

- 学雑誌, 49, 359, 2007
- 26) Inoue S., Ishii K., Ohya Y., Odagiri Y., Takamiya T., Yoshiike N., Shimomitsu T. : Weekly Variations in Duration of Accelerometer Use as a Possible Cause of Measurement Bias, 第54回アメリカスポーツ医学会 (New Orleans), 2007
- 27) 石井香織、井上茂、大谷由美子、小田切優子、高宮朋子、下光輝一 : 地域住民の運動習慣の阻害要因 - 人口統計学のおよび社会的要因による違い -, 第160回東京医科大学医学会総会 (東京)、東京医科大学雑誌, 66(1), 128-9, 2007
- 28) Inoue S, Takamiya T, Yoshiike N, Shimomitsu T. : Physical Activity among the Japanese - Results of the National Health and Nutrition Survey 2003. International Congress on Physical Activity and Public Health, 79, 2006
- 29) Takamiya T, Inoue S, Yoshiike N, Shimomitsu T. : Trends in the physical activity levels among the Japanese population - Results of the National Health and Nutrition Survey, Japan. International Congress on Physical Activity and Public Health, 78, 2006
- 30) Inoue S, Odagiri Y, Murase N, Katsumura T, Ohya Y, Takamiya T, Ishii K, Shimomitsu T. : Perceived Environments Associated with Moderate to Vigorous-Intensity Physical Activity among Japanese Adults. Medicine and Science in Sports and Exercise, 38(5) supplement, S5, 2006
- 31) Ishii K, Inoue S, Odagiri Y, Ohya Y, Takamiya T, Shimomitsu T. : Does Health Locus of Control associate Self-Care for Sport Injury Prevention in Japanese collage athletes? Medicine and Science in Sports and Exercise. 38(5) supplement, 226, 2006
- 32) 下光輝一 : 健康づくりのための運動指針2006について (シンポジウム 5: 身体活動・運動施策の最新情報) 第61回日本体力医学会大会講演集
- 33) 井上茂、大谷由美子、村瀬訓生、小田切優子、高宮朋子、石井香織、勝村俊仁、下光輝一 : 健康づくりのための運動基準レベルの身体活動に関連する環境要因. 日本公衆衛生学雑誌, 53(10), 374, 2006
- 34) Inoue S, Odagiri Y, Murase N, Katsumura T, Ohya Y, Takamiya T, Ishii K, Shimomitsu T. The Associations of Perceived Environments with Walking Time Differ by Characteristics of Study Populations, University Students and Other Adults. International Journal of Behavioral Medicine, 13, supp, 240, 2006
- 35) Ishii K, Inoue S, Odagiri Y, Ohya Y, Takamiya T, Shimizu Y, Shimomitsu T. The association of Health Locus of Control with Self-care for Sport Injury Prevention. International Journal of Behavioral Medicine, 13, supp, 251, 2006
- 36) 井上茂、石井香織、大谷由美子、小田切優子、高宮朋子、吉池信男、下光輝一 : 歩数計・加速度計の装着時間の分布—測定バイアスの可能性について—, 第17回日本疫学会学術総会講演集

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

メタボリックシンドローム関連指標の検討

分担研究者	田嶋 尚子	東京慈恵会医科大学内科学	教授
研究協力者	富永 真琴	みゆき会糖尿病内科クリニック	院長
	中神 朋子	東京女子医科大学糖尿病センター	講師
	西村 理明	東京慈恵会医科大学	講師
	荻原 太	東京慈恵会医科大学	助教

研究要旨

平成 20 年 4 月にスタートした新たな健診ではメタボリックシンドロームの概念を導入し、その要因となっている生活習慣を改善するための保健指導が行われる。この健診システムを円滑かつ有効にすすめるためには、都道府県別に質の高いデータを収集して比較し、さらに経年変化を観察する必要がある。本分担研究では、メタボリックシンドローム関連指標、とくに腹囲と血糖関連指標に焦点を当て、以下の各項目について検討した。

【HbA1c の精度管理】

平成 18 年にわが国におけるヘモグロビン A1c (HbA1c) の標準物質は日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) が認証した新たな CRM 004a に変更された。そこで、①CRM004a を用いた場合に施設間格差が存在するか、②日常検査法による測定値の真値からのブレが許容範囲にあるか、について検討した。施設間格差については、異なる濃度の全血 5 試料 (ターゲット HbA1c 値: 4.72~11.12%) について、複数の施設において CRM004a の表示値 (JDS 値) で校正した日常検査法で測定したところ、その値は概ねターゲット値に近似していた。施設間格差のさらなる是正のためには、標準化体系を維持・構築することが必要である。HbA1c 測定性能評価のための試料 (QRM HbA1c 2007-1; HECTEF から供給) を国民健康・栄養調査の検体を測定する施設に配布して 5 つのレベルで測定値を分析したところ、一元配置分散分析ではレベル 4 でのみ日間の分散に有意差を認めたが、その他のレベルでは日間分散に有意差はなかった。国民・健康栄養調査や特定健診における日常検査法による HbA1c 測定値の真値からのブレが許容範囲にあることが確認できた。

【糖尿病発症を予測する指標としての空腹時血糖値および HbA1c 値】

特定健診における血糖関連の保健指導判定値は HbA1c 5.2% である。この値の妥当性を検討するために、舟形町 2000~2002 年コホート (n=1833 名) を対象に、空腹時血糖値 110mg/dl 及び 100mg/dl に相当する HbA1c を分析したところ、空腹時血糖値と HbA1c の相関は $y=2.715+0.025x$ で、それぞれの空腹時血糖値に相当する HbA1c は 5.5% および 5.3% であった。

舟形町で 1995~1997 年および 2000~2002 年健診のいずれも受診した 1189 名を対象に糖尿病の新規発症率を解析したところ、空腹時血糖値 HbA1c 値ともに糖尿病発症に関する閾値は認めず、それぞれ数値が上昇するに従って糖尿病発症率は上昇していた。糖尿病の発症率は空腹時血糖値 90 mg/dl と比較して、100~109 mg/dl になると 5.6 倍、110~125 mg/dl になると 14.9 倍、有意に上昇していた。同様に、HbA1c 値 4.90% 未満と比較して、5.00~5.19% では 1.5 倍、5.2~7.0% では 5.8 倍高く、HbA1c 5.2% 以上は 4.90% 未満に比べて糖尿病発症率は有意に上昇していた。以上から、糖尿病発症リスクは、空腹時血糖値 100mg/dl および HbA1c 値 5.2~5.3% で上昇すると考えられた。

【食後血糖の頂値とタイミング】

1 日 24 時間、3 日間連続して血糖モニターが可能な Continuous Glucose Monitoring (CGM) 機器を

用いて、正常耐糖能者の24時間の平均血糖値、食後血糖の頂値とそのタイミングを検討した。24時間平均血糖の中央値は101.0(96.3-106.0)mg/dl、血糖変動を示すSDの中央値は16.5(14.0-19.0)mg/dlと極めて狭い範囲に保たれていた。食後血糖上昇の頂値は食事開始後約40-50分であった。1型糖尿病14名では、24時間平均血糖の中央値は126(106-153)mg/dlであった。HbA1c値と入院2日目の平均血糖のSpearmanの相関係数は0.099(p=0.737)と有意な関係を認めず、24時間288回測定した血糖値からHbA1c値を予測することはできなかった。

【腹囲測定の精度・適正なカットオフ値・BMIと腹囲の代謝異常、脳卒中・冠動脈疾患死リスク予測能の比較】

腹囲は、成人・小児ともにメタボリックシンドローム診断上の必須項目であるが、被験者は直接測定を躊躇する場合が少なくない。そこで、糖尿病患者(A群)、特定健診受診者(B群)、非糖尿病のボランティア(C群、男性のみ)396名を対象に、A群とB群では測定者1人が厚労省作成による腹囲測定のためのマニュアルに沿った腹囲直接測定(A)、および、着衣(下着)のままの腹囲測定(B)を行い、C群では簡単な説明を受けた後に自分で直接および着衣測定を行った。男性(n=249)のA、BおよびC群における(着衣-直接)測定値はそれぞれ、 1.6 ± 1.5 cm、 1.5 ± 1.3 cmおよび 2.1 ± 1.1 cmであり、A、B群間に有意差はなかったが、C群の値はB群より有意に大きかった(p=0.023)。女性(n=147)におけるそれぞれの値は、 1.4 ± 1.1 cmおよび 1.3 ± 0.7 cmで、両者間に有意な差はなかった。諸般の事情によって着衣(下着)のまま腹囲を測定した場合は、実測値から1.3~1.5cm引いた値を腹囲の検査値とするのがよいかもしい。自分自身による腹囲の測定は誤差が大きくなる可能性がある。

平成15年度国民健康・栄養調査のデータを用いてメタボリックシンドローム構成因子を2つ以上保有するものを拾い上げるためにもっとも適切な腹囲のカットオフ値をROC曲線から求めたところ、男性85cm、女性80cmであった。これを同コホートに適合させたところ、メタボリックシンドロームの有所見率は男性22.8%(95%CI: 20.2-25.5)、女性19.2%(95%CI: 17.0-21.5)であった。

肥満の一般的指標であるBMIは腹囲と比較して測定誤差が少ないが、内臓脂肪との相関は低い。そこで、各種代謝異常と脳卒中・冠動脈疾患死のハイリスク者を予測する能力がBMIと腹囲で差があるか否かを比較した。男性では血圧や血糖の上昇はBMIが腹囲より、脂質異常は腹囲がBMIよりも強く有意に関連し、女性ではこれらすべての代謝異常においてBMIが腹囲に比べてより強く有意に関連していた。一方、脳卒中・冠動脈疾患死ハイリスクに対し腹囲が1SD上昇する場合のオッズ比はそれぞれ女性で1.46(95%CI: 1.19-1.80)および1.43(1.22-1.67)であったが、BMIでは有意な関連がなかった。男性ではBMIが1SD上昇する場合の脳卒中死ハイリスクに対するオッズ比0.60(0.46-0.78)以外、肥満は有意な影響を及ぼさなかった。より正確な予測のためにはBMIと腹囲の両者の計測が必要と思われた。

【糖尿病・IGTへの進展予測からみた「特定健診・保健指導」の意義】

「特定健診・保健指導」の有用性を糖尿病・IGT発症予知の点から検証するために、1995~1997年舟形町コホートのうち非糖尿病で心血管疾患の既往がない1220名(40~74歳、男性44%)のうち、5年後に追跡しえた779名を対象にした。対象者を健診後の保健指導区分に沿って要支援とそれ以外に区分される群に分類し、心血管疾患リスクの特徴や5年間追跡時の糖尿病・IGTへの進展率を比較したところ、「特定健診・保健指導」はこれら進展者の4割を抑制する可能性が示唆された。

【わが国の小児メタボリックシンドロームの有病率】

わが国の小児メタボリックシンドロームの有病率を埼玉県伊奈町(人口約35000人)における、平成16~18年度の小児生活習慣病予防検診を受診した中学1年生の参加者、男児492名、女児476名

(参加率 98%以上)を対象に、日本と IDF によるメタボリックシンドローム診断基準を用いて検討した。日本のメタボリックシンドローム診断基準では、男児 22 名(4.5%)、女児 4 名(0.8%)、IDF のメタボリックシンドローム診断基準では、男児 13 名(2.6%)、女児 2 名(0.4%)であった。日本の診断基準では、血圧と中性脂肪のカットオフ値が低いことが有病率の差に影響した。今後、長期追跡研究により、診断基準の妥当性を検討する必要がある。

A. 研究目的

新たに策定された“標準的な健診・保健指導プログラム”ではメタボリックシンドロームに着目し、その要因となっている生活習慣を改善するための保健指導がおこなわれる。本プログラムでは保健指導を必要とするものを的確に抽出するための基本的な健診項目とそのカットオフ値について検討がかさねられてきた。メタボリックシンドロームと生活習慣病発症リスクを明らかにするため、質の高いデータの収集と比較、さらに経年変化を観察する必要がある。

そこで、本研究では、1. HbA1c の精度管理、2. 糖尿病発症を予測する指標としての空腹時血糖値および HbA1c 値、3. 食後血糖のピーク値とタイミング、4. 腹囲測定の精度・適正なカットオフ値・心血管疾患等による死亡の予測能、5. 糖尿病・IGT への進展予測からみた「特定健診・保健指導」の意義、6. わが国の小児メタボリックシンドロームの有病率、について検討することを目的とした。

B. 研究成果

1. HbA1c の精度管理

【目的】

HbA1c の精度管理と標準化は必須である。平成 18 年わが国における HbA1c の標準物質は、に日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) が認定した CRM004a に変更された。そこで、1) CRM004a を用いた場合に施設間格差が存在するか、2) 日常測定において真値が得られるように正しく校正されているか、について検討した。

【対象と方法】

施設間格差を検討するため、HPLC 法 (3 社)、免疫法 (6 社)、酵素法 (1 社) の日常検査用の試

薬・機器を検討の対象とした。JCCLS では 5 濃度の全血試料を用意し、CRM004a で校正した高精度 HPLC 法である K0500 法で HbA1c を測定してターゲット値を定めた。この 5 濃度の試料を各社に配布し、各社が指定した協力施設の検査室 (3~4 施設) において CRM004a にトレーサブルな日常検査法で HbA1c を測定した。

HbA1c の日常測定値と真値のずれを検討するため、HbA1c 測定性能評価試料 QRM HbA1c 2007-1 (5 レベル) を頒布元の HECTEF から国民健康・栄養調査の検体検査を担当する SRL に送付した。SRL では検体を -70°C 以下に保管し、日常検査法 (試薬: ラビディア・オート HbA1c、装置: 日本電子株式会社製 JCA-BM9030) で HbA1c を測定した。検体は SRL で測定される前、途中、後の 3 回の機会に、各レベルについて 2 日間の 3 重測定を行った。

【結果】

5 試料のターゲットの HbA1c 値は 4.7~11.1% であった。日常検査法による測定値は、一部ではターゲット値に比べて 0.5% を境に上下していたが、他は概ねターゲット値に近似しており、施設間格差に問題はなかった。真値に関しては、レベル 1 は $4.64 \pm 0.05\%$ 、レベル 2 は $5.34 \pm 0.05\%$ 、レベル 3 は $7.01 \pm 0.02\%$ 、レベル 4 は $9.12 \pm 0.05\%$ 、レベル 5 は $10.91 \pm 0.06\%$ で、一元配置分散分析ではレベル 4 でのみ日間の分散が有意であったが、その他のレベルでは日間分散は有意ではなかった。(図 1) 健診の判定に際してもっとも重要と思われるレベル 1~3 (HbA1c: 4~7%) については、SRL における日常測定値がこの範囲に入っていることが確認できた。

【結論】

HbA1c の新たな標準物質である CRM004a にトレーサブルな標準化体系を構築することにより、施

設問格差を是正しうる。国民健康・栄養調査や特定健診において、日常検査法による測定の実値からのブレは許容範囲にあった。

2. 糖尿病発症を予測する指標としての空腹時血糖値およびHbA1c値

【目的】

本研究では、空腹時血糖値からみた境界型のカットオフポイント“110 mg/dl”と新たに提唱された正常高値のカットオフポイント“100 mg/dl”が、将来の糖尿病の発症を予測する上でいかなる意義があるか、また、保健指導判定値としてのHbA1c 5.2%の妥当性について検討した。

【対象と方法】

山形県舟形町の2000～2002年の検診を受診した1,833名(男795名、女1,038名、年齢61.0±12.3;平均±S.D.)を対象とし、空腹時血糖値とHbA1cの相関を求めた。糖尿病新規発症率については、1995～1997年に施行された山形県舟形町検診で非糖尿病と診断されたもののうち、5年後の2000～2002年に再度ブドウ糖負荷試験を受けた男性500名と女性689名を対象とした。1995～1997年調査時の空腹時血糖値およびHbA1cを4分割し(空腹時血糖値;<90、90-99、100-109、110-125 mg/dl、HbA1c値;<4.90、4.90-4.99、5.00-5.19、5.20-7.00%)、観察5年目の糖尿病発症率との関係を調査した。

【結果】

空腹時血糖値とHbA1cの相関:両者の相関は $y = 2.715 + 0.025x$ (y :HbA1c, x :FPG)であり、空腹時血糖値110mg/dl及び100mg/dlに相当するHbA1cは5.5%及び5.3%であった。(図2)

新規に糖尿病を発症した者は、男性34名、女性23名であった。年齢別、性別に調整した後も、空腹時血糖値とHbA1cが上昇するに従い5年後の糖尿病発症率は上昇した。糖尿病発症に関連した閾値は、空腹時血糖およびHbA1cのいずれも認めなかったが、空腹時血糖値は90 mg/dlと比較して、100-109 mg/dlでは5.6倍、110-125 mg/dlでは14.9倍、糖尿病の発症率は有意に上昇して

いた。同様にHbA1c 4.9%未満に比べ、5.0-5.2%で1.5倍、5.2-7.0%で5.8倍、糖尿病の発症率は上昇していた。4.9%未満に比べて明らかに有意であったのはHbA1c5.2%以上であった。(図3)

【結論】

糖尿病発症に関連した閾値は、空腹時血糖、HbA1cともに存在しないが、空腹時血糖100mg/dl、HbA1c 5.2%は、非糖尿病患者における5年後の糖尿病発症のハイリスク集団を抽出するために妥当な値といえよう。

3. 食後血糖の頂値とタイミング

【目的】

特定健診では、現在、血糖値の指標として空腹時血糖値あるいはHbA1c値が用いられているが、最も安価で簡便な食後血糖値を指標とする可能性を検討する必要がある。ここでは、正常耐糖能者および1型糖尿病の24時間血糖日内曲線を持続血糖測定(Continuous Glucose Monitoring)法により観察し、食後血糖のピーク値とタイミングを明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

75gブドウ糖負荷試験(OGTT)にて耐糖能正常と判定された健常ボランティア24名(男性67%、29歳、BMI 21.6)、ならびに当科通院中の1型糖尿病14名を対象とした。消化管手術の既往、腎機能障害や肝機能障害、その他糖代謝に影響のある疾患を有する者は除外した。全対象者は、1日24時間、連続して3日間、血糖値をモニターすることが可能なContinuous Glucose Monitoring (CGM)機器を装着した。CGM施行期間中、食事のカロリー制限や運動制限などはせず、4日間通常の日常生活を送ってもらい、CGM施行2日目に75gOGTTを施行した。

【結果】

対象者の4日間の平均血糖の中央値は101.0 (96.3-106.0)mg/dlで、血糖変動を示すSDの中央値は16.5 (14.0-19.0)mg/dlであった。よって耐糖能正常者の血糖値は約100mg/dlを中心とした極めて狭い範囲に保たれていることが明らかに

なった。

朝、昼、夕食前後に最高血糖に至るまでの時間の中央値はそれぞれ40.0分、50.0分、45.0分で、血糖の上昇幅の中央値はそれぞれ20.5 mg/dl、36.5 mg/dl、43.5 mg/dlであった。75gOGTTにおいて最高血糖に至るまでの時間の中央値は37.5分で、日常生活における朝食後の値と同等であることが示された。また、75gOGTTにおける血糖の上昇幅の中央値は44.5mg/dlであり、この上昇幅は日常生活における夕食後の値と同等であった。

1型糖尿病の対象者14例(男性28.6%、年齢28.0歳)で、CGM導入前のHbA1c値は7.3(6.0-8.9)%であった。24時間の平均血糖の中央値は、126(106-153) mg/dlであった。HbA1c値と入院2日目の平均血糖のSpearmanの相関係数は0.099 (p=0.737)と有意な関係を認めなかった。

【結論】

耐糖能正常者の24時間血糖値は101.0 ± 16.5 mg/dl(中央値)で、極めて狭い範囲に保たれていた。また、食後血糖上昇のピークは食事開始後約40-50分であった。

対象とした集団では、24時間288回測定した血糖から、HbA1c値を予測することができなかった。今後、CGMの装着期間を延長(3~5日間)するとともに、健常者、境界型、食事療法のみでコントロールされている糖尿病患者を対象にして検討する。

4. 腹囲測定の精度・適正なカットオフ値・心血管疾患等による死亡の予測能

1. 腹囲測定の精度 - 腹囲における腹部直接測定と着衣測定の比較

【目的】

腹囲を直接測定することに抵抗感を感じる被験者も少なくない。そこで、標準化された方法で腹囲を直接測定した場合と、着衣(下着)をつけたまま測定した場合との測定値の差異を検討した。

【対象と方法】

糖尿病の2医療施設に通院する糖尿病患者(A群)、特定検診受診者(B群)、非糖尿病のボラン

ティア(C群、男性のみ)計396名を対象に、A群とB群では測定者1人が厚労省作成による腹囲測定のためのマニュアルに沿った腹囲直接測定(A)、および着衣(下着)のままの腹囲測定(B)を行い、C群では簡単な説明を受けた後に自分で直接および着衣測定を行った。

【結果】

男性(n=249)のA、BおよびC群における腹囲は、(着衣測定)89.2±8.2cm、88.3±9.1cmおよび85.5±7.2cm、(直接測定)87.6±7.9cm、86.7±9.2cmおよび83.5±6.6cmであり、それぞれの(着衣-直接)値は1.6±1.5cm、1.5±1.3cmおよび2.1±1.1cmであった。

性別、施設別にみた腹部直接測定と着衣測定の相関は、いずれも極めて良好であった。着衣による測定と直接測定の差は、腹囲の大きさ(着衣と直接の平均値)と関連はなかった。(着衣-直接)値はA、B群間に有意差はなかったが、C群の値はB群より有意に大きかった(p=0.023)。女性(n=147)におけるそれぞれの値は、(着衣測定)86.7±11.2cmおよび84.4±10.1cm、(直接測定)85.3±10.8cmおよび83.1±10.1cm、83.5±6.6cmであった。また(着衣-直接)値は1.4±1.1cmおよび1.3±0.7cmで、両者間に有意な差はなかった。

【結論】

直接測定と着衣測定の腹囲はよく相関し、施設間の差はなかった。健常者の集団において両測定法による値の差異が、糖尿病および健診受診者よりも有意に大きかったのは、測定者の習熟度による可能性がある。諸般の事情によって着衣(下着)のまま腹囲測定した場合は、実測値から1.3~1.5cm引いた値を腹囲の検査値とするのがよいかもしれない。また、着衣のまま測定する際には、補正下着を付けていないことを確認する必要がある。

2) 腹囲の適正なカットオフ値

【目的】

日本のメタボリックシンドローム診断基準における腹囲のカットオフ値が妥当か否かを検討した。

【対象と方法】

平成 15 年度国民健康・栄養調査で身体状況調査に参加し、血液検査を受けた 5,307 名（男性：2,112 名、女性：3,195 名）中、食後 5 時間以上経過後の採決であると申告した 2113 名（男性：955 名、女性：1158 名）を空腹時採血と見なして対象とした。

メタボリックシンドロームの診断基準は、日本内科学会によるものを使用した。

【結果】

日本のメタボリックシンドローム診断基準によるメタボリックシンドロームの頻度は、男性 22.8%、女性 8.7%であった。血圧高値の有所見率は男性 59.1%、女性 47.2%、脂質代謝異常の有所見率は男性 40.5%、女性 27.9%、高血糖の有所見率は男性 19.1% (95% C. I. : 16.6-21.6)、女性 16.2% (14.0-18.3)、腹囲が基準以上を示す割合は男性では 45.9% (42.7-49.0)、女性では 17.4% (15.3-19.5)であった。腹囲以外のメタボリックシンドローム構成因子を 2 つ以上もつものを抽出するための適切な腹囲のカットオフ値を ROC 曲線により求めたところ、男性 85cm、女性 80cm であった。(図 8) 腹囲のカットオフ値としてこの値を用いてメタボリックシンドロームの有所見者を推定したところ、男性 22.8% (20.2-25.5)、女性 19.2% (17.0-21.5) となり、男女の値は比較的近い値になった。

【結論】

メタボリックシンドロームとその予備群を的確に抽出するための腹囲は、男性 85 cm、女性 80 cm が薦められる。これら診断基準により抽出されたものが、糖尿病や心血管疾患の真のハイリスクグループであるかどうかについて今後の検証が必要である。

3) BMI と腹囲の代謝異常、脳卒中・冠動脈疾患死リスク予測能の比較

【目的】

各種代謝異常と脳卒中・冠動脈疾患死のハイリスク者を予測する能力が BMI と腹囲で差があるか

どうかを比較することを目的とした。

【対象と方法】

対象は平成 15 年の国民健康・栄養調査に協力した者のうち、調査時に降圧剤、抗高脂血症剤、糖尿病治療薬、抗不整脈剤を内服していない 20-89 歳の男性 1,523 名、女性 3,339 名である。代謝異常の有無の判定には、特定健診のカットオフ値を採用し、10 年以内に脳卒中・冠動脈疾患死を起こす危険度は、40-79 歳を対象にしたリスク評価式（日本動脈硬化学会、NIPPON DATA80）で計算し、上位 5% 以上を「ハイリスク」とした。解析は男女別にロジステック回帰モデルを用い、BMI、WC 各 1 標準偏差 (SD) の上昇分に相当する代謝異常と脳卒中・冠動脈疾患死「ハイリスク」に対するオッズ比を算出した。

【結果】

血圧上昇、脂質異常、血糖上昇、脳卒中と冠動脈疾患死の「ハイリスク」に該当する者の比率は、男性で 55.6%、39.8%、51.4%、8.0%、3.8%、女性で 38.9%、23.9%、49.9%、6.2%、10.9% であった。各代謝異常、脳卒中・冠動脈疾患死ハイリスク者を予測する年齢調整 ROC 曲線下面積は BMI と腹囲で差がなかった。BMI と腹囲の 1SD 上昇に相当する血圧上昇、脂質異常、血糖上昇に関連した年齢調整オッズ比は、男性で 1.81 (1.59-2.04)/1.72 (1.53-1.95)、2.11 (1.86-2.39)/2.24 (1.97-2.54)、1.44 (1.28-1.61)/1.38 (1.23-1.54)、女性で 1.76 (1.59-1.95)/1.75 (1.57-1.94)、1.77 (1.61-1.96) /1.79 (1.61-1.99)、1.36 (1.24-1.49) /1.34 (1.22-1.47) であった。しかし、男性の血圧上昇と血糖上昇では BMI が腹囲より、脂質異常では腹囲が BMI よりも強く関連し ($p < 0.01$)、女性ではこれらすべての代謝異常において BMI が腹囲に比べより強く関連した ($p < 0.005$)。

一方、脳卒中・冠動脈疾患死ハイリスクに対し腹囲が 1SD 上昇する場合のオッズ比は女性で 1.46 (95% 信頼区間: 1.19-1.80) と 1.43 (1.22-1.67) だったが、BMI では有意な関連がなかった。男性

ではBMIが1SD上昇する場合の脳卒中死ハイリスクに対するオッズ比0.60(0.46-0.78)以外、肥満は有意な影響を持たなかった。

【結論】

全国調査による横断データを用いて、BMIと腹囲の動脈硬化性疾患とその死亡の予測能力を検討したところ、各疾患により差異があった。より正確な予測のためにはBMIと腹囲の両者の計測が必要と思われた。

5. 糖尿病・IGTへの進展予測からみた「特定健診・保健指導」の意義

【目的】

平成20年度から特定健診が新たにスタートしたですが、糖尿病やIGTの進展予測に果たす本健診の有効性は十分検討されていない。そこで、本研究の目的は、特定健診で要支援に分類される群とそれ以外に分類される群間で心血管危険因子の特徴や、糖尿病・IGTへの進展率を比較し、特定健診の意義を検証することである。

【方法と対象】

対象は、1995～1997年に実施した舟形町研究に参加した非糖尿病の住民で高血圧や異脂血症の薬物療法を受けておらず、心血管疾患の既往がない1220名(男:534名)のうち、2000～2002年の5年追跡調査時に糖尿病の発症状況を調査し得た779名(男:339名)(追跡率:64%)である。糖尿病の診断は75gOGTTと糖尿病の治療に関する情報で行った。特定健診後の支援状況に応じて全対象者を、積極的支援群、動機付け支援群、情報提供群、心血管危険因子合併放置群、心血管危険因子非合併放置群の5群に分類した。一般線形モデルを用いて年齢と性別で調整した観察開始時の心血管危険因子の平均値を5群間で比較した。非糖尿病(779名)から糖尿病へ、正常型(692名)からIGTへの進展率(人/1000人年)をそれぞれ5群間で比較した。

【結果】

追跡5年目に非糖尿病から糖尿病に進展した者は26名(3.4%)で糖尿病へ進展した者の39%がA+B

群由来であった。糖尿病進展率(95%信頼区間)は、A→E群で8.0(-3.0-19.0)、15.8(4.9-26.6)、3.6(-3.4-10.5)、12.2(5.8-17.0)、1.1(-1.1-3.3)であった。追跡5年目に正常型からIGTへ進展した者は80名(12.9%)で、そのうち38%が積極的支援群、動機付け支援群由来であった。IGT進展率は、積極的支援群で最も高く47.5(18.8-76.2)であった。心血管危険因子合併放置群の耐糖能進展者では5年間で肥満度指数が増加、非進展者では減少する傾向があった。

【結論】

特定健診・保健指導は住民の25%に相当するインスリン抵抗性の強い集団に生活習慣介入することになった。介入候補者全員が生活習慣介入に成功すると仮定すると、糖尿病やIGTへの進展を40%減少させるかもしれない。一方、糖尿病予備群で生活習慣介入が成功したエビデンスがあるのはIGTのみである。特定健診で選別される介入候補者の約85%は正常耐糖能であるため、介入候補者の中でも高血糖(空腹時血糖100-125mg/dlあるいはHbA1c \geq 5.2%)を呈する者に対して積極的にブドウ糖負荷試験を行い、IGTを選別する必要がある。

6. わが国の小児メタボリックシンドロームの有病率

【目的】

地域住民の中学1年生における、日本とIDFの小児メタボリックシンドローム診断基準(図9)による有病率を比較した。

【対象と方法】

埼玉県I町(人口約35000人)における、平成16～18年度の小児生活習慣病予防検診を受診した中学1年生の参加者:男児492名、女児476名(参加率98%以上)を対象に、日本のメタボリックシンドローム診断基準およびIDFのメタボリックシンドローム診断基準を用いて、メタボリックシンドロームの有病者数、有病率、ならびに両者の関係を検討した。

【結果】

小児メタボリックシンドロームの有病者数(有病率)は、日本の診断基準では、男児22名(4.5%)、女児4名(0.8%)、IDFの診断基準では男児13名(2.6%)、女児2名(0.4%)であった。男児では日本の診断基準でメタボリックシンドロームと診断された59.1%がIDFの診断基準も満たしていた。一方、女児では25.0%に止まった。

【結論】

日本のメタボリックシンドローム診断基準はIDF基準と比較して、腹囲は男児では同等だが女児で小さく、血圧と中性脂肪が低く、他構成因子では差がない。日本の診断基準を用いた場合に得られる有病率は、IDFの診断基準を用いた場合より男児、女児共に高値を示したのは、主として、メタボリックシンドローム構成因子のカットオフ値の低さに起因していると思われる。今後、エンドポイントを設定してこの集団を長期に追跡することにより、診断基準の妥当性を検討する必要がある。

C. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T, Kawaguchi T, Tajima N. Glycated albumin is low in obese, non-diabetic children. *Diabetes Res Clin Pract.* 71:334-8, 2006
- 2) Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Tajima N, Hu G and Borch-Johnsen K. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: The DECODA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13:555-51, 2006
- 3) Morimoto A, Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Shirasawa T, Takahashi E, Kawaguchi T and Tajima N. Waist circumference estimation from BMI in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract.* 75:96-98, 2006
- 4) 中神朋子. 特集 食後の代謝異常 2. 易学研究からみた耐糖能異常と動脈硬化のEBM 26:63-68, 2006
- 5) 富永真琴, 中神朋子. 特集 食後高血糖の病態・診断・治療 実地医療のなかで、どのように食後高血糖を見つけるか? -舟形 studyを踏まえて, *Current Therapy* 2006 特別号 p60-4, 2006
- 6) Nakagami T, Tominaga M, Nishimura R, Yoshiike N, Daimon M, Oizumi T and Tajima N. Is the measurement of glycosylated hemoglobin A1c and efficient screening test for undiagnosed diabetes? *Japan National Diabetes Survey. Diabetes Res Clin Pract.* 76:251-256, 2007
- 7) Nakagami T, Tominaga M, Nishimura R, Daimon M, Oizumi T, Yoshiike N, Tajima N. Combined use of fasting plasma glucose and HbA1c in a stepwise fashion to detect diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 213; 23-32, 2007.
- 8) Nishimura R, Nakagami T, Tominaga M, Yoshiike N, Tajima N. Prevalence of metabolic syndrome and optimal waist circumference cut-off values in Japan. *Diabetes Res Clin Pract.* 78:77-84, 2007.
- 9) Nishimura R, Morimoto A, Matsudaira T, Miyashita Y, Sano H, Shirasawa T, Takahashi E, Tajima N. Ratio of high-, medium-, and low-molecular weight serum adiponectin to the total adiponectin value in children. *J Pediatr* 151:545-7, 2007.
- 10) Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T, Takahashi E, Kawaguchi T, Tajima N. Childhood obesity and its relation to serum adiponectin and leptin: a report from a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 76:245-50, 2007.
- 11) Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *IDF Consensus Group. Pediatr Diabetes* 8:299-306,

- 2007.
- 12) Morimoto A, Nishimura R, Tajima N et al. Gender differences in the relationship between percent body fat (%BF) and body mass index (BMI) in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 78:123-5, 2007.
 - 13) Nyamdorj R, Qiao Q, Tuomilehto J, Gao WG, Nakagami T, Hammer N, Johansson S, Lam TH. Prevalence of the Metabolic Syndrome in non-diabetic populations of Asian origin: Comparison of the 2005 IDF definition with the NCEP definition. *Diabet Res and Clin Pract* 76: 57-67, 2007.
 - 14) 中神朋子:疫学 メタボリックシンドロームの糖尿病発症に対するリスク メタボリックシンドローム up to date 日本医師会雑誌 136: 52-55, 2007.
 - 15) 中神朋子:特集糖尿病治療のエビデンスを日本の臨床に活かす DECODE,DECODA Study, 実験治療第 685 号(2007)別刷 P37-0 2007
 - 16) 田嶋尚子, 葛谷英嗣, 中神朋子, 西村理明, 原 均. 日本糖尿病学会編. III. TOPICS 日本における疫学研究の歴史 - 2型糖尿病を中心に-「糖尿病学の変遷をみつめて - 日本糖尿病学会 50 年の歴史-」 p. 200-208, 2008.
 - 17) 日本臨床科学会 糖尿病関連指標専門委員会 (武井泉, 富永真琴, 他). 委員会報告. HbA1c 測定における IFCC 値併記に関する指針. *臨床科学* 37:393-409, 2008
 - 18) Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Tajima N. Letter to the Editor. Does HbA1c represent a valid index for tight control of glucose in type 1 diabetes? *Diabetes Research and Clinical Practice* 82:e23-e24, 2008.
 - 19) Decoda Study Group (Nyamdorj R, Nakagami T et al). BMI compared with central obesity indicators in relation to diabetes and hypertension in Asians. *Obesity* 16:1622-1635, 2008.
 - 20) 中神朋子, 岩本安彦. 新時代の糖尿病学(1)— 病因・診断・治療研究の進歩— A.序論 糖尿病診断のあゆみと今後の課題. *日本臨牀* 66 巻増刊号 3 別刷 P23-8, 2008
 - 21) 富永真琴. ヘモグロビン A_{1c} 表示から mmol/mol 表示へ—その目的・利点、そして課題. *Medical Technology* 37:110-111, 2009.
2. 学会発表
 - なし
 - D. 知的財産権の出願・登録状況
 1. 特許取得
 - なし
 2. 実用新案登録
 - なし
 3. その他
 - なし

図 1

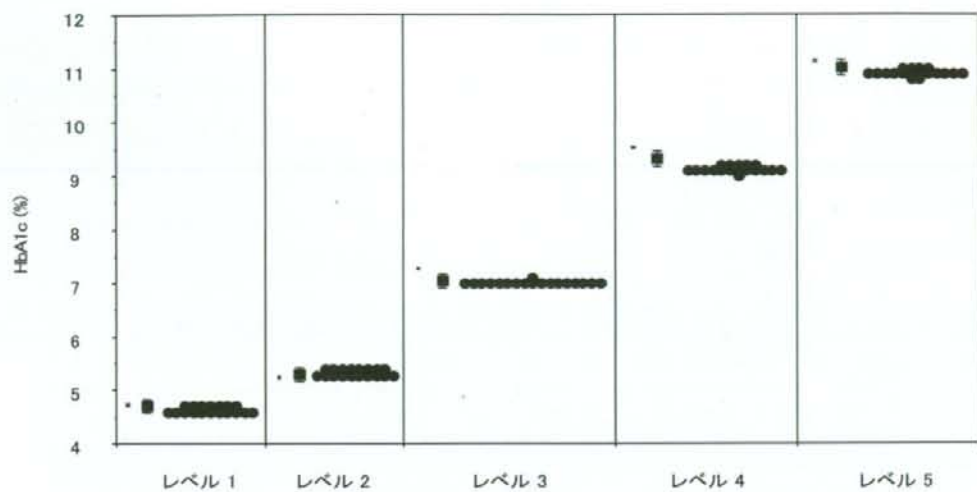


図 2

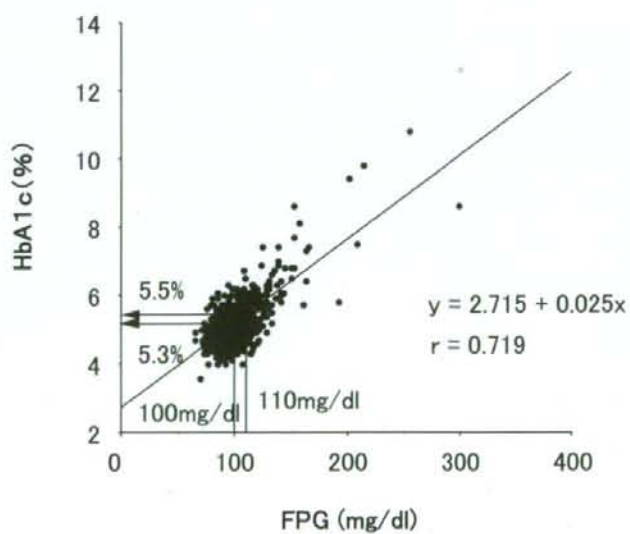


図 3

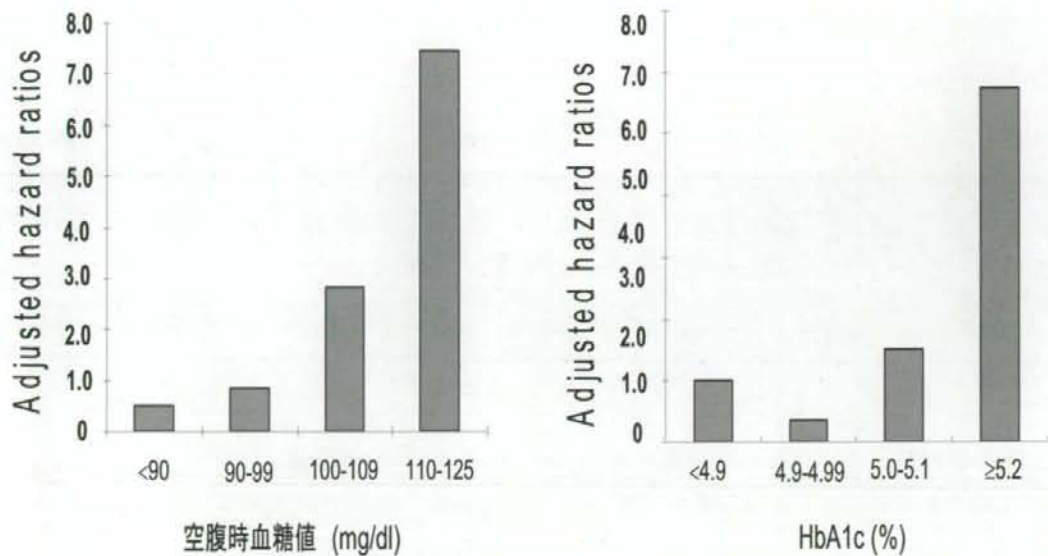


図 4

【施設 A + 施設 B / 男性】

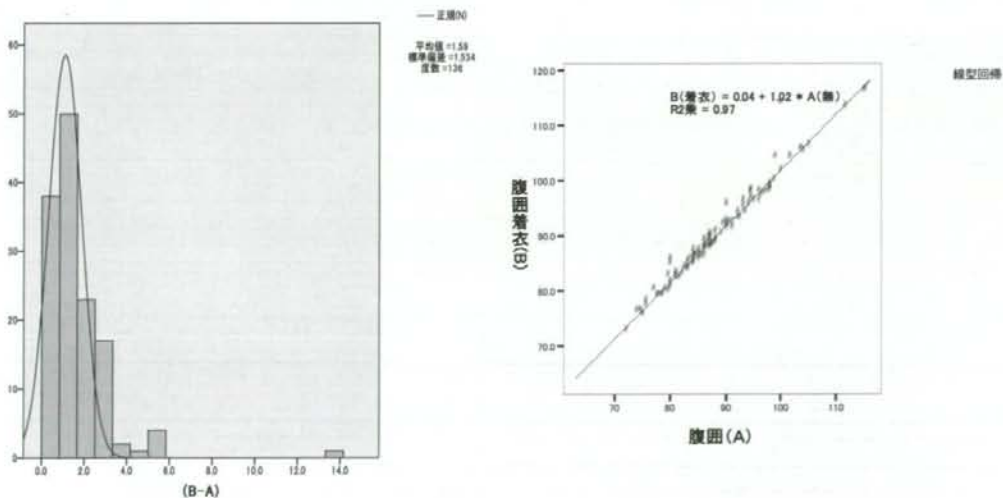


図5

【施設A+施設B/女性】

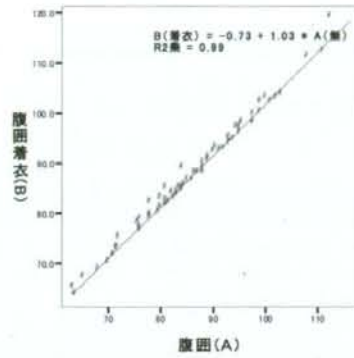
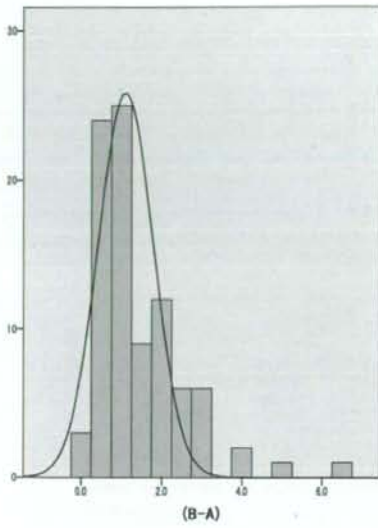


図6

【施設C/男性】

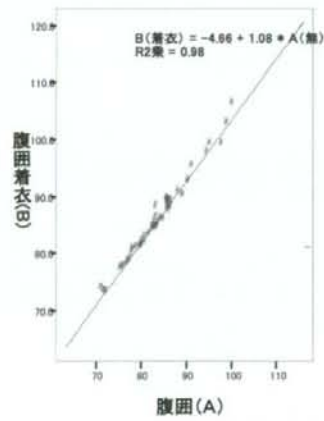
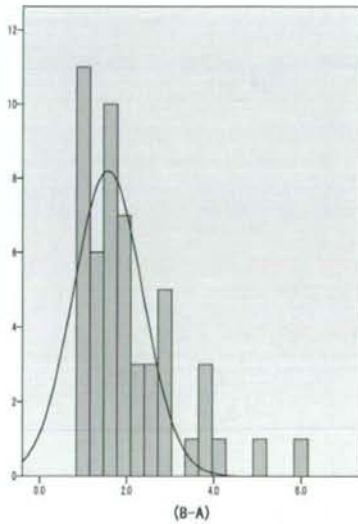


図 7

【施設D／男性】

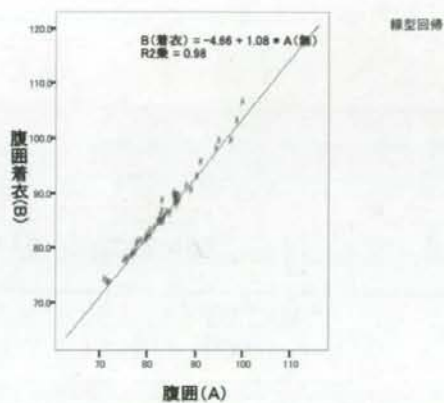
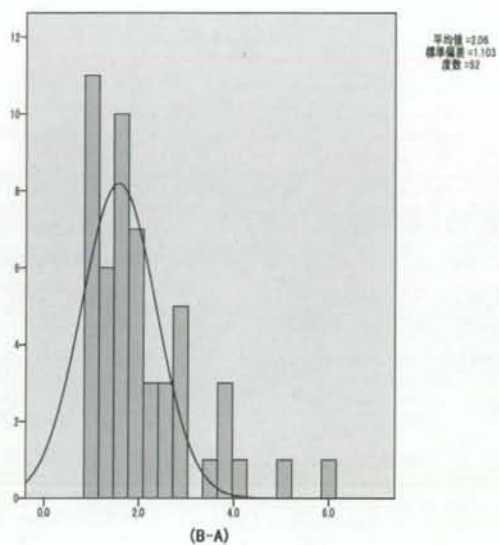


図 8

【施設C／女性】

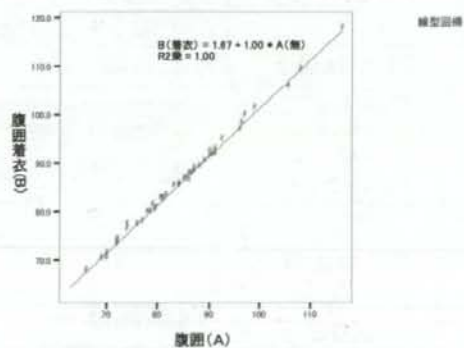
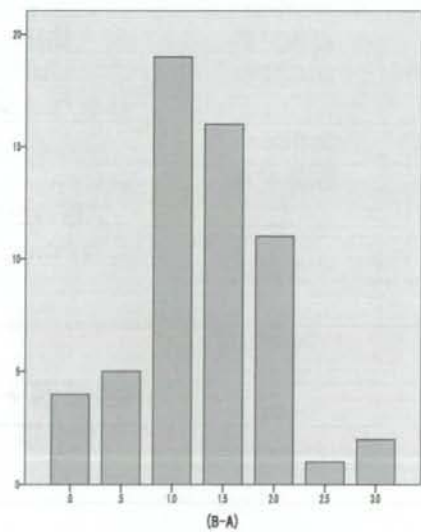


図 9

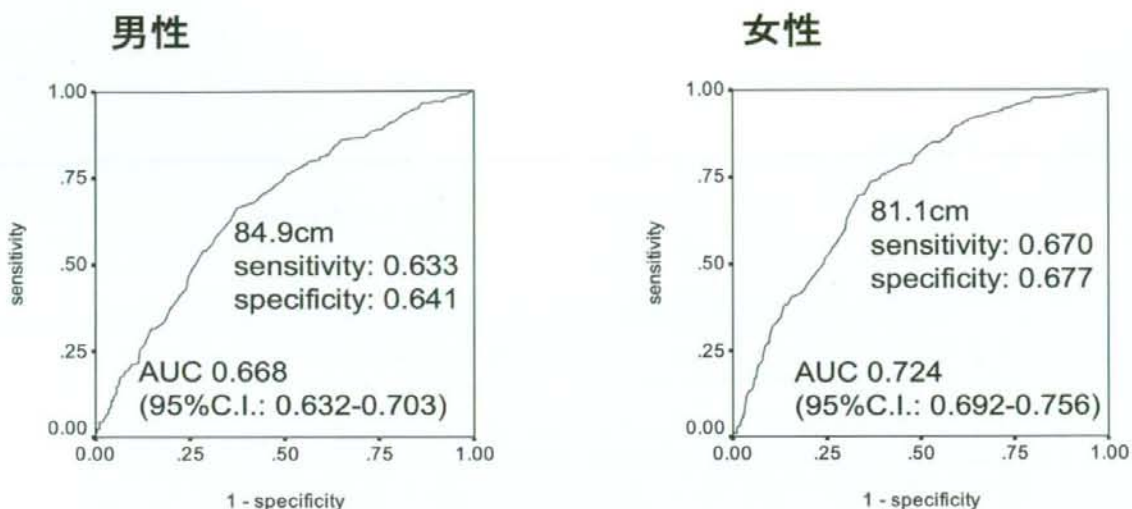


図 10

IDF; 12歳 (10-16歳)

内臓肥満 (ウエスト径) 90%ile以上	血圧 ≥ 130/85mmHg
中性脂肪 ≥ 150mg/dL	空腹時血糖 ≥ 100mg/dL
HDL <40mg/dL	内臓肥満+ その他2項目以上

日本; 12歳

内臓肥満 (ウエスト径) ≥80cm 腹囲/身長	血圧 ≥ 125/70mmHg
中性脂肪 ≥ 120mg/dL	空腹時血糖 ≥ 100mg/dL
HDL <40mg/dL	内臓肥満+ その他2項目以上

Zimmet et al. Lancet 2007

—血液検査の標準化手法及び都道府県の相互比較・経年変化—

分担研究者 中村 雅一 大阪府立健康科学センター 脂質基準分析室 ディレクター

研究要旨

医療制度構造改革の円滑な推進を図るために、都道府県による健康増進計画を充実強化することが必要である。その計画策定及び評価のためには、都道府県別に信頼性の高いデータを収集し、相互比較及び経年変化を追跡することが重要となる。厚生労働省は、40歳から74歳までの国民を対象とした内臓脂肪症候群(メタボリックシンドローム)対策として、「標準的な健診・保健指導プログラム(確定版)、平成19年4月」を策定し、平成20年度から開始した。この国家的プロジェクトを支援し、協力して行くためにも、メタボリックシンドロームに重点を置いた生活習慣病関連リスクを、相互の関連事項を含めて把握することは、効果的かつ効率的な予防戦略を考える上での基本要件となる。既に、多くの都道府県においては、「健康日本21」の地方計画の策定及び中間評価のために、都道府県独自の調査が、国民健康・栄養調査への上乘せ調査という形で実施されている。しかし、その調査項目や調査手法等の細目は、国民健康・栄養調査の実施要項をベースとしながらも、各都道府県の抱える事情により様々に異なっており、これが地域間の相互比較を妨げる要因とされる。このような現状を踏まえ、都道府県を単位として、メタボリックシンドローム関連の的を絞った指標を把握することも施策上の課題であると理解する。このような課題に応える研究項目として、分担研究者は、3年間の研究期間をかけて「血液検査の標準化手法及び都道府県の相互比較・経年変化」に対応できる3つの主要な研究項目を設定し、詳細な調査・研究を行い、所定の成果が得られた。

主要研究項目

- ① 【全国を対象とした場合】平成11年度から平成18年度に至る8年間を対象として、国民健康・栄養調査試料の血液化学検査を担当したエスアールエル（東京都八王子市）の外部及び内部精度管理成績を活用して、国民健康・栄養調査成績の経年変化を追跡・評価できる長期モニタリングシステムを考案し、論文化する。また、毎年の精度管理報告書の内容を抜本的に更新する。
- ② 【都道府県を対象とした場合】都道府県による健康増進計画の支援を目標とした地域比較と経年変化の追跡が可能となるように、前記①で確立された全国版のモニタリング方式を拡張することを計画する。拡張のための基礎資料を得るために、「都道府県で実施している健康・栄養調査及び血液検査に関するアンケート」を実施して、都道府県レベルでの実態を把握する。これらの基礎資料を基に、国民健康・栄養調査と都道府県民健康・栄養調査の血液検査試料を同じ分析システムで測定できるように構築する。
- ③ 【標準的な健診・保健指導プログラムへの協力】脂質4項目(HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、総コレステロール)について、CDC/CRMLNによる試薬メーカー7社とエスアールエルを対象とした標準化を平成20年中に実施する。試薬メーカーレベルでの測定精度の実態把握をすることにより、試薬メーカーの市販製品を通じて、臨床検査領域に標準化の成果を波及させることが期待でき、ひいては標準的な健診・保健指導プログラムの信頼性の向上に寄与することが期待できる。

A. 研究目的

医療制度構造改革の円滑な推進を図るために、都道府県による健康増進計画を充実強化することが必要とされる。その計画策定及び評価のためには、都道府県別に信頼性の高いデータを収集し、相互比較及び経年変化を追跡することが重要である。厚生労働省は、40歳から74歳までの国民の内臓脂肪症候群(メタボリックシンドローム)対策として、「標準的な健診・保健指導プログラム(確定版)、平成19年4月」を策定し、平成20年度から開始している。この国家的プロジェクトを支援し、協力して行くためにも、メタボリックシンドロームに重点を置いた生活習慣病関連リスクを、相互の関連事項を含めて総合的に把握することは、効果的かつ効率的な予防戦略を考える上での基本要件となるであろう。既に、多くの都道府県においては、「健康日本21」の地方計画の策定及び中間評価のために、都道府県独自の調査が、国民健康・栄養調査への上乘せ調査という形で実施されている。しかし、その調査項目や調査手法等の細目は、国民健康・栄養調査の実施要項をベースとしながらも、それぞれの都道府県が抱える事情により異なっており、これが地域間の相互比較を妨げる要因となっている。かかる現状を踏まえ、都道府県を単位として、メタボリックシンドローム関連に的を絞った指標を把握することも施策上の課題であると理解する。このような課題に応える研究項目として、分担研究者は、3年間の研究期間をかけて、「血液検査の標準化手法及び都道府県の相互比較・経年変化」に対応できる3つの主要な研究項目を設定し、詳細な調査・研究を実施した。

B. 研究方法

上記の研究目的を達成するために、以下の3つの主要な研究方法を設定し、実行に移した。

- ① 【全国を対象とした場合】平成11年度から平成18年度に至る8年間を対象として、国民健康・栄養調査試料の血液化学検査を担当

したエスアールエル(東京都八王子市)の外部及び内部精度管理成績を活用して、国民健康・栄養調査成績の経年変化を追跡・評価できる長期モニタリングシステムを考案し、論文化する。また、毎年の精度管理報告書の内容を抜本的に更新する。

- ② 【都道府県を対象とした場合】都道府県による健康増進計画の支援を目標とした地域比較と経年変化の追跡が可能となるように、前記①で確立された全国版のモニタリング方式を拡張することを計画する。拡張のための基礎資料を得るために、「都道府県で実施している健康・栄養調査及び血液検査に関するアンケート」を実施して、都道府県レベルでの実態を把握する。これらの基礎資料を基に、国民健康・栄養調査と都道府県民健康・栄養調査の血液検査試料を同じ分析システムで測定できるように構築する。
- ③ 【標準的な健診・保健指導プログラムへの協力】脂質4項目(HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、総コレステロール)について、CDC/CRMLNによる試薬メーカー7社とエスアールエルを対象とした標準化を平成20年中に実施する。試薬メーカーレベルでの測定精度の実態把握ができることにより、試薬メーカーの市販製品を通じて、臨床検査室に標準化の成果を波及させることが期待でき、ひいては標準的な健診・保健指導プログラムの信頼性の向上に寄与することが期待できる。

C. 研究結果と考察

研究項目の①について：国民健康・栄養調査検体の受託分析機関であるエスアールエル(東京都八王子市、国民健康・栄養調査の測定機器は日立7170型自動分析装置)における平成11年度～平成18年度に至る期間の精度管理と脂質の標準化成績に基づいて、測定成績の経年変化の追跡と比較検討ができるモニタリングシステムを考案し、「Establishment of Long-Term Monitoring System for Blood Chemistry Data by the National Health and Nutrition Survey in Japan」と題

する論文にまとめ、Journal of Atherosclerosis and Thrombosis に投稿し、受理された。本論文は、同誌 2008 年の 15 巻 5 号の 244-249 頁に掲載された。

国民健康・栄養調査の血液化学検査に関する精度管理報告書は、毎年、エスアールエルから厚生労働省の生活習慣病対策室に報告されてきた。報告書を精査したところ、精度管理上、必ずしも必要かつ十分な内容ではない面が認められることから、外部・内部両精度管理の経年変動が一覧できるような内容とする「平成 19 年度国民健康・栄養調査における血液化学検査及び血液検査に関する精度管理報告書(平成 20 年 9 月 10 日)」を作成した。本報告書は、平成 9 年～平成 19 年までの血液化学検査と血液検査項目の検査方法と測定機器等の推移、平成 9 年～平成 18 年までの内部精度管理における各検査項目の精密度(変動係数)、平成 19 年度における毎月の精密度(変動係数)、並びに、最近 3 年間の外部精度管理の正確度が示されている。本報告書は、最近 10 年間のエスアールエルにおける測定精度の経緯が一目で数量的に把握できるように設計した。平成 20 年度の精度管理報告書では、保健所等での採血サイトからエスアールエルに検体が運搬されるまでの測定項目の経時変動、特に解糖阻止剤を加えた血漿中のブドウ糖の安定性や全血中のヘマトクリット値の変動等が懸念されることから、各測定項目の経時変動に関する資料を追加掲載する予定である。

研究項目の②について：本研究の中心的課題は、エスアールエルを対象とした全国版のモニタリングシステムを拡張して、都道府県の健康増進計画の支援を目標とした地域比較と経年変化の追跡手法の確立を期す点にある。都道府県による健康・栄養調査は、国民健康・栄養調査と比較した場合、その規模と内容に違いがあることから、シミュレーション実験の結果、前述の全国版システムをそのまま適用することには無理があり、部分的に修正が必要と考えられた。どこをどのように修正すればよいのかという点を明確にするために、平成 19 年に「都道府県で実施している健康・栄養調査及び血液検査に関するアンケート」を実施した。その結果、アンケートからは、エスアールエルに血液検査を委託しているケースは、47 都道府県中の 43 例

(91.5%)であることが明らかとなった。残りの 4 県(富山、長野、広島、宮崎)を対象に、全国版のモニタリングシステムを適用することの適否について、3 か所の臨床検査センターの精度管理成績を入手してシミュレーションしたところ、尿素窒素とクレアチニンの 2 項目で、正確度と精密度を合算した総合誤差(Total Error)の判定基準を満たすことが困難となる事例が認められ、この点を克服する必要があることが明らかとなった。次に、平成 20 年 10 月 14 日(火)にエスアールエルにおける測定の実態調査を実施した。この実態調査からは、都道府県から依頼される検体は、国民健康・栄養調査とは別棟の MUQS ラボに設置された日本電子製の BioMajesty8060 で測定されていることが分かった。エスアールエルには BM8060 が 6 台設置されているが、都道府県からの依頼検体が 6 台ある中どの装置により測定されているのか、特定されていない状況も浮上してきた。加えて、BM8060 は CDC/CRMLN による脂質の標準化をまだ受けていない。この問題を克服する為に、BM8060 を対象とした脂質の標準化として、総コレステロールを平成 21 年 2 月に、HDL コレステロールを 3 月に、また、LDL コレステロールの標準化を 4 月に実施する計画である。

国民健康・栄養調査の検体はエスアールエルの日立 7170 型自動分析装置で測定されているが、本装置は平成 6 年に設置されて稼働歴が 14 年に達し、分析装置の耐用年数を既に超えている。エスアールエルは、国民健康・栄養調査の検体も MUQS ラボの日本電子の BM8060 に更新したいという希望を表明している。分析装置の更新は不可避と判断されたので、測定成績がスムーズに移管するための基礎的な比較検討に取り掛かることを決定した。この検討は、平成 21 年 2 月から 4 月にかけて集中的に実施する計画を策定した。本計画では、国民健康・栄養調査の検体と都道府県民健康・栄養調査検体を専用の BM8060 の 1 台に固定して、今後 10 年間の安定的な稼働を目指すことを基本設計とした。分析装置の円滑な移管作業に加えて、専用の BM8060 で測定するためには、委託する側の国も都道府県も、また、受託する側のエスアールエルも、ともに健康・栄養調査検体であることを周知徹底させることが重要である。また、今後、特に都道府県民健康・栄養調査において委託先や受託先に変更がないかどうか、注意しなければならないであろう。国民健康・栄養調査と都道府県民健康・栄養調査の血液検査試料が精度管理の行き届いた同じ分析機器で測定されるように構築する。

研究項目の③について：内臓脂肪症候群(メタ

ポリックシンドローム)対策に的を絞り、脂質4項目(HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、総コレステロール)について、CDC/CRMLNによる試薬メーカー7社とエスアールエルを対象とした標準化を平成20年中に実施した。HDL コレステロールやLDL コレステロールの直接法は、日本の試薬メーカー7社が開発・製品化して、世界中で市販されている。日本製のみで、外国製品はない。そこで、CDCが組織する Cholesterol Reference Method Laboratory Network(CRMLN)に正式加盟して、試薬メーカーや臨床検査室に対する認証(標準化)資格を有する大阪府立健康科学センターが、直接法の試薬を市販している試薬メーカー7社とエスアールエルを対象に脂質の標準化を実施した。7社からは、HDL コレステロールでは20分析システムが、LDL コレステロールでは21分析システムが、中性脂肪では9分析システムが、また、総コレステロールでは20分析システムが標準化の対象となった。ここに、分析システムとは、試薬メーカーが保有する分析装置と試薬と校正用の標準血清を組み合わせた測定系を意味し、臨床検査室はどれかの分析システムを採用してい

ることになる。標準化の第一目標は、CDC/CRMLNの判定基準(HDL コレステロールでは正確度が目標値の $\pm 5\%$ 以内、精密度がCVで4%以下、以下同様に、LDL コレステロールでは正確度が目標値の $\pm 4\%$ 以内、精密度がCVで4%以下、中性脂肪では正確度が目標値の $\pm 5\%$ 以内、精密度がCVで5%以下、総コレステロールでは正確度が目標値の $\pm 3\%$ 以内、精密度がCVで3%以下)をどの分析システムも満たすこと、次に、標準化の第二目標は標準的な健診・保健指導プログラムが求める要求水準に合わせるために、分析システムの80%は目標値の $\pm 1\%$ 以内に、分析システムの100%は目標値の $\pm 2\%$ 以内を達成するようにとの数値目標を設定し、それを試薬メーカーに通告して実施した。その結果、下表のごとくLDL コレステロールと中性脂肪では、目標に到達していないことがわかった。これらの標準化成績は、Current performance of reagent manufacturers by CDC/CRMLN Lipid Standardization for Metabolic Syndrome-focused Health Checkups in Japanとして論文化し、Journal of Atherosclerosis and Thrombosis誌に投稿した。現在、査読が完了した状況であり、修正して再投稿の予定である。

Ratio of Analytical Reagent System met the Accuracy Criteria

Item	System	Within $\pm 1\%$	Within $\pm 2\%$	Within $\pm 3\%$	Within $\pm 4\%$	Within $\pm 5\%$	Over $\pm 5\%$
HDLC	20	70.0%	90.0%	95.0%	100.0%		
LDLC	21	23.8%	81.0%	95.2%			100.0%
TG	9	22.2%	44.4%	55.6%	66.7%	100.0%	
TC	20	50.0%	95.0%			100.0%	

一方、試薬メーカーと同じプログラムをエスアールエルにも適用して、標準化を実施した。その結果、HDL コレステロールでは正確度が-1.2%、CVは1.0%、LDL コレステロールでは正確度が1.7%、CVは0.6%、中性脂肪では正確度が-4.4%、CVは2.0%、総コレステロールでは正確度が-0.3%、CVは0.5%であり、いずれも判定基準を満たすことが確認された。

CDCやCRMLNが運用しているコレステロールや中性脂肪の基準分析法は、いずれも化学分析法であるが、これらは真値を出す分析法ではなく、化学分析法に固有のわずかながらの誤差が入る。これに対して、同位体希釈/ガスクロマトグラフ/質量分析計による物理的な分析法による測定値は、ほぼ真値と解釈される。このことから、技術革新の自然な流れとして、これま

での化学分析法から物理化学的な質量分析計による絶対基準分析法に切り替わることは、技術革新に伴う時代の趨勢として避けられない。そこで、2010年までには、同位体希釈/ガスクロマトグラフ/質量分析計を立ち上げ、正確度の極めて高い総コレステロールと中性脂肪の定量分析システムの確立を目指す。国際的な比較の必要性和国際協力の観点から見たとき、米国のCDC並びにNISTの両機関と協調体制を組むことは重要である。このことから、総コレステロールについてはNISTのWelch等によって開発された① Total serum cholesterol by isotope dilution/mass spectrometry: A candidate definitive method (Clin Chem 26/7 854-860 1980)、Pelletier等が検討した② Isotope Dilution/Mass Spectrometry of Serum Cholesterol with [3,4-¹³C]Cholesterol: Proposed Definitive Method (Clin Chem 33/8 1403-1411 1987)、並びに、実用性の観点からCDCによって検討された③ Gas Chromatography-Isotope Dilution Mass Spectrometry Method for Multi-level Serum Cholesterol Analysis (Clin Chem S6 A43 2007)の文献を基に、また、中性脂肪については同じくWelch等による① Isotope dilution mass spectrometry as a candidate definitive method for determining total glycerides and triglycerides in serum (Clin Chem 41/3 397-404 1995)や② Determination of "free" glycerol in human serum reference materials by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry (J Chromatography, 1992)の文献を基に、大阪府立健康科学センターの脂質基準分析室にある日本電子製のガスクロマトグラフ/二重収束型質量分析計(JMS-GC mate II)に組み込む。質量分析計による絶対基準分析法を運用することによって正確度の極めて高い目標値を入手できる。このことはメタボリックシンドローム対策に大きく寄与するであろう。現在は、質量分析計の操作習熟段階にある。

わが国で開発され、世界に広く供給されているHDLコレステロールとLDLコレステロールの直接法の試薬に関する測定系を評価するために、米国臨床化学会(AACC)のリポ蛋白部会(LVDD)の承認を得て、米国のNIHやCDCと協働して、日米共同実験計画(Evaluation of homogeneous methods for measuring HDL and LDL cholesterol)を推進させている。この実験計画の概要とその

意義を日本動脈硬化学会の関係委員を通じて説明し、理解を求めた。実験の成果は、2009年7月の米国臨床化学会(シカゴで開催)で公表され、その後、論文化される。分担研究者は、日本側の3委員の1人として本実験計画に参画している。この計画の成果は、メタボリック健診の推進にとって、有益な情報をもたらすものと期待される。

D. 結論

1. 全国を対象とした場合：国民健康・栄養調査の血液化学検査成績に関する測定精度の追跡、特に比較可能性を中心とした経年変化の追跡システムを考案し、論文化した。精度管理報告書の内容を更新した。平成21年度以降の健康・栄養調査の検体は、BM8060で都道府県民健康・栄養調査検体と同じ分析装置により測定されるように測定系を整備した。
2. 都道府県を対象とした場合：都道府県の健康増進計画の支援を目標としたアンケートを実施し、地域比較と経年変化の追跡手法を拡張するための基礎資料が得られた。
3. 標準的な健診・保健指導プログラムを対象とした場合：1) 試薬メーカー7社とエスアールエルのHDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪の最新の測定精度を明らかにした。2) ガスクロマトグラフ/質量分析計による総コレステロールと中性脂肪に関する絶対基準分析法の構築を開始した。3) HDLコレステロールとLDLコレステロールの直接法を評価するための日米共同実験計画に参画した。

E. 研究発表

- 1) 論文発表
- 1) Nakamura M, Kayamori Y, Sato S and Shimamoto T. Lipids' standardization results of Japanese manufacturers by US Cholesterol Reference Method Laboratory Network certification protocols and the reagents'