

論 文 内 容 要 旨

題目 Associations of metabolic syndrome and metabolically unhealthy obesity with cancer mortality: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) study

(メタボリックシンドロームおよび代謝的に不健康な肥満とがん死亡率との関連:日本多施設共同コーホート (J-MICC) 研究)

著者 Tien Van Nguyen, Kokichi Arisawa, Sakurako Katsuura-Kamano, Masashi Ishizu, Mako Nagayoshi, Rieko Okada, Asahi Hishida, Takashi Tamura, Megumi Hara, Keitaro Tanaka, Daisaku Nishimoto, Kenichi Shibuya, Teruhide Koyama, Isao Watanabe, Sadao Suzuki, Takeshi Nishiyama, Kiyonori Kuriki, Yasuyuki Nakamura, Yoshino Saito, Hiroaki Ikezaki, Jun Otonari, Yuriko N. Koyanagi, Keitaro Matsuo, Haruo Mikami, Miho Kusakabe, Kenji Takeuchi, Kenji Wakai.

2022年7月8日発行

PLOS ONE 第17巻第7号に発表済

Article number: e0269550

DOI: 10.1371/journal.pone.0269550

内容要旨

メタボリック症候群 (Metabolic Syndrome: MetS) は、世界中で早期死亡を増加させる原因となっている。日本においても MetS と心血管疾患を含む、慢性疾患のリスクとの関連性が示唆されている。また、がん死亡率はがんが健康に与える影響を示す重要な指標であり、日本においてがん死亡率の急速な増加が見られる。しかし、MetS とがん死亡率の関連については一貫した結果が得られていない。

近年、「代謝的に健康な肥満」 (Metabolically healthy obese: MHO) と「代謝的に不健康な肥満」 (Metabolically unhealthy obese: MUHO) という概念が提唱された。心血管リスク因子の有無により肥満を MUHO と MHO の表現型に分類することは、慢性疾患発症リスクが高いもしくは低い、肥満患者のサブグループを特定するのに有用であると考えられる。先行研究では、MUHO は MHO よりも

## 様式(8)

高い心血管疾患および全死因の死亡リスクと関連すると報告されている。しかし、我々の知る限り、肥満と MUHO および MHO の表現型の間のこれらの相乗的相互作用が、がん死亡のリスク上昇と関連しているかどうかを検討した先行研究は非常に少ない。

そこで、日本多施設共同コホート (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort [J-MICC]) 研究において、MetS ならびに肥満および健康代謝異常とそがん死亡率の関連について検討した。

本研究は、J-MICC Study のデータを用いた前向きコホート研究である。今回の解析の対象者は 28,554 人 (男性 14,103 人、女性 14,451 人) である。MetS は、国際的な基準である National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) と日本国内の基準である日本肥満学会 (Japan Association for the Study of Obesity [JASSO]) の基準を用いて診断された。また、ウエスト周囲径の代わりに Body Mass Index (BMI) を用いた。正常体重の被験者 ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ) は、代謝的に不健康な正常体重 (Metabolically Unhealthy Normal weight: MUNW) または代謝的に健康な正常体重 (Metabolically Healthy Normal Weight: MHNW) に分類された (それぞれ MetS の構成要素が 1 以上または全くない)。同様に、肥満者 ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) は、MUHO または MHO に分類された (それぞれ、BMI 以外の MetS の構成要素が 1 つ以上、またはなし)。

平均 6.9 年間の追跡期間に 192 人のがん死亡が認められた。NCEP-ATP III 基準を用いた場合には、MetS とがん死亡率との間に有意な関連は認められなかった (ハザード比 [HR] = 1.09、95% 信頼区間 [95% CI] 0.78-1.53)。一方、JASSO 基準による MetS は、がん死亡率と正の関連を示した (HR = 1.51、95% CI 1.04-2.21)。メタボリック症候群の構成要素の数、空腹時血糖値の上昇、および MUHO は、がん死亡率と有意な正の関連を示した ( $P < 0.05$ )。

結論として、JASSO 基準を用いた場合、MetS と全がん死亡率との間に有意な関連が認められ、MetS 構成要素の数の増加は、がん死亡のリスク上昇と関連していた。高血糖は全がん死亡のリスク上昇と関連していた。さらに、MUHO では MHNW よりもがん死亡率が高いことが示唆された。生物学的メカニズムとして、高インスリン血症に伴う肝臓における Insulin-like growth factor-1 の産生増加、肥満に伴う酸化ストレス、炎症などが考えられた。本研究の結果は、MetS および MUHO、特に血糖値が高い被験者におけるがんの予防と管理に有用な追加的証拠を提供するものである。がん罹患リスクに対する MetS、MUHO、MHO の影響を確認するために、さらなる研究が必要である。