

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

「多目的コホート(JPHCコホート)」における
糖尿病・メタボリックシンドロームの
発症要因と実態分析に関する研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

(H19-循環器等(生習)-一般-016)

研究代表者

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

研究分担者

井上真奈美 国立がんセンター がん予防・検診研究センター 予防研究部
磯 博康 大阪大学大学院 医学系研究科社会環境医学講座 公衆衛生学
門脇 孝 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科
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
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
小久保喜弘 国立循環器病センター 予防検診部

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

「多目的コホート(JPHCコホート)」における
糖尿病・メタボリックシンドロームの
発症要因と実態分析に関する研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

(H19-循環器等(生習)-一般-016)

<研究代表者>

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

<研究分担者>

井上真奈美 国立がんセンター がん予防・検診研究センター 予防研究部

磯 博康 大阪大学大学院 医学系研究科社会環境医学講座 公衆衛生学

門脇 孝 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科

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

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

小久保喜弘 国立循環器病センター 予防検診部

目 次

I. 総括研究報告	野田 光彦	1
「多目的コホート（JPHC コホート）」における糖尿病・メタボリック シンドロームの発症要因と実態分析に関する研究		
II. 分担研究報告		
総括研究報告に一括している		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		11
IV. 研究成果の刊行物・別刷		12

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)

総括研究報告書

「多目的コホート (JPHC コホート)」における
糖尿病・メタボリックシンドローム
の発症要因と実態分析に関する研究

主任研究者 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

研究要旨

従来から厚生労働省がん研究助成金「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究」(現「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」)班(班長 津金昌一郎、以下「厚生労働省多目的コホート研究」班と略)が維持してきたコホートにおいて糖尿病の実態調査、解析を行ってきた。2007-2009年度は、糖尿病およびメタボリックシンドローム等に関して種々の新たな知見を得、論文として発表している。

今後の研究の成果も踏まえ、本研究による成果が保健指導の具体的、かつエビデンスに基づいた基本的指針となることが期待でき、生活習慣病としての糖尿病、メタボリックシンドローム、及び、これによる血管合併症の予防に貢献し、国民保健・医療経済に寄与するところも大と考える。

分担研究者

井上真奈美	国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部 室長
磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座公衆衛生学 教授
門脇 孝	東京大学大学院医学研究科 糖尿病・代謝内科 教授
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 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 内分泌代謝科医長
小久保喜弘	国立循環器病センター 予防検診部 医長

A. 研究目的

糖尿病は虚血性心疾患や脳卒中(大血管合併症)の危険性を増大し、また、腎症・網膜症・神経障害(細小血管症)による QOL の低下は患者の生活に影響を与える。さらに国民全体と

しての健康レベル、医療経済への影響も大きく、糖尿病対策は生活習慣病の大きなテーマである。本研究では、コホート調査により糖尿病の実態を生活習慣との関係や、循環器疾患、脳卒中や発癌に対するリスクとしての視点から分析し、さらに、糖尿病の発症率を明らかにする。また、糖尿病や冠動脈疾患発症のリスクと考えられているメタボリックシンドロームの実態についても解析を行う。

B. 研究方法

本研究は、厚生労働省がん研究助成金「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」班（班長 津金昌一郎；以下「多目的コホート」研究班と略）が維持してきているコホートにおいて糖尿病・メタボリックシンドロームに関する調査、研究を行うもので（図も参照）、研究全体は以下の3つのスキームに大別される。

〈スキーム1〉

糖尿病をエンドポイントとし、採血データと糖尿病質問票とに基づき、糖尿病有病率の推移、糖尿病発症率と発症要因（生活習慣等）を検討する。これは、ベースライン調査、5年後調査との比較による。

- ◆平成10-12年度に質問票及びHbA_{1c}、血糖値の測定による調査を行い（ベースライン調査）、糖尿病有病率を把握した。
- ◆5年後（平成15-17年度）に再度同様の調査を行い、糖尿病有病率を把握した。またベースライン調査と組み合わせることにより糖尿病の発症率を推定した。糖尿病の発症は両調査間におけるHbA_{1c}・血糖値の変化と糖尿病に関する質問票によって定義した。
- ◆これらを用い生活習慣等との関係を分析する。
- ◆HbA_{1c}値については、施設間較差を補正するため、日本糖尿病学会の供与する標準検体によって測定値を較正したものを使用する。平成10-12年度はJDS Lot1（HbA_{1c} 5.5%と10.5%に対応、較正直線に基づく補正）、平成15-17年度はJDS Lot2（HbA_{1c} 4.04、5.38、7.32、9.88、12.63%に対する標準検体、最小二乗法により較正直線を算出して補正）を用いた。較正值はいずれも小数第二位を四捨五入して、小数第一位までとした。

対象地域は沖縄県宮古、高知県中央東、茨城県水戸、長崎県上五島、新潟県柏崎、岩手県二戸、長野県佐久、秋田県横手、沖縄県中部（旧石川）の9コホート（すなわち、大都市コホートである東京都葛飾区、大阪府吹田市のコホートを除く）。

このスキームに関するこれまでの研究成果について簡単に述べる。まず、コホート全体の年齢調整糖尿病有病率は、1998～2000年（基準年）には男性で11.8%、女性で6.3%であったが、2003～2005年には男性で14.3%、女性で9.2%であり、この5年間で有病率が2.5～3ポイント上昇したことを確認している。全コホートのベースラインおよび5年後に共通な56～70歳に限ると（6年後の調査を行った上五島地域も5年後調査であるとして算出）、その

有病率は、ベースラインでは男性 13.2%、女性 7.7%、5 年後調査では男性 16.1%、女性 10.7% で、この年代に限っても約 3 ポイントの有病率の上昇がみられている。

このうち、ともに健診を受診し、かつ採血が朝食前空腹時であった 2,167 人のデータを用いて空腹血糖値と糖尿病発症〔糖尿病は、糖尿病の自己申告、空腹時血糖値 126mg/dl 以上、HbA1c（日本糖尿病学会標準検体較正值）6.1%以上のいずれか 1 項目以上を有することで定義〕との関係を解析すると、糖尿病の発症率は、空腹時血糖値 100mg/dl 未満では男女とも 1,000 人年あたり 10 以下であったが、100～104mg/dl では男性 17、女性 21、105～109mg/dl では男性 35、女性 28 と明らかに上昇しており、正常型の空腹時血糖値とされている 110mg/dl 未満においても、100～109mg/dl は、この領域にある者について糖尿病発症に関して何らかのワーニングを発するべき血糖域であることが確認された。この後、この領域は日本糖尿病学会により正常高値とされたが、これには本解析結果も判断材料とされている。

〈スキーム 2〉

HbA_{1c} 値、糖尿病、メタボリックシンドロームを exposure とし、冠動脈疾患、脳卒中等の血管疾患を主要エンドポイントとした解析を行う。

- ◆スキーム 1 の対象地域を含む全 10 コホート(健診方法の異なる吹田を除く)において調査を行った。東京都葛飾では 50 歳時の節目健診によるため、平成 12-15 年度の各年度に分けて同じ調査を施行した。
- ◆糖尿病研究デザインにおける必要なデータを完備した総対象者に対し、糖尿病の虚血性心疾患、脳卒中等の危険因子としての意義を「厚生労働省多目的コホート研究」班の疾患登録システムによる罹患データを用い前向きコホート研究にて解析する。
- ◆なお、厚生労働省多目的コホート研究」班が追跡している 10 万人余りの対象者において、癌罹患登録が実施されている。このデータを用いて、糖尿病を曝露要因とした発癌とのかかわりを前向きコホート研究として解析し、糖尿病を有するものでは癌の発症が 1.2-1.3 倍に増加することをすでに報告している (Inoue M, et al: Arch Intern Med, 2006)。

本スキームに関しては、平成 19 年度に、解析の原資としてのデータベースを予定どおり完成させた(上述の解析にも用いた)。公表に関しては出版物として公表することを予定している。

なお、本スキームの基礎データとしてメタボリックシンドロームの有病率を算出したところ、コホートⅡの 5 地域における 5 年後調査時点で、男性 18.3%、女性 10.8%であった。

〈スキーム 3〉

自己申告糖尿病に関する解析

対象：コホート対象者のうちの、「厚生労働省多目的コホート班」によるアンケート調査票に回答したもの。

本スキームに関してはこれまでに、「多目的コホート」研究班の調査による自己申告糖尿病の解析（Waki K, et al: Diabetic Med, 2005）によって、糖尿病の家族歴、BMI、加齢とともに、喫煙、飲酒（とくに BMI 22 以下の男性）、高血圧の既往が 2 型糖尿病発症のリスクとなりうることを明らかにしている。

（倫理面への配慮）

健診データの使用に関して、本調査の主旨、秘密保持の厳守等を説明の上、研究目的での健診データの使用と HbA_{1c} 測定値、質問票の結果使用に関し、書面により本人自署の同意を得ている。個人情報の管理を厳重に行い、個人同定可能な情報(名前、生年月日、住所等)は解析ファイル等では除外する。研究は疫学研究に関する倫理指針に基づいて行う。もし遺伝情報に関する解析を行う場合は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて行う。

C. 研究結果

本研究は、厚生労働省がん研究助成金「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」班（班長 津金昌一郎；以下「多目的コホート」研究班と略）が維持してきているコホートにおいて糖尿病・メタボリックシンドロームに関する調査、研究を行うもので、研究全体は上述の 3 つのスキームから成る。これに基づき、2007-2009 年度は下記の解析結果を論文として報告しているの、その要約を述べる（下記の項目番号は末尾の文献番号に対応している）。なお、各々の成果がどの研究スキームに基づくものであるかを付記した（表も参照）。

1) Kato M, Takahashi Y, Inoue M, et al; for JPHC study group: スキーム 1

Comparisons between anthropometric indices for predicting the metabolic syndrome in Japanese. Asia Pacific J Clin Nutr 17: 223-228, 2008.

日本のメタボリックシンドロームの診断基準のうちウエスト以外のもの、すなわち血糖値 110mg/dL 以上か糖尿病の治療中、血圧 130/85 mmHg 以上か高血圧の治療中、中性脂肪 150 mg/dL 以上または HDL コレステロール 40 mg/dL 未満、のうち 2 つ以上を満たす場合を「リスク重積」と定義し、各種身体指標（ウエスト（腹囲）、BMI、ウエスト/身長比、ウエスト/ヒップ比）と「リスク重積」との関連を調べた。これらのデータを有する 629 人（男性 315 人、女性 314 人）を対象とした。男女ともウエストと「リスク重積」が関連したが、とくに閾値を認めなかった。

2) Matsushita Y, Takahashi Y, Mizoue T, et al; for the JPHC Study Group: スキーム 1

Overweight and obesity trends among Japanese adults: a ten-year follow-up of the JPHC Study. *Int J Obes* 32: 1861-1867, 2008.

男性 29,338 人、女性 35,757 人の合計 65,095 人（年齢：コホート I で 40-59 歳、コホート II で 40-69 歳）を対象に 10 年間の個人ごとの BMI の変化と、肥満の新規発症率を性別・年齢別・地域別（沖縄とそれ以外に区分）に解析した。BMI 25kg/m² 以上は、40～54 歳の男性では、沖縄は 2 人に 1 人、それ以外の地域では 4 人に 1 人であった。平均 BMI は、沖縄は 24.2 ～ 24.8 kg/m² と、沖縄以外の地域に比べて男女共にかかなり高かった。年齢を 5 歳区分にして、平均 BMI の 5 年後・10 年後の推移を調べると、調査開始時に 40～49 歳の者ではその後の 10 年間で BMI が上昇するが、50 歳以上では BMI が減少していくことが見いだされた。男性は若年層ほど平均 BMI が高くなり、反対に女性では世代が下るほど（最近になる程）平均 BMI が低くなる傾向がみられた。

3) Inoue M, Noda M, Kurahashi N, et al, for the JPHC Study Group: スキーム 2

Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study). *Eur J Cancer Prev* 18: 240-247, 2009.

メタボリックシンドロームの要素とその集積と、その後のがんの発症（全がんおよび主要部位のがん）との関係を 40～69 歳の 27,724 人（男性 9,548 人、女性 18,176 人）の 2004 年までの追跡調査に基づいて解析した。メタボリックシンドロームの要素やその集積と、全がん発症との相関は認められなかったが、男性の肝がんでは、肥満（BMI \geq 25）を含むメタボリックシンドロームの要素を 3 個以上有する場合、ハザード比 1.99（95%信頼区間：1.11～3.58）、同じく女性の膵がんでは 1.99（同：1.00～3.96）であった。そのほか、高中性脂肪血症と男性の結腸がん、肥満と女性の乳がんとの間に有意な関連が認められた。

4) Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, for the JPHC Study Group: スキーム 2

Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: A large-scale population-based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II). *Cancer Causes Control* 2008 Dec. [Epub ahead of print]

メタボリックシンドロームの要素とその集積と、その後の肝がんの発症との関係を 40～69 歳の 17,590 人（コホート II の男性 6,092 人、女性 11,498 人）の 2006 年までの追跡調査に基づいて解析した。102 人に新たな肝がんが発症し、とくに肝炎ウイルスの感染者では有意なりリスク増加が認められた。なかでも高血糖の肝がん発症に対するハザード比は 1.75（95%信頼区間：1.11～2.74）、肥満（BMI \geq 25）では 2.22（同：1.42～3.48）であった。HCV 抗体陽性者に限っても、結果は同様であった。肝がんに関しては肥満と高血糖がリスク増加に関与している可能性があり、これらの是正が HCV 抗体陽性者の肝がん発症への進展予防に重要なターゲットである可能性が示された。

5) Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S, for the JPHC Study Group: スキーム 3

Psychological factors and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort. *Endocrine J* 56: 459-468, 2009.

ストレスが血糖値を上昇させる方向に働くことは、病態生理としては確立されているが、精神的ストレスと糖尿病発症との関連をシステマティックに調査した報告には乏しい。本コホートでの10年間の追跡(59,791人)で、男性では日常のストレスが「多い」群では「少ない」群に比較して糖尿病発症は有意に高率であった。女性ではこれは有意ではなかったものの、ストレスの多い生活をする傾向を表すとされるタイプA行動パターンの群で、対極的なタイプB行動パターンの群に比較して糖尿病発症のリスクが有意に高まっていた。一方、調査開始時のコーヒー摂取量によって全体を6群に分けると、男女ともコーヒー摂取量が多いと糖尿病発症のリスクが低下する有意な傾向が認められ、われわれの、本コホートからのこれまでの報告(Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, et al: *Lancet* 361: 703-704, 2003)を支持するものであった。

6) Matsushita Y, Mizoue T, Takahashi Y, et al; for the JPHC Study Group: スキーム 1

Taste preferences and body weight change in Japanese adults: the JPHC Study. *Int J Obes* 33: 1191-1197, 2009.

味の好みは人の一生の比較的早期の段階で決定され、生涯にわたって食行動に影響を及ぼしうると考えられるが、味への嗜好と肥満に関する成績はほとんどない。本コホートIの男性13,443人、女性15,660人の合計29,103人について、20歳時からベースライン時までの体重増加の有無と、ベースラインからの10年間の体重の変化の双方について、それぞれ味(こってり味、甘い味)の好みとの関係を解析した。

20歳時からベースライン調査時までの間に5kg以上の体重の増加を経験したか否かに関して、こってり味を“好き”、“どちらでもない”とそれぞれ回答した者の、“嫌い”と回答した者に対するオッズ比は、男性、女性ともに有意に高値であった。甘みに関しては、男性では差は全く認められなかったが、女性においては“好き”であると回答した者のオッズ比は“嫌い”と回答した者を基準として1.22倍(同:1.09~1.36)であった。

一方、ベースライン時から10年後調査時のこってり味、甘みへの嗜好に関する回答別の体重の変化に関しては、10年間の体重変化量を算出して群間の比較を行った。ベースライン時からその後10年間の体重の変化量は、こってり味に関しては有意差を認めなかったが、甘みに関しては、男女とも“好き”、“どちらでもない”と答えた者は“嫌い”と答えた者に比べて有意な増加が認められた。

7) Kirii K, Mizoue T, Iso H, et al, for the JPHC Study Group: スキーム 3

Calcium, vitamin D, and dairy intake and type 2 diabetes among Japanese. *Diabetologia* 52: 2542-2550, 2009.

カルシウムやビタミンDの摂取は、糖尿病発症に対して抑制的であることが示唆されているものの、エビデンスには乏しかった。われわれは、これら2つの食事成分と糖尿病発症との関係を、コホートI、IIの5年後の調査時点での食事調査に基づいて、59,796人をその後さらに5年間追跡し、カルシウム、ビタミンDの摂取と2型糖尿病発症との関連を解析した。

女性において乳製品の摂取量が300g/日以上以上のグループでは、50g/日未満のグループに比べて糖尿病発症のリスクが約30%低かった。また、カルシウムの摂取量が最も多いグループ(約700mg以上)では最も少ないグループ(約400mg未満)に比し約24%リスクの低くなる傾向が、統計的に有意ではないものの認められた。男性ではカルシウム及び乳製品いずれの摂取量も、糖尿病発症との間に関連を認めなかった。

一方、ビタミンD摂取量と糖尿病発症のリスクとの間には、男女ともに統計的に有意な関連をみなかった。しかし、ビタミンDの摂取量によって2群に層別化すると、男女ともにビタミンD摂取量が中央値以上の群においてのみ、カルシウム摂取量が多いと糖尿病発症のリスクが低くなる(男女とも摂取量最大群で最小群の約40%減)という関連が認められた。

8) Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, et al, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group: スキーム2

Weight change and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Int J Obes* 34: 348-356, 2010.

成人になってからの体重変化と死亡との関係に関してはデータに乏しい。ベースライン調査と5年後調査の間の体重変化とその後の全死亡、がんおよび循環器疾患による死亡との関係を本コホートにおいて検討した。

その結果、699,963人年のフォローアップにおいて4,232人の死亡があり、うち1,872のがん、1,021が循環器疾患による死亡であった。5kg以上の体重減少は、全死亡に関して、体重変化のない者(増減が2.5kg未満の者)に比べて場合のハザード比が、男性において1.62(95%信頼区間:1.45~1.81)、女性において1.76(同:1.51~2.05)であった。一方、5kg以上の体重増加は、男性において1.40(同:1.22~1.59)、女性において1.25(同:1.02~1.54)であった。

9) Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, et al: スキーム3

Soy product and isoflavone intakes are associated with a lower risk of type 2 diabetes in Japanese overweight women. *J Nutr* 140: 580-586, 2010.

イソフラボンが耐糖能を改善するという動物実験段階での成績が存在するが、疫学研究での結果は一致していない。本コホートにおいて、59,791人を5年間(5年後調査から10年後調査まで)追跡した結果、BMIが25以上の女性において、大豆製品の摂取量が多いと糖尿病の発症率が低い傾向が認められた。

10) Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, et al: スキーム 3

Association of weight change in different periods of adulthood with risk of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. J Epidemiol Community Health : in press, 2010.

若年期や中年期など異なる期間における体重変化が糖尿病発症リスクに及ぼす影響を検討した研究は少なく、また糖尿病と体重減少との関連は明らかではない。本コホートにおいて、20歳から中年期（ベースライン調査：平均50.6歳）の体重変化及び中年期5年間（ベースライン調査と5年後調査の間）の体重変化と、その後5年間における糖尿病発症との関連を検討した。52,014人を5年間追跡した結果、20歳から体重があまり変化しなかった（5kg未満の増減）群に比べて、増加した（5kg以上）群で男女ともに糖尿病のリスクが有意に上昇していた。また、中年期5年間に体重があまり変化しなかった（2.5kg未満の増減）群に比べて、増加した（5kg以上）群で女性のみ糖尿病のリスクが有意に上昇していた。どちらの期間とも体重減少と糖尿病との有意な関連は認めなかった。

D 考察

糖尿病腎症による人工透析（年間約15,000人の新規導入）、糖尿病網膜症による中途失明（年間約600人の中途失明）は患者のQOLを大きく損ない、また、糖尿病、メタボリックシンドロームは冠動脈疾患や脳卒中の危険性を増大し、生命予後や生活に多大な影響を与える。のみならず、国民全体の健康レベル、医療経済への影響も大きい。したがって、これらの発症を未然に抑止し、それによってこれら合併症を抑えうる方策を提示することには、保健指導上も医療政策上も重要な意義と必要性がある。

本研究で

(1) 糖尿病有病率の推移・発症率

(2) 糖尿病の虚血性心疾患や脳卒中、癌に対する発症因子としての関与

(3) 糖尿病発症への生活習慣、家族歴、肥満の関与とこれらに基づく保健指導指針

等を知ることができる。我々はすでに、糖尿病の予防を中心に多くのエビデンスを創出してきており〔自己申告糖尿病に基づく糖尿病の発症率データ、喫煙、痩せ型男性での飲酒が危険である（いずれも Waki K, et al: Diabetic Med, 2005）、コーヒー摂取が糖尿病発症を抑制する可能性がある（Isogawa A, et al: Lancet, 2003）、など〕、今後の研究の成果も踏まえ、本研究による成果が保健指導の具体的、かつエビデンスに基づいた基本的指針となることが期待できる。

糖尿病・メタボリックシンドロームの実態、生活習慣からみた発症要因や、血管合併症との関連の把握は、情報発信・一次予防の観点から必須であり、医療の適正化の見地からも意義がある。これらに基づく生活習慣改善への国民的啓発と情報の共有化・均霑化は、生活習慣病としての糖尿病、メタボリックシンドローム、及び、これによる血管合併症の予防に貢献し、国民保健・医療経済に寄与するところも大と考える。

E 結論

厚生労働省多目的コホート研究」班が維持してきたコホートにおいて糖尿病の実態調査、解析を行い、2007-2009 年度においても、糖尿病およびメタボリックシンドロームに関して種々の新たな知見を得、論文として発表した。

今後の研究の成果も踏まえ、本研究による成果が保健指導の具体的、かつエビデンスに基づいた基本的指針となることが期待できる。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

発表論文集（※直接本研究の成果であるもののうち、2007-2009 年度分のみ記載）

1. Kato M, Takahashi Y, Inoue M, Tsugane S, Kadowaki T, Noda M; for JPHC study group
Comparisons between anthropometric indices for predicting the metabolic syndrome in Japanese.
Asia Pacific J Clin Nutr 17: 223-228, 2008.
2. Matsushita Y, Takahashi Y, Mizoue T, Inoue M, Noda M; Tsugane S; for the JPHC Study Group
Overweight and obesity trends among Japanese adults: a ten-year follow-up of the JPHC Study.
Int J Obes 32: 1861-1867, 2008.
3. Inoue M, Noda M, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group
Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study).
Eur J Cancer Prev 18: 240-247, 2009.
4. Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Noda M, Tsugane S for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group
Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: A large-scale population-based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II).
Cancer Causes Control 2008 Dec. [Epub ahead of print]
5. Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S, for the JPHC Study Group:
Psychological factors and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort.
Endocrine J 56: 459-468, 2009.

6. Matsushita Y, Mizoue T, Takahashi Y, Isogawa A, Kato M, Inoue M, Noda M, Tsugane S; for the JPHC Study Group:
Taste preferences and body weight change in Japanese adults: the JPHC Study.
Int J Obes 33: 1191-1197, 2009.
7. Kirii K, Mizoue T, Iso H, Takahashi Y, Kato M, Inoue M, Noda M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.
Calcium, vitamin D, and dairy intake and type 2 diabetes among Japanese.
Diabetologia 52: 2542–2550, 2009.
8. Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, Noda M, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.
Weight change and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study.
Int J Obes 34: 348-356, 2010.
9. Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, Kirii K, Inoue M, Noda M, Tsugane S.
Soy product and isoflavone intakes are associated with a lower risk of type 2 diabetes in Japanese overweight women.
J Nutr 140: 580-586, 2010.
10. Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, Matsushita Y, Noda M, Inoue M, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group:
Association of weight change in different periods of adulthood with risk of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study.
J Epidemiol Community Health : in press, 2010.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

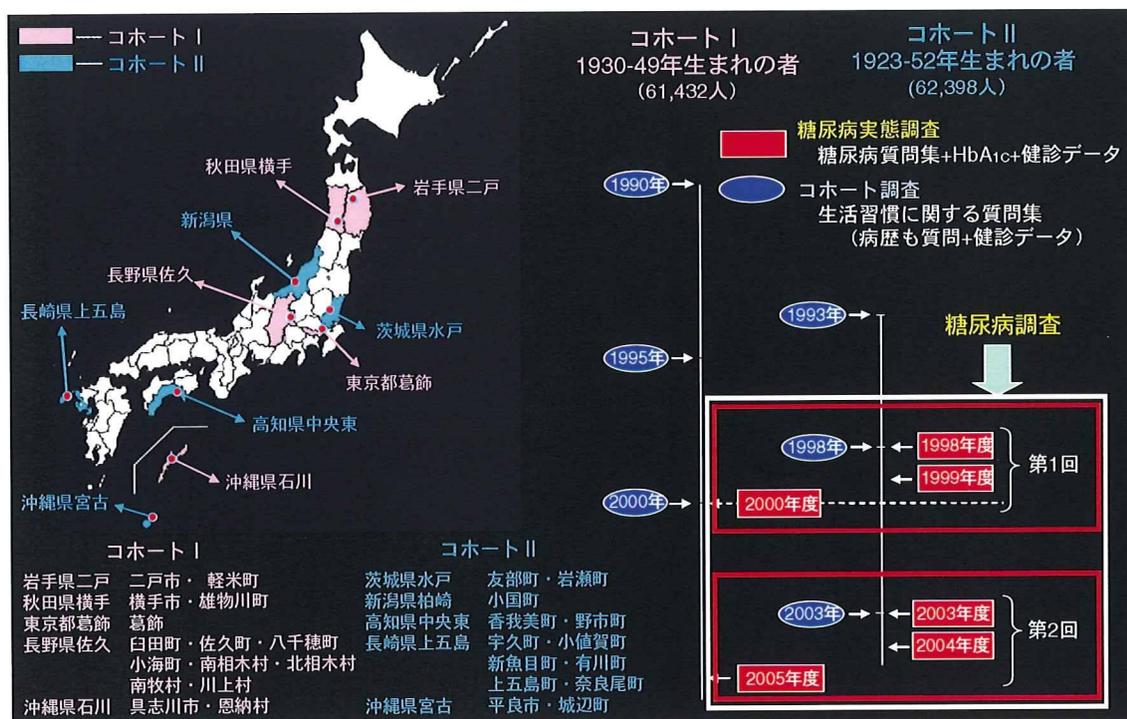
1. Kato M, Takahashi Y, Inoue M, Tsugane S, Kadowaki T, Noda M; for JPHC study group
Comparisons between anthropometric indices for predicting the metabolic syndrome in Japanese.
Asia Pacific J Clin Nutr 17: 223-228, 2008.
2. Matsushita Y, Takahashi Y, Mizoue T, Inoue M, Noda M; Tsugane S; for the JPHC Study Group
Overweight and obesity trends among Japanese adults: a ten-year follow-up of the JPHC Study.
Int J Obes 32: 1861-1867, 2008.
3. Inoue M, Noda M, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group
Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study).
Eur J Cancer Prev 18: 240-247, 2009.
4. Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Noda M, Tsugane S for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group
Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: A large-scale population-based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II).
Cancer Causes Control 2008 Dec. [Epub ahead of print]
5. Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S, for the JPHC Study Group:
Psychological factors and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort.
Endocrine J 56: 459-468, 2009.
6. Matsushita Y, Mizoue T, Takahashi Y, Isogawa A, Kato M, Inoue M, Noda M, Tsugane S; for the JPHC Study Group:
Taste preferences and body weight change in Japanese adults: the JPHC Study.
Int J Obes 33: 1191-1197, 2009.
7. Kirii K, Mizoue T, Iso H, Takahashi Y, Kato M, Inoue M, Noda M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.
Calcium, vitamin D, and dairy intake and type 2 diabetes among Japanese.
Diabetologia 52: 2542-2550, 2009.
8. Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, Noda M, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.
Weight change and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study.
Int J Obes 34: 348-356, 2010.

9. Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, Kirii K, Inoue M, Noda M, Tsugane S.
Soy product and isoflavone intakes are associated with a lower risk of type 2 diabetes in Japanese overweight women.
J Nutr 140: 580-586, 2010.
10. Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, Matsushita Y, Noda M, Inoue M, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group:
Association of weight change in different periods of adulthood with risk of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study.
J Epidemiol Community Health : in press, 2010.

IV. 研究成果の刊行物・別刷

次々頁以降に添付した。

図：「多目的コホート」と本研究との関連



表：本研究の解析スキーム（表中の数字は文献番号）

	Prospective		Cross-sectional
	糖尿病等が endpoint	糖尿病等が exposure	
アンケート	BMI・年齢・家族歴・アルコール・喫煙・高血圧既往(Waki, 2005) 嗜好飲料(5) 食事要素(7,9) 味覚(6) ストレス(5) 体重変化(10)	癌発症 死亡(8) 心血管疾患	BMI の推移(2)
データ + アンケート	糖尿病発症率 既知のリスク因子	癌発症(3,4) 心血管疾患	糖尿病・メタボリックシンドローム有病率 腹囲・体格指標(1) 嗜好飲料(Isogawa, 2003)

その他 (validation study) : 運動質問票のバリデーション

Original Article

Comparisons between anthropometric indices for predicting the metabolic syndrome in Japanese

Masayuki Kato MD PhD¹, Yoshihiko Takahashi MD PhD², Manami Inoue MD PhD³, Shoichiro Tsugane MD PhD³, Takashi Kadowaki MD PhD⁴ and Mitsuhiko Noda MD²; for JPHC study group

¹Japan Foundation for the Promotion of International Medical Research Cooperation, Tokyo, Japan

²Department of Diabetes and Metabolic Medicine, International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan

³Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan

⁴Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Aims: Most definitions of the metabolic syndrome (MS) employ waist circumference as an indicator of central obesity. However, several reports, mainly from Asia, argue that other indices, for example the waist/height ratio, are superior to waist circumference for identifying subjects with cardiovascular risk factors. We therefore investigated correlations between the predictive power of several anthropometric indices and risk factor accumulation (RFA) defined by the existence of two or more disorders among hypertension, dyslipidemia (high triglycerides and/or low levels of high density lipoprotein cholesterol) and fasting hyperglycemia; each of which is a component of MS. **Methods:** We conducted a cross-sectional analysis using data from a part of the Japan Public Health Center-based Cohort. A total of 315 men and 314 women, 51 to 70 years of age were examined for variables including waist and hip circumferences, blood pressure, fasting plasma glucose and lipids at an annual health check-up. **Results:** The prevalence of RFA increased almost linearly in parallel with increasing waist circumference up to 95 cm. Receiver operating characteristic analysis demonstrated that waist circumference was better than waist/height ratio, waist/hip ratio and BMI at predicting RFA; but the differences were not statistically significant. However, even in the case of waist circumference, no clear cut-off point yields sufficiently high sensitivity and specificity simultaneously. **Conclusions:** The predictive power of waist circumference was not inferior to those of other indices. Therefore, waist circumference is practically the most convenient measure for predicting MS because of its simplicity.

Key Words: metabolic syndrome, waist circumference, waist/hip ratio, waist/height ratio, body-mass index

INTRODUCTION

In recent years, the concept, definition and criteria for the metabolic syndrome (MS) as a risk factor for cardiovascular diseases have been increasingly discussed. At present, there are several definitions of the MS, proposed by the World Health Organization,¹ American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute,² the European Group for the Study of Insulin Resistance³ and the International Diabetes Federation (IDF). Recently, the IDF released a new definition of the MS⁴ intended to take into account ethnic differences. The Japanese Society of Internal Medicine also announced a definition of the MS for the Japanese⁵ which is now used in Japan. Most of these definitions employ waist circumference as an indicator of central or abdominal obesity. However, several reports have argued that other indices, for example the waist/height ratio⁶⁻¹⁰ and waist/hip ratio,^{11,12} are superior to waist circumference for identifying subjects with cardiovascular risk factors. In particular, reports from Japan have proposed using the waist/height ratio.^{6,9,10} We therefore investigated correlations between anthropometric indices, such as waist circumference, waist/height ratio, waist/hip ratio and body-mass index (BMI);

and risk factor accumulation (RFA) defined as the existence of any two (or three) of the following disorders: hypertension, dyslipidemia (defined by high triglycerides [TG] and/or low levels of high density lipoprotein cholesterol [HDL-C]) and fasting hyperglycemia.

MATERIALS AND METHODS

Participants in this study were part of the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study) which is an ongoing longitudinal cohort study investigating cancer, cardiovascular diseases and other lifestyle-related diseases. The details of this cohort are described elsewhere.¹³ The JPHC Study composes of two cohorts, I and II, and participants in this study are part of cohort I.

Corresponding Author: Mitsuhiko Noda, Department of Diabetes and Metabolic Medicine, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan.

Tel: +81-3-3202-7181; Fax: +81-3-3207-1038

Email: mnoda@imcj.hosp.go.jp

Manuscript received 8 October 2007. Initial review completed 7 January 2008. Revision accepted 21 April 2008.

The JPHC Cohort I was initiated in 1990 and the study population was defined as all registered Japanese inhabitants of the five public health center areas, 40–59 of age at the beginning of the baseline survey (year 1990). A self-administered follow-up questionnaire was sent to the enrolled participants,¹⁴ some of whom voluntarily underwent an annual health check-up conducted by the Public Health Center (PHC) of their county and agreed to donate their laboratory and anthropometric data. In the year 2000, a 10-year follow-up survey was conducted and the present study is linked to this follow-up survey. We analyzed participants in the Saku PHC area, a PHC area of cohort I, who underwent annual health check-ups at one of the major hospitals in this area in 2000. In this hospital, participants also had their waist and hip circumferences measured by public health nurses trained in the standardized method. Waist and hip circumferences were measured with the subject in a standing position. Waist circumference was measured at the umbilical level⁵ and hip circumference at the widest part of the hip. The waist and hip measurements were read to the nearest 1 cm. We

excluded subjects who answered “yes” to the question “Do you take any cholesterol lowering drugs?” because this self-reported history may include medications for high TG (and/or low HDL-C) in addition to high levels of low density lipoprotein cholesterol.

We defined subjects with RFA as those who met two or three of the following criteria; 1) systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg, or taking medication(s) for blood pressure; 2) fasting TG ≥ 150 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL; and 3) fasting plasma glucose ≥ 6.1 mmol/L or taking medication(s) for hyperglycemia. These definitions of high blood pressure, dyslipidemia and fasting glycemia met those announced by the Japanese Society of Internal Medicine.⁵ We examined the associations of RFA with anthropometric indices, including waist circumference, waist/height ratio, waist/hip ratio and BMI, using receiver operating characteristic (ROC) analyses. Data analyses were performed with STATA version 9.2 (StataCorp, Texas, USA). Written informed consent was obtained from all participants whose data were analyzed.

Table 1. Characteristics of the participants

	Men (n=315)	Women (n=314)
Age†	62 (56-66)	62 (57-67)
BMI (kg/m ²) ‡	23.5 (3.2)	23.4 (3.1)
Waist (cm) ‡	84.8 (8.0)	80.4 (8.5)
Waist/height ratio‡	0.52 (0.05)	0.53 (0.06)
Waist/hip ratio‡	0.91 (0.05)	0.87 (0.07)
FPG (mg/dl) ‡	106.2 (17.5)	101.6 (14.8)
TG (mg/dl) †	114 (83-172)	95 (72-135)
HDL-C (mg/dl) ‡	60.2 (13.9)	68.4 (14.6)
SBP (mmHg) ‡	129.9 (16.7)	126.8 (15.0)
DBP (mmHg) ‡	79.8 (9.5)	75.8 (8.9)
Diabetes§	42 (13.3%)	22 (7.0%)
Medication for hypertension§	65 (20.6%)	62 (19.7%)
Components of RFA§		
Lipid	106 (33.7%)	55 (17.5%)
Blood pressure	187 (59.4%)	163 (51.9%)
Glycemia	92 (29.2%)	65 (20.7%)

†Age and TG are shown as medians with inter-quartile ranges in the parentheses; ‡BMI, waist circumference, waist/height ratio, waist/hip ratio, FPG, HDL-C, SBP and DBP are shown as means with standard deviations in the parentheses; §Diabetes, medication for hypertension and components of RFA are shown as numbers with proportions in the parentheses; Abbreviations: BMI, body-mass index; FPG, fasting plasma glucose; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; RFA, risk factor accumulation.

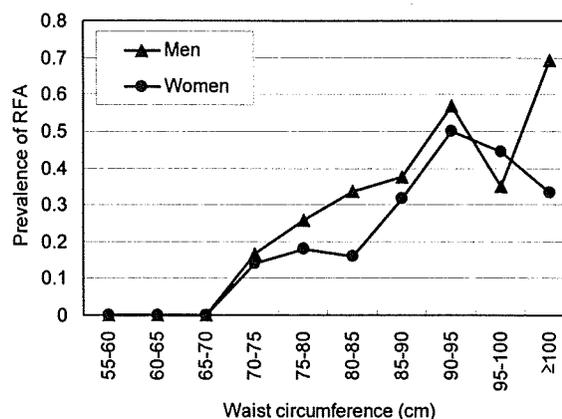


Figure 1. Prevalence of RFA (defined as two or three of the following disorders: hypertension, dyslipidemia and fasting hyperglycemia) against waist circumference. Waist circumference was categorized by 5 cm intervals. Line with triangle markers for men and line with circle markers for women.

RESULTS

Among 682 subjects (331 men and 343 women) participating in this study whose data were available, we excluded those who had not fasted (one man and three women). We further excluded subjects who answered “yes” to the question “Do you take any cholesterol lowering drugs?” (16 men and 26 women). The analysis included the remaining 630 subjects (315 men and 314 women). Their characteristics are presented in Table 1. Age was calculated at the end of 2000. Among these subjects, 117 men (37.1%) and 70 women (22.3%) were defined as having RFA in this study. We categorized these subjects by 5 cm waist circumference intervals and calculated the prevalence of RFA in each category (Figure 1). RFA prevalence rose almost linearly from the category of 65-70cm up to the category of 90-95cm, for

waist circumference. We conducted the ROC analysis of anthropometric indices, *i.e.*, waist circumference, waist/height ratio, waist/hip ratio and BMI, to identify subjects with RFA. ROC curves and areas under the curve (AUC) for these anthropometric indices are shown in Figure 2. Comparing the AUC suggested waist circumference to be the best index for RFA in both men and women, although the differences were not statistically significant. Two-graph ROC curves for RFA against waist circumference are shown in Figure 3.

These graphs indicate changes in the sensitivity and specificity according to the cut-off value for waist circumference. Youden’s index¹⁵ (sensitivity + specificity - 1) and cut-off values for the current Japanese criteria (85cm for men and 90cm for women) are also shown in Figure 3. Sensitivity and specificity for the cut-off values

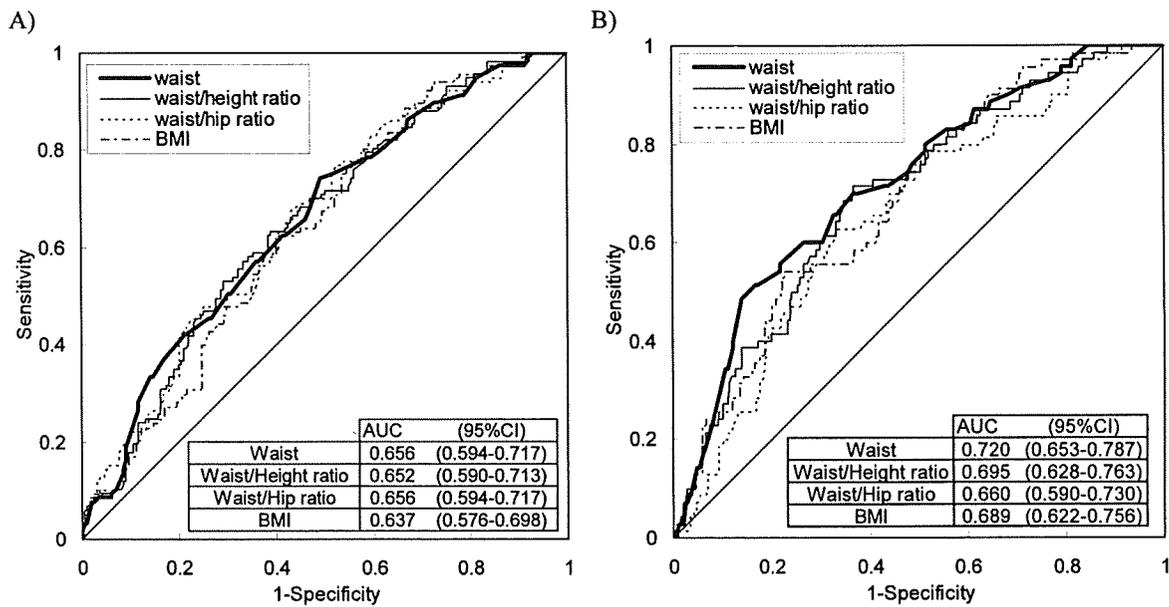


Figure 2. ROC curves for RFA against waist circumference, waist/height ratio, waist/hip ratio and BMI. A) men, and B) women. Thick line indicates waist circumference, thin line waist/height ratio, thin broken line waist/hip ratio and thin dash-dotted line BMI. AUC and its 95% confidence intervals for each anthropometric index are also shown.

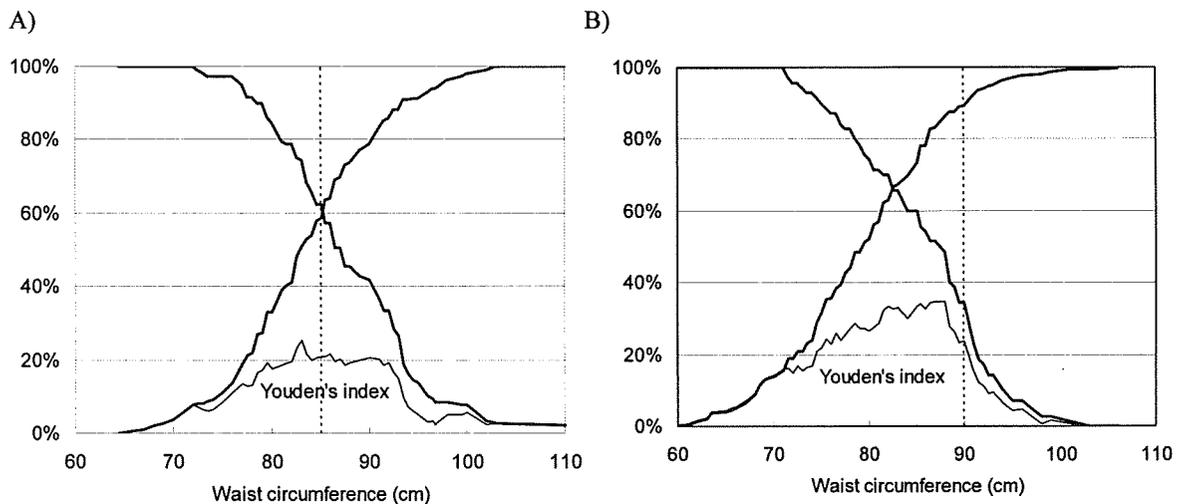


Figure 3. Two-graph ROC curves for RFA against waist circumference. A) men, and B) women. These graphs indicate changes in sensitivity and specificity according to changes in the waist circumference cut-off value. Youden’s index (sensitivity + specificity - 1) is also shown. Vertical dotted line represents the current Japanese cut-off values (85cm for men and 90cm for women).

in the current Japanese criteria were 62% and 59% for men and 34% and 89% for women, respectively. Therefore, current Japanese cut-off values for waist circumference potentially miss many subjects, especially women, with RFA. These results were essentially unchanged when we included subjects taking "cholesterol lowering drugs" in the analysis.

DISCUSSION

Our analysis revealed the prevalence of RFA to increase as waist circumference increased. Waist circumference was a better index for RFA in both men and women than the waist/height ratio, waist/hip ratio and BMI, though the differences were not statistically significant. The predictive power of waist circumference was not less than those of the other indices and possibly is somewhat better. Given its simplicity, waist circumference is the most practical and convenient measure for predicting RFA. The concept of metabolic syndrome relies on anthropometric indices as surrogates of central obesity. Waist circumference was found to correlate with intra-abdominal fat better than the other three indices.¹⁶ In addition, waist circumference is more precise than the waist/hip or the waist/height ratio, since ratios generally have larger measurement errors than both their numerators and denominators.^{17,18} These findings also support the use of waist circumference.

Recently, the IDF released a new definition of the MS⁴ intended to be applicable to various ethnic groups. The most crucial aspect of the new version of the IDF criteria is that central obesity (quantified by waist circumference) has become a mandatory component of MS. Prior to revision of the IDF criteria, the Japanese Society of Internal Medicine also announced the MS criteria for the Japanese⁵, with intra-abdominal fat accumulation being considered a fundamental element of the MS and waist circumference ≥ 85 cm in men or ≥ 90 cm in women as a requirement for diagnosis. Our analysis may pose the question of whether it is reasonable to make waist circumference a mandatory component of the MS. There was no apparent meaningful waist circumference threshold for RFA (Figure 1) and no clear cut-off point yielded sufficiently high sensitivity and specificity simultaneously (Figures 2 and 3). As shown in Figure 3, it was revealed that no cut-off point gave values larger than 70% for sensitivity and specificity simultaneously and that the same sensitivity (*e.g.*, 60%) gave a larger waist circumference for men (~85 cm) than for women (~80 cm). Therefore, employing waist circumference as a mandatory diagnostic criterion for the MS may confer little advantage in identifying high risk subjects. In fact, a recent cohort study revealed that the risk of CHD with RFA is similar irrespective of the presence of central obesity defined by waist circumference.¹⁹

Nevertheless, the above observation does not mean that waist circumference is of minor importance. Although there is no clear cut-off value as described above, the prevalence of RFA increases as waist circumference increases and it should especially be emphasized that waist circumference can be used as a convenient indicator and practical self-monitoring tool for abdominal obesity, which can be called a "self-modifiable" risk, in both daily

and clinical settings. It should be further emphasized that it is important to utilize this index while fully recognizing the above described limitations.

Our study has some limitations. This study was conducted at one hospital and the number of subjects was relatively small (although their characteristics were fairly well representative of the whole JPHC Cohort I with health check-ups whose, for example, mean systolic and diastolic blood pressure and percentage having medication for hypertension was 131.5 and 79.9 mmHg and 21.8%, respectively, for men and 129.0 and 76.5 mmHg and 22.4% for women). Therefore, it is not clear whether our results can be generalized to other populations. In addition, this study is cross-sectional and predictive power of anthropometric indices was examined not for cardiovascular events but rather for risk factors. A longitudinal study is needed to examine the predictive power of anthropometric indices for cardiovascular events.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are greatly indebted to the staff of Chikuma hospital for the health check-ups and data collection. This study was supported by Health Sciences Research Grants (Research on Health Services H10-074 and Comprehensive Research on Cardiovascular Diseases H17-019, H19-16) and a grant-in-aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

AUTHOR DISCLOSURES

Masayuki Kato, Yoshihiko Takahashi, Manami Inoue, Shoichiro Tsugane, Takashi Kadowaki and Mitsuhiko Noda, no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-53.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-52.
3. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9:237-52.
4. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [Internet] 2006 [cited 2008 January 27]; Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
5. Definition and the diagnostic standard for metabolic syndrome--Committee to Evaluate Diagnostic Standards for Metabolic Syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* 2005; 94:794-809.
6. Hara M, Saitou E, Iwata F, Okada T, Harada K. Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in Japanese schoolchildren. *J Atheroscler Thromb.* 2002;9:127-32.
7. Lin WY, Lee LT, Chen CY, Lo H, Hsia HH, Liu IL, Lin RS, Shau WY, Huang KC. Optimal cut-off values for obesity: using simple anthropometric indices to predict cardiovascular risk factors in Taiwan. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:1232-8.