

201120056A

## 厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

内臓脂肪蓄積を簡便に推定できる

評価モデル式の開発とそのリスク評価に

関する縦断研究

( H23 -循環器等 (生習) - 一般-006 )

## 平成23年度 総括研究報告書

### 研究代表者

松下由実 国立国際医療研究センター 臨床研究支援部

### 分担研究者

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

溝上 哲也 国立国際医療研究センター 国際保健医療研究部

野田 光彦 国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部

高橋 義彦 国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部

西 信雄 国立健康・栄養研究所 国際産学連携センター

大庭 志野 国立保健医療科学院 研究情報センター

平成 24 (2012) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

内臓脂肪蓄積を簡便に推定できる評価モデル式の開発と そのリスク評価に関する縦断研究	-----	1
--	-------	---

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	6
--------------------	-------	---

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	7
------------------	-------	---

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

総括研究報告書

内臓脂肪蓄積を簡便に推定できる評価モデル式の開発と  
そのリスク評価に関する縦断研究(H23-循環器等(生習)一般-006)

研究代表者 松下 由実

国立国際医療研究センター 臨床研究推進室長

研究要旨

日本のメタボリックシンドローム診断基準の内臓脂肪蓄積の簡易指標として、ウエスト周囲径が使われているが、申請者らは、CT測定による内臓脂肪面積に比べ、ウエスト周囲径はメタボリックシンドロームのリスク重複を女性では5割、男性では7割しか検出することができず、ウエスト周囲径を簡易指標として用いることには限界があることを明かにした。しかし、CTによる内臓脂肪面積測定はX線の被曝の問題、さらには高コストの面などの問題点があり、健診現場での汎用性に欠ける面もある。そこで、内臓脂肪の簡易指標として効果的、効率的、経済的かつ簡便な評価モデル式の検討を研究代表者らはこれまで横断研究で行ってきたが、縦断研究では検討しておらず、さらに、アディポサイトカインなどの要因も評価モデル式に入れる必要があるかどうかの検討も必要である。

そこで、申請者らが今開発中である内臓脂肪の蓄積をより鋭敏に反映する効果的、効率的、経済的で簡便に測れる評価モデル式を身体計測値、バイオマーカー、生活習慣要因からさらに検討し、推定能力の高いものに改訂し、また、その式が循環器疾患リスクを予測できるかどうかについて追跡調査により明らかにすることを目的として本研究を行った。

本研究のコホートでは、CTによる内臓脂肪の計測データ(延べCT画像枚数93,500枚)に加え、生活習慣病に関する詳細な検査データなどを多数蓄積し、かつそれらを経時的に観察できる集団を対象としている。このような検討は世界的にも類がなく、本研究から科学的エビデンスに基づく質の高い内臓肥満を反映する評価モデル式の作成が可能である。このことにより、強化型保健指導が必要な対象者の絞込みに役立ち、保健資源の効率的な運用を可能とする。また、特定保健指導評価としても我々が作成する評価モデル式は適応可能である。以上を通じて、メタボリックシンドロームに関連した諸疾病群の発症リスクを低減し、国民の健康寿命の延伸に貢献できる。

## 分担研究者

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

溝上哲也

国立国際医療研究センター  
国際保健医療研究部長

野田光彦

国立国際医療研究センター病院  
糖尿病・代謝症候群診療部長

高橋義彦

国立国際医療研究センター病院  
糖尿病・代謝症候群診療部 医長

西信雄

国立健康・栄養研究所  
国際産学連携センター センター長

大庭志野

国立保健医療科学院  
研究情報センター 室長

## A. 研究目的

申請者らが今開発中である内臓脂肪の蓄積をより鋭敏に反映する効果的、効率的、経済的で簡便に測れる評価モデル式を身体計測値、バイオマーカー、生活習慣要因からさらに検討し、推定能力の高いものに改訂する。また、その式が循環器疾患リスクを予測できるかどうかについて追跡調査により明らかにすることを目的とする。

## 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する。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、倫理審査で承認済みである。

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を受診者全員に測定している。腹部CTによる内臓脂肪面積の計測は希望者に行っているが、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25年までのCT受診者（少なくとも1回以上の検査）は約2万人で、延べ画像枚数は93,500枚と見積っている。なお、人間ドック受診者における男女比は6:1である。心電図、CAVI検査も測定している。

### 方法：

1.採血およびアディポサイトカインの測定（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7343名のアディポネクチンを測定した（2012年3月31日現在）。残検体は健診施設内の冷凍庫（-80℃）に一時保管し、3ヶ月ごとに国立国際医療研究センターへ低温で輸送し、凍結保管（-80℃）した。

### 2.介入研究

はらすまダイエット介入には、811名が

エントリーし、アディポネクチンを測定し、介入を行っている。

### 3. 既存データ（平成16年～平成22年）のデータベース化

- 1) 人間ドックデータ（腹部CT、肺部CTを含む）をデータベース化した。
- 2) 各疾病のICD-10コード化を行った。
- 3) 心電図データのみネソタコード化を行った。
- 4) 糖尿病・高血圧・高脂血症・脳心血管疾患発症の把握  
糖尿病、高血圧、高脂血症、脳心血管疾患の発症、既往歴、治療の有無は人間ドック成績、調査票および出勤時の診断書より把握した。
- 5) 追跡体制を確立した。

### 4. データの解析

内臓脂肪の蓄積をより鋭敏に反映する効果的、効率的、経済的で簡便に測れる評価モデルを身体計測値、バイオマーカー、生活習慣要因から再検討し、妥当性の検討を横断解析で行った。さらに“はらすまダイエット”実施前後の内臓脂肪面積の変化を評価モデル式による推計した数値の変化が反映できるかどうかを検討した。

#### （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、承認を得ている。通常に行われている健診データに使用にあたっては、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う。

### C. 研究結果

#### 1) メタボリックシンドロームのリスク重積検出の内臓脂肪面積カットオフ値の性・年齢別検討—日立健康研究—

2005年4月にメタボリックシンドロームの日本の診断基準が発表された。その基準を参考にして算出されたメタボリックシンドロームが強く疑われる者および予備群は、約1,960万人にも達するという。この診断基準の特徴は、内臓脂肪の蓄積の基準を最上位においたことである。しかし、内臓脂肪面積のカットオフ値が年齢別に異なるかは検討されていない。そこで、2004年から2009年に日立健康管理センターにて腹部CT検査（臍部に合わせ、normal sliceにて撮影）を受けた11,561名を対象とし、内臓脂肪面積のカットオフ値を性・年齢別に算出し、性・年齢別に異なる値が必要かどうかを明らかにすることを目的として、本研究を行った。

内臓脂肪面積は、CTにより測定した。メタボリックシンドロームのリスク重積を見出す内臓脂肪面積を求めるため、性・年齢別にROC曲線を描いて検討した。

平均年齢(標準偏差)は、男性51.9(10.4)

歳、女性 55.8(9.8)歳であった。感度 80% でメタボリックシンドロームのリスク重積者を拾い上げることのできる内臓脂肪面積は、40 歳未満の若い年齢層では小さくなっていた (40 歳未満 vs. 40 歳以上; 男性 86.4 cm<sup>2</sup> vs. 103.9 cm<sup>2</sup>、36.5 cm<sup>2</sup> vs. 69.2 cm<sup>2</sup>)。ROC 曲線の曲線下面積は、男性よりも女性の方が大きくなっており、年齢と共に小さくなっていた(男性; trend P=0.056、女性; trend P=0.020)。

性・年齢別に異なる内臓脂肪面積のカットオフ値が必要であることが明らかになった。全員の感度 80%の内臓脂肪面積を用いた場合、40 歳未満の人の感度(男性 70.0%、女性 60.0%)は 40 歳以上の人の比べて低くなっていたため、40 歳未満の人には小さな内臓脂肪カットオフ値を用いた方が良いことが示唆された。

(栄養改善学会、広島 2011 年発表)

2) 体格指数の変化がメタボリックシンドロームの各要因の変化に及ぼす影響；  
日立健康研究

肥満指数のゴールドスタンダードは内臓脂肪面積とされている。複数回 CT で測定した内臓脂肪面積と他の体格指数の変化がメタボリックシンドロームの各要因の変化に及ぼす影響を明らかにすることを目的として本研究を行った。

日立製作所で 2004 年度と 2007 年度の 2 回、健診で腹部 CT 検査を受診した男性 1,106 名を対象とした。内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、ウエスト周囲径は CT により測定した。3 年間の各体格指数の変化と各メタボリックシンドローム要因の変化を

相関解析、重回帰分析により解析した。

体重、皮下脂肪面積、ウエスト周囲径の変化の相関は強く、体重変化と内臓脂肪面積の変化の相関は弱かった。内臓脂肪面積の変化は特に中性脂肪、HDL コレステロールの変化と強く関連しており、体重、ウエスト周囲径の変化とは独立していた。

内臓脂肪面積が増加しないような生活習慣が大切であることが示唆された。

#### D. 考察

縦断解析により、内臓脂肪蓄積が多いほど、メタボリックシンドロームのリスクが高まることが明らかになった。また、ウエスト周囲径の変化は、内臓脂肪面積の変化を正確には反映しておらず、内臓脂肪面積の変化も時系列で見えていくことは必要であることが明らかになった。

さらに、年齢別にみると、内臓脂肪面積のカットオフ値は異なり、特に 40 歳未満の人には小さなカットオフ値を用いた方が良いと考えられる。

#### 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。

今後は現在、申請者らが開発中である内臓脂肪の蓄積をより鋭敏に反映する効果的、経済的で簡便に測れる評価モデル式を身体計測値とバイオマーカー、生活習慣要因からさらに検討し、推定能力の高いものに改訂する。さらに、その式が循環器疾患リスクを予測できるかどうかについて 10 年間の追跡を行い、妥当性を

検討する。エンドポイントは、高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドローム、心電図異常、心臓足首血管指数(CAVI)、さらに症例数が解析可能な数に達し時点で脳心血管イベントとする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Y Matsushita, T Nakagawa, S Yamamoyo, Y Takahashi, T Yokoyama, T Mizoue and M Noda. Visceral fat area cutoff for the detection of multiple risk factors of metabolic syndrome in japanese: The Hitachi Health Study. Obesity.2012 (in press)
- 2) S Yi, T Nakagawa, S Yamamoto, T Mizoue, Y Takahashi, M Noda and Y Matsushita. Short sleep duration in association with CT-scanned abdominal fat areas: The Hitachi Health Study. Obesity.2012 (in press)
- 3) Y Matsushita, T Nakagawa, S Yamamoto, M Noda, Y Takahashi, T Yokoyama, T Mizoue. Effect of longitudinal changes in visceral fat area and other anthropometric indices to the changes in metabolic risk factors in japanese men. Diabetes Care. 35:1139-1143, 2012

学会発表

国際学会

- 1) The Cutoff Levels of Waist Circumference for Predicting the presence of the Clustering of Metabolic Risk Factors in some Asian Populations Y.Matsushita, M.Kishimoto, M.Noda, T.S.Pham, N.Q.Nruyen, D.L.Do, L.V. Nguyen, Z.Zeng, A.R.Wickremasinghe, M.Naruse, N.Kato, H.Kajio (World Diabetes Congress Dubai 2011)

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	内臓脂肪面積とメタボリックリスクファクターの集積： The Hitachi Health Study から	岡 芳知 谷澤幸生	糖尿病学2011	診断と治療社	東京	2011	134-139
山本修一郎	内臓脂肪蓄積，インスリン抵抗性と大腸腫瘍の関連： The Hitachi Health Studyより	岡 芳知 谷澤幸生	糖尿病学2011	診断と治療社	東京	2011	140-146

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
Y Matsushita, T Nakagawa, S Yamamoto, Y Takahashi, T Yokoyama, T Mizoue and M Noda.	Visceral fat area cutoff for the detection of multiple risk factors of metabolic syndrome in japanese: The Hitachi Health Study.	Obesity	-	-	In press
S Yi, T Nakagawa, S Yamamoto, T Mizoue, Y Takahashi, M Noda and Y Matsushita.	Short sleep duration in association with CT-scanned abdominal fat areas: The Hitachi Health Study.	Obesity	-	-	In press
Y Matsushita, T Nakagawa, S Yamamoto, M Noda, Y Takahashi, T Yokoyama, T Mizoue.	Effect of longitudinal Changes in visceral fat area and other anthropometric indices to the changes in metabolic risk factors in japanese men.	Diabetes Care	35	1139-1143	2012
松下由実, 野田光彦	成因 メタボリックシンドロームのリスク重積	Diabetes Frontier	23(1)	104	2012年



# 内臓脂肪面積とメタボリックリスク ファクターの集積： the Hitachi Health Study から

# 19

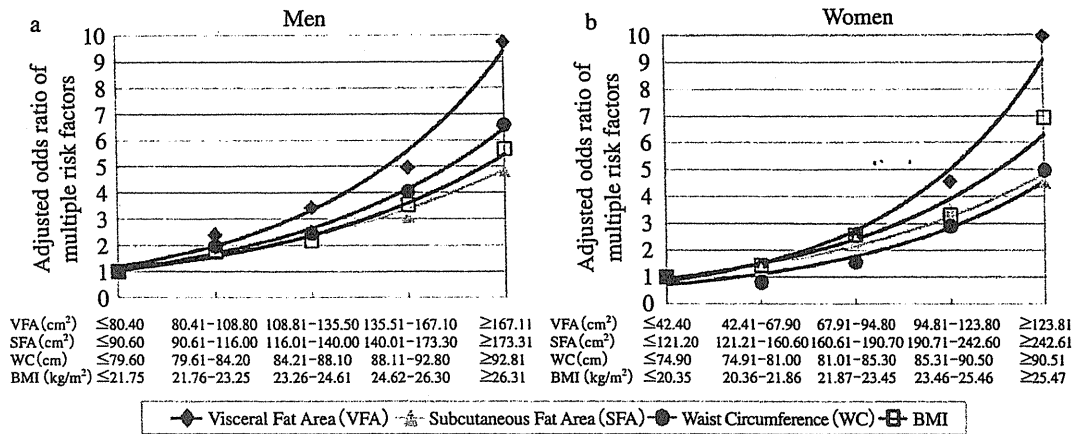
松下由実

国立国際医療研究センター 国際保健医療研究部 国際疫学研究室

近年、糖尿病などの生活習慣に関連する疾患が、経済発展による生活習慣の劇的な変容に伴い、先進国のみならず発展途上国においても社会的な重要課題の1つとなってきている。内臓脂肪蓄積が心血管疾患のリスクである点は論を待たないが、正確な内臓脂肪量の測定は困難で、ウエスト周囲径（以下、腹囲）を代用せざるを得ないのが現状だ。日本ではCT測定による内臓脂肪面積と心血管疾患の危険因子の関係が検討され、腹囲のカットオフ値が設定されたが、大規模な疫学研究は行われていなかった。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、内臓脂肪蓄積と諸病態との関連を解明しておくことが必要不可欠である。そこで、厚生労働省研究班として2008年に筆者と茨城県日立市の日立製作所日立健康管理センター放射線診断科の中川徹主任医長らが中心となり、共同研究を開始した（the Hitachi Health Study）。本研究は、糖尿病・メタボリックシンドローム、および関連する病態におけるCTによる内臓脂肪蓄積の意義を明らかにすることを目的とした大規模職域コホート研究であり、今後30年間追跡していく予定である。

## 内臓脂肪面積・腹囲とメタボリックシンドローム

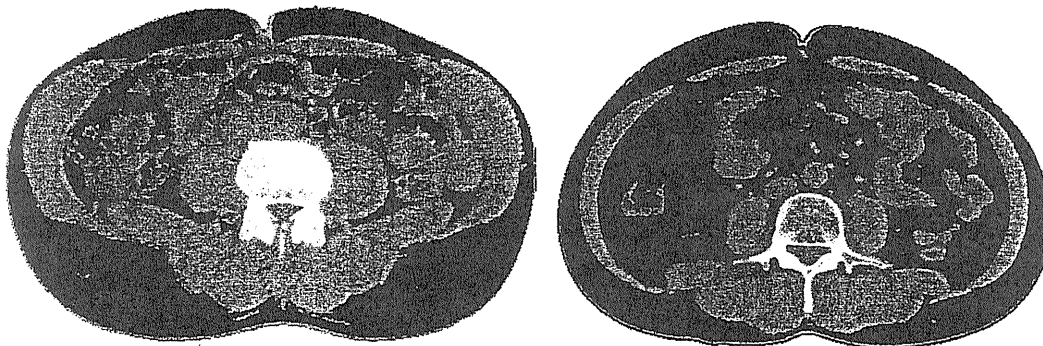
今回、われわれは、大規模のCT測定に基づく解析を行い、内臓脂肪面積が心血管疾患のリスク因子重複を予測する最良な指標であることを示した<sup>1)</sup>。今回の解析対象は、2007～2008年に同センターで人間ドックを受けた同社の社員とその配偶者のうち、①26～75歳、②CT施行者、③生活習慣と健康に関する質問表に回答、④重篤な既往歴（がん、脳血管疾患、心筋梗塞）なしを満たす受診者6,292名（男性5,606名、女性686名）とした。CTで測定した内臓脂肪面積と皮下脂肪面積、腹囲、BMIの4つの体格指標について、中性脂肪高値、HDLコレステロール低値、血圧高値、高血糖のリスクが重複するオッズ比（OR）を算出した。算出にあたっては、受診者を各体格指標の5分位に分け、生活習慣要因を調整した。その結果、リスクが2つ以上重複するORは、皮下脂肪面積、腹囲、BMIと比較して、内臓脂肪面積で最大となった（図1）。各体格指標の最小値群のORを1とした場合の最大値群のORは、内臓脂肪面積で男女とも9を超え、他の指標の1.5～2倍となり、最小値群から最大値群への移行に伴いリスクの重複に対するORが顕著に上昇することが示された。一方、腹囲径は径増大に伴うOR上昇は



(左上 a の図, 横軸) 男性 (縦軸) リスク因子が 2 つ以上重複するオッズ比 (右上 b 横軸) 女性 (下の囲み, 青 ◆) 内臓脂肪面積, (同, ブルー ▲) 皮下脂肪面積, (同, 赤 ●) 腹囲, (同, 黒 □) BMI.

※年齢, 喫煙習慣, アルコール摂取, 定期的な運動の有無で調整.

ウエスト周囲径が同じ内臓脂肪型肥満と皮下脂肪型肥満



皮下脂肪型肥満. 内臓脂肪 50 cm<sup>2</sup>, 皮下脂肪 149 cm<sup>2</sup>. 健康診断データ異常なし

内臓脂肪型肥満. 内臓脂肪 195 cm<sup>2</sup>, 皮下脂肪 119 cm<sup>2</sup>. 糖尿病・高尿酸血症治療中

図 1 各体格指数のメタボリックシンドロームのリスク因子重複のオッズ比 (口絵 No.6 参照)

(左: Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S *et al.* Associations of Visceral and Subcutaneous fat areas with the prevalence of metabolic risk factor clustering in 6,292 Japanese individuals: the Hitachi Health Study. *Diabetes Care* 33: 2117-2119, 2010., 右: 日立健康管理センタ提供)

みられるものの, 上昇曲線は緩徐で, さらに腹囲のみでは, 内臓脂肪蓄積型であるのか皮下脂肪蓄積型かの判定が困難である.

今後, 本研究は 30 年間に及ぶ長期的な追跡を予定しており, 経年的な内臓脂肪面積の変化と心血管疾患リスクの関係も検証していく予定である.

## 禁煙期間と内臓脂肪面積・メタボリックシンドロームの関係

禁煙後の体重増加はメタボリックシンドロームなどの代謝性疾患のリスク上昇につながる可能性がある. その際, これが禁煙後の期間との間にどのような関係があるのか, また, 内臓脂肪や皮下脂肪の変化がそれにどのように影響するのかについて, 現状では明確な見解は得られ

表1 Mean values of anthropometric indexes of subjects according to smoking status

	Nonsmokers	Ex-smokers (years of smoking cessation)				Current smokers
		≥15	10-14	5-9	≤4	
<i>n</i>	1,578	734	256	461	530	2,138
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.3 (0.1)**	24.3 (0.1)*	24.4 (0.2)	24.5 (0.1)***	24.1 (0.1)	23.9 (0.1)
Waist circumference, cm	86.4 (0.2)	86.4 (0.3)	87.2 (0.5)	87.7 (0.4)***	87.0 (0.4)*	85.9 (0.2)
Visceral fat area, cm <sup>2</sup>	123.1 (1.3)	124.0 (1.9)	131.7 (3.2)**	132.0 (2.4)***	130.6 (2.2)***	120.4 (1.1)
Subcutaneous fat area, cm <sup>2</sup>	137.7 (1.4)***	136.0 (2.1)*	139.9 (3.4)*	142.9 (2.6)***	136.1 (2.4)	129.6 (1.2)
Visceral fat/subcutaneous fat area	0.95 (0.01)*	0.96 (0.01)	1.00 (0.02)	0.97 (0.02)	1.01 (0.02)	0.98 (0.01)

Note: Values are mean (s. e.) adjusted for age, regular physical activity, and alcohol drinking.

\**P* value<0.05, \*\**P* value<0.01, \*\*\**P* value<0.001 (compared with current smokers).

(Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S *et al.* Associations of smoking cessation with visceral fat area and prevalence of metabolic syndrome in men: the Hitachi Health Study. *Obesity* 19: 647-651, 2011.)

ていない。そこで、腹部 CT 検査を行った 5,697 名の男性 (年齢 52.7 歳, BMI 24.1 kg/m<sup>2</sup>, 内臓脂肪面積 124.0 cm<sup>2</sup>; いずれも平均値) を対象として、喫煙歴のない非喫煙者を基準にし、メタボリックシンドロームとその要因の有無の OR を過去喫煙者 (禁煙後 4 年以内, 5~9 年, 10~14 年, 15 年以上) および現在喫煙者の群で求めた。年齢, 飲酒, 定期的な運動の有無によって調整したロジスティック回帰分析を用いた<sup>2)</sup>。

その結果, 喫煙状況別にみると, 現在喫煙者の内臓脂肪面積の平均値が 120.4 cm<sup>2</sup> と最も低く, 過去喫煙者 (124.0~132.0 cm<sup>2</sup>) は非喫煙者 (123.1 cm<sup>2</sup>) に比べ, 内臓脂肪面積が多かった。過去喫煙者の内臓脂肪面積は禁煙後の期間が長くなるにしたがって減る傾向があり, 15 年以上禁煙すると内臓脂肪面積は非喫煙者とほぼ同等になることが明らかになった (表 1)。

メタボリックシンドロームの有無の非喫煙者に対する OR は, 現在喫煙者で 1.02, 禁煙後 4 年以内, 5~9 年, 10~14 年, 15 年以上の過去喫煙者ではそれぞれ 1.33, 1.36, 1.40, 1.09 であった。これらを内臓脂肪面積でさらに調整す

ると, 禁煙後 15 年未満の過去喫煙者のオッズ比は 35~55.6% 減少したが, 皮下脂肪面積による調整ではそのような事象は認められなかった (表 2)。禁煙後は, 内臓脂肪面積が増加しないように身体活動を増やし, 摂取エネルギー量を適正に保つことが必要である。現在喫煙者は, 15 年以上禁煙することにより, メタボリックシンドロームおよびその要因のリスクが非喫煙者と同等まで減少するので, 15 年以上の地道な禁煙が必要である。

## 腹囲測定部位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診断基準では, 内臓脂肪蓄積の簡易指標として腹囲が使われているが, 腹囲は測定方法によって誤差が出やすい問題があり, また, その測定部位は国際的にも統一されていない。そこで, 腹囲について, 1,140 名 (男性 969 名, 女性 171 名) を対象に, 世界で使用されている代表的な腹囲の 4 部位 (①最も細い部位, ②肋骨弓下線端と前腸骨稜上線の中点, ③臍位, ④前腸骨稜上線) を測定し, メタボリックシンドロームのリスク要因重積を

表2 Association of period of smoking cessation with metabolic syndrome and its components

		Nonsmokers (Reference)	Ex-smokers (years of quitting)				Current smokers
			≥15	10-14	5-9	≤4	
<i>n</i>		1,578	734	256	461	530	2,138
Waist circumference	Model 1	1	1.01 (0.83-1.23)	1.11 (0.83-1.48)	1.33 (1.07-1.66)*	1.13 (0.91-1.40)	0.94 (0.81-1.09)
	Model 2	1	1.00 (0.83-1.22)	1.08 (0.81-1.43)	0.95 (0.76-1.19)	0.91 (0.73-1.13)	0.72 (0.62-0.83)*
High blood pressure	Model 1	1	1.01 (0.84-1.22)	1.17 (0.89-1.55)	1.04 (0.83-1.29)	0.98 (0.80-1.21)	0.71 (0.61-0.82)*
	Model 2	1	1.00 (0.83-1.22)	1.08 (0.81-1.43)	0.95 (0.76-1.19)	0.91 (0.73-1.13)	0.72 (0.62-0.83)*
	Model 3	1	1.03 (0.85-1.24)	1.16 (0.87-1.53)	1.00 (0.80-1.25)	1.00 (0.80-1.23)	0.75 (0.64-0.86)*
High Triglyceride	Model 1	1	1.11 (0.92-1.35)	1.36 (1.04-1.79)*	1.13 (0.91-1.41)	1.26 (1.03-1.55)*	1.30 (1.13-1.50)*
	Model 2	1	1.11 (0.91-1.36)	1.26 (0.94-1.67)	1.01 (0.80-1.28)	1.16 (0.94-1.45)	1.38 (1.19-1.60)*
	Model 3	1	1.13 (0.93-1.38)	1.36 (1.03-1.79)*	1.10 (0.88-1.37)	1.29 (1.04-1.59)*	1.39 (1.21-1.60)*
Low HDL cholesterol	Model 1	1	0.83 (0.60-1.16)	1.02 (0.64-1.65)	1.19 (0.83-1.70)	1.05 (0.74-1.50)	1.65 (1.32-2.06)*
	Model 2	1	0.82 (0.59-1.15)	0.96 (0.59-1.56)	1.08 (0.75-1.55)	0.98 (0.68-1.40)	1.70 (1.36-2.13)*
	Model 3	1	0.85 (0.61-1.18)	1.01 (0.62-1.63)	1.15 (0.81-1.65)	1.07 (0.75-1.53)	1.76 (1.40-2.20)*
Hyperglycemia	Model 1	1	1.08 (0.88-1.32)	1.44 (1.07-1.92)*	1.50 (1.19-1.88)*	1.44 (1.16-1.80)*	1.08 (0.93-1.27)
	Model 2	1	1.08 (0.88-1.33)	1.36 (1.01-1.83)*	1.41 (1.12-1.79)*	1.37 (1.10-1.72)*	1.11 (0.94-1.30)
	Model 3	1	1.10 (0.90-1.34)	1.43 (1.07-1.91)*	1.47 (1.17-1.85)*	1.47 (1.17-1.83)*	1.13 (0.97-1.33)
Metabolic syndrome	Model 1	1	1.09 (0.87-1.36)	1.40 (1.02-1.92)*	1.36 (1.05-1.75)*	1.33 (1.04-1.70)*	1.02 (0.86-1.22)
	Model 2	1	1.08 (0.84-1.39)	1.26 (0.89-1.80)	1.16 (0.87-1.54)	1.16 (0.88-1.53)	1.06 (0.87-1.29)
	Model 3	1	1.16 (0.91-1.48)	1.42 (1.01-2.00)*	1.32 (1.01-1.73)*	1.46 (1.12-1.90)*	1.18 (0.97-1.42)

Note : Values are odds ratios adjusted for age, physical activity, and alcohol drinking.

Waist circumference ≥85 cm. High blood pressure : systolic blood pressure ≥130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥85 mmHg. Triglyceride ≥150 mg/dl. HDL cholesterol <40 mg/dl. Impaired fasting glucose : fasting glucose ≥110 mg/dl. Model 1 : Values are odds ratios adjusted for age, regular physical activity, and alcohol drinking. Model 2 : Values are odds ratios adjusted for age, regular physical activity, and alcohol drinking, and visceral fat area. Model 3 : Values are odds ratios adjusted for age, regular physical activity, and alcohol drinking, and subcutaneous fat area.

\**P*<0.05 compared with nonsmokers.

(Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S *et al.* Associations of smoking cessation with visceral fat area and prevalence of metabolic syndrome in men : the Hitachi Health Study. *Obesity* 19 : 647-651, 2011.)

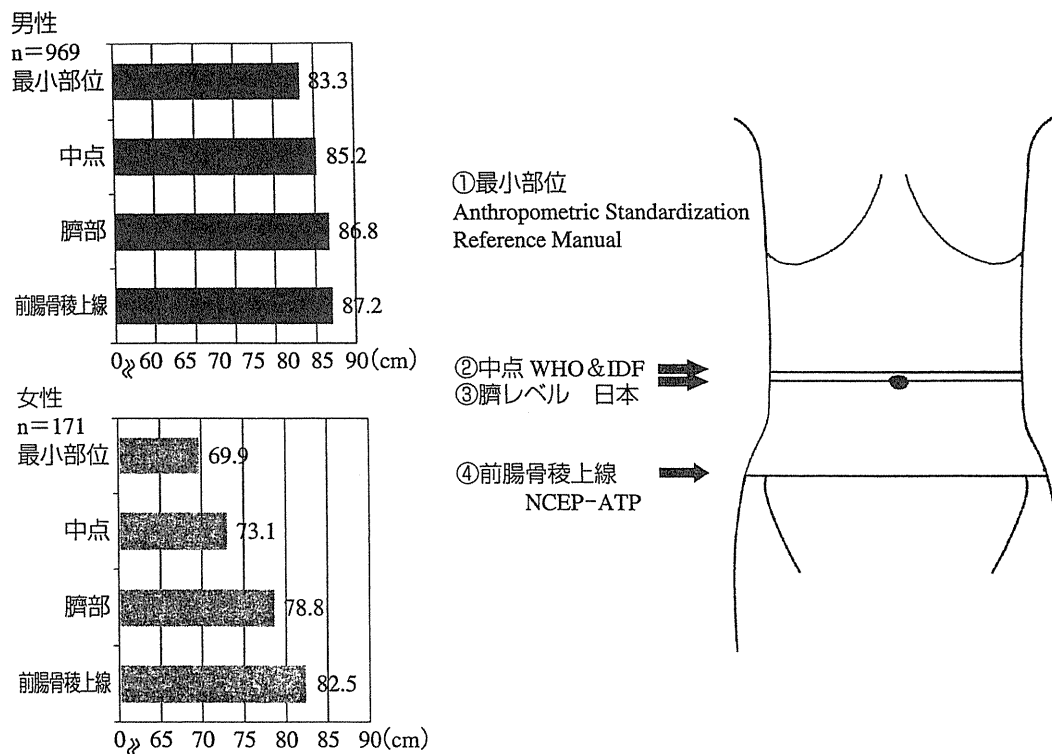


図2 各ウエスト測定部位の比較

(Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T *et al.* Relations between waist circumference at four sites and metabolic risk factors. *Obesity* 18 : 2374-2378, 2010.)

予測する上で最適な部位を ROC 曲線を描き、検討した<sup>3)</sup>。

その結果、腹囲の最大値と最小値の差の平均は、男性では 3.9 cm であったが、女性では 12.6 cm であり、測定部位による大きな差が女性で認められた (図 2)。また、各腹囲測定部位によるメタボリックシンドロームの予測能力に有意差は認められないことが明らかになった。さらに、アジアにおける腹囲のメタボリックシンドローム診断基準である男性 90 cm、女性 80 cm をカットオフ値として、リスク重積の感度、特異度を各測定部位で比較したが、感度、特異度いずれも相当のばらつきが認められた。

今回の研究により、各メタボリックシンドロームの診断基準で定められたウエスト測定部位で正確に測定することが必要であることが示唆された。また、今後、メタボリックシンドロームの頻度などを国際的に比較検討していくため

には、測定部位の国際的な統一が望ましい。

## 今後の検討課題

今回の解析から、CT で測定した内臓脂肪面積は、心血管疾患リスク重複を予測する指標として優れていることが改めて実証された。日本は健康診断と保健指導の制度が整備された世界的にもまれな国であり、メタボリックシンドローム診断における腹囲の基準設定が与える影響が大きいことから、本研究の今後の一連の解析においても、医学的な視点に加え、医療経済的な視点なども考慮しなければならない。

現在内臓脂肪蓄積の簡易指標として用いられている腹囲が、心血管疾患のリスクを正確に反映しきれていないことは本研究で明らかになったため、今後、心血管疾患のリスクをより反映できる指標を模索していきたいと考えている。

## ■文 献

- 1) Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S *et, al.* Associations of Visceral and Subcutaneous fat areas with the prevalence of metabolic risk factor clustering in 6,292 Japanese individuals : the Hitachi Health Study. *Diabetes Care* 33 : 2117-2119, 2010.
- 2) Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S *et, al.* Associations of smoking cessation with visceral fat area and prevalence of metabolic syndrome in men : the Hitachi Health Study. *Obesity* 19 : 647-651, 2011.
- 3) Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T *et, al.* Relations between waist circumference at four sites and metabolic risk factors. *Obesity* 18 : 2374-2378, 2010.

# 内臓脂肪蓄積，インスリン抵抗性と 大腸腫瘍の関連： the Hitachi Health Study より

20

山本修一郎

日立製作所 日立健康管理センタ

## はじめに

近年，複数の疫学的調査により，肥満といくつかの癌の発症，死亡との関連が報告されている<sup>1,2)</sup>．米国がん研究協会 (AICR)/世界がん研究基金 (WCRF) によると，肥満は子宮内膜がん，食道がん，膵臓がん，腎臓がん，閉経後の乳がん，大腸がんの発症リスクを確実に高めると報告している<sup>2)</sup>．機序として，高インスリン血症や活性酸素の関与，乳がんや子宮がんについては肥満が過剰なエストロゲン分泌を促すことも関与すると考えられている．一方，糖尿病は肥満同様に複数の癌の危険因子であるという報告が国内外で認められる<sup>3-5)</sup>．2型糖尿病患者の多くに肥満が認められており，癌と関連する機序については，糖尿病と肥満は重複するところが多い．本稿では，肥満の中でもよりインスリン抵抗性や糖尿病発症に関与するといわれる内臓脂肪蓄積と大腸がんの関連について，自施設での検討<sup>6)</sup>を中心に記載した．

## 糖尿病と癌

糖尿病により複数の癌のリスクは高まることが報告されている (表 1)．癌発症には多くの因子が関与しており，糖尿病患者についても食生活，身体活動，肥満，インスリン抵抗性，高血糖，レプチンやアディポネクチン等のアディポ

サイトカイン分泌異常，慢性炎症性変化など，相互に関与する因子が複雑に作用していると考えられる．特に最近の疫学研究から，肥満は複数の癌の独立した危険因子であることが報告されている．インスリン抵抗性は高インスリン血症を生じ，インスリン様成長因子結合蛋白の発現を抑制する．その結果，フリーなインスリン様成長因子 (IGF-1) が増加する．インスリンや IGF-1 は増殖因子であり，細胞分裂促進やアポトーシスの抑制を生じる．したがって，インスリン抵抗性は糖尿病，肥満が癌と関連する主要な機序と考えられている．高血糖はインスリン抵抗性の一指標と見ることができ一方，高血糖自体が癌の危険因子となりうることも示唆されている．機序として，癌細胞は ATP 生成のために解糖系を使用する傾向があり，通常の酸化的リン酸化に比べて多くのグルコースを必要とすることが報告されている<sup>4,7)</sup>．

## 肥満と大腸がん

大腸がんはわが国において増加している疾患の 1 つである．2007 年 AICR/WCRF 報告によると，大腸がんの危険因子として肥満，内臓脂肪蓄積，高身長，加工肉，アルコール (男性) が確実な因子 (Convincing)，アルコール (女性) がおそらく確実な因子 (Probable) としている<sup>8)</sup>．大腸がんには腺腫を介して発癌が起こる ade-

表 1 糖尿病患者の臓器別癌に関する Meta-analyses

臓器別癌		RR (95% CI)
肝臓がん (El-Serag <i>et al.</i> 2006)	13 case-control studies	2.50 (1.8-3.5)
	7 cohort studies	2.51 (1.9-3.2)
膵臓がん (Huxley <i>et al.</i> 2005)	17 case-control studies	1.94 (1.53-2.46)
	19 cohort studies	1.73 (1.59-1.88)
腎臓がん* (Lindblad <i>et al.</i> 1999) (Washio <i>et al.</i> 2007)	1 cohort study	1.50 (1.30-1.70)
	1 cohort study	2.22 (1.04-4.70)
子宮内膜がん (Friberg <i>et al.</i> 2005)	13 case-control studies	2.22 (1.80-2.74)
	3 cohort studies	1.62 (1.21-2.16)
大腸がん (Larsson <i>et al.</i> 2005)	6 case-control studies	1.36 (1.23-1.50)
	9 cohort studies	1.29 (1.16-1.43)
膀胱がん (Larsson <i>et al.</i> 2006)	7 case-control studies	1.37 (1.04-1.80)
	3 cohort studies	1.43 (1.18-1.74)
非ホジキンリンパ腫 (Mitri <i>et al.</i> 2008)	5 case-control studies	1.41 (1.07-1.88)
	11 cohort studies	1.12 (0.95-1.31)
乳がん (Larsson <i>et al.</i> 2007)	5 case-control studies	1.18 (1.05-1.32)
	15 cohort studies	1.20 (1.11-1.30)
前立腺がん (Kasper & Giovannucci 2006)	9 case-control studies	0.89 (0.72-1.11)
	10 cohort studies	0.81 (0.71-0.92)

RR：相対危険度 \*：腎臓がんのデータは、Meta-analysis ではない  
(P. Vignen, F. Frasca, L. Sciacca, *et al.* Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer* 16 ; 1103-1123, 2009. より改変引用)

noma-carcinoma sequence と、正常粘膜から直接癌が発症する de-novo 癌があるといわれているが、前者の観点からは、大腸腺腫は前癌病変と捉えることができる。したがって大腸がんのみではなく、大腸腺腫と肥満、インスリン抵抗性の関連を報告したものが散見されている。表 2 に大腸腫瘍と内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性の関連について検討した近年の報告を一部示した<sup>9-17)</sup>。CT で測定した内臓脂肪面積 (VFA) と大腸腺腫についての有意な関連を指摘した報告がいくつかある<sup>9,10)</sup>。また、大腸がんについては、Body mass index (BMI) よりもウエスト周囲径 (WC) やウエストヒップ比 (WHR) とより強く相関するという報告がある<sup>15,16)</sup>。大腸がんと血糖値 (または糖尿病) に関しては、関連を認める報告が多い。

## 今回の検討について

上述のように、肥満やインスリン抵抗性と大腸腫瘍の関連について複数の報告があり、BMI よりも WC や WHR が大腸がんより強く関連すると報告されている。これらは内臓脂肪型肥満が大腸がんに関連していることを示唆しているが、内臓脂肪蓄積を WC 等で代用して評価しており、CT で測定した VFA と大腸腫瘍、特に大腸がんとの関連について検討したものはほとんどない。数少ない大腸がん CT による VFA の関連を検討している Erarslan 等の研究では、VFA と大腸がんの関連を認めなかった<sup>14)</sup>。しかし、この研究では大腸がん診断後に VFA 測定がされており、また、早期がんに限定的でないことから、悪性腫瘍による体重減少の可能性が考えられる。われわれは、腫瘍診断



表2 大腸腫瘍と内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性に関する最近の報告

大腸腺腫	CT	内臓脂肪	インスリン値	血糖値	年
Otake S, <i>et al.</i>	施行	○	○**	×	2005
HW Kang, <i>et al.</i>	施行	○	○**	×	2009
Erarslan E, <i>et al.</i>	施行	×	×	×	2009
Sass DA, <i>et al.</i>	施行	×	N	N	2004
Tabuchi M, <i>et al.</i>	未	N	N	×	2007
Chung YW, <i>et al.</i>	未	N	○	○	2006
<b>大腸がん</b>					
Erarslan E, <i>et al.</i>	施行	×	×	×	2009
Schoen RE, <i>et al.</i>	未	○*	○	○	1999
Pichon T, <i>et al.</i>	未	○*	N	N	2006
Stürmer T, <i>et al.</i>	未	N	N	○ <sup>+</sup>	2006
Tabuchi M, <i>et al.</i>	未	N	N	○	2007
Chung YW, <i>et al.</i>	未	N	○	○	2006

\* : ウエスト周囲径またはウエストヒップ比での評価, \*\* : HOMA-IR での評価, + : 糖尿病有無による比較

○ : 有意差あり × : 有意差なし N : 検討なし

前に CT で測定した VFA や血清空腹時インスリン値 (fIRI), 空腹時血糖値 (FBS), HOMA-IR と, 大腸腫瘍 (大腸腺腫および早期大腸がん) との関連を検討した。

## 対象と方法

2004~2006 年度に職域で行われた総合健康診断受診者 47,224 名のうち, 約 1/3 の受診者が膈レベル腹部 CT 検査をオプション検査として選択した。これらの受診者を対象とし, 同日に便潜血検査と fIRI も測定された。便潜血陽性から精密検査が行われ, 108 名に大腸腫瘍 (腺腫 86 名, 早期がん 22 名) を検出した。症例 1 名につき 3 名の対照を便潜血陰性の集団から無作為に選択した。喫煙歴と飲酒歴で調整した条件付きロジスティック回帰分析により, 肥満の指標 (VFA, 皮下脂肪面積 (SFA), BMI, WC), インスリン抵抗性の指標 (FBS, fIRI, HOMA-IR) 各々と, 大腸腺腫または早期大腸がんとの関連を検討した。この際, 肥満の指標とインスリン抵抗性の指標は, 対照群の 3 分位値で 3 群

に分類し群間で比較した。

## 結果

表 3 に症例, 対照の特徴を示した。対照と比べ, 腺腫, 早期がんともに喫煙歴を有する割合が高く, 飲酒量が多い傾向を認める。肥満やインスリン抵抗性の指標に関しては, 早期がんでは全般的に対照より高値を示しているのに対し, 腺腫では対照と差を認めなかった。多変量解析では, 早期大腸がんは VFA と統計学的有意に関連していたが, SFA との関連は認めなかった。早期大腸がん保有に関して, VFA 最小群に対する中間群, 最大群のオッズ比 (95%CI) は, それぞれ 2.17 (0.45, 10.46), 5.92 (1.22, 28.65) ( $P$  trend=0.02) であった (表 4)。また, FBS も早期大腸がんに関連を認め, 最小群に対する中間群, 最大群のオッズ比 (95%CI) が 1.76 (0.35, 8.69), 4.40 (0.99, 19.59) ( $P$  trend=0.04) であった。fIRI, HOMA-IR は統計学的有意差こそ認めなかったが, 数値増加に伴う早期がん保有のオッズ比上昇を認めた。(表 5)。一方,

表 3 症例、対照の特徴

	大腸腺腫		早期大腸がん	
	症例	対照	症例	対照
人数	86	258	22	66
性別 (% 女性)	3.5	3.5	4.6	4.6
年齢	54.0 (6.4)	54.0 (6.4)	53.8 (7.9)	53.8 (7.7)
喫煙 (%)				
喫煙歴 (-)	15.1	26	13.6	21.2
喫煙指数 ≤ 600	38.4	36.1	45.5	39.4
喫煙指数 > 600	46.5	38	40.9	39.4
アルコール (%)				
飲まない	24.4	26.7	22.7	40.9
1 合/日以下	37.2	41.9	36.4	27.3
1 合/日より多い	38.4	31.4	40.9	31.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.7 (3.0)	23.8 (2.9)	25.5 (3.8)	23.7 (2.9)
WC (cm)	85.2 (8.5)	85.9 (8.7)	89.5 (14.6)	84.4 (8.0)
VFA (cm <sup>2</sup> )	122 (56)	124 (52)	140 (42)	115 (54)
SFA (cm <sup>2</sup> )	125 (57)	129 (55)	150 (87)	125 (52)
FBS (mg/dL)	106 (20)	108 (19)	118 (39)	109 (20)
fIRI (μU/dL)	6.7 (4.3)	6.9 (4.1)	9.2 (7.5)	7.3 (4.4)
HOMA-IR	1.79 (1.26)	1.88 (1.27)	2.71 (2.49)	2.02 (1.36)

データは平均±標準偏差, BMI: Body mass index, WC: ウエスト周囲径

VFA: 内臓脂肪面積, SFA: 皮下脂肪面積, FBS: 空腹時血糖値, fIRI: 空腹時インスリン値

HOMA-IR: Homeostasis model assessment-Insulin Resistance

(Yamamoto S, Nakagawa T, Matsushita Y, et al. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes Care*. 33: 184-9, 2010. より改変引用)

大腸腺腫とこれらの肥満、インスリン抵抗性の指標には関連を認めなかった (表 4, 5)。

### 過去の報告との比較

CT で測定した VFA と早期大腸がんは有意な関連を示しており、この結果は WC 等を用いた過去の報告と矛盾しなかった。Erarslan 等の CT 研究とは結果が一致しなかったが、本検討では癌診断前に VFA を測定していることや、早期がんのみを対象としていることから、悪性腫瘍による体重減少が結果に影響を与えた可能性は低い。今回、腺腫と VFA やインスリン抵抗性には関連を認めず、この結果は過去の幾つかの報告と一致しなかった。しかし、10 mm 以上の大きな腺腫や、組織学的に high grade な腺腫

が VFA とより強く関連しているという報告がある<sup>9,10)</sup>。したがって、本検討の対象に大きな腺腫が少なかったこと (10 mm 以上: n=15) が影響した可能性はある。血糖値に関しては、Tabuchi らはわれわれと同様に大腸がんに関連し、大腸腺腫とは関連しないと報告している<sup>12)</sup>。さらに Chung らも、高血糖は大腸腺腫より大腸がんより強く関連すると報告している<sup>13)</sup>。

本検討では、VFA やインスリン抵抗性の指標は腺腫と関連を認めず、早期がんに関連していた。この結果は、大腸腺腫から大腸がんへの成長を促進する役割を、これらの因子が主に果たしていることを示唆している。

表4 肥満の指標と大腸腫瘍の関連

	大腸腺腫				早期大腸がん			
	T1 (low)	T2	T3 (high)	$P_{trend}$	T1 (low)	T2	T3 (high)	$P_{trend}$
VFA (cm <sup>2</sup> )	<103	103-142	>142		<92	92-129	>129	
n (症例/対照)	29/85	27/86	30/87		3/21	6/22	13/23	
OR (95% CI) <sup>†</sup>	1	0.86 (0.41-1.78)	0.99 (0.45-2.20)	>0.2	1	2.17 (0.45-10.46)	5.92 (1.22-28.65)	0.02
OR (95% CI) <sup>‡</sup>	2	0.89 (0.41-1.97)	1.08 (0.42-2.81)	>0.2	1	2.09 (0.41-10.70)	8.42 (0.80-88.56)	0.08
SFA (cm <sup>2</sup> )	<106	106-139	>139		<101	101-145	>145	
n (症例/対照)	30/85	31/86	25/87		7/21	7/22	8/23	
OR (95% CI) <sup>†</sup>	1	1.01 (0.55-1.87)	0.82 (0.41-1.61)	>0.2	1	1.17 (0.30-4.51)	1.08 (0.29-4.00)	>0.2
WC (cm)	<82	82-89	>89		<80	80-88	>88	
n (症例/対照)	24/83	32/87	30/88		6/21	4/22	12/23	
OR (95% CI) <sup>†</sup>	1	1.37 (0.73-2.55)	1.18 (0.59-2.35)	>0.2	1	0.75 (0.18-3.13)	2.03 (0.57-7.25)	>0.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<22.5	22.5-24.8	>24.8		<22.2	22.2-24.8	>24.8	
n (症例/対照)	29/84	29/85	28/89		3/20	8/23	11/23	
OR (95% CI) <sup>†</sup>	1	0.99 (0.52-1.86)	0.90 (0.46-1.77)	>0.2	1	3.00 (0.61-14.86)	4.38 (0.82-23.25)	0.09

VFA：内臓脂肪面積，SFA：皮下脂肪面積，WC：ウエスト周囲径，BMI：Body mass index

OR：オッズ比，†：飲酒，喫煙調整後 ‡：飲酒，喫煙，BMI調整後

(Yamamoto S, Nakagawa T, Matsushita Y, et al. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes Care*. 33 : 184-9, 2010 より改変引用)

## 内臓脂肪蓄積，インスリン抵抗性と大腸がん

大腸がんはインスリン抵抗性の指標よりもVFAと強く関連していた。内臓脂肪蓄積はインスリン抵抗性を惹起し，高インスリン血症やIGF-1増加につながるのみでなく，アディポネクチン減少による炎症の増強，酸化ストレスの亢進，アポトーシスの抑制をも引き起こす。さらに，肥満した脂肪細胞にはマクロファージが集積し，TNF- $\alpha$ ，IL-6などの炎症性サイトカインを産生する。これらはアディポネクチン減少などとも協調して慢性炎症の原因となり，癌の発生や成長に関与すると考えられる。このように，内臓脂肪蓄積を源流とする複数の経路があ

り，インスリン抵抗性はその一経路と見ることができ。そうであれば，内臓脂肪蓄積がインスリン抵抗性の指標よりも強く大腸がんに関連していたことは理に適っている。fIRIやHOMA-IRについては，大腸がんとの関連においてオッズ比上昇は認めしたが，統計学的有意差までは認めなかった。過去の大規模な前向き研究では，C-ペプチドや糖負荷後インスリン値との有意な関連が報告されている<sup>15,18)</sup>。しかし，fIRIやHOMA-IRと大腸がんの関連を示した研究は比較的少なく，今後もデータの集積が望まれる。むしろ，fIRIやHOMA-IRよりもFBSの方が大腸がんと強く関連していたが，本研究は横断調査であり過去の高インスリン血症の影響は考慮していない。したがって，糖尿病進行

表5 インスリン抵抗性の指標と大腸腫瘍の関連

	大腸腺腫				早期大腸がん			
	T1 (low)	T2	T3 (high)	<i>P</i> <sub>trend</sub>	T1 (low)	T2	T3 (high)	<i>P</i> <sub>trend</sub>
FBS (mg/dL)	<100	100-108	>108		<99	99-108	>108	
n (症例/対照)	32/74	24/93	30/91		4/21	6/22	12/23	
OR (95% CI) <sup>†</sup>	1	0.62	0.76	>0.2	1	1.76	4.40	0.04
		(0.32-1.19)	(0.40-1.42)			(0.35-8.69)	(0.99-19.59)	
OR (95% CI) <sup>‡</sup>	1	0.62	0.76	>0.2	1	2.17	4.07	0.07
		(0.32-1.20)	(0.40-1.44)			(0.41-11.50)	(0.86-19.37)	
fIRI (μU/dL)	<4.7	4.7-7.4	>7.4		<5	5-7.8	>7.8	
n (症例/対照)	29/85	29/83	28/90		5/21	8/22	8/23	
OR (95% CI) <sup>†</sup>	1	1.14	1.08	>0.2	1	1.65	1.84	>0.2
		(0.61-2.12)	(0.58-2.03)			(0.38-7.28)	(0.47-7.15)	
OR (95% CI) <sup>‡</sup>	1	1.15	1.15	>0.2	1	1.88	1.29	>0.2
		(0.62-2.15)	(0.57-2.31)			(0.39-9.03)	(0.28-5.84)	
HOMA-IR	<1.2	1.2-2.05	>2.05		<1.33	1.33-2.04	>2.04	
n (症例/対照)	31/85	30/86	25/87		4/21	8/22	9/23	
OR (95% CI) <sup>†</sup>	1	1.08	0.89	>0.2	1	2.60	3.10	0.15
		(0.58-2.00)	(0.47-1.68)			(0.62-10.97)	(0.71-13.54)	
OR (95% CI) <sup>‡</sup>	1	1.08	0.91	>0.2	1	2.63	2.20	>0.2
		(0.58-2.03)	(0.45-1.83)			(0.60-11.41)	(0.45-10.81)	

FBS：空腹時血糖値，fIRI：空腹時インスリン値，HOMA-IR：Homeostasis model assessment-Insulin Resistance

OR：オッズ比，†：飲酒，喫煙調整後，‡：飲酒，喫煙，BMI 調整後

(Yamamoto S, Nakagawa T, Matsushita Y, et al. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes Care*. 33 : 184-9, 2010. より改変引用)

のためにインスリン分泌能が低下した症例が，結果に影響を与えた可能性を否定できない。さらに，癌細胞のエネルギー代謝の観点からは，高血糖自体がインスリン抵抗性とは独立した癌の危険因子である可能性もある。いずれにしても，これらのインスリン抵抗性を示す指標の中で，何が最も強く大腸がんに関連しているのかについては，今後も検討を要する。

調整していないこと。大企業の労働者を対象とし，かつ胸部 CT 肺がん検診受診者が VFA 測定も希望した場合が多かったため，喫煙歴を有する割合が高く，一般的集団ではない可能性があること。これらの限界はあるが，内臓脂肪蓄積，インスリン抵抗性と早期大腸がんは有意に関連していた。

## おわりに

内臓脂肪蓄積，インスリン抵抗性と大腸腫瘍の関連について，自施設のデータを中心に述べた。早期大腸がんは VFA と有意に関連し，SFA とは関連を認めなかった。一般的に内臓脂肪型肥満は動脈硬化性疾患の危険因子として注目を浴びており，職域のような予防医学を主体とし

## 本研究の限界について

本研究の限界として以下のことがあげられる。早期大腸がんの症例数が少ないこと。便潜血陰性者から選ばれた対照が大腸腫瘍を保有していないことは，厳密には確認されていないこと。解析において身体活動や食生活の情報を