

《原著》

非肥満者の代謝性異常の加齢、時代、コホートによる縦断的变化
—大規模健診コホート研究下方 浩史¹⁾

研究要旨

【目的】BMIが25未満で腹囲が基準値以下の非肥満でありながら高血糖、血清脂質異常、血圧高値の代謝性異常を有する病態（非肥満者の代謝異常）について、加齢の影響、時代の影響、コホートの影響を明らかにすることを研究目的とした。

【方法】対象は1989年から2014年までの25年間で名古屋市内の人間ドック機関を受診した男性99,051人、女性61,099人である。非肥満者の代謝異常は、BMIが25未満で血圧高値、脂質異常、高血糖のうち2項目以上ある場合とし、有病率を求めた。

【結果】非肥満者の代謝異常の有病率は20歳から60歳頃まで急速に高くなり、60歳以降は緩やかに上昇していた。時代効果による非肥満者の代謝異常リスクの変化は小さかった。出生コホートによる効果では出生年が1950年以前まではリスクが高かったが、出生年による変化は小さかった。1950年以降では出生年が最近になるにつれて急激にリスクが低下していた。

【結論】非肥満者の代謝性異常の時代効果は小さく、年齢効果は60歳頃までは急激に高くなっており、高齢になるまで有病率は高かった。今後日本の社会の高齢化が進み高齢者数が増加するにつれて非肥満の代謝異常の患者は高齢化すると思われ、こうした患者構成の変化への対応が必要である。

キーワード：メタボリックシンドローム、非肥満、代謝異常、加齢、時代効果、コホート効果

【研究目的】

糖尿病や脂質異常症などの代謝異常は肥満者に多いが、非肥満者の多い日本でもこれらの以上を有する患者は多い¹⁾。腹囲及びBMIが正常の非肥満でありながら、高血糖、脂質異常、高血圧の代謝異常を有する非肥満者の代謝異常は「隠れメタボ」とも言われる。しかし、肥満者のメタボリックシンドロームと異なり、非肥満者では代謝異常があっても特定健診での対象とならず、保健指導も受けられない^{2,3)}。日本人全体でこのような異常を持つ人の割合が増えているのか、加齢の影響はどうかなどの病態は明らかになっていない。

ある集団全体としての時間的変化を、集団成員全体がうける時代の影響（Period効果）、各成員の加齢による影響（Age効果）、そして時代や加齢の影響をうけない出生コホート特有の影響（Cohort効果）に分離しようとするのがAge-Period-Cohortモデル（以下、APCモデル）である^{4,5)}。本研究では、25年にわたって追跡されている大規模健診コホートの16万人を対象とし、APCモデルから、非肥満者の代謝異常について、加齢の影響、時代の影響、コホートの影響について明らかにすることを研究目的とした。

1) 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科

【研究方法】

対象は1989年から2014年までの25年間で名古屋市内の人間ドック機関を受診した男性99,051人、女性61,099人の合計160,150人である。検査結果は延べ619,412件に及んでいる。平均受診回数は 3.9 ± 4.2 回、平均追跡期間は 4.2 ± 5.7 年であった。

検査項目は人間ドック健診で行っている血液一般生化学検査、身体測定検査の結果を用いた。血圧高値は血圧130/85mmHg以上、もしくは高血圧症治療中とした。脂質異常は空腹時でのトリグリセライドが150mg/dL以上、HDLコレステロールが40mg/dL未満、脂質異常症治療中のいずれかひとつ以上ある場合とした。高血糖は、空腹時血糖が110mg/dL以上、糖尿病治療中のいずれかひとつ以上ある場合とした。肥満は日本肥満学会の基準からそれぞれBMIが25.0以上とした³⁾。非肥満者の代謝異常は、BMIが25未満で、血圧高値、脂質異常、高血糖のうち2項目以上ある場合とした。またメタボリックシンドロームはBMIが25以上で血圧高値、脂質異常、高血糖のうち2項目以上ある場合とした³⁾。

解析にはR 3.5.1を用い^{6,7)}、RのPackage EpiによるAge-Period-Cohort modelにて年齢効果、時代効果、コホート効果について検討した⁸⁾。

(倫理面への配慮)

本研究は、人間ドックにおける既存資料を個人の特長がまったくできない連結不可能匿名化された状態で提供を受けている。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」⁹⁾を遵守し、全体として集団的に集計解析を行い、個人情報への厳守に努めた。

【研究結果】

対象者の性別の特性を表1に示した。平均年齢(標準偏差)は男性が44.4歳(9.4)、女性が43.2歳(9.7)で、男性の方が年齢は有意に高かった。身体測定値、血液検査値、血圧のすべての

項目で有意な性差が認められた。

非肥満者の代謝性異常有病率の時代効果、年齢効果、コホート効果について解析を行った。男女全体の解析では、有病率は20歳から60歳頃まで急速に高くなり、60歳以降は緩やかに上昇していた。時代による代謝性異常のリスクの変化は小さかった。出生コホートによる効果では出生年が1950年以前まではリスクが高かったが、出生年による変化は小さかった。1950年以降では出生年が最近になるにつれて急激にリスクが低下していた(図1)。男性だけの解析でも、時代効果、コホート効果は男女全体とほぼ同様であったが、年齢による変化は60歳以降高齢になるほど有病率が緩やかに低下していた(図2)。女性だけの解析でも、時代効果、コホート効果は男女全体での解析とほぼ同様であったが、年齢による変化は60歳以降も直線的に有病率は高くなっていった(図3)。

比較のためメタボリックシンドロームの有病率について、非肥満者の代謝異常と同様の解析を行った。男女全体の解析では、有病率は20歳から60歳頃まで急速に高くなり、60歳以降は急速に低下していた。時代によるメタボリックシンドロームのリスクの変化は小さかった。コホートによる効果では出生年が1940年以前ではリスクが高く、出生年が最近になるにつれて、ゆっくりリスクは低下していた。出生年が1940年から1960年までは、メタボリックシンドロームのリスクは上昇しており、1960年以降は出生年が最近になるにつれてリスクが低下していた(図4)。男性だけの解析でも、年齢効果、時代効果、コホート効果はほぼ同様であった(図5)。さらに女性だけの解析でも、同様に時代効果、コホート効果は男女全体での解析とほぼ同様であったが、年齢による有病率は男性に比べて全体的に低くなっていった(図6)。

【考察】

世界の国々では肥満の増加と、肥満による疾患、代謝異常の増加が大きな問題になっている。2015年には1億人以上の小児、6億人以上の成人が、BMIが30以上の肥満であり、その

表 1. 対象者の特性

| | 男性 | 女性 | p 値* |
|-------------------------|---------------|--------------|--------|
| 人数(人) | 99051 | 61099 | |
| 年齢(歳) | 44.4 (9.4) | 43.2 (9.7) | <0.001 |
| 身長(cm) | 169.3 (6.1) | 156.7 (5.6) | <0.001 |
| 体重(kg) | 66.7 (9.9) | 52.4 (7.6) | <0.001 |
| BMI(kg/m ²) | 23.2 (3.0) | 21.4 (3.0) | <0.001 |
| 腹囲(cm) | 68.1 (32.6) | 58.6 (34.7) | <0.001 |
| 総コレステロール(mg/dL) | 200.5 (34.6) | 199.6 (36.0) | <0.001 |
| LDL-コレステロール(mg/dL) | 119.4 (31.7) | 113.9 (32.4) | <0.001 |
| HDL-コレステロール(mg/dL) | 56.1 (13.8) | 69.9 (15.5) | <0.001 |
| 中性脂肪(mg/dL) | 139.7 (103.5) | 84.0 (49.1) | <0.001 |
| 空腹時血糖(mg/dL) | 99.5 (19.1) | 92.0 (13.1) | <0.001 |
| HbA1c(%) | 5.27 (0.75) | 5.16 (0.52) | <0.001 |
| 収縮期血圧(mmHg) | 120.3 (16.1) | 112.4 (16.5) | <0.001 |
| 収縮期血圧(mmHg) | 72.5 (11.7) | 65.7 (11.0) | <0.001 |

* t 検定 平均値(標準偏差)

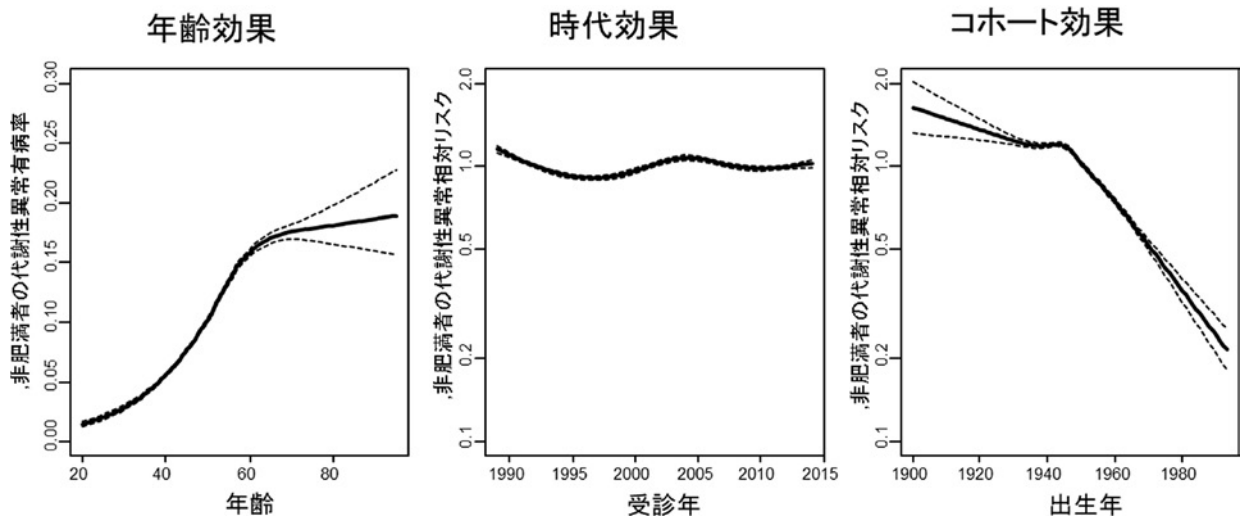


図 1. 非肥満者の代謝性異常有病率の時代効果、年齢効果、コホート効果 (男女全体 1989年~2014年)

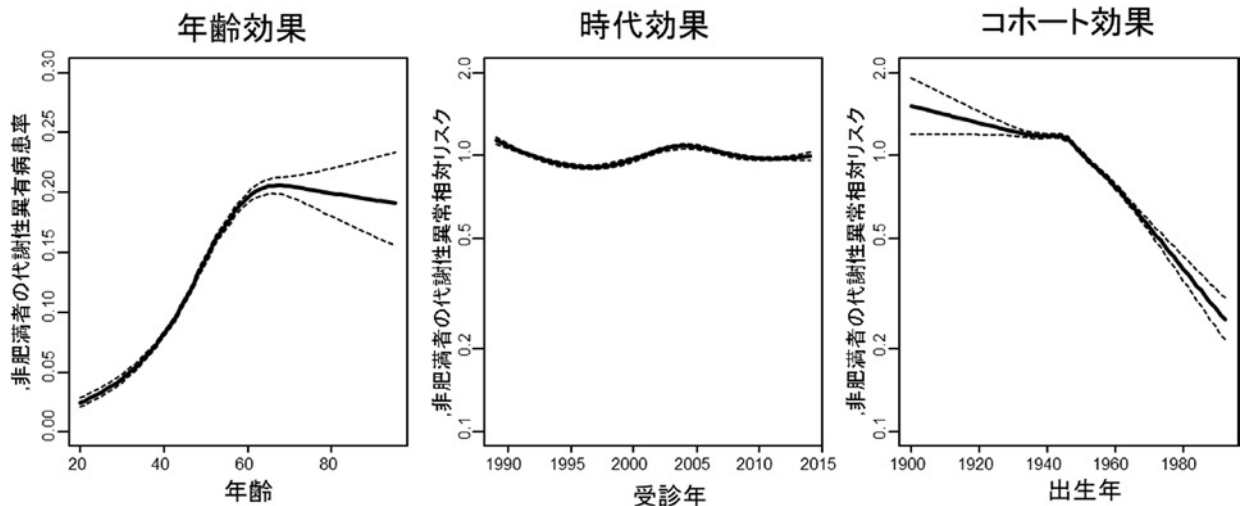


図 2. 非肥満者の代謝性異常有病率の時代効果、年齢効果、コホート効果 (男性 1989年~2014年)

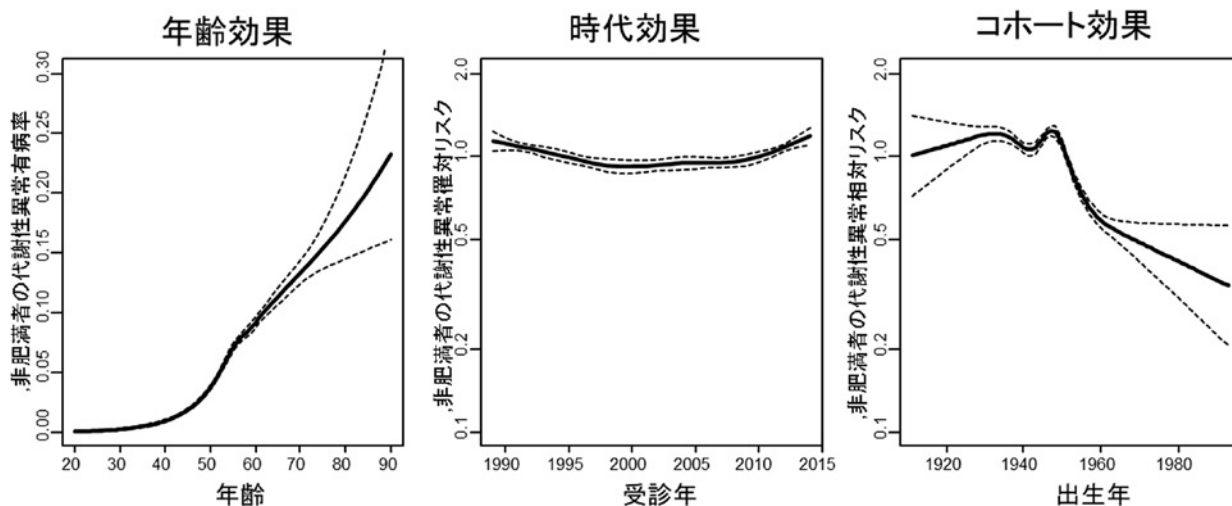


図3. 非肥満者の代謝性異常有病率の時代効果、年齢効果、コホート効果（女性 1989年～2014年）

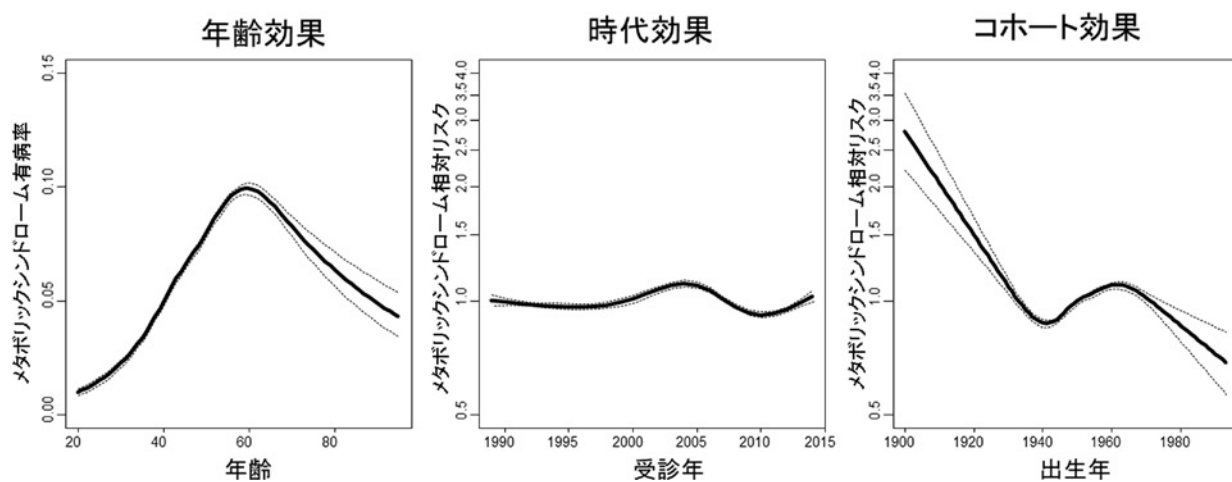


図4. メタボリックシンドローム有病率の時代効果、年齢効果、コホート効果（男女全体 1989年～2014年）

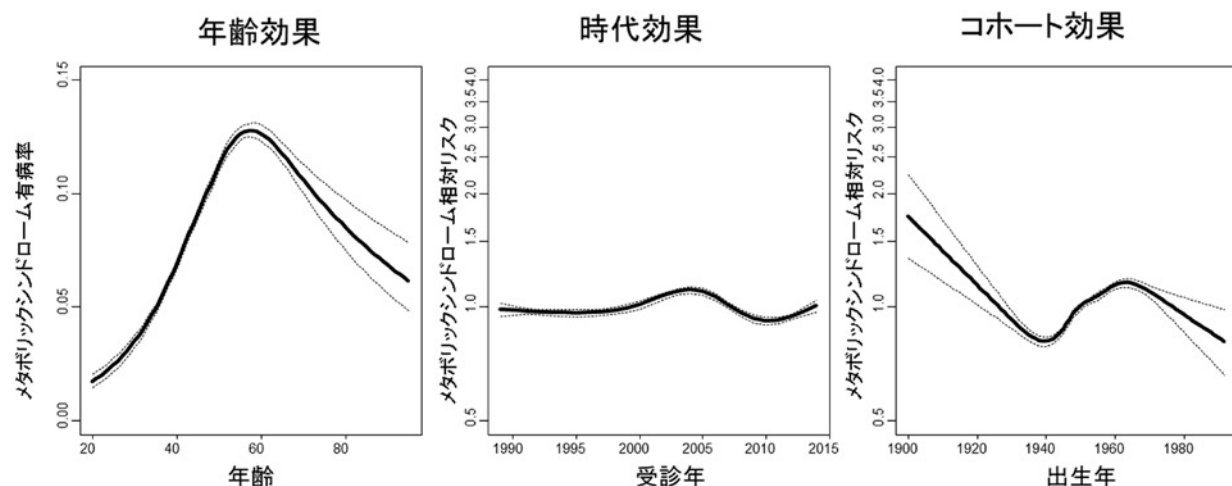


図5. メタボリックシンドローム有病率の時代効果、年齢効果、コホート効果（男性 1989年～2014年）

有病率は小児で5.0%、成人で12.0%であった。1980年に比べて、70ヵ国以上で肥満の有病率が2倍以上になっており、その他の国々でも肥満者の割合、メタボリックシンドロームなどの肥

満による代謝異常は増え続けている¹⁰⁾。日本人は先進国の中では肥満者の比率が低い国であるが、糖尿病や脂質異常症などの代謝異常は多い¹¹⁾。

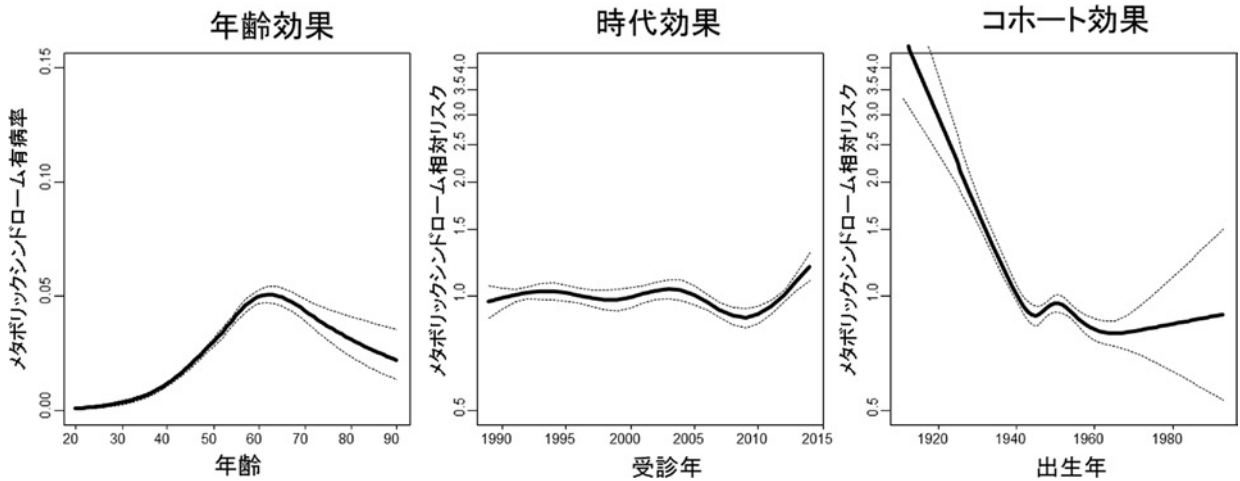


図6. メタボリックシンドローム有病率の時代効果、年齢効果、コホート効果（女性 1989年～2014年）

本研究では、1989年から2015年までの25年間の約60万件の受診結果を用いて、非肥満者の代謝異常、メタボリックシンドロームについてその有病率及びリスクの加齢効果、時代効果、コホート効果を明らかにした。非肥満者代謝性異常の年齢効果は、60歳頃までは有病率は急激に高くなっていったが、その後の変化は小さかった。時代による効果は小さく、コホート効果は1950年生まれ頃までは代謝異常のリスクは高く、その後は急激にリスクが低下していた。メタボリックシンドロームでは、非肥満者代謝性異常と同様に時代効果はほとんどなかったが、年齢効果は高齢群でむしろリスクが低くなっていること、また女性でメタボリックシンドロームの有病率が全体的に男性よりも低くなっていることが特徴であった。また、メタボリックシンドロームのリスクは出生年が1940年から1960年にかけてのコホートで特徴的に高くなっていた。戦中、戦後の食糧難の時代に生まれた人たちであり、胎生期の低栄養が成人以後の代謝異常を引き起こしている可能性がある。胎生期に低栄養となっていると、低栄養に対応したエピゲノム変化を形成し、成人してから栄養過多になると代謝異常を引き起こしやすくなると言われている^{12,13)}。

メタボリックシンドロームと非肥満者の代謝異常は、加齢変化が大きく異なっている。メタボリックシンドロームは60歳をピークに有病率は減少し、高齢者では患者数が少なくなるが、非肥満の代謝異常は、高齢になるまで有病率は

高い。今後日本の社会の高齢化が進み高齢者数が増加するにつれて非肥満の代謝異常の患者は高齢化すると思われ、こうした患者構成の変化への対応が必要である。

【結論】

非肥満者の代謝性異常の加齢効果では、有病率は60歳頃までは急激に高くなっていったが、その後の変化は小さかった。非肥満者の代謝性異常リスクの時代効果は小さく、コホート効果は1950年生まれ頃まではリスクが高く、その後は急激にリスクが低下していた。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「非肥満者に対する保健指導方法の開発に関する研究（H27-循環器等-一般-008）」として実施した。

【文献】

- 1) Kabeya Y, Masayuki Kato M, Isogawa A, et al: Descriptive Epidemiology of Diabetes Prevalence and HbA1c Distributions Based on a Self-Reported Questionnaire and a Health Checkup in the JPHC Diabetes Study. J Epidemiol. 2014; 24(6): 460-468.
- 2) 厚生労働省：特定健診・特定保健指導について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000161103.html> (2018年11月4日確認).

-
- 3) 日本肥満学会：メタボリックシンドローム. 肥満症診療ガイドライン2016. ライフサイエンス出版、東京、p 71-77, 2016.
 - 4) Holford TR: The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics* 39; 311-324, 1983.
 - 5) 大野ゆう子、清水佐知子、三輪のり子：保健医療データと統計数理：APC モデルについて. *CICSJ Bulletin* 24; 127-131, 2006.
 - 6) R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org> (2018年11月4日確認).
 - 7) The R Stats Package. Available at: <https://stat.ethz.ch/R-manual/R-devel/library/stats/html/00Index.html> (2018年11月4日確認).
 - 8) Carstensen B, Plummer M, Laara E, et al: Package 'Epi' Version 2.32. at: <https://cran.r-project.org/web/packages/Epi/Epi.pdf> (2018年11月4日確認).
 - 9) 厚生労働省：研究に関する指針について <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html> (2018年11月4日確認).
 - 10) Iwao N, Iwao S, Muller DC, Koda M, Ando F, Shimokata H, Kobayashi F, Andres R: Differences in the relationship between lipid CHD risk factors and body composition in Caucasians and Japanese. *Int J Obes* 29; 228-235, 2005.
 - 11) GBD 2015 Obesity Collaborators: Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 377: 13-27, 2017.
 - 12) Osmond C, Barker DJ, Winter PD, et al: Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 307; 1519-1524, 1993.
 - 13) Swanson JM, Entringer S, Buss C, et al: Developmental origins of health and disease: environmental exposures. *Semin Reprod Med* 27; 391-402, 2009.

Abstract

Longitudinal changes in non-obesity with metabolic abnormalities by aging, period, and cohort effects – a large-scale health checkup cohort study

Hiroshi Shimokata¹⁾

Purpose: Non-obesity with metabolic abnormalities as hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension is called metabolically obese normal weight (MONW). Aim of this study is to clarify the aging, period, and cohort effects of the MONW.

Methods: Subjects were 99,051 men and 61,099 females who visited a medical examination agency in Nagoya during 25 years from 1989 to 2014. The MONW was defined as non-obesity BMI less than 25 and waist circumference less than reference value with at least two metabolic abnormality of dyslipidemia, hyperlipidemia, and hypertension.

Results: The prevalence of MONW increased rapidly from age 20 years to 60 years and gradually increased after the age 60 years. The changes in risk of MONW by period effects were small. As for the cohort effects, the risk of MONW was high in the group whose birth year was earlier than 1950, but change in the risk of MONW by birth year was small. After 1950, the risk drastically fell as the birth year became later.

Conclusion: The period effects in the prevalence of MONW were small. The prevalence rapidly increased until about 60 years old, and kept high until older. As the aging of Japanese society progresses, the age of patients with MONW is estimated to be getting higher. Appropriate response to changes in the age structure of patients is necessary.

Keywords: Metabolic syndrome, Non-obese, Metabolic abnormality, Aging, Period effects, Cohort effects y

1) Graduate School of Nutrition sciences, Nagoya University of Arts and Sciences