

**特集：生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために****血清アディポネクチン値に基づくメタボリックシンドロームの発症予測  
— 第263回徳島医学会学術集会シンポジウムより —**

船 木 真 理

徳島大学病院糖尿病対策センター

(令和3年12月3日受付) (令和3年12月27日受理)

## はじめに

内臓脂肪の蓄積に伴い、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧が発生するメタボリックシンドロームは心血管イベントの主要な危険因子であることに加え、認知症やがん疾患との関連も指摘されている<sup>1,2)</sup>。

令和元年国民健康栄養調査報告では20歳以上の男性の28.2%、女性の10.3%にメタボリックシンドロームの存在が強く疑われており、また20歳以上の男性の23.8%、女性の7.2%がメタボリックシンドロームの予備群と考えられ<sup>3)</sup>、メタボリックシンドローム対策は社会的に急務である。

## 1. 徳島コホート研究

徳島大学病院糖尿病対策センターでは徳島県からの受託事業として、県内事業所勤労者を対象とした前向きコホート研究を2008年より実施している(徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会承認番号662-13)。本コホート研究の特性として、ベースラインで20-40歳代が約80%であり、被験者のおよそ70%が男性、30%が女性である。これらの被験者を対象に、メタボリックシンドロームや糖尿病などの発症過程を毎年追跡し、発症に関連する因子を見出すことで、将来の発症を予測する早期バイオマーカーの策定などを目指している。

## 2. メタボリックシンドローム発症と血清全アディポネクチン値との関連

低アディポネクチン血症と、メタボリックシンドロームおよびその構成要素(内臓脂肪の蓄積、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧)との間に関連が見られることが知られており、更に血中アディポネクチン値の低下が将来のメタボリックシンドローム発症を予測するマーカーとなることが報告されている<sup>4)</sup>。しかし日本人において前向きコホート研究で関連を示した報告は限られており、更に将来の発症を予測するための基準値策定までは行われていない。そこでまず徳島コホート研究で追跡する集団において、血清全アディポネクチン値と将来のメタボリックシンドローム発症との関連の有無について解析を行った。なお被験者のおよそ70%が男性であったため、まず男性について解析を行った<sup>5)</sup>。

表1. に示すように、2008年の調査に参加した20-60歳の男性被験者中、365名が解析対象となった。4年間の追跡の結果、このうち45名が共同暫定声明の基準<sup>6)</sup>でメタボリックシンドロームを発症した。そこで年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣で調整のうえ、被験者の血清全アディポネクチン値別に四分位に分けてメタボリックシンドローム発症のリスクを評価した。なおメタボリックシンドロームの発症は心筋梗塞や脳梗塞の発症とは異なり、発症日を特定することができない。われわれの前向きコホート研究では被験者から年一回データ採取を行っているが、ある年の調査でメタボリックシンドローム診断基準に該当した場合、その前年のデータ採取日以降、何月

何日に発症したかが不明であり、正確な「生存時間」に関するデータを得ることができない。その限界を補うため、疾病発症の相対危険度を求める際にしばしば用いられるコックス比例ハザードモデルに代え、加速モデルを用いて解析を行った。加速モデルではコントロール群に

おける発症までの時間を1とする場合に、他の群における発症までの時間がどの程度となるかを表すTime Ratio (TR) を求める。図1. に示されるように全アディポネクチン値が最も高い、即ち最も健康的と考えられる第四分位の TR を1とすると、第一分位は0.15で第四分

表1. 解析の対象と方法

追跡対象:	2008年の徳島県男性被験者 467名, 20-60歳 (除外基準) 食後受診者, 未採血者, 測定値欠損者, MetSあり者
解析対象:	MetS発症の有無を追跡できた365名
追跡期間:	4年間 (2008年-2012年)
診断基準:	メタボリックシンドローム (MetS) a joint statement of IDF, NHLBI, AHA, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity (文献6)
エンドポイント:	MetS発症 45例
調整因子:	年齢, BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣
解析方法:	加速モデル 生存時間分布 (ワイブル分布, 指数分布, ガンマ分布) 低リスク群, 高リスク群の2群に分けるカットオフ値の候補の中から, もっともデータがモデルに当てはまったもの (尤度をもっとも高いもの) を選択
アディポネクチンの測定方法:	ラテックス免疫比濁法

MetS; メタボリックシンドローム

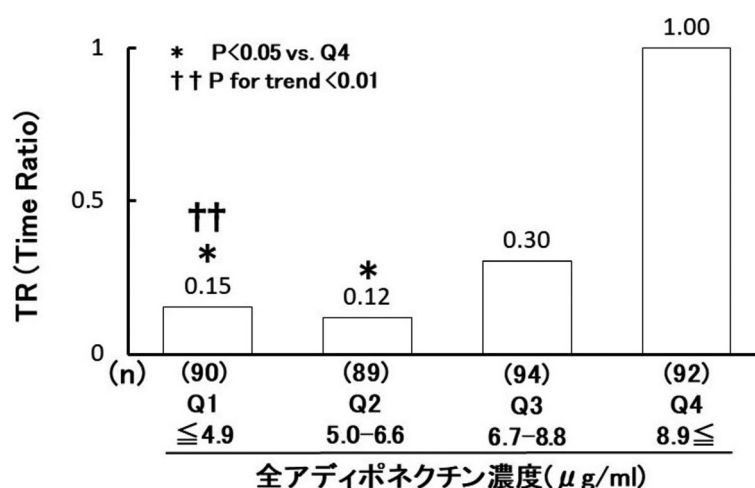


図1. 血清全アディポネクチンレベル別にみたメタボリックシンドローム発症のTime Ratio (TR)  
加速モデルにおいて、第四分位群における発症までの時間を1とした際、一-三分位群における発症までの時間 (文献5より引用)

位に比べて1/6以下であり、6倍以上早く発症することが示された。第一分位および第二分位のTRは第四分位のTRより有意に低く、またトレンドもTRの有意な低下を認めた。したがってベースラインの血清全アディポネクチン値が低いことは追跡期間中のメタボリックシンドローム発症と関連していた。

### 3. メタボリックシンドローム発症予測マーカーとしての基準値の設定

続いて血清全アディポネクチン値を用いたメタボリックシンドローム発症の予測を健診や人間ドックなどで用いることを念頭に、血清全アディポネクチン値の基準値策定を試みた。加速モデルにおける代表的な生存時間分布であるワイブル分布を用い、モデルに最も合致するカットオフ値を求めたところ、男性では6.2 $\mu$ g/mlであった。そこで血清全アディポネクチン値が6.2 $\mu$ g/mlより高い群に比較し、6.2 $\mu$ g/ml以下の群におけるTRを求めたところ、0.22-0.24で、約5倍早く発症することが示唆された(図2.)。なおワイブル分布を用いた加速モデルでは、コックス比例ハザードモデルにおけるハザード比を推定できるが、カットオフ値を6.2 $\mu$ g/mlとする場合、推定ハザード比は3.0であった。一方で血清アディポネクチン値には性差があり、女性の方が高くなることが知られている。そこで女性におけるカットオフ値を別途設ける必要があるが、われわれが追跡する集団では女性の人数が少なく、また年齢層も低かったために4年程度の追跡ではカットオフ値を求めることができなかった。そこで全国5地域において女性を対象に5年ごとにデータを採取し、主に骨粗しょう症をターゲットとした研究を行っているJPOS研究<sup>7)</sup>と連携した。JPOS研究における15-16年目追跡時においてメタボリックシンドローム未発症の被験者の保存血清を用いてアディポネクチン値を測定し、20-21年目追跡でメタボリックシンドローム発症の有無を判定した。その結果、女性におけるカットオフ値は6.5 $\mu$ g/mlと設定することができた。

### 4. 基準値を用いたフォローアップ

2008年より開始したわれわれの前向きコホート研究は2021年も続いている。そこで追跡期間を延長し、4年間の追跡期間で設定した男性におけるカットオフ値6.2 $\mu$ g/mlの妥当性を検証した。図3.に示すように、2008年度にメタボリックシンドローム未発症かつ血清全アディポネクチン6.2 $\mu$ g/ml以下であった87人からは2015年度までに25人の発症者を見た。一方で、2008年度にメタボリックシンドローム未発症かつ血清全アディポネク

	TR (95%CI)	P値
Model 1	0.14 (0.04-0.46)	0.001
Model 2	0.22 (0.08-0.64)	0.005
Model 3	0.24 (0.08-0.69)	0.008

調整因子： Model1 年齢  
Model2 年齢, BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣  
Model3 年齢, BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣, hsCRP

図2. 血清全アディポネクチン値を6.2 $\mu$ g/mlをカットオフ値とした際のTime Ratio(TR)  
加速モデルの代表的な分布であるワイブル分布を用いた加速モデルにおいてTRを算出(文献5より引用)

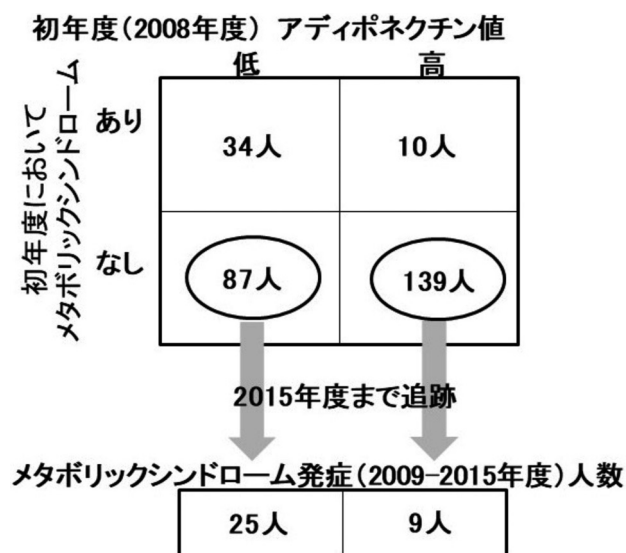


図3. 血清全アディポネクチン値によるメタボリックシンドローム発症予測的中率  
男性において血清アディポネクチン値6.2 $\mu$ g/mlをカットオフ値とした場合におけるフォローアップの結果

チンが6.2 $\mu$ g/mlより高値であった139名からは2015年度までに9人が発症と、発症率が著明に低く、カットオフ値6.2 $\mu$ g/mlの妥当性が支持された。

#### 5. 終わりに：アディポネクチン検査について

4-5年以内におけるメタボリックシンドローム発症予測の観点から血清全アディポネクチン値のカットオフ値を男性6.2 $\mu$ g/ml、女性6.5 $\mu$ g/mlとしたところ、多くの事業所において約30%の就業者がメタボリックシンドローム発症高リスク者ありまたは有病者であった。さらに発症高リスク者を追跡すると、実際の発症率は30%を超えていた。一方で低アディポネクチン血症であっても生活習慣の改善や薬剤による介入により血清全アディポネクチン値が改善することが報告されている<sup>8)</sup>。したがって血清全アディポネクチン値を用いた高リスク者の洗い出しと高リスク者への早期介入はメタボリックシンドローム対策に非常に有効であると考えられる。また血清全アディポネクチン値に日内変動がないことは絶食などを必要とせず、検査時間の自由度を高め、利便性を高めることになる。更にBMIでは肥満に該当しない被験者においても、血清全アディポネクチン値がメタボリックシンドローム発症予測に有効であることをわれわれは見出している。したがって血清全アディポネクチン値測定の実用化は、健康寿命の延伸にとって脅威となるメタ

ボリックシンドロームへの対策に多大な貢献をすることができると考える。実際、指先からの自己採血による社会実装の試みも始まっており(図4.)、その普及によるメタボリックシンドローム克服に期待したい。

#### 参考文献

- 1) Borshchev, Y. Y., Uspensky, Y. P., Galagudza, M. M. : Pathogenetic pathways of cognitive dysfunction and dementia in metabolic syndrome. *Life sciences.*, 237 : 116932, 2019
- 2) Micucci, C., Valli, D., Matakchione, G., Catalano, A. : Current perspectives between metabolic syndrome and cancer. *Oncotarget.*, 7 : 38959-38972, 2016
- 3) Ministry of Health LaWoJ : The National Health and Nutrition Survey in Japan., 2019
- 4) Kim, J. Y., Ahn, S. V., Yoon, J. H., Koh, S. B., *et al.* : Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study. *Diabetes care.*, 36 : 1547-1553, 2013
- 5) Hata, A., Yonemoto, K., Shikama, Y., Aki, N., *et al.* : Cut-off value of total adiponectin for managing risk of developing metabolic syndrome in male Japanese workers. *PloS one.*, 10 : e0118373, 2015
- 6) Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P.



図4. 自己採血によるアディポネクチン検査  
指先から自己採血を行い、血液をろ紙に回収(メカノジェニック株式会社提供のデモビデオより)

- Z., *et al.*: Harmonizing the metabolic syndrome : a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; American Heart Association ; World Heart Federation ; International Atherosclerosis Society ; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.*, **120** : 1640-1645, 2009
- 7) Iki, M., Tamaki, J., Kadowaki, E., Sato, Y., *et al.*: Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity : the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res.*, **29** : 399-407, 2014
- 8) Fisman, E. Z., Tenenbaum, A : Adiponectin : a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovascular diabetology.*, **13** : 103, 2014

## *Predicting future onset of metabolic syndrome by the serum level of total adiponectin*

*Makoto Funaki*

*Clinical Research Center for Diabetes Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

A rapid increase in the number of people who develop metabolic syndrome (MetS) is drawing much attention, since MetS-associated complications, such as cardiovascular diseases, are not only life-threatening, but also remarkably impair the quality of life for those who have MetS. Thus, developing a method to identify those who are at risk of developing MetS is crucial to maintain their quality of life and reduce the burden on society to provide care, since such a method will enable early intervention for those who may be at risk and prevent them from developing MetS. Here we report from two prospective cohort studies that the cut-off value of serum total adiponectin level for managing the risk of developing MetS is 6.2  $\mu\text{g/ml}$  in male and 6.5  $\mu\text{g/ml}$  in female. Subjects with total adiponectin level equal to or lower than the cut-off value developed MetS more rapidly than did those with total adiponectin level higher than the cut-off value. A follow up study validated the cut-off value of total adiponectin level in both male and female. Furthermore, evaluating the risk of developing MetS in future by adiponectin level successfully identified those who are at risk among people who are not obese by their anthropometric measurements. These results provide evidence that adiponectin level is able to serve as a biomarker for predicting future onset of MetS.

Key words : Adiponectin, Metabolic syndrome, Cut-off value