

2014/2011A

## 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

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

#### 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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 門脇 孝

平成27(2015)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. 地域住民の糖尿病性網膜症頻度をもとに検討した糖尿病診断における血糖関連指標のカットオフ値：久山町研究 清原 裕 .....	19
3. 血漿アルドステロン／レニン比 (ARR) 低値は全死亡の危険因子 大門 真 .....	27
4. ウエスト周囲長またはアディポネクチンを基準としたメタボリックシンドロームの経年的検討 伊藤 千賀子 .....	39
5. 空腹時・非空腹時の中性脂肪濃度と虚血性循環器疾患の発症リスクとの関連 The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)- 磯 博康 .....	42
6. 都市部地域住民における腹囲の変化と 2 型糖尿病発症の関連：吹田研究 宮本 恵宏 .....	54

7. 古典的危険因子とその集積と CAVI (Cardio Ankle Vascular Index) の関連についての縦断研究：健診受診者 8000 人の 5 年間の追跡調査から 岡村 智教 .....	61
8. 大阪府八尾市南高安地区地域コホート研究 木山 昌彦 .....	77
9. 沖縄豊見城コホート研究：動脈硬化性疾患リスクファクターの地域差に関する検討 島袋 充生 .....	84
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 .....	91
11. 高度肥満症患者の減量治療の実態と代謝合併症改善効果に関する検討 横手 幸太郎 .....	95
12. 富山職域コホート研究 中川 秀昭 .....	101
13. 愛媛県大洲地区コホート研究 斉藤 功 .....	106
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 .....	118
15. 毎週の経時的なデュアル生体インピーダンス解析により検出されるカロリー制限時の内臓脂肪面積の変化の早期把握 中尾 一和 .....	123

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。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おり、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。

今年度は縦断研究において、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、メタボリックシンドローム群の全循環器疾患イベント発症の年齢調整ハザード比とPAFについて検討するとともに、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。また、新たに2010年前後にベースラインを設定した集団(男性20,591人、女性17,901人)については、男性3,016人、女性4,247人に関して心血管疾患発症・死亡の追跡調査が可能であり、保健指導レベル別にみた心血管疾患発症と全死亡のリスクに関して検討した。

### 【研究結果と考察】

先行研究での集団を対象とした縦断研究では、わが国の診断基準に従ってメタボリックシンドロームを診断した場合、メタボリックシンドローム群の非メタボリックシンドローム群に対する心血管イベントのハザード比は、男性1.66、女性1.54であった。仮にウエスト周囲長の基準値を80～90cmの間で変化させても、常にメタボリックシンドローム群で有意にハザード比は高く、概ね1.5～1.7程度で大きな変化はないことが示された。海外の診断基準に準拠して、仮にウエスト周囲長

の基準を必須としない場合の、メタボリックシンドローム群の非メタボリックシンドローム群に対する心血管イベントのハザード比を検討すると、ハザード比に大きな変化はなかったものの、PAFは上昇していた。また、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、コントロール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。

さらに、2010 年前後にベースラインを設定した集団を対象とした縦断研究では、保健指導レベル別にみた心血管疾患発症・死亡のリスクに関して検討したところ、女性では、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と比較して、動機づけ支援レベル群・積極的支援レベル群で全循環器疾患発症＋死亡のハザード比の上昇傾向が認められたが、全循環器疾患発症＋死亡数が少ないため（男性 75 名，女性 48 名），統計学的には有意ではなかった。今後とも各コホートで継続的な追跡調査を実施し、解析可能対象者数が増加した段階で、改めて統合的な解析を行う機会が得られることが期待される。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名 (平成26年4月)

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 特任教授)

伊藤 千賀子 (グランド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)

木山 昌彦 (大阪がん循環器病予防センター 循環器病予防健診部 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 糖尿病研究連携部 部長)

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。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ことを試みた。

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-choI・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・死亡である。また, 横断研究ならびに縦断研究の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した。

今年度は縦断研究において, 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, メタボリックシンドローム群の全循環器疾患イベント発症の年齢調整ハザード比と PAF について検討するとともに, 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。また, 新たに 2010 年前後にベースラインを設定した集団(男性 20,591 人, 女性 17,901 人)については, 男性 3,016 人, 女性 4,247 人に関して心血管疾患発症・死亡の追跡調査が可能であり, 保健指導レベル別にみた心血管疾患発症と全死亡のリスクに関して検討した。

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いっ  
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

### (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 人であり, 先行研究での解析時と比較して, 追加発症数は男性 84 人, 女性 88 人であった。

先行研究での集団を対象とした縦断研究では, わが国の診断基準に従ってメタボリックシンドロ

ームを診断した場合、メタボリックシンドローム群の非メタボリックシンドローム群に対する心血管イベントのハザード比は、男性 1.66、女性 1.54 であった(表 1)。仮にウエスト周囲長の基準値を 80~90cm の間で変化させても、常にメタボリックシンドローム群で有意にハザード比は高く、概ね 1.5~1.7 程度で大きな変化はないことが示された(表 1)。海外の診断基準に準拠して、仮にウエスト周囲長の基準を必須としない場合、メタボリックシンドローム群の非メタボリックシンドローム群に対する心血管イベントのハザード比を検討すると、ハザード比に大きな変化はないが、PAF が上昇していた(表 2)。さらにウエスト周囲長(臍レベル)の基準値を IDF 基準に準じて、男性 90cm、女性 80cm とした場合でも同様の結果を得た(表 3)。なお、女性の場合、臍レベルでのウエスト周囲長 80cm は、中点レベルではおよそ 75cm に相当することに留意する必要がある。

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、コントロール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 4・表 5)。

#### (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]

2010 年前後にベースラインを設定した集団を対象とした縦断研究では、男性 3,016 人、女性 4,247 人に関して心血管疾患発症・死亡の追跡調査が可能であり、保健指導レベル別にみた心血管疾患発症・死亡のリスクに関して検討したと。女性では、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と比較して、動機づけ支援レベル群・積極的支援レベル群で全循環器

疾患発症+死亡のハザード比の上昇傾向が認められたが、全循環器疾患発症+死亡数が少ないため(男性 75 名、女性 48 名)、統計学的には有意ではなかった(表 6)。今後とも各コホートで継続的な追跡調査を実施し、解析可能対象者数が増加した段階で、改めて統合的な解析を行う機会が得られることが期待される。

#### D.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長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,横断研究ならびに縦断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,予防医学的見地から検討すべきものである。

そして、本研究の成果によって、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】メタボリックシンドローム群の全循環器疾患イベント発症の年齢調整ハザード比と PAF  
わが国の診断基準におけるウエスト周囲長（臍）の基準値を 80/85/90cm とした場合

	男性		女性	
	非メタボリックシンドローム群	メタボリックシンドローム群	非メタボリックシンドローム群	メタボリックシンドローム群
ウエスト80cm				
人数	9,664	3,637	13,890	2,169
発症数	401	248	401	145
ハザード比	1.0	1.61 (1.37-1.88)	1.0	1.63 (1.34-1.97)
PAF,%		14.5 (7.3-21.1)		10.3 (2.8-17.1)
ウエスト85cm				
人数	10,603	2,698	14,471	1,588
発症数	457	192	435	111
ハザード比	1.0	1.66 (1.40-1.97)	1.0	1.64 (1.33-2.02)
PAF,%		11.8 (4.9-18.2)		7.9 (0.7-14.6)
ウエスト90cm				
人数	11,795	1,506	15,114	945
発症数	534	115	482	64
ハザード比	1.0	1.77 (1.45-2.16)	1.0	1.54 (1.18-2.00)
PAF,%		7.7 (1.0-14.0)		4.1 (-2.7, 10.5)

リスクファクターは①空腹時血糖値 $\geq 110$ mg/dlまたは非空腹時血糖値 $\geq 140$ mg/dlまたは薬物療法中；②TG $\geq 150$  mg/dlまたはHDL-C $< 40$ mg/dl；③血圧値 $\geq 130/85$ mmHgまたは降圧剤服薬者。

【表2】メタボリックシンドローム群の虚血性循環器疾患の年齢調整ハザード比と PAF 診断基準におけるウエスト周囲長（臍）の基準を必須としない場合の検討

	メタボリックシンドローム(ウエスト周囲必須)		メタボリックシンドローム(ウエスト周囲非必須)	
	なし	あり	なし	あり
<b>男性:ウエスト周囲長(臍)の基準85cm</b>				
人数	11,065	2,236	10,358	2,943
追跡人年	103,181	18,697	96,717	25,161
虚血性心疾患、発症数	142	57	132	67
ハザード比	1.00	2.17 (1.59, 2.95)	1.00	1.80 (1.34, 2.42)
PAF,%		15.4 (7.6, 22.6)		15.0 (6.1, 23.0)
脳梗塞、発症数	255	79	213	121
ハザード比	1.00	1.68 (1.30, 2.16)	1.00	1.97 (1.58, 2.47)
PAF,%		9.6 (4.0, 14.8)		17.8 (10.9, 24.2)
虚血性循環器疾患、発症数	395	135	342	187
ハザード比	1.00	1.85 (1.52, 2.25)	1.00	1.91 (1.60, 2.29)
PAF,%		11.7 (7.2, 16.0)		16.7 (11.4, 21.9)
<b>女性:ウエスト周囲長(臍)の基準90cm</b>				
人数	14,892	1,167	14,874	1,185
追跡人年	157,166	12,301	156,706	12,671
虚血性心疾患、発症数	104	17	101	20
ハザード比	1.00	1.52 (0.91, 2.54)	1.00	1.62 (1.00, 2.62)
PAF,%		4.8 (-1.4, 1.3)		6.3 (0.1, 13.4)
脳梗塞、発症数	232	42	225	49
ハザード比	1.00	1.73 (1.24, 2.40)	1.00	1.86 (1.36, 2.53)
PAF,%		6.4 (1.6, 11.1)		6.1 (1.8, 10.1)
虚血性循環器疾患、発症数	334	58	324	68
ハザード比	1.00	1.64 (1.24, 2.17)	1.00	1.76 (1.36, 2.29)
PAF,%		5.8 (1.8, 9.6)		7.5 (3.2, 11.6)

リスクファクターは①空腹時血糖値 $\geq 110$ mg/dlまたは非空腹時血糖値 $\geq 140$ mg/dlまたは薬物療法中；②TG $\geq 150$  mg/dlまたはHDL-C $< 40$ mg/dl；③血圧値 $\geq 130/85$ mmHgまたは降圧剤服薬者。

\*ウエスト周囲長（臍）の基準を必須としない場合の解析では、

①,②,③ならびに④ウエスト周囲長が基準値以上、のうち3つ以上のリスクを有する者とメタボリックシンドロームと定義した。

➡左右の比較で、メタボリックシンドロームと診断される者の増加分がいわゆる「痩せメタボ」に相当する。

【表3】メタボリックシンドローム群の虚血性循環器疾患の年齢調整ハザード比と PAF 診断基準におけるウエスト周囲長（臍）の基準を必須としない場合の検討  
 <ウエスト周囲長の基準値を IDF 基準に準じて、男性 90cm/女性 80cm とした場合>

	メタボリックシンドローム(ウエスト周囲必須)		メタボリックシンドローム(ウエスト周囲非必須)	
	なし	あり	なし	あり
<b>男性:ウエスト周囲長(臍)の基準90cm</b>				
人数	11,849	1,452	11,315	1,986
追跡人年	109,949	11,929	105,391	16,487
虚血性心疾患、発症数	165	34	146	53
ハザード比	1.00	1.85 (1.27, 2.67)	1.00	2.15 (1.57, 2.94)
PAF,%		7.9 (1.9, 13.5)		14.2 (6.8, 21.1)
脳梗塞、発症数	277	57	244	90
ハザード比	1.00	1.85 (1.39, 2.45)	1.00	2.12 (1.66, 2.69)
PAF,%		7.8 (2.7, 12.7)		14.2 (8.5, 19.6)
虚血性循環器疾患、発症数	438	91	386	143
ハザード比	1.00	1.86 (1.48, 2.33)	1.00	2.15 (1.77, 2.60)
PAF,%		7.9 (4.3, 11.4)		14.4 (9.9, 18.8)
<b>女性:ウエスト周囲長(臍)の基準80cm</b>				
人数	13,820	2,239	13,784	2,275
追跡人年	145,243	24,224	145,047	24,421
虚血性心疾患、発症数	85	36	83	38
ハザード比	1.00	1.83 (1.24, 2.71)	1.00	1.87 (1.27, 2.76)
PAF,%		13.5 (2.8, 23.0)		14.6 (3.6, 24.3)
脳梗塞、発症数	191	83	190	84
ハザード比	1.00	1.93 (1.49, 2.49)	1.00	1.86 (1.44, 2.41)
PAF,%		14.6 (7.7, 21.0)		14.2 (7.1, 20.7)
虚血性循環器疾患、発症数	275	117	271	121
ハザード比	1.00	1.87 (1.50, 2.32)	1.00	1.86 (1.50, 2.31)
PAF,%		13.9 (8.1, 19.3)		14.3 (8.1, 20.0)

リスクファクターは①空腹時血糖値 $\geq 110\text{mg/dl}$ または非空腹時血糖値 $\geq 140\text{mg/dl}$ または薬物療法中；②TG $\geq 150\text{mg/dl}$ またはHDL-C $< 40\text{mg/dl}$ ；③血圧値 $\geq 130/85\text{mmHg}$ または降圧剤服薬者。

\*ウエスト周囲長（臍）の基準を必須としない場合の解析では、

①,②,③ならびに④ウエスト周囲長が基準値以上、のうち3つ以上のリスクを有する者とメタボリックシンドロームと定義した。

⇒左右の比較で、メタボリックシンドロームと診断される者の増加分がいわゆる「痩せメタボ」に相当する。

\*女性の場合、ウエスト周囲長（臍レベル）80cmは、海外で主たる測定位置となっている中点レベルではおよそ75cmに相当することに留意する必要がある。

縦断研究：先行研究での集団（発症数を追加して解析）

【表4】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  
対照群を「ウエスト周囲長（臍）・BMIがともに基準値未満の者」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
	ウエスト周囲長・BMIがともに 基準値未満(対照群)	対照群以外		
<b>男性</b>				
人数	6,992	716	2,189	3,404
全循環器疾患、発症数	317	18	97	217
ハザード比	1.00	0.67 (0.41-1.07)	1.01 (0.80-1.26)	1.61 (1.35-1.91)
PAF,%		-	0.1 (-3.4, 3.6)	12.7 (5.6-19.2)
<b>女性</b>				
人数	11,321	957	2,477	1,304
全循環器疾患、発症数	346	11	103	86
ハザード比	1.00	0.45 (0.25-0.82)	1.07 (0.86-1.33)	1.65 (1.30-2.09)
PAF,%		-	1.2 (-3.1, 5.4)	6.2 (-1.0, 12.9)

ウエスト長（臍レベル）の基準値は男性85cm、女性90cmとした。

リスクファクターは①空腹時血糖値 $\geq 100$ mg/dlまたは非空腹時血糖値 $\geq 140$ mg/dlまたは薬物療法中；②TG $\geq 150$  mg/dlまたはHDL-C $< 40$ mg/dl；③血圧値 $\geq 130/85$ mmHgまたは降圧剤服薬者；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。

\*65-74歳の積極支援レベル群を動機づけレベル群にした。

縦断研究：先行研究での集団（発症数を追加して解析）

【表5】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  
 対照群を「ウエスト周囲長（臍）・BMIがともに基準値未満かつリスクファクター数0の者」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					
<b>男性</b>	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
虚血性心疾患、発症数	15	44	31	5	41	63
ハザード比	1.00	1.91 (1.06-3.44)	2.00 (1.07-3.71)	1.06 (0.39-2.91)	1.95 (1.07-3.56)	3.46 (1.97-6.10)
虚血性循環器疾患、発症数	43	122	81	17	118	148
ハザード比	1.00	1.75 (1.24-2.48)	1.69 (1.16-2.45)	1.27 (0.72-2.23)	1.70 (1.19-2.43)	3.07 (2.18-4.32)
全循環器疾患、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)
<b>女性</b>	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
虚血性心疾患、発症数	14	29	31	4	37	6
ハザード比	1.00	1.40 (0.73-2.67)	2.72 (1.43-5.18)	1.26 (0.42-3.84)	2.05 (1.09-3.85)	2.48 (0.95-6.45)
虚血性循環器疾患、発症数	41	121	83	6	118	23
ハザード比	1.00	2.05 (1.44-2.94)	2.59 (1.77-3.79)	0.66 (0.28-1.55)	2.33 (1.62-3.36)	3.30 (1.98-5.51)
全循環器疾患、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)

ウエスト長（臍レベル）の基準値は男性85cm、女性90cmとした。

リスクファクターは①空腹時血糖値 $\geq 100$ mg/dlまたは非空腹時血糖値 $\geq 140$ mg/dlまたは薬物療法中；②TG $\geq 150$  mg/dlまたはHDL-C $< 40$ mg/dl；③血圧値 $\geq 130/85$ mmHgまたは降圧剤服薬者；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。

\*65-74歳の積極支援レベル群を動機づけレベル群にした。

⇒「BMIもウエスト周囲長も基準値を満たさないが、他のリスクファクターが集積している」群でも、心血管イベントのハザード比が上昇していた。

【表 6】 保健指導レベル別にみた全循環器疾患・死亡の年齢調整ハザード比  
対照群を「ウエスト周囲長（臍）・BMI がともに基準値未満の者」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
	ウエスト周囲長・BMIがともに 基準値未満(対照群)	対照群以外		
<b>男性</b>				
人数	1,347	185	520	964
全循環器疾患発症数	23	0	8	21
ハザード比	1.00	-	0.94 (0.42, 2.11)	1.16 (0.64, 2.10)
PAF,%		-	-1.00 (-14.4, 10.9)	5.6 (-19.7, 25.5)
全循環器疾患+全死亡数	37	3	12	23
ハザード比	1.00	0.64 (0.20, 2.09)	0.90 (0.47, 1.73)	0.81 (0.49, 1.36)
PAF,%		-2.3 (-7.3, 2.5)	-1.8 (-13.1, 8.4)	-7.2 (-25.6, 8.5)
<b>女性</b>				
人数	3,025	174	526	522
全循環器疾患発症数	20	0	4	3
ハザード比	1.00	-	1.19 (0.41, 3.50)	0.79 (0.23, 2.69)
PAF,%		-	2.4 (-14.4, 16.7)	-3.0 (-18.2, 10.3)
全循環器疾患+全死亡数	31	1	7	9
ハザード比	1.00	0.67 (0.09, 4.92)	1.38 (0.61, 3.14)	1.52 (0.72, 3.21)
PAF,%		-1.0 (-5.4, 3.1)	4.0 (-8.0, 14.7)	6.4 (-7.4, 18.5)

ウエスト長（臍レベル）の基準値は男性85cm，女性90cmとした。

リスクファクターは①空腹時血糖値 $\geq 100$ mg/dlまたは非空腹時血糖値 $\geq 140$ mg/dlまたは薬物療法中；②TG $\geq 150$  mg/dlまたはHDL-C $< 40$ mg/dl；③血圧値 $\geq 130/85$ mmHgまたは降圧剤服薬者；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。

\*65-74歳の積極支援レベル群を動機づけレベル群にした。

## F.研究発表

### 1. 英文論文発表

1. Borel AL, Nazare JA, Smith J, Aschner P, Barter P, Van Gaal L, Eng Tan C, Wittchen HU, Matsuzawa Y, Kadowaki T, Ross R, Brulle-Wohlhueter C, Alm eras N, Haffner SM, Balkau B, Despr es JP for the INSPIRE ME IAA investigators: Visceral, subcutaneous abdominal adiposity and liver fat content distribution in normal glucose tolerance, impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Int. J. Obes.(Lond)* 39: 495-501, 2015
2. Hara K, Shojima N, Hosoe J, Kadowaki T: Genetic architecture of type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 452: 213-220, 2014
3. Hashimoto S, Kubota N, Sato H, Sasaki M, Takamoto I, Kubota T, Nakaya K, Noda M, Ueki K, Kadowaki T: Insulin Receptor Substrate-2 (Irs2) in Endothelial Cells Plays a Crucial Role in Insulin Secretion. *Diabetes* 64: 876-886, 2015
4. Hirokawa M, Morita H, Tajima T, Takahashi A, Ashikawa K, Miya F, Shigemizu D, Ozaki K, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Imai Y, Tanaka T, Tsunoda T, Matsuda K, Kadowaki T, Nakamura Y, Nagai R, Komuro I, Kubo M: A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese. *Eur. J. Hum. Genet.* 23:374-380, 2015
5. Kabeya Y, Kato M, Isogawa A, Takahashi Y, Matsushita Y, Goto A, Iso H, Inoue M, Mizoue T, Tsugane S, Kadowaki T, Noda M.: Descriptive epidemiology of diabetes prevalence and HbA1c distributions based on a self-reported questionnaire and a health checkup in the JPHC diabetes study. *J. Epidemiol.*; 24: 460-468, 2014
6. Katsuyama H, Kubota N, Kubota T, Haraguchi M, Obata A, Takamoto I, Shigematsu K, Miyata T, Ueki K, Kadowaki T: Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analog, on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol. Int.* 6:39-45, 2015
7. M oller JB, Dalla Man C, Overgaard RV, Ingwersen SH, Torn oe CW, Pedersen M, Tanaka H, Ohsugi M, Ueki K, Lyng e J, Vasconcelos NM, Pedersen BK, Kadowaki T, Cobelli C: Ethnic Differences in Insulin sensitivity, Beta-cell Function, and Hepatic Extraction between Japanese and Caucasians: A Minimal Model Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99:4273-4280, 2014
8. Nakatsu D, Horiuchi Y, Kano F, Noguchi Y, Sugawara T, Takamoto I, Kubota N, Kadowaki T, Murata M: l-cysteine reversibly inhibits glucose-induced biphasic insulin secretion and ATP production by inactivating PKM2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 112:E1067-1076, 2015
9. Nazare JA, Smith J, Borel AL, Aschner P, Barter P, Van Gaal L, Tan CE, Wittchen HU, Matsuzawa Y, Kadowaki T, Ross R, Brulle-Wohlhueter C, Alm eras N, Haffner SM, Balkau B, Despr es JP; INSPIRE ME IAA Investigators.: Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA Study). *Am. J. Cardiol.* 115: 307-315, 2015
10. Ohtomo K, Shigeeda T, Hirose A, Ohno T, Kinoshita O, Fujita H, Ando J, Nagai R, Takamoto S, Kadowaki T, Kato S: Silent myocardial ischaemia in patients with diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 92:e492-493, 2014
11. Yamada T, Hara K, Svensson A, Shojima N, Hosoe J, Iwasaki M, Yamauchi T, Kadowaki T: Successfully achieving target weight loss influences subsequent maintenance of lower weight and dropout from treatment. *Obesity (Silver Spring)* 23:183-191, 2015
12. 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

\* 和文論文は別紙4に掲載

### 2. 国際学会・シンポジウム発表

#### The 20th World Congress of Epidemiology (Anchorage, USA, 2014.8)

- Tomohide Yamada, Kazuo Hara, Nobuhiro Shojima, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki: Influence of amount and rapidity of

weight loss on the risk of subsequently regaining weight and drop-out from treatment among patients with severe obesity dieting in hospital without bariatric surgery (Oral presentation)

- Tomohide Yamada, Kazuo Hara, Nobuhiro Shojima, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki: Betel Chewing and Risk of Metabolic Disease, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis.

**9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA) (Kyoto, Japan, 2014.9)**

- Miki Okada-Iwabu, Toshimasa Yamauchi, Masato Iwabu and Takashi Kadowaki: A small-molecule AdipoR agonist ameliorates type 2 diabetes and prolongs the shortened lifespan.
- Tetsuya Kubota, Naoto Kubota, Mariko Inoue, Iseki Takamoto, Toshimasa Yamauchi, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki: Pioglitazone Ameliorates Cuff Induced Neointimal Formation by both Adiponectin Dependent and Independent Pathways

**FASEB Science Research Conference (AMPK: Biological Action and Therapeutic Perspectives) (Lucca, Italy, 2014.9)**

- Takashi Kadowaki : Session 2 “A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity”

**10th IDF-WPR Congress (Singapore, 2014.11)**

- Takashi Kadowaki: **Symposium 4:** The epigenome and its role in diabetes.
- Takashi Kadowaki: **Evening Symposium 4:** Adipose tissue inflammation and B regulatory cell dysfunction.

**The joint 2015 Keystone Symposia on Obesity and the Metabolic Syndrome: Mitochondria and Energy Expenditure/Liver Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (British Columbia, Canada, 2015.3)**

- Takashi Kadowaki: Adiponectin receptor and metabolic syndrome: Pathophysiology and therapeutic strategy

**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
岩部真人, 山内敏正, 門脇孝	アディポネクチン受容体とその作用増強物質	Diabetes Frontier	25(6)	669-675	2014
門脇孝	2型糖尿病とその合併症の分子基盤に関する研究	糖尿病合併症	28(1)	10-17	2014
高本偉碩, 門脇孝	糖尿病治療薬	治療薬ハンドブック2015		605-645	2015
高本偉碩, 門脇孝	【肥満症の診療update】 肥満・メタボリックシンドロームの疫学 日本および世界の動向	日本医師会雑誌	143(1)	25-28	2014
高本偉碩, 門脇孝	【最新肥満症学-基礎・臨床研究の最前線】 メタボリックシンドロームの診断基準と予防	日本臨床	72(増刊4最新肥満症学)	19-24	2014
高本偉碩	糖尿病	診療ガイドラインUP-TO-DATE 2014-2015		343-351	2014
高本偉碩, 山内敏正, 門脇孝	異所性脂肪とメタボリックシンドローム	『異所性脂肪』(第2版)		3-22	2014
高本偉碩, 植木浩二郎	【糖尿病の治療の進歩】 世界糖尿病デー 全国糖尿病週間	日本医師会雑誌	143(8)	1678	2014

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

端野・壮瞥町研究

分担研究者 島本和明 札幌医科大学

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。今回、メタボリックシンドロームが 30 年の予後に及ぼす影響を、特に腹囲径のカットオフ値について議論のある女性で検討した。対象は平成 6 年に住民健診を受診した北海道端野町、壮瞥町住民 2,005 名(女性 1,177 名)であり、平成 26 年末までの追跡調査を行った。初年度の平均年齢は  $59.6 \pm 12.0$  歳、腹囲径は  $76.0 \pm 8.9$ cm であり、わが国の診断基準に基づくメタボリックシンドロームは 55 名に認められた。ログランク検定により、メタボリックシンドローム保有者では総死亡 ( $\chi^2=21.7$ ,  $p<0.0001$ )、心血管疾患死亡 ( $\chi^2=15.2$ ,  $p<0.0001$ )、心血管疾患発症 ( $\chi^2=8.7$ ,  $p=0.0031$ ) の有意なリスク増加が確認された。今回の結果は、特定健診・特定保健指導におけるメタボリックシンドローム診断の意義について、一定のエビデンスを与えるものとなった。

A. 研究目的

平成 17 年 4 月に、日本内科学会など 8 学会が合同でわが国のメタボリックシンドローム診断基準を策定し、発表した。本年は発表から 10 年の節目となる。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、メタボリックシンドロームを診断することが心血管イベント予防に有用であるとするエビデンスを明らかにすることと、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、札幌医科大学内科学第二講座が昭和 52 年から現在まで長年にわたり心血管疾患を対象とした集団健康診断を継続中であり、蓄積されたデータをもとにして「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、多施設共同研究に適したコホート研究の一つとして、結成初年度から本研究班に参加している。

その中で今回われわれは、北海道端野町、壮瞥町のコホート研究において、

わが国のメタボリックシンドロームが長期の予後に及ぼす影響を、特に女性において検討した。

## B. 研究方法

### (調査対象)

平成6年(1994年)夏に住民健診を受診し、研究への参加の同意を書面で得られた北海道端野町、壮瞥町住民2,005名(男性828名、女性1,177名)を対象とした。平成6年の時点で対象の平均年齢は男性60.1±12.3歳、女性59.6±12.2歳であり、男性の方が有意に高齢であった( $p=0.042$ )。健診は早朝空腹時(午前6時から8時の間)に行い、腹囲径測定を含めた身体計測、問診、検尿検査、採血検査、内科診察、心電図検査、眼底検査が行われた。腹囲は立位、呼気の状態にて臍周囲径を測定した。

メタボリックシンドロームは、わが国の診断基準にもとづき、以下のように定義した。すなわち、腹部肥満(男性は腹囲85cm以上、女性は腹囲90cm以上)を必須項目とし、その上で血圧高値(血圧130/85mmHg以上もしくは降圧治療中)、血糖高値(空腹時血糖110mg/dl以上もしくは血糖降下治療中)、脂質異常(中性脂肪150mg/dl以上もしくはHDLコレステロール40mg/dl未満、または脂質異常治療中)の3項目のうち2つ以上を保有する場合をメタボリックシンドロームとした。

### (前向き追跡研究)

本研究の対象者2,005名を、健診受診の時点である平成6年8月から平成26年12月31日までの間、前向きに追

跡を行い、総死亡、心血管疾患による死亡、心血管疾患の発症について調査を行った。心血管疾患の内訳は、急性心筋梗塞、心臓突然死、確実な労作性狭心症、冠動脈インターベンション施行、脳出血、くも膜下出血、脳梗塞と定義した。それぞれの心血管イベントの診断はWHO MONICAの基準に基づいて行い、対象者が受診した医療機関において病歴(可能であれば画像検査の結果も含め)を閲覧することにより確定した。

### (統計学的解析)

平成6年の健診結果をベースラインと定義し、追跡調査の結果を加えて、総死亡、心血管疾患死亡、心血管疾患発症の3つのエンドポイントに対するメタボリックシンドロームの影響をログランク法とCoxの比例ハザードモデルを用いて検討した。

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 Mac(SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)を用いて行った。全ての検討において、 $p<0.05$ を有意水準とした。

### (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日策定、平成25年4月1日改正)」、日本疫学会「疫学研究を実施するにあつての倫理宣言(平成14年1月25日)」に則って行われている。また、多施設共同研究の一員として連結不可能に匿名化されたデータを提供することも含めて、本研究の研究計画は札幌医科大学倫

理委員会において平成 20 年 10 月 23 日付で承認されている。

### C. 研究結果

本研究の対象者 2,005 名のうち、女性は 1,177 名でありその平均年齢は 59.6±12.0 歳であった。女性の BMI は平均 23.6±3.2kg/m<sup>2</sup> であり、女性の腹囲径は平均 76.0±8.9cm であった。また収縮期血圧は 138±2mmHg、拡張期血圧は 78±10mmHg であり、空腹時血糖は 96.0±15.5mg/dl、中性脂肪は 119±69mg/dl、HDL コレステロールは 57.4±13.6mg/dl であった。わが国のメタボリックシンドローム診断基準を満たす対象は 55 名 (4.7%) であった。

平成 6 年 8 月のベースラインから平成 26 年 12 月 31 日まで対象者を追跡し、エンドポイントの発生を調査したところ、女性 1,177 名のうち追跡期間中に 249 名が死亡し、心血管疾患による死亡は 78 名であった。追跡期間中に心血管疾患を発症した対象は 84 名であった。平均追跡期間は 7450 日であった。

Kaplan-Meier 法により、メタボリックシンドロームの有無と追跡期間中のエンドポイント発生について検討を行った。総死亡、心血管疾患による死亡、心血管疾患発症のいずれにおいても、メタボリックシンドロームを有する対象者でエンドポイントの発生が多くなっていた。ログランク検定を行ったところ、総死亡 ( $\chi^2=21.7$ ,  $p<0.0001$ )、心血管疾患による死亡 ( $\chi^2=15.2$ ,  $p<0.0001$ )、心血管疾患の発症 ( $\chi^2=8.7$ ,  $p=0.0031$ ) といずれも有意にエンドポイント発生の増加が認められた。

Cox 比例ハザードモデルを用いて、ベースラインの年齢、血清総コレステロール値、喫煙の有無で補正して解析を行ったところ、メタボリックシンドロームは総死亡、心血管疾患疾患による死亡に対して独立した危険因子となっていたが、心血管疾患発症に対しては独立性が認められなかった。

### D. 考察

今回の検討の結果から、女性では端野・壮瞥町の地域住民において、わが国の診断基準に基づくメタボリックシンドロームは将来の総死亡、心血管疾患死亡、心血管疾患発症のいずれにおいても有意に関連が認められることが明らかとなった。

端野・壮瞥町研究は現在も前向きのコホート調査を継続している。今回は 20 年にわたる調査の結果であったが、さらに長期間の調査を行うことも可能である。

今回の対象者では、女性ということもあり、わが国のメタボリックシンドローム基準を満たす対象者は 4.7%と少数であった。より腹囲径の小さい、標準体型に近い対象者においても、心血管疾患の発症が認められることから、心血管疾患の予防としては、メタボリックシンドロームの有無のみならず、メタボリックシンドロームの構成要素や他の動脈硬化危険因子の状況、さらには他のバイオマーカーの値を含めて包括的にリスク評価を行い、対象に合わせた適切な介入を行うことも重要と推察される。

おわりに、本研究は、特定健診・特定保健指導におけるメタボリックシンドローム診断の意義について、一定