

総合研究報告書

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 臨床研究支援部 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、研究代表者らは、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らかにした。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横断的、縦断的検討が必要であり、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、研究代表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、生活習慣要因から検討し、推定能力の高いものにし、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する。

分担研究者

中川徹

日立製作所 日立健康管理センタ
副センタ長

山本修一郎

日立製作所 日立健康管理センタ
主任医長

溝上哲也

国立国際医療研究センター
疫学予防研究部長

野田光彦

国立国際医療研究センター
糖尿病研究部長

高橋義彦

岩手医科大学
糖尿病・代謝内科学分野
特任講師

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
生涯健康研究部
特命上席主任研究官

A. 研究目的

研究代表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、生活習慣要因から検討し、推定能力の高いものにする。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っ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年度までのCT受診者(少なくとも1回以上の検査)12628人を対象として解析を行った。なお、人間ドック受診者における男女比は6:1であった。心電図も測定した。

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。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. 既存データ(平成16年度～平成24年度)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) 心電図データのミ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、調査票および欠勤時の診断書より把握した。

3. 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式を身体計測値、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。さらに心血管疾患イベントをエンドポイントとした縦断解析を行い、作成した評価モデル式の妥当性を確認した。

(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、個人情報保護の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) 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

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。2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について検討を行った。

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、ウエスト周囲長は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、ウエスト周囲長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それらに比し、若干弱かった。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、ウエスト周囲長の変化とは独立に関係していた。

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を明らかにした。

(DiabetesCare2012;35(5):1139-43.

日本肥満学会、京都 2012年発表)

2) 内臓脂肪面積の変化がメタボリックシンドロームの各要因の発症に及ぼす影響

2004年度、2007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、 $\pm 10 \text{ cm}^2$ 以内の群を基準とした。中性脂肪高値 HDL コレステロール低値 血圧高値 糖代謝異常、およびメタボリックシンドローム（-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。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。

、でも同様の結果が得られた。は -50 cm^2 以下の群でオッズ比が有意に下がり、 30 cm^2 以上の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。(Matsushita Y, et al. Obesity 2013; 21(10):2126-9.)

3) アディポネクチン・内臓脂肪面積がメタボリックシンドロームのリスク重積に及ぼす影響

男性6221名、女性775名、合計6996名を対象とし、アディポネクチン、内臓脂肪面積別にそれぞれ4分位、16群に群分けし、アディポネクチン最高値・内臓脂肪面積最低値群を基準(1.0)とした時のメタボリックシンドロームのリスク重積の調整オッズ比を求めた。アディポネクチン最低値・内臓脂肪面積最高値群が最も高いオッズ比(95%信頼区間)であった(男性:12.7(9.7-16.6)、女性:13.5(6.0-30.2))。さらに、内臓脂肪面積とアディポネクチンは、独立してメタボリックシンドロームに影響を及ぼしていることが明らかになった。

(Matsushita Y, et al. Obesity 2014; 22(1):287-91.)

4) ウエスト周囲長と体格組成との関係

ウエスト周囲長、BMIは、内臓脂肪面積の簡易指標として用いられているが、性、年齢別の内臓脂肪面積とウエスト周囲長、BMIとの関連はいまだ明らかにされていない。そこでわれわれは、ウエスト周囲長の意味を明らかにするため、CT画像より算出した内臓脂肪、皮下脂肪、筋肉、筋肉内脂肪、骨、内臓面積とウエスト周囲長の関連を検討した。

2004~2009年度に日立健康管理センタにおいて腹部CT検査を受検した20歳から76歳の男性9874名、女性1696名を対象とした。身長、体重の測定からBMIを算出し、ウエスト周囲長、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積はCT検査から計測した。CT画像から筋肉、筋肉内脂肪、骨、内臓領域を分離する技術はこれまでなかったが、私共は、新しく解析ソフトを開発し、これらの面積を算出した。

解析は、性、年齢別(~39、40-49、50-59、60-69、70歳~)に分け、内臓脂肪面積と他の体格指数(皮下脂肪面積、ウエスト周囲長、BMI)の相関係数、皮下脂肪面積と他の体格指数(ウエスト周囲長、BMI)の相関係数を求めた。回帰分析により、ウエスト周囲長と内臓脂肪面積および内臓脂肪面積と皮下脂肪面積の和との関係を表す回帰係数と切片を求めた。

男女ともに内臓脂肪面積は年齢が高くなるにしたがって増加するが、ウエスト周囲長は、女性は年齢ともに増加するが、興味

深いことに、男性は年齢とともに減少していた ($P < 0.001$)。内臓脂肪面積とウエスト周囲長の関係が男女で異なることが明らかになった。その原因を解明するため、さらに体格構成につき、男女合計 11570 名からランダムで各年齢層別に抽出した約 1500 名を対象とし、詳細に検討を行った。内臓脂肪面積と皮下脂肪面積の和は、ウエスト周囲長の年齢別の動きと似ていることが明らかになった (相関係数: 男性 0.901、女性 0.945)。このことより、ウエスト周囲長は、内臓脂肪面積ではなく、内臓脂肪と皮下脂肪面積の和を反映していることが示唆され、さらに男女で比較すると、男性は筋肉量が多いという特徴が認められた ($P < 0.001$)。同じ内臓脂肪面積に相当するウエスト周囲長は、年齢の高いグループは年齢の低いグループに比べ、低くなっていた。

年齢層が高くなるに従って、内臓脂肪面積は男女ともに大きくなる傾向が認められた。しかしながら、ウエスト周囲長は内臓脂肪面積ではなく内臓脂肪面積と皮下脂肪面積の和を表していることが明らかになった。現在は、メタボリックシンドロームの診断基準では、全年齢で同じウエスト周囲長のカットオフを用いているが、若い世代ではメタボリックシンドロームの人を見落とす可能性があることが明らかになった。各年齢層に適したウエスト周囲長のカットオフを設定する必要があると考えられる。

5) 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の作成と妥当性の検討

既存の肥満指標 (内臓脂肪面積、ウエスト周囲長、BMI) と我々が作成した新しい体格指標 (BSI; Body Shape Index) を用い、どの体格指標が心筋梗塞および心電図異常を予測する能力が最も高いかを 10811 人を対象として ROC 曲線を描き、検討した。ROC 曲線の曲線下面積を比較したところ、男女とも BSI が最も大きかった。男性では、BSI は内臓脂肪面積、ウエスト周囲長、BMI よりも有意に ROC の曲線下面積が大きくなっており、女性では、BSI は内臓脂肪面積とほぼ同等で、ウエスト周囲長、BMI よりは有意に大きかった。

さらに BSI を用い、虚血性心疾患の発症のハザード比を求めた (追跡期間: 8 年)。女性は発症数が低かったため、解析できず、男性のみ (2632 名) 解析を行った。BSI で 2 分位に分け、BSI が低いグループを基準としたハザード比は、1.3 であった。

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。内臓脂肪面積の 3 年間の増加量を 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リスク重積の解消につながる可能性が示唆された。

ウエスト周囲長の年代別の変化は、内臓脂肪面積の年代別変化を特に男性においては正確に反映していないことが明らかになった。メタボリックシンドローム診断のためのウエストカットオフは、年齢別に定める必要があることが示唆された。

また、脂肪細胞から放出されるホルモン (アディポネクチン) は、内臓脂肪面積とは独立してメタボリックシンドロームに影響

響を及ぼしていることが明らかとなった。

CTで測定した内臓脂肪面積に比べて男性ではより鋭敏に、女性では同等に心筋梗塞と心電図異常を検出でき、なおかつ効果的、経済的で簡便に測れる評価モデル式の作成に成功した。虚血性心疾患発症をエンドポイントとした縦断解析では、男性ではBSIが高くなるとオッズ比の上昇がみられ、妥当性が認められた。

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、研究代表者らが開発した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(BSI)が循環器疾患発症を予測できるかどうかについて、さらに追跡期間を延ばし、発症率の低い女性についても検討する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwata M, Matsushita Y, Fukuda K, Wakura T, Okabe K, Koshimizu Y, Fukushima Y, Kobashi C, Yamazaki Y, Honoki H, Suzuki H, Tobe K. Secretory units of islets in transplantation index (SUIT) is a useful predictor of insulin requirement in Japanese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Investigation*. 2014 (in press).
- 2) Matsushita Y, Nakagawa T, Shinohara M, Yamamoto S, Takahashi Y, Mizoue T, Yokoyama T, Noda M. How can waist

circumference predict the body composition? *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014; 6: 11.

- 3) Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Kato T, Ouchi T, Kikuchi N, Takahashi Y, Yokoyama T, Mizoue T, Noda M. Adiponectin and visceral fat associate with cardiovascular risk factors. *Obesity*. 2014; 22: 287-291.
- 4) Okumura A, Unoki-Kubota H, Matsushita Y, Shiga T, Moriyoshi Y, Yamagoe S, Kaburagi Y. Increased serum leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2) levels in obesity and fatty liver. *Biosci Trends*. 2013; 7: 276-283.
- 5) Okazawa T, Iwata M, Matsushita Y, Kamura Y, Kato H, Okazawa S, Kigawa M, Tobe K. Aging attenuates the association of central obesity with the accumulation of metabolic risk factors when assessed using the waist circumference measured at the umbilical level (the Japanese standard method). *Nutr Diabetes*. 2013; 3: e96.
- 6) Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Mizoue T, Noda M. Effect of longitudinal changes in visceral fat area on incidence of metabolic risk factors: the Hitachi Health Study. *Obesity*. 2013; 21: 2126-2129.
- 7) Yi S, Nakagawa T, Yamamoto S, Mizoue T, Takahashi Y, Noda M, Matsushita Y. Short sleep duration in

- association with CT-scanned abdominal fat areas: the Hitachi Health Study. *International Journal of Obesity*.2013;37:129-134.
- 8) Akter S, Nanri A, Yi S, Pham NM, Kurotani K, Kimura Y, Matsushita Y, Mizoue T. Dietary patterns and C-peptide concentrations in a Japanese working population. *Nutrition*. 2012;28:e29-35
- 9) Yi S, Nanri A, Matsushita Y, Kasai H, Kawai K, Mizoue T. Depressive symptoms and oxidative DNA damage in Japanese municipal employees. *Psychiatry Res*.2012;200: 318-322.
- 10) Nanri A, Tomita K, Matsushita Y, Ichikawa F, Yamamoto M, Nagafuchi Y, Kakumoto Y, Mizoue T. Effect of six months lifestyle intervention in Japanese men with metabolic syndrome: randomized controlled trial. *J Occup Health*.2012;54:215-222
- 11) Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Mizoue T, Noda M. Effect of Longitudinal Changes in Visceral Fat Area and Other Anthropometric Indices to the Changes in Metabolic Risk Factors in Japanese Men: The Hitachi Health Study. *Diabetes Care*.2012; 35:1139-1143
- 12) Poudel-Tandukar K, Sato M, Ejima Y, Nanri A, Matsushita Y, Imaizumi K, Mizoue T. Relationship of serum fatty acid composition and desaturase activity to C-reactive protein in Japanese men and women. *Atherosclerosis*.2012;220: 520-524.
- 13) Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Mizoue T, Noda M. Visceral fat area cutoff for the detection of multiple risk factors of metabolic syndrome in Japanese: The Hitachi Health Study. *Obesity*. 2012; 20: 1744-1749.
- 14) Yi S, Nanri A, Poudel-Tandukar K, Nonaka D, Matsushita Y, Horii A, Mizoue T. Association between serum ferritin concentrations and depressive symptoms in Japanese municipal employees. *Psychiatry Res*.2011; 189:368-372.
- 15) Kimura Y, Nanri A, Matsushita Y, Sasaki S, Mizoue T. Eating behavior in relation to prevalence of overweight among Japanese men. *Asia Pac j Clin Nutr*.2011;20:29-34.
- 16) Kimura Y, Matsushita Y, Nanri A, Mizoue T. Metabolic syndrome and depressive symptoms among Japanese men and women. *Environmental Health and Preventive Medicine*.2011;16:363-368.
- 17) Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Noda M, Mizoue T. Associations of smoking cessation with visceral fat area and prevalence of metabolic syndrome in men: the Hitachi Health Study. *Obesity*. 2011;19:647-651

2.招待講演

- 1) 肥満症の成因と疫学 成因のコントロールによる効果的な予防
食習慣・食環境. 松下由実.
(日本肥満学会、東京 2013年)

3.学会発表 国際学会

- 1) Effect of longitudinal changes in visceral fat area on incidence of metabolic risk factors.
Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Mizoue T, Noda M.
(APDO symposium, Tokyo 2013)
- 2) Visceral Fat Area Cutoff for the Detection of Multiple Risk Factors of Metabolic Syndrome in Japanese:TheHitachi Health Study.
Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Mizoue T, Noda M.
(International Congress of Dietetics, Sydney 2012)
- 3) The Cutoff Levels of Waist Circumference for Predicting the presence of the Clustering of Metabolic Risk Factors in some Asian Populations
Matsushita Y, Kishimoto M, Noda M, T.S. Pham, N.Q. Nruyen, D.L. Do, L.V. Nguyen, Z. Zeng, A.R. Wickremasinghe, M Naruse, N Kato, Kajio H.
(World Diabetes Congress, Dubai 2011)

国内学会

- 1) アディポネクチンおよび内臓脂肪と心臓

管リスクファクターの関連

- 松下 由実, 中川 徹, 山本 修一郎, 高橋 義彦, 横山 徹爾, 野田 光彦
(日本肥満学会、東京 2013年)
- 2) LECT2は肥満と脂肪肝の予測因子となりうるか
奥村 彰規, 久保田 浩之, 松下 由実, 志賀 智子, 森吉 百合子, 鍋木 康志
(日本肥満学会、東京 2013年)
- 3) 2型糖尿病患者における内因性インスリン分泌の指標による治療選択と将来の治療効果予測への有効性
福田 一仁, 岩田 実, 和倉 健朗, 松下 由実, 岡部 圭介, 小清水 由紀子, 石木 学, 薄井 勲, 戸邊 一之
(日本糖尿病学会、熊本 2013年)
- 4) Leukocyte cell-derived chemotaxin 2は新規の肥満関連因子である
奥村 彰規, 久保田 浩之, 松下 由実, 志賀 智子, 森吉 百合子, 鍋木 康志
(日本糖尿病学会、熊本 2013年)
- 5) 腹部肥満とメタボリック症候群の危険因子との関連における加齢の影響
岡澤 光代, 岩田 実, 加村 裕, 戸邊 一之, 加藤 弘巳, 松下 由実
(日本糖尿病学会、熊本 2013年)
- 6) 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.
松下由実、中川徹、山本修一郎、高橋義彦、横山徹爾、野田光彦
(日本肥満学会、京都 2012年)
- 7) 血中アディポネクチン値及び空腹時インスリン値を利用した、糖尿病発症予測 日立健康研究から

山本修一郎, 松下由実, 中川徹, 林剛司, 溝上哲也
(日本肥満学会、京都 2012年)

3. その他
なし

8) 肺気腫に対するアディポネクチンの防御作用

中田博文, 松下由実, 草野涼, 山本修一郎, 中川徹, 林剛司
(日本肥満学会、京都 2012年)

9) 心血管リスク因子保有数が急激に上昇する腹囲の性別・年齢別の検討

岡澤 光代, 加村 裕, 岩田 実, 戸邊 一之, 加藤 弘巳, 松下 由実
(日本肥満学会、京都 2012年)

10) インターネットを介した減量支援の実施状況

中川徹, 起由美, 色川正貴, 松下由実
(日本糖尿病学会、神奈川 2012年)

11) はらすまダイエットプログラム参加者の心理的变化の検討

大川未央, 中川徹, 久保田純, 松下由実
(日本糖尿病学会、神奈川 2012年)

12) 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

松下由実、中川徹、山本修一郎、高橋義彦、横山徹爾、溝上哲也、野田光彦
(日本栄養改善学会、広島 2011年)

G. 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