

厚生労働科学研究費補助金  
糖尿病戦略等研究事業

糖尿病・メタボリックシンドロームにおける  
内臓脂肪蓄積の評価に関する疫学研究

( H20-糖尿病等-若手-003 )

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者

松 下 由 実 国立国際医療センター研究所 国際保健医療研究部

分担研究者

溝 上 哲 也 国立国際医療センター研究所 国際保健医療研究部

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

高 橋 義 彦 国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部

中 川 徹 日立製作所 日立健康管理センタ

山 本 修一郎 日立製作所 日立健康管理センタ

平成 21 (2009) 年 4 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

糖尿病・メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪蓄積の 評価に関する疫学研究	-----	1
---	-------	---

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	5
--------------------	-------	---

## 厚生労働科学研究費補助金(糖尿病戦略等研究事業)

### 総括研究報告書

糖尿病・メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪蓄積の  
評価に関する疫学研究(H20-糖尿病等-若手-003)

研究代表者 松下 由実

国立国際医療センター研究所 国際保健医療研究部 国際疫学研究室長

研究要旨 日本のメタボリックシンドローム診断基準では、腹囲カットオフは男性 85cm、女性 90cm である。国際基準との整合性や疾病発症との関連性を含めいくつか課題も指摘されている。腹囲はメタボリックシンドロームの上流に位置づけられる内臓脂肪の簡易指標であることを考えると、まずは内臓脂肪蓄積と諸病態との関連を解明しておく必要がある。本研究は、糖尿病・メタボリックシンドローム、及び関連する病態における内臓脂肪蓄積の意義を明らかにすることを目的とする。このことによりメタボリックシンドローム診断基準を改訂する際に参考となる腹囲に関する知見を提供する。

#### 分担研究者

##### 溝上哲也

国立国際医療センター研究所

国際保健医療研究部長

##### 野田光彦

国立国際医療センター

糖尿病・代謝症候群診療部長

##### 高橋義彦

国立国際医療センター

糖尿病・代謝症候群診療部 医長

##### 中川徹

日立製作所 日立健康管理センタ

医長

##### 山本修一郎

日立製作所 日立健康管理センタ

医長

#### A. 研究目的

腹部 CT にて計測した内臓脂肪面積と、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、高血圧、糖尿病、脳心血管イベント、さらにはバイオマーカーとの関連を疫学的に明らかにする。この結果に基づき疾病リスクが高まる内臓脂肪面積の閾値を男女別に判定し、該当する腹囲を求める。内臓脂肪蓄積を基盤に耐糖能異常、脂質代謝異常、血圧高値をきたし、その状態が継続することにより、高血圧、糖尿病、さらには脳心血管疾患のリスクが高まるメタボリックシンドロームが世界的に注目されている。日本の腹囲基準は、腹部 CT で測定した内臓脂肪面積 100cm<sup>2</sup> に相当する値であり、男性より女性の方が大きいという特徴がある。申請者らは感度・特異度分析により、女性の現腹囲基準 (90cm 以上) を用いた場合の問題点を指摘したが (Matsushita Y, et al. Diabetes Care, 2006)、メタボリックシンドロームの発症機序を考えると、その上流にある内臓脂肪を正確に把握した上で、

インスリン抵抗性をはじめとする諸病態との関連を解明する必要がある。また、内臓脂肪の簡易指標である腹囲を診断的に補うバイオマーカーの検索も必要であろう。職域人間ドックでCTを行う2万人余りの受診者について、内臓脂肪面積とインスリン抵抗性、高血圧、糖尿病、脳心血管イベントとの関連を断面的、及び経時的に検討する。また、内臓脂肪蓄積を反映するバイオマーカーを測定し、その予防医学的な有用性を評価する。これらの病態のリスクが急激に変化する内臓脂肪面積の閾値を男女別に判定し、該当する腹囲を推定する。

## B. 研究方法

### 対象：

日立製作所日立健康管理センタで通年行われている人間ドック成績のうち、腹部CT検査が導入された平成16年度以降を分析対象とした。さらに、平成20年度以降の受診者には同意を得た上で研究用の追加採血を行った。本研究は同社の産業医との共同研究として進めることで合意しており、国立国際医療センター、日立製作所の両施設において倫理審査委員会の承認を得た。

同センタ人間ドックでは、中性脂肪、HDLコレステロール、血圧、空腹時血糖、腹囲といったメタボリックシンドローム診断に必要な項目に加え、インスリンや高感度CRPが受診者全員について測定されている。腹部CTによる内臓脂肪面積の計測は希望者に行われているが、人間ドック受診者17,000人の約3分の1にあたる6,000人が毎年、腹部CTを受診している。平成16年から平成22年までのCT受診者（少なくとも1回以上の検査）は約2万人と見積っている。なお、人間ドック受診者における男女比は6:1である。

### 方法：

#### 1. 研究のセットアップ

日立健康管理センタ産業医との共同研究として進めることで合意し、国立国際医療センター、日立製作所の両施設において倫理審査委員会の承認を得た上で、研究を開始した。作業手順書を作成し、現場で円滑に研究が遂行できるようにした。

#### 2. 既存の人間ドックデータ（平成16年～平成19年）のデータベース化

コーディングマニュアルを作成した。元データを連結可能匿名化し、解析用データベースを完成した。糖尿病、高血圧、高脂血症、脳心血管疾患の既往歴、治療の有無は人間ドックの調査票および欠勤時の診断書より把握し、データベースに追加した。

#### 3. 採血およびアディポネクチンの測定（同意書の得られた人のみ）

人間ドック受付時に研究用採血についての説明・依頼文書と同意書を渡し、書面で同意を得た。同意の得られた人から静脈血5mlを採取し、同施設にてアディポネクチンを測定した（約8,200名の測定を終了した）。残検体は健診施設内の冷凍庫（-80℃）に一時保管し、1ヶ月ごとに国立国際医療センターへ低温で輸送し、凍結保管（-80℃）した。

### （倫理面への配慮）

本研究の実施計画は「疫学研究に関する倫理指針」に則って作成し、研究実施前に、研究代表者及び実施する会社の分担研究者は研究計画書をそれぞれが所属する機関の倫理委員会に諮り、承認を得た。通常に行われている健診データの使用にあたっては、個別にインフォームドコンセントをとらず、社内の掲示にて研究の目的と意

義を説明した。また研究用採血に関して、調査内容をわかりやすく示したパンフレットを用いて、自由意志に基づく参加であることや個人情報の保護対策を含め人間ドックスタッフが対象者に説明した後に、本人から署名入りの同意書を得た上で実施した。人間ドック検査成績と採取した血液は匿名化（連結可能）した上で、鍵のかかるロッカー、 $-80^{\circ}\text{C}$ の冷凍庫にそれぞれ保管した。結果の公表に際しては個人が特定できない形式で行った。

## C. 研究結果

### ① 横断解析

（日本病態栄養学会 平成21年1月発表）  
平成19年度の腹部CT受診者（男女6,405名）を対象とした。内臓脂肪面積により、男女それぞれ5分位（Q1、Q2、Q3、Q4、Q5）に分け、Q1を基準とした。1)TG高値 2)HDL低値 3)血圧高値 4)糖代謝異常、および 5)メタボリックシンドローム（1・4のうち2項目以上あり）の年齢、喫煙状況、飲酒状況、運動の有無で調整したオッズ比を求めた。5)の Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 のオッズ比は男性では 1、1.72、2.55、3.79、7.22 であり、女性では 1、1.25、3.07、5.06、6.79 であった。1)~4)いずれの項目においても男女とも Q1 から Q5 にかけてオッズ比が上昇している傾向がみられた。内臓脂肪蓄積が多いほど、メタボリックシンドロームおよび各項目のリスクが高まることが明らかになった。

### ② 縦断解析（日本糖尿病学会 平成21年5月発表予定）

平成16年、19年の腹部CT受診者のうち、高血圧、高脂血症、糖尿病の現在治

療中の人を除外した男性1,106人を対象とした。3年間の内臓脂肪面積の変化量により7群に分け、 $\pm 10\text{cm}^2$ 以内の群を基準とした。1)TG高値 2)HDL低値 3)血圧高値 4)糖代謝異常、および 5)メタボリックシンドローム（1・4のうち2項目以上あり）の3年後の発症オッズ比を求めた。5)のオッズ比は $50\text{cm}^2$ 以上VFAが増加した人で有意な上昇がみられた。2)、4)でも同様の結果が得られた。1)は $-50\text{cm}^2$ 以下の群でオッズ比が有意に下がり、 $30\text{cm}^2$ 以上の群で有意に上昇していた。内臓脂肪の増加を抑制することがメタボリックシンドロームの解消につながる可能性が示唆された。

## D. 考察

横断解析により、内臓脂肪蓄積が多いほど、メタボリックシンドロームおよび各項目のリスクが高まることが明らかになった。

縦断解析により、内臓脂肪面積の3年間の増加を $50\text{cm}^2$ 未満に抑制することにより、メタボリックシンドロームの各項目およびメタボリックシンドロームの解消につながる可能性が示唆された。

## E. 結論

得られたデータは、前向きコホート研究による発症率調査及び糖尿病・メタボリックシンドロームの曝露要因としての役割の検討の際、基礎データとして活用する。

また今後、内臓脂肪とインスリン抵抗性の関係、内臓脂肪とメタボリックシンドローム・糖尿病、及び関連病態の関係、

さらに内臓脂肪を反映するバイオマーカーの有用性評価を横断的及び縦断的に分析していく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) 中川徹. 職域における特定健診・特定保健指導. 治療 90: 1795-1799, 2008.
- 2) 中川徹. メタボリックシンドローム対策. 臨床栄養 112: 387-392, 2008.
- 3) 中川徹. はらすまダイエットとは?. 肥満と糖尿病 7: 721-723, 2008.

##### 学会発表

##### 国内学会

- 1) 内臓脂肪面積とアディポネクチン濃度による層別化でのメタボリックシンドローム関連項目の検討.  
加藤隆則、大内崇徳、岡田佳之、中川徹、色川正貴、松下由実  
第 55 回日本臨床検査医学会学術集会  
2008.11.27-30 名古屋
- 2) 保健指導対象者の選定と階層化.  
加藤隆則、大内崇徳、岡田佳之、中川徹、色川正貴  
第 56 回日本職業・災害医学会  
2008.11.7-8 東京
- 3) 大腸癌とメタボリックシンドロームの関連.  
山本修一郎、中川徹、草野涼、赤津順一、林剛司、色川正貴、溝上哲也、松下由実  
第 29 回日本肥満学会

2008.10.17-18 大分

- 4) 内臓脂肪面積がメタボリックシンドロームの各項目およびその重積に及ぼす影響.

松下由実、溝上哲也、中川徹、山本修一郎、加藤隆則、高橋義彦、野田光彦  
第 12 回日本病態栄養学会年次学術集会

2009.1.10-11 京都

#### H. 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

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
野田光彦	健診結果の生かし方	矢富裕、野田光彦	新健康診断と検査がわかる本 健康診断と検査結果を生かす	時事通信社	東京	2008	8-9
野田光彦	メタボリックシンドロームとは	矢富裕、野田光彦	新健康診断と検査がわかる本 健康診断と検査結果を生かす	時事通信社	東京	2008	10-11
野田光彦	身長・体重・腹囲の計測	矢富裕、野田光彦	新健康診断と検査がわかる本 健康診断と検査結果を生かす	時事通信社	東京	2008	30-31
野田光彦	「糖尿病とメタボリックシンドローム」サイトマップ	近藤達也、山西文子、野田光彦	生活習慣病看護エッセンスブック 第8-11巻 糖尿病とメタボリックシンドローム1-4	メジカルフレンド社	東京	2008	各巻iv-v
中川徹		中川徹、宮崎滋	脱メタボ大作戦	東京法規出版	東京	2008	
中川徹		中川徹	事例研究3日立製作所・日立健康管理センター“はらすまダイエット”・メタボリックシンドロームリスク管理のための健診・保健指導ガイドライン	南山堂	東京	2008	

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
中川徹	職域における特定健診・特定保健指導	治療	90	1795-1799	2008
中川徹	メタボリックシンドローム対策	臨床栄養	112	387-392	2008
中川徹	はらすまダイエットとは？	肥満と糖尿病	7	721-723	2008