

5-3 イベント等

項目名	単位	データの形式	ご提供の可否		コメント
			選択肢	%	
心筋梗塞・狭心症の既往		1=あり、2=なし			
脳卒中の既往		1=あり、2=なし			
心筋梗塞発症					
発症年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁			
診断		1=確実、2=疑い			
初発・再発		1=初発、2=再発			
労作性狭心症発症					
発症年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁			
診断		1=確実、2=疑い			
初発・再発		1=初発、2=再発			
PCI					
処置年月日(最初)		西暦4ケタ+月2桁+日2桁			
脳卒中発症					
発症年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁			
診断		1=確実、2=疑い			
脳CT・MRI、剖検の有無		1=あり、2=なし			
初発・再発		1=初発、2=再発			
急性死					
発症から死亡までの時間		1=1時間未満、2=1時間以上から24時間未満			
発症年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁			
その他の死亡					
発生年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁			
死因(原死因):ICD10コード					
フォロー中断					
理由		1=転出、2=死亡			
中断年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁			

6) META 解析に関して (前向き研究用)

前向き研究において、META 解析を行うにあたっての変数案を示します。手続き上の問題・倫理的問題をクリアできた場合の、各データのご提供の可否に関してお伺い致します。「ご提供の可否」欄に、A・B・C・Dをご記入下さい。

- | |
|---|
| <p>A コホートの研究としてデータをとる予定になっており、手続き上の問題・倫理的問題がなければ、本研究に提供可能なもの</p> <p>B コホートの研究としては、現在はデータをとっていないが、本研究のために今後はデータをとることが可能であり、本研究に提供可能であるもの。血液データの場合は、保存血清を中央に送付して、データ測定する場合も含む。</p> <p>C コホートではデータをとることが困難であったり、当面はとる予定がないもの</p> <p>D その他 (コメント欄に具体的にお書き下さい)</p> |
|---|

また、必要に応じて「コメント欄」にご記入下されば幸いです。

6-1 基本変数

項目名	単位	データの形式	ご提供の可否	コメント
			選択肢	
登録 No.				
検診年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁		
年齢	歳			
性	M F			
身長	cm	整数		
体重	Kg	小数点以下1桁		
ウエスト:臍レベル	cm	小数点以下1桁 あるいは整数		
ウエスト:中点レベル	cm	小数点以下1桁 あるいは整数		
ウエスト:腸骨上縁レベル	cm	小数点以下1桁 あるいは整数		
内臓脂肪面積(腹部CT)	cm ²			
喫煙状況別		1=現在すう、2=過去にすった、3=吸わない		
喫煙開始年齢	歳			
喫煙中止年齢	歳			
喫煙本数・一日あたり	本/日			
アルコール摂取状況別		1=現在のむ、2=過去にのんだ、3=のまない		
アルコール摂取日数・一週あたり	日/週			
アルコール摂取量・一日あたり	合/日	日本酒換算値		

6-2 各疾患のパラメータ等

項目名	単位	データの形式	ご提供の可否	コメント
			選択肢	
採血時間種別:コメント欄にもご記入下さい		1=空腹、2=非空腹		空腹・非空腹のカットポイント時間: _____ 時間
空腹時間	時間			
血糖	mg/dl			
HbA1c	%			
Insulin	μU/ml			

糖尿病薬使用の有無		1=治療中、2=未治療		
T-chol	mg/dl			
HDL-C	mg/dl			
LDL-C(direct)	mg/dl			
TG	mg/dl			
高脂血症薬使用の有無		1=あり、2=なし		
SBP (代表値)	mmHg	2回の平均値		
DBP (代表値)	mmHg	2回の平均値		
降圧剤使用の有無		1=あり、2=なし		
総アディポネクチン	ng/ml			
アディポネクチン測定方法		ELISA キットの製造・販売元等でコード化する予定		
高分子量アディポネクチン	ng/ml			

6-3 イベント等

項目名	単位	データの形式	ご提供の可否	コメント
			選択肢	
心筋梗塞・狭心症の既往		1=あり、2=なし		
脳卒中の既往		1=あり、2=なし		
心筋梗塞発症				
発症年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁		
診断		1=確実、2=疑い		
初発・再発		1=初発、2=再発		
労作性狭心症発症				
発症年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁		
診断		1=確実、2=疑い		
初発・再発		1=初発、2=再発		
PCI				
処置年月日(最初)		西暦4ケタ+月2桁+日2桁		
脳卒中発症				
発症年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁		
診断		1=確実、2=疑い		
脳CT・MRI、剖検の有無		1=あり、2=なし		
初発・再発		1=初発、2=再発		
急性死				
発症から死亡までの時間		1=1時間未満、 2=1時間以上から24時間未満		
発症年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁		
その他の死亡				
発生年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁		
死因(原死因):ICD10コード				
フォロー中断				
理由		1=転出、2=死亡		
中断年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁		

【付属資料 2】

保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの 診断・管理のエビデンス創出のための縦断・横断研究 研究プロトコール（平成 19 年度版）

I. 研究の目的と背景

本研究の目的は「日本人のエビデンスに基づいたメタボリックシンドロームの診断基準」の策定である。本研究を可及的速やかに進めなければならない重要な背景のひとつに、平成 20 年度から「メタボリックシンドロームに着目した健診・保健指導」が実施されることが決定していることに対し、ウエスト周囲径の基準値などに関して、国際糖尿病連合 (IDF) の提言に象徴されるように、日本の現在の基準がエビデンスに基づいた十分に妥当性を持ったものであるかどうか、議論になっているという現状が存在する。

従って、本研究の最終的な到達点は、地域などに偏りが無いオールジャパンのデータを基に、日本も含めた世界中の誰もが納得するような形での「日本人のエビデンスに基づいたメタボリックシンドロームの診断基準」を策定していくことである。特に、「心血管イベントを感度・特異度良く拾い上げる」という観点から、日本人のウエスト周囲径の基準値を堅牢なエビデンスに基づき決定していくことが重要である。具体的には、①「わが国で腹囲と心血管疾患イベントを前向き研究として調査しているコホート研究チームに出来る限り多く参加してもらい、これまでに既に発生した心血管イベントと腹囲との ROC 曲線から、日本人に最適なウエスト周囲径を決定する」、②「平成 20 年度以降はウエスト周囲径の測定法と心血管イベントの定義を共通化したプロトコールに基づいて前向きにフォローし解析を行う」、という 2 つの手法により本研究を推進していく。

メタボリックシンドロームの有病率は、厚生労働省の平成 16 年国民健康・栄養調査結果によれば現在のわが国の診断基準（ウエスト周囲径：男性で 85cm、女性で 90cm をカットオフ値とする）を採用すると、男性では 23%、女性では 9%程度である。また、久山町研究によれば、心血管疾患のイベント発生率は、男性で 10 万人・年あたり 1300 程度、女性では 800 程度と推計される。また、メタボリックシンドロームによって仮に心血管疾患イベントのリスクが 2 倍程度上昇すると仮定すると、最長 5 年間の追跡でメタボリックシンドロームの有無でイベントフリー生存割合の差を Log-rank 試験によって 80%の確率で検出できるサンプル数は、男性では 1500 人、女性では 2300 人程度であり、脱落率を 10%とすると必要とされるベースラインの母集団は 5000 人規模と見積もられる。なお、この見積もりはウエスト周囲径のカットオフ値等のメタボリックシンドロームの診断基準、ならびにコホート集団ごとの心血管疾患のイベント発生率の差により変動し得ることに留意する必要がある。

本研究は現時点で、北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町 (第 3 集団)、MONKS、広島健診者集団に加え、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団の計 9 つのコホートの参加を得ている。従って、今回の研究に参加するコホートを統合して解析すれば、全体として十分な検出力を有するものと考えられる。

さらに、本質的な問題としてメタボリックシンドロームの病態・成因を明らかにしてその情報に立脚した診断基準を策定することが重要である。近年、内臓脂肪の蓄積によるインスリン抵抗性の惹起にアディポネクチン不足が重要な役割を担っていることが明らかになってきた。

そこで、広島健診受診者集団については、全数に腹部 CT による内臓脂肪面積測定と血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン値を追加項目として測定することとした。

【付表1】各コホートの特徴

都道府県	端野・壮瞥町 北海道	舟形町 山形県	久山町 福岡県	MONKS 近畿地区(NTT西)	広島健診者集団 広島県
コホートの種類	地域コホート	地域コホート	地域コホート	職域コホート・健診 集団	グランドタワーメディ カルコホート
開始年	1977年	1990年	1988年(第3集団)	2001年	2005年～
対象年齢層	40～64歳;平均51歳	40歳以上;平均59歳 (NGT)～66歳(DM)	40歳以上;平均58歳	平均49歳	平均年齢48歳
男性	944	1165	1050	2947	542
女性	1052	1486	1402	627	268
OGTT	有り	有り	有り		なし
インスリン測定	有り	有り	有り		有り
ウエスト	有り:臍レベル	有り:臍レベル	有り:臍レベル	有り:臍レベル (男164人 女53人)	有り:臍レベル、 WHO、NECEP
W/H比	有り	有り	有り		
腹部CT	一部有り			有り:全例	有り:全例
空腹時血糖値	有り	有り	有り	有り	有り
HbA1c		有り	有り	有り	有り
血圧測定	有り	有り	有り	有り	有り
TC測定	有り	有り	有り	有り	有り
HDL-C測定	有り	有り	有り	有り	有り
TG測定	有り	有り	有り	有り	有り
アディポネクチン測定	有り(1033人)	有り(1792人)			有り
心血管病フォローのデータ	有り	有り	有り		有り

最終的には2000例
を予定。

都道府県	茨城県筑西市協和 地区	大阪府八尾市南高 安地区	大阪府吹田市	沖縄県豊見城市
コホートの種類	地域コホート	地域コホート	地域コホート	地域コホート
開始年	1990-93年	1988-89年	1989-2003年	2003年
対象年齢層	40-69歳:平均56歳	40-69歳:平均56歳	40-79歳:平均55歳	平均50歳
男性	998	307	2737	3839
女性	1662	1163	3122	3146
OGTT			有り	
インスリン測定			有り	有り
ウエスト	有り:臍レベル	有り:臍レベル	有り:臍レベル	有り:臍レベル
W/H比	有り	有り	有り	有り
腹部CT				
空腹時血糖値	非空腹時血糖	非空腹時血糖	有り	有り
HbA1c		無し	約半数有り	
血圧測定	有り	有り	有り	有り
TC測定	有り	有り	有り	有り
HDL-C測定	有り	有り	有り	有り
TG測定	有り	有り	有り	有り
アディポネクチン測定			約半数有り	
心血管病フォローのデータ	有り	有り	有り	有り

II. 研究の概要

(1) リスクファクター重積者を感度・特異度よく捉えることができるウエスト周囲径のカットオフ値を求める（横断研究・9コホート）

わが国の9つのコホート（北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)、MONKS、広島健診者集団、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団）を対象として、リスクファクターを重積して保持し心血管疾患のリスクが高いと考えられる者を感度・特異度良くスクリーニングするためには、ウエスト周囲径(腹囲：臍の高さで測定)のカットオフ値をどの程度に設定したらよいか男女別に解析する（横断研究）。

また、リスクファクター重積者・心血管イベントの予測に HOMA(homeostasis model assessment)のインスリン抵抗性指標(HOMA-IR)や血中総アディポネクチン値が有用であるか、既に集積されたデータを用いて検討する。

さらに、今年度より対象者のリクルートを開始した広島健診者集団（グラントタワーメディカルコートライフケアクリニック）では、リスクファクター重積者・心血管イベントの予測に腹部CTによる内臓脂肪面積そのものが有用であるか、そしてHOMA-IRに加えて、血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン、または高分子量アディポネクチンの総アディポネクチンに対する比率(HMWR: high molecular weight ratio)が有用であるか、あわせて検討する。

(2) リスクファクター重積者の心血管イベントを感度・特異度よく捉えることができるウエスト周囲径のカットオフ値を求める（後向き研究・7コホート）

わが国の7つのコホート（北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団）についてすでに集積されているデータを活用し、感度・特異度良く心血管イベントを捉えることが出来るウエスト周囲径のカットオフ値を男女別に解析する（後ろ向き研究）。

これらの検討は、7つのコホートの対象者全員を含めた解析とともに、年齢、性別、地域・集団によって層別解析を行い、リスクファクター重積者とウエスト周囲径の関係について性別、年齢や地域・集団による差が無視できる程度のものであるか明らかにする。

また、リスクファクター重積者・心血管イベントの予測に HOMA のインスリン抵抗性指標や血中総アディポネクチン値が有用であるか既に集積されたデータを用いて同時に行う。

(3) リスクファクター重積者・心血管イベントを感度・特異度よく捉える最適なメタボリックシンドロームの診断基準を求める（縦断・前向き研究・9コホート）

わが国の9つのコホート（北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)、MONKS、広島健診者集団、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団）を対象として、前向きに心血管疾患のイベントを追跡し、ウエスト周囲径など現行のメタボリックシンドロームの診断基準を構成する項目をどのように組み合わせ、各項目についてどのようなカットオフ値が最も感度・特異度良くイベントを予測可能か、男女に分けて検討する。

III. 研究のデザイン

わが国の9つのコホート（北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)、MONKS、広島健診者集団、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団）を対象として、年齢、性別、身長、体重、BMI、ウエスト周囲径、空腹時血糖値、HbA1c、インスリン、中性脂肪値、HDL コレステロール値、収縮期・拡張期血圧、喫煙歴のデータをベースラインで収集し、フォローアップの期間を含めて最長で5年間、心血管疾患のイベントを追跡調査する。

さらに、広島健診者集団については、500人の対象者について年1回の健康診断を5年間継続し、合計2000人の対象者について、上記表に掲げる項目の他に、低線量腹部CTによる内臓脂肪面積の測定、2箇所（臍のレベルならびに肋骨下縁と腸骨上縁の中間点（＝中点レベル））、血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン値の測定を行う。

イベントは、「心筋梗塞または脳卒中の新規発症と死亡」をコアに据えて、MONICAの診断基準に準じて、以下のように定義する。無症候性の心筋梗塞、脳卒中は除外とする。

心筋梗塞（確実）の定義は、心筋梗塞の典型的な症状、すなわち前胸部の20分持続する疼痛に加えて、心筋逸脱酵素の正常上限の2倍以上の上昇あるいは典型的な心電図所見を認めるものとする。または、剖検によって確認された1cm以上の新しい心筋壊死・瘢痕を有するものとする。心筋梗塞の典型的な症状のみで、心筋逸脱酵素、心電図所見、剖検所見が上記に該当しない、あるいはデータが得られない場合は**心筋梗塞（疑い）**として扱う。分析は、**心筋梗塞（確実）、心筋梗塞（確実+疑い）**でそれぞれ行う。

労作性狭心症（確実）の定義は、狭心発作（労作によっておこる全胸部の疼痛や絞扼感が、労作をやめることで速やかに消失）が再現性をもって繰り返すものとする。

脳卒中（確実）の定義は、脳卒中に特徴的な神経学的所見が24時間以上あるいは死亡まで持続し、かつ、CT・MRIによって梗塞性病変や出血性病変が確認されたものもしくは剖検により病変が確認されたものとする。脳梗塞、くも膜下出血、脳内出血の分類はCT・MRI、剖検による。

脳卒中（疑い）の定義は、脳卒中に特徴的な神経学的所見が24時間以上あるいは死亡まで持続したが、CT・MRIを実施していない、あるいは、CT・MRIによって脳卒中の有所見が確認できなかったものとする。

急性死（確実）の定義は、特に慢性の疾患がなく、発症後1時間以内に死亡にいたるもので、心筋梗塞、脳卒中の定義を満たさないものとする。

死亡は、原死因ICD10による。全虚血性心疾患、急性心筋梗塞、全脳卒中、脳梗塞、くも膜下出血、脳内出血、全循環器疾患の死亡を検討する。

なお、今回の研究については看護師の資格をもち、データの集積・管理を専門に行う人員を1名中央に雇用・配置する予定である。

【付表2】 観察・評価の項目とスケジュール

	ベース ライン	1年毎	平成21年 (研究終了時)	平成24年 (フォローアップ)
身長	○			
ウエスト周囲径(日本基準)	○	○	○	○
体重・BMI	○	○	○	○

血圧	○	○	○	○
空腹時血糖、インスリン (および HbA1c)	○		○	○
HDL-コレステロール, 中性脂肪 (総コレステロール, cLDL-コレ ステロール*)	○		○	○
アディポネクチン	(○)		(○)	(○)
喫煙歴	○	○	○	○
イベント調査	○	○	○	○

*Friedewald の計算式(cLDL-コレステロール=総コレステロール-HDL-コレステロール-中性脂肪×1/5)により算出。

補記:

血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン値の測定に関して、一人分の検査試薬費用は 5,500 円程度と見積もられている。

502-376405 ヒト多量体アディポネクチン分別測定キット 96 テスト用 115,200 円

本品は検量線作成に 12 テスト使用;84 テストが検体測定に当てられる最大量。

”総 ADP” と ”高分子 ADP” を各々 duplicate で測定した場合、一人分で 4 テストを消費する、1 キットで最大 21 検体用となる。

IV. 研究のタイムスケジュール

(1) 1、2年次における解析

(1-1) リスクファクター重積者を感度・特異度良くスクリーニング可能なウエスト周囲径のカットオフ値の検討 (横断研究・9コホート)

わが国の9つのコホート(北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)、MONKS、広島健診者集団、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団)を対象に、年齢、性別、ウエスト周囲径、空腹時血糖値、中性脂肪値、HDL コレステロール値、血圧、空腹時インスリン値、血中総アディポネクチン値などに関して、各々が保持しているデータを統合したデータベースを作成し、そこに本研究開始後に収集された対象者の臨床情報を追加していく(統合データベース-X)。

その上で、全ての対象者あるいは、年齢、性別、地域・集団で層別化したものについて、リスクファクター重積者を感度・特異度良くスクリーニング可能なウエスト周囲径のカットオフ値を、ROC 曲線を描出することによって検討する(横断研究)。

なお、リスクファクター重積者とは、現行のメタボリックシンドロームの診断基準における各項目(空腹時血糖値 110mg/dl、中性脂肪値 150mg/dl もしくは HDL コレステロール値 40mg/dl 未満、血圧 140/90mmHg 以上)を2項目以上満たす者とする。

年齢については40歳、50歳、60歳、70歳以上の4階層(可能であれば、それぞれ1000人以上)で、地域・集団については9つのコホートで層別解析を行い、メタボリックシンドロームの診断基準を年齢や地域・集団によって最適化する必要があるかどうかを検討する。

また、リスクファクター重積と HOMA-IR、血中総アディポネクチン値との相関を検討する。ウエスト周囲径単独(A)よりも、ウエスト周囲径と HOMA-IR あるいは血中総アディポネクチン値の組み合わせ(B)が、リスクファクター重積者を感度・特異度よく捉えることができるか、ROC 曲線下面積を(A)と(B)について比較することで検討する。その際、HOMA-IR あるいは血中総アディポネクチン値のカットオフ値についても検討する。

(1-2) 心血管イベントを感度・特異度良くスクリーニング可能なウエスト周囲径のカットオフ値の検討 (後ろ向き研究・7コホート)

わが国の7つのコホート(北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団)を対象に、心血管イベントならびに年齢、性別、ウエスト周囲径、空腹時血糖値、中性脂肪値、HDL コレステロール値、血圧、空腹時インスリン値、血中総アディポネクチン値などに関して、各々が既に保持しているデータを統合したデータベースを作成する(統合データベース-Y)。

その上で、全ての対象者あるいは、年齢、性別、地域・集団で層別化したものについて、心血管イベントを感度・特異度良くスクリーニング可能なウエスト周囲径のカットオフ値を ROC 曲線を描出することによって検討する(後ろ向き研究)。

年齢については40歳、50歳、60歳、70歳以上の4階層(可能であれば、それぞれ1000人以上)で、地域・集団については7つのコホートで層別解析を行う。

また、現行のメタボリックシンドロームの診断基準項目に HOMA-IR あるいは血中総アディポネクチン値を加えたほうが心血管イベントと相関が高いかどうか ROC 曲線下面積を比較することによって検討する。その際に、HOMA-IR あるいは血中総アディポネクチン値のカットオフ値についても検討する。

(1-3) 前向き研究のためのフォローアップ開始と対象者のリクルート(前向き研究・9 コホート)

本研究に参加する9つのコホートについては、前向き研究を行うための心血管イベントのフォローアップを開始する。特に広島健診者集団については、最終的には計2000人を予定として対象者のリクルートを順次すすめていく。

(1-4) 内臓脂肪蓄積を正確に反映するウエスト周囲径の測定方法とアディポネクチンに関する検討(横断研究・広島健診者集団)

広島健診者集団で最終的な解析対象者数を計2000人と予定して、腹部CTによる内臓脂肪面積と2箇所(臍のレベルならびに肋骨下縁と腸骨上縁の中間点(=中点レベル))の測定を開始し、順次データを蓄積する。内臓脂肪蓄積を反映する指標としてどのレベルのウエスト周囲径が適切か検討するとともに、内臓脂肪面積とリスクファクター重積との相関を解析する。

また、同時に血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン、または高分子量アディポネクチンの総アディポネクチンに対する比率(HMWR: high molecular weight ratio)を測定し内臓脂肪蓄積と血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン、HMWRとの相関関係を検討する。

(2) 本研究終了時に行う検討

(2-1) リスクファクター重積者を感度・特異度良くスクリーニング可能なウエスト周囲径のカットオフ値の決定(横断研究・9 コホート)

(1-1)で作成される統合データベース-Xを解析し、全ての対象者あるいは、年齢、性別、地域・集団で層別化したものについて、リスクファクター重積者を感度・特異度良くスクリーニング可能なウエスト周囲径のカットオフ値を、ROC曲線を描出することによって求める(横断研究)。

年齢については40歳、50歳、60歳、70歳以上の4階層(可能であれば、それぞれ1000人以上)で、地域・集団については9つのコホートで層別解析を行い、メタボリックシンドロームの診断基準を年齢や地域・集団によって最適化する必要があるかどうかを確認する。

また、リスクファクター重積とHOMA-IR、血中総アディポネクチン値との相関を検討の上で、ウエスト周囲径単独(A)よりも、ウエスト周囲径とHOMA-IRあるいは血中総アディポネクチン値の組み合わせ(B)が、リスクファクター重積者を感度・特異度よく捉えることができるか、ROC曲線下面積を(A)と(B)について比較することで結論を得る。その際、HOMA-IRあるいは血中総アディポネクチン値のカットオフ値についても決定する。

(2-2) 心血管イベントを感度・特異度良くスクリーニング可能なウエスト周囲径のカットオフ値の決定(後ろ向き研究・7 コホート)

(2-1)で作成される統合データベース-Yを解析して、全ての対象者あるいは、年齢、性別、地域・集団で層別化したものについて、心血管イベントを感度・特異度良くスクリーニング可能なウエスト周囲径のカットオフ値を、ROC曲線を描出することによって求める(後ろ向き研究)。

年齢については40歳、50歳、60歳、70歳以上の4階層(それぞれ1000人以上)で、地域・集団については7つのコホートで層別解析を行い、メタボリックシンドロームの診断基準を年齢や地域・集団によって最適化する必要があるかどうかを確認する。

また、現行のメタボリックシンドロームの診断基準項目にHOMA-IRあるいは血中総アディポネクチン値を加えたほうが心血管イベントと相関が高いかどうかROC曲線下面積を比較すること

によって結論を得る。その際に、HOMA-IR あるいは血中総アディポネクチン値のカットオフ値についても決定する。

(2-3) 内臓脂肪蓄積を正確に反映するウエスト周囲径の測定方法とアディポネクチンに関する検討 (横断研究・広島健診者集団)

広島健診者集団で得られた、腹部 CT による内臓脂肪面積と 2 箇所（臍のレベルならびに肋骨下縁と腸骨上縁の中間点 (= 中点レベル)）、ならびに血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン、HMWR に関するデータを解析し、内臓脂肪蓄積を反映する指標としてどのレベルのウエスト周囲径が適切か検討するとともに、腹部 CT による内臓脂肪面積とリスクファクター重積との相関解析結果から、男女ともに内臓脂肪面積 100cm^2 を基準に階層化することの妥当性に関して結論を得る。

内臓脂肪蓄積を反映する指標としてどのレベルのウエスト周囲径が適切か結論を得るとともに、内臓脂肪蓄積と血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン、HMWR との相関関係を明らかにする。

(3) フォローアップによる検討

(3-1) 心血管イベント発生を予測するモデルの構築

9つのコホート集団について、従属変数に心血管イベント発生、説明変数に、年齢、ウエスト周囲径、空腹時血糖値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、収縮期血圧・拡張期血圧、喫煙歴、HOMA-IR、血中総アディポネクチン値を入れたロジスティック回帰分析を行い、各項目とイベント発生との相関性について検討するとともに心血管イベントを予測する最適なモデルを構築する（最適モデル）。

また、現行のメタボリックシンドロームの診断基準を構成する項目のみを説明変数とした予測式も作り、これと最適モデルとの予測の当てはまり方の比較を行い、最適モデルの現行の診断基準に対する優位性の評価を行う。

さらには9つのコホート集団を統合した解析に加えて、個々の集団についても同様の解析を行い、集団間によって予測式を構成する項目や当てはまり方に有意な差がないかどうかを確認する。

予測モデルの評価の際には、男女別の心血管イベントの絶対リスクの差を考慮した評価を合わせて行う。

(3-2) メタボリックシンドローム診断基準を構成する各項目のカットオフ値の検討

上掲の9つのコホート集団について、ウエスト周囲径、空腹時血糖値、HDL-C 値、中性脂肪値、収縮期血圧・拡張期血圧と心血管イベント発生の関係についてROC 曲線を描出し、「感度＋特異度」が最大になるカットオフ値を各項目について算定する。最終的には、この9つの集団を統合して解析する。

(3-3) 心血管イベント発生を予測する新規バイオマーカーの探索

8つのコホート集団（北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町（第3集団）、MONKS、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団）をまとめた解析結果が、広島健診受診者集団についても内挿可能かどうか検討を行う。

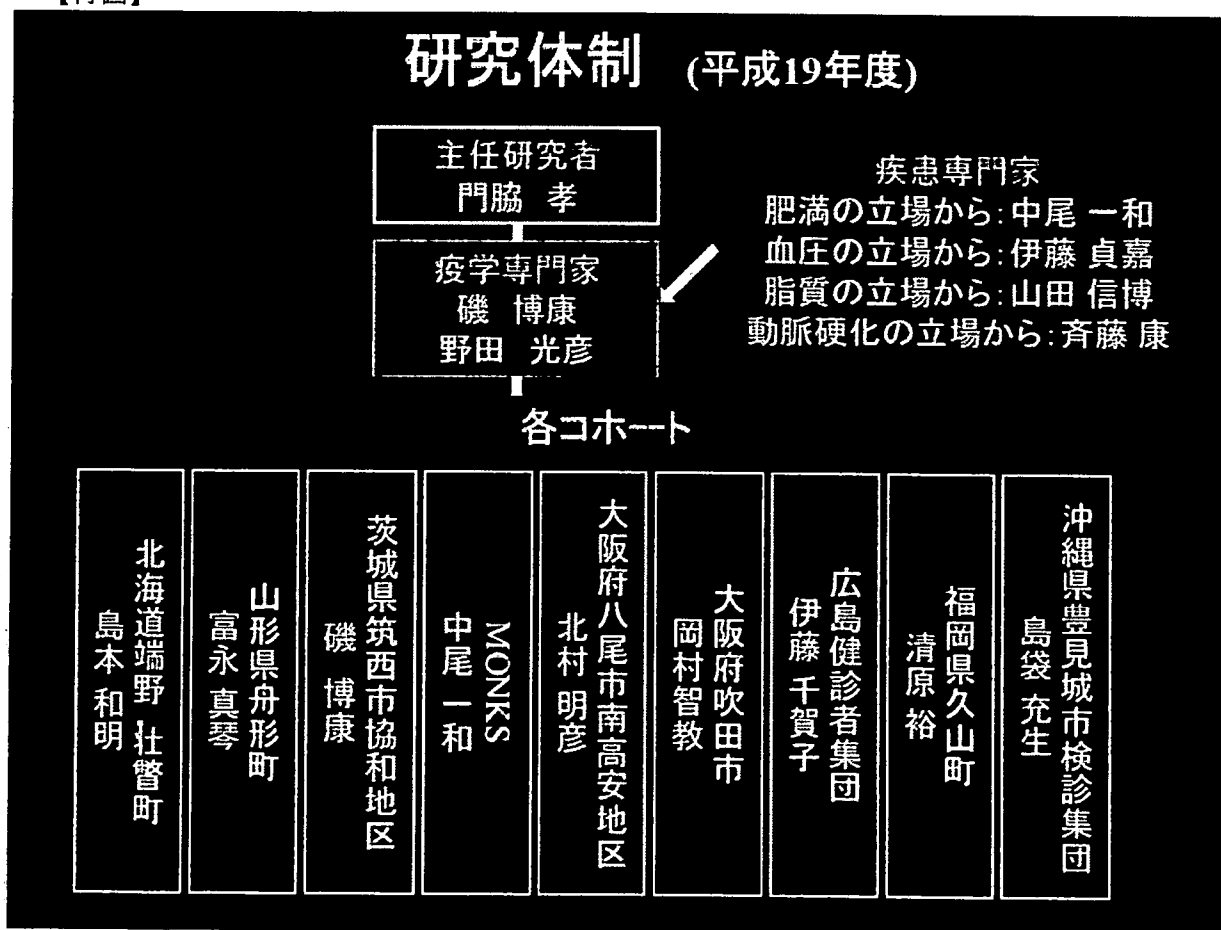
可能な場合には、広島健診受診者集団から得られた腹部CTによる内臓脂肪面積や血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチンまたは、高分子量アディポネクチンの総アディポネクチンに対する比率(HMWR: high molecular weight ratio)を、前述のロジスティック解析のモデルに入れて解析し、心血管イベント発生を予測するモデルの当てはまりが向上するかどうか検討する。

V 総括

以上の解析を磯博康教授の指導の下で行い、血圧・脂質・動脈硬化・肥満・臨床疫学の各専門家（肥満の立場から中尾一和教授、血圧の立場から伊藤貞嘉教授、脂質の立場から山田信博教授、動脈硬化の立場から斉藤康教授、臨床疫学の立場から野田光彦部長）の助言ならびに、わが国で施行された疫学研究の文献などを考慮した上で、保健指導への活用を前提とした診断基準としての最終的な判断を行なう。

すなわち、本研究で心血管疾患ハイリスク者を効率よく予測できる、日本人にとって最適なメタボリックシンドローム診断基準を策定することを通じて、腹囲・BMIによりまず内臓蓄積のリスクを判定し、次に高血糖・脂質代謝異常・高血圧・喫煙歴の有無により追加リスクをカウントして保健指導対象者を選定し階層化するというこれからの健診・保健指導に対し、その科学的な根拠を与える新しいエビデンスを創出することを目指す。

【付図】



【付属資料 3】

メタ解析で取り扱う各種パラメータ

登録No.(再匿名化)
 検診年月
 年齢
 性
 身長
 体重
 ウエスト:臍レベル

 ウエスト:中点レベル
 ウエスト:腸骨上縁レベル
 内臓脂肪面積(腹部CT)

 喫煙状況別
 喫煙開始年齢
 喫煙中止年齢
 喫煙本数

 アルコール摂取状況別
 アルコール摂取日数
 アルコール摂取量

採血時間種別
 空腹時間
 血糖
 HbA1c
 Insulin
 糖尿病薬使用の有無

 T-chol
 HDL-C
 LDL-C(direct)
 TG
 高脂血症薬使用の有無

 総アディポネクチン
 アディポネクチン測定方法
 高分子量アディポネクチン

 SBP
 DBP
 降圧剤使用の有無

心筋梗塞・狭心症の既往
 脳卒中の既往

 心筋梗塞発症
 発生年月
 診断
 初発・再発

 労作性狭心症発症
 発生年月
 診断
 初発・再発

 PCI
 処置年月(最初)

 脳卒中発症
 発生年月
 問診
 脳CT・MRI、剖検の有無
 初発・再発

急性死
 発症から死亡までの時間
 発生年月

 その他の死亡
 発生年月
 原死因(ICDコード)

 フォロー中断
 理由
 中断年月

別紙 4

著者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, Seino Y, Akanuma Y on behalf of the PRACTICAL Study Group	Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus: Postmarketing surveillance study in Japan.	Diabetes Res. Clin. Pract.	76	229-235	2007
Shibayama T, Kobayashi K, Takano A., Kadowaki T, Kazuma K	Effectiveness of lifestyle counseling by certified expert nurse of Japan for non-insulin-treated diabetic outpatients: A 1-year randomized controlled trial.	Diabetes Res. Clin. Pract.	76	265-268	2007
Terauchi, Y., Takamoto, I., Kubota, N., Matsui, J., Suzuki, R., Komeda, K., Hara, A., Toyoda, Y., Miwa, I., Aizawa, S., Tsutsumi, S., Tsubamoto, Y., Hashimoto, S., Eto, K., Nakamura, A., Noda, M., Tobe, K., Aburatani, H., Nagai, R., and Kadowaki, T.	Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance.	J.Clin.Invest.	117	246-257	2007
Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T	Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions.	Nature Medicine	13	332-339	2007
Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T	A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population.	Diabetologia	50	747-751	2007
Hara K, Yamauchi T, Imai Y, Manabe I, Nagai R, Kadowaki T	Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease.	Int. Heart. J.	48	149-153	2007

別紙 4

Shimazaki T, Kadowaki T, Ohyama Y, Ohe K, Kubota K	Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese university hospital.	Translational Research	149	196-204	2007
Hashimoto H, Arai T, Ohnishi Y, Eto T, Ito M, Suzuki R, Yamauchi T, Ohsugi M, Saito M, Ueyama Y, Tobe K, Kadowaki T, Tamaoki N, Kosaka K	Phenotypes of IRS-2 deficient mice produced by reproductive technology are stable.	Exp. Anim.	56	149-154	2007
Ishikawa M, Kitayama J, Yamauchi T, Kadowaki T, Maki T, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H	Adiponectin inhibits the growth and peritoneal metastasis of gastric cancer through its specific membrane receptors AdipoR1 and AdipoR2.	Cancer Sci.	98	1120-1127	2007
Hada Y, Yamauchi T, Waki H, Tsuchida A, Hara K, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Kadowaki T	Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	356	487-493	2007
Saheki T, Iijima M, Li MX, Kobayashi K, Horiuchi M, Ushikai M, Okamura F, Meng XJ, Inoue I, Tajima A, Moriyama M, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Tsui LC, Tsuji M, Okano A, Kobayashi T	Citric/ mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase double-knockout mice recapitulate features of human citrin deficiency.	J. Biol. Chem.	282	25041-25052	2007
Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueda Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, Kadowaki T	Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake.	Cell Metabolism	6	55-68	2007

別紙 4

Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Takeuchi Y, Nakagawa Y, Takahashi H, Okazaki H, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Ishibashi S, Nagai R, Yamazaki T, Kadowaki T, Yamada N, Osuga J, Shimano H	SREBP-1-independent regulation of lipogenic gene expression in adipocytes.	J. Lipid Res.	48	1581-1591	2007
Ebinuma H, Miida T, Yamauchi T, Hada Y, Hara K, Kadowaki T	Improved ELISA for selective measurement of adiponectin multimers and identification of adiponectin in human cerebrospinal fluid.	Clin. Chem.	53	1541-1544	2007
Hadsell DL, Olea W, Lawrence N, George J, Torres D, Kadowaki T, Lee AV	Decreased lactation capacity and altered milk composition in insulin receptor substrate null mice is associated with decreased maternal body mass and reduced insulin-dependent phosphorylation of mammary Akt.	J. Endocrinol.	194	327-336	2007
Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Fujita H, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S	Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells and blood vessels.	Diabetes	56	1517-1526	2007
Kume S, Uzu T, Araki S, Sugimoto T, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Sakaguchi M, Kubota N, Terauchi Y, Kadowaki T, Haneda M, Kashiwagi A, Koya D	Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet: lessons from insulin-sensitive PPAR γ -deficient mice.	J. Am. Soc. Nephrol	18	2715-2723	2007
Takeuchi Y, Yahagi N, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimizu R, Sekiya M, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Yamamoto M, Nagai R, Kadowaki T, Yamada N, Osuga J, Shimano H	In vivo promoter analysis on refeeding response of hepatic sterol regulatory element-binding protein-1c expression.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	363	329-335	2007