのような影響を及ぼすかについては、未だ確立したエビデンスはない。今回、西村診療所にて実施された15年にわたる定期健康診断データを用いて、若年成人において腹囲の経時的な変化がMACCE発症に及ぼす影響を定量的に評価した。

【目的】50歳以下の非高血圧症かつ非糖尿病成人において、2～4年間の腹囲等の変化が、その後のMACCE発症に及ぼす影響を推定する。

【方法】本研究はヒストリカルコホート観察研究である。2005年1月1日～2020年9月30日に医療法人創健会西村診療所が行った健康診断結果を記録した「西村診療所健診データベース」登録者のうち、2019年12月31日までに少なくとも3回健診を受診し、第3回目の受診（Visit3）までにMACCE発症がなく、Visit1からVisit3の間隔が4年以内、Visit1時点の収縮期血圧160mmHg未満かつ空腹時血糖120mg/dl未満、Visit3時点での年齢が50歳未満、およびMetS診断に関する検査値に欠測がない者を解析対象集団とした。MACCEの判定は問診票により行い、MACCE発症と定義されて以降の受診日において、問診票の記載に齟齬のある者は解析対象集団より除いた。各リスク因子の経時的変化がその後のMACCE発症に及ぼす影響をみるため、ランドマーク解析を用いた。ランドマーク解析とは、起点となる時点から一定時間経過後の時点を選定し、その時点をランドマーク時点と定め、ランドマーク時点で解析対象となる選択基準を満たす集団についてのみ、その後のイベント発症に及ぼす各因子の影響を評価する条件付き生存時間解析である。本研究では、起点であるVisit1から2～4

年後のVisit3をランドマーク時点とした。真のMACCE発症日は、MACCE発症を定義した受診日と、それに最も近い過去の受診日の間のある時点に存在すると考えて、区間打ち切りを考慮したパラメトリックモデルを用いた。メタボリックシンドロームに関する各種検査値のVisit1時点での値および、Visit1からVisit3までの変化量がMACCE発症に及ぼす影響を、Visit3時点の年齢と各々の検査値を含むモデル（モデル1）、およびすべての検査値のVisit1時点での値および、Visit1からVisit3までの変化量を含むモデル（モデル2）を用いて推定した。また、男性グループにおいて、モデル2を適用し、腹囲、収縮期血圧ともに増減なしのハザードを1とした場合の、腹囲と収縮期血圧の増減によるハザード比、ならびに5年間の累積MACCE発症率を推定した。すべての統計解析にはSASを用い、統計的検定の有意水準は0.05とした。

【結果】モデル1において、MACCE発症に対する関連が統計学的に有意となった因子は、女性ではVisit1時点の空腹時血糖値、男性では腹囲変化量、BMI変化量、収縮期血圧変化量、Visit1時点の拡張期血圧、拡張期血圧変化量であった。モデル2において、MACCE発症に対する関連が統計学的に有意となった因子は、女性ではVisit1時点の収縮期血圧（1mmHg増加あたりハザード比1.03、95%信頼区間：1.00-1.06）、Visit1時点の空腹時血糖値（1mg/dl増加あたりハザード比0.93、95%信頼区間：0.88-0.99）、男性では腹囲変化量（1cm増加あたりハザード比1.10、95%信頼区間：1.04-1.17）であった。男性において、Visit1からVisit3の間で腹囲血圧ともに増減なしの場合、5年間の累積MACCE発症率は0.91%（95%信頼区間：0.62%-1.19%）であり、Visit1に比してVisit3で腹囲が4cm増加していた場合、収縮期血圧の増加がなくとも、MACCE発症に対するハザード比はおおよそ1.5倍（腹囲血圧とも増加なしに対するハザード比1.48、95%信頼区間：1.18-1.86、5年間の累積発症率1.34%、95%信頼区間：0.90%-1.78%）となり、腹囲の増加に加えて収縮期血圧が15mmHg増加していた場合は、MACCE発症に対するハザード比はおおよそ2倍（同1.94、95%信頼区間：1.35-2.80、5年間の累積発症率1.76%、95%信頼区間：1.07%-2.44%）であった。

【考察】50歳未満の男性において、改善可能な生活習慣因子とその後のMACCE発症に関連が認められた。すなわち、ベースライン時で高血圧も高血糖も呈していない50歳未満の男性において、腹囲と収縮期血圧の増加が、ベースライン時点での肥満度にかかわらず、その後のMACCE発症リスクを上昇させることが示唆された。今回の解析は、初診時血圧160mmHg以下、かつ空腹時血糖120mg/dl以下の対象に限定しており、健康成人に対しての外的妥当性があるものとする。こうした健康成人において、生活習慣改善の動機付けには困難を伴うが、将来のMACCE発症リスクを数値で示すことにより、食事や運動の改善により前向きに取り組みやすくなるのではないかと考える。