

白血球数とMetabolic Syndromeの構成要素の集積との関連 — 某企業男性従業員における検討 —

Association of White Blood Cell Count and Clustered Components of Metabolic Syndrome in Male Worker

長澤 伸江 ¹⁾	杉崎 恵子 ²⁾	三上 繁 ²⁾
Nobue NAGASAWA	Keiko SUGIZAKI	Shigeru MIKAMI
久保田芳郎 ²⁾	川野 困 ³⁾	佐藤 文代 ¹⁾
Yosiro KUBOTA	Yukari KAWANO	Fumiyo SATO

要 約

【目的】 心血管疾患発症における炎症の役割が注目されている。白血球数の増加は動脈硬化の重症度や心血管疾患の発症率とよく相関するため、心血管疾患の危険因子として位置づけられているが、そのメカニズムは明らかにされていない。インスリン抵抗性を基礎としたMetabolic Syndrome (MS) も心血管疾患に対する危険因子である。白血球数上昇のメカニズムを探る上でMSの各構成要素と白血球数との関連を理解することが重要と考え、白血球数とMSの構成要素の集積との関連を検討した。

【対象と方法】 某企業の2002年健康診断受診者、年齢18歳から69歳の日本人男性従業員891名のうち、白血球数 $100 \times 10^2 \text{ cells}/\mu\text{l}$ を超えるもの (n=16) は明らかに炎症症状があると考え除外し、875名を解析対象とした。MSの定義は米国のThird Report of the National Cholesterol Education Program ; Adults Treatment Panel III (ATP III) 基準に準じ、その構成要素は、血圧高値：収縮期血圧 $\geq 130 \text{ mmHg}$ あるいは拡張期血圧 $\geq 85 \text{ mmHg}$ 、低HDLコレステロール (HDL C) 血症：HDL C値 $< 40 \text{ mg}$

1. 十文字学園女子大学 人間生活学部 食物栄養学科

Department of Food and Nutrition, Faculty of Human Life, Jumonji University

2. キッコマン総合病院

Kikkoman Hospital

3. 東京農業大学 応用生物科学部 栄養科学科

Department of Nutritional Science, Faculty of Applied Bio-Science, Tokyo University of Agriculture

ランニングタイトル：正常範囲の白血球数とATP IIIに準じたMetabolic Syndromeの構成要素の集積

キーワード：白血球数, Metabolic Syndrome, 低炎症状態, Metabolic Syndrome構成要素の集積

Key words: white blood cell, Metabolic Syndrome, low-grade inflammatory state, clustered components of Metabolic Syndrome

/dl、高トリグリセリド(TG)血症：TG値 ≥ 150 mg/dl、高血糖：空腹時血糖 ≥ 110 mg/dl、肥満：腹囲値が得られなかったためBMI（体重/身長²） ≥ 25 kg/m²とし、構成要素が3つ以上集積した対象者をMSと定義した。MSの構成要素の検査値と白血球数との関連を検討するため、Pearsonの相関分析を行った。MSの構成要素の有無別、構成要素の集積数別、MSと非MS別に平均白血球数を算出した。共分散分析によるすべての平均値は一般線形モデルを用いて年齢、喫煙習慣、飲酒習慣を調整因子とした。[結果]白血球数は年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、TG値、血糖値と有意な正の相関を、HDL C値とは有意な負の相関を示した。年齢、喫煙、飲酒で調整した平均白血球数は、肥満、血圧高値、高TG血症、低HDL C血症、高血糖を有する者で正常者に比して有意に高値を示した。白血球の調整平均値は、MSが非MSに比べ有意に高値を示し、構成要素の集積数が増加するに伴い高値を示した。

[結論]これらの結果は、MSの構成要素を持つ人は全身の低炎症状態にあり、MSの構成要素の集積に伴って炎症状態が進むことを示唆している。

はじめに

近年、炎症がcardiovascular disease (CVD)のrisk factorsと関連があることや^{1,2}、炎症がCVD発症の独立した危険因子であることが報告されている^{3,4}。しかしながら、未だ、CVD発症における炎症の役割は十分に解明されていない。白血球数は炎症症状の客観的なマーカーである。白血球数の増加は、動脈硬化の重症度⁵およびCVDの発症率や死亡率によく相関する⁶⁻¹¹。このことから、白血球数の増加はfibrinogenやC-reactive proteinなどと並ぶCVDの危険因子として位置づけられている。白血球数は一般的な健康診断の血液検査で測定されており、動脈硬化の発症やCVDの予知として利用できれば、それらを予防するうえで非常に有益である。

一方、インスリン抵抗性を基礎とした代謝異常症候群(MS: metabolic syndrome)はCVDに対する危険因子であることが知られている¹²⁻¹⁴。それゆえに白血球数上昇のメカニズムを探る上で、MSの各構成要素と白血球数との関連を理解することが重要である。これまでの研究では、各研究者がインスリン抵抗性、肥満、高血圧、耐糖能異常、脂質代謝異常、高尿酸血症、凝固因子の異常、炎症などをMSの構成要素と捉え、その定義が明確ではなかった¹⁵。そのような中、Third Report

of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III)がMSの定義を発表した¹⁶。これまで、特に正常範囲における白血球数の変化に着目し、ATP IIIの定義に準じたMSおよびその5つの代謝異常(肥満、血圧高値、高TG血症、低HDL C血症、高血糖)を構成要素として捉えて、両者の関連を検討した報告はほとんどない。MSは肥満、高血圧、耐糖能異常、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症などの心血管疾患の危険因子の集積を特徴とし、MSの構成要素が相互に影響しあいながら動脈硬化を進展させ、心血管疾患を引き起こすと考えられている。本研究では、白血球数とMSの関連を明らかにするために、職域における定期健康診断で得られた成績をもとに正常範囲にある白血球数とATP IIIの定義に準じたMSの構成要素、およびその集積との関連について検討した。

対象および方法

1. 対象および方法

某企業に勤務する全従業員のうち、2002年4月に実施された健康診断受診者、年齢18歳から69歳までの日本人男性891人を対象とした。白血球数 100×10^2 cells/ μ lを超えるもの(n=16名)は、明

らかに原因となる炎症疾患があると考え除外し、すべてのMSの構成要素と白血球数のデータがそろった875人を解析対象とした。

健康診断時に身長、体重を測定後、安静時血圧（水銀血圧計による拡張期血圧および収縮期血圧）を測定した。8時間以上の空腹下で採血を行い、血液サンプルより、血糖値、トリグリセリド（TG）値、HDLコレステロール（HDL C）値などについて、病院に併設された臨床検査部にて分析した。動脈硬化の進行と相関が高いとされている動脈硬化指数（AI）はLDL C/HDL C比で表した。なお、LDLコレステロール（LDL C）はフリードワルドの式（LDL C = 総コレステロール値 - (HDL C + 1/5 TG 値)）で求めた。さらに、喫煙習慣、飲酒習慣、服薬の有無などについては、自己記入式質問紙によるアンケートを行った。なお、健診では検査の目的や意義を十分に説明しインフォームドコンセントを得るとともに、個人データの取り扱いについてはヘルシンキ宣言の精神に則り、個人のプライバシーの保護に十分留意した。

2. 解析方法

本研究ではMSの定義は心血管リスクを重視した米国のThird Report of the National Cholesterol Education Program ; Adults Treatment Panel III (ATP III) 基準に準じた。ATP III 診断ガイドラインでは内臓肥満（ウエスト周囲径）、高TG血症、低HDL C血症、血圧高値、高血糖の5項目のうち3項目以上集積する場合をMSと定義している。

血圧高値：収縮期血圧 ≥ 130 mmHgあるいは拡張期血圧 ≥ 85 mmHgあるいは高血圧治療薬服用者。低HDL C血症：HDL C値 < 40 mg/dl。高TG血症：TG値 ≥ 150 mg/dlあるいは高TG血症治療薬服用者。高血糖：空腹時血糖 ≥ 110 mg/dlあるいは高血糖治療薬服用者。肥満：腹囲値を得られなかったため、日本肥満学会により示さ

れた診断基準によりBMI（体重/身長²） ≥ 25 kg/m²を肥満と定義した¹⁷。上記の構成要素が3つ以上集積した対象者をMSと定義し、次のような解析を行なった。

①MSの構成要素の検査値（BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、HDL C値、TG値、血糖値）と白血球数との関連を検討するため、Pearsonの相関分析を行った。トリグリセリドは対数変換で正規化した。

②共分散分析により、MSの構成要素の正常者と異常者の調整平均白血球数を比較した。

③MSの構成要素の数により0から4までの5つのサブグループに対象者をわけ、共分散分析により、集積数別の調整平均白血球数を算出した。さらに対象者をMS（MS集積 ≥ 3 ）と非MS（MS集積 ≤ 2 ）に分け、調整平均白血球数を算出した。

④白血球数と同様、MSの構成要素の集積数別、MSと非MS別に調整平均動脈硬化指数を算出した。共分散分析によるすべての調整平均値は一般線形モデルを用いて年齢、喫煙習慣、飲酒習慣を調整因子とした。

統計解析はSPSS for windows (ver.11.0) ソフトにて解析を行い、両側検定で $P < 0.05$ を統計的に有意とした¹⁸。

結 果

対象者の特性を表1に示した。年齢階級別では50歳代が57.8%と最も多く、対象者の平均年齢は 47.9 ± 12 歳であった。喫煙習慣のあるものは対象者の48.1%、飲酒習慣のあるものは74.5%であった。

MSの各構成要素の分布として、平均値 \pm 標準偏差、中央値、25%ile値、75%ile値を表2に示した。MSの各構成要素と白血球数との間のPearson相関係数を表3に示した。検査値と白血球数との間では、白血球数は、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、TG値、血糖値と有意な正の相関を、HDL Cと有意な負の相関を示した。白血球数ともっ

表1 男性対象者の特性 (n=875)

	年齢階級	度数	(%)
年齢*	18~29	115	13.1
	30~39	109	12.5
	40~49	94	10.7
	50~59	506	57.8
	60~69	51	5.8
飲酒習慣	なし	223	25.5
	あり	652	74.5
喫煙習慣	なし	454	51.9
	あり	421	48.1
*平均±標準偏差		47.9±12.0歳	

表2 対象者の計測値ならびに空腹時血液検査データ

	平均値 ± 標準偏差	25%ile値	50%ile値	75%ile値
白血球数 ($\times 10^2$ cells/ μ l)	56.2 ± 13.2	37.0	55.0	82.0
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 2.8	19.5	23.2	28.5
収縮期血圧 (mmHg)	130.8 ± 16.6	105.0	130.0	158.0
拡張期血圧 (mmHg)	80.1 ± 11.3	62.0	80.0	99.0
HDLコレステロール (mg/dl)	56.1 ± 13.8	37.0	54.0	81.0
トリグリセリド (mg/dl)	122.8 ± 82.7	48.0	101.0	260.2
空腹時血糖 (mg/dl)	102.4 ± 18.6	85.0	99.0	130.2

表3 MSの構成要素と白血球数の相関関係 (Pearsonの相関係数)

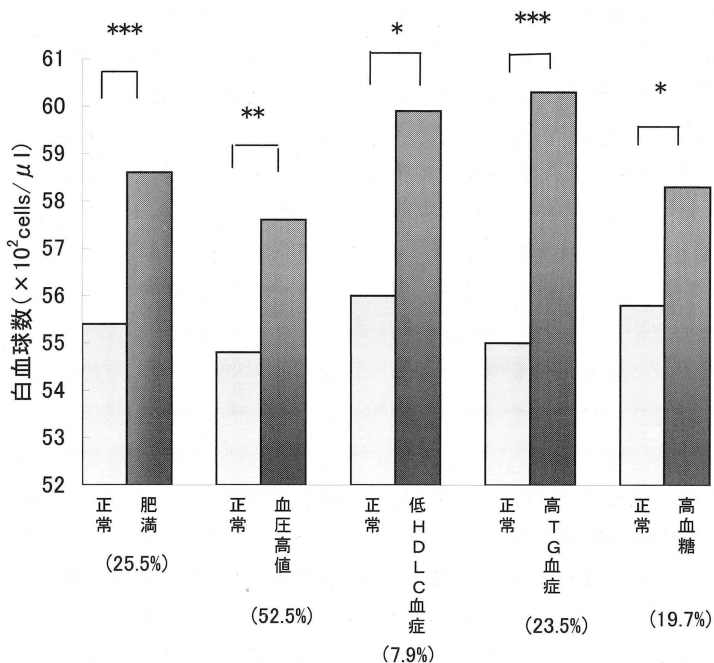
変数	白血球数	
	Pearson, r	P value
BMI (kg/m ²)	0.128	< 0.001
収縮期血圧 (mmHg)	0.123	< 0.001
拡張期血圧 (mmHg)	0.114	0.001
HDLコレステロール (mg/dl)	-0.187	< 0.001
logTG (mg/dl)*	0.256	< 0.001
空腹時血糖 (mg/dl)	0.138	< 0.001

*対数変換

とも強い相関を示したのはトリグリセリド ($r = 0.25$) であった。表には示していないが、白血球数と年齢との間の相関係数は0.070 ($p = 0.039$)、白血球数と動脈硬化指数との間の相関係数は0.214 ($p < 0.001$) で正の相関が認められた。

MSの5つの構成要素について正常者と異常者

の調整平均白血球数の比較を図1に示した。肥満者の割合は25.5% (223名)、血圧高値者は52.5% (459名)、低HDL血症者は7.9% (69名)、高TG血症は23.5% (206名)、高血糖者は19.7% (172名) であった。肥満、血圧高値、高TG血症、低HDL血症、高血糖を有する者の調整平均白血球数



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ()内は異常者の割合

図1 MSの構成要素の正常者と異常者の調整平均白血球数の比較

表4 MSの構成要素の集積数における調整平均白血球数および動脈硬化指数

集積数*	n	%	白血球数** (95% CI)	動脈硬化指数** (95% CI)
0	274	31.3	53.2 (51.7-54.7)	2.25 (2.15-2.37)
1	273	31.2	55.9 (54.4-57.3)	2.50 (2.40-2.61)
2	175	20.0	58.0 (56.2-59.8)	2.89 (2.76-3.02)
3	111	12.7	59.4 (57.1-61.7)	3.37 (2.76-3.54)
4~	42	4.8	63.2 (59.5-66.9)	4.07 (3.81-4.34)
			trend $P < 0.001$	trend $P < 0.001$
非MS (= < 2)	722	82.4	55.4 (54.5-56.3)	2.51 (2.44-2.57)
MS (>= 3)	153	17.5	60.3 (58.3-62.2)	3.55 (3.40-3.69)
			$P < 0.001$	$P < 0.001$

* MSの構成要素: 肥満、血圧高値、低HDL血症、高TG血症、高血糖

** 値は年齢、喫煙習慣、飲酒習慣で調整した平均値

は、正常者に比べ有意に高値を示した。MSの構成要素の集積数により5つのサブグループに対象者をわけ、集積数別の調整平均白血球数を表4に示した。代謝異常がひとつも認められないものは全対象者の31.3%、MSの構成要素が3つ以上集積しMSと判定された対象者は17.5%であった。ひとつも代謝異常がない対象者の白血球の調整平均値は $53.2 \times 10^9 \text{ cells}/\mu\text{l}$ であるのに比べ、MSの構成要素が1、2、3、4以上集積した対象者ではそれぞれ55.9、58.0、59.4、 $63.2 \times 10^9 \text{ cells}/\mu\text{l}$ であり、集積数の増加に伴い有意な増加傾向を示した ($p < 0.001$ for trend)。白血球数の調整平均値は、非MS群に比べMS群で有意に高値を示した ($p < 0.001$)。動脈硬化の進行と相関が高いとされている動脈硬化指数 (A I) について白血球数と同様の分析をした。その結果、ひとつも代謝異常がない対象者の動脈硬化指数の調整平均値は2.25であるのに比べ、MSの構成要素が1、2、3、4以上集積した対象者ではそれぞれ2.50、2.89、3.37、4.07であり、集積数の増加に伴い有意な増加傾向を示した ($p < 0.001$ for trend)。また、動脈硬化指数の調整平均値は、非MS群に比べMS群で有意に高値を示した ($p < 0.001$)。

考 察

某企業日本人男性従業員において、白血球数とATPⅢで定義されたMS及びその構成要素 (肥満、血圧高値、高TG血症、低HDL血症、そして高血糖) との間には、年齢、喫煙、飲酒の影響をのぞいても強い関連が認められた。いくつかの研究が白血球数と代謝異常症との関連を報告している¹⁹。CARDIA研究 (The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) では、白血球数と収縮期血圧およびBMIとの間に有意な正の相関が、HDL値との間に有意な負の関連が見られた²⁰。ARIC研究 (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) では、白血球数と血圧、インスリン濃度、TG、

尿酸値との間で関連があった²¹。Targher Gらは、白血球数とCVDのリスクファクターとの関連を検討し、白血球数増加はインスリン抵抗性症候群の構成要素の集積に関連していると報告している²²。中西らは、日本人中年男性5275人を対象に、年齢、喫煙、飲酒で調整した白血球数は、肥満、高血圧、高TG血症、高コレステロール血症、低HDL血症、耐糖能異常、高尿酸血症の有病者で有意に高いと報告している²³。ATPⅢの定義に準じた5疾患をMSの構成要素とした我々の研究においても、同様の関連が認められた。

本研究では、臨床上重要なカットオフポイントである白血球数 $100 \times 10^9 \text{ cells}/\mu\text{l}$ を超えるものは除外し、正常範囲の白血球数のものを対象としている。先行研究では主に糖尿病²⁴、高血圧^{25,26}、高脂血症²⁷のような単一の代謝異常と白血球数の関連に焦点を当てている。しかし、白血球数上昇はそれらの単一の代謝異常ばかりでなく、多数の代謝異常が複雑に絡み合っていて関連していると考えられる。そこで、我々は、白血球数とATPⅢの定義に準じた5つのMSの構成要素の集積との関連を検討した。その結果、調整平均白血球数はMSの構成要素の集積数の増加に伴い有意に高値を示した。この結果はMSの構成要素を持つ人が低レベルの炎症状態にあり、構成要素の集積数が増すほど炎症状態が進むことを示唆している。

MSの各構成要素が、直接的に白血球数を増加させるメカニズムは未だ解明されていないが、いくつかのメカニズムが白血球数とMSをつなげるかもしれない。高血圧、高脂血症、糖尿病などの動脈硬化リスクファクターの存在により血管内皮細胞が活性化される。内皮細胞は白血球に対する接着因子 (adhesion molecule: ICAM-1) を発現して、白血球の血管壁への接着・侵入を促進する。接着した白血球は血管内皮下に侵入してCytokinesを新たに産生する。Cytokinesは白血球や血管壁構成細胞を活性化し、血小板凝集や血栓形成を促進する²⁸。TNF- α (tumor necrosis

factor-alpha) や IL-6 (interleukin-6) などの proinflammatory cytokines が動脈硬化巣の中に発見されており²⁹、動脈硬化の発生・進展には血管壁の炎症が重要な役割を果たしていると考えられる。白血球数は TNF- α や IL-6 などの proinflammatory cytokines により増加することが知られている³⁰。白血球数は動脈硬化病変における炎症の程度すなわち動脈硬化の程度を反映するとともに、白血球数の上昇はさらに炎症を進展させる可能性があると考えられる。白血球数を上昇させる作用をもつ TNF- α と IL-6 は、脂肪細胞からも放出され、特に肥満者でその放出が大きいと報告されている^{31,32}。今回の我々の結果でも、肥満者は非肥満者に比して有意に高い白血球数を有していた。

白血球数と同様、MS の構成要素の集積数増加に伴い動脈硬化指数は有意に上昇した。MS が動脈硬化を引き起こし、動脈硬化の進展に伴って白血球数を上昇させる経路が考えられる。一方、MS 自体が直接、白血球を上昇させることも示唆された。先に述べたように MS のひとつである肥満が直接白血球数を上昇させる経路が考えられる。他に多くの要因が白血球数増加に関与していると思われる。我々の研究は、正常範囲内の白血球数増加すなわち全身の低炎症状態が、MS の存在による動脈硬化の初期段階を反映している可能性を示唆している。

本研究には幾つかの限界がある。第一に、ATP III では、Abdominal obesity の指標として腹囲を用いているが、我々の研究では腹囲を得られなかったことである。さらに、ATP III の基準をそのまま日本人に適用することは問題があると考えられる。日本肥満学会では、1193 名の日本人を対象とした研究で、CT によって測定された腹腔内脂肪面積と BMI および腹囲との相関係数に違いがないことを報告している¹⁷。よって、日本肥満学会によって定められた BMI \geq 25 kg/m² の肥満基準は、日本人における内臓脂肪肥満を十分に反

映したものと考えられる。第二に、本研究は横断研究であり、MS の各構成要素の存在や動脈硬化そのものが白血球数の増加をもたらすという因果関係を確認することはできない。第三に、本研究の対象者は日本人男性のみであり、得られた結果が女性や体格の異なる他の人種に当てはまるかどうか定かではない。

要約すると、本研究では、正常範囲における白血球数と ATP III の定義に準じた MS およびその 5 つの代謝異常 (肥満、血圧高値、高 TG 血症、低 HDL C 血症、高血糖) との間に有意な関連があることを明らかにした。さらに、白血球数はそれら MS の構成要素が集積するにつれて、増加することが示された。これらの結果は MS の集積に伴って全身の低炎症状態が進行していることを意味している。今後、白血球数上昇のメカニズムの確立および CVD の予知因子として白血球数の基準値設定を目的とした、白血球数、MS、CVD との関連に関するさらなる生物学的、疫学的研究が必要であろう。

まとめ

① 某企業の日本人男性従業員を対象にした本研究では、正常範囲における白血球数と ATP III の定義に準じた MS およびその 5 つの構成要素 (肥満、血圧高値、低 HDL コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖) との間に有意な関連が認められた。

② 白血球数はそれら MS の構成要素が集積するにつれて、増加することが示された。MS の構成要素を持つ人は、(非臨床的な) 全身性に低レベルの炎症状態にあり、構成要素の集積に伴って炎症状態も進行することが示唆された。

謝 辞

本研究は 名古屋大学大学院医学系研究科、健康社会医学専攻公衆衛生学専門分野 豊嶋英明教授、玉腰浩司助教授にご指導を賜りました。厚く

お礼申し上げます。さらに、本研究を実施するに当たり、調査に協力いただきましたK社関係諸氏の皆様に深謝申し上げます。

本研究は平成16年度十文字学園女子大学学部共同研究費の助成に基づく研究である。本研究の一部は第59回日本栄養・食糧学会大会において発表した。

文 献

- 1 Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
- 2 Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, Murata C, Otsuka R, Zhu S, Toyoshima H. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 443-9.
- 3 Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83: 836-44.
- 4 Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
- 5 Kostis JB, Turkevich D, Sharp J. Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 997-9.
- 6 Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974; 290: 1275-8.
- 7 Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham M S study. *JAMA* 1992; 267: 1253-6.
- 8 Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 499-503.
- 9 Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 316-22.
- 10 Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe DA. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and white men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 758-64.

- 11 Sabatine M S, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Braunwald E, Gibson CM. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1761-8.
- 12 Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-22.
- 13 DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
- 14 Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, Lee ET, Howard BV, Savage PJ. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome. The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 869-78.
- 15 Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168: 351-8.
- 16 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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* 2001; 285: 2486-97.
- 17 Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002; 66: 987-92.
- 18 SPSS Incorporation. 2001 SPSS Base 11.0J User' Guide, SPSS INC. Chicago, IL, 2001.
- 19 Hansen LK, Grimm RH Jr, Neaton JD. The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 881-8.
- 20 Friedman GD, Tekawa I, Grimm RH, Manolio T, Shannon SG, Sidney S. The leukocyte count: correlates and relationship to coronary risk factors: the CARDIA Study. *Int J Epidemiol* 1990;19: 889-93.
- 21 Nieto FJ, Szklo M, Folsom AR, Rock R, Mercuri M. Leukocyte count correlates in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 525-37.
- 22 Targher G, Seidell JC, Tonoli M, Muggeo M, De Sandre G, Cigolini M. The white blood cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals. *J Intern Med* 1996; 239: 435-41.
- 23 Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. White blood cell count and clustered features of metabolic syndrome in Japanese male office workers. *Occup Med (Lond)* 2002; 52: 213-8.
- 24 Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. *Lancet*. 1999; 353: 1649-52.

- 25 Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr. The leukocyte count: a predictor of hypertension. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 907-11.
- 26 Nakanishi N, Sato M, Shirai K, Suzuki K, Tatara K. White blood cell count as a risk factor for hypertension; a study of Japanese male office workers. *J Hypertens* 2002; 20: 851-7.
- 27 Huang ZS, Chien KL, Yang CY, Tsai KS, Wang CH. Peripheral differential leukocyte counts in humans vary with hyperlipidemia, smoking, and body mass index. *Lipids* 2001; 36: 237-45.
- 28 Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- 29 Hansson GK. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 69: S38-41.
- 30 Sim E. *Humoral Factors*. IRL Press: Oxford, 1993.
- 31 Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
- 32 Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-200.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To examine the association among each of the components of metabolic syndrome (MS) and white blood cell (WBC) count, we cross-sectionally analyzed the data from annual health examinations at workplaces in 2002. MS components (high blood pressure, hypo-HDL-cholesterolemia, hyper-triglyceridemia, hyperglycemia) were defined by the criteria given in the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III), except for obesity (BMI ≥ 25 kg/m²),

SUBJECTS: A total of 875 men aged 18-69 years, excluding individuals with a WBC count of 100×10^2 or more cells / μ l.

MEASUREMENTS: WBC count, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), HDL-cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), fasting plasma glucose, and BMI.

RESULTS: WBC count had a statistically significant positive correlation ($p < 0.001$) with age, BMI, SBP, DBP, TG, glucose, and a significant negative correlation with HDL-C. After adjusting for age, smoking, and drinking, the means of WBC counts were still significantly higher in subjects with each of the components of MS, i.e., obesity, hypo-HDL-cholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, and high blood pressure ($p < 0.001$ for all) than those without it. The multi-adjusted means of WBC count were significantly higher in MS subjects (MS components ≥ 3) than in non-MS (MS components ≤ 2) ($p < 0.001$). There was also a significantly positive trend with an increasing number of the components of MS ($p < 0.001$ for trend).

CONCLUSIONS: These results indicate that subjects with clustered MS components could be in a low-grade inflammatory state, which might increase the risk for future adverse events.