200928008A

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21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戸山病院　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戸山病院　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 22（2010）年　3 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 ---------- 6

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ろう。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戸山病院

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戸山病院

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^{2}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。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 20 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た。(ICD10 コードによる分類を行った。)
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 9,000 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℃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) CT による内臓脂肪面積の変化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　―日立健康研究―
(日本糖尿病学会　平成 21 年 5 月発表)

平成16年度、19年度の腹部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、±10 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のリスク重積（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。メタボリックシンドロームのリスク重積のオッズ比は50 cm^2以上内臓脂肪面積が増加した人で有意な上昇がみられた。HDL低値、糖代謝異常でも同様の結果が得られた。TG高値は50 cm^2以上減少した群でオッズ比が有意に下がり、30 cm^2以上増加した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。

2) 禁煙とメタボリックシンドローム：日立健康研究
(Asia Pacific Conference on Health Promotion and Education 平成21年7月発表)

禁煙による内臓脂肪面積と皮下脂肪面積の変化がメタボリックシンドロームに及ぼす影響について解析した。喫煙状況により、非喫煙者、過去喫煙者（禁煙期間：4年以下、5～9年、10年以上）、現在喫煙者（1日あたりの喫煙本数：19本以下、20本以上）の6グループに分け、メタボリックシンドロームのリスクを検討した。現在喫煙者（19本/日以下）以外のグループでは、メタボリックシンドロームとその各要因に対する有意なリスク上昇が認められた。

3) 性・年齢別にみたCTによる内臓脂肪面積　―日立健康研究―
(日本糖尿病情報学会　平成21年8月発表)

平成20年度に腹部CT検査を受けた男性7,744名、女性942名を対象とした。性・年代別に分け、内臓脂肪面積、BMI、腹囲を比較検討した。対象者の平均年齢(標準偏差)は男性52.8(10.0)歳、女性57.2(9.5)歳であった。40歳未満、40代、50代、60代、70代の内臓脂肪面積の平均値は男性では104.1、118.8、128.3、128.1、128.3 cm^2、女性では47.3、62.6、83.1、95.5、104.6 cm^2であった。BMIの平均値は男性では24.5、24.5、24.1、23.7、23.5 kg/m^2であり、女性では21.8、23.1、23.1、23.3、22.9 kg/m^2であった。腹囲の平均値は男性では86.5、87.2、87.1、85.2、84.9 cm、女性では79.1、82.6、

84.0、84.6、85.1 cmであった。女性では、内臓脂肪面積が年齢とともに大幅に増え、腹囲も同様な動きを示したが、BMIはその動きとパラレルではないことが明らかになった。男性においても内臓脂肪面積は年齢とともに増えるが、BMI、腹囲はその動きと一致していないことがわかった。

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。さらに、年齢別にみると、VFAとBMI、腹囲の動きは必ずしも一致しないことがわかり、現在、メタボリックシンドロームのウエストカットオフは年齢別には示されていないが、年齢も考慮する必要があると考えられる。

縦断解析により、内臓脂肪面積の3年間の増加を50 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。

また、メタボリックシンドロームを考える際、喫煙状況も加味する事が重要である。

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. Yamamoto S, Nakagawa T, Matsushita Y, Kusano S, Hayashi T, Irokawa M, Aoki T, Korogi Y, Mizoue T: Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. **Diabetes Care**. 33:184-189, 2009
2. Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T, Mizoue T: Optimal waist circumference measurement site for assessing the metabolic syndrome. **Diabetes Care.** 32:e70, 2009
3. Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T, Mizoue T: Relations Between Waist Circumference at Four Sites and Metabolic Risk Factors. **Obesity.** 2010 (in press)
4. Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Noda M, MizoueT: Associations of visceral and subcutaneous fat areas with the prevalence of metabolic risk factor clustering in 6292 Japanese individuals: the Hitachi Health Study. **Diabetes Care**. 2010 (in press)

学会発表

国内学会

1) CTによる内臓脂肪面積の変化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　—日立健康研究—
(日本糖尿病学会　大阪　平成21年5月)

2) 性・年齢別にみたCTによる内臓脂肪面積　—日立健康研究—
(日本糖尿病情報学会　東京　平成21年8月)

国際学会
禁煙とメタボリックシンドローム:日立健康研究
(Asia Pacific Conference on Health Promotion and Education 千葉　平成21年7月)

シンポジウム開催
「おなかによく効く市民公開講座　メタボ退治にどう立ち向かうか？！　ー目からウロコの“はらいい”ばなし」
(東京国際フォーラム　東京　平成 21 年 8 月)　参加者 145 名
演者：題目
松下由実(国立国際医療センター)：
　内臓脂肪が生活習慣病に及ぼす影響ー世界最大規模の疫学研究ー
溝上哲也(国立国際医療センター)：
　体格と病気の不思議な関係
中川徹(日立製作所)：
　内臓脂肪を減らすための“はらすまダイエット”
本田律子(国立国際医療センター)：
　“ウォーキングマイレージ”によるメタボ解消
パネルディスカッション：
　これからのメタボリックシンドローム撃退作戦
司会：野田光彦(国立国際医療センター)
パネラー：松下由実、溝上哲也、中川徹、本田律子、木下美鳥(厚生労働省)

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
松下由実	肥満の疫学	岩本安彦、山田信博	生活習慣病ナーシング8　糖尿病とメタボリックシンドローム　1　肥満とメタボリックシンドローム	メジカルフレンド社	東京	2009	25-33
松下由実	疫学	門脇孝、戸邉一之	最新メタボリックシンドローム診療マニュアル	医師薬出版株式会社	東京	2009	12-27
中川徹		中川徹	はらすまダイエット　100kcalカードで脱メタボ!	小学館	東京	2009	1-96
中川徹	特定健診・保健指導	宮崎滋	メタボリックシンドローム教室．Q&Aでわかる療養指導	中外医学社	東京	2009	114-128

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	インターネットを介しての減量指導の実際－認知行動科学に基づいた“はらすまダイエット”－	MEDIX	51	27－30	2009