

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

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横断・縦断研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 門脇 孝

平成21（2009）年 4月

# 目 次

## I 総括研究報告

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横断・縦断研究：研究総括

門脇 孝 ..... 1

## II 分担研究報告

### 1. 端野・壮瞥町研究

島本 和明 ..... 15

2. 一般住民におけるメタボリックシンドロームがタイプ別脳梗塞の発症に及  
ぼす影響

清原 裕 ..... 20

### 3. 耐糖能障害と大血管障害との関連 - 舟形研究(Funagata study) -

大門 真 ..... 67

### 4. 生体インピーダンス測定原理による腹部脂肪分布測定に関する研究

中尾 一和 ..... 81

5. 内臓脂肪面積と腹囲からみた metabolic syndrome 頻度および腹囲の測定方  
法に関する検討

伊藤 千賀子 ..... 83

### 6. 茨城県筑西市協和地区における疫学研究

磯 博康 ..... 86

7. メタボリック症候群と喫煙都市住民における循環器疾患発症に対する予測能および寄与に関する研究- 吹田研究	
岡村 智教 .....	97
8. 大阪府八尾市南高安地区地域コホート研究	
北村 明彦 .....	106
9. 沖縄県における心臓血管イベント発症要因の解明 (沖縄豊見城研究)	
島袋 充生 .....	117
10. 血圧に関する診断のエビデンスに関する研究	
伊藤 貞嘉 .....	121
11. 脂質に関する診断のエビデンス	
山田 信博 .....	122
12. 動脈硬化における血管平滑筋特異的分子 LR11 血中濃度の測定意義	
齋藤 康 .....	126
13. 職域におけるメタボリックシンドローム 富山職域コホート研究	
中川 秀昭 .....	163
14. 愛媛県南西部地区コホート研究	
斉藤 功 .....	196
15. 放射線影響研究所・成人健康調査における疫学研究	
山田 美智子 .....	198

厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)  
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横断・縦断研究

総括研究報告書

研究代表者 門脇 孝 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 教授)

研究要旨

[研究目的]

我が国では40~74歳でみると、男性の2人に1人、女性の5人に1人が、メタボリックシンドロームが強く疑われる者又は予備群である(平成19年国民健康・栄養調査結果の概要)。メタボリックシンドロームは心筋梗塞・脳梗塞などの心血管疾患のリスクを増大させ、日本人の健康寿命の延伸を妨げる大きな原因であると考えられる。平成17年にメタボリックシンドロームに関する我が国の診断基準が策定され、平成20年度よりメタボリックシンドロームの概念に着目した特定健診・特定保健指導が開始された。本研究は、心血管疾患の高リスク者のスクリーニングという観点から、日本人における最適なメタボリックシンドロームの診断基準の根拠となるエビデンスを創出することを目的とする。

[研究方法]

我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定しており、その後の心血管疾患イベントを把握しているコホート研究チームとして北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)、MONKS、広島健診受診者集団、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、富山職域、愛媛県南西部地区、広島県地域コホートの計12コホートが参加し、総勢3万3000人を対象とする全国規模の調査・解析を行った。

[研究結果と考察]

<横断研究の中間解析結果> 12コホートのデータを統合して解析した結果、アウトカムをウエスト周囲径高値以外のリスクファクター2つ以上の集積とした場合、ウエスト周囲径の最適のカットオフ値は、男性84cm、女性81cm前後と算出された。また、ウエスト以外のリスクファクターのカットオフ値を日本基準に準拠した場合、性・年齢調整のメタボリックシンドロームのオッズ比(95%CI)は、男性85cm以上とそれ未満では2.97(2.78-3.17)、女性80cm以上とそれ未満では2.71(2.52-2.92)であった。

<後向き縦断研究の中間解析結果> 7コホートのデータを統合して解析した結果、アウトカムを虚血性心疾患の発症(初発の急性心筋梗塞+急性死)とした場合、最適のカットオフ値は男性83cm、女性80cm前後と算出された。但し、ROCカーブのふくらみは少なく、特に女性ではウエスト周囲径のみによる虚血性心疾患発症リスクの予測は男性に比べて困難と考えられた。また、脳卒中の発症に関しても解析を行ったが、ROCカーブはほぼ直線状で、カットオフ値の算出は困難であった。脳卒中のなかで、メタボリックシンドロームとの関連性が高いと考えられる脳梗塞の発症を抽出して解析することが必要と考えられた。

[結語]

オールジャパンの地域コホートや健診受診集団を対象とした本研究の成果により、一層効果的な特定健診・特定保健指導が可能となり、心血管疾患発症率の抑制を通じて国民全体の健康増進に資することが期待される。



研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

島本 和明 (札幌医科大学附属病院内科学 教授)

清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野 教授)

大門 真 (山形大学医学部第三内科 准教授)

中尾 一和 (京都大学大学院医学系研究科臨床病態医科学 教授)

伊藤 千賀子 (グランドタワーメディカルコート ライフケアクリニック 所長)

磯 博康 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座 教授)

岡村 智教 (国立循環器病センター予防検診部 部長)

北村 明彦 (大阪府立健康科学センター健康開発部 部長)

島袋 充生 (琉球大学医学部附属病院第二内科 講師)

伊藤 貞嘉 (東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座 教授)

山田 信博 (筑波大学大学院人間総合科学研究科内分泌代謝・糖尿病内科 教授)

齋藤 康 (千葉大学大学院医学研究院細胞治療 教授)

野田 光彦 (国立国際医療センター糖尿病・代謝症候群診療部 部長)

山内 敏正 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 特任准教授)

原 一雄 (東京大学医学部附属病院医療評価・安全・研修部 講師)

中川秀昭 (金沢医科大学健康増進予防医学 教授)

斉藤 功 (愛媛大学大学院医学系研究科医療環境情報解析学講座公衆衛生・健康医学分野 准教授)

山田美智子 (放射線影響研究所 臨床研究部 副部長)

A. 研究目的

我が国では40~74歳でみると、男性の2人に1人、女性の5人に1人が、メタボリックシンド

ロームが強く疑われる者又は予備群である(平成19年国民健康・栄養調査結果の概要)。メタボリックシンドロームは心筋梗塞・脳梗塞などの心血管疾患のリスクを増大させ、日本人の健康寿命の延伸を妨げる大きな原因であると考えられる。

メタボリックシンドロームに関する我が国の診断基準が平成17年に策定されたことは、肥満に伴う健康障害に関する国民への啓発活動として極めて有意義であるものの、メタボリックシンドロームに着目した特定健診・特定保健指導に対して、最適な科学的根拠を与える新しいエビデンスを創出することが必要であると考えられる。すなわち、我が国の現行のメタボリックシンドローム診断におけるウエスト周囲径の基準は、男性775例、女性418例を対象とし、CTスキャンによる内臓脂肪面積の測定に基づいた根拠を有するものであるが、より効果的な特定健診・特定保健指導の達成のためには、実際の心血管イベントを感度・特異度良く予測することを可能とする観点から、最適なウエスト周囲径のカットオフ値を決定することが求められている。

国民全体の健康増進において重要な意味合いを有する本要請に答えるべく、本研究は、地域などに偏りがないオールジャパンのデータを基に、心血管疾患の高リスク者のスクリーニングという観点から、日本人における最適なメタボリックシンドロームの診断基準の根拠となるエビデンスを創出することを目的とする。

B. 研究方法

主として以下の3つの研究方法により、メタボリックシンドロームに着目した特定健診・特定保健指導に対し最適な科学的根拠を与える新しいエビデンスを創出するという本研究の目的を達成することを目指す。

(A) 横断研究として、ウエスト周囲径を測定しているコホートについて、心血管疾患のリスクファクターを2つ以上重積して保持している者を感度・特異度よく予測できるウエスト周囲径を、統

合的な ROC 解析により決定する。

(B) 後向き縦断研究として、フォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定してあり、その後の心血管疾患イベントを把握しているコホートについて、これまでに既に発生した心血管イベントとウエスト周囲径の ROC 曲線から、日本人に最適なウエスト周囲径を統合的な後向き研究により決定する。

(C) 前向き縦断研究として、平成 20 年度から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各コホートで前向きにフォローを開始し、統合的な解析を行う。

そこで、平成 19 年度では我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定してあり、その後の心血管疾患イベントを把握しているコホート研究チームとして、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、広島健診受診者集団の 5 コホートに加え、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参加を得ることが出来、上記(A)~(C)に示したメタ解析を可能とするべく統合データベースの構築に向けて、各種パラメーターの調整と、WHO MONICA Project に準じた心血管疾患のイベントの定義ならびにエンドポイントの設定作業を推進した。

この平成 19 年度に得られた研究結果を踏まえて、平成 20 年度ではさらに富山職域、愛媛県南西部地区、広島県地域コホート(原爆被爆者及びコントロール集団)の参加を得て、計 12 コホートを統合的に解析するオールジャパンとしての研究体制を整えるとともに、各コホートの状況を詳細に調査の上で、心血管疾患のイベントの定義ならびにメタ解析の対象とするパラメーターに関して最終的な統一をはかった。

具体的には、研究の対象とするイベントは、心筋梗塞(確実)・心筋梗塞(疑い)・労作性狭心症(確実)・PCI 症例・脳卒中(確実)・脳卒中(疑い)・急性死・死亡の 8 種類とし、各々の診断基準を【表 1】のように定めた。

またメタ解析の対象とするパラメーターは[ 検診年 フォロー期間 年齢 性 身長 体重 ウエスト(臍レベル) 喫煙状況 アルコール摂取状況 採血時間種別 血糖 HbA1c 糖尿病薬使用の有無 T-chol HDL-C TG 高脂血症薬使用の有無 SBP(1 回目測定値) DBP(1 回目測定値) SBP(2 回目測定値) DBP(2 回目測定値) 降圧剤使用の有無 心筋梗塞・狭心症の既往 脳卒中の既往 初発の心筋梗塞発症 初発の労作性狭心症発症 最初の PCI 初発の脳卒中発症 急性死(発症から死亡まで 1 時間以内のもの) その他の死亡 死因(原死因:ICD10 コード)]とし、各々の測定単位、データの形式を【表 2】のように定めた。

データ収集の完了したコホートを対象に中間解析を行い、本研究方法の妥当性を確認したとともに、C.研究結果に記す成果が得られた。

#### 倫理面の配慮

「臨床研究に関する倫理指針」ならびに「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を遂行する。その具体的な配慮として、本研究を実施するに当たり、被験者の個人情報の保護のために、本研究で提供される試料はすべて個人識別情報(カルテ番号、名前、住所など)を除き、連結可能匿名化した上で解析に利用される。連結可能のための対応表は他の一切のコンピューターと切り離された stand alone のコンピューターに専用の ID とパスワードによって厳重に保管される。また、当該コンピューターは不特定多数の者の出入りができない専用の部屋に設置される。

予測される試料提供者に対する危険や不利益に関して：試料提供は主として前腕の静脈からの採血によっており身体的危険はほとんどないといつてよい。また提供された試料は解析に先立って速やかに匿名化されるので、試料等提供者の尊厳と人権は十分に保護されていると考えられる。

本研究に関するホームページの作成に関して：本研究の概要ならびに研究に対する同意説明文書、連絡先等を掲載したホームページを作成・公開した(<http://kourou-metabo.jp>)【付属資料 2】。



### C. 研究結果

#### <横断研究の中間解析結果>

12 コホートのデータを統合して解析した結果、アウトカムをウエスト周囲径高値以外のリスクファクター2つ以上の集積とした場合、ウエスト周囲径の最適のカットオフ値は、男性 84cm、女性 81cm 前後と算出された【図 1】。また、ウエスト以外のリスクファクターのカットオフ値を日本基準に準拠した場合、性・年齢調整のメタボリックシンドロームのオッズ比 (95% C I) は、男性 85cm 以上とそれ未満では 2.97 (2.78-3.17)、女性 80cm 以上とそれ未満では 2.71 (2.52-2.92)であった。

#### <後向き縦断研究の中間解析結果>

7 コホートのデータを統合して解析した結果、循環器疾患の発症率 (千人年) は男性 5.6、女性 3.3 であり、他の疫学研究と比較しても妥当であると考えられた。

アウトカムを虚血性心疾患の発症 (初発の急性心筋梗塞+急性死) とした場合、最適のカットオフ値は男性 83cm、女性 80cm 前後と算出された。また、性・年齢調整の虚血性心疾患の発症ハザード比 (95%CI) は、男性 85cm 以上とそれ未満では 1.54 (1.12-2.12)、女性 80cm 以上とそれ未満では 1.32 (0.83-2.10)であった。この結果は、急性心筋梗塞単独で解析した場合とほぼ同じであった。但し、ROC カーブのふくらみは少なく、特に女性ではウエスト周囲径のみによる虚血性心疾患発症リスクの予測は男性に比べて困難と考えられた。すなわち、女性でカットオフ値を仮に 80cm に変更した場合、他のメタボリックシンドロームのリスクファクターの集積との関連は現行の 90cm の場合よりも改善するが、虚血性心疾患の発症予測の観点からは、いずれのカットオフ値も採用することは難しいと考えられた。実際、虚血性心疾患の発症ハザード比は、男性ではウエスト周囲径 95cm 以上、女性ではウエスト周囲径 90cm 以上から有意に上昇していたが、各々のカットオフ値における感度は 0.32、0.19 と低く、「見逃し」も多くなることが示された。

### D. 考 察

今回の横断研究の統合的な中間解析結果では、リスクファクターの重積を予測するウエスト周囲径の最適のカットオフ値は男性 84cm、女性 81cm 前後と算出されたが、これは既報の単一コホートを対象とした解析結果と概ね一致していた。

但し、各コホートを統合したデータでは、空腹時のものと非空腹時のものが混在している。今回の横断研究の中間解析では、暫定的にリスクファクターのカウントにおいて中性脂肪(TG)高値については空腹時・随時ともに TG $\geq$ 150mg/dL、高血糖については空腹時血糖 $\geq$ 110mg/dL、随時血糖 $\geq$ 140mg/dL としているが、血糖値・中性脂肪値以外にもウエスト周囲径について空腹時と随時での差が無視できない可能性もあることから、今後、空腹時のデータのみを抽出した場合の解析も進めていくことが必要である。

また、特定保健指導の運用においては、「血圧降下剤等を服薬中の者 (質問票等において把握) については、継続的に医療機関を受診しており、医療保険者による特定保健指導の対象としない」とされていることから、糖尿病治療薬・降圧薬・高脂血症治療薬を内服していない非服薬群を抽出して今後解析を行うことも予定している。

さらに、今回の後向き縦断研究の統合的な中間解析結果では、虚血性心疾患の発症を予測するウエスト周囲径の最適のカットオフ値は男性 83cm、女性 80cm 前後と暫定的に算出されたものの、ROC カーブのふくらみは少なく、特に女性の場合でカットオフ値としてそのまま採用することは難しいと考えられた。

また、脳卒中の発症に関しても解析を行ったが、ROC カーブはほぼ直線状で、カットオフ値の算出は困難であった。脳卒中のなかで、メタボリックシンドロームとの関連性が高いと考えられる脳梗塞の発症に関して、【表 3】に従って病型データの追加収集を行って解析を行うことが必要と考えられた。

ウエスト周囲径と心血管イベント発症の間には

様々なリスクファクターならびにその重症度が介在するために、横断研究に比較して縦断研究でのROCカーブのふくらみが少なくなると推察される。

今後はウエスト周囲径に他のリスクファクターの重積を加えた、まさに「メタボリックシンドロームの概念」を導入した解析が必要であると考えられる。その場合に、ウエスト周囲径だけでなく各リスクファクターの最適なカットオフ値に関する解析、ウエスト周囲径を必須条件としない場合の解析、ウエスト周囲径をBMIにおきかえた場合の解析についても実施し、また、カットオフ値の決定方法として、「感度+特異度が最大になるポイント」の他に「感度80%で拾い上げ可能なポイント」や「ハザード比が有意になるポイント」についても検討を行うことを予定している。

さらに、心血管イベントの発症予測に関して喫煙状況・飲酒状況なども含めた多変量解析を行い、各リスクファクターの寄与度について検討を進めたい。

#### E. 結論

我が国におけるメタボリックシンドロームの診断基準は平成17年4月に策定・発表され国民の啓発活動に多大に貢献したが、本診断基準が日本人において心血管疾患の高リスク者をスクリーニングする上で最適であるかについてはデータが十分であるとはいえない状況にある。そこで本研究では、オールジャパンの地域コホート、健診受診集団を対象として、心血管疾患の高リスク者を感度・特異度よくスクリーニングするという観点から、既に蓄積されたデータを横断・縦断的に後ろ向きに再解析することによって、心血管疾患の有無を最も感度・特異度良く予測することができるリスクファクターの組み合わせとそれらのカットオフ値を求め、日本人における最適なメタボリックシンドロームの診断基準の根拠となるエビデンスを創出するべく、研究を推進させている。

また平成20年度からは前向き縦断研究として、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、各コホートでフォローを開始し、統合的な解析をすすめていく予定である。

本研究の成果によって、特定健診・特定保健指導において実際の保健指導を行う者が最適な科学的根拠をもって指導することが可能となり、また被指導者自身も納得して指導を受けることができることが期待される。このような効果的な特定健診・特定保健指導により心血管疾患発症率が抑制されることを通じて、本研究は日本人の健康増進に大きく寄与することが出来るものと期待される。

#### F. 健康危険情報

該当事項はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 英文論文発表

1. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seno K, Yamashita H, Hosoya Y, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S: In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J.Clin.Invest.* 118: 710-721, 2008

2. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N: The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Letters* 582: 74-80, 2008

3. Doi T, Obayashi K, Kadowaki T, Fujii H, Koyasu S: PI3K is a negative regulator of IgE production. *International Immunology* 20: 499-508, 2008

4. Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, Hashimoto S, Eto K, Kanno T, Kubota T, Wakui M, Nagai R, Noda M, Nagamatsu S, Kadowaki T.: Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia* 51: 827-835, 2008



5. Kubota N, Kubota T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Mineyama H, Ogata H, Tokuyama K, Ohsugi M, Sasako T, Moroi M, Sugi K, Kakuta S, Iwakura Y, Noda T, Ohnishi S, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T: Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metabolism* 8: 49-64, 2008
6. Arai T, Hashimoto H, Kawai K, Mori A, Ohnishi Y, Hioki K, Ito M, Saito M, Ueyama Y, Ohsugi M, Suzuki R, Kubota N, Yamauchi T, Tobe K, Kadowaki T, Kosaka K: Fulminant type 1 diabetes mellitus observed in insulin receptor substrate 2 deficient mice. *Clin. Exp. Med.* 8: 93-99, 2008
7. Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Ohsugi M, Kubota T, Fujii K, Maemura K, Kubota N, Kadowaki T, Nagai R: SUMOylation of Kruppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR-d. *Nature Medicine* 14: 656-665, 2008
8. Yano W, Kubota N, Itoh S, Kubota T, Awazawa M, Moroi M, Sugi K, Takamoto I, Ogata H, Tokuyama K, Noda T, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T: Molecular mechanism of moderate insulin resistance in adiponectin-knockout mice. *Endocrine J.* 55: 515-522, 2008
9. Takasawa K, Kubota N, Terauchi Y, Kadowaki T: Impact of increased PPARγ activity in adipocytes *in vivo* on adiposity, insulin sensitivity and the effects of rosiglitazone treatment. *Endocrine J.* 55: 767-776, 2008
10. Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Oswa H, Furuta H, Hirota Y, Mori H, Jonsson A, Sato Y, Yamagata K, Hinokio Y, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Takeda J, Maeda E, Shin HD, Cho YM, Park KS, Lee HK, Ng MCY, Ma RCW, So WY, Chan YM, Lyssenko V, Tuomi T, Nilsson P, Groop L, Kamatane N, Sekine A, Nakamura Y, Yamamoto K, Yoshida T, Tokunaga K, Itakura M, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M: Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics* 40: 1092-1097, 2008
11. Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, Hara K, Horikoshi M, Andersen G, Ng DPK, Holmkvist J, Borch-Johnson K, Jorgensen T, Sandbaek A, Lauritzen T, Hansen T, Nurbaya S, Tsunoda T, Kubo M, Babazono T, Hirose H, Hayashi M, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Kaku K, Kawamori R, Tai ES, Pedersen O, Kamatane N, Kadowaki T, Kikkawa R, Nakamura Y, Maeda S: SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nature Genetics* 40: 1098-1102, 2008
12. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P: The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *The American Journal of Cardiology* 102: 1K-34K, 2008
13. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson

- PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P: The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. *Diabetes and Vascular Disease Research* 5: 319-335, 2008
14. Uchida-Kitajima S, Yamauchi T, Takashina Y, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, Kadowaki T: 5-Hydroxytryptamine 2A receptor signaling cascade modulates adiponectin and plasminogen activator inhibitor 1 expression in adipose tissue. *FEBS Letters* 582: 3037-3044, 2008
15. Hashimoto H, Eto T, Kamisako T, Hoya N, Hatakeyama T, Arai T, Yokosuka M, Ohnishi Y, Ito M, Hioki K, Suzuki R, Ohsugi M, Saito M, Ueyama Y, Yamauchi T, Kubota N, Tobe K, Kadowaki T, Tamaoki N, Nomura T, Kosaka K: An Efficient reproductive method for *Irs2*<sup>-/-</sup> mice with C57BL/6JJcl genetic background. *Exp. Anim.* 57: 407-411, 2008
16. Yamauchi T, Kadowaki T: Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of cardiovascular disease. *International Journal of Obesity*. 32: Suppl 7:S13-8, 2008
17. Watanabe K, Ohnishi S, Manabe I, Kadowaki T, Nagai R: KLF6 in non-alcoholic fatty liver disease: Role of fibrogenesis and carcinogenesis *Gastroenterology*. 135:309-12, 2008
18. Takamoto I, Terauchi Y, Kubota N, Kubota T, Ohsugi M, Ueki K, Kadowaki T: Crucial role of IRS-2 in compensatory  $\beta$ -cell hyperplasia in response to high-fat-diet-induced insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 10 (S4):147-156, 2008
19. Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, Inamori M, Nakajima N, Watanabe M, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T, Wada K, Nakagama H, Nakajima A: Adiponectin Suppresses Colorectal Carcinogenesis under the High-fat Diet Condition. *Gut*. 57:1531-8, 2008
20. Matsuda S, Mikami Y, Ohtani M, Fujiwara M, Hirata Y, Minowa A, Terauchi Y, Kadowaki T, Koyasu S: Critical role of class IA PI3K for c-Rel expression in B lymphocytes. *Blood*. 113:1037-44, 2009
21. Miura S, Kai Y, Kamei Y, Bruce CR, Kubota N, Febbraio MA, Kadowaki T, Ezaki O:  $\alpha$ 2-AMPK activity is not essential for an increase in fatty acid oxidation during low-intensity exercise. *AJP*. 296:E47-55, 2009
22. Watanabe T, Kubota N, Ohsugi M, Kubota T, Takamoto I, Iwabu M, Awazawa M, Katsuyama H, Hasegawa C, Tokuyama K, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Noda T, Nagai R, Terauchi Y, Tobe K, Ueki K, Kadowaki T: Rimonabant ameliorates insulin resistance via both adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways. *J. Biol. Chem.*, 284:1803-12, 2009
23. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kaneko K, Okazaki Y, Bardeesy N, Ohnishi S, Nagai R, Kadowaki T: Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 382:51-56, 2009

\*書籍・和文論文は別紙4に掲載

## 2. 国際学会・シンポジウム発表

2008.4.8

The 3rd Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest Session 3 (沖縄 2008.4)

Takashi Kadowaki: Adiponectin and its receptors in metabolic syndrome and diabetes

2008.4.12

2008 Seoul Symposium on Obesity and Diabetes, Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital, Session 3 (Seoul 2008.4)

Takashi Kadowaki: Organ Network in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes.

2008.4.26

第 8 回日中友好糖尿病シンポジウム (和歌山 2008.4)

Takashi Kadowaki: Molecular Mechanism of Type 2 Diabetes

2008.5.6

10th European Congress of Endocrinology (Berlin 2008.5)

Takashi Kadowaki: Adiponectin and its receptors in insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome and obesity

2008.8.14

FASEB SUMMER RESEARCH CONFERENCES

AMPK in Sickness and Health from Molecule to Man (Copenhagen 2008.08)

Takashi Kadowaki: Adiponectin, and AMPK kinase in the regulation of metabolism

2008.11.12

The 39th International Symposium entitled

" Metabolic Syndrome: Carcinogenesis and Prevention " (東京)

Takashi Kadowaki: Role of adiponectin and its receptors in obesity- linked insulin resistance and metabolic syndrome.

2009.2.17

UK-Japan Workshop: Frontiers of Diabetes Research (東京)

Takashi Kadowaki: Causes and pathophysiology of type 2 diabetes-research into insulin resistance and fat cells

### 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

### I. 研究協力者

高本 偉碩 (財団法人循環器病研究振興財団 リサーチレジデント / 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科)



## 【付属資料 1】

表 1 イベントの診断基準

a: 心筋梗塞 (確実): 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。

\*急性冠症候群に対して PCI を施行された症例で、心筋梗塞に至らなかったものは、ここに含めない。

b: 心筋梗塞 (疑い): 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。

c: 労作性狭心症 (確実): 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前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。

d: PCI 症例: PCI 症例の定義は、急性冠症候群 (急性心筋梗塞や不安定狭心症を含む) や不安定狭心症などに対して、経皮的冠動脈冠動脈形成術を施行されたものとする。

e: 脳卒中 (確実): 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。

f: 脳卒中 (疑い): 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。

g: 急性死: 急性死の定義は、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。

h: 死亡: 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。

表2 メタ解析の対象とするパラメーター

項目名	単位	データの形式	コメント	項目名	単位	データの形式	コメント	項目名	データの形式
検診年		西暦47 タ		採血時翌種別		1=空腹2 =非空腹	空腹の定義は「絶食 8時間以上」とする	心筋梗塞・狭心症の既往	1=あり、2=なし
フォロー期 間		人日	死亡もしくは転出 もしくは追跡終了 までの期間	血糖	mg/dl			脳卒中の既往	1=あり、2=なし
年齢	歳			HbA1c	%		オプション項目	初発の心筋梗塞発症	
性別	M/F			糖尿病薬使用 の有無		1=治療中、 2=未治療		フォロー開始から発症 までの期間	人日
身長	cm	整数		T-cho	mg/dl			診断	1=確実、2=疑い
体重	Kg	小数点 以下1桁		HDL-C	mg/dl			初発の労作性狭心症発症	
ウエスト:胸 レベル	cm	小数点 以下1桁 あるいは 整数		TG	mg/dl			フォロー開始から発症 までの期間	人日
喫煙状況別 喫煙本数・ 日あたり	本/日	1=現在 すう、2 =過去 にすった。 3=吸わ ない		高脂血症薬使 用の有無		1=あり、2 =なし		診断	1=確実、2=疑い
アルコール 摂取状況別		1=現在 のも、2 =過去 にのん だ、3= のまない		SBP (1回目 測定値)	mmHg			最初のPCI	
アルコール 摂取日数・ 一週あたり	日/週			DBP (1回目 測定値)	mmHg			フォロー開始から発症 までの期間	人日
アルコール 摂取量・一 日あたり	合/日	日本酒 換算値		SBP (2回目 測定値)	mmHg			初発の脳卒中発症	
				DBP (2回目 測定値)	mmHg			フォロー開始から発症 までの期間	人日
				降圧剤使用の 有無		1=あり、2 =なし		診断	1=確実、2=疑い
								急性死(発症から死亡まで1時間以内のもの)	
								フォロー開始から発症 までの期間	人日
								その他の死亡	
								フォロー開始から死亡 までの期間	人日
								死因(原因): ICD10 コード	

表3 脳卒中中の病型分類の追加

【病型】

- くも膜下出血、
- 脳内出血、
- 脳血栓、
- 脳塞栓、
- 分類不明の脳梗塞、
- その他分類不明の脳卒中

\*注釈：「5. 分類不明の脳梗塞」とは、「脳梗塞」と診断できるが「3. 脳血栓」か「4. 脳塞栓」かの、鑑別診断に至っていないもの。

「6. その他分類不明の脳卒中」とは、脳卒中であると診断できるが、「1. くも膜下出血」か「2. 脳内出血」か「脳梗塞(3. 脳血栓+4. 脳塞栓)」かの、鑑別診断に至っていないもの。

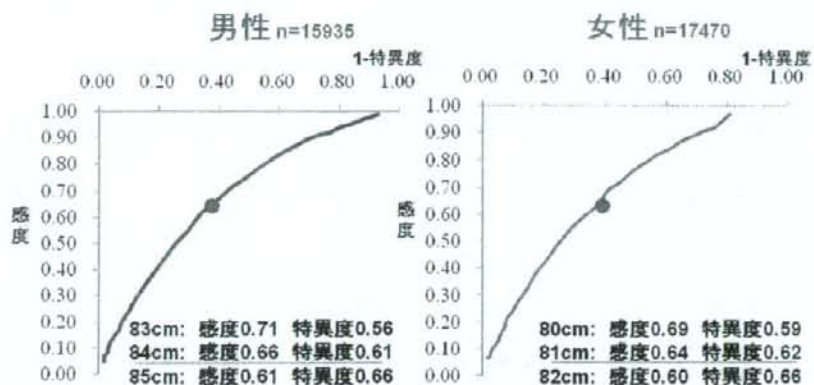
【フォロー開始から発症までの期間】 人日

【診断の手段】

画像診断 (CT、MRI 等)、または剖検

1=画像または剖検あり 2=画像も剖検もなし

図1 横断研究によるROC解析結果(中間解析)



ウエスト以外のリスクファクターのカットオフ値を日本基準に準拠した場合  
 性・年齢調整のメタボリックシンドロームのオッズ比(95%CI)は  
 ウエスト周囲径のカットオフ値を男性85cmとすると、2.97(2.78-3.17)  
 女性80cmとすると、2.71(2.52-2.92)



【付属資料2】  
本研究班のホームページ(http://kourou-metabo.jp)

<TOP Page>

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横断・縦断研究

ご挨拶
研究班の構成
研究に関する説明
会誌掲載
リンク
お問い合わせ先

ご挨拶

日本人における最適なメタボリックシンドロームの診断基準の根拠となるエビデンスを創出することを目的としています。



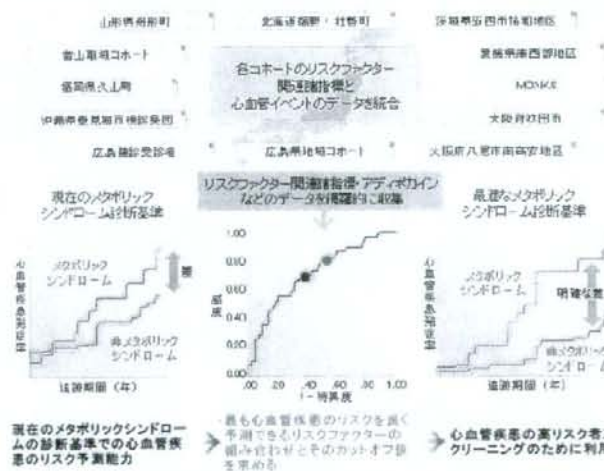
研究代表者  
東京大学医学部附属病院  
糖尿病・代謝内科 教授  
門脇孝

平成17年にメタボリックシンドロームに関する我が国の診断基準が策定され、平成20年度よりメタボリックシンドロームの概念に着目した特定健診・特定保健指導が開始されました。メタボリックシンドロームは心筋梗塞・脳卒中などの心血管疾患を引き起こし、日本人の健康寿命の延伸を妨げる大きな原因になっていると考えられます。

本研究は、心血管疾患の高リスク者のスクリーニングという観点から、日本人における最適なメタボリックシンドロームの診断基準の根拠となるエビデンスを創出することを目的としています。具体的には、フォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定しており、その後の心血管疾患イベントを把握している我が国を代表する12のコホートが参加して、総勢3万3000人を対象とする全国規模での調査と統合的な解析を行います。

本研究の成果として新しいエビデンスが創出され、一層効果的な特定健診・特定保健指導が可能となり、心血管疾患の発症抑制を通じて国民全体の健康増進に資することを目指しております。

オールジャパンの研究体制の構築



ご挨拶 | 研究班の構成 | 研究に関する説明 | 会誌掲載 | リンク | お問い合わせ先

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
門脇孝	驚異の脂肪細胞	門脇孝	科学Vol.78 No.6	岩波書店	東京	2008	
門脇孝	あなたがメタボになる理由—「肥満遺伝子」が日本人を太らせる	門脇孝	あなたがメタボになる理由—「肥満遺伝子」が日本人を太らせる	PHPエディターズ・グループ		2008	

## 和文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
門脇孝	メタボリックシンドロームの病態と治療戦略	MINOPHAGY EN MEDICAL REVIEW	53	67-73	2008
山内敏正、門脇孝	【糖尿病 最近の話題】正常者空腹時血糖値をどう考えるか？特定健診における耐糖能異常の基準値	成人病と生活習慣病	38(4)	376-380	2008
山内敏正、門脇孝	【糖尿病と機能性食品】糖尿病の発症のメカニズムと病態	Functional Food	2(1)	5-11	2008
門脇孝	糖尿病の病態と診断に関する最近の知見—メタボリックシンドローム健診の目的と概要	分子糖尿病学の進歩：基礎から臨床まで	2008巻	86-94	2008
原一雄、門脇孝	糖尿病発症の分子機構—TCF7L2遺伝子と糖尿病	分子糖尿病学の進歩：基礎から臨床まで	2008巻	66-72	2008
大杉満、植木浩二郎、門脇孝	日常臨床で遭遇する“悪性”高血糖	東京内科医学会誌	23(3)	212	2008
門脇孝	新時代の糖尿病学(1)—病因・診断・治療研究の進歩—メタボリックシンドローム発症の分子メカニズム	日本臨牀	66(3)	59-69	2008
原一雄、門脇孝	【高齢者の肥満と痩せ・栄養】アディポネクチン分画測定法と病態診断	Geriatric Medicine	46(5)	501-506	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山内敏正、門脇孝	新時代の糖尿病学(1) -病因・診断・治療 研究の進歩- 糖 尿病基礎研究の進歩 糖尿病と耐糖能低下の 成因分類と発症機序 2型糖尿病 インスリ ン抵抗性にかかわる因 子 アディポネクチン とアディポネクチン受 容体	日本臨牀	66(3)	447-453	2008
門脇孝	メタボリックシンドロームと循環器疾患	心臓	40(6)	495	2008
山内敏正、門脇孝	肥満症の診断と治療	内分泌・糖尿病科	26(5)	425-431	2008
窪田哲也、窪田直人、門脇孝	循環器疾患の抑止に向けたメタボリックシンドロームの治療	心臓	40(6)	508-512	2008
門脇孝	メタボリック健診と糖尿病	SRL宝函別冊	第4回SRL Update Forum講演集	12-17	2008
山内敏正、門脇孝	内臓脂肪 トータルアディポネクチン、高分子量アディポネクチン	内分泌・糖尿病科	27(1)	43-51	2008
山内敏正、門脇孝	血管疾患発症基盤としてのメタボリック症候群	CARDIAC PRACTICE	19(3)	29(263)-38(272)	2008
大須賀淳一、門脇孝	高脂血症とメタボリックシンドローム	臨牀と研究	66(9)	1753-1760	2008
山内敏正、門脇孝	アディポネクチン/アディポネクチン受容体とメタボリック症候群	実験医学	26(15)	184-190	2008
高本偉碩、門脇孝	メタボリックシンドロームの病態・診断基準・治療	カレントテラピー	27(4)	28-32	2009



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

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横断・縦断研究

分担研究者 島本和明 札幌医科大学医学部内科学第二講座

研究要旨

平成 20 年度より、メタボリックシンドロームの概念に基づいた特定健診・特定保健指導が運用されている。その腹囲径のカットオフ値は男性 85cm、女性 90cm と定められているが、特に女性のカットオフ値は議論がある。我々は、北海道端野町、壮瞥町の前向きコホート研究より、女性に適した腹囲径のカットオフ値を解明する検討を行った。平成 6 年に住民健診を受診した北海道端野町、壮瞥町住民 2,008 名（女性 1,157 名）を対象とした。断面調査で冠危険因子を 2 つ以上保有する最適な腹囲は 73cm であった。前向き追跡調査で、心血管イベントの発症に関わる最適な腹囲は 80cm であった。今後、他の分担研究者とも共同してさらに多人数での検討を行うことにより、より実態に即した腹部肥満の定義を策定することが可能になると考えられる。

A. 研究目的

平成 17 年 4 月に、日本内科学会など 8 学会が合同でわが国のメタボリックシンドローム診断基準を策定し、発表した。その概念に基づき、平成 20 年度より特定健診・特定保健指導が開始され運用されている。メタボリックシンドロームを診断する意義は、心血管疾患の高リスクである者をスクリーニングすることであり、その臨床的有用性については一定の根拠がある。

わが国の基準においては、メタボリックシンドロームの診断における腹囲径のカットオフ値を男性 85cm、女性 90cm と定めている。しかしながら、この腹囲径のカットオフ値については、心血管疾患の発症を予測するために最も適したものであるのか、発表当初から様々な議論がある。特定健診・特定保健指導の運用をより効果的なものにするためには、心血管イベントのリスクに基づきメタボリックシンドロームの診断基準を最適化すること

が必要である。そこで、厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業として、腹囲径が測定されており、かつ心血管イベントについても把握されている、一定規模以上のわが国の代表的な地域・職域コホートが結集した多施設共同研究が策定され、研究班が組織された。

北海道端野町、壮瞥町の2地域では、札幌医科大学内科学第二講座が昭和52年から現在まで長年にわたり循環器疾患を対象とした集団健康診断を継続中であり、蓄積されたデータをもとにして「端野・壮瞥町研究」と題した前向きコホート研究が行われている。そのため、心血管イベントを予測するために最適な腹囲径のカットオフ値を求めることが可能であり、今回策定された多施設共同研究に適したコホート研究の一つとして参加することとなった。

そこで今回我々は、北海道端野町、壮瞥町の健診から得られたデータから、特に女性において、心血管イベントを予測するために最も適した腹囲径のカットオフ値を明らかにするための検討を行った。

## B. 研究方法

### (調査対象)

平成6年(1994年)夏に住民健診を

受診し、研究への参加の同意を書面で得られた北海道端野町、壮瞥町住民2,008名(男性851名、女性1,157名)を対象とした。平成6年の時点で対象の平均年齢は $60.1 \pm 12.2$ 歳であり、男性の方がやや高齢であったが男女間で統計学的に有意な差は認められなかった。健診は早朝空腹時(午前6時から8時の間)に行い、具体的な項目として腹囲の測定を含めた身体計測、問診、検尿検査、採血検査、内科診察、心電図検査、眼底検査が行われた。腹囲は立位、呼気の状態にて臍周囲径を測定した。

心血管疾患の危険因子(リスクファクター)については、以下のように定義した。血圧高値:健診受診時血圧が130/85mmHg以上かつ/または降圧治療あり、血糖高値:空腹時血糖110mg/dl以上かつ/または血糖降下療法あり、脂質異常:空腹時中性脂肪値150mg/dl以上かつ/またはHDLコレステロール値40mg/dl未満かつ/または脂質低下療法あり

### (前向き追跡研究)

本研究の対象者2,006名を、健診受診の時点である平成6年8月から平成19年12月31日までの間、前向きに追跡を行い、心血管イベントの発症を調査した。心血管イベントの内訳は、急性心筋梗塞、心臓突然死、狭心症、解

離性大動脈瘤、脳出血、くも膜下出血、脳梗塞と定義した。それぞれの心血管イベントの診断は WHO MONICA の基準に基づいて行い、対象者が受診した医療機関において病歴（可能であれば画像検査の結果も含め）を閲覧することにより確定した。

#### （統計学的解析）

平成6年の健診結果をベースラインと定義し、この時点において腹囲と心血管疾患の危険因子（リスクファクター）重積との関連を検討した。さらに、ベースラインの結果に前向き追跡調査の結果を加え、心血管イベントと腹囲の関連を検討した。さらに、女性におけるメタボリックシンドロームの最適な基準を探るべく、以上の検討より得られた腹囲径のカットオフ値をもとに、日本基準に準じたメタボリックシンドローム、米国 NCEP-ATPIII 基準に準じたメタボリックシンドロームのどちらが有用であるかを検討した。日本基準は、腹部肥満を必須項目とし、その上でリスクファクター3つのうち2つ以上を保有する場合にメタボリックシンドロームと定義されている。米国 NCEP-ATPIII 基準では、腹部肥満、血圧高値、血糖高値、中性脂肪高値（中性脂肪 150mg/dl 以上）、HDL コレステロール低値（HDL コレステロール 40mg/dl 未満）の5つのリスクファク

ターのうち3つ以上を保有する場合にメタボリックシンドロームと定義している。

統計解析は市販のパッケージソフトウェアである JMP 7.0.1 for Macintosh (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。全ての検討において、 $p < 0.05$  を有意水準とした。

#### （倫理面への配慮）

本研究は疫学研究であり、ヘルシンキ宣言の精神および文部科学省及び厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日、平成19年8月16日改正）」、日本疫学会「疫学研究を実施するにあつての指針（平成14年10月25日）」に則って行われている。また、多施設共同研究の一員として連結不可能に匿名化されたデータを提供することも含めて、本研究の研究計画は札幌医科大学倫理委員会において平成20年10月23日付で承認されている。（資料添付）

#### C. 研究結果

本研究の対象者 2,008 名のうち、女性は 1,157 名でありその平均年齢は  $59.7 \pm 11.9$  歳であった。女性の BMI は平均  $23.6 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$  であり、女性の腹囲径は平均  $75.9 \pm 9.0 \text{ cm}$  であった。ベースラインにおいて、女性のうち各