

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事業

特定健診・保健指導における
メタボリックシンドロームの診断・管理の
エビデンス創出に関する横断・縦断研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 門脇 孝

平成26（2014）年 5月

目 次

I 総括研究報告

特定健診・保健指導における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に関する横断・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	15
2. 地域住民における心血管病発症の予測因子としてのヘモグロビン A1c の意義：久山町研究 清原 裕	21
3. 舟形研究 メタボリックシンドローム関連リスク因子の重積と生活習慣との関連 大門 真	29
4. Adiponectin 測定による Metabolic syndrome スクリーニング精度に関する検討 伊藤 千賀子	45
5. 身長・肥満度と脳卒中の発症リスクとの関連 磯 博康	47
6. ウエスト周囲長・身長比と循環器疾患発症の関連に年齢の及ぼす影響 —吹田研究— 宮本 恵宏	58

7. 吹田コホートにおける血圧と LDL コレステロールの脳・心血管疾患発症へのインパクト	
岡村 智教	73
8. 大阪府八尾市南高安地区地域コホート研究	
北村 明彦	81
9. 沖縄豊見城コホート研究：インスリン分泌能・インスリン抵抗性指標と動脈硬化性疾患リスクファクター	
島袋 充生	90
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	96
11. 糖尿病患者の冠動脈疾患二次予防における脂質管理目標に関する検討	
横手 幸太郎	99
12. 富山職域コホート研究	
中川 秀昭	104
13. 愛媛県大洲地区コホート研究	
斉藤 功	121
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	125
15. メタボリック症候群改善のための身体計測指標に関する研究	
中尾 一和	130

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事業)

特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理の

エビデンス創出に関する横断・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】

我が国では40～74歳で見ると、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。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であると考えられる。平成17年にメタボリックシンドロームに関する我が国の診断基準が策定され、平成20年度よりメタボリックシンドロームの概念に着目した特定健診・特定保健指導が開始された。本研究は、心血管疾患の高リスク者のスクリーニングという観点から日本人におけるメタボリックシンドロームの診断基準に科学的根拠を与え、特定健診・特定保健指導の最適化に必要なエビデンスを創出することを目的とする。

【研究方法】

本研究は先行研究である「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19年～21年度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)を基盤として、これをさらに発展させたものである。

我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲長を測定してあり、その後の心血管疾患を把握しているコホート研究チームとして北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町、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、富山職域、愛媛県大洲市、広島県地域コホートの計12コホートが参加し、全国規模の調査・解析を行った。

横断研究では、我が国の現在の社会的背景・標準的医療を反映させるべく、ベースラインを2010年前後に設定して新たにデータを収集した。特に、国際比較を可能とするべく、アジア諸国を含め海外で一般的とされている中点レベル(肋骨下縁と前上腸骨棘の中点)でもウエスト周囲長の測定を実施した。今年度までに収集し得た、特定健診・保健指導の対象となる40～74歳の男性20,591人、女性17,901人のデータに関して解析を行った。

縦断研究では、先行研究での集団(男性14,068人、女性17,039人)について、引き続き心血管疾患発症をフォローし、現行の特定保健指導における保健指導対象者の選定と階層化の方法に準拠して、保健指導レベル別にみた心血管疾患発症のリスクを検討した。

【研究結果と考察】

まず、ウエスト周囲長(中点レベル)と我が国で使用されているウエスト周囲長(臍レベル)の関連をみると、男性では両者の相関係数 r は0.97で、回帰式から算出された対応関係は中点レベル(cm)→臍レベル(cm)の順に、75→76.5、80→81.1、85→85.7、90→90.3であった。その一方、女性では両者の相関係数 r は0.89で、回帰式から算出された対応関係は中点レベル(cm)→臍レベル(cm)の順に、

75→79.6, 80→83.9, 85→88.3, 90→92.6であった。従って、特に女性では、海外のウエスト周囲長の基準値を我が国に置き換えて解釈する際には、無視できない差異が存在するものと考えられた。

次に、ウエスト周囲長とメタボリックシンドロームのリスクファクター（血糖高値・脂質異常・血圧高値）の関連をみると、ウエスト周囲長の増加に伴い、メタボリックシンドロームの平均リスクファクター数・リスクファクター集積者の割合は増加した。平均リスクファクター数が1を超えるウエスト周囲長(臍レベル)のカテゴリーは、男性では85-90cmから、女性では90-95cmからで、男女差が認められた。

また、臍レベルならびに中点レベルで測定したウエスト周囲長が増加するに伴い、メタボリックシンドロームのリスクファクターの2つ以上が集積するオッズ比は単調に上昇していた。そこで、リスクファクター集積(2つ以上)を予測するウエスト周囲長に関して検討すると、ROC曲線解析で感度と特異度の和を最大にするウエスト周囲長は、臍レベルでは男性85~87cm、女性82~84cmであったが、中点レベルでは男性84~86cm、女性78~80cmと算出された。特に女性では、ウエスト周囲長の測定位置によってその度数分布が変化し、ROC曲線解析の結果に影響を及ぼす可能性があることに留意する必要があると考えられた。

さらに、縦断研究では、ウエスト周囲長(臍レベル)の基準値を男性85cm、女性90cmとする現行の特定保健指導の階層化基準で選定された群の心血管疾患発症のリスクは、対象群より高いことが示された。また、BMIとウエスト周囲長の基準値をともに満たさない情報提供レベル群の場合でも、リスクファクターが0の者と比較すると、リスクファクターが存在あるいは集積している者では心血管疾患発症のリスクが上昇していた。

【結語】

メタボリックシンドロームにおけるウエスト周囲長の基準値に関しては、基準値をどのような観点から定めるのかというコンセプトに加えて、特に女性の場合には測定位置の差異を考慮する必要がある。IDFの診断基準(日本を含むアジア地域)のウエスト周囲長の測定位置(中点レベル)に従って、横断研究でリスクファクターの集積に関するROC曲線解析(相対リスクの解析)を行うと、日本人の集団ではウエスト周囲長のカットオフ値は男性は85cm、女性は80cmで、女性では一致したものの男性では5cm小さい値となった。

また、縦断研究で現行の特定保健指導の階層化基準で選定された群の心血管疾患発症のリスクは、選定されない群より高いことが示された。但し、非肥満でリスクファクターが存在あるいは集積している者でも心血管疾患発症のリスクが上昇していた。

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 学長)
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 (弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科 教授)
中尾 一和 (京都大学大学院医学系研究科メディカルイノベーションセンター 教授)
伊藤 千賀子 (グラントタワーメディカルコトリライフケアクリニック理事長)
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 (慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学 教授)
宮本 恵宏 (国立循環器病研究センター予防健診部 部長)
北村 明彦 (大阪がん循環器病予防センター 副所長兼健康開発部長)
島袋 充生 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部心臓血管病態医学分野 特任教授)
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)
横手 幸太郎 (千葉大学大学院 医学研究院 細胞治療内科学 教授)
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 部長)
原 一雄 (東京大学医学部附属病院統合的分子代謝疾患科学講座 特任准教授)
中川 秀昭 (金沢医科大学医学部公衆衛生学 教授)
斉藤 功 (愛媛大学大学院医学系研究科 看護学専攻 健康科学・基礎看護学 教授)
山田 美智子 (放射線影響研究所 臨床研究部 主任研究員)
高本 偉碩 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 特任助教)

A.研究目的

我が国では40～74歳で見ると、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。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であると考えられる。

メタボリックシンドロームに関する我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るものの、メタボリックシンドロームに着目した特定健診・特定保健指導に対して、最適化をはかる上で必要となるエビデンスを構築することが求められている。すなわち、我が国の現行の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長の基準は、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にむけて、最適なウエスト周囲長のカットオフ値を検討・決定することが求められている。

国民全体の健康増進において重要な意味合いを有する本要請に応えるべく、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、心血管疾患の高リスク者のスクリーニングという観点から日本人におけるメタボリックシンドロームの診断基準に科学的根拠を与え、特定健診・特定保健指導の最適化に必要なエビデンスを創出することを目的とする。

B.研究方法

本研究は、平成19年～21年度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」に参加した12の大規模コホート(北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、

福岡県久山町, MONKS(京都職域), 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, 沖縄県豊見城市健診集団, 富山職域, 愛媛県大洲市, 広島県地域コホート)から構成され, 研究の対象者数は男性 15000 人・女性 15000 人を予定している. データ収集の開始時期を一致させることで, 時代の変遷に伴う肥満・メタボリックシンドロームの頻度の差や生活習慣全般にわたる社会的背景の差, 各リスクファクターの診断・管理・治療の進歩に伴う標準的医療の差を極力排除する.

解析項目とするパラメーターは, 年齢・性・身長・体重・ウエスト(臍レベル・中点レベル)・喫煙状況・アルコール摂取状況・採血時間・血糖・HbA1c・糖尿病薬使用の有無・T-chol・HDL-C・LDL-C・TG・高脂血症薬使用の有無・血圧・降圧薬使用の有無・心筋梗塞/狭心症の既往・脳卒中の既往を, 解析対象とするイベントは, 心筋梗塞(確実)・心筋梗塞(疑い)・労作性狭心症(確実)・PCI 症例・脳卒中(確実)・脳卒中(疑い)・急性死・死亡を予定している.

本研究では(A)横断研究ならびに(B)縦断研究の2つのアプローチにより, メタボリックシンドロームの診断・管理に関する新しいエビデンスの創出を目指す. これまでに行った我々の検討から一般人口の心血管イベントの発症率は千人年当たり男性 5.4 程度・女性 3.2 程度であり, メタボリックシンドローム群の心血管イベントのハザード比を 2 程度と見積もると, ベースラインを 2010 年前後に設定した新たな縦断的研究において統計学的に有意な解析結果を得るために 5 年間の研究期間を予定している.

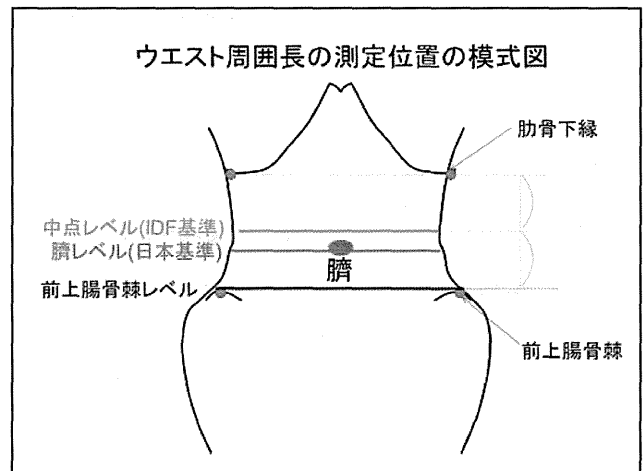
(A) 横断研究における検討事項

(A-1) 心血管疾患のリスクファクターを 2 つ以上重積して保持している者を感度・特異度よく予測できるウエスト周囲長を統合的な ROC 曲線解析により検討する.

(A-2) 先行研究のデータベースを用いた解析結果と比較検討して, 日本人のメタボリックシンド

ロームの臨床像の変遷を明らかにする.

(A-3) 国際比較を可能とするべく, アジア諸国を含め海外で一般的とされている中点レベル (IDF 基準) でもウエスト周囲長を測定し, 臍レベルのウエスト周囲長との差異を明らかにする.



(B) 縦断研究における検討事項

(B-1) 心血管イベントの発症を予測する日本人に最適なウエスト周囲長を統合的な ROC 曲線解析により検討する.

(B-2) 心血管イベントの発症を予測する観点から複数のリスクファクターを同時に考慮して, ウエスト周囲長・高血圧・高血糖・脂質代謝異常に関する最適なカットオフ値を検討する. さらに喫煙状況を加味した上で, 保健指導対象者の選定と階層化のアルゴリズムの最適化に関して検討する.

(B-3) 保存血液サンプルを活用して, 総アディポネクチン/高分子量アディポネクチンなどの新たなバイオマーカーと心血管イベントとの関係について, nested-case control study により検討する.

中央(疫学統合解析委員会)に供出可能となったデータを対象に解析を行い, C.研究結果に記す成果が得られた.

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す

る。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る。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る。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る。

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と言ってよい。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る。

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・公開している(<http://kourou-metabo.jp>)。

C. 研究結果と考察

<横断研究>

我が国の現在の社会的背景・標準的医療を反映させるべく、ベースラインを 2010 年前後に設定して新たにデータを収集した。特に、国際比較を可能とするべく、アジア諸国を含め海外で一般的とされている中点レベル(肋骨下縁と前上腸骨棘の中点)でもウエスト周囲長の測定を実施した。今年度までに収集し得た、特定健診・保健指導の対象となる 40~74 歳の男性 20,591 人、女性 17,901 人のデータに関して解析を行った。

(1)中点レベルと臍レベルにおけるウエスト周囲長の関連

まず、ウエスト周囲長（中点レベル）と我が国で使用されているウエスト周囲長（臍レベル）の関連をみると、男性では両者の相関係数 r は 0.97 で、回帰式から算出された対応関係は中点レベル

(cm)→臍レベル(cm)の順に、75→76.5, 80→81.1, 85→85.7, 90→90.3 であった。その一方、女性では両者の相関係数 r は 0.89 で、回帰式から算出された対応関係は中点レベル(cm)→臍レベル(cm)の順に、75→79.6, 80→83.9, 85→88.3, 90→92.6 であった(表 1)。

従って、特に女性では、海外のウエスト周囲長の基準値を我が国に置き換えて解釈する際には、無視できない差異が存在するものと考えられた。

(2)ウエスト周囲長とメタボリックシンドロームのリスクファクターの関連

また、ウエスト周囲長とメタボリックシンドロームのリスクファクター（血糖高値・脂質異常・血圧高値）の関連をみると、ウエスト周囲長の増加に伴い、メタボリックシンドロームの平均リスクファクター数は増加した。平均リスクファクター数が 1 を超えるウエスト周囲長(臍レベル)のカテゴリーは、男性では 85-90cm から、女性では 90-95cm からで、男女差が認められた(図 1)。

現在わが国では、内臓脂肪面積とリスクファクターの関連について検討した成績から、臍レベルでのウエスト周囲長の基準値を男性 85cm、女性 90cm に設定しているが、本研究の結果はこれと合致するものと考えられた。

また、中点レベルで測定したウエスト周囲長においても、ウエスト周囲長が増加するに伴い、メタボリックシンドロームの平均リスクファクター数は増加した(図 2)。

そこで、リスクファクター集積(2つ以上)を予測するウエスト周囲長に関して検討すると、ROC 曲線解析で感度と特異度の和を最大にするウエスト周囲長は、臍レベルでは男性 85~87cm、女性 82~84cm であったが(図 3)、中点レベルでは男性 84~86cm、女性 78~80cm 算出された(図 4)。

特に女性では、ウエスト周囲長の測定位置によってその度数分布が変化し、ROC 曲線解析の結果に影響を及ぼす可能性があることに留意する必要があると考えられた。

<縦断研究>

(1)先行研究での集団(男性 14,068 人, 女性 17,039 人) [ベースライン 1980 年代~2000 年代]

先行研究での集団について, 引き続き心血管疾患発症をフォローし, 現行の特定保健指導における保健指導対象者の選定と階層化の方法に準拠して, 保健指導レベル別にみた心血管疾患発症のリスクを検討した. 全循環器疾患発症数は, 男性 649 人, 女性 546 人であった.

ウエスト周囲長(臍レベル)の基準値を男性 85cm, 女性 90cm とする現行の特定保健指導の階層化基準で選定された群の心血管疾患発症のリスクは, 対象群より高いことが示された. また, BMI とウエスト周囲長の基準値をともに満たさない情報提供レベル群の場合でも, リスクファクターが 0 の者と比較すると, リスクファクターが存在あるいは集積している者では心血管疾患発症のリスクが上昇していた(表 2).

(2)新たにデータ収集を開始した集団(男性 20,591 人, 女性 17,901 人) [ベースラインを 2010 年前後に設定]

現在, 各コホートにおいて心血管疾患発症等をフォローアップしている. イベント数が蓄積した段階で, 解析を行う予定である.

D. 結語

メタボリックシンドロームにおけるウエスト周囲長の基準値に関しては, 基準値をどのような観点から定めるのかというコンセプトに加えて, 特に女性の場合には測定位置の差異を考慮する必要がある.

IDF の診断基準(日本を含むアジア地域)のウエスト周囲長の測定位置(中点レベル)に従って, 横断研究でリスクファクターの集積に関する ROC 曲線解析(相対リスクの解析)を行うと, 日本人の集団ではウエスト周囲長のカットオフ値は男性は 85cm, 女性は 80cm で, 女性では一致した

ものの男性では 5cm 小さい値となった(図 5).

オールジャパンの地域コホートや健診受診集団を対象とした本研究の成果により, 一層効果的な特定健診・特定保健指導が可能となり, 心血管疾患発症率の抑制を通じて国民全体の健康増進に資することが期待される.

E. 健康危険情報

該当事項はない.

研究協力者

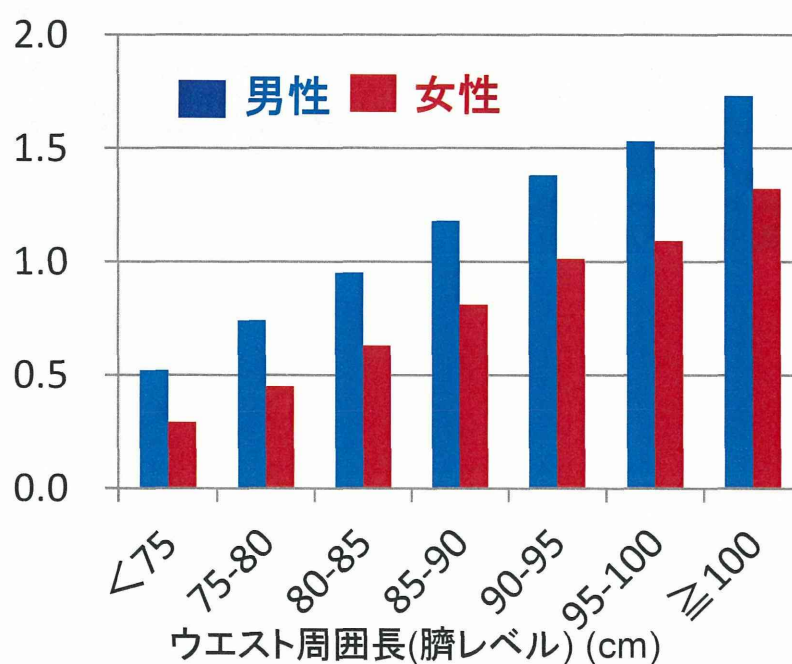
山内 敏正 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 講師)

【表 1】 中点レベルのウエスト周囲長に対応する臍レベルのウエスト周囲長

中点レベル(cm)		70	75	80	85	90	95	100
臍レベル (cm)	男性	71.8	76.5	81.1	85.7	90.3	95.0	99.6
	女性	75.2	79.6	83.9	88.3	92.6	97.0	101.3

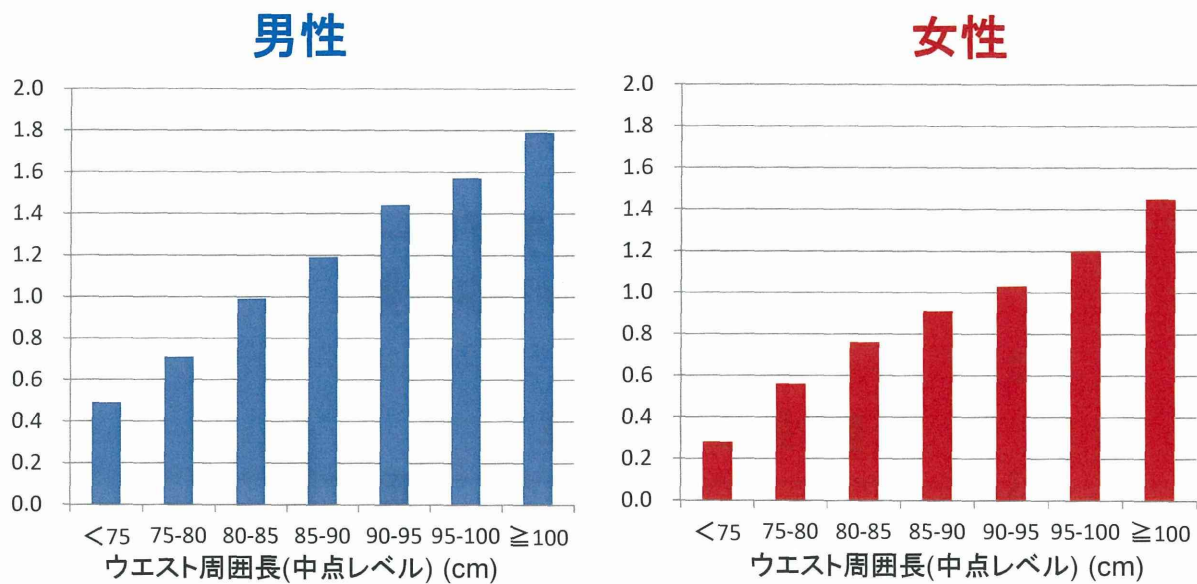
【図 1】 ウエスト周囲長(臍レベル)とメタボリックシンドロームの平均リスクファクター数

ウエスト周囲長カテゴリー別の 平均リスクファクター数

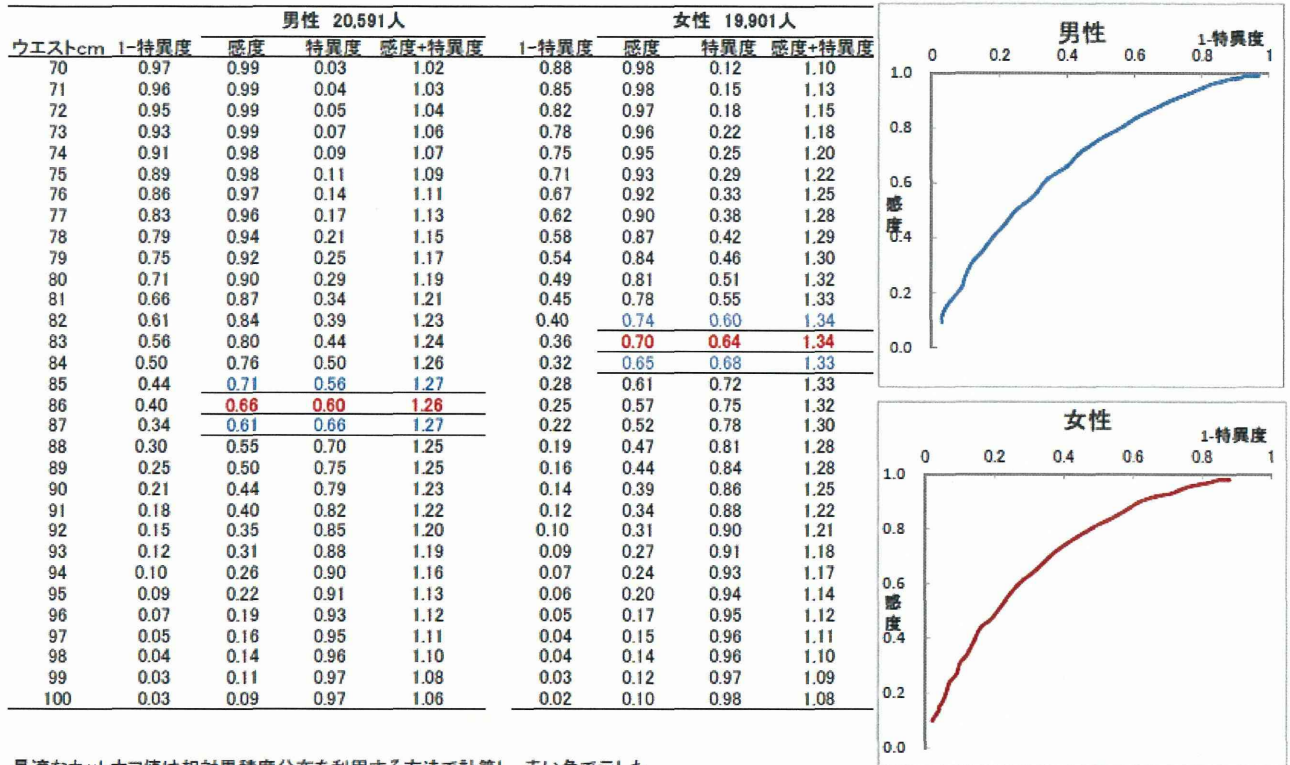


【図2】 ウエスト周囲長(中点レベル)とメタボリックシンドロームのリスクファクターの集積

ウエスト周囲長カテゴリー別の 平均リスクファクター数



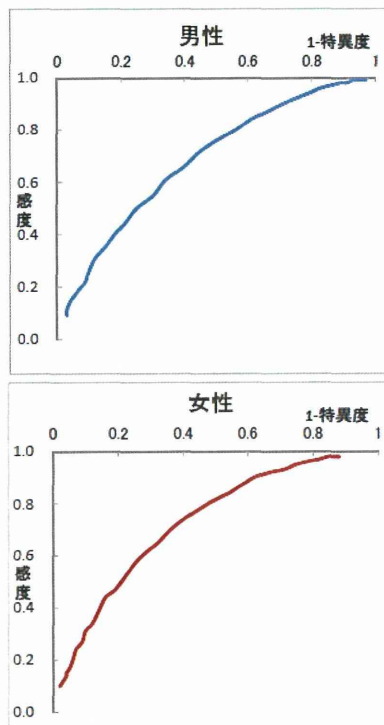
【図3】 ウエスト周囲長（臍レベル）とメタボリックシンドロームのリスクファクターの集積（2つ以上）に関するROC曲線解析



最適なカットオフ値は相対累積分布を利用する方法で計算し、赤い色で示した。
 コメント:ROC曲線分析により、MSのリスクファクター2個以上の集積を予測するウエスト周囲長の最適値は、男は86cm前後、女は83cm前後と算出された。

【図4】 ウエスト周囲長（中点レベル）とメタボリックシンドロームのリスクファクターの集積（2つ以上）に関するROC曲線解析

ウエストcm	男性 12,745人				女性 11,982人			
	1-特異度	感度	特異度	感度+特異度	1-特異度	感度	特異度	感度+特異度
70	0.96	0.99	0.04	1.03	0.71	0.95	0.29	1.24
71	0.94	0.99	0.06	1.05	0.67	0.94	0.33	1.27
72	0.92	0.99	0.08	1.07	0.63	0.92	0.37	1.29
73	0.9	0.98	0.10	1.08	0.58	0.90	0.42	1.32
74	0.87	0.98	0.13	1.11	0.54	0.88	0.46	1.34
75	0.84	0.97	0.16	1.13	0.50	0.86	0.50	1.36
76	0.81	0.96	0.19	1.15	0.46	0.83	0.54	1.37
77	0.78	0.95	0.22	1.17	0.42	0.80	0.58	1.38
78	0.73	0.93	0.27	1.20	0.38	0.77	0.62	1.39
79	0.69	0.91	0.31	1.22	0.34	0.72	0.66	1.38
80	0.64	0.88	0.36	1.24	0.30	0.68	0.70	1.38
81	0.59	0.85	0.41	1.26	0.27	0.63	0.73	1.36
82	0.54	0.81	0.46	1.27	0.24	0.59	0.76	1.35
83	0.48	0.78	0.52	1.30	0.21	0.55	0.79	1.34
84	0.43	0.73	0.57	1.30	0.19	0.51	0.81	1.32
85	0.38	0.68	0.62	1.30	0.16	0.46	0.84	1.30
86	0.34	0.64	0.66	1.30	0.14	0.43	0.86	1.29
87	0.29	0.58	0.71	1.29	0.12	0.39	0.88	1.27
88	0.25	0.53	0.75	1.28	0.11	0.35	0.89	1.24
89	0.21	0.48	0.79	1.27	0.09	0.32	0.91	1.23
90	0.18	0.43	0.82	1.25	0.07	0.29	0.93	1.22
91	0.15	0.38	0.85	1.23	0.07	0.26	0.93	1.19
92	0.13	0.34	0.87	1.21	0.05	0.24	0.95	1.19
93	0.11	0.30	0.89	1.19	0.05	0.21	0.95	1.16
94	0.09	0.26	0.91	1.17	0.04	0.18	0.96	1.14
95	0.07	0.23	0.93	1.16	0.03	0.16	0.97	1.13
96	0.06	0.20	0.94	1.14	0.03	0.14	0.97	1.11
97	0.05	0.16	0.95	1.11	0.02	0.12	0.98	1.10
98	0.04	0.14	0.96	1.10	0.02	0.10	0.98	1.08
99	0.03	0.12	0.97	1.09	0.02	0.10	0.98	1.08
100	0.03	0.10	0.97	1.07	0.02	0.09	0.98	1.07



最適なカットオフ値は相対累積度分布を利用する方法で計算し、赤い色で示した。

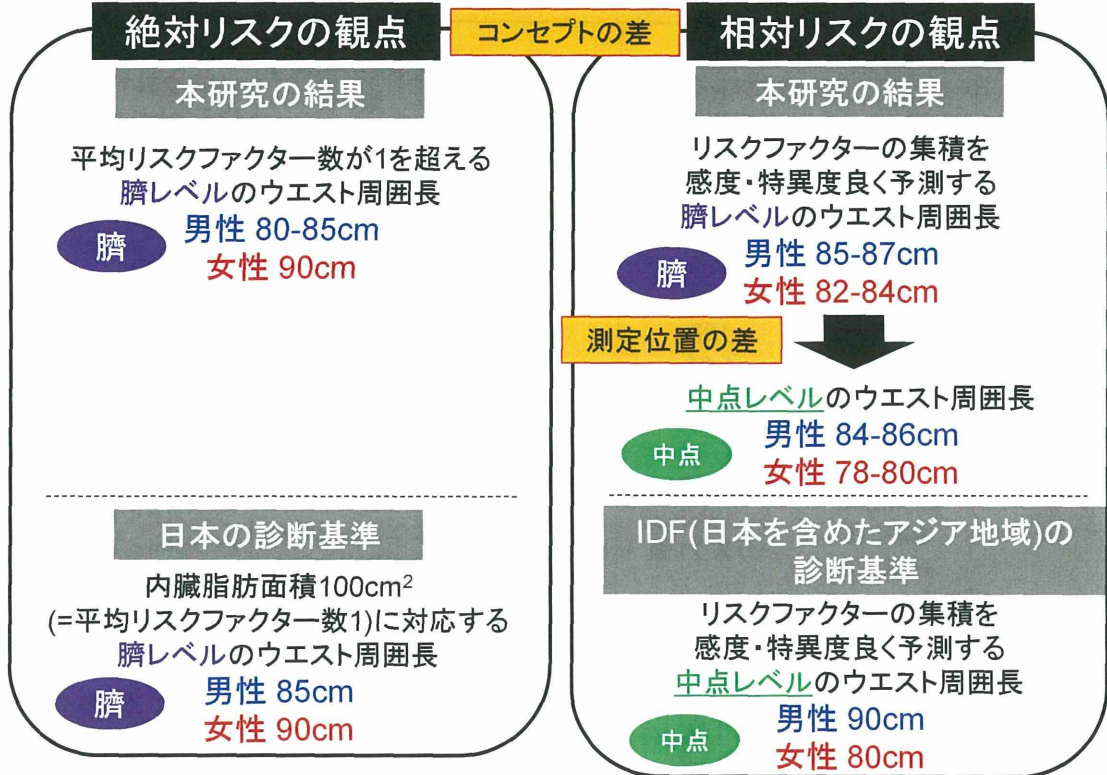
コメント:ROC曲線分析により、MSのリスクファクター2個以上の集積を予測するウエスト周囲長の最適値は、男は85cm前後、女は79cm前後と算出された。

【表2】保健指導レベル別にみた全循環器疾患の年齢調整ハザード比
 (ウエスト周囲長と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)

	情報提供レベル				動機づけ 支援レベル	積極的 支援レベル
	対照群					
男性	ウエスト<85cmかつBMI<25+リスク0	ウエスト<85cmかつBMI<25+リスク1個	ウエスト<85cmかつBMI<25+リスク2個以上	ウエスト≥85cm+リスク数0 or ウエスト<85cmかつBMI≥25+リスク数0	ウエスト≥85cm+リスク数1 or ウエスト<85cmかつBMI≥25+リスク数1-2	ウエスト≥85cm+リスク数2以上 or ウエスト<85cmかつBMI≥25+リスク数3以上
人数	2,113	2,857	2,022	716	2,267	3,326
平均BMI	21.2	21.5	22.0	25.1	25.5	26.1
平均ウエスト	75.7	77.3	78.8	88.0	89.5	90.9
発症数	53	152	112	18	138	176
ハザード比	1.00	1.91 (1.31-2.79)	2.22 (1.52-3.24)	1.14 (0.61-2.13)	1.97 (1.36-2.85)	3.17 (2.18-4.61)
女性	ウエスト<90cmかつBMI<25+リスク0	ウエスト<90cmかつBMI<25+リスク1個	ウエスト<90cmかつBMI<25+リスク2個以上	ウエスト≥90cm+リスク数0 or ウエスト<90cmかつBMI≥25+リスク数0	ウエスト≥90cm+リスク数1 or ウエスト<90cmかつBMI≥25+リスク数1-2	ウエスト≥90cm+リスク数2以上 or ウエスト<90cmかつBMI≥25+リスク数3以上
人数	5,062	4,246	2,013	957	2,953	828
平均BMI	21.2	21.8	22.2	26.4	26.9	27.9
平均ウエスト	73.9	76.3	78.1	87.5	89.3	94.6
発症数	61	174	111	11	159	30
ハザード比	1.00	2.12 (1.58-3.86)	3.54 (1.84-3.49)	0.82 (0.43-1.56)	2.32 (1.71-3.14)	2.83 (1.83-4.38)

【図5】 ウエスト周囲長の基準値に関する本研究結果のまとめ

ウエスト周囲長の基準値に関するまとめ



F. 研究発表

1. 英文論文発表

1. Fujita H, Uchimura Y, Waki K, Omae K, Takeuchi I, Ohe K: A Smartphone-based Medication Self-management System with Realtime Medication Monitoring. Stud. Health Technol. Inform.192:1077, 2013
2. Kadowaki T, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Iwabu M : Adiponectin and its receptors: Implications for obesity-associated diseases and longevity. Lancet Diabetes Endocrinol. 2:8-9, 2014
3. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, Honma T, Hamagami K, Matsuda K, Yamaguchi M, Tanabe H, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Ogata H, Tokuyama K, Ueki K, Nagano T, Tanaka A, Yokoyama S, Kadowaki T: Small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. Nature 503(7477):493-9, 2013
4. Yamada T, Hara K, Umematsu H, Kadowaki T: Male pattern baldness and its association with coronary heart disease: a meta-analysis. BMJ Open. 2013;3 doi:pii: e002537. 10.1136/bmjopen-2012-002537. Print 2013
5. Yamada T, Hara K, Kadowaki T: Chewing betel quid and the risk of metabolic disease, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. PLoS One 8:e70679, 2013
6. Yamauchi T, Kadowaki T: Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. Cell Metab. 17:185-196, 2013

* 和文論文は別紙 4 に掲載

2. 国際学会・シンポジウム発表

CSH (Cold Spring Harbor) Asia Meeting (Suzhou, China, 2013.5)

- Takashi Kadowaki: (Invited lecture) The role of adiponectin and adiponectin receptor in obesity-associated diseases

40th IMSUT Founding Commemorative Symposium (IMSUT, Tokyo, Japan, 2013.5)

「Dysregulation of signal transduction systems underlying intractable disorders」

- Takashi Kadowaki: (Invited lecture) Role of adiponectin receptors in type 2 diabetes and metabolic syndrome

8th Asia Pacific conference on Clinical Nutrition (Chiba, Japan, 2013.6)

- Takashi Kadowaki : (Plenary lecture) Diet Therapy in Diabetes

73th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (Chicago, USA, 2013.6)

- Masato Iwabu, Toshimasa Yamauchi, Miki O. Iwabu, Takashi Kadowaki: Identification of Novel Intracellular Signal Transduction Pathways Activated by Adiponectin/AdipoRs and Development of Exercise-Mimetics
- Toshimasa Yamauchi, Miki O. Iwabu, Masato Iwabu, Takashi Kadowaki: AdipoRs Actions not only in Metabolic Organs but also in Hematopoietic Cells Protect from Nutrient Stress-Induced Insulin Resistance via Reducing Lipotoxicity and Inflammation

1st Annual Helmholtz-Nature Medicine Diabetes Conference (Munich, Germany, 2013.9)

- Takashi Kadowaki: (Invited lecture) Roles of adiponectin receptors in regulation of nutrient disposal and promising drug target for obesity-linked disease

Boston Joslin International Symposium on Diabetes 2013 (Boston, USA, 2013.10) the section on "Adipose Biology"

- Takashi Kadowaki: (Invited lecture) The role of adiponectin receptor in insulin resistance and type 2 diabetes

World Diabetes Congress 2013 (Melbourne, Australia, 2013.12)

- Takashi Kadowaki: (Invited lecture) Adiponectin in the development of type 2 diabetes.

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

研究成果の刊行に関する一覧表

和文雑誌・著書

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高本偉碩, 磯博康, 門脇孝	わが国のcommon diseaseに対する大規模コホート研究の現状と課題 わが国におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンスについて	日本整形外科学会雑誌	87(1)	3-9	2013
笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝	糖尿病入門 日本人の大規模臨床試験	DIABETES UPDATE	2(1)	26-31	2013
高本偉碩, 門脇孝	糖尿病治療薬	治療薬ハンドブック2013		594-632	2013
高本偉碩, 門脇孝	糖尿病の診断と予防	健康保険	2013年1月号	24-31	2013
高本偉碩	わが国の平均寿命と健康寿命	内分泌・糖尿病・代謝内科	36(4)	342-350	2013
羽田裕亮, 山内敏正, 門脇孝	メタボリックシンドロームとテストステロン	臨床泌尿器科	67(3)	249-258	2013
山内敏正, 門脇孝	アディポサイトカイン	最新医学	68(1)	28-34	2013
山内敏正, 門脇孝	肥満症発症にかかわるアディポサイトカインの役割	日本臨牀	71(2)	251-256	2013
山内敏正, 門脇孝	糖尿病の病態と合併症のクロストーク アディポネクチンの大血管症における病態生理的意義	糖尿病合併症	27(1)	45-50	2013

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)
分担研究報告書

特定健診・保健指導における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に関する横断・縦断研究

分担研究者 島本和明 札幌医科大学学長

研究要旨

われわれは、昭和 52 年より現在まで北海道端野町・壮瞥町における住民健診を基盤として、循環器疾患を対象とした地域前向きコホート研究を継続している。このコホートでは毎年の健診による横断研究も行っており、今回は左室拡張能と脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)に焦点を当てた解析を行った。その結果、拡張能障害を規定する因子は性別、年齢、BMI、収縮期血圧であること、BNP を規定する因子は年齢、アディポネクチン、尿中 8-OHdG、尿中アルブミンであることが明らかとなった。一般健診対象者の心血管イベントリスク層別化における BNP ならびにアディポネクチン測定の意義については、今後さらなる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

わが国では、メタボリックシンドロームの概念に基づき、平成 20 年度より特定健診・特定保健指導が開始され運用されている。特定健診・特定保健指導の運用をより効果的なものにするためには、心血管イベントのリスクに基づきメタボリックシンドロームの診断基準を最適化することが必要である。そこで、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として、腹囲径が測定されており、かつ心血管イベントにつ

いても把握されている、一定規模以上のわが国の代表的な地域・職域コホートが結集した多施設共同研究が策定され、研究班が組織された。

北海道端野町・壮瞥町の 2 地域では、我々の教室が昭和 52 年から現在まで長年にわたり循環器疾患を対象とした集団健康診断を継続中であり、「端野・壮瞥町研究」と題した前向きコホート研究が行われている。そのため、今回策定された多施設共同研究に適したコホート研究の一つとして参加することとなった。

我々は、このコホートにおいて前向き

追跡研究を行うと同時に、毎年の健診による横断研究も行っている。今回はその中で特に、心不全の予測因子やマーカーとして知られている、左室拡張能と脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)に焦点を当てて解析を行ったので報告する。

本邦におけるうっ血性心不全の発症は近年増加しており、特に左室駆出率の保たれている心不全(HFPEF)の増加が問題となっている。HFPEFは、左室区出率の低下した心不全(HFREF)と同様、予後は良好ではないことが報告されている。しかし、HFPEFに対する有用な治療法は現在までのところ明らかとなっていない。左室拡張能障害は、HFPEFの主な因子であるが、明らかな心血管疾患を有していない地域の一般住民において、左室拡張能障害を規定する因子の詳細は不明である。

心不全の血清マーカーとして、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は広く利用されている。最近のコホート研究により、BNPレベルは将来の心血管イベントを予測する因子であることが示されている。一方、明らかな心血管疾患を有していない対象において、BNPレベルを規定する因子について詳細は不明である。

そこで今回我々は、地域一般住民を対象とした疫学研究において、左室拡張機能障害とBNPレベルを規定する因子について、横断解析により明らかにすることを目的とした検討を行った。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

本研究は疫学研究であり、ヘルシンキ宣言の精神および文部科学省及び厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針(平成14年6月17日、平成19年8月16日改正)」、日本疫学会「疫学研究を実施するにあつての指針(平成14年10月25日)」に則っており、かつ札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行われている。さらに、研究の参加にあたっては文書を用いて説明し、書面で同意を表明した者のみを対象に研究を行った。

研究1

「左室拡張機能障害の規定因子の検討」

研究対象は、2008年夏に住民健診を受診した北海道壮瞥町女性住民と、2009年夏に住民健診を受診した壮瞥町男性住民である。早朝空腹時(午前6時から9時まで)に身体計測、内科診察、血圧測定、採血、採尿、心電図測定を含めた内科健診と引き続いての経胸壁心エコー検査を行った。経胸壁心エコーは、2008年に女性を、2009年に男性をそれぞれ対象として行ったため、2008年の女性受診者と2009年の男性受診者が解析対象となっている。全ての薬剤内服中の住民を除外し、男性43名、女性137名の合計180名を対象に解析を行った。血液と尿の検体を用いて、一般検血、血液生化学、尿生化学のほか、BNP、アディポネクチン、高感度CRP、尿中8-OHdGをそれぞれCLEIA法、

ELISA 法、LA/ネフェロメトリー法、ELISA 法で測定した。拡張能障害の指標として、組織ドプラ法で評価した僧帽弁輪部の拡張早期運動速度(e')を用いた。左室駆出率は全例、正常範囲内であったこと、解析対象者の僧帽弁血流速度波形 (TMF) では restrictive pattern や pseudonormal pattern が認められなかったこと、 E/e' の分布が概ね正常域 (< 8 cm/s) に集中しており、高値を示す対象がごく少数であったことから、今回の検討においては E/e' は使用しなかった。

研究 2

「血漿 BNP レベルに影響を及ぼす因子の検討」

研究対象は、2013 年夏に住民健診を受診した北海道壮瞥町住民 603 名である。研究 1 と同様、早朝空腹時に内科健診を行った。全ての薬剤内服中の住民を除外し、279 名(男性 114 名、女性 165 名、平均年齢 56.9 ± 15.3 歳)を対象に解析を行った。血液と尿の検体を用いて、一般採血、血液生化学、尿生化学のほか、血清シスタチン C、BNP、アディポネクチン、高分子量アディポネクチン、高感度 CRP、尿中 8-OHdG を測定した。

(統計学的解析)

統計解析は市販のパッケージソフトウェアである JMP 10.0.2 for Macintosh (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。全ての検討において、両

側 $p < 0.05$ を有意水準とした。重回帰分析では、交絡を排除した可及的多くの因子を投入し、重相関係数(R^2)と赤池情報量基準(AIC)をもとに、最適なモデルを求めた。

C. 研究結果

研究 1

対象は男性 43 名、女性 137 名の合計 180 名、平均年齢は 58.4 ± 13.5 歳であった。平均 BMI は $23.2 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ 、平均収縮期血圧は $134 \pm 22 \text{ mmHg}$ 、平均拡張期血圧は $78 \pm 12 \text{ mmHg}$ 、平均 BNP は $21.1 \pm 20 \text{ pg/ml}$ 、平均 e' は $9.5 \pm 3.0 \text{ cm/s}$ であった。平均 e' は年齢($r = -0.76$)、BMI ($r = -0.29$)、収縮期血圧 ($r = -0.42$)、拡張期血圧 ($r = -0.20$)、BNP ($r = -0.26$)、アディポネクチン ($r = -0.16$)、HOMA-IR ($r = -0.24$) と有意な負の相関を示し、eGFR ($r = 0.25$) と有意な正の相関を示した。重回帰分析において、平均 e' を目的変数としたところ、性別、年齢、BMI、収縮期血圧が独立した説明変数となっていた。American Society of Echocardiography, 2009 の基準に従い中隔 $e' < 8 \text{ cm/s}$ かつ側壁 $< 10 \text{ m/s}$ を拡張能障害と定義して、それを予測する値を receiver-operating characteristics curve (ROC) により解析したところ、年齢は 61 歳、BMI は 23.0 kg/m^2 、収縮期血圧は 130 mmHg がカットオフ値として採択された。

研究 2