

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390177

研究課題名(和文) 腹部内臓脂肪と生活習慣病に関する米国在住日系人との比較研究：追跡調査

研究課題名(英文) Visceral adiposity and cardiometabolic diseases in Japanese: the phase 1 follow-up examination

研究代表者

林 朝茂 (HAYASHI, TOMOSHIGE)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10381980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円、(間接経費) 4,320,000円

研究成果の概要(和文)：CT撮影による腹部内臓脂肪、並びに脂肪肝と生活習慣病の関係を明らかにするため、2005～2009年度にかけて前向きコホート研究を立ち上げた。今回は、主に2005～2007年度に登録された参加者の追跡調査を実施した。さらに、CT撮影による脂肪肝の測定に対してその信頼性の検討を行い良好な結果を得た。2014年の2月の時点までの追跡データをもとに縦断的に解析を行った。腹部内臓脂肪は、2型糖尿病、高血圧症、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症の危険因子であり、脂肪肝とは独立の関係であった。一方、脂肪肝は、2型糖尿病と低HDLコレステロール血症の発症のみで有意であった。

研究成果の概要(英文)：We had enrolled 1649 subjects between 2005 and 2010 to examine the association between visceral adiposity and fat liver measured by computed tomography (CT), and the risk of future lifestyle-related diseases.

Intraclass correlation coefficients for intra- and inter-reader comparisons of the measurement of fatty liver showed a good reliability. In the prospective analyses, visceral adiposity was associated with an increased risk of the future type 2 diabetes, hypertension, hypertriglycerides, and low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol independent of fatty liver, age, and gender. On the other hand, fatty liver was associated with an increased risk of the future type 2 diabetes and low HDL cholesterol, not hypertension or hypertriglycerides, independent of visceral fat, age, and gender.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生・健康科学

キーワード：内臓脂肪 疫学 生活習慣病 日系人

1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病・高血圧・脂質異常症・メタボリック症候群などの生活習慣病の最も重要な危険因子として腹部内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性が自明のように扱われてきた。しかし、腹部内臓脂肪の正確な測定はCT撮影が必要であり、CT撮影による腹部内臓脂肪を用いた前向きコホート研究は世界でも限られている。従ってこの分野に関しての前向きコホート研究としてのエビデンスは乏しいのが現状である。さらに、日本人は、その脂肪分布において同じBody Mass Indexであっても、欧米人に比べ、腹部皮下脂肪より腹部内臓脂肪が蓄積しやすいとの報告があり、腹部内臓脂肪と生活習慣病の関係を明らかにするための前向きコホート研究の整備は日本人にとって重要な課題である。

さらに最近、腹部内臓脂肪とインスリン抵抗性と並んで、生活習慣病の重要な危険因子として脂肪肝が注目されている。本来、肝臓は腹部内臓脂肪とは門脈系を介して密接な関係があり、インスリンの主要な標的臓器である。従って、腹部内臓脂肪・インスリン抵抗性と生活習慣病の関係を検討する際に脂肪肝との関係を検討することは極めて重要な課題である。しかし、世界的にも腹部内臓脂肪とインスリン抵抗性と脂肪肝を同時に評価した前向きコホート研究はフラミンガム研究で最近始まったばかりであり他には存在しない。さらに、CT撮影による脂肪肝の診断は、肝臓と脾臓のCT値の比と考えられているが、その確立された測定方法は実ではなく、最近報告されたのが実情である(J Gastroenterol Hepatol. 2008;23:894-9)。

我々の研究の共同研究先である米国日系人糖尿病研究は1983年に開始された2型糖尿病に対する大規模前向きコホート研究である。このコホート研究の特徴は、参加者がすべて日本人でありCT撮影により腹部内臓脂肪を評価してきた世界で最初の前向きコホート研究であることであり、この研究は腹部内臓脂肪と多くの生活習慣病と腹部内臓脂肪の関係を明らかにしてきた。このコホート研究は日本人の10年・20年先の将来像とも考えられる。それゆえ、米国日系人糖尿病研究との比較研究は、我が国においても生活習慣病の対策上極めて有用な研究と考えられる。

2. 研究の目的

(1)我々は、2005~2010年度にかけて、CT撮影による内臓脂肪と生活習慣病の関係を明らかにするための前向きコホート研究を(the Ohtori Study)立ち上げた。当初の3年間においては男性を中心に登録を行った。今回目的はこの前半に登録された参加者の追跡調査を行うことである。

(2)CT撮影による肝臓CT値、脾臓CT値の計測および算出したLS比(肝臓CT値と脾臓CT値の比)に対する測定の信頼性の検討を行

う。これにより、登録時のCT画像を有効利用し脂肪肝の測定を行い、脂肪肝と生活習慣病の検討を行い得うる前向きコホート研究の整備をする。

(3)脂肪肝・腹部内臓脂肪と種々の生活習慣病の新規発症の関係を前向きコホート研究にて検討する。今回の調査ではすべての追跡調査は終了しない。従って、サンプルサイズ的に可能な範囲で行う。

3. 研究の方法

(1)The Ohtori Studyの追跡調査

対象

今回の追跡調査の対象は、主には2005~2007年度にかけて登録された約1000名とした。

測定項目

検査項目は、鳳総合健診センターにて行われている人間ドックの項目、生活習慣調査のための詳細な質問票、並びに、臍部レベルと大腿部の脂肪測定のためのCT撮影をそれぞれ1スライスである。また、空腹時インスリンなどの血液検査や尿の検査を行った。

(2)CT撮影による肝臓CT値、脾臓CT値の計測、および、算出したLS比の信頼性の検討

対象

2005年から鳳総合健診センターの人間ドック受診者を対象にしたCT撮影による腹部内臓脂肪の疫学研究を立ち上げた。この参加者1649名から無作為に抽出した100名を対象とした。

肝臓CT値、脾臓CT値、LS比の計測方法

胸椎11-12の肝臓、脾臓の両者が確認できるCT画像に、面積10mm²の円を肝臓に6個、脾臓に3個置き、肝臓と脾臓おのおのの円の平均CT値を計測する(J Gastroenterol Hepatol. 2008;23:894-9)。LS比は肝臓CT値を脾臓CT値で除したものとした。

信頼性の検討方法

検者内信頼性を検討するために、同一検者が肝臓CT値、脾臓CT値を2回計測した。1回目と2回目の間隔は1週間あけた。検者間信頼性を検討するために、2人の検者が各部位を計測した。検者内信頼性および検者間信頼性は級内相関係数を用いて検討した。解析はSPSS Statistics 22.0にて解析した。

(3)前向きコホート研究の解析

診断基準

2型糖尿病の定義は、空腹時血糖126mg/dL以上あるいはHbA1c(NGSP)6.5%以上、或は糖尿病治療中とした。高血圧は、収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上、或は降圧剤内服中とした。高トリグリセライド血症は空腹時血清トリグリセライド150mg/dL以上、低HDLコレステロール血症は、男性は空腹時血清HDLコレステロール40mg/dL未満とし、女性は空腹時血清HDLコレステロール40mg/dL未満とした。

解析方法

CT撮影による腹部内臓脂肪・脂肪肝と2型糖尿病、高血圧症、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症の新規発症に関して、離散時間ハザードモデルを用いて解析した。解析はSTATA13にて行った。

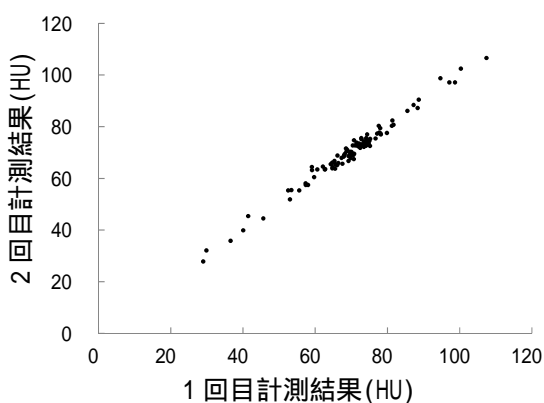
4. 研究成果

(1) 前向きコホート研究の追跡調査

2005～2007年度に登録された約1000名に関して、2014年2月末の時点での追跡調査の参加率は85%であった。追跡調査に参加した対象者の観察年数の中央値は、7年であった。

(2) CT撮影による肝臓CT値、脾臓CT値の計測および算出したLS比の信頼性の検討
検者内の級内相関係数

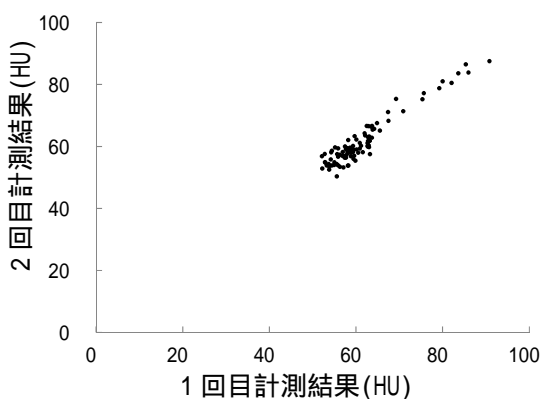
図1. 肝臓CT値の1回目計測結果と2回目計測結果の散布図



肝臓CT値の測定：100名の肝臓CT値を同一検者が2回計測した。1回目と2回目の計測値の散布図を図1に示す。検者内の級内相関係数は0.991 ($p < 0.001$)であった。

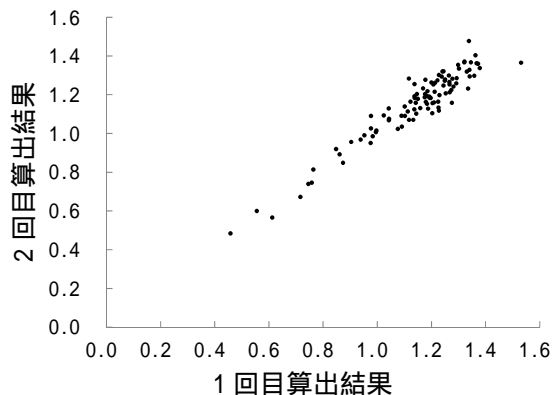
脾臓CT値の測定：100名の脾臓CT値を同一検者が2回計測した。1回目と2回目の計測値の散布図を図1に示す。検者内の級内相関係数は0.954 ($p < 0.001$)であった。

図2. 脾臓CT値の1回目計測結果と2回目計測結果の散布図



LS比：100名のLS比を算出した。1回目と2回目の算出値の散布図を図3に示す。検者内の級内相関係数は0.954 ($p < 0.001$)であった。

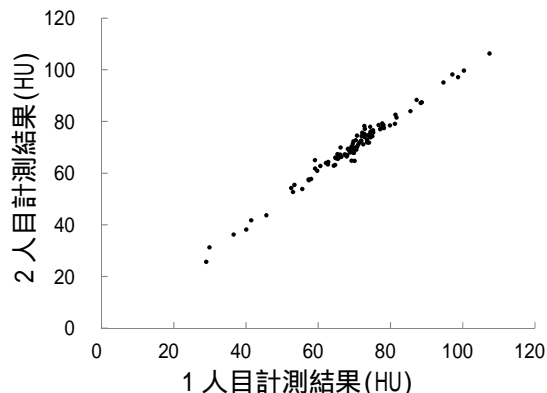
図3. LS比の1回目算出結果と2回目算出結果の散布図



検者間の級内相関係数

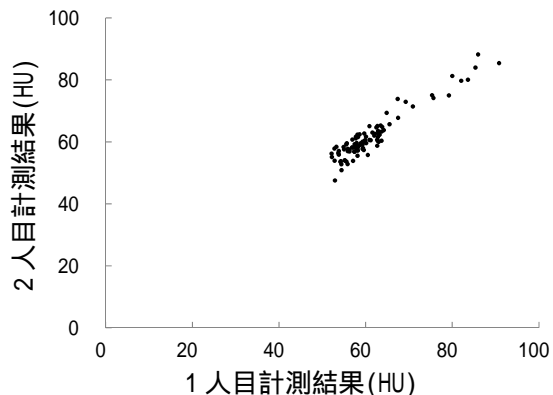
次に2人の検者が100名の肝臓CT値を計測した。1人目と2人目の計測値の散布図を図4に示す。検者間の級内相関係数は0.990 ($p < 0.001$)であった。

図4. 肝臓CT値の1人目計測結果と2人目計測結果の散布図



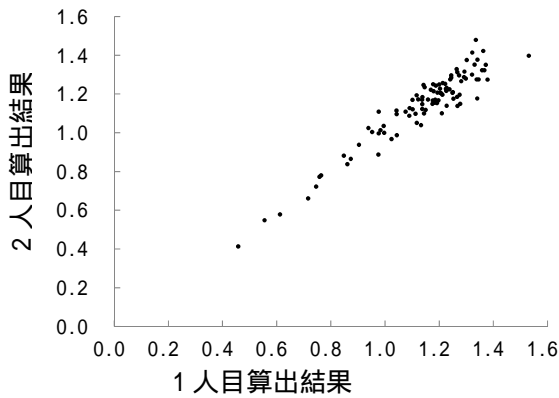
次に上記と同様に2人の検者が100名の脾臓CT値を計測した。1人目と2人目の計測値の散布図を図5に示す。検者間の級内相関係数は0.947 ($p < 0.001$)であった。

図5. 脾臓CT値の1人目計測結果と2人目計測結果の散布図



100名のLS比を算出した。1人目と2人目の算出値の散布図を図6に示す。検者内の級内相関係数は0.951 ($p < 0.001$)であった。

図6. LS比の1人目算出結果と2人目算出結果の散布図



以上より、CT撮影による脂肪肝の測定に関して極めて良好な結果が得られた。

(3) CT撮影による腹部内臓脂肪と2型糖尿病・高血圧症・脂質異常症の発症との関係：前向きコホート研究として関係の検討。

多変量解析は、離散時間ハザードモデルを用いた。その理由は、今回の研究のエンドポイントとしている生活習慣病は、受診日にはその疾患の診断は可能であるが、正確な発症日を特定するのは困難な疾患であり、発症は離散型と考えることが妥当であるためである。さらに、解析のサンプルパワーを上げるために、今回の追跡調査の対象でない約650名も、解析の対象とするためである。

CT撮影による腹部内臓脂肪・脂肪肝と2型糖尿病発症の関係。

解析対象は、登録時に糖尿病でなく、追跡期間中に受診した1232名である。年齢の平均値は50.2±9.6、BMIの平均値は23.1±3.1であった。CT撮影による腹部内臓脂肪の3分位は、0.4~40.2cm²、40.3~81.1cm²、81.2~267.8cm²であった。

6592人年に観察期間にて、69名の2型糖尿病の発症を認めた。CT撮影による腹部内臓脂肪の3分位による1000人年あたりの発症率は、1.8人、7.5人、22.5人であった。

離散時間ハザードモデルによる腹部内臓脂肪・脂肪肝と2型糖尿病発症の関係を表1に示す。腹部内臓脂肪の増加は、2型糖尿病の発症リスクを有意に増大させた。年齢、性別、脂肪肝を補正後、腹部内臓脂肪のTertile 1を対照とすると、Tertile 2とTertile 3の比例オッズ比は、それぞれ3.8(95%信頼区間(CI)1.2-11.9)、10.1(95%CI 3.3-30.8)で有意であった。また、LS比の低下(脂肪肝の存在)は、2型糖尿病の発症を有意に増加させた。年齢、性別、腹部内臓脂肪を補正後、LS比のTertile 3を対照とするとTertile 1とTertile 2の比例オッズ比は、それぞれ3.2(95%CI 1.3-7.6)、2.6(95%CI 1.1-6.1)で有意であった。さらに、空腹時のインスリンで補正を行っても腹部内臓脂肪と2型糖尿病の発症の関係は変わらなかったが、脂肪肝と2型糖尿病発症の関係は有意ではなくなっ

た。
表1. 離散時間ハザードモデルによる腹部内臓脂肪・脂肪肝と2型糖尿病発症の関係

	年齢、性別補正後の比例オッズ比 (95% CI)*	P 値
腹部内臓脂肪		
Tertile 1	1.0 (対照)	
Tertile 2	3.8 (1.2-11.9)	0.021
Tertile 3	10.1 (3.3-30.8)	<0.001
脂肪肝		
Tertile 1	3.2 (1.3-7.6)	0.008
Tertile 2	2.6 (1.1-6.1)	0.030
Tertile 3	1.0 (対照)	

*登録時の年齢と性別で補正。

シアトル日系人糖尿病研究は、世界で初めて2型糖尿病とCT撮影による腹部内臓脂肪の関係を報告した(Diabetes Care, 2000 23:465-71)。今回の結果は、日系人糖尿病研究に合致する結果である。今後、すべての追跡調査が完了することにより強固なエビデンスを得られるものと考えられる。

CT撮影による腹部内臓脂肪・脂肪肝と高血圧症発症の関係。

解析対象は、登録時に高血圧症と糖尿病がなく、追跡期間中に受診した991名である。年齢の平均値は48.8±9.4、BMIの平均値は22.7±3.1であった。CT撮影による腹部内臓脂肪の3分位は、0.4~34.7cm²、34.8~74.2cm²、74.3~223.3cm²であった。

5041人年に観察期間にて、161名の高血圧症の発症を認めた。CT撮影による腹部内臓脂肪の3分位による1000人年あたりの発症率は、16.4人、25.2人、56.3人であった。

離散時間ハザードモデルによる腹部内臓脂肪・脂肪肝と高血圧症発症の関係を表2に示す。腹部内臓脂肪の増加は、高血圧症の発症リスクを有意に増大させた。年齢、性別、脂肪肝を補正後、腹部内臓脂肪のTertile 1を対照とするとTertile 2とTertile 3の比例オッズ比は、それぞれ1.3(95%CI 0.8-2.3)、2.9(95%CI 1.7-4.9)であった。一方、LS比の低下は、年齢、性別の補正では有意であったが、腹部内臓脂肪にてさらに補正を行うと有意ではなくなった。さらに、空腹時のインスリンで補正を行っても腹部内臓脂肪と高血圧症の発症の有意な関係は変わらなかった。

表2. 離散時間ハザードモデルによる腹部内臓脂肪・脂肪肝と高血圧症発症の関係

	年齢、性別補正後の比例オッズ比 (95% CI)*	P 値
腹部内臓脂肪		
Tertile 1	1.0 (対照)	

Tertile 2	1.3 (0.8-2.3)	0.269
Tertile 3	2.9 (1.7-4.9)	<0.001
脂肪肝		
Tertile 1	1.2 (0.8-1.8)	0.484
Tertile 2	1.1 (0.7-1.6)	0.732
Tertile 3	1.0 (対照)	

*登録時の年齢と性別で補正。
シアトル日系人糖尿病研究は、世界で初めて高血圧症とCT撮影による腹部内臓脂肪の関係を報告している(Ann Intern Med. 2004; 140:992-1000)。今回の結果は、日系人糖尿病研究に合致する結果である。

CT撮影による腹部内臓脂肪・脂肪肝と高トリグリセライド血症発症の関係
解析対象は、登録時に高トリグリセライド血症と糖尿病がなく、かつ、高脂血症薬の内服者を除き、追跡期間中に一度も受診しなかった者を除いた926名である。年齢の平均値は49.5±9.6、BMIの平均値は22.6±3.0であった。CT撮影による腹部内臓脂肪の3分位は、0.4~32.9cm²、33.0~69.6cm²、69.7~201.5cm²であった。

4395人年に観察期間にて、220名の高トリグリセライド血症の発症を認めた。CT撮影による腹部内臓脂肪の3分位による1000人年あたりの発症率は、16.5人、50.2人、89.7人であった。

離散時間ハザードモデルによる腹部内臓脂肪・脂肪肝と高トリグリセライド血症発症の関係を表3に示す。腹部内臓脂肪の増加は、高トリグリセライド血症の発症リスクを有意に増大させた。年齢、性別、脂肪肝を補正後、腹部内臓脂肪のTertile 1を対照とするとTertile 2とTertile 3の比例オッズ比は、それぞれ2.7(95%CI 1.7-4.3)、4.1(95%CI 2.5-6.7)で有意であった。一方、LS比の低下は、年齢、性別の補正では有意であったが、腹部内臓脂肪にてさらに補正を行うと有意ではなくなった。さらに、空腹時のインスリンで補正を行っても腹部内臓脂肪と高トリグリセライド血症の発症の有意な関係は変わらなかった。

表3. 離散時間ハザードモデルによる腹部内臓脂肪・脂肪肝と高トリグリセライド血症発症の関係

	年齢、性別補正後の比例オッズ比 (95% CI)*	P 値
腹部内臓脂肪		
Tertile 1	1.0 (対照)	
Tertile 2	2.7 (1.7-4.3)	<0.001
Tertile 3	4.1 (2.5-6.7)	<0.001
脂肪肝		
Tertile 1	1.3 (0.9-1.8)	0.229

Tertile 2	0.8 (0.6-1.2)	0.352
Tertile 3	1.0 (対照)	

*登録時の年齢と性別で補正
CT撮影による腹部内臓脂肪・脂肪肝と低HDLコレステロール血症発症の関係

解析対象は、登録時に低HDLコレステロール血症と糖尿病がなく、かつ、高脂血症薬の内服者を除き、追跡期間中に一度も受診しなかった者を除いた1046名である。年齢の平均値は49.6±9.4、BMIの平均値は22.9±3.1であった。CT撮影による腹部内臓脂肪の4分位は、0.4~28.9cm²、29.0~57.6cm²、57.7~89.4cm²、89.5~267.8cm²であった。

5435人年に観察期間にて、122名の低HDLコレステロール血症の発症を認めた。CT撮影による腹部内臓脂肪の4分位による1000人年あたりの発症率は、11.9人、14.1人、28.1人、36.2人であった。

離散時間ハザードモデルによる腹部内臓脂肪・脂肪肝と低HDL血症発症の関係を表4に示す。腹部内臓脂肪の増加は、有意に低HDLコレステロール血症の発症リスクを増大させた。年齢、性別、脂肪肝を補正後、腹部内臓脂肪のQuartile 1を対照とするとQuartile 2とQuartile 3とQuartile 4の比例オッズ比は、それぞれ2.2(95%CI 1.1-4.5)、4.6(95%CI 2.2-9.4)、5.9(95%CI 2.8-12.6)で有意であった。一方、LS比の低下は、年齢、性別、腹部内臓脂肪の補正ではquartile 3のみ有意であった。空腹時のインスリンで補正を行っても腹部内臓脂肪・脂肪肝と低HDLコレステロール血症の発症の関係は変わらなかった。

表4. 離散時間ハザードモデルによる腹部内臓脂肪・脂肪肝と低HDLコレステロール血症発症の関係

	年齢、性別補正後の比例オッズ比 (95% CI)*	P 値
腹部内臓脂肪		
Quartile 1	1.0 (対照)	
Quartile 2	2.2 (1.1-4.5)	0.030
Quartile 3	4.6 (2.2-9.4)	<0.001
Quartile 4	5.9 (2.8-12.6)	<0.001
脂肪肝		
Quartile 1	1.6 (0.9-3.0)	0.136
Quartile 2	1.6 (0.9-2.8)	0.133
Quartile 3	1.9 (1.1-3.4)	0.031
Quartile 4	1.0 (対照)	

*登録時の年齢と性別で補正
日系人糖尿病研究では、脂質異常症としての高トリグリセライド血症、低HDL血症とCt撮影による腹部内臓脂肪との関係を横断研究にて報告している(Int J Obes Relat Metab

Disord. 1996;20:801-808)。腹部内臓脂肪の重要性に関しては、一致した結果である。今回の検討は縦断的であり意義深い。

(4) その他

さらに、今回は、追跡時のインスリン抵抗性の指標として空腹時インスリン値に関して、腹部内臓脂肪が有意であった。

(5) まとめ

我々は、既存コホート研究の追跡調査を実施した。今後、追跡時点に達していない女性を中心とした対象の追跡調査を順次実施する。これにより、CT撮影による腹部内臓脂肪と脂肪肝を同時評価した前向きコホート研究の整備を完了する予定である。これにより、この分野における新たなエビデンスを世界に向けて発信する予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Tomoshige Hayashi, Edward J. Boyko, Kyoko Kogawa Sato, Marguerite J. McNeely, Donna L. Leonetti, Steven E. Kahn, Wilfred Y. Fujimoto, Patterns of Insulin Concentration During the OGTT Predict the Risk of Type 2 Diabetes in Japanese Americans, *Diabetes Care*, 査読有、36 巻、2013、1229-1235

Wilfred Y. Fujimoto, Edward J. Boyko, Tomoshige Hayashi, Steven E Kahn, Donna L Leonetti, Marguerite J McNeely, William P Shuman, Risk Factors for Type 2 Diabetes: Lessons Learned from Japanese Americans in Seattle, *J Diabetes Investig*, 査読有、3 巻、2012、212-224

[学会発表](計 9 件)

林 朝茂, Japanese Americans Community Diabetes study-シアトル日系人糖尿病研究の知見から(招待講演) 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 2014年5月22日~5月24日、大阪国際会議場、大阪

Kyoko Sato, Using Category-free Net Reclassification Improvement and Integrated Discrimination Improvement to Assess Which Insulin Sensitivity Index Best Predicts Type 2 Diabetes, The 13th International Diabetes Epidemiology Group Symposium, 2013年11月30日~12月2日、Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia

Yukiko Onishi, Predicting Incident Type 2 Diabetes by Insulin Sensitivity Index using Reclassification, 73rd American Diabetes Association's Scientific Sessions, 2013年06月21日~06月25日、McCormick Place Convention Center, Chicago, USA

Hideaki Sokooshi, Visceral adiposity, not abdominal subcutaneous fat area, is associated with glucose intolerance in Japanese: the Ohtori study, The 9th

International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress. The 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, 2012年11月24日~11月27日、京都国際会議場、京都

Sato Kyoko, Apo A-1 and Apo B in Association with Abdominal Visceral Adiposity and Ectopic Fat Depots, 72nd American Diabetes Association's Scientific Sessions, 2012年06月08日~06月12日、Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, USA

Tomoshige Hayashi, Higher Total and VLDL Triglycerides and Lower HDL Cholesterol, but Not LDL Cholesterol, Predict Future Visceral Adiposity in Nondiabetic Japanese Americans, 72nd American Diabetes Association's Scientific Sessions, 2012年06月08日~06月12日、Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, USA

疋田米造、腹部内臓脂肪と高血圧の関連、2012年1月21日、東京国際フォーラム、東京
Isseki Maeda, Thigh Muscle CT Attenuation Is Associated with Insulin Resistance Independent of Visceral Adiposity and Fatty Liver, American Diabetes Association 71th Scientific Sessions, 2011年6月24日~6月28日、San Diego Convention Center, San Diego, USA

Tomoshige Hayashi, Late Phase Insulin Resistance and Secretion during the OGTT Independently Predict the Risk of Type 2 Diabetes, American Diabetes Association 71th Scientific Sessions, 2011年6月24日~6月28日、San Diego Convention Center, San Diego, USA

[図書](計 2 件)

林 朝茂, 診断と治療社、糖尿病学の進歩 2011: 糖尿病診療に必要な知識 The Seattle Japanese Americans Community Diabetes Study より、2011、8-11

林 朝茂, 医事出版社、メタボリックシンドロームと血管病変に関する最近の疫学、2011、1-3

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 朝茂 (HAYASHI TOMOSHIGE)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 10381980

(2) 研究分担者

佐藤 恭子 (SATO KYOKO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 00381989

圓藤 吟史 (ENDO GINJI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 20160393

(3) 連携研究者 なし