

200926018A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 門脇 孝

平成22（2010）年 5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 .....	25
2. 一般住民におけるメタボリックシンドロームと空腹時血糖異常の糖尿病発症に及ぼす影響の比較・検討：久山町研究 清原 裕 .....	30
3. メタボリックシンドロームと糖尿病発症リスク-舟形研究(Funagata study)- 大門 真 .....	117
4. 腹部内臓脂肪蓄積が5年後の糖尿病発症に与える影響に関する研究 中尾 一和 .....	129
5. 総アディポネクチン・高分子量アディポネクチン濃度と関連する要因に関する検討 伊藤 千賀子 .....	133
6. 地域における睡眠呼吸障害とメタボリックシンドロームとの関連 CIRCS : Circulatory Risk in Communities Study 磯 博康 .....	136

7. コホート研究におけるヘモグロビン A1c と大血管障害（心筋梗塞、脳卒中）の関連：吹田研究 岡村 智教 .....	149
8. 大阪府八尾市南高安地区地域コホート研究 北村 明彦 .....	157
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 .....	164
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 .....	168
11. 糖尿病および代謝疾患への新規の細胞移植治療の開発 齋藤 康 .....	181
12. 職域における肥満と糖尿病発症との関連 富山職域コホート研究 中川 秀昭 .....	199
13. 愛媛県南西部地区コホート研究 斉藤 功 .....	223
14. 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 .....	242

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]

メタボリックシンドロームの診断基準ならびにメタボリックシンドロームに着目した特定健診・特定保健指導に関して、横断的研究・縦断的研究のアプローチから新しいエビデンスを創出する。

[研究方法]

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発症等のイベントを把握している 12 コホートのデータを統合したデータベースを構築した。今年度は縦断的研究において特定健診の対象となる 40 歳-74 歳の男性 13,257 人、女性 16,031 人について、ウエスト周囲径・BMI と心血管疾患発症との関連、メタボリックシンドロームと心血管疾患発症との関連に加えて、保健指導レベル別にみた心血管疾患発症の予測能について解析した。

[研究結果と考察]

日本人において、ウエスト周囲径は BMI と同様にリスクファクター集積に加えて、心血管疾患発症と関連があり、ウエスト周囲径の測定は有用であると考えられた。ROC 曲線解析で心血管疾患発症を予測するウエスト周囲径を検討したところ、男女ともに ROC 曲線がほぼフラットであったため、感度と特異度の和を最大にするウエスト周囲径のカットオフ値の決定は困難であった。そこで、メタボリックシンドロームのリスクファクターを考慮した総合判別改善度 (IDI) が最大値を呈するウエスト周囲径のカットオフ値を検討したところ、虚血性循環器疾患ならびに全循環器疾患発症に関しては男性 83~85 cm、女性 80~83cm と算出された。ウエスト周囲径を必須項目としたわが国の診断基準によるメタボリックシンドロームでは、心血管疾患発症のリスクが有意に高かった。ウエスト周囲径の基準値を 75~90cm の間で検討した場合、非メタボリックシンドローム群に対するメタボリックシンドローム群の心血管疾患発症の年齢調整ハザード比は男性 1.5~1.8、女性 1.5~1.7 であった。また、メタボリックシンドロームの診断基準を海外の診断基準に準拠させて解析した場合、心血管疾患発症の年齢調整ハザード比に大きな変化は認められなかった。さらに、ウエスト周囲径の基準値を男性 85cm、女性 90cm とする現行の特定健診における保健指導対象者の選定と階層化の方法は、心血管疾患発症のリスクが高い者の抽出に有効であることが裏付けられた。但し、BMI とウエスト周囲径の基準値をともに満たさなくともリスクファクターが存在あるいは集積している群では、心血管疾患発症のリスクが上昇していることも明らかとなった。

[結語]

メタボリックシンドロームの診断基準ならびに特定健診・保健指導におけるウエスト周囲径の位置付けと基準値の設定、保健指導対象者の抽出アルゴリズムに関しては、横断的研究ならびに縦断的研究における検討で示された本研究のエビデンスに加えて、社会的な保健医療資源も勘案しながらも、予防医学的見地から再検討すべきものであると判断する。

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)

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

わが国では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

20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の一つと考えられる。

メタボリックシンドロームに関するわ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った。わ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(腹囲)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(日本内科学会雑誌94:794-809, 2005)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、心血管疾患発症という観点から、より適切なウエスト周囲径のカットオフ値に関して検討することが求められている。また、保健指導対象者の選定と階層化のアルゴリズムについても、エビデンスに基づいた最適化作業を通じて、より一層効果的な特定健診・保健指導の達成が期待されている。

国民全体の健康増進において重要な意味合いを有するこれらの要請に応えるべく、本研究は地域などに偏りが無いオールジャパンのデータを基に、メタボリックシンドロームの診断基準ならびにメタボリックシンドロームに着目した特定健診・特定保健指導に関して、横断的研究・縦断的研究のアプローチから新しいエビデンスを創出することを目的とするものである。

B. 研究方法

研究対象とするコホート

わ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発症等のイベントを把握しているコホート研究チームとして、平成19年度では北海道端野・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

見城市検診集団の参加を得ることが出来た。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、最終的には計12コホートのデータを統合的に解析するデータベースを構築することが可能となり、オールジャパンとしての研究体制を整えた。

#### 研究対象者数

縦断的研究では、特定健診の対象となる40歳～74歳の男性13,257人、女性16,031人の計29,288人を対象として、ウエスト周囲径・BMIと心血管疾患発症との関連、メタボリックシンドロームと心血管疾患発症との関連、ならびに保健指導レベル別にみた心血管疾患発症の予測能について解析を行った。

#### 研究対象とする心血管疾患等のイベント

データベースで収集対象とする心血管疾患等のイベントは、心筋梗塞(確定)・心筋梗塞(疑い)・労作性狭心症(確定)・PCI症例・脳卒中(確定)・脳卒中(疑い)・急性死・死亡の8種類とした。

#### 研究対象とするパラメーター

データベースで収集対象とするパラメーターは、フォロー期間・年齢・性・身長・体重・ウエスト周囲径(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・総コレステロール(T-chol)・HDL-コレステロール(HDL-C)・中性脂肪(TG)・高脂血症薬使用の有無・収縮期血圧・拡張期血圧・降圧薬使用の有無・心筋梗塞/狭心症の既往・脳卒中の既往とした。

#### 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した。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た。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た。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た。

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。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た。

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>)

#### C. 研究結果

##### ①解析対象者の特徴

縦断的研究では、フォローアップ調査が可能であった特定健診の対象となる40歳～74歳の男性13,257人、女性16,031人の計29,288人に関して解析を実施したが、心血管疾患発症の特徴は図①の通りである。心血管疾患発症の絶対的リスクには明瞭な男女差が存在することに留意する必要がある。

##### ②ウエスト周囲径(単独)と心血管疾患発症の関係

男女ともにウエスト周囲径が増加するほど心血管疾患発症の年齢調整発症率・年齢調整ハザード比が上昇する傾向にあった(図②)。p for trendは、虚血性心疾患では男性0.10、女性0.25と統計学的に有意ではなかったが、虚血性循環器疾患では男性0.03、女性0.03と男女ともに統計学的に有意で、全循環器疾患では男性0.09、女性0.01と、男性で統計学的に境界域の有意性を示し、女性では統計学的に有意であった。

##### ③ウエスト周囲径(単独)と心血管疾患発症に関する

## る ROC 曲線解析

ROC 曲線解析により、ウエスト周囲径ごとの心血管疾患発症を予測する感度と特異度を算出した(図③)。

感度に注目した場合の、ウエスト周囲径のカットオフ値を以下に示す。

感度 70%以上となるウエスト周囲径：

男性 80~81cm 以下，女性 76~77cm 以下

感度 60%以上となるウエスト周囲径：

男性 82~83cm 以下，女性 78~80cm 以下

感度 50%以上となるウエスト周囲径：

男性 85cm 以下，女性 81~83cm 以下

特異度に注目した場合の、ウエスト周囲径のカットオフ値を示す。

特異度 70%以上となるウエスト周囲径：

男性 88cm 以上，女性 86cm 以上

特異度 60%以上となるウエスト周囲径：

男性 86cm 以上，女性 83cm 以上

特異度 50%以上となるウエスト周囲径：

男性 84cm 以上，女性 80cm 以上

しかしながら、男女ともに ROC 曲線がほぼフラットであったため、感度と特異度の和を最大にするポイントを求める手法では、ウエスト周囲径のカットオフ値は決定困難であった。

また、メタボリックシンドロームのリスクファクターを考慮した、総合判別改善度 (IDI) (Statist. Med. 27:157-172, 2008) が最大値を呈するウエスト周囲径のカットオフ値を示す。

虚血性心疾患: 男性 75~90cm で IDI が 0.0010, 女性 75~90cm で IDI がほぼ 0

虚血性循環器疾患: 男性 83~85 cm で IDI が 0.0018, 女性 80~83cm で IDI が 0.0020

全循環器疾患: 男性 83~85 cm で IDI が 0.0015, 女性 80~83cm で IDI が 0.0016

④ウエスト周囲径とメタボリックシンドロームのリスクファクター数によりカテゴリー化した場合の心血管疾患発症ハザード比の検討

ウエスト周囲径とメタボリックシンドロームの

リスクファクター数により対象者をカテゴリー化した場合の、心血管疾患発症の年齢調整ハザード比を検討した。

\*メタボリックシンドロームのリスクファクター  
血圧高値: 血圧値 $\geq$ 130/85mmHg または薬物療法中  
脂質異常: TG $\geq$ 150mg/dl または HDL-C $<$ 40mg/dl  
血糖高値: 空腹時血糖値 $\geq$ 110mg/dl または非空腹時血糖値 $\geq$ 140mg/dl または薬物療法中

④-1 ウエスト周囲径の基準値を現行の男性 85cm/女性 90cm とし、対照群を「ウエスト周囲径が基準値未満の者」とした場合

まず、ウエスト周囲径の基準値を現行の男性 85cm/女性 90cm とし、対照群を「ウエスト周囲径が基準値未満の者」とした場合の、心血管疾患発症の年齢調整ハザード比を検討した。全循環器疾患発症において、男性ではリスク数 2 個以上で、女性ではリスク数 3 個以上で、有意なハザード比の上昇を認めた(図④-1)。

なお、ウエスト周囲径の基準値を満たしリスクファクター数が 1 個の者がメタボリックシンドローム予備群、ウエスト周囲径の基準値を満たしリスクファクター数が 2 個以上の者がメタボリックシンドローム該当者となる。本研究において、男性のメタボリックシンドローム該当者の割合は 20.5%で予備群の割合は 17.4%，また女性のメタボリックシンドローム該当者の割合は 6.0%で予備群の割合は 7.3%であった。

④-2 ウエスト周囲径の基準値を現行の男性 85cm/女性 90cm とし、対照群を「ウエスト周囲径が基準値未満かつリスクファクター数 0 の者」とした場合

続いて、ウエスト周囲径とメタボリックシンドロームのリスクファクター数により下記 8 カテゴリー L0~L3, M0~M3 にさらに細分化して検討した。M2 と M3 をあわせたものがメタボリックシンドローム該当者、M1 がメタボリックシンド

ローム予備群に相当する。

	リスクファクター数			
	0	1	2	3
ウエスト周囲径基準値未満(L)	L0	L1	L2	L3
ウエスト周囲径基準値以上(M)	M0	M1	M2	M3

対照群を L0 (ウエスト周囲径が基準値未満かつリスクファクター数 0 の者) とした場合の、全循環器疾患発症の年齢調整ハザード比を検討した (図④-2)。男女ともに、ウエスト周囲径が基準値を満たす場合・満たさない場合のいずれにおいても、リスクファクター数の増加とともにハザード比は上昇した。

④-3 ウエスト周囲径の基準値を男性 90cm/女性 80cm とし、対照群を「ウエスト周囲径が基準値未満かつリスクファクター数 0 の者」とした場合 ウエスト周囲径の基準値を男性 90cm/女性 80cm に変更して、④-2 と同様の解析を行った(図④-3)。なおこの基準値は、現在 International Diabetes Federation (IDF) がわが国を含めた東アジア地域に対して提唱しているものである。

男性の場合、ウエスト周囲径の基準値を現行のものよりも 5cm 高く設定すると、M1～M3 が占める人数の割合が減少し、メタボリックシンドローム該当者の割合は 11.5% で予備群の割合は 7.9% となった。女性の場合、ウエスト周囲径の基準値を現行のものよりも 10cm 低く設定すると、M1～M3 が占める人数の割合が増加し、メタボリックシンドローム該当者の割合は 13.9% で予備群の割合は 21.6% となった。

対照群を L0 (ウエスト周囲径が基準値未満かつリスクファクター数 0 の者) とした場合の、全循環器疾患発症の年齢調整ハザード比を検討した。男女ともに、ウエスト周囲径が基準値を満たす場合・満たさない場合のいずれにおいても、リスクファクター数の増加とともにハザード比は上昇し

た。④-2・④-3 の解析結果を比較すると、ウエスト周囲径の基準値を変更した場合、メタボリックシンドローム該当者(M2+M3)や予備群(M1)の割合は変化するが、対照群(L0)に対する各カテゴリーの全循環器疾患発症のハザード比は大きく変化しないことが示された。

⑤ウエスト周囲径の基準値を連続に変化させた場合の、非メタボリックシンドローム群に対するメタボリックシンドローム群の心血管疾患発症ハザード比の検討

メタボリックシンドロームの診断におけるウエスト周囲径の基準値を連続的に変化させた場合の、非メタボリックシンドローム群に対するメタボリックシンドローム群の全循環器疾患発症の年齢調整ハザード比を検討した。

その結果、非メタボリックシンドローム群に対するメタボリックシンドローム群の全循環器疾患発症の年齢調整ハザード比はウエスト周囲径の基準値を 75～90cm の間に設定した場合、男性 1.5～1.8、女性 1.5～1.7 で同程度に有意であることが明らかとなった (図⑤)。また、ウエスト周囲径のカットオフ値を低く設定するほど、PAF (population attributable risk fraction:人口寄与危険度割合)は増加した。

⑥海外のメタボリックシンドロームの診断基準に準拠した場合の解析

メタボリックシンドロームの診断基準を海外の診断基準(Circulation 120:1640-1645, 2009)に準拠させた場合についても解析を行った。海外の診断基準は、1)腹部肥満 (ウエスト周囲径の基準) を診断の必須項目としない点、2)空腹時血糖値の基準値が 100mg/dl である点、3)脂質異常症の取り扱いにおいては TG と HDL-C が独立した項目となり、しかも HDL-C の基準値は男女別に設定されている点で現行のわが国の診断基準とは異なる。

その結果、メタボリックシンドローム群の全循環器疾患発症の年齢調整ハザード比は男性 1.4～1.7



とやや低く、女性 1.7~1.8 とやや高くなったが、全体として大きな変化はなく、PAF は男性で最大 6%程度、女性で最大 11%程度増加した(図⑥)。

\*海外の診断基準に準拠した場合のメタボリックシンドロームの診断基準：

下記①~⑤のうち、いずれかを 3 つ以上を満たす

①腹部肥満の存在：ウエスト周囲径の基準を満たす

②血圧高値：血圧値 $\geq 130/85\text{mmHg}$  または薬物療法中

③血糖高値：空腹時血糖値 $\geq 100\text{mg/dl}$  または非空腹時血糖値 $\geq 140\text{mg/dl}$  または薬物療法中

④TG $\geq 150\text{mg/dl}$

⑤男性:HDL-C $< 40\text{mg/dl}$ 、女性:HDL-C $< 50\text{mg/d}$

⑦現行の特定保健指導における階層化と心血管疾患発症

⑦-1 ウエスト周囲径と BMI の基準をともに満たさない者を対照群とした場合の解析

現行の保健指導対象者の抽出アルゴリズムに準じて、ウエスト周囲径と BMI の基準をともに満たさない者を対照群とした場合の、動機づけ支援レベル群ならびに積極的支援レベル群における心血管疾患発症の年齢調整ハザード比を検討した(図⑦-1)。

なお、リスクファクターは以下のようにカウントした。

①血圧値 $\geq 130/85\text{mmHg}$  または降圧薬服薬者

②TG $\geq 150\text{mg/dl}$  または HDL-C $< 40\text{mg/dl}$  または高脂血症薬服薬者

③空腹時血糖値 $\geq 100\text{mg/dl}$  または非空腹時血糖値 $\geq 140\text{mg/dl}$  または薬物療法中

④喫煙歴ありは①から③のリスクが 1 つ以上場合にのみをカウントする

また、現行の保健指導対象者の抽出アルゴリズムに従って、65-74 歳の積極支援レベル群を動機づけ支援レベル群とした。その結果、全循環器疾患発症の年齢調整ハザード比は、動機づけ支援レ

ベル群では男性 0.96、女性 1.15 であったが、積極的支援レベル群では男性 1.57、女性 1.58 で統計学に有意な上昇を認めた。一方、情報提供レベルではあるが、ウエスト周囲径・BMI のいずれかが基準値を超える者(リスク数が 0 個)では、全循環器疾患発症の年齢調整ハザード比は、男性 0.63、女性 0.31 と、女性で統計学的に有意な低下を認めた。虚血性心疾患、虚血性循環器疾患についても同様な傾向が認められた。

⑦-2 ウエスト周囲径と BMI の基準をともに満たさず、かつリスクファクター数 0 の者を対照群とした場合の解析

さらに、ウエスト周囲径と BMI の基準をともに満たさず、かつリスクファクター数 0 の者を対照群とした場合、全循環器疾患発症の年齢調整ハザード比は、動機づけ支援レベル群では男性 1.97、女性 2.79、積極的支援レベル群では男性 3.17、女性 3.78 で、ともに統計学に有意な上昇を認めた(図⑦-2)。但し、BMI とウエスト周囲径の基準値をともに満たさないが他のリスクファクターが存在あるいは集積している群においても、心血管疾患発症のハザード比が上昇していた。虚血性心疾患、虚血性循環器疾患についても同様な傾向が認められた。

#### D. 結果のまとめと考察

日本人において、ウエスト周囲径は BMI と同様にリスクファクター集積に加えて、心血管疾患発症と関連があり、ウエスト周囲径の測定は有用であると考えられた。ROC 曲線解析で心血管疾患発症を予測するウエスト周囲径を検討したところ、男女ともに ROC 曲線がほぼフラットであったため、感度と特異度の和を最大にするウエスト周囲径のカットオフ値の決定は困難であった。そこで、メタボリックシンドロームのリスクファクターを考慮した総合判別改善度 (IDI) が最大値を呈するウエスト周囲径のカットオフ値を検討したところ、虚血性循環器疾患ならびに全循環器疾患発症に関しては男性 83~85 cm、女性 80~83cm と算

出された。

ウエスト周囲径を必須項目としたわが国の診断基準によるメタボリックシンドロームでは、心血管疾患発症のリスクが有意に高かった。ウエスト周囲径の基準値を75~90cmの間で検討した場合、非メタボリックシンドローム群に対するメタボリックシンドローム群の心血管疾患発症の年齢調整ハザード比は男性1.5~1.8、女性1.5~1.7であった。また、メタボリックシンドロームの診断基準を海外の診断基準に準拠させて解析した場合、心血管疾患発症の年齢調整ハザード比に大きな変化は認められなかった。

さらに、ウエスト周囲径の基準値を男性85cm、女性90cmとする現行の特定健診における保健指導対象者の選定と階層化の方法は、心血管疾患発症のリスクが高い者の抽出に有効であることが裏付けられた。但し、BMIとウエスト周囲径の基準値をともに満たさなくともリスクファクターが存在するいは集積している群では、心血管疾患発症のリスクが上昇していることも明らかとなった。

以上より、メタボリックシンドロームの診断基準、ならびに特定健診・保健指導におけるウエスト周囲径の位置付けと基準値の設定、保健指導対象者の抽出アルゴリズムに関しては、横断的研究ならびに縦断的研究における検討で示された本研究のエビデンスに加えて、社会的な保健医療資源も勘案しながらも、予防医学的見地から再検討すべきものであると判断する。

#### E.健康危険情報

該当事項はない。

#### F.研究発表

##### 1.英文論文

Togo M, Hashimoto Y, Iso-O N, Kurano M, Hara M, Kadowaki T, Koike K, Tsukamoto K: Identification of a novel mutation for phytosterolemia. Genetic analyses of 2 cases. Clin. Chim. Acta. 401: 165-169, 2009

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: 1037-1044, 2009

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. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 296: E47-E55, 2009.

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: 1803-1812, 2009

Nakamura A, Terauchi Y, Ohyama S, Kubota J, Shimazaki H, Nambu T, Takamoto I, Kubota N, Eiki J, Yoshioka N, Kadowaki T, Koike T: Impact of small molecule glucokinase activator on glucose metabolism, and  $\beta$  cell function and mass. Endocrinology 150: 1147-1154, 2009

Assmann A, Ueki K, Winnay JN, Kadowaki T, Kulkarni RN: Glucose effects on  $\beta$ -cell growth and survival require activation of insulin receptors and insulin receptor substrate 2. Mol. Cell. Biol. 29: 3219-3228, 2009

Kurabe N, Arai S, Nishijima A, Kubota N, Suizu F, Mori M, Kurokawa J, Miyazaki MK,

- Ide T, Murakami K, Miyake K, Ueki K, Koga H, Yatomi Y, Tashiro F, Noguchi M, Kadowaki T, Miyazaki T: The death effector domain-containing DEDD supports S6K1 activity via preventing Cdk1-dependent inhibitory phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 284: 5050-5055, 2009
- Aoki K, Matsui J, Kubota N, Nakajima H, Iwamoto K, Takamoto I, Tsuji Y, Ohno A, Mori S, Tokuyama K, Murakami K, Asano T, Aizawa S, Tobe K, Kadowaki T, Terauchi Y: Role of the liver in glucose homeostasis in PI3-kinase p85 $\alpha$ -deficient mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296: E842-853, 2009
- Kadowaki T, Namba M, Yamamura A, Sowa H, Wolka AM, Brodows RG: Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocr. J.* 56: 415-424, 2009
- Miyake K, Yang W, Hara K, Yasuda K, Horikawa, Oswa H, Furuta H, Ng MC, Hirota Y, Mori H, Ido K, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Takeda J, Maeda E, Yamamoto K, Tokunaga K, Ma RC, So WY, Chan JC, Kamatani N, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M: Construction of a prediction model for type 2 diabetes mellitus in the Japanese population based on 11 genes with strong evidence of the association. *J. Hum. Genet.* 54: 236-241, 2009
- Omori S, Tanaka Y, Horikoshi M, Takahashi A, Hara K, Hirose H, Kashiwagi A, Kaku K, Kawamori R, Kadowaki T, Nakamura Y, Maeda S: Replication study for the association of new meta-analysis-derived risk loci with susceptibility to type 2 diabetes in 6,244 Japanese individuals. *Diabetologia* 52: 1554-1560, 2009
- 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
- Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S: Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC Study Cohort. *Endocr. J.* 56: 459-468, 2009
- Hara M, Izumida Y, Sato N, Ohashi K, Osuga JI, Tobe K, Tsukamoto K, Kadowaki T, : Successful desensitization by glargine administration in a patient with insulin allergy: a case report. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 84: e48-49, 2009
- Fukuo W, Yoshiuchi K, Ohashi K, Togashi H, Sekine R, Kikuchi H, Sakamoto N, Inada S, Sato F, Kadowaki T, Akabayashi A: Development of a hand-held personal digital assistant-based food diary with food photographs for Japanese subjects. *J. Am. Diet. Assoc.* 109:1232-1236, 2009
- Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, Hu FB: Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and

pathophysiology.

JAMA 301: 2129-2140, 2009

Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Fujisawa T, Nakagama H, Nakajima A, Terauchi Y, Ueki K: Role of adiponectin and its receptors in obesity-linked insulin resistance and metabolic syndrome.

Metabolic Syndrome: Carcinogenesis and Prevention 91-96, 2009

Freude S, Hettich MM, Schumann C, Stohr O, Koch L, Kohler C, Udelhoven M, Leeser U, Muller M, Kubota N, Kadowaki T, Krone W, Schroder H, Bruning JC, Schubert M: Neuronal IGF-1 resistance reduces Ab-accumulation and protects against premature death in a model of Alzheimer's disease.

FASEB J. 23: 3315-3324, 2009

Ohno T, Kinoshita O, Fujita H, Kato S, Hirose A, Sigeeda T, Otomo K, Ando J, Kadowaki T, Araie M, Nagai R, Takamoto S: Detecting occult coronary artery disease followed by early coronary artery bypass surgery in patients with diabetic retinopathy: Report from a diabetic retinocoronary clinic.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 139:92-97, 2009

Nishide K, Nagase T, Oba M, Oe M, Ohashi Y, Iizuka S, Nakagami G, Kadowaki T, Sanada H : Ultrasonographic and thermographic screening for latent inflammation in diabetic foot callus.

Diabetes Res. Clin. Pract.. 85: 304-309, 2009

Igarashi M, Osuga JI, Isshiki M, Sekiya M, Okazaki H, Takase S, Takanashi M, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Fujita T, Nagai R, Kadowaki T, Ishibashi S: Targeting of neutral cholesterol ester hydrolase to the endoplasmic

reticulum via its N-terminal sequence.

J. Lipid Res. 51: 274-285, 2009

Kawamori R, Iwamoto Y, Kadowaki T, Iwasaki M, Kim SW, Woo JT, Baik SH, Yoon KH: Effects of insulin glulisine as mono- or add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Diabetes Obes. Metab.11:900-909, 2009

Kawamori R, Kadowaki T, Ishii H, Iwasaki M, Iwamoto Y: Efficacy and safety of insulin glulisine in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus.

Diabetes Obes. Metab. 11:891-899, 2009

Sekiya M, Yahagi N, Tamura Y, Okazaki H, Igarashi M, Ohata K, Takanashi M, Kumagai M, Takase S, Nishi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Kubota M, Ohashi K, Iizuka Y, Yagyu H, Gotoda T, Nagai R, Shimano H, Yamada N, Kadowaki T, Ishibashi S, Osuga JI: Hormone-sensitive lipase deficiency suppresses insulin secretion from pancreatic islets of Lep(ob/ob) mice.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 387: 511-515, 2009

Kurita H, Yoshioka W, Nishimura N, Kubota N, Kadowaki T, Tohyama C: Aryl hydrocarbon receptor-mediated effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on glucose-stimulated insulin secretion in mice.

J. Appl. Toxicol. 29: 689-694, 2009

Hashimoto H, Arai T, Mori A, Kawai K, Hikishima K, Ohnishi Y, Eto T, Ito M, Hioki K, Suzuki R, Ohsugi M, Saito M, Ueyama Y, Okano H, Yamauchi T, Kubota N, Ueki K, Tobe K, Tamaoki N, Kadowaki T, Kosaka K: Reconsideration of insulin signals induced by

- improved laboratory animal diets, Japanese and American diets, in IRS-2 deficient mice. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 117:577-586, 2009
- Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R : CD8<sup>+</sup> effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature Medicine* 15: 914-920, 2009
- Otani K, Kitayama J, Yasuda K, Nio Y, Iwabu M, Okudaira S, Aoki J, Yamauchi T, Kadowaki T, Nagawa H : Adiponectin suppresses tumorigenesis in Apo(Min)(/+)mice. *Cancer Lett.* 288:177-182, 2009
- Sekiya M, Osuga J, Nagashima S, Ohshiro T, Igarashi M, Okazaki H, Takanashi M, Tazoe F, Wada T, Ohta K, Takanashi M, Kumagai M, Nishi M, Takase S, Yahagi N, Yagyu H, Ohashi K, Nagai R, Kadowaki T, Furukawa Y, Ishibashi S: Ablation of neutral cholesterol ester hydrolase 1 accelerates atherosclerosis. *Cell Metab.* 10: 219-228, 2009
- Takazawa T, Yamauchi T, Tsuchida A, Takata M, Hada Y, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Ueki K, Kadowaki T, : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone increases the expression of very low density lipoprotein receptor gene in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 30: 30049-30057, 2009
- Asano T, Watanabe K, Kubota N, Gunji T, Omata M, Kadowaki T, Ohnishi S: Adiponectin knockout mice on high fat diet develop fibrosing steatohepatitis. *J Gastroenterology Hepatol.* 24: 1669-1676, 2009
- Okazaki Y, Eto K, Yamashita T, Okamoto M, Ohsugi M, Noda M, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T: Decreased insulin secretion and accumulation of triglyceride in beta cells overexpressing a dominant-negative form of AMP-activated protein kinase. *Endocr. J.* 57:141-152, 2009
- Hara K, Kadowaki T: How controlling of hypertension might matter - Beyond blood pressure -. *Circulation J.* 73: 2208-2209, 2009
- Kondo K., Kadowaki T: Colestilan monotherapy significantly improves glycaemic control and LDL cholesterol levels in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 12: 246-251, 2010
- Okamoto K, Iwasaki N, Nishimura C, Doi K, Noiri E, Nakamura S, Tanizawa M, Ogata M, Fujimaki R, Grarup N, Pisinger C, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A, Hansen T, Yasuda K, Osawa H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M, Pedersen O, Fujita T, Kamatani N, Iwamoto Y, Tokunaga K: Identification of KCNJ15 as a susceptibility gene in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hum Genet.* 86: 54-64, 2010
- Oishi Y, Manabe I, Imai Y, Hara K, Horikoshi M, Fujiu K, Tanaka T, Aizawa T, Kadowaki T, Nagai R: Regulatory polymorphism in transcription factor KLF5 at the MEF2 element

alters the response to angiotensin II and is associated with human hypertension.

FASEB J. 24:1780-1788, 2010

Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Sato K, Nakagawa T, Funata M, Yamaguchi M, Namiki S, Nakayama R, Tabata M, Ogata H, Kubota N, Takamoto I, Hayashi Y K, Yamauchi N, Waki H, Fukayama M, Nishino I, Tokuyama K, Ueki K, Oike Y, Ishii S, Hirose K, Shimizu T, Touhara K, Kadowaki T: Adiponectin/AdipoR1 regulate PGC1a and mitochondria via Ca<sup>2+</sup> and AMPK/SIRT1

Nature. 464:1313-1319, 2010

Takamoto I, Kadowaki T: Controversies about the importance of increased waist circumference. International Diabetes Monitor. 22:10-17,2010

## 2.国際学会・シンポジウム発表

2009.4.2

3rd International Congress on Pre diabetes and the Metabolic Syndrome (Nice)

Takashi Kadowaki: Epidemic of type 2 diabetes in Japan-Its causes and preventive strategies

2009.6.6

Diabetes, Obesity and Metabolism Editorial Board Meeting (New Orleans)

Takashi Kadowaki: The Rule of IRS2 in Hepatic Insulin Sensitivity

2009.10.20

20th World Diabetes Congress (IDF) (Canada)

Takashi Kadowaki: Adipocyte

2009.11.21

Asia Pacific Conference on the Metabolic Syndrome (Melbourne, Australia)

Takashi Kadowaki: Inflammation and the Metabolic Syndrome

2010.1.28

1st International Congress on Abdominal Obesity (Hong Kong, China)

Takashi Kadowaki: A public Health Approach to Abdominal Obesity: The Japanese Experience

2010.2.19

A symposium at Institute Pasteur Korea (Korea)

Takashi Kadowaki: Adiponectin: a Key Regulator of Diabetes and Cancer

2010.3.25

The Official Satellite Symposium of the 14th ICE 2010 (Tokyo)

Takashi Kadowaki: Role of Adiponectin and Adiponectin Receptors in Insulin Resistance

2010.3.28

The 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) (Kyoto)

Takashi Kadowaki: Role of adiponectin/AdipoR1 in skeletal muscle in mitochondrial biogenesis, exercise endurance and insulin sensitivity.

2010.3.28

The 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) (Kyoto)

Luncheon Seminar

Takashi Kadowaki: Strategic Options to Reduce Its Complication in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.

## 3.和文論文

門脇孝：糖尿病：診断と治療の進歩 I. 診断と

関連検査の進歩 1, 空腹時・食後高血糖とその  
診断基準. 日本内科学会雑誌 98 (4) 5-12,  
2009.04

門脇孝: 糖尿病の強化治療をめぐる. Medical  
Practice 26 (4) 684-686, 2009.04

門脇孝: 【臨床医学の展望 2009】糖尿病学. 日本  
医事新報 4434 43-55, 2009.04

門脇孝, 大杉満, 原一雄, 窪田直人, 大須賀淳一,  
植木浩二郎, 塚本和久, 羽田裕亮, 藤城緑, 迫田  
秀之, 堀越桃子, 山内敏正, 庄嶋伸浩, 大橋健:  
糖尿病学. 日本医事新報 4434 号 43-55, 2009.04

岩本安彦, 渥美義仁, 門脇孝, 稲垣暢也, 今村聡:  
座談会 糖尿病診療の最近の進歩. 日本医師会雑  
誌 138(1)5-17, 2009.04

山内敏正, 門脇孝: 個体としてのエネルギー代謝  
調節 アディポネクチン受容体とエネルギー代謝  
調節. 実験医学 27 (7) 1069-1077, 2009.04

山内敏正, 門脇孝: 【肥満症 臨床的意義と治療法】  
アディポネクチン. カレントセラピー27(4) 365,  
2009.04

山内敏正, 門脇孝: 【メタボリックシンドローム】  
メタボリックシンドロームとインスリン抵抗性,  
癌の分子メカニズム. BIO Clinica 24 (4)  
349-355, 2009.04

山内敏正, 門脇孝: アディポネクチンを標的とし  
た治療 (スタチン, ピオグリタゾン). Heart  
View 13 (6) 100-105, 2009.04

脇裕典, 山内敏正, 門脇孝, Tontonoz Peter:  
High-throughput 脂肪細胞分化スクリーニング  
による PPAR $\gamma$  発現を調整する新規抗糖尿病薬の  
同定. 肥満研究 15 (1) 89-92, 2009.04

高本偉碩, 門脇孝: 【肥満症 臨床的意義と治療法】  
肥満とメタボリックシンドローム 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  
セラピー27 (4) 322-326, 2009.04

笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝: 炎症・酸化スト  
レス・小胞体ストレスと肝の糖脂質代謝. 医学の  
あゆみ 229 (12) 1137-1140, 2009.04

笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝: 糖尿病セミナー  
厳格な血糖管理の新しい視点 -ACCORD 試験・  
ADVANCE 試験を中心に-. Medical Practice  
26(4) 599-604, 2009.04

山内敏正, 門脇孝: 胃バイパス術と糖代謝. 内分  
泌・糖尿病科 28 (5) 450-458, 2009.05

山内敏正, 門脇孝: 【炎症と糖尿病・メタボリック  
シンドローム】アディポカインネットワークと炎  
症. 医学のあゆみ 229(7) 512-518, 2009.05

原一雄, 門脇孝: 糖尿病はなぜおきるか メタボ  
リックシンドロームと2型糖尿病. からだの科学  
261 34-39, 2009.05

門脇孝: メタボリックシンドロームを手段とした  
対生活習慣病対策 対糖尿病戦略をメタボリック  
シンドロームからアプローチ. 糖尿病 UP-DATE  
25 4-27, 2009.06

門脇孝: 特集にあたって 糖尿病と合併症の臨床  
と研究の進歩. 月刊糖尿病 1 (1) 35-38, 2009.06  
門脇孝, 羽田勝計, 稲垣暢也, 植木浩二郎: 糖尿  
病と合併症 糖尿病の成因と治療, 合併症をめぐ  
る話題(座談会). 月刊糖尿病 1 (1) 18-33, 2009.06

山内敏正, 門脇孝: 肥満症の食事療法とアディポ  
サイトカイン. Diabetes Frontier 20 (3) 284-292,  
2009.06

- 山内敏正, 門脇孝:【メタボリックシンドロームと血管障害】メタボリックシンドロームの病態とアディポネクチン. 分子心血管病 10 (3) 247-255, 2009.06
- 山内 敏正:【特集 糖尿病とアディポサイエンス Update】アディポネクチンとインスリン抵抗性. Adiposcience 6(1) 23-32, 2009.06
- 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝:大規模臨床研究から糖尿病治療の在り方を考える J-DOIT3. ホルモンと臨床 57(6) 555-559,2009.06
- 高本偉碩, 門脇孝:【特定健診・保健指導を効果的に進めるために】メタボリックシンドロームにおける腹囲測定. 地域保健 40 (6) 56-61, 2009.06
- 門脇孝, Angelyn Bethel, Gaedepeter, 植木浩二郎:2型糖尿病治療における最近の大規模臨床試験. International Review of Diabetes 1, 9-26, 2009. 07
- HuFrank B, 門脇孝:各国の糖尿病対策 米国における糖尿病の疫学的特徴と対策. International Review of Diabetes1 (1) 62-73, 2009.07
- 山内敏正, 門脇孝:チアゾリジン薬の特徴と使い方. 月刊糖尿病 1 (2) 69-82, 2009.07
- 笹子敬洋, 門脇孝:J-DOIT3について. International Review of Diabetes 1, 42-46, 2009. 07
- 岩部真人, 山内敏正, 門脇孝:【糖尿病の予防と運動の役割】糖代謝のメカニズムと糖尿病. 体育の科学 59 (7) 446-450, 2009.07
- 山内敏正, 門脇孝:【特集 PGC-1の多彩な機能と糖・脂質代謝制御における意義】特集にあつて. 内分泌・糖尿病科 29(2) 93-95, 2009.08
- 窪田直人, 門脇孝:糖・脂質代謝調節における肝臓インスリン作用の役割. Medical Practice26 (8)1418-1419, 2009.08
- 岩部真人, 山内敏正, 添田光太郎, 門脇孝:【特集 PGC-1の多彩な機能と糖・脂質代謝制御における意義】ヒトインスリン抵抗性, 2型糖尿病の遺伝子素因としてのPGC-1 $\alpha$ の意義. 内分泌・糖尿病科 29(2) 133-138, 2009.08
- 門脇孝:糖尿病の成因と治療戦略—総論. Medical Science Digest 35(10)390-392, 2009.
- 柏木厚典, 門脇孝, 羽田勝計, 名和田新, 伊藤博史, 富永真琴, 及川眞一, 野田光彦, 河村孝彦, 三家登喜夫, 難波光義, 柱本満, 笹原誉之, 西尾善彦, 武井泉, 梅本雅夫, 桑克彦, 村上正巳, 小栗孝志, 糖尿病関連検査の標準化に関する委員会:HbA1c 国際標準化に関するわが国の対応糖尿病関連検査の標準化に関する委員会報告. 糖尿病 52 (9) 811-818, 2009.09
- 山内敏正, 門脇孝:アディポサイトカイン—アディポネクチン, レジスチンなど. 診断と治療 97 (9) 1857-1864, 2009.09
- 山内敏正, 門脇孝:インスリン作用研究の最前線アディポネクチン作用機構. 糖尿病学の進歩 43 61-67, 2009.09
- 山内敏正, 門脇孝:2型糖尿病の成因 環境因子からみたインスリン抵抗性の分子病態. Medical Science Digest 35 (10) 401-404, 2009.09
- 窪田直人, 門脇孝:糖尿病治療の新しい標的 AKPK. Medical Science Digest 35(9) 348-349, 2009.09



窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝: インスリン作用研究の最前線 肝臓の糖・脂質代謝調節における IRS-1, IRS-2 の役割. 糖尿病学の進歩 43, 42-45, 2009.09

門脇孝, 柏原直樹, Hans-Henrik Parving: 心血管イベント抑制戦略としての集学的治療の重要性と ARB の意義. 内分泌・糖尿病科 29(4)375-384, 2009.10

Alberti Sir George, 門脇孝: 各国の糖尿病対策 国際的な糖尿病対策の現状と課題. International Review of Diabetes 1 (2) 158-165, 2009.10

山内敏正, 門脇孝: メタボリックシンドロームの分子メカニズムと治療戦略. 血圧 16 (10) 25-30, 2009.10

山内敏正, 門脇孝: 2 型糖尿病の成因—環境因子からみたインスリン抵抗性の分子病態. Medical Science Digest 35(10)13-16, 2009.10

山内敏正, 門脇孝: メタボリックメモリーの臨床的意義から分子メカニズムまで. BIO Clinica 24 (11) 962-963, 2009.10

笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 門脇 孝: UKPDS, Steno-2 試験から明瞭に示されたメタボリックメモリーからのメッセージ-糖尿病の罹患期間の短いうちに厳格な血糖コントロールを目指すことの重要性-. BIO Clinica 24, 964-968, 2009.10

窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝: 肝臓の空腹時と食後における IRS-1, IRS-2 の機能的リレー. BIO Clinica 24(13), 1206-1211, 2009.11

笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝: 【肝臓と代謝疾患】肝臓における糖代謝. BIO Clinica 24(13) 1142-1147, 2009.11

山内敏正, 岩部美紀, 岩部真人, 門脇孝: インスリン作用機構とインスリン抵抗性機構. 総合臨牀 58(12), 2399-2405, 2009.12

窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝: インスリン作用と寿命. 内分泌・糖尿病科 29 (6) 556-560, 2009.12

笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝: 2 型糖尿病治療のエビデンス. 治療学 44 (1) 20-25, 2010

窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝: 肝臓の糖・脂質代謝における IRS-1, IRS-2 の機能的な役割分担. 日本体質医学会雑誌 72(1)51-57, 2010.02

門脇孝: 米国糖尿病学会 (ADA) の新しい糖尿病診断基準. Diabetes Journal 38(1) 38-39, 2010

窪田直人, 門脇孝: インスリン. 日本臨牀 68 (2) 121-123, 2010.02

門脇孝: 第 37 回内科学の展望 「動脈硬化症発症・進展阻止に向けて」—生活習慣病予防から心血管再生医療まで—. 日本内科学会雑誌 99 (3) 14-19, 2010.03

#### G. 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

#### H. 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)

図① 解析対象者の特徴

	人数	総人年	平均フォローアップ年数	虚血性心疾患	脳梗塞	虚血性循環器疾患	全循環器疾患
				発症数	発症数	発症数	発症数
男性	13257	109289	8.2	167	298	464	565
女性	16031	145867	9.1	86	244	329	458

\*虚血性循環器疾患とは、虚血性心疾患と脳梗塞をあわせたものであり、全循環器疾患とは、虚血性循環器疾患に出血性脳卒中をあわせたものである。

図② ウエスト周囲径(単独)と心血管疾患発症の関係

男性

ウエスト周囲径(cm)	各カテゴリの人数	平均リスクファクター数	虚血性心疾患			虚血性循環器疾患			全循環器疾患		
			発症数	発症率(千人年)	ハザード比	発症数	発症率(千人年)	ハザード比	発症数	発症率(千人年)	ハザード比
<70	615	0.54	5	0.78	1.00	16	2.56	1.00	22	3.37	1.00
70-75	1356	0.75	9	0.69	0.91 (0.30-2.73)	46	3.35	1.55 (0.86-2.77)	57	4.21	0.98 (0.67-1.44)
75-80	2250	0.88	21	1.04	1.33 (0.50-3.56)	60	2.93	1.27 (0.72-2.23)	82	4.03	0.87 (0.61-1.24)
80-85	3187	1.10	43	1.57	1.94 (0.76-4.93)	101	3.63	1.52 (0.89-2.61)	122	4.39	0.94 (0.68-1.32)
85-90	2999	1.31	37	1.44	1.73 (0.68-4.43)	106	4.06	1.66 (0.97-2.84)	127	4.85	1.01 (0.73-1.42)
90-95	1759	1.48	30	2.18	2.37 (0.91-6.14)	78	5.24	2.07 (1.19-3.59)	88	6.01	1.20 (0.84-1.70)
95-100	719	1.65	15	2.93	2.82 (1.02-7.83)	40	7.74	2.53 (1.39-4.59)	48	9.02	1.50 (0.99-2.25)
≥100	372	1.79	7	2.48	2.66 (0.84-8.46)	17	5.87	2.18 (1.08-4.40)	19	6.51	1.15 (0.67-1.99)

女性

ウエスト周囲径(cm)	各カテゴリの人数	平均リスクファクター数	虚血性心疾患			虚血性循環器疾患			全循環器疾患		
			発症数	発症率(千人年)	ハザード比	発症数	発症率(千人年)	ハザード比	発症数	発症率(千人年)	ハザード比
<70	2492	0.51	8	0.37	1.00	31	1.41	1.00	51	2.31	1.00
70-75	2677	0.64	12	0.48	1.28 (0.52-3.14)	46	1.88	1.28 (0.81-2.03)	63	2.44	1.38 (0.83-2.30)
75-80	2925	0.73	16	0.54	1.44 (0.61-3.38)	48	1.65	1.12 (0.71-1.78)	73	2.54	1.25 (0.77-2.03)
80-85	2918	0.85	19	0.51	1.50 (0.65-3.44)	64	1.80	1.34 (0.87-2.08)	86	2.64	1.32 (0.83-2.11)
85-90	2396	0.98	12	0.40	1.02 (0.42-2.52)	61	2.35	1.41 (0.91-2.19)	82	2.82	1.43 (0.90-2.28)
90-95	1456	1.08	10	0.44	1.28 (0.50-3.27)	40	1.92	1.40 (0.87-2.26)	46	2.22	1.67 (1.03-2.71)
95-100	699	1.25	4	0.39	0.99 (0.29-3.30)	21	1.94	1.43 (0.81-2.51)	30	3.03	2.20 (1.31-3.71)
≥100	468	1.35	5	1.67	1.94 (0.63-5.98)	18	2.66	1.93 (1.06-3.51)	27	4.33	1.75 (0.93-3.30)

\*発症率(千人年)は、昭和60年モデル人口を用いて年齢標準化された結果である。

図③ ウエスト周囲径(単独)と心血管疾患発症に関する ROC 曲線解析

ウエスト周囲径ごとの虚血性心疾患発症を予測する感度と特異度

ウエスト周囲径(cm)	虚血性心疾患					
	男性			女性		
	感度	特異度	感度+特異度	感度	特異度	感度+特異度
75	0.92	0.15	1.07	0.77	0.32	1.09
76	0.89	0.18	1.07	0.73	0.36	1.09
77	0.87	0.21	1.08	0.70	0.40	1.10
78	0.85	0.24	1.09	0.66	0.43	1.09
79	0.80	0.28	1.08	0.59	0.47	1.06
80	0.79	0.32	1.11	0.58	0.51	1.09
81	0.71	0.37	1.08	0.50	0.55	1.05
82	0.65	0.42	1.07	0.47	0.58	1.05
83	0.62	0.46	1.08	0.44	0.62	1.06
84	0.57	0.51	1.08	0.40	0.65	1.05
85	0.53	0.56	1.09	0.36	0.69	1.05
86	0.47	0.61	1.08	0.31	0.73	1.04
87	0.40	0.66	1.06	0.30	0.76	1.06
88	0.39	0.71	1.10	0.28	0.79	1.07
89	0.34	0.75	1.09	0.27	0.81	1.08
90	0.31	0.79	1.10	0.22	0.84	1.06

ウエスト周囲径ごとの虚血性循環器発症を予測する感度と特異度

ウエスト周囲径(cm)	虚血性循環器疾患					
	男性			女性		
	感度	特異度	感度+特異度	感度	特異度	感度+特異度
75	0.87	0.15	1.02	0.77	0.32	1.09
76	0.83	0.18	1.01	0.74	0.36	1.10
77	0.81	0.21	1.02	0.71	0.40	1.11
78	0.78	0.24	1.02	0.67	0.43	1.10
79	0.75	0.28	1.03	0.64	0.47	1.11
80	0.74	0.32	1.06	0.62	0.51	1.13
81	0.68	0.37	1.05	0.58	0.55	1.13
82	0.63	0.42	1.05	0.54	0.59	1.13
83	0.61	0.46	1.07	0.51	0.62	1.13
84	0.57	0.51	1.08	0.47	0.66	1.13
85	0.52	0.56	1.08	0.43	0.69	1.12
86	0.45	0.61	1.06	0.39	0.73	1.12
87	0.41	0.66	1.07	0.36	0.76	1.12
88	0.38	0.71	1.09	0.33	0.79	1.12
89	0.33	0.75	1.08	0.29	0.81	1.10
90	0.29	0.79	1.08	0.24	0.84	1.08

ウエスト周囲径ごとの全循環器疾患発症を予測する感度と特異度

ウエスト周囲 径 (cm)	全循環器疾患					
	男性			女性		
	感度	特異度	感度+特異度	感度	特異度	感度+特異度
75	0.86	0.15	1.01	0.75	0.32	1.07
76	0.82	0.18	1.00	0.72	0.36	1.08
77	0.80	0.21	1.01	0.69	0.40	1.09
78	0.78	0.24	1.02	0.66	0.43	1.09
79	0.74	0.28	1.02	0.61	0.47	1.08
80	0.72	0.32	1.04	0.59	0.51	1.10
81	0.66	0.37	1.03	0.55	0.55	1.10
82	0.62	0.40	1.02	0.52	0.59	1.11
83	0.59	0.46	1.05	0.48	0.62	1.10
84	0.55	0.51	1.06	0.44	0.66	1.10
85	0.50	0.56	1.06	0.40	0.69	1.09
86	0.44	0.61	1.05	0.36	0.73	1.09
87	0.39	0.66	1.05	0.33	0.76	1.09
88	0.36	0.71	1.07	0.30	0.79	1.09
89	0.31	0.75	1.06	0.27	0.81	1.08
90	0.27	0.79	1.06	0.22	0.84	1.06