

男性

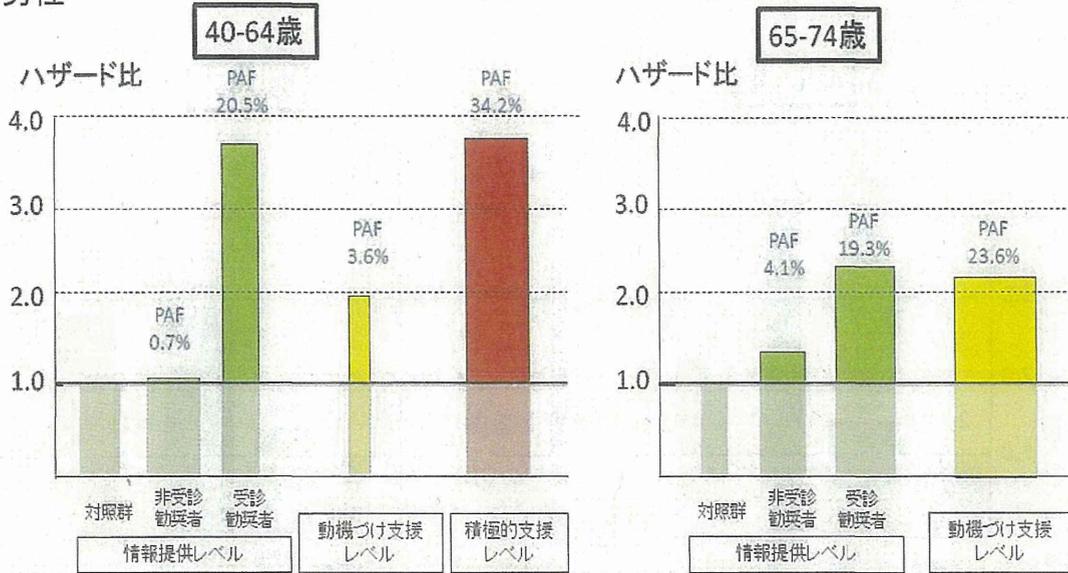


図 7-1 保健指導の各カテゴリーの心血管疾患発症の年齢調整ハザード比と PAF. 対照群を BMI 25 未満かつウエスト周囲長 85 cm 未満かつリスクファクター数 0 の者とした場合の、全循環器疾患発症の年齢調整ハザード比と PAF. 各年齢層において、各群のバーの横幅長は追跡人年比を反映し、縦幅長はハザード比を示す。また、ハザード比 1 を超えた部分の面積が PAF を反映する。

長期血圧  $\geq 90$  mmHg, または薬物療法中

- 脂質異常: TG  $\geq 300$  mg/dl, または HDL-C  $\leq 34$  mg/dl, または cLDL-C  $\geq 140$  mg/dl, または薬物療法中 (\*cLDL-C は [総コレステロール - HDL-C - TG  $\times 0.2$ ] にて算出)
- 血糖高値: 空腹時血糖値  $\geq 126$  mg/dl, または非空腹時血糖値  $\geq 200$  mg/dl, または薬物療法中.

その結果、ウエスト周囲長の基準値を男性 85 cm, 女性 90 cm とする現行の特定保健指導の階層化基準で選定された積極的支援レベル群と動機づけ支援レベル群は、対照群と比較して心血管疾患発症のリスクが高いことが示された(図 7-1, 7-2)。ただし、情報提供レベル群の中で、リスクファクターが存在あるいは集積している場合、特にリスクファクターが受診勧奨レベルに達する場合は心血管疾患発症のリスクが上昇していた。なお、この結果は非服薬者に限定した解析でも同様であった。従って、現行の事業として推奨にとどまっている「非肥満者でリスクファクターが存在あるいは集積している者に対する保健指導」に関してはその制度的対応が必要であり、特に非肥満の受診勧奨者に対する適切な対応の在り方に関して検討する必要

性が示された。

5. 最後 に

メタボリックシンドロームの診断基準はあくまでも病態医学的な観点で検討されるべきであるが、保健医療制度としての特定健診・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、本研究のエビデンスに加えて、社会的な保健医療資源のより効率的な活用等を勘案することにより、公衆衛生的見地から検討すべきものであると判断する。

【班員名簿(平成 23 年度)】

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)

研究分担者

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(山形大学医学部第三内科 准教授)

中尾一和(京都大学大学院医学系研究科臨床病態医科学 教授)

伊藤千賀子(グランドタワーメディカルコートライフ

女性

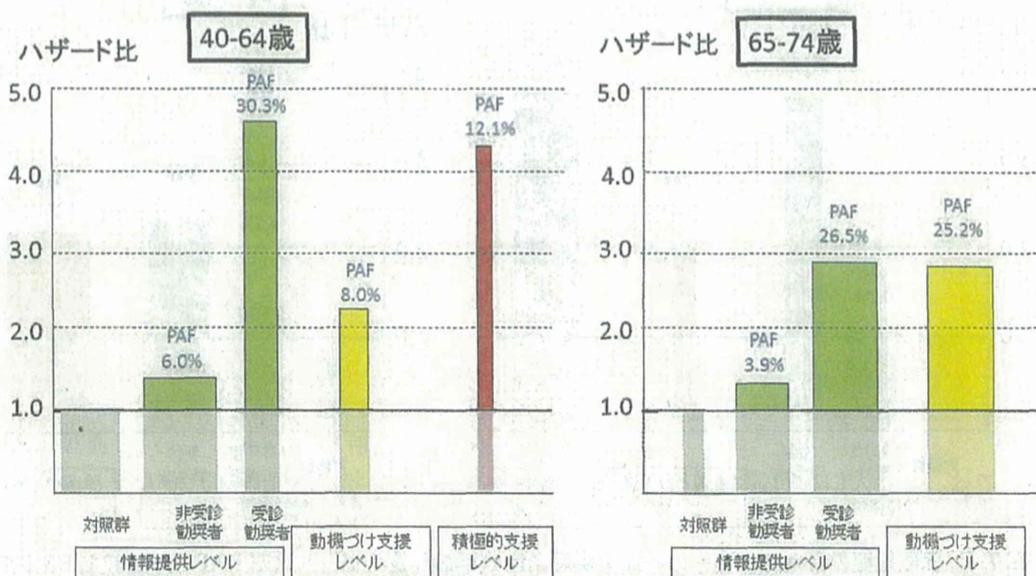


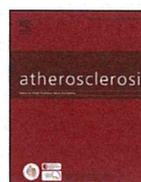
図 7-2 保健指導の各カテゴリーの心血管疾患発症の年齢調整ハザード比と PAF. 対照群を BMI 25 未満かつウエスト周囲長 80 cm 未満かつリスクファクター数 0 の者とした場合の、全循環器疾患発症の年齢調整ハザード比と PAF. 各年齢層において、各群のバーの横幅長は追跡人年比を反映し、縦幅長はハザード比を示す。また、ハザード比 1 を超えた部分の面積が PAF を反映する。

ケアクリニック 所長)

- 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(大阪府立健康科学センター健康開発部 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)
- 武城英明(千葉大学大学院医学研究院細胞治療学 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(金沢医科大学健康増進予防医学 教授)
- 斉藤 功(愛媛大学大学院医学系研究科医療環境情報解析学講座公衆衛生・健康医学分野 准教授)
- 山田美智子(放射線影響研究所臨床研究部 副部長)
- 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)

文 献

- 1) 厚生労働省. 平成 20 年国民健康・栄養調査結果の概要, 2009. [www.mhlw.go.jp/houdou/2009/11/dl/h1109-1b.pdf](http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/11/dl/h1109-1b.pdf)
- 2) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 2005; 94: 794-809.
- 3) 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. 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平成 23 年度総括研究報告書. 2012.
- 4) Pencina MJ, Agostino, RB Sr, Agostino RB Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. Stat Med 2008; 27: 157-72.



## Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels



Isao Saito<sup>a</sup>, Kazumasa Yamagishi<sup>b,e</sup>, Choy-Lye Chei<sup>b,c</sup>, Renzhe Cui<sup>d</sup>, Tetsuya Ohira<sup>d</sup>, Akihiko Kitamura<sup>e</sup>, Masahiko Kiyama<sup>e</sup>, Hironori Imano<sup>d</sup>, Takeo Okada<sup>e</sup>, Tadahiro Kato<sup>f</sup>, Shinichi Hitsumoto<sup>a</sup>, Yoshinori Ishikawa<sup>e</sup>, Takeshi Tanigawa<sup>a</sup>, Hiroyasu Iso<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Basic Nursing and Health Science (IS), Department of Public Health (TT), and Department of Medical Welfare Support Center (SH), Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan

<sup>b</sup> Department of Public Health Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

<sup>c</sup> Health Service and Systems Research, Duke-National University of Singapore Graduate Medical School, Singapore, Singapore

<sup>d</sup> Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan

<sup>e</sup> Osaka Center for Cancer and Cardiovascular Disease Prevention, Osaka, Japan

<sup>f</sup> Center for Education and Educational Research, Faculty of Education, Ehime University, Matsuyama, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 6 March 2013

Received in revised form

5 April 2013

Accepted 8 April 2013

Available online 27 April 2013

#### Keywords:

Adiponectin  
Cardiovascular disease  
Epidemiology  
Prospective study

### ABSTRACT

**Objective:** The association of adiponectin levels with cardiovascular disease (CVD) may vary by age and health condition. It is unknown whether adiponectin predicts CVD events among individuals with high blood glucose levels.

**Methods:** We conducted a nested case–control study among 15,566 men and women aged 40–85 years from four communities, who were free of CVD at baseline. During 192,181 person-years of follow-up, 117 individuals subsequently developed coronary heart disease or ischemic stroke and had high plasma glucose concentrations (fasting/nonfasting  $\geq 5.6/7.2$  mmol/L or treated) at baseline. Controls were randomly selected at a 2:1 ratio and matched for sex, age, blood glucose, year of survey, fasting conditions, and community ( $n = 234$ ). Baseline total and high molecular weight (HMW) adiponectin and their ratio were examined for total subjects and the association with CVD was compared between ages of 40–69 and 70–85 years.

**Results:** After adjustment for matched variables and traditional risk factors, total and HMW adiponectin and their ratio were not associated with overall risk of CVD. However, significant interactions of the associations between the age groups were found. The highest quartile for HMW adiponectin and HMW/total adiponectin ratio decreased risk of CVD compared with the lowest quartile among middle-aged individuals (multivariable-adjusted odds ratio = 0.33 [95%CI, 0.13–0.83] and 0.47 [0.22–0.98], respectively), while this association was not seen among the elderly.

**Conclusions:** High HMW adiponectin levels may decrease the risk of CVD in middle-aged adults with high blood glucose.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Adiponectin is an adipocyte-derived, anti-atherogenic protein that is found as a trimer, hexamer, or as a high-molecular weight (HMW) complex (12–18 subunits) in human plasma, and which plays a role in the regulation of glucose and lipid metabolism [1,2]. Treatment with recombinant full-length adiponectin has been

shown to improve insulin resistance, hyperglycemia, and hyperlipidemia in adiponectin-deficient mice [3]. Furthermore, the HMW form of adiponectin was shown to selectively improve insulin resistance, and a low ratio of HMW to total adiponectin was found to be a useful predictor of insulin resistance and metabolic syndrome in clinical studies [4].

However, epidemiological evidence for a protective role of adiponectin against the development of type 2 diabetes and CVD has been limited and inconsistent [5]. Several prospective cohort studies showed that lower adiponectin levels were associated with elevated risk of new onset of type 2 diabetes [6] and incident

\* Corresponding author. Tel.: +81 6 6879 3911; fax: +81 6 6879 3919.  
E-mail address: [iso@pbhel.med.osaka-u.ac.jp](mailto:iso@pbhel.med.osaka-u.ac.jp) (H. Iso).

coronary heart disease [7]. In contrast, other studies have reported weak or non-significant associations between low adiponectin levels and cardiovascular disease (CVD) [8], particularly among women [9,10] and the elderly [11]. Furthermore, high adiponectin levels have been associated with an increased risk of CVD among elderly people [12–14].

Taking into consideration the stronger association between glucose abnormalities and CVD events among middle-aged adults than in the elderly [15], we hypothesized that adiponectin levels might also be more strongly associated with CVD events in middle-aged adults than in the elderly. We examined HMW adiponectin levels and the HMW/total adiponectin ratio, which have been shown to be more closely related to insulin sensitivity than total adiponectin [4]. We also hypothesized that adiponectin levels might be more predictive of CVD among individuals with high blood glucose levels, since fasting and non-fasting blood glucose levels were shown to be associated with an increased risk of coronary heart disease and stroke in Japanese men and women aged 40–69 years [16,17]. In the present nested case–control study, we attempted to clarify the association between adiponectin and risk of ischemic stroke and coronary heart disease events among individuals with high blood glucose levels using 12.3 years of follow-up data from approximately 16,000 individuals.

## 2. Methods

### 2.1. Study population

The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) [18] and Ozu Study [19] were prospective cohort studies of Japanese men and women aged 40 years and older in communities across Japan. Baseline surveys were conducted for the CIRCS from 1984 to 1992 in the Ikawa, Kyowa, and Noichi Districts, and from 1996 to 1998 in the Ozu Study. After exclusion of individuals with a history of stroke or coronary heart disease at baseline, 15,566 individuals were followed through the end of 2007 (192,181 person-years), and 263 ischemic strokes and 139 myocardial infarctions occurred among these populations. Of these, we selected 79 ischemic strokes and 52 myocardial infarctions in individuals who had fasting glucose levels  $\geq 5.6$  mmol/L or non-fasting glucose levels  $\geq 7.2$  mmol/L or who took medication for type 2 diabetes. In 117 (89.3%) of these cases, frozen blood samples at baseline were available for use in the present study. Controls were randomly selected at a 2:1 ratio among participants with available baseline blood samples and similar glucose levels, but without cardiovascular disease, and were matched for sex, age ( $\pm 2$  years), year of blood draw, fasting conditions, and community.

To identify strokes and coronary heart disease events, medical records were reviewed by trained nurses and physicians [20]. Incident strokes were validated based on the National Survey of Stroke criteria [21], which require a constellation of neurological deficits that present rapidly and persist for at least 24 h (or until death). For each subtype of stroke, i.e. subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, or ischemic stroke, a definitive diagnosis was established based on data from computer tomographic (CT) scans, magnetic resonance images (MRI), or autopsy.

Incident myocardial infarctions were confirmed in the medical records using the criteria of the MONICA project [22], which require electrocardiogram results, cardiac enzyme measurements, and/or autopsy. On the basis of the combined findings available for review, diagnoses of “definite myocardial infarction” and “possible myocardial infarction” were made. In the absence of a diagnosis of myocardial infarction, deaths that occurred within 1 h of onset were regarded as sudden cardiac deaths.

This study was approved by the Ethical Committees of Ehime University Graduate School of Medicine and University of Tsukuba.

### 2.2. Measurements

A self-administered questionnaire was completed by participants at baseline that included medical history, smoking and alcohol consumption habits, and time since the last meal. Blood pressure was measured on the right arm with subjects in a sitting position after resting at least 5 min by a trained technician using a standard mercury sphygmomanometer. Body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>) was calculated as weight divided by height squared.

Subjects were considered to be fasting if blood was collected more than 8 h after the last meal. Total cholesterol and triglycerides were measured using conventional methods certified by the Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, a member of the Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN) [23]. Hypertension was defined as systolic and diastolic blood pressures  $\geq 140/90$  mmHg or the use of medication to treat hypertension. Hyperlipidemia was defined as total cholesterol  $\geq 5.70$  mmol/L, triglycerides  $\geq 1.70$  mmol/L, or the use of medication to treat dyslipidemia. Type 2 diabetes was defined as a fasting glucose level  $\geq 7.0$  mmol/L, a non-fasting glucose level  $\geq 11.1$  mmol/L, or the use of medication to treat diabetes.

Total and HMW adiponectin were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (SEKISUI Medical Co., LTD., Tokyo, Japan) [24]. The intra-assay coefficient of variation was 5.4% for total adiponectin (mean = 3.98  $\mu$ g/mL) and 5.0% for HMW adiponectin (mean = 1.08  $\mu$ g/mL). The lower limit for adiponectin detection was 0.038 ng/mL.

Covariates, including medical history, smoking status (current smoker, former smoker, or never smoked), and regular alcohol consumption (regular drinker, former drinker, or never drank) were determined using a self-administered questionnaire. Use of medications for hypertension or diabetes mellitus (yes/no) was determined by the question, “Have the following conditions been treated by physicians?” with hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia offered as potential responses.

### 2.3. Statistical analysis

With a mean of 12.3 years of follow-up time, person-years were calculated as the period from the date of baseline to that of the first endpoint (death, emigration, or loss) or until December 31, 2007.

Because of skewed distribution, total and HMW adiponectin values were log-transformed in analysis. When comparing means, medians, and percentages of variables between cases and controls, the unpaired *t* test, the Wilcoxon rank sum test, and the  $\chi^2$  test were used, respectively. Odds ratios and 95% confidence intervals (CIs) were calculated using a modified Poisson regression analysis adjusting for matched variables of sex, age (continuous), and community [25]. Furthermore, we constructed multivariable-adjusted models using smoking status (current smoker, others), alcohol consumption (regular alcohol drinker, others), and medications or past history of hypertension or diabetes (yes/no) as covariates. A test for linear trends was also performed using median values for total and HMW adiponectin grouped by quartile and adjusted for the same covariates. We examined interactions between adiponectin levels and subgroups with an interaction term (subgroup  $\times$  adiponectin levels) using median values for each quartile in the multivariable-adjusted model.

Statistical significance was assumed at  $P < 0.05$ . All statistical analyses were performed using SAS software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA).

### 3. Results

Table 1 compares established risk factors and adiponectin levels in cases and controls with high blood glucose levels. Body mass index was very similar between the groups. The prevalence of diabetes was significantly higher among cases than in controls. However, mean systolic and diastolic blood pressures and total cholesterol were not significantly different between groups. Furthermore, median levels of total adiponectin, HMW adiponectin, and HMW/total adiponectin ratios were not different between the groups.

Table 2 presents partial Spearman's correlation coefficients adjusted for sex, age, and community in control subjects. Total adiponectin, HMW adiponectin, and HMW/total adiponectin ratios were inversely associated with body mass index, triglycerides, and blood glucose. The correlation coefficients for total adiponectin, HMW adiponectin, and HMW/total adiponectin ratio ranged from 0.747 to 0.965. The partial Spearman's correlation coefficient between total and HMW adiponectin was 0.957 in case subjects.

Table 3 shows odds ratios for incident CVD among the second, third, and fourth quartiles of HMW adiponectin relative to the first quartile. Model 1 was adjusted for sex, age, and community. Model 2 was adjusted further for BMI, smoking, alcohol consumption, hyperlipidemia, hypertension, and type 2 diabetes. There was no significant association of total or HMW adiponectin with risk of CVD.

When stratified by age (40–69 years versus 70–85 years) (Table 4), the highest versus the lowest quartile of HMW adiponectin was significantly associated with CVD events in the younger age group (odds ratio = 0.33, 95% CI, 0.13–0.83, *P* for trend = 0.055). In addition, multivariable-adjusted models indicated that the association of the highest quartile for HMW/total adiponectin ratio with CVD events was also significant for individuals aged 40–69 years (odds ratio = 0.47, 95% CI, 0.22–0.98, *P* for trend = 0.047).

**Table 1**  
Population characteristics among cases and controls.

	Total		Age groups			
			40–69 years		70–85 years	
	Case	Control	Case	Control	Case	Control
<i>n</i>	117	234	70	132	47	102
Men, %	69.2	69.2	74.3	73.5	61.7	63.7
Age, years	68.2	67.7	62.9	62.4	76.0	74.6
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.8	23.8	24.3	24.1	23.0	23.5
Systolic blood pressure, mmHg	144.0	141.9	144.4	142.6	143.4	141.1
Diastolic blood pressure, mmHg	79.5	79.8	82.0	82.3	75.8	76.5
Total cholesterol, mmol/L	5.24	5.18	5.33	5.20	5.11	5.14
Triglycerides (median), mmol/L	1.54	1.39	1.79†	1.39	1.40	1.39
Glucose (median), mmol/L	8.60	8.21	8.71*	8.02	8.27	8.33
Hypertension, %	75.2	71.4	78.6	69.7	70.2	73.5
Diabetes, %	37.6‡	20.9	48.6‡	22.0	21.3	19.6
Dyslipidemia, %	69.2	62.0	74.3‡	59.1	61.7	65.7
Current smoker, %	30.8	34.6	35.7	40.2	23.4	27.5
Current drinker, %	42.7*	52.4	42.9*	57.6	42.6	45.1
Total adiponectin (median), µg/mL	5.50	5.52	4.60	4.87	7.02	7.30
HMW adiponectin (median), µg/mL	2.67	2.73	1.92	2.27	3.74	3.79
HMW/total adiponectin ratio	0.48	0.50	0.45	0.47	0.53	0.51

\**P* < 0.1, †*P* < 0.05, ‡*P* < 0.01 versus controls tested in the conventional manner according to the distribution of each variable. HMW: high molecular weight.

**Table 2**  
Partial Spearman's correlation coefficients adjusted for sex, age, and community in controls (*n* = 234).

	Total adiponectin		HMW adiponectin		HMW/total adiponectin ratio	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Body mass index	-0.298	< 0.001	-0.293	< 0.001	-0.246	< 0.001
Systolic blood pressure	-0.017	0.795	-0.024	0.720	-0.044	0.505
Diastolic blood pressure	-0.023	0.725	-0.050	0.450	-0.100	0.131
Total cholesterol	0.042	0.527	0.018	0.792	-0.034	0.604
Triglycerides	-0.465	< 0.001	-0.439	< 0.001	-0.351	< 0.001
Glucose	-0.159	0.016	-0.136	0.039	-0.085	0.201
Total adiponectin	1.000		0.965	< 0.001	0.747	< 0.001
HMW adiponectin	0.965	< 0.001	1.000		0.884	< 0.001
HMW/total adiponectin ratio	0.747	< 0.001	0.884	< 0.001	1.000	

HMW: high molecular weight.

However, there was no association of any of the adiponectin markers with CVD events among individuals aged 70–85 years, although the odds ratios for the second, third, and fourth adiponectin quartiles in this age group tended to be higher than that for the lowest quartile. The interaction of the associations of age with HMW adiponectin and HMW/total adiponectin ratio was statistically significant.

### 4. Discussion

This prospective study found no overall association between total or HMW adiponectin concentrations and CVD events among individuals with high blood glucose levels. However, we found significant interactions between age groups for the associations of HMW adiponectin and HMW/total adiponectin ratio levels with CVD risk. In the 40–69 age group, the highest quartile for HMW adiponectin and HMW/total adiponectin ratio had a decreased risk of CVD events compared to the lowest quartile, but this association was not seen among the 70–85 age group. To our knowledge, this is the first prospective study to provide evidence that HMW adiponectin may be a predictor of CVD events among high-risk middle-aged individuals.

The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study of Japan found no association between total adiponectin concentrations and CHD [26] or CVD events [27] in the general population. Overall weak associations were also reported in British [9,11] and U.S. populations [10,28], and in meta-analysis of these studies [8]; however, these studies did not measure HMW adiponectin or analyze the effects among age subgroups. In contrast, high HMW adiponectin levels have consistently been associated with a decreased risk of incident type 2 diabetes [6,29,30]. Indeed, adiponectin, and HMW adiponectin in particular, is thought to play an important role in anti-atherogenic and anti-inflammatory activity and to enhance insulin sensitivity [31,32]. Therefore, an inverse association between adiponectin levels and risk of CVD might be expected given these properties of adiponectin [33]. Nonetheless, this inconsistency in the effects of adiponectin on incident CVD is not fully understood [5,34].

Adiponectin has a multimeric structure. Human adiponectin mutations that inhibit multimer formation lead to impaired glucose metabolism by abrogating the AMP-activated protein kinase pathway [2]. In addition, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-γ agonist treatment was shown to increase the HMW/total adiponectin ratio and to thereby improve hepatic insulin

**Table 3**

Sex-, age-, and community-adjusted and multivariable-adjusted odds ratios and 95% confidence intervals for cardiovascular disease shown by HMW adiponectin quartile.

	Quartile				Trend <i>P</i>
	Q1 (Low)	Q2	Q3	Q4 (High)	
<b>Total adiponectin</b>					
Median (range), µg/mL	3.06 (1.90–3.85)	4.60 (3.86–5.51)	7.30 (5.52–8.80)	10.87 (8.81–23.73)	
No. of cases/controls	32/58	27/59	33/58	25/59	
Model 1	1	0.85 (0.55–1.30)	0.96 (0.63–1.46)	0.77 (0.48–1.24)	0.39
Model 2	1	0.83 (0.55–1.26)	0.97 (0.64–1.48)	0.84 (0.51–1.38)	0.68
<b>HMW adiponectin</b>					
Median (range), µg/mL	1.04 (0.32–1.56)	2.03 (1.56–2.72)	3.67 (2.73–5.35)	6.75 (5.36–15.64)	
No. of cases/controls	30/58	30/59	36/58	21/59	
Model 1	1	0.96 (0.63–1.45)	1.06 (0.70–1.60)	0.70 (0.42–1.17)	0.15
Model 2	1	0.91 (0.60–1.37)	1.06 (0.70–1.61)	0.75 (0.44–1.28)	0.34
<b>HMW/total adiponectin ratio</b>					
Median (range)	0.32 (0.125–0.39)	0.43 (0.39–0.48)	0.53 (0.49–0.58)	0.64 (0.59–0.86)	
No. of cases/controls	32/58	32/59	25/58	28/59	
Model 1	1	0.98 (0.66–1.46)	0.81 (0.52–1.27)	0.85 (0.53–1.36)	0.39
Model 2	1	0.99 (0.67–1.48)	0.83 (0.53–1.28)	0.93 (0.57–1.51)	0.58

Model 1 was adjusted for sex, age, and community. Model 2 was adjusted further for body mass index, smoking, drinking, hyperlipidemia, hypertension, and type 2 diabetes. HMW: high molecular weight.

sensitivity [31,32]. Therefore, HMW adiponectin and HMW/total adiponectin ratio, but not total adiponectin, have been consistently associated with increased insulin sensitivity and vasculoprotective effects [35]. Since the present study showed that both HMW adiponectin and the HMW/total adiponectin ratio were associated with risk of CVD events, measurement of these multimeric forms of adiponectin may be especially useful for prediction of CVD risk. Regardless of the usefulness of HMW/total adiponectin ratio, it did not have the advantage of HMW adiponectin measurement in present study.

Of note, several prospective studies have shown that high adiponectin concentrations were not associated with decreased risk of CVD, but rather with a significantly elevated risk of CVD in elderly adults [12–14,36]. This phenomenon was in part explained by N-terminal pro-brain natriuretic peptide, a marker of cardiac dysfunction in the elderly, which is positively associated with adiponectin concentrations [37]. It is known that adiponectin levels increase with age. A decline in renal or cardiac function may be associated with the increased adiponectin levels seen in elderly people [14,38]. Furthermore, recent studies have revealed that adiponectin plays a role in preventing endothelial progenitor cell senescence by inhibiting the ROS/p38 MAP kinase/p16<sup>INK4A</sup>

signaling cascade and contributes to endothelial repair in response to vascular damage [39]. These functions of adiponectin support the positive association between increased adiponectin levels and cardiac dysfunction or cardiovascular stress as indicated by increased NT-proBNP [5,14,37]. In the present study, moderate to high levels of HMW adiponectin in elderly adults tended to be associated with an increased risk of CVD, which may support the notion that elevated adiponectin is caused by cardiac dysfunction or other aging processes [34].

Additionally, we did not find the interaction association of adiponectin levels with sex. When stratified by outcomes, i.e. ischemic stroke versus myocardial infarction, multivariable-adjusted odds ratios of total and HMW adiponectin for ischemic stroke seemed to be decreased, whereas those for myocardial infarction was level or slightly increased. However, because of less myocardial infarction cases, it was not clear that the association of adiponectin levels was different between ischemic stroke and myocardial infarction cases.

Although we conducted a community-based prospective study with an extensive 12.3-year follow-up of 15,566 individuals and were able to examine different adiponectin isoforms, this study had several limitations. First, 75.5% of our blood samples were collected under non-fasting conditions, although adiponectin levels were not

**Table 4**

Multivariable-adjusted odds ratios and 95% confidence intervals for cardiovascular disease shown by HMW adiponectin quartile and stratified by age and body mass index.

Age group		Quartile				Trend <i>P</i>	Interaction <i>P</i>
		Q1 (Low)	Q2	Q3	Q4 (High)		
<b>Total adiponectin</b>							
40–69 years	No. of cases/controls	28/41	16/37	18/33	8/21	0.31	0.11
	Multivariable-adjusted OR	1.00	0.58 (0.36–0.95)†	0.71 (0.43–1.17)	0.64 (0.30–1.34)		
70–85 years	No. of cases/controls	4/17	11/22	15/25	17/38	0.88	
	Multivariable-adjusted OR	1.00	1.70 (0.59–4.83)	1.86 (0.67–5.18)	1.48 (0.53–4.11)		
<b>HMW adiponectin</b>							
40–69 years	No. of cases/controls	26/39	17/40	22/30	5/23	0.055	0.047
	Multivariable-adjusted OR	1.00	0.54 (0.33–0.88)†	0.74 (0.45–1.21)	0.33 (0.13–0.83)†		
70–85 years	No. of cases/controls	4/19	13/19	14/28	16/36	0.89	
	Multivariable-adjusted OR	1.00	2.49 (0.88–7.00)*	1.92 (0.68–5.46)	1.68 (0.61–4.68)		
<b>HMW/total adiponectin ratio</b>							
40–69 years	No. of cases/controls	25/34	20/43	15/27	10/28	0.047	0.018
	Multivariable-adjusted OR	1.00	0.58 (0.37–0.92)†	0.66 (0.39–1.10)	0.47 (0.22–0.98)†		
70–85 years	No. of cases/controls	7/24	12/16	10/31	18/31	0.57	
	Multivariable-adjusted OR	1.00	2.21 (0.98–5.02)*	1.16 (0.49–2.75)	1.71 (0.72–4.05)		

\**P* < 0.1, †*P* < 0.05. Odds ratios were adjusted for the same variables as model 2 in Table 3. HMW: high molecular weight; OR: odds ratio.

significantly different among fasted and non-fasted control subjects. Second, several covariates related to adiponectin levels such as the use of diabetes medication which may have influenced adiponectin levels were not fully examined in the present study. Analysis of waist circumference, an indicator of central obesity, and body composition, which can be used as an indicator of sarcopenia, physical activity, and HDL cholesterol levels may have enhanced our study. Third, we selected study subjects by using the cut-off points of fasting glucose levels  $\geq 5.6$  mmol/L and non-fasting glucose levels  $\geq 7.2$  mmol/L. For this non-fasting glucose point, we used the value which was lowered from  $\geq 7.8$  mmol/L, which was defined as postmeal hyperglycemia [40], in order to widely detect individuals with the early stage of glucose intolerance. When we re-analyzed after the exclusion of cases ( $n = 20$ ) having 7.2–7.7 mmol/L of non-fasting glucose levels, we confirmed that this result remained unchanged. Fourth, our results were limited to individuals with hyperglycemia. Further investigations to determine whether or not our results are applicable to individuals without it would be more interesting. Finally, because of the small number of events, analysis of the subgroups was limited. Although we calculated risk among subgroups, the 95% CIs in those groups were relatively wide due to the smaller number of cases. To accurately estimate risk in these groups, a larger study population is needed.

In conclusion, our study showed that higher HMW adiponectin was associated with decreased risk of CVD among middle-aged adults with high blood glucose levels. Therefore, individuals with lower levels of HMW adiponectin are needed to be a more strict glucose control and lifestyle modification in a clinical manner. Our findings suggest that measurement of HMW adiponectin is a useful predictor of CVD among high-risk individuals with glucose abnormalities.

## Disclosures

None.

## Acknowledgments

This study was supported by a grant from TSBMI from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan and by a research fund at SEKISUI Medical Co., LTD., Tokyo, Japan. We greatly appreciate the assistance of Drs. Naoto Kubota, Kazuo Hara, and Professor Takashi Kadowaki (Principal Investigator of TSBMI, The University of Tokyo). The CIRCS is a collaborative study managed by the Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, University of Tsukuba, Osaka University, and Ehime University. A full list of CIRCS investigators is presented in Reference 18. We thank all the staff involved in the CIRCS and Ozu studies.

## References

- [1] Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278:9073–85.
- [2] Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003;278:40352–63.
- [3] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941–6.
- [4] Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:1357–62.
- [5] Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H1655–63.
- [6] Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann Intern Med* 2008;149:307–16.
- [7] Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730–7.
- [8] Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006;114:623–9.
- [9] Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S, Thompson C, Sattar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5677–83.
- [10] Ogorodnikova AD, Wassertheil-Smoller S, Mancuso P, et al. High-molecular-weight adiponectin and incident ischemic stroke in postmenopausal women: a Women's Health Initiative Study. *Stroke* 2010;41:1376–81.
- [11] Sattar N, Watt P, Cherry L, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor DA. High molecular weight adiponectin is not associated with incident coronary heart disease in older women: a nested prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1846–9.
- [12] Kizer JR, Barzilay JI, Kuller LH, Gottdiener JS. Adiponectin and risk of coronary heart disease in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3357–64.
- [13] Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E, et al. Serum adiponectin and coronary heart disease risk in older Black and White Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5044–50.
- [14] Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med* 2007;167:1510–7.
- [15] Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–22.
- [16] Saito I, Kokubo Y, Yamagishi K, Iso H, Inoue M, Tsugane S. Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* 2011;216:187–91.
- [17] Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan Public Health Center study. *Stroke* 2011;42:2611–4.
- [18] Ohira T. Psychological distress and cardiovascular disease: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Epidemiol* 2010;20:185–91.
- [19] Saito I, Konishi M, Watanabe K, Kondo H, Fujimotos K, Okada K. [The metabolic syndrome and risk of stroke in a rural community in Japan]. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2007;54:677–83.
- [20] Iso H, Sato S, Kitamura A, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38:1744–51.
- [21] Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National survey of stroke. *Clinical findings*. *Stroke* 1981;12:113–44.
- [22] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583–612.
- [23] Nakamura M, Sato S, Shimamoto T. Improvement in Japanese clinical laboratory measurements of total cholesterol and HDL-cholesterol by the US Cholesterol Reference Method Laboratory Network. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:145–53.
- [24] Ebinuma H, Miyazaki O, Yago H, Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. A novel ELISA system for selective measurement of human adiponectin multimers by using proteases. *Clin Chim Acta* 2006;372:47–53.
- [25] Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004;159:702–6.
- [26] Hatano Y, Matsumoto M, Ishikawa S, Kajii E. Plasma adiponectin level and myocardial infarction: the JMS Cohort Study. *J Epidemiol* 2009;19:49–55.
- [27] Matsumoto M, Ishikawa S, Kajii E. Association of adiponectin with cerebrovascular disease: a nested case-control study. *Stroke* 2008;39:323–8.
- [28] Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 2007;165:164–74.
- [29] Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:226–8.
- [30] Zhu N, Pankow JS, Ballantyne CM, et al. High-molecular-weight adiponectin and the risk of type 2 diabetes in the ARIC study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5097–104.
- [31] Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004;279:12152–62.
- [32] Tonelli J, Li W, Kishore P, et al. Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1621–9.
- [33] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439–51.
- [34] Teoh H, Strauss MH, Szmitko PE, Verma S. Adiponectin and myocardial infarction: a paradox or a paradigm? *Eur Heart J* 2006;27:2266–8.
- [35] Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 2004;94:e27–31.
- [36] Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1489–96.

- [37] Wannamethee SG, Welsh P, Whincup PH, et al. High adiponectin and increased risk of cardiovascular disease and mortality in asymptomatic older men: does NT-proBNP help to explain this association? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:65–71.
- [38] Isobe T, Saitoh S, Takagi S, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol* 2005;153:91–8.
- [39] Chang J, Li Y, Huang Y, et al. Adiponectin prevents diabetic premature senescence of endothelial progenitor cells and promotes endothelial repair by suppressing the p38 MAP kinase/p16<sup>INK4A</sup> signaling pathway. *Diabetes* 2010;59:2949–59.
- [40] Ceriello A, Colagiuri S. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations. *Diabet Med* 2008;25:1151–6.

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

平成22年度～26年度 総合研究報告書 資料

特定健診・保健指導への活用を前提としたわが国における  
メタボリックシンドロームの診断・管理に関するエビデンス 2012

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・縦断研究班

\*本資料は、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）のデータベースを用いた横断研究・縦断研究の解析結果を取りまとめたものである。平成24(2012)年5月に発表したものを、平成22年度～26年度総合研究報告書の資料として再掲する。

\*本資料におけるウエスト周囲長は、全て臍レベルで測定されている。

## 目次

研究要旨	・ ・ ・ ・ ・ p3
A.研究目的	・ ・ ・ ・ ・ p4
B.研究方法	・ ・ ・ ・ ・ p5
C.研究結果	・ ・ ・ ・ ・ p8
(1) 横断研究の結果	・ ・ ・ ・ ・ p8
①解析対象者の特徴	・ ・ ・ ・ ・ p8
②ウエスト周囲長と BMI の関係	・ ・ ・ ・ ・ p9
③ウエスト周囲長とリスクファクター集積の関係	・ ・ ・ ・ ・ p9
④ウエスト周囲長とリスクファクター集積に関する ROC 曲線解析	・ ・ ・ ・ ・ p13
⑤BMI とリスクファクター集積の関係	・ ・ ・ ・ ・ p15
⑥リスクファクター集積の予測におけるウエスト周囲長と BMI の比較	・ ・ ・ ・ ・ p16
(2) 縦断研究の結果	・ ・ ・ ・ ・ p17
①解析対象者の特徴	・ ・ ・ ・ ・ p17
②ウエスト周囲長(単独)と心血管疾患発症の関係	・ ・ ・ ・ ・ p17
③ウエスト周囲長(単独)と心血管疾患発症に関する ROC 曲線解析と総合判別改善度 (IDI)	・ ・ ・ ・ ・ p21
④BMI(単独)と心血管疾患発症の関係	・ ・ ・ ・ ・ p26
⑤心血管疾患発症に関するウエスト周囲長と BMI の比較	・ ・ ・ ・ ・ p27
⑥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数によりカテゴリー化した場合の心血管疾患発症ハザード比の検討	・ ・ ・ ・ ・ p29
⑦ウエスト周囲長の基準値を連続に変化させた場合の, 非メタボリックシンドローム群に対するメタボリックシンドローム群の心血管疾患発症ハザード比の検討	・ ・ ・ ・ ・ p39
⑧メタボリックシンドロームの診断基準を変更した場合の, 非メタボリックシンドローム群に対するメタボリックシンドローム群の心血管疾患発症ハザード比の検討	・ ・ ・ ・ ・ p41
⑨他のリスクファクターを加味したロジスティック回帰分析	・ ・ ・ ・ ・ p43
⑩現行の特定保健指導における階層化と心血管疾患発症	・ ・ ・ ・ ・ p45
⑪保健指導対象者の抽出アルゴリズムモデルと心血管疾患発症	・ ・ ・ ・ ・ p52
D.結果のまとめと考察	・ ・ ・ ・ ・ p64
班員名簿(平成 23 年度)	・ ・ ・ ・ ・ p65

## 研究要旨

### 研究目的

メタボリックシンドロームの診断基準ならびにメタボリックシンドロームに着目した特定健診・特定保健指導に関して、横断研究・縦断研究のアプローチから新しいエビデンスを創出する。

### 研究方法

フォローアップ開始時にウエスト周囲長（臍レベル）を測定してあり、その後の心血管疾患発症等のイベントを把握している 12 コホートのデータを統合し、特定健診の対象となる 40 歳-74 歳の者について解析した。横断研究では、男性 16,215 人、女性 17,760 人を対象としてウエスト周囲長・BMI と心血管疾患のリスクファクターの集積の関連について解析した。また縦断研究では男性 13,257 人、女性 16,031 人を対象として、ウエスト周囲長・BMI と心血管疾患発症との関連、メタボリックシンドロームと心血管疾患発症との関連、ならびに保健指導レベル別にみた心血管疾患発症の予測能について解析した。

### 研究結果

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のカテゴリーは男性では 80-85cm から、女性では 90-95cm からであった。また、リスクファクター集積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、男性 85cm 前後、女性 80cm 前後と算出された。ウエスト周囲長の基準値を 75-90cm の間に設定した場合、非メタボリックシンドローム群に対するメタボリックシンドローム群の心血管疾患発症の年齢調整ハザード比は男性 1.5-1.8、女性 1.5-1.7 であった。現行の特定健診における保健指導対象者の選定と階層化の方法は、心血管疾患発症のリスクが高い者の抽出に有効であることが裏付けられた。但し、ウエスト周囲長と BMI の基準値をともに満たさなくともリスクファクターが存在あるいは集積している群やリスクファクターが受診勧奨レベルに相当する群では、心血管疾患発症のリスクが上昇していることも明らかとなった。

### 考察

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と判断する。

## A.研究目的

わが国では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(平成20年国民健康・栄養調査結果の概要)。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の一つと考えられる。

メタボリックシンドロームに関するわ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った。わが国の現行のメタボリックシンドローム診断における臍レベルのウエスト周囲長(ウエスト周囲径)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(日本内科学会雑誌 94:794-809, 2005)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のためには、心血管疾患発症という観点から、より適切なウエスト周囲長のカットオフ値に関して検討することが求められている。また、保健指導対象者の選定と階層化のアルゴリズムについても、エビデンスに基づいた最適化作業を通じて、より一層効果的な特定健診・保健指導の達成が期待されている。

国民全体の健康増進において重要な意味合いを有するこれらの要請に応えるべく、本研究は地域などに偏りがないオールジャパンのデータを基に、メタボリックシンドロームの診断基準ならびにメタボリックシンドロームに着目した特定健診・特定保健指導に関して、横断研究・縦断研究のアプローチから新しいエビデンスを創出することを目的とするものである。

## B.研究方法

### 研究対象とするコホート

わが国でフォローアップ開始時にウエスト周囲長（臍レベル）を測定しており、その後の心血管疾患発症等のイベントを把握しているコホート研究チームとして、平成19年度では北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)、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の参加を得ることが出来た。平成20年度ではさらに富山職域、愛媛県大洲市、広島県地域コホート(原爆被爆者及びコントロール集団)の参加を得て、最終的には計12コホートのデータを統合的に解析するデータベースを構築することが可能となり、オールジャパンとしての研究体制を整えた。

### 研究対象者数

横断研究では、特定健診の対象となる40歳～74歳の男性16,215人、女性17,760人の計33,975人を対象として、ウエスト周囲長・BMIと心血管疾患のリスクファクターの集積の関連について解析を行った。

また縦断研究では、特定健診の対象となる40歳～74歳の男性13,257人、女性16,031人の計29,288人を対象として、ウエスト周囲長・BMIと心血管疾患発症との関連、メタボリックシンドロームと心血管疾患発症との関連、ならびに保健指導レベル別にみた心血管疾患発症の予測能について解析を行った。

### 研究対象とする心血管疾患等のイベント

データベースで収集対象とする心血管疾患等のイベントは、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・死亡の8種類とし、各々の診断基準とデータ出力形式を以下のように定めた。

#### 心血管疾患等のイベントの診断基準

##### a：心筋梗塞（確実）

心筋梗塞の典型的な症状、すなわち前胸部の20分持続する疼痛に加えて、心筋逸脱酵素の正常上限の2倍以上の上昇あるいは典型的な心電図所見を認めるものとする。または、剖検によって確認された1cm以上の新しい心筋壊死・瘢痕を有するものとする。

\*急性冠症候群に対してPCIを施行された症例で、心筋梗塞に至らなかったものは、ここに含めない。

##### b：心筋梗塞（疑い）

心筋梗塞の典型的な症状のみで、心筋逸脱酵素、心電図所見、剖検所見が上記に該当しない、あるいはデータが得られない場合は心筋梗塞（疑い）として扱う。

##### c：労作性狭心症（確実）

労作性狭心症（確実）の定義は、狭心発作（労作によっておこる全胸部の疼痛や絞扼感が、労作をやめることで速やかに消失）が再現性をもって繰り返すものとする。

##### d:PCI症例

PCI症例の定義は、急性冠症候群（急性心筋梗塞や不安定狭心症を含む）や安定狭心症などに対して、経皮的冠動脈冠動脈形成術を施行されたものとする。

##### e：脳卒中

脳卒中の定義は、脳卒中に特徴的な神経学的所見が24時間以上あるいは死亡まで持続したものとする。CT・MRI等の画像診断ないしは剖検によって病変・所見を確認できたものについては、脳卒中の病型をくも膜下出血、脳内出血、脳血栓、脳塞栓、分類不明の脳梗塞(脳梗塞であると診断できるが脳血栓か脳梗塞かの鑑別診断に至っ

ていないもの) に分類する.

f: 急性死

急性死の定義は, 特に慢性の疾患がなく, 発症後 1 時間以内に死亡にいたるもので, 心筋梗塞, 脳卒中の定義を満たさないものとする.

g: 全死亡

死亡は, 原死因 ICD10 による. 全虚血性心疾患, 急性心筋梗塞, 全脳卒中, 脳梗塞, くも膜下出血, 脳内出血, 全循環器疾患の死亡を検討する.

項目名	単位	データの形式	コメント
初発の心筋梗塞発症			
フォロー開始から発症までの期間		人日	
診断		1=確実, 2=疑い	
初発の労作性狭心症発症			
フォロー開始から発症までの期間		人日	
診断		1=確実, 2=疑い	
最初のPCI			
フォロー開始から発症までの期間		人日	
初発の脳卒中発症、病型			
【病型】 1. くも膜下出血、2. 脳内出血、3. 脳血栓、4. 脳塞栓、5. 分類不明の脳梗塞、6. その他分類不明の脳卒中			「5.分類不明の脳梗塞」とは、「脳梗塞」と診断できるが「3.脳血栓」か「4.脳塞栓」かの、鑑別診断に至っていないもの。 「6.その他分類不明の脳卒中」とは、脳卒中であると診断できるが、「1.くも膜下出血」か「2.脳内出血」か「脳梗塞(3.脳血栓+4.脳塞栓)」かの、鑑別診断に至っていないもの。
フォロー開始から発症までの期間		人日	
【診断の手段】 画像診断(CT、MRI等)、または剖検		1=画像または剖検あり 2=画像も剖検もなし	
急性死(発症から死亡まで1時間以内のもの)			
フォロー開始から発症までの期間		人日	
全死亡			
フォロー開始から死亡までの期間		人日	
死因(原死因):ICD10コード			

### 研究対象とするパラメーター

データベースで収集対象とするパラメーターは, フォロー期間・年齢・性・身長・体重・ウエスト周囲長(臍レベル)・喫煙状況・アルコール摂取状況・採血時間種別・血糖・HbA1c・糖尿病薬使用の有無・総コレステロール(T-chol)・HDL-コレステロール(HDL-C)・中性脂肪(TG)・高脂血症薬使用の有無・収縮期血圧・拡張期血圧・降圧薬使用の有無・心筋梗塞/狭心症の既往・脳卒中の既往とし, 各々の測定単位, データの形式を以下のように定めた.

項目名	単位	データの形式	コメント
検診年		西暦4ケタ	
フォロー期間		人日	死亡もしくは転出もしくは追跡終了までの期間
年齢	歳		
性	M F		
身長	cm	整数	
体重	Kg	小数点以下1桁	
ウエスト:臍レベル	cm	小数点以下1桁あるいは整数	
喫煙状況別		1=現在すう、2=過去にすった、3=吸わない	
喫煙本数・一日あたり	本/日		
アルコール摂取状況別		1=現在のむ、2=過去にのんだ、3=のまない	
アルコール摂取日数・一週あたり	日/週		オプション項目
アルコール摂取量・一日あたり	合/日	日本酒換算値	オプション項目
採血時間種別		1=空腹2=非空腹	空腹の定義は「絶食8時間以上」とする
血糖	mg/dl		
HbA1c	%		オプション項目
糖尿病薬使用の有無		1=治療中、2=未治療	
T-cho	mg/dl		
HDL-C	mg/dl		
TG	mg/dl		
高脂血症薬使用の有無		1=あり、2=なし	
SBP (1回目測定値)	mmHg		
DBP(1回目測定値)	mmHg		
SBP(2回目測定値)	mmHg		
DBP (2回目測定値)	mmHg		
降圧剤使用の有無		1=あり、2=なし	
心筋梗塞・狭心症の既往		1=あり、2=なし	
脳卒中の既往		1=あり、2=なし	

### 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した。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た。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た。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た。

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。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た。

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・公開した(<http://kourou-metabo.jp>)。

## C.研究結果

### (1) 横断研究の結果

#### ①解析対象者の特徴

横断研究では、特定健診の対象となる40歳～74歳の男性16,215人、女性17,760人の計33,975人に関して解析を行ったが、その特徴は以下の通りである。

解析対象者の特徴（平均値と頻度）

	人数	年齢(範囲)、歳	ウエスト 周囲 長、cm	収縮期 血圧、 mmHg	拡張期 血圧、 mmHg	血圧高 値、% ①	総コレステ ロール、 mg/dl	HDL-コ レステ ロール、 mg/dl	中性脂肪、 mg/dl	TG高値ま たはHDL 低値、% ②	血糖、 mg/dl	高血 糖、%③
男性	16215	54 (40-74)	84	129	80	54	202	53	147	40	106	21
女性	17760	56 (40-74)	80	126	76	45	211	60	113	22	101	10

	リスク2つ以上、%	①+②、%	①+③、%	②+③、%	①+②+③、%
男性	34	24	14	10	7
女性	18	13	7	4	3

メタボリックシンドロームのリスクファクター

①血圧高値：血圧値 $\geq 130/85$ mmHg または薬物療法中

②脂質異常：中性脂肪(TG) $\geq 150$ mg/dl または HDL-コレステロール(HDL-C) $< 40$ mg/dl

③血糖高値：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

### ②ウエスト周囲長と BMI の関係

解析対象者において、ウエスト周囲長(cm)と BMI (kg/m<sup>2</sup>)の相関係数ならびに換算式は以下の通りで、男女ともに両者の相関は統計学的に有意 (p<0.001) であった。

男性：r=0.84820, ウエスト周囲長=2.35285\*BMI+28.19663

女性：r=0.75632, ウエスト周囲長=2.26297\*BMI+27.44627

換算式より、各 BMI に対応するウエスト周囲長は下表のように算出された。

BMI	男性			女性		
	22	25	30	22	25	30
各BMIに対応するウエスト周囲長	80.0	87.0	98.8	77.2	84.0	95.3

### ③ウエスト周囲長とリスクファクター集積の関係

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数(年齢調整平均値)ならびにリスクファクター集積者の年齢調整割合は増加した。平均リスクファクター数が1を超えるウエスト周囲長のカテゴリーは男性では80-85cmから、女性では90-95cmからであり、内臓脂肪面積から求めた知見(日本内科学会雑誌 94:794-809, 2005)とほぼ合致した。

また、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(血糖高値・脂質異常・血圧高値)の2つ以上が集積する年齢調整オッズ比は単調に上昇し、p for trend は男女ともに<0.001であった。

\*メタボリックシンドロームのリスクファクター

①血圧高値：血圧値 $\geq$ 130/85mmHg または薬物療法中

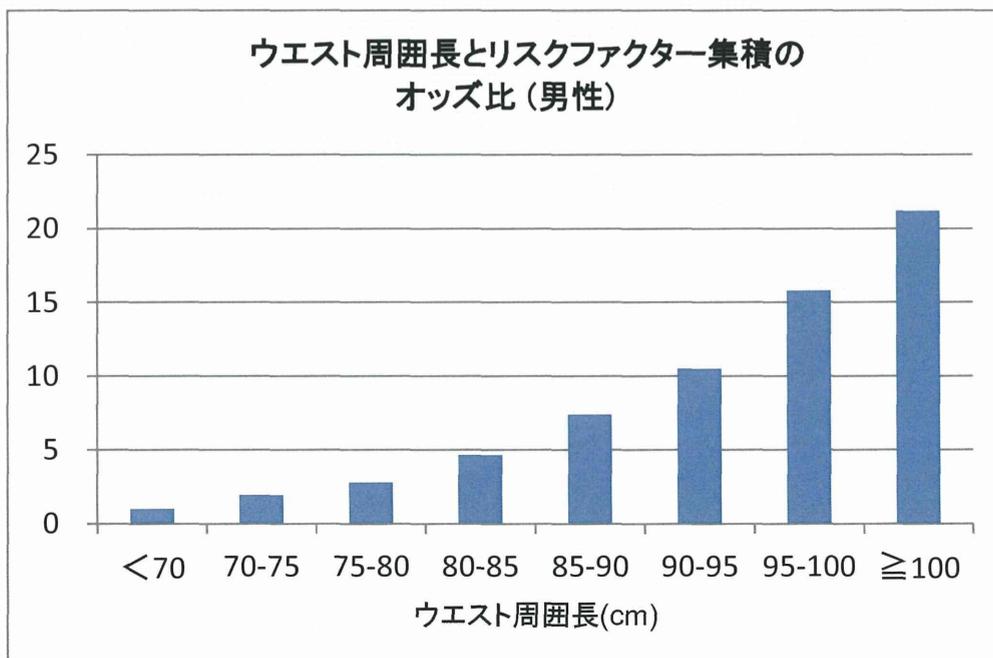
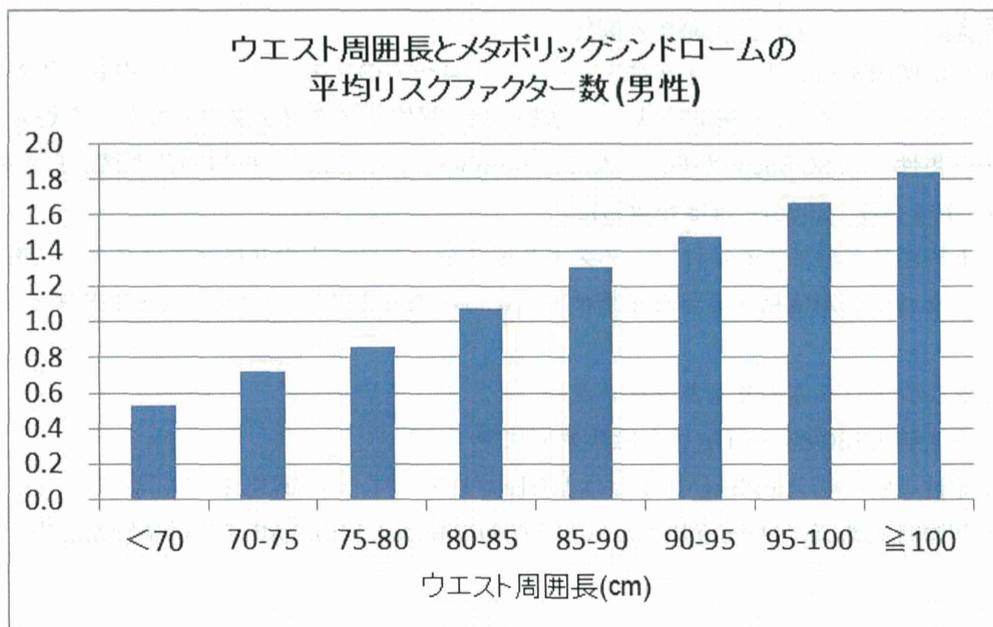
②脂質異常：中性脂肪(TG) $\geq$ 150mg/dl または HDL-コレステロール(HDL-C)<40mg/dl

③血糖高値：空腹時血糖値 $\geq$ 110mg/dl または非空腹時血糖値 $\geq$ 140mg/dl または薬物療法中

ウエスト周囲長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・リスクファクター集積者の割合

男性

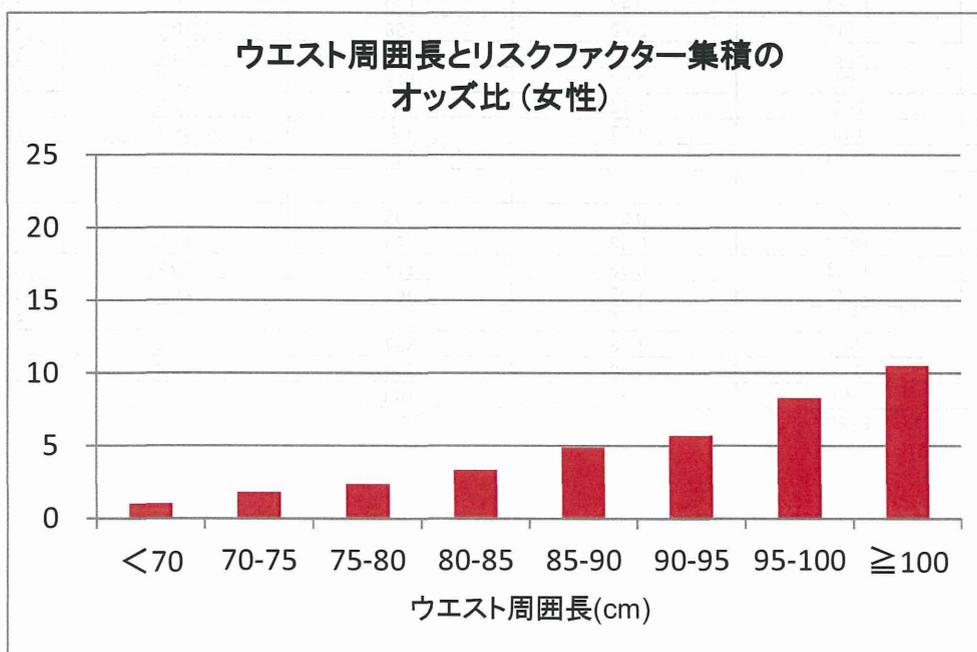
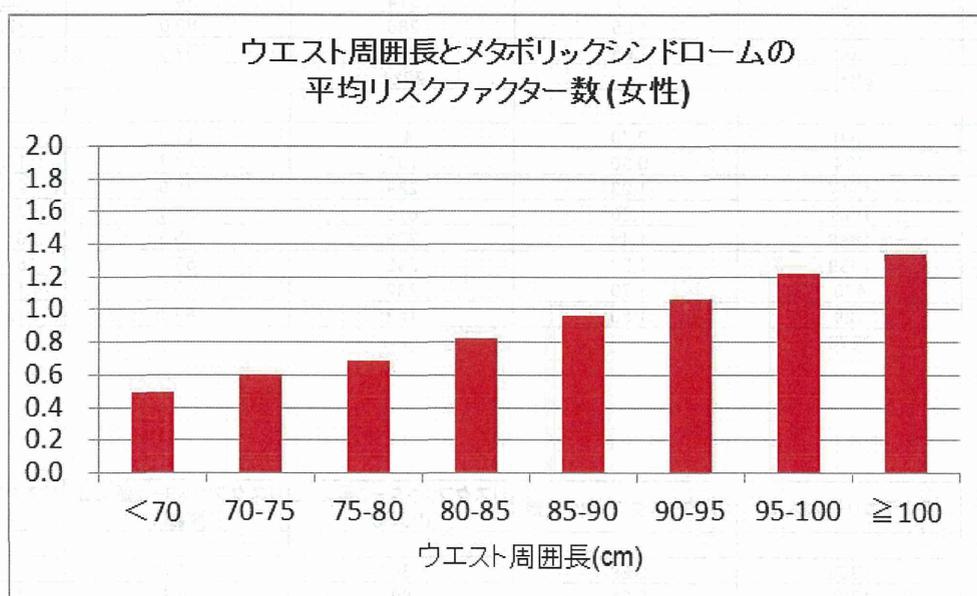
ウエスト周囲長(cm)	各カテゴリーの人数	平均リスクファクター数	リスクファクター2個以上の人数	リスクファクター2個以上の割合(%)	リスクファクター2個以上となるオッズ比
<70	669	0.53	60	7.8	1.00
70-75	1511	0.72	229	15.0	1.92 (1.42-2.60)
75-80	2672	0.86	537	20.3	2.77 (2.09-3.67)
80-85	3874	1.07	1140	29.7	4.62 (3.51-6.09)
85-90	3752	1.31	1506	40.1	7.38 (5.61-9.72)
90-95	2245	1.48	1096	48.6	10.5 (7.91-13.8)
95-100	961	1.67	568	58.8	15.8 (11.8-21.3)
≥100	531	1.83	346	65.5	21.2 (15.4-29.3)



ウエスト周囲長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・リスクファクター集積者の割合

女性

ウエスト周囲長(cm)	各カテゴリーの人数	平均リスクファクター数	リスクファクター2個以上の人数	リスクファクター2個以上の割合(%)	リスクファクター2個以上となるオッズ比
<70	2794	0.49	162	8.0	1.00
70-75	3063	0.60	315	11.8	1.81 (1.48-2.20)
75-80	3306	0.69	446	14.1	2.33 (1.93-2.82)
80-85	3233	0.82	622	18.8	3.33 (2.77-4.00)
85-90	2575	0.96	695	25.4	4.86 (4.05-5.84)
90-95	1551	1.06	485	28.8	5.69 (4.68-6.91)
95-100	739	1.22	300	37.5	8.28 (6.64-10.3)
≥100	499	1.34	225	42.6	10.5 (8.26-13.4)



同様の解析を、年齢別に 40-54 歳と 55-74 歳の 2 つのカテゴリーにわけて実施した。男女ともに、55-74 歳の群では 40-54 歳の群と比較して、ウエスト周囲長がより小さいカテゴリーから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ていたが、女性においてその傾向は顕著であった。

男性

ウエスト周囲長(cm)	各カテゴリーの人数	平均リスクファクター数	リスクファクター2個以上の人数	リスクファクター2個以上の割合(%)	リスクファクター2個以上となるオッズ比
<b>40-54歳</b>					
<70	329	0.41	19	5.9	1.00
70-75	827	0.57	93	11.5	2.08 (1.25-3.47)
75-80	1555	0.73	248	16.0	3.08 (1.90-4.99)
80-85	2213	0.92	524	23.8	5.06 (3.15-8.13)
85-90	2064	1.20	733	35.4	8.91 (5.55-14.3)
90-95	1156	1.39	514	44.3	12.9 (8.01-20.8)
95-100	491	1.65	286	58.0	22.5 (13.7-37.0)
≥100	302	1.85	204	67.6	34.3 (20.3-57.9)
* 合計	8937		2621		
<b>55-74歳</b>					
<70	340	0.70	41	11.9	1.00
70-75	684	0.90	136	19.8	1.82 (1.25-2.65)
75-80	1117	1.03	289	25.9	2.56 (1.80-3.65)
80-85	1661	1.26	616	37.1	4.34 (3.08-6.10)
85-90	1688	1.44	773	45.8	6.21 (4.42-8.73)
90-95	1089	1.59	582	53.5	8.46 (5.97-12.0)
95-100	470	1.70	282	60.0	11.0 (7.58-16.1)
≥100	229	1.80	142	62.1	12.0 (7.88-18.3)
* 合計	7278		2861		

女性

ウエスト周囲長(cm)	各カテゴリーの人数	平均リスクファクター数	リスクファクター2個以上の人数	リスクファクター2個以上の割合(%)	リスクファクター2個以上となるオッズ比
<b>40-54歳</b>					
<70	1733	0.29	54	3.7	1.00
70-75	1786	0.36	89	5.3	1.57 (1.11-2.22)
75-80	1723	0.43	130	7.6	2.38 (1.71-3.29)
80-85	1462	0.60	158	10.5	3.37 (2.45-4.64)
85-90	968	0.73	162	16.1	5.46 (3.96-7.52)
90-95	506	0.88	118	22.4	8.03 (5.70-11.3)
95-100	207	1.10	67	31.5	12.8 (8.53-19.1)
≥100	155	1.27	62	39.4	18.6 (12.2-28.4)
* 合計	8540		840		
<b>55-74歳</b>					
<70	1061	0.66	108	10.4	1.00
70-75	1277	0.83	226	17.9	1.90 (1.49-2.43)
75-80	1583	0.93	316	20.2	2.22 (1.75-2.80)
80-85	1771	1.02	464	26.2	3.13 (2.50-3.92)
85-90	1607	1.16	533	33.1	4.35 (3.47-5.45)
90-95	1045	1.23	367	34.8	4.70 (3.71-5.95)
95-100	532	1.38	233	43.3	6.71 (5.15-8.73)
≥100	344	1.48	163	47.1	7.85 (5.87-10.5)
* 合計	9220		2410		