

平成 22 年 5 月 19 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19590643

研究課題名 (和文) インスリン抵抗性とメタボリックシンドロームに関する疫学研究

研究課題名 (英文) Epidemiological study on insulin tolerance and metabolic syndrome

研究代表者

鈴木 貞夫 (SUZUKI SADA0)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：20226509

研究成果の概要 (和文)：メタボリックシンドローム (MS) について、その成因の肥満とインスリン抵抗性が、MS 関連疾患の脂肪肝とどう関連しているかなどを検討した。その結果、(1) 肥満がなくともそれ以外の MS 要素が多いと脂肪肝は増加し、現在の MS 診断基準に問題があること、(2) 肥満情報があればインスリン抵抗性は MS 診断に大きな情報を付加しないこと、(3) BMI と腹囲は肥満の質の判別能力は低く、いずれを MS の診断基準にしても有病者の違いはほとんど認められないことが判明した。

研究成果の概要 (英文)：In this epidemiological study on metabolic syndrome (MS), we focused on insulin tolerance and obesity which are major cause of MS, and fatty liver which is related disease of MS. We reported that without obesity, prevalence of fatty liver increased with the number of component of MS, that insulin tolerance did not add important information on MS if we had the information on obesity, and that BMI and waist circumference were not able to distinguish the visceral obesity from the subcutaneous obesity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生・健康医学

キーワード：①メタボリックシンドローム、②インスリン抵抗性、③肥満、④腹囲、⑤BMI

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドローム (MS) は、内臓肥満とインスリン抵抗性が根底にあり、高血圧、耐糖能異常、脂質代謝異常の複数の所見が認められる状態であると理解されている。

MS は脂肪肝や腎疾患などメタボリックドミノと呼ばれる様々な病態を併発しつつ、最終的には心血管疾患などの致命的な疾患に進行する疾患である。そのため、もっとも上流にある肥満やインスリン抵抗性の予防が重

要であるとされ、その対策が国家レベルで進行中である。しかし、MS がまだ新しい概念であること、従来知られている根拠のほとんどが欧米由来のものであることなどにより、日本人を対象にした MS については不明なことが多く、診断基準についてもいまなお議論が行われている。

2. 研究の目的

当研究の目的は MS の疫学的検討である。特に、(1) 肥満は MS の必須要件である現行の診断基準は適当か、(2) インスリン抵抗性は MS の診断に有用な情報を与えるか、(3) 腹囲と BMI は肥満の質（内臓脂肪肥満、皮下脂肪肥満）の区別のために有用か、の 3 点に焦点を置いた。

3. 研究の方法

(1) は愛知県春日井市の約 2,300 人、(2) と (3) は愛知県岡崎市の約 5,800 人の、検診に参加した一般市民を対象とした研究である。

(1) 対象の脂肪肝有病について、肥満以外の MS 診断の指標の構成要素（空腹時血糖、収縮期・拡張期血圧、中性脂肪、HDL-コレステロール）を満たした数を独立変数として、肥満の有無別にロジスティック解析を行い、オッズ比を観察することで、肥満の影響を検討した。さらに、腹囲の適当な基準を提示するために、診断能力を示す ROC 曲線下面積を算出した。

(2) 対象の脂肪肝有病について、MS 診断の指標のデータを用いたロジスティック解析を行い、ROC 曲線下面積を算出した。同じモデルにインスリン抵抗性の指標である HOMA-R を追加し、HOMA-R の他の変数を補正したオッズ比を算出し、さらに ROC 曲線下面積がどの程度増加するかで、インスリン抵抗性測定の MS 診断に対する有用性について検討した。

(3) 対象を BMI と腹囲について 3 分位にし、BMI が上位 1/3 にあり、腹囲が上位 1/3 にならないものを BMI 肥満、逆に腹囲が上位 1/3 にあり、BMI が上位 1/3 にならないものを腹囲肥満として解析対象とした。2 群の比較により、BMI と腹囲で拾い上げる肥満者の違いについて検討した。

4. 研究成果

(1) 図 1 に示したとおり、腹囲の基準に関わらず、個人の満たす MS の構成要素数 (0, 1, 2, 3) と脂肪肝の有病との間には、非常に強

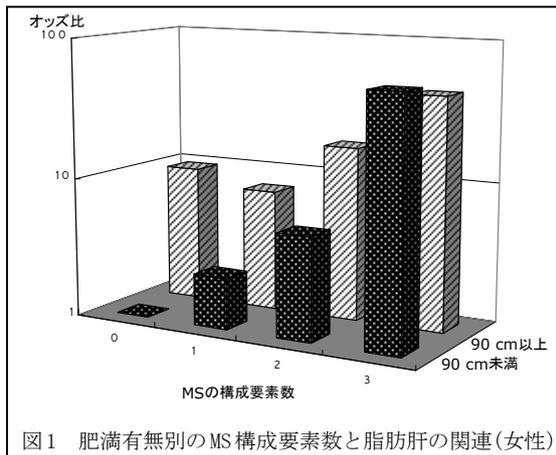


図1 肥満有無別のMS構成要素数と脂肪肝の関連(女性)

い直線傾向が認められた。肥満がない場合でも、MS 構成要素が 3 つあれば、脂肪肝有病のオッズ比が男性で 9.69 (95%CI:3.11-30.2)、女性で 55.3 (6.34-483) と非常に大きかった。これより、現行の MS 基準で、腹囲が必須要件になっているのは、明らかに問題があり、肥満も構成要素のひとつとするべきである。また、ROC 解析より、腹囲の至適基準は、男性で 82cm、女性で 77cm であった。

(2) MS 関連変数は男女とも全項目で脂肪肝の有無により差があった。ロジスティック解析による HOMA-R の 1 単位増加に対するオッズ比は、男性で 1.41 (95%CI:1.15-1.74)、女性で 2.45 (0.77-3.40) と他の因子と独立して脂肪肝と関連していた。しかし、ROC 曲線下面積は、HOMA-R の追加により男では、0.798 から 0.806 へ、0.840 から 0.855 へとわずかな増加にとどまった。HOMA-R は、男女とも脂肪肝の独立した関連要因であるが、他の情報があるときに脂肪肝診断に対するインパクトは小さい。現時点では、MS 診断の目的でマススクリーニングに HOMA-R を用いる意義は大きくない。

(3) BMI と腹囲の相関係数は、男性 0.88、女性 0.82、3 分位の一致は男性 68.1%、女性 64.3%であり、関連は非常に高かった。BMI の代わりに腹囲を使用して肥満を判定した場合、男女とも、高年齢のものを肥満とする傾向が観察された。MS 関連の指標では、有意差のある項目は多くなかったが、男性の収縮期血圧、女性の HOMA-R は、いずれも BMI 肥満のほうがメタボリックな値を示していた。以上より、BMI より腹囲のほうが MS と強く関連しているというエビデンスは得られず、腹囲を MS 診断に積極的に使用することをサポートする結果は得られなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

① Shibata K, Suzuki S, Sato J, Ohsawa I, Goto S, Hashiguchi M, Tokudome S. Abdominal circumference should not be a required criterion for the diagnosis of metabolic syndrome 査読有. Environ Health Prev Med. Published online: 04 February 2010.

② Yamada T, Suzuki S, Fukatsu M, Wada T, Yoshida T, Joh T. Elevated serum uric acid is an independent risk factor for nonalcoholic fatty liver disease in Japanese undergoing a health checkup. 査読有. Acta Gastroenterol Belg. 2010;73:12-17.

③ Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Wada T, Yoshida T, Joh T. Fatty liver predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in Japanese undergoing a health checkup. 査読有. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:352-356.

④ Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Yoshida T, Tokudome S, Joh T. Alcohol drinking may not be a major risk factor for fatty liver in Japanese undergoing a health checkup. 査読有. Dig Dis Sci. 2010;55:176-182.

⑤ Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Suzuki K, Ozasa K, Ito Y, Inaba Y, Tajima K, Nakachi K, Watanabe Y, Tamakoshi A. Insulin-like Growth Factor (IGF)-I, IGF-II, IGF Binding protein-3, and Risk of Colorectal Cancer: a nested case-control study in the JACC Study. 査読有. Asian Pac J Cancer Prev. 2009;10,45-50.

⑥ 安藤亮介, 池上要介, 橋本良博, 河合憲康, 岡村武彦, 戸澤啓一, 鈴木貞夫, 永谷照男, 徳留信寛, 郡健二郎. 肥満およびメタボリックシンドローム構成要素と前立腺特異抗原 (PSA) 値との関連. 査読有. 泌尿器外科. 2009;2:997-999.

⑦ Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Fujino Y, Wakai K, Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Yatsuya H,

Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study Group. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the Japan collaborative cohort study. 査読有. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17:3396-3401.

⑧ Ando R, Nagaya T, Hashimoto Y, Suzuki S, Itoh Y, Umemoto Y, Ikeda N, Tozawa K, Kohri K, Tokudome S. Inverse relationship between obesity and serum prostate-specific antigen level in healthy Japanese men: a hospital-based cross-sectional survey, 2004-2006. 査読有. Urology. 2008; 3:561-565.

[学会発表] (計15件)

① Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Wakai K, Kondo T, Tamakoshi K, Tamakoshi A. Physical activity and all-cause mortality: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and 20th Japan Epidemiological Association, 2010. 1. 9-10. Koshigaya, Japan.

② Hosono A, Suzuki S, Yamada T, Imaeda N, Shibata K, Goto C, Hattori N, Ando R, Fukatsu M, Tokudome S. Effect of change in obesity indices on the change in components of metabolic syndrome. The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and 20th Japan Epidemiological Association, 2010. 1. 9-10. Koshigaya, Japan.

③ Shibata K, Suzuki S, Yasuda Y, Hashiguchi M, Sato J, Goto S, Ohsawa I, Yano T. Can the examination of the ocular fundus be a predictor of chronic kidney disease? The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and 20th Japan Epidemiological Association, 2010. 1. 9-10. Koshigaya, Japan.

④ Ando R, Suzuki S, Yamada T, Kobayashi T, Okada A, Itoh T, Yasui T, Tozawa K, Tokudome S, Kohri K. Obesity, metabolic syndrome components and risk of kidney stones in Japanese. The 6th eULIS Symposium (13th European Symposium on Urolithiasis), 2009. 10. 15-17. Lake of Como/Lecco, Italy.

⑤ 深津満, 山田珠樹, 石田正人, 恒川純, 吉田貴, 米山明彦, 岩波有美, 小磯一枝, 入江恵子, 大村真弘, 鈴木貞夫. “耳鳴り”は頸動脈IMT肥厚を予見する臨床所見か? 第50回日本脈管学会総会, 2009年10月29-30日. 東京.

⑥ 百瀬祐紀, 小嶋雅代, 上村義季, 塩崎美波, 鈴木奈々, 鈴木貞夫, 永谷照男. 健康集団における疾病予防に対する意識調査～疾病予防の推進にあたって～ 第55回東海公衆衛生学会学術大会, 2009年7月25日. 名古屋市.

⑦ 鈴木貞夫, 小嶋雅代, 徳留信寛, 森満, 坂内文男, 藤野善久, 若井建志, 玉腰浩司, 八谷寛, 林櫻松, 菊地正悟, 玉腰暁子. 体格と身体活動の乳がんに対するリスク-JACC Studyの知見より. がん予防大会 2009. 2009年. 6月16-17日. 名古屋市.

⑧ 安藤亮介, 橋本良博, 戸澤啓一, 鈴木貞夫, 永谷照男, 徳留信寛, 郡健二郎. 健康日本人男性において, 肥満と前立腺特異抗原(PSA)値の間に認められる負の関連. 第153回名古屋市立大学医学会例会, 2009年6月16日. 名古屋市.

⑨ 安藤亮介, 橋本良博, 鈴木貞夫, 永谷照男, 郡健二郎, 徳留信寛. PPAR-r 遺伝子多型に着目した食事指導によるテーラーメイド前立腺がん予防法の開発. 第19回日本疫学会学術総会, 2009年1月23-24日. 金沢市.

⑩ 柴田清, 鈴木貞夫, 佐藤寿一, 入谷勇夫, 後藤慎一, 橋口勝, 徳留信寛. 腹囲はメタボリックシンドローム診断の必須項目にすべきではない. 第19回日本疫学会学術総会, 2009年1月23-24日. 金沢市.

⑪ 鈴木貞夫, 服部奈美, 安藤亮介, 柴田清, 今枝奈保美, 後藤千穂, 山田珠樹, 深津満, 徳留信寛. メタボリックシンドローム診断に対するインスリン抵抗性測定の意義. 第19回日本疫学会学術総会, 2009年1月23-24日. 金沢市.

⑫ 細野晃弘, 鈴木貞夫, 服部奈美, 安藤亮介, 柴田清, 今枝奈保美, 後藤千穂, 山田珠樹, 深津満, 徳留信寛. 体格指標と腹囲により判定される肥満者の特性. 第19回日本疫学会学術総会, 2009年1月23-24日. 金沢市.

⑬ 鈴木貞夫, 徳留信寛, 小嶋雅代, 若井建志, 近藤高明, 玉腰浩司, 八谷寛, 玉腰暁子. 体格が全がん罹患に及ぼす影響-喫煙との関連について-. がん予防大会, 2008年5月22-23日. 福岡市.

⑭ 鈴木貞夫, 徳留信寛, 小嶋雅代, 若井建志, 近藤高明, 玉腰浩司, 八谷寛, 玉腰暁子. BMIと体重変化が全がん罹患に及ぼす影響-日本人大規模コホートによる検討-. 第18回日本疫学会学術総会, 2008年1月25-26日. 東京都.

⑮ 安藤亮介, 鈴木貞夫, 永谷照男, 橋本良博, 戸澤啓一, 郡健二郎, 徳留信寛. 肥満およびメタボリックシンドローム構成要素と前立腺特異抗原値(PSA値)との関連. 第53回東海公衆衛生学会学術大会, 2007年7月28日. 津市.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 貞夫 (SUZUKI SADA0)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 20226509

(2) 研究分担者

徳留 信寛 (TOKUDOME SHINKAN)

国立健康・栄養研究所・理事長
研究者番号: 00037441

(3) 連携研究者

なし