

Metabolic syndrome(代謝性症候群)と身体活動・体力及び心理的特性との関連性

長野, 真弓
九州大学大学院人間環境学府行動システム専攻

熊谷, 秋三
九州大学健康科学センター

<https://doi.org/10.15017/3511>

出版情報：健康科学. 26, pp.9-20, 2004-03-25. 九州大学健康科学センター
バージョン：
権利関係：

— 総 説 —

Metabolic syndrome (代謝性症候群) と 身体活動・体力及び心理的特性との関連性

長野真弓¹⁾ 熊谷秋三^{2)*}

Relationship of Metabolic Syndrome to Physical Activity,
Cardiorespiratory Fitness and Psychological Distress

Mayumi NAGANO¹⁾ and Shuzo KUMAGAI^{2)*}

Abstract

Metabolic syndrome has been defined as a clustering of such metabolic abnormalities as glucose intolerance, dyslipidemia, hypertension and abdominal obesity. Two different criteria for metabolic syndrome have been proposed by the World Health Organization (WHO; 1999) and National Cholesterol Education Program (NCEP; 2001). In addition, some prospective cohort studies have shown that people who have metabolic syndrome have a higher incidence of coronary heart disease, coronary vascular disease, and all-cause mortality than people without metabolic syndrome. As a result, both behavior-related factors and psychological factors are thus considered to be related to metabolic syndrome. In this review, we present several types of epidemiological evidence focusing especially on the relationships among physical activity, cardiorespiratory fitness and psychological distress in regard to metabolic syndrome. A few epidemiological studies have reported a significant relationship between physical activity and psychological distress regarding the prevalence and/or incidence of metabolic syndrome. Metabolic syndrome may therefore be an independent predictor for lifestyle-related diseases that are influenced by behavioral, psychological, and pathophysiological factors. However, the number of studies on the above problems is still insufficient. In particular, it is important for future studies to consider such methodological problems as the lack of directly measured physical fitness and visceral fat accumulation. In addition, interventional studies should be conducted to assess what effects an improvement in behavioral or psychological factors may have on the development of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, physical activity, cardiorespiratory fitness, psychological distress

(Journal of Health Science, Kyushu University, 26: 9-20, 2004)

1. はじめに

厚生労働省の健康施策である健康日本21¹⁾には、冠

動脈疾患や脳血管疾患といった我が国における死亡の
上位を占める生活習慣病の危険因子とされる糖尿病、
高血圧などの予防、進展阻止に関する項目が列挙され、

1) 九州大学大学院人間環境学府行動システム専攻 Graduate School of Human-Environment Studies, Kyushu University

2) 九州大学健康科学センター Institute of Health Science, Kyushu University

* 連絡先: 九州大学健康科学センター 〒816-8580 福岡県春日市春日公園6-1 Tel/fax: 092-583-7853

Correspondence to: Institute of Health Science, Kyushu University, Kasuga-koen 6-1, Kasuga, Fukuoka, 816-8580, Japan
Tel/fax: +81-92-583-7853 E-mail shuzo@ihs.kyushu-u.ac.jp

施行後10年間で達成しうる具体的な目標設定が織り込まれている。その目的は、とりもなおさず危険因子を早期に同定し、生活習慣（健康行動）因子（食行動、運動行動、喫煙行動、飲酒行動など）を是正する狙いがある。しかしながら、同じく生活習慣病の危険因子として列挙されている心理的ストレスに関しては、自殺や不登校の低減といったメンタルヘルス改善への目標は盛り込まれているものの、それを改善するための具体的な方策に乏しい。また、他の生活習慣病の危険因子と心理的ストレスの関与を示す記述も見られないのは、科学的根拠（エビデンス）が未だ不足しているからに他ならない。

ところで、臨床の場では、一般的に軽度の脂質代謝障害、高血圧、糖尿病を併せ持つ症例が観察されており、これらが同一個体に集積する場合は、そうではない場合に比べ冠動脈疾患の危険度を著しく増加させることが報告されている²⁾。このように危険因子が集積した状態は代謝性症候群（Metabolic syndrome）³⁾⁴⁾、またはマルチプルリスクファクター症候群⁵⁾と呼ばれ、生活習慣病発症との強い関連性が示唆されている。また、行動要因としての食生活や身体活動（体力）についても、生活習慣病の有病率、死亡率、およびその危険因子との因果関係が大規模コホートを用いた前向き研究で実証されつつある⁶⁻¹¹⁾。

一方、生活習慣病の基盤となる Metabolic syndrome と身体活動および体力との関連性は若干報告されるようになってきているものの、未だその研究数は不足している¹²⁾¹³⁾。さらに、Metabolic syndrome と心理学的特性の悪化（psychological distress）については、両者の因果関係を報告した疫学研究¹⁴⁾が注目を集めているものの、研究方法論の標準化や評価指標の限界などから活発な研究は行われていない。そこで本総説では、Metabolic syndrome の概念や素因など、現時点で明らかになっている基本的な知見について述べた後、Metabolic syndrome およびそれを構成する危険因子と、身体活動・体力、心理学的特性との関連性に焦点をあてた最近の疫学研究の成果を要約し、今後の課題を展望したい。

2. Metabolic syndrome とは

1) Metabolic syndrome の概念

Metabolic syndrome とは、心血管系危険因子、つまり耐糖能異常、腹部型肥満、脂質代謝障害、高血圧が同一個体に集積した状態をいう。この概念は比較的

新しく、1999年に WHO（世界保健機構）⁴⁾、また2001年にアメリカの National Cholesterol Education Program (NECP) における第三次成人管理基準 (Adults Treatment Panel III: ATP III)³⁾ において提案されたものである。双方の具体的な基準は若干異なるものの、概ね類似した危険因子が採用されている（表1参照）。大きな違いは、WHO 基準ではインスリン抵抗性および高インスリン血症を基盤とした病態発症プロセスを考慮しているが、NCEP では代謝性症候群の構成要因の一つとして、それを位置づけている点にある。

表1 Metabolic syndrome の診断基準

NCEP (USA, 2001)	WHO (1999)
以下の3項目を合併	高インスリン血症 or 空腹時血糖>110mg/dl
● 空腹時血糖>110mg/dl	+
● 腹部型肥満	以下の2項目を合併
Waist girth>102cm(男性)	● 腹部型肥満
Waist girth>88cm(女性)	WHR>0.90 or BMI>30
● 中性脂肪>150mg/dl	Waist girth>94cm
● HDL-c<40mg/dl	● 脂質代謝障害
● 血圧>135/85mmHg or 薬物	中性脂肪>150mg/dl or HDL-c<40mg/dl
	● 高血圧
	血圧>140/90mmHg or 薬物

このような概念が提唱される発端となったのは、1988年の Reaven¹⁵⁾ による研究であった。Reaven は、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高インスリン血症、高中性脂肪血症、低高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール血症、高血圧が同一個体に集積する傾向があることを報告し、このような病態を「Syndrome X」と命名した。続いて1989年に Kaplan¹⁶⁾ は、上半身肥満、耐糖能異常、高中性脂肪血症、高血圧の合併を「死の四重奏；Deadly Quartet」と呼んだ。さらに、DeFronzo ら¹⁷⁾ は、危険因子が集積する病態ではインスリン抵抗性が共通の基盤であることを示し、「インスリン抵抗性症候群；Syndrome of Insulin Resistance」を提唱した。また本邦にあっては、大阪大学の研究グループが内臓脂肪蓄積を基盤として生じる糖尿病、高脂血症、高血圧を併せ持つ病態を「内臓脂肪症候群；Visceral Fat Syndrome」と呼んだ¹⁸⁾。現在では、これらを総称して「マルチプルリスクファクター症候群；Multiple Risk Factor Syndrome」⁵⁾ あるいは「代謝性症候群；Metabolic syndrome」³⁾⁴⁾ と呼んでいるが、本総説では Metabolic syndrome という名称を用いることとした。

これまでに、Metabolic syndrome 発現に対するイ

ンスリン抵抗性とその代償作用としての高インスリン血症の関与がコホート研究¹⁹⁾や症例対照研究²⁰⁾によって明らかにされており、インスリン抵抗性を基盤にもつ2型糖尿病は、Metabolic syndromeの中核的病態と位置づけられている²¹⁾。

2) Metabolic syndrome に関する臨床疫学

Metabolic syndrome と心血管疾患発症の関連性は、長期間の大規模コホート研究²²⁾によって明らかにされている。この研究では、肥満、糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、喫煙を危険因子として、25-75歳の男女12,932名を18年間追跡し、危険因子の保有数ごとに冠動脈疾患による死亡、脳卒中による死亡、全死亡の相対危険度が算出されている。その結果、危険因子を全く保有しない者を基準とした時、危険因子が1個増える毎に冠動脈疾患による死亡の相対危険度はそれぞれ1.6 (95%信頼区間: 1.4-1.9)、2.2 (1.9-2.6)、3.1 (2.6-3.6)、5.0 (3.9-6.4) と増加することが観察された。脳卒中による死亡と全死亡の相対危険度においても、同様の傾向が認められた。さらに、35-57歳の男性347,978名を12年間追跡したアメリカの大規模コホート研究²³⁾では、危険因子の保有数が多いものほど心血管疾患による死亡率は高まり、その傾向は健常者に比べて糖尿病患者でより顕著であったことが報告されている。

Fordら²⁴⁾による、NCEP基準を用いたアメリカ人を対象とした横断研究の成績では、Metabolic syndromeの発現率は23.7%にもものほり、アメリカ人のMetabolic syndrome保有者数は4700万人に及ぶことを報告した。ちなみに、中国北京におけるMetabolic syndromeの出現率は19%²⁵⁾程度であり、著者(S.K.)が2003年9月に出席した第13回 International Symposium on Atherosclerosis Satellite Meeting (香港)²⁶⁾では、アジア諸国のMetabolic syndrome出現率は20-30%の範囲であることが報告されていた。本邦にあっては、男性住民762名を対象にMetabolic syndrome発現率を解析した竹内ら²⁷⁾の報告がある。Metabolic syndromeはNECP基準によって評価されたが、腹部脂肪蓄積型肥満の間接指標である腹囲は、日本肥満学会が規定している肥満症の判定基準値(腹囲88cm)を採用している。その結果、Metabolic syndromeの発現率は24.4%と、欧米と同水準であったことから、わが国におけるMetabolic syndromeのコントロールの必要性を指摘している。

Lakkaら²⁾、フィンランド人男性(42-60歳; n=

1209)を対象とした調査で、WHOとNCEP双方の基準によるMetabolic syndrome保有者の心血管系疾患発症および全死亡発生の危険度に関して、ベースラインで糖尿病および心血管系疾患を有さない集団を11年間にわたり前向きに追跡した。その結果、冠動脈性心疾患(CHD)、心血管系疾患(CVD)および全死亡率の相対危険度(カッコ内数値)は、WHO基準でCVD(2.6-3.0)、CHD(2.9-3.3)、全死亡(1.9-2.1)であり、NCEP基準ではCHD(2.9-4.2)、CVDおよび全死亡率はWHO基準に比べやや低かった。このようにMetabolic syndrome保有者は、ベースラインで糖尿病およびCVDでない対象者の心血管系疾患、および全死亡を増加させることを報告している。

3. Metabolic syndrome と行動・心理的特性

Metabolic syndromeの素因としては、行動要因である身体活動(その結果としての体力)、食生活、飲酒、喫煙などに加え、心理学的要因である怒り、抑うつ、敵意、一般ストレス度などが挙げられる。特にストレスは、不快ストレス(distress)と快ストレス(eustress)に区分されるが、Metabolic syndromeの発現には不快ストレスが関与している。一般的に、過食、運動不足、喫煙、過度な飲酒などの歪んだ日常生活習慣の背景には長期に及ぶ不快ストレス、つまり不安や緊張、隣人間のコミュニケーション不良といった心理社会的問題があることが少なくない。このように、ストレス社会といわれる現代社会においては、不快ストレスが生活習慣病の発症を促進させる重要な因子として今後さらに注目されることになるであろう。

その根拠として、Bjorntorp²⁸⁾はストレスを介した神経内分泌系の障害(視床下部-下垂体-副腎軸の攪乱および性腺系の抑制)が、内臓脂肪蓄積や糖・脂質代謝異常の発現、ひいてはインスリン抵抗性に基づくMetabolic syndromeの発現に関与するという仮説を提唱している(図1)。この仮説では、Henryによるストレス認知に伴うコーピング(対処)パターンと内分泌反応に基づき、ストレス刺激に対する内臓脂肪蓄積への神経内分泌的障害の関与が指摘されており、それらの概念は「Hypothalamic arousal syndrome」と呼称されている。同様に、Kitabchiらは²⁹⁾、視床下部の攪乱によって誘発される女性における内臓脂肪蓄積型肥満が、インスリン抵抗性を引き起こして2型糖尿病の発現をもたらす背景として、高アンドロジェン血症および高コレステロール血症の関与を指摘した。内

臓脂肪蓄積の増加は、門脈循環中の遊離脂肪酸濃度の増加をもたらし、肝臓でのインスリンリアランスを低下させ高インスリン血症を誘発する⁶⁾。加えて、筋肉など末梢でのインスリン作用の低下も相まって、インスリン抵抗性の増大に関与していると考えられる。このような疾病発症モデルは、臨床研究のみならず、行動理論に基づく治療および健康指導内容の検討に際して重要な要素となる。これらのことから Metabolic syndrome は、単なる危険因子の集積ということではなく、それに至るまでの行動要因、心理社会的要因、病態生理的要因の悪化を包括した有用性の高い生活習慣病の予測因子となることが期待され、今後は生活習慣病の行動要因、心理社会的要因、病態生理的要因と Metabolic syndrome の関連性についての研究はさらに進むものと考えられる。

しかしながら現時点では、Metabolic syndrome それ自体が比較的新しい概念であること、また多くのサンプル数を必要とする疫学研究では血液データの収集が困難であることから、Metabolic syndrome と生活習慣病の素因との関連性について、若干の横断研究はあるものの、前向きコホート研究の報告は極めて少ない。特に、行動要因に含まれる身体活動及びその結果としての体力、そして distress の表現型であるうつ・不安などに代表される心理的要因については、近年の研究で両者間の因果関係が明らかになりつつあり³⁰⁾、これらが更に Metabolic syndrome に対しどのよう

な関わりを持つのかについては予防医学的見地から研究する意義が大きいと考えられ、筆者らが強く興味をひかれる点でもある。したがってここでは、特に身体活動及びその直接的な指標である体力と心理的要因に焦点をあて、Metabolic syndrome との関連性について先行研究を紹介したい。

1) Metabolic syndrome 及びそれを構成する危険因子と身体活動・体力

1999年の Whaley らによる横断研究³¹⁾では、Metabolic syndrome の出現率と体力（トレッドミルによる運動持続時間で評価）との関連性が大規模なサンプル（男性15534名、女性3898名）で検討された。Metabolic syndrome の基準は前述した WHO や NCEP の基準とは異なるが、ほぼ類似した基準値で収縮期血圧、中性脂肪、HDL-コレステロール、空腹時血糖、ウエスト周径を指標としている。体力レベルにより3区分されたグループにおいて、年齢で調整された Metabolic syndrome 出現のオッズ比は、低体力群が中体力群に比べ男性で3.0（95%信頼区間：2.7-3.4）女性で2.7（95%信頼区間：2.1-3.5）と有意に高く、同様に高体力群と比較しても、男性で10.1（95%信頼区間：9.1-11.2）女性で4.9（95%信頼区間：3.8-6.3）と有意に高かったことが報告されている。

また、2000年に Dvorak ら³²⁾は、心疾患危険因子（総コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、空腹時インスリン）への直接法で測定した体力（最大酸素摂取量； $\dot{V}O_2\max$ ）あるいは身体活動量（二重標識水法により測定）の貢献を健康な高齢男女116名（平均年齢67才）を対象として横断的に検討し、高い身体活動というよりも、むしろ高い有酸素能力の方が好ましい代謝特性に関連していたことを報告した。ただ、この研究では体力と危険因子の関連性を個別に検討しており、肥満度も BMI でのみ評価されていることから、危険因子の集積との関連性は不明のままであった。

同年に発表された Carrol ら³³⁾による横断研究でも、711名の中年労働者男性において、耐糖能異常、高脂血症、高血圧、肥満（BMI で評価）の集積と身体活動指数及び推定最大酸素摂取量との関連性を調査している。それによると、中程度あるいは高い水準の身体活動指数のグループにおける代謝異常出現のオッズ比は、座りがちなグループに比べて年齢、肥満の影響を除去しても有意に低かった。同様の傾向が中程度あるいは高い水準の $\dot{V}O_2\max$ を有するグループでも認め

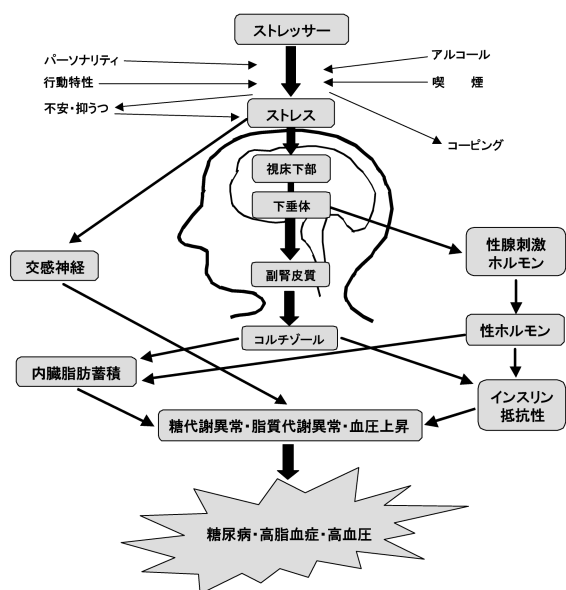


図1 Metabolic syndrome（代謝性症候群）発症へのストレスの関与に関する仮説（Bjorntorp P.,1994 を熊谷・高柳改変）

られ、身体活動レベルとその直接的指標である体力の両方が Metabolic syndrome の予測因子であることが示された。

Kullo ら³⁴⁾ も、中年男性 (48±7 歳) 360 名における体力 (トレッドミル走の持続時間で評価) と NCEP 基準に基づく Metabolic syndrome の罹患率を横断的に調べている。その結果、年齢、BMI、体力が Metabolic syndrome の有意な予測因子であったことを報告した。さらに、彼らは対象を体力レベルで 4 区分し、最も体力の高いグループに比べ、最も低いグループにおける年齢及び BMI で調整した Metabolic syndrome 出現のオッズ比が 5.67 (95% 信頼区間: 1.67–19.33) であったことを報告した。

筆者らの最近の横断研究³⁵⁾でも、個々の危険因子別にはあるが、新規に診断された未治療・未介入の耐糖能異常者 200 名 (境界型 48 名, 2 型糖尿病 152 名) を対象に、内臓脂肪面積とは独立した体力 ($\dot{V}O_2\max$) と危険因子の異常値出現との関連性を検討した。その結果、体力レベルで 3 区分したグループのうち、中体力群と高体力群における高インスリン血症出現のオッズ比は、年齢と内臓脂肪面積で調整してもそれぞれ 0.35 (95% 信頼区間: 0.16–0.78), 0.40 (95% 信頼区間 CI: 0.16–0.98) と、低体力群に比べて有意に低かった。同様に、低 HDL コレステロール血症出現のオッズ比も、中体力群と高体力群でそれぞれ 0.35 (95% 信頼区間: 0.14–0.86), 0.19 (95% 信頼区間: 0.08–0.60) と、低体力群に比べて有意に低く、体力が代謝異常出現の独立した予測因子である可能性を支持する結果が示された。なお、WHO の基準で判定した危険因子の集積と体力との関連性については、現在引き続き検討を加えているところである。

このように、現時点までの横断研究の成績では、Metabolic syndrome 及びそれを構成する危険因子と身体活動及び体力との間には有意な関連性がありそうである。

現時点で唯一、WHO 基準によって判定された Metabolic syndrome と身体活動及び体力との関連性を調べた Laaksonen ら¹²⁾ による前向き研究では、ベースライン時に Metabolic syndrome でなかった地域抽出の対象者 612 名における余暇時間の身体活動 (質問紙で調査) と直接法による全身持久力 ($\dot{V}O_2\max$) を調査し、4 年間の追跡期間を経て Metabolic syndrome の出現率を調べている。そのうち、Metabolic syndrome と判定されたのは 107 名で、糖代謝指標、脂質代謝指標、ウエスト・ヒップ比、全身

持久力、余暇時間の身体活動すべてが Metabolic syndrome と判定されなかった群よりも有意に悪化していた。さらに、週あたり 3 時間以上、4.5METs 以上の強度の身体活動を行っていた者の Metabolic syndrome 出現のオッズ比は、BMI・喫煙・飲酒・社会経済的状态を調整しても、座りがちな者のおよそ 0.5 倍であり、その傾向は特にベースラインの代謝特性がハイリスクであった者に顕著であったという。さらに、 $\dot{V}O_2\max$ の上位 3 分の 1 の群では、最下位の群と比べて Metabolic syndrome の出現が 75% も低く、高い水準の身体活動および体力は、Metabolic syndrome 発現を予防する可能性を示唆している。

これまでの研究は全て欧米人において行われたものであるが、近年 Sawada ら⁸⁾ は 20 代から 40 代の男性労働者 4745 名を対象に、前向き研究では初めて日本人における糖尿病の発症と体力 (推定 $\dot{V}O_2\max$) との有意な関連性を報告した。 $\dot{V}O_2\max$ レベルで 4 分割したグループにおける糖尿病発症の相対危険率は、BMI・年齢・血圧・糖尿病の家族歴・飲酒・喫煙で調整しても、最も体力の低いグループに比べ最も体力の高いグループで 0.56 (95% 信頼区間: 0.37–0.84)、次に体力の高いグループで 0.63 (95% 信頼区間: 0.45–0.89) と有意に低かった。この研究では代謝指標として血圧のみしか測定していないが、糖尿病発症の基盤に Metabolic syndrome があることは早くから確認されていることから、欧米人で報告されていた Metabolic syndrome と身体活動・体力との関連性が日本人においても同様に認められる可能性を示す貴重な報告と考えられる。

さらに、白人及び黒人を対象として、NCEP 基準により判定された Metabolic syndrome へ及ぼす運動効果を検討した介入研究も最近発表されている³⁶⁾。運動は 20 週間にわたる自転車エルゴメータによる監視型の有酸素トレーニングで、頻度は週 3 回、55% $\dot{V}O_2\max$ 強度で 30 分から徐々に強度・時間を増やし、最終的には 75% $\dot{V}O_2\max$ 強度で 50 分であった。その結果、ベースラインで Metabolic syndrome と判定された者の人数が 16.9% から 11.8% まで減少し、ベースラインで Metabolic syndrome だった者の個々の危険因子も有意に改善していた。この研究ではコントロール群が設定されていないが、Metabolic syndrome が性・人種にかかわらず有酸素運動によって改善しうることを示唆している。

これらの成績から、身体活動および体力は、Metabolic syndrome あるいは個々の代謝特性に好ま

しい影響をもたらす可能性が高い。しかし、Metabolic syndromeと身体活動・体力に関する研究、特に前向きコホート研究が不足しており、更なるエビデンスの蓄積が必要であろう。

2) Metabolic syndrome と心理的ストレス

これまでの先行研究で心血管系疾患及び糖尿病の発症及びその個々の危険因子と心理的ストレスとの関連性が報告されていることから、Metabolic syndromeと心理的ストレスとの関連性は予測できる。ところが、現時点ではMetabolic syndromeと心理的ストレスとの関連性を検討した横断研究や前向きコホート研究の報告は極めて少ない。したがってここではまず、Metabolic syndromeに関連の深い疾病（心血管系疾患及び糖尿病）及びその病態と心理的ストレス（主にうつ）との関連性を検討した研究成績を中心に紹介して、Metabolic syndromeと心理的要因との因果関係の可能性について考察する。心理的要因には、厳密にはタイプA行動特性や特性不安、状態不安や気分といった概念も含まれるが、本稿では心理的要因の指標として臨床的に診断、あるいは信頼性の高い質問紙によってスクリーニングされたうつや不安、また同様の質問紙により評価された精神健康度を用いた研究に絞って考察する。なお、心理的要因に関する用語については、その論文の主旨を損なわないよう、それぞれの研究における記載どおり表すこととする。

(1) Metabolic syndrome を構成する危険因子と

うつに関する横断研究

危険因子の中でも、糖代謝とうつの関連性について検討した報告は多く、アウトカムを空腹時血糖値あるいは空腹時インスリン値というよりもむしろ、長期の血糖コントロールの指標であるヘモグロビン A1c (HbA1c)、インスリン抵抗性 (HOMA-IR)、糖尿病の罹患率や発症率で評価したものが多く、Lustmanら³⁷⁾のメタアナリシスによれば、1型および2型糖尿病患者における臨床的に診断されたうつの罹患率は25%以上であり、過去25年間のうつと血糖コントロール (HbA1cで評価したものに限定) に関する横断研究26編を解析した結果、うつを有する1型および2型糖尿病患者では、血糖コントロールが有意に悪化していたことを報告した。さらに、精神健康度の指標であるGeneral Health Questionnaire (GHQ)及びうつ尺度として広く利用されているZung Self-rating depression scaleの両方を用いて2型糖尿病患者の心理的特性を調べた横断研究では³⁸⁾、「精神健康度に問

題あり」あるいは「うつ」と診断された者の頻度は糖尿病群 (GHQ: 40%; Zung: 11%) と性・年齢でマッチした対照群 (GHQ: 36%; Zung: 7%) の間で有意差が認められなかったものの、両スコアの平均値は対象群よりも糖尿病群が有意に高かった。この事実は糖尿病群の方により深刻な心理的特性の悪化を呈する者が多い可能性を示唆している。また、同報告では、カットオフポイントにより2区分された糖尿病患者の空腹時血糖及びインスリン値、血糖コントロール (HbA1c)、脂質代謝指標、運動習慣には有意差が認められていないが、内臓脂肪蓄積の指標であるウエスト・ヒップ比 (WHR) や神経障害を有する割合、尿中アルブミン値は精神健康度の低い群において有意に高かった。加えて、うつを有する糖尿病患者はそうでない患者よりも血糖のセルフモニタリングを行っていた割合が有意に低かった。彼ら³⁹⁾は以前、コントロールがうまくいっていない糖尿病患者は自己効力感の低さに加え、治療に対する動機の高さや主治医との関係が希薄であることを報告している。Joyntら⁴⁰⁾による心血管系疾患とうつに関する総説でも、うつを有する患者は治療へのコンプライアンス不良を起こしやすいという数多くの成績がまとめられ、他にも、治療に抵抗性のあるうつ患者の血清トリグリセライド値が治療に抵抗性のないうつ患者よりも有意に高かったとの報告もなされている⁴¹⁾。先に紹介したViinamakiらの結果とは若干異なるが、大規模なサンプルを用いたNicholsらの横断研究では⁴²⁾、うつの罹患率は糖尿病と診断された群 (n=16180) が性及び年齢をマッチした対照群 (n=16180) よりも有意に高かったことが報告されている (17.9 vs. 11.2%; P<0.001)。このように、うつがもたらす治療への積極性や健康行動の障害が、代謝コントロールを悪化させる可能性も否定できない。

一方、Garyらの横断研究では⁴³⁾、アフリカン-アメリカンの2型糖尿病患者183名を対象としてCenter for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)を用いて調べたうつと糖・脂質代謝指標との関連性を検討した。それによると、高めのカットオフポイントを設定しても糖尿病患者におけるうつの罹患率は30%であった。また、CES-Dスコアで4分割されたグループのうち、最もスコアの高いグループは、最も低いグループより総コレステロール、トリグリセライドレベルが有意に高かった。残念ながら、この研究では対照群が設定されておらず、カットオフポイントを基準に2区分した群で代謝指標や肥満度、血糖コント

ロール、健康行動を比較したデータも示されていない。

(2) Metabolic syndrome を構成する危険因子とうつに関する前向き研究

中高年の対象において糖尿病および心血管系疾患発症と心理的特性の悪化との関連性を検討し、かつ個々の危険因子の報告もある前向き研究は、1990年代後半から現在まで筆者らが調査した範囲では7編ある(表2参照)⁴⁴⁻⁵⁰。これらの研究成績から判断して、心理的特性の悪化と心血管系疾患の発症との間には一般的な交絡因子を調整しても概ね有意な関連性があるということである。しかし、ほとんどが大規模な地域ベースのコホートであること、また全ての研究報告のベースライン調査後に Metabolic syndrome という概念が発表された経緯もあり、腹部型肥満、糖・脂質代謝指標、血圧といった Metabolic syndrome を構成する危険因子を全て検討した報告は皆無であった。しかも、心血管系疾患発症と負の関連性のある身体活動を調整した報告はわずか2編のみであった。このように、糖尿病や心血管系疾患の危険因子に関する前向き研究は、未だ不十分と言わざるを得ない。今後は、Metabolic syndrome という概念が設定されたことで、心理的特性の悪化との関連性についてある程度統一した条件のもとで行われた研究成果が期待できると思われる。

(3) Metabolic syndrome と心理的悪化との関連性に関する疫学研究

Metabolic syndrome と心理的悪化との関連性を検討した疫学研究は横断研究、前向き研究を問わず極めて少なく、筆者らの知り得る範囲では2編あるのみである。McCaffery ら⁵¹の横断研究では、CES-D により調査したうつ症状と安静時血圧、BMI、WHR、中性脂肪、血糖といった危険因子との関連性を、遺伝的な要因をコントロールするため173組の一卵性および二卵生双生児の男性(平均年齢63歳)において検討している。その結果、うつは Metabolic syndrome を構成する危険因子(平均動脈圧、BMI、WHR、中性脂肪、血糖)とわずかではあるが有意に関連していた。また、収縮期血圧と拡張期血圧もうつと関連する傾向にあった。さらに、それらの関連性は遺伝によるものではなく一部が環境要因(非遺伝的要因)に起因していることが示された。しかし、この研究では、危険因子とうつの両方に関連する身体活動という重要な要素が含まれていない。また、対象者の平均年齢が63歳で、CVD を罹患する危険性が高い時期であること、対象者が男性のみであることから、現時点では、女性あるいはより若い世代でも同様の結果が得られるとは

言い難い。加えて対象者の約20%が降圧剤を服用しており、抗うつ剤服用の調査も行われていないため、結果の解釈には慎重を要すると言わざるを得ない。

一方、Raikkonen らによる前向き研究では⁴⁴、心理的悪化は Metabolic syndrome の予測因子か、あるいは Metabolic syndrome は心理的悪化の予測因子かという仮説設定を検証すべく、閉経前・閉経中・閉経後女性425名のコホートを設定し、7.4年間にわたって両者の関連性が検討された。この際、Metabolic syndrome の判定は、空腹時血糖>110mg/dl、中性脂肪>150mg/dl、腹囲>88cm、収縮期血圧>135 & 拡張期血圧>85mmHg のうち、危険因子が3個以上集積している場合と定義した。また、心理的特性としては、うつ、不安、緊張、最近のストレス、怒りを妥当性、信頼性の高い質問紙法で調査した。その結果、ベースラインでのうつ、緊張、怒り高値群は、Metabolic syndrome が増加し、一方ベースラインでの Metabolic syndrome 保有者群には、怒りと不安といった心理的特性の悪化を認めた。これらの成績から、心理的悪化を抑制することは、女性の Metabolic syndrome 発現を予防する可能性が指摘された。

以上をまとめると、証拠が十分ではないものの、現在までの疫学研究の成績から判断して、Metabolic syndrome を構成する危険因子と心理的特性の悪化との間には関連性がある可能性が高いと考えられる。しかし、両者の関連性が他の因子とは独立したものなのか、あるいは両者の間に介在する他の要因の影響を受けているのかについては、これからさらに検討していく必要がある。また、WHO や NCEP 基準に則った Metabolic syndrome と心理的特性の悪化との関連性については、ごく最近になって基準が設けられたこともあり、エビデンスは特に不足している。現時点で両者の因果関係を示唆する報告は1編しかないため、今後のエビデンスの蓄積を待って結論すべきであろう。

4. 要約と今後の課題

本稿では、近年 WHO 及び NCEP により発表された代謝異常の集積、つまり Metabolic syndrome の判定基準とそれに至るまでの経緯、及びその臨床疫学的知見について解説した。さらに、Metabolic syndrome あるいはその構成要素と身体活動・体力、心理的特性の悪化についての報告を紹介した。Metabolic syndrome と身体活動・体力については、研究数は少ないながらも関連性はありそうである。心理的特性の

表2 心血管疾患発症と心理的特性の悪化との関連性を検討した前向き研究の要約

Source	Published year	No. of subjects	Sampling	Sex	Age	Race	Psychological index	Scale	Follow-up years	Outcome	Metabolic and morphological index	Physical activity-related index	Adjusted factors	Association
Jonas et al ⁽⁴⁴⁾	1997	2992	Community-based	Both	25-64	White and Black	Anxiety and depression	GWB-A and GWB-D ^a	7-16	Self-reported hypertension and treated hypertension	BMI, BP ^b	No	Age, sex, race, education, smoking, alcohol, BMI, DBP ^c , SBP ^d , history of diabetes, stroke, CHD ^e	Yes
Jonas et al ⁽⁴⁵⁾	2000	3310	Community-based	Both	25-64	White and Black	Anxiety and depression	GWB-A and GWB-D	2	Self-reported hypertension, treated hypertension, incident hypertension	BMI, BP	No	Age, sex, race, education, smoking, alcohol, SBP, DBP, BMI, change in BMI	Yes
Jonas et al ⁽⁴⁶⁾	2000	6095	Community-based	Both	25-74	White and Black	Depression	GWB-D	16-22	Diagnosis of stroke	BMI, SBP, serum cholesterol	Yes	Age, sex, race, education, smoking, alcohol, SBP, BMI, nonrecreational physical activity, serum cholesterol, history of diabetes, history of heart disease	Yes
Ariyo et al ⁽⁴⁷⁾	2000	4493	Community-based	Both	≥65	White and others	Depression	CES-D ^f	6	Diagnosis of CHD and mortality	BMI, TC ^g , LDL ^h , HDL ⁱ , TG ^j , factor VII, fibrinogen, platelets	Yes	Age, race, sex, education, diabetes, hypertension, smoking, physical activity, TC, physical inactivity, marital status, alcohol, time-dependent covariates for congestive heart failure and angina	Yes in both outcome and HDL
Ohira et al ⁽⁴⁸⁾	2001	901	Community-based (rural)	Both	40-78	Asian	Depression	Zung Self-Rating Depression Scale	10.3	Diagnosis of stroke by 6 overlapping method	BMI, SBP, DBP, serum cholesterol, diabetes	No	Age, sex	Yes (specifically in ischemic stroke)
May et al ⁽⁴⁹⁾	2002	2201	Community-based	Men	45-59	White	Psychological distress	GHQ-30 ^k	14	Fatal and non-fatal stroke	BMI, SBP, diabetes	No	Age, BMI, SBP, smoking, alcohol, social class, marital status/age, chronic disease	Yes in fatal stroke
Clouse et al ⁽⁵⁰⁾	2003	76	Clinical-based (inpatient)	Women	mean 41.3 ± 15.7	White, African-American, Asian	Depression	by psychiatric interview	mean 6.1 ± 4.9	Diagnosis of CHD	BMI, HbA1c ^l , hypertension, hyperlipidemia	No	Age	Yes

a: GWB-A = General Well-Being Schedule, Relaxed vs. Anxious scale; GWB-D = General Well-Being Schedule, Cheerful vs. Depressed scale

b: Blood pressure, c: Diastolic blood pressure, d: Systolic blood pressure, e: Coronary heart disease, f: Depression scale of the center for epidemiological studies

g: Total cholesterol, h: Low-density-lipoprotein cholesterol, i: High-density-lipoprotein cholesterol, j: Triglyceride, k: General Health Questionnaire 30-items version

l: Hemoglobin A1c

悪化については、Metabolic syndrome を構成する個々の危険因子や心血管系疾患及び糖尿病の発症との関連性を示唆する報告は若干あるものの、WHO や NCEP の基準によって判定された Metabolic syndrome との関連性を認めた報告は極めて少なく、さらなる検討の必要性が示唆された。

今後は、Metabolic syndrome と身体活動・体力および心理的特性の悪化との関連性を検討する前向き研究と、Metabolic syndrome の改善要因としての身体活動・体力や心理的特性に関する介入研究の必要性が示唆された。また方法論的な課題としては、多くの疫学研究がそうであるように、身体活動の指標を自己申告に頼っていたり、肥満度の指標も BMI やウエスト・ヒップ比など間接的な指標を用いたりしているものが大半であるため、実測した体力や内臓脂肪面積など、直接的な指標を用いて検討することも必要と考えられる。現在、筆者らは軽症 2 型糖尿病患者を対象に糖・脂質代謝、CT スキャンによる内臓脂肪面積、身体活動レベル、全身持久力、心理的特性のデータを収集しており、既に個々の危険因子における異常値出現と内臓脂肪とは独立した体力との関連性について報告している³⁵⁾。今後はさらに WHO や NCEP 基準に基づいた Metabolic syndrome と体力、心理的特性の悪化との関連性について検討していく予定である。

謝 辞

本論文は、平成14年度九州大学研究教育プログラム・拠点形成プロジェクトおよび平成13-15年度福岡県津屋崎町受託研究費からの研究助成によって行われた。

引用文献

- 1) 厚生省 (総論) 21世紀における国民健康づくり運動 (健康日本21) について (2002). 健康日本21企画検討会, 健康日本21計画策定検討会報告書, pp.1-32.
- 2) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT (2002): The Metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 288: 2709-2716.
- 3) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001): Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285: 2486-2497.
- 4) Alberti KG, Zimmet PZ (1999): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus, and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 16: 442-443.
- 5) Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, Funahashi T, Yamashita S, Hisamichi S, Kita T, Yamamura T, Matsuzawa Y; Group of the Research for the Association between Host Origin and Atherosclerotic Diseases under the Preventive Measure for Work-related Diseases of the Japanese Labor Ministry. (2001): Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employee: a case control study. *Jpn Circ J*, 65: 11-17.
- 6) Kampert JB, Blair SN, Barlow CE, Kohl HW 3rd (1996): Physical activity, physical fitness, and all-cause and cancer mortality: a prospective study of men and women. *Ann Epidemiol*, 6: 452-457.
- 7) Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB (1993): The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med*, 328: 538-545.
- 8) Sawada S, Muto T, Tanaka H, Lee I-M, Paffenbarger RS, Shindo M, Blair SN (2003): Cardiorespiratory fitness and cancer mortality in Japanese men: A prospective study. *Med Sci Sports Exerc*, 35: 1546-1550.
- 9) Sawada S, Matsuzaki K, Lee I-M, Blair SN, Muto T (2003): Cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes: Prospective study of Japanese men. *Diabetes Care*, 26: 2918-2922.
- 10) Okada K, Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Endo G, Jujii S (2000): Leisure-time physical activity at weekends and the risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese men: the Osaka

- Health Survey. *Diabet Med*, 17: 53-58.
- 11) Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA (1995): Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*, 273: 1093-1098.
 - 12) Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA (2002): Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the Metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 25: 1612-1618.
 - 13) Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, Bouchard C (2003): Targeting the Metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE family study. *Med Sci Sports Exerc*, 35: 1703-1709.
 - 14) Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH (2002): The relationship between psychological risk attributes and the Metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism*, 51: 1573-1577.
 - 15) Reaven GM (1988): Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37: 1595-1607.
 - 16) Kaplan NM (1989): The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 149: 1514-1520.
 - 17) DeFronzo RA, Ferrannini E (1991): Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14: 173-194.
 - 18) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S (1987): Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, 36: 54-59.
 - 19) Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP (1992): Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 41: 715-722.
 - 20) Mykkanen L, Haffner SM, Ronnema T, Bergman RN, Laakso, M (1997): Low insulin sensitivity is associated with clustering of cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol*, 146: 315-321.
 - 21) Alberti KG, Zimmet PZ (1998): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15: 539-553.
 - 22) Yusuf HR, Giles WH, Croft JB, Anda RF, Casper ML (1998): Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med*, 27: 1-9.
 - 23) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D (1993): Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 16: 434-444.
 - 24) Ford ES, Giles WH, Dietz WH (2002): Prevalence of Metabolic syndrome among US adults: Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287: 356-359.
 - 25) Yao M, Lichtenstein AH, Roberts SB, Ma G, Gao S, Tucker KL, McCrory MA (2003): Relative influence of diet and physical activity on cardiovascular risk factors in urban Chinese adults. *Int J Obesity*, 27: 920-932.
 - 26) 5th Hong Kong Diabetes and Cardiovascular Risk Factors and 13th International Symposium on Atherosclerosis Satellite Meeting, Hong Kong (2003): Programme and Abstract Book, pp.4-25.
 - 27) 竹内宏, 齊藤重幸, 高木覚, 大西浩文, 大畑純一, 磯部健, 藤原禎, 赤坂憲, 島本和明 (2003): 日本人男性における Metabolic syndrome とインスリン抵抗性の検討—端野・壮瞥研究—. *糖尿病*, 46: 739-744.
 - 28) Bjorntorp P (1995): Neuroendocrine abnormality in human obesity. *Metabolism*, 44: 38-41.
 - 29) Kitabchi AE, and Buffington CK (1994): Body fat distribution, hyperandrogenicity, and health risks. *Seminar Reproductive Endocrinol*, 12: 6-14.
 - 30) 熊谷秋三, 長野真弓, 畑山知子 (2003): 身体活

- 動と心理的健康・メンタルヘルスとの関連性に関する疫学. 健康科学, 25: 11-20.
- 31) Whaley MH, Kampert JB, Kohl HW 3rd, Blair SN (1999): Physical fitness and clustering of risk factors associated with the Metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc*, 31: 287-293.
 - 32) Dvorak RV, Tchernof A, Starling RD, Ades PA, DiPietro L, Poehlman ET (2000): Respiratory fitness, free living physical activity, and cardiovascular disease risk in older individuals: a doubly labeled water study. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 957-63.
 - 33) Carroll S, Cooke CB, Butterly RJ (2000): Metabolic clustering, physical activity and fitness in nonsmoking, middle-aged men. *Med Sci Sports Exerc*, 32: 2079-2086.
 - 34) Kullo IJ, Hensrud DD, Allison TG (2002): Relation of low cardiorespiratory fitness to the Metabolic syndrome in middle-aged men. *Am J Cardiol*, 90: 795-797.
 - 35) Nagano M, Kai Y, Zou B, Hatayama T, Suwa M, Sasaki H, Kumagai S: The contribution of cardiorespiratory fitness and visceral fat to the risk factors in the Japanese patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, (in print).
 - 36) Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, Bouchard C (2003): Targeting the Metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc*, 35: 1703-1709.
 - 37) Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE (2000): Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*, 23: 934-942.
 - 38) Viinamaki H, Niskanen L, Uusitupa M (1995): Mental well-being in people with non-insulin-dependent diabetes. *Acta Psychiatr Scand*, 92: 392-397.
 - 39) Viinamaki H, Niskanen L, Korhonen T, Tahka V (1993): The patient-doctor relationship and metabolic control in patients with Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Int J Psychiatry Med*, 23: 265-274.
 - 40) Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM (2003): Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*, 54: 248-261.
 - 41) Papakostas GI, Petersen T, Sonawalla SB, Merens W, Iosifescu DV, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA (2003): Serum cholesterol in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*, 47: 146-151.
 - 42) Nichols GA, Brown JB (2003): Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26: 744-749.
 - 43) Gary TL, Crum RM, Cooper-Patrick L, Ford D, Brancati FL (2000): Depressive symptoms and metabolic control in African-Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23: 23-29.
 - 44) Jonas BS, Franks P, Ingram DD (1997): Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med*, 6: 43-49.
 - 45) Jonas BS, Lando JF (2000): Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med*, 62: 188-196.
 - 46) Jonas BS, Mussolino ME (2000): Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med*, 62: 463-471.
 - 47) Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, Furberg CD (2000): Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation*, 102: 1773-1779.
 - 48) Ohira T, Iso H, Satoh S, Sankai T, Tanigawa T, Ogawa Y, Imano H, Sato S, Kitamura A, Shimamoto T (2001): Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke*, 32: 903-908.
 - 49) May M, McCarron P, Stansfeld S, Ben-Shlomo Y, Gallacher J, Yarnell J, Davey Smith G, Elwood P, Ebrahim S (2002): Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly

-
- Study. *Stroke*, 33: 7-12.
- 50) Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, McGill JB, Carney RM (2003): Depression and coronary heart disease in women with diabetes. *Psychosom Med*, 65: 376-383.
- 51) McCaffery JM, Niaura R, Todaro JF, Swan GE, Carmelli D (2003): Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute twin study. *Psychosom Med*, 65: 490-497.