

統計的メタボリックシンドローム・シミュレータの開発

ズシ マコト ヤマオカ カズエ
 圖師 誠* 山岡 和枝^{2*}
 ワタナベ マ リ コ タンゴ トシロウ
 渡辺満利子^{3*} 丹後 俊郎^{2*}

目的 メタボリックシンドロームは肥満、高血糖、高血圧、脂質異常などの代謝異常が複合した病態であり、動脈硬化性疾患のリスクを高める複合型リスク症候群としてその診断基準がいくつか公表されているが、国際的にも統一した基準として定まっていない。そこで、診断基準の相違や診断基準の要素の値が変化することによる、メタボリックシンドローム有病率の変化などその診断基準と有病率との関連を調査し、健康施策などに役立てるためのツールとして、メタボリックシンドローム・シミュレータを開発することを目的とした。

方法 ①シミュレータ構築のための収集データ：実際の健康診断データ（「健診データベース」）を用いて、各診断基準の要素（腹囲、BMI、中性脂肪、HDLコレステロール、血圧、空腹時血糖、HbA1c）の特性を調査し、変数変換を検討した。次に、変換後の値を用いて分散共分散行列を算出した。

②シミュレータの構築：ユーザが入力する平均値と上記で算出した分散共分散行列を用いて、多変量正規乱数を発生した。次に、発生したデータに逆変換等の処置を行った上で、メタボリックシンドロームの5つの診断基準（NCEP-ATPIII, AHA/NHLBI, IDF, 検討委員会、厚生労働省）の有病判定を行いメタボリックシンドロームの有病率を求めた。その過程を繰り返し、有病率の平均および分散を算出した。

結果 都内人間ドックでの健康診断データを「健診データベース」として用いメタボリックシンドローム・シミュレータを構築し、その性能評価と感度分析を行った。次に、適用事例として、日本および欧米での文献（診断基準の一部が記載されていない）を取り上げ、本シミュレータで欠損項目の平均値を推定し有病率を推定した。さらに診断基準の要素の値を変化させたときの有病率の変化を検討した。以上の結果から、とくに検討委員会およびIDFの基準が類似しているなど、診断基準の特徴の一端を明らかにすることができた。

結論 メタボリックシンドロームの5つの診断基準について、シミュレータを開発し、シミュレート用データの発生から、メタボリックシンドローム有病率の推定が可能となった。診断基準の要素の一部を変化させたときの有病率のシミュレート結果は、健康施策などにも利用可能と考えた。

Key words : メタボリックシンドローム, 診断基準, シミュレータ, 有病率, 予測

I 緒 言

メタボリックシンドロームとは、高血圧症、肥満、高血糖、脂質異常などの代謝異常が複合した病態であり、動脈硬化性疾患のリスクを高める複合型リスク症候群としてその診断基準がいくつか公表さ

れている。メタボリックシンドロームの国際的な診断基準は、世界保健機関（World Health Organization, 以下「WHO」と記す）¹⁾が始めて提案し、その後全米コレステロール教育プログラム・成人治療第3委員会（National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (2001年), 以下「NCEP-ATPIII」と記す）²⁾、米国心臓協会・全米心臓・肺・血液協会（American Heart Association and National Heart Lung and Blood Institute (2005年), 以下「AHA/NHLBI」と記す）³⁾、国際糖尿病連盟（International Diabetes Federation (2005年),

* 株式会社ツムラ

^{2*} 国立保健医療科学院技術評価部

^{3*} 昭和女子大学大学院生活機構研究科
 連絡先：〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6
 国立保健医療科学院技術評価部 山岡和枝

以下「IDF」と記す)⁴⁾などがそれぞれ診断基準を提案している。日本では、日本内科学会、日本肥満学会など8学会からの代表委員で構成された「メタボリックシンドローム診断基準検討委員会」により2005年に日本人の診断基準⁵⁾(以下「検討委員会基準」と記す)が提唱された。厚生労働省もこの診断基準をもとに、「標準的な健診・保健指導プログラム(確定版)」⁶⁾(以下「厚生労働省基準」と記す)を2007年に公表した。このほかの診断基準には、インスリン抵抗性の有無⁷⁾や糖尿病罹患の有無などが含まれる診断基準⁸⁾も公表されている。メタボリックシンドロームは内臓脂肪蓄積と深くかかわると考えられ、診断基準の一つに腹囲を取り上げている診断基準が多いものの、その取り扱いも様々で、国際的にも統一した基準として定まっておらず、その診断の是非が論争されている^{9,10)}。さらに、動脈硬化性疾患のリスク低下との関係などについて医学的評価も未だ明確にされていない。

本研究では地域や集団での健康診断結果をもとに、数種の診断基準に対応したメタボリックシンドロームの診断を行い、有病率の算定を行うシミュレータを開発することを目的とした。とくに集団の診断基準の要素の一部の平均値の情報しかない場合にも各種診断基準に従った有病率の算定を行うことや、診断基準の要素の一部を改善したときにどの程度有病率が改善するか、それが診断基準によってどの程度異なるか、などの情報を提供することを図った。

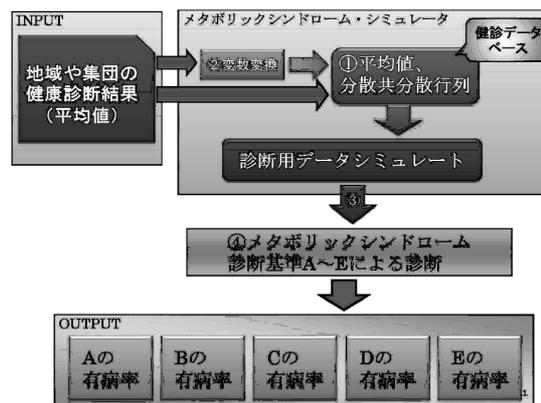
II 研究方法

1. シミュレータの概要

本研究で設定したシミュレータは、定めた平均値、分散共分散行列をもつ多変量正規乱数からシミュレート用データセットを作成し、そのデータから各種診断基準による有病率を求めるシミュレータである。具体的には、まず標準とする集団の健康診断データをあらかじめ「健診データベース」として設定し、診断基準の要素の要約統計量(平均値、分散共分散行列もしくは分散と相関係数)を算出し、内蔵しておく。次に一定の仮定の下で、ユーザが入力する診断したい特定の地域や集団の診断基準の要素の平均値を用いて、各種診断基準に対応したメタボリックシンドロームの有病率の算定を行う。

シミュレータの機能は、代入、変換、乱数発生、有病率計算、繰り返し計算による有病率の平均と分散を出力、という工程を実行し、ユーザが各診断基準の要素の平均値と症例数を代入し、それらに対応したメタボリックシンドロームの有病率の表示を行

図1 メタボリックシンドローム・シミュレータの概略図



注) Output の A~E は表 1 の診断基準を示す。

う。さらに健康教育などの効果を想定して診断基準の要素の一部の平均値が変化したときに、項目間の相関を考慮した有病率の変化を求められる。このシミュレータでは診断基準の要素の値の変化に伴う有病率の変化を、診断基準に基づきシミュレートし、結果をわかりやすいグラフで視覚的に表現するという特徴をもつ。また乱数発生過程においては、ユーザによる「健診データベース」の設定あるいは、分散や相関係数の設定も可能である(図1参照)。

もちろん、診断基準の要素の個別データがあれば、本シミュレータを利用せずに1つの項目を変化させたときの各診断基準に準じた有病率を算出することは可能である。しかし、それは項目間の相関を無視したものであり、本シミュレータでは相関構造を考慮し、他の項目も変化させた上で有病率の変化を求めるものである。また健康診断データによっては、診断基準の要素の一部の項目が測定されていない場合でも、一定の仮定の下ではあるが、シミュレータを利用し補完を行い診断することが可能である。

2. シミュレータの構造

1) 構築に用いる診断基準と健康診断データ

(1) メタボリックシンドローム診断基準

本研究ではメタボリックシンドロームの診断を行うために用いる診断基準として、主要な国際的なメタボリックシンドローム診断基準のうち、腹囲と臨床検査項目のみで判定可能な診断基準を対象として取り上げた(表1)。ただし、喫煙歴や糖尿病の有無など一部の条件は除かれている。なお厚生労働省の標準的な健診・保健指導プログラムについては、積極的支援レベルをメタボリックシンドロームとみなした。また、ここでは薬剤治療を受けているか否かについては診断基準の要素として含めずに判定した。

表1 メタボリックシンドロームの定義

	NCEP-ATPIII (2001年)	AHA/NHLBI (2005年)	IDF (2005年)
メタボリックシンドローム診断の定義	以下の5基準のうち3つ以上	以下の5基準のうち3つ以上	腹囲の上昇が必須 残りの4基準のうち2つ以上
診断項目	カットポイント	カットポイント	カットポイント
腹囲の上昇	男性で102 cm 以上 女性で88 cm 以上	男性で102 cm 以上 女性で88 cm 以上	アメリカ・ヨーロッパ人： 男性で102 cm 以上，女性で88 cm 以上 アジア人： 男性で90 cm 以上，女性で80 cm 以上
中性脂肪の上昇	150 mg/dl 以上	150 mg/dl 以上 (または治療中)	150 mg/dl 以上 (または治療中)
HDL の低下	男性で40 mg/dl 未満 女性で50 mg/dl 未満	男性で40 mg/dl 未満 女性で50 mg/dl 未満 (または治療中)	男性で40 mg/dl 未満 女性で50 mg/dl 未満 (または治療中)
血圧の上昇	収縮期血圧が130 mmHg 以上 拡張期血圧が85 mmHg 以上	収縮期血圧が130 mmHg 以上 拡張期血圧が85 mmHg 以上 (または治療中)	収縮期血圧が130 mmHg 以上 拡張期血圧が85 mmHg 以上 (または治療中)
空腹時血糖の上昇	110 mg/dl 以上 (または糖尿病)	100 mg/dl 以上 (または治療中)	100 mg/dl 以上 (または糖尿病)
	検討委員会基準 (2005年)	厚生労働省基準 (2007年)	
メタボリックシンドローム診断の定義	腹囲の上昇が必須 残りの3基準のうち2つ以上	腹囲の上昇(1)の場合は，残りの3基準のうち2つ以上 BMIの上昇(2)の場合は，残りの3基準すべてを満たす	
診断項目	カットポイント	カットポイント	
腹囲またはBMIの上昇	男性で85 cm 以上 女性で90 cm 以上	男性で85 cm 以上，女性で90 cm 以上の場合は(1) 男性で85 cm 未満，女性で90 cm 未満かつBMIが25以上の場合は(2)	
脂質	中性脂肪が150 mg/dl 以上 またはHDLが40未満	中性脂肪が150 mg/dl 以上またはHDLが40未満 (または薬剤治療を受けている)	
血圧の上昇	収縮期血圧が130 mmHg 以上 拡張期血圧が85 mmHg 以上	収縮期血圧が130 mmHg 以上または拡張期血圧が85 mmHg 以上 (または薬剤治療を受けている)	
空腹時血糖の上昇	110 mg/dl 以上	100 mg/dl 以上またはHbA1cの場合5.2%以上 (または薬剤治療を受けている)	
その他		(喫煙歴あり)	

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII), American Heart Association and National Heart Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI), International Diabetes Federation (IDF)

(2) 健康診断データ

シミュレータの構築において，できるだけ一般的な健康診断データを「健診データベース」として用いるのが望ましい。本研究では昭和女子大学で調査された首都圏の人間ドック受診者（2007年）のデータ（n=2,650）を個人が特定できない形で受領し利用した。（昭和女子大学倫理審査委員会の承認済み承

認番号：08-05）。このデータは企業や一般人の一般的な健康診断の健診データであり，後述のように健診項目間の平均値や相関も他の健診結果と大きく偏っていないと考える。

2) 代入

(1) ユーザによる平均値と症例数の代入

シミュレータで検討したいメタボリックシンド

ローム診断基準の要素（腹囲，Body Mass Index (BMI)，中性脂肪，high-density lipoprotein (HDL) コレステロール，血圧，空腹時血糖，ヘモグロビン A1c (HbA1c)）の平均値および症例数をユーザが設定する。また，分散と相関係数は本研究で用いた「健診データベース」の値と異なった値から有病率を算定したい場合には，必要に応じてユーザが入力することができる。シミュレート回数はデフォルトで1,000回と設定しているが，ユーザが変更することが可能である。さらに，代入項目が不明の場合は，次の論理でデータ補完を行う。

①一部の診断基準の要素の平均値が不明の場合

関連の強い2項目間のデータ補完について，「健診データベース」から予め推定した回帰直線により，データの補完を行う。

②一部もしくはすべての検査項目の分散が不明の場合

「健診データベース」から算出した分散を用いる。

(2) シミュレータに組み込むデータ

診断基準の要素ごとに「健診データベース」から分散共分散行列（または分散および相関行列）を算出し，シミュレータ内部に組み込む。本研究でシミュレータに組み込んだ男女別平均値，分散，相関係数を表2に示す。

3) 変換

本シミュレータでは，データに多変量正規分布を仮定していることから，代入された診断基準の要素の分布が正規分布に従うことを前提としている。項目によっては正規分布を仮定できない場合も想定されたことから，事前に「健診データベース」の各診断基準の要素についてそれらの値の分布を確認し，必要に応じてシミュレータ内部で正規化を行った上で用いた。

4) 乱数発生

代入（もしくは変換）された平均値および「健診データベース」から算出した分散共分散行列を用いて，ユーザが指定した症例数に応じて多変量正規乱数を発生した。変換を行った変数に対しては逆変換を行い，以下「シミュレート用データ」としてシミュレーションに用いた。

5) メタボリックシンドローム診断

§2.4で発生した「シミュレート用データ」を用い，メタボリックシンドロームの診断を行い，有病率を推定した。具体的には，各診断基準に記載された診断基準の要素の正常・異常判定を行い，メタボリックシンドローム有病の有無を判定した（表1参照）。

6) シミュレーションの実施

「シミュレート用データ」を発生し，上記手順に

よるメタボリックシンドローム有病の有無の判定を1,000回（デフォルト値）繰り返し，有病率の平均値と分散を算出した。

3. シミュレータの性能評価

シミュレータの性能評価として，推定した有病率の「健診データベース」での有病率の値からのバイアスの大きさの評価（検討1），および「健診データベース」として用いたデータからの平均値，分散，相関係数のずれに対する有病率の相違という感度分析（検討2）について検討した。検討1については，「健診データベース」の平均値からの離れ具合（バイアスの程度）をばらつきの評価も含めた平均二乗誤差の平方根（root mean square error, RMSE）により検討した。一方，検討2については，本研究で用いた「健診データベース」の値は必ずしも一般的健康診断の代表的な値ではないため，項目の分散や相関係数の値が異なる可能性も考えられる。そこで，他の健康診断結果の報告や文献等で示された値等も参考にし，これらの値が異なったときの有病率の算定結果がどのくらい変動するかについての感度分析を行った。すなわち，これまでの報告¹⁴⁾と財団法人健康医学協会のデータより抜粋した相関係数の値の変動を参考に，±10%の範囲で変動を考えれば比較的一般的なバラツキの程度を捉えられるとみなして，分散ならびに相関係数の両方の値に一樣乱数の値を利用して10%変動させたときの有病率の変動を検討した。

4. 適用事例

2種類の文献データに示された，メタボリックシンドローム診断基準の一部の項目データ（HbA1c）がない場合の2つの文献について，シミュレータによる有病率の推定を行った。

III 研究結果

1. シミュレータの構築

1) 「健診データベース」からの要約統計量算出
「健診データベース」を用い，診断基準の要素別に平均値，分散および相関係数を男女別に算出し（表2），各診断基準の要素の分布を確認した。なお検査項目のうち中性脂肪において，基準値上限（149 mg/dl）の5倍以上の値をもつ症例を外れ値として「健診データベース」から除いた。除いたデータは男性4症例あったため，人数は2,646（男性：1,981，女性：665）となった。人間ドック受診年は2007年，男女別の平均年齢は，男性51.5（SD9.6），女性50.6（SD9.9），男女別の喫煙者割合は男性736人（37.1%），女性83人（12.5%）であった。

表2 「健診データベース」の性別平均値と相関係数（対角成分は分散（上段：女性，下段：男性））

	男性平均値	腹囲	BMI	中性脂肪	HDL	収縮期血圧	拡張期血圧	空腹時血糖	HbA1c	女性平均値
腹囲	84.9	76.8 67.0	0.822	0.373	-0.315	0.343	0.271	0.313	0.303	78.3
BMI	23.6	0.881	9.6 9.2	0.320	-0.345	0.319	0.300	0.318	0.290	21.5
中性脂肪	123.1	0.265	0.254	2,045.9 6,232.2	-0.353	0.253	0.252	0.185	0.184	81.7
HDL	56.7	-0.289	0.187	-0.381	249.2 199.3	-0.061	-0.049	-0.052	-0.073	70.7
収縮期血圧	116.9	0.262	0.264	0.178	0.018	267.3 272.5	0.757	0.230	0.193	111.6
拡張期血圧	75.7	0.293	0.300	0.198	-0.029	0.829	147.7 145.6	0.185	0.122	68.0
空腹時血糖	101.8	0.210	0.195	0.138	-0.073	0.165	0.138	306.2 438.9	0.827	94.6
HbA1c	5.2	0.184	0.187	0.106	-0.113	0.111	0.064	0.830	0.3 0.4	5.1

注) 人間ドック受診年は2007年，男性1,981人，女性665人

2) 変数変換の検討

「健診データベース」の分布を確認したところ，中性脂肪，HDL コレステロール，空腹時血糖，HbA1c の4項目について，正規分布からずれて右に裾を引いていたため変換が必要と考えられた。そこで上記診断基準の要素に対して対数変換，平方根変換および Box Cox 変換を検討したところ，変換後データの分布は視覚的には変換方法による相違がほとんどみられなかったことから（図2），シミュレータ内部では，代入された平均値を意味の上から解釈の容易な対数変換を行うこととした。

なお，代入された平均値，分散の変換については，正規分布と対数正規分布の関連から以下の式¹¹⁾を用いて変換した。

$$\sigma^2 = \log_e(\exp(2 \log_e(S) - 2 \log_e(M) + 1))$$

$$\mu = \log_e(M) - \frac{\sigma^2}{2}$$

*ただし，M と S は元の算術平均および標準偏差

3) 代入する平均値の補完および診断基準の要素間の連動

ユーザが代入する平均値について，平均値が不明の場合を想定し，シミュレータ内部で平均値を補完した。また特定の診断基準の要素において，診断基準の要素の値が変化することにより関連して別の診断基準の要素が変化することも考えられるため，各診断基準の要素のうち特に相関が強いと考えられる2つのペアー（腹囲（Waist）とBMI，中性脂肪（TG）とHDL，拡張期血圧（DBP）と収縮期血圧（SBP），空腹時血糖（FBS）とHbA1c）について「健診データベース」より回帰式を推定し，データの補完および連動を行うようにした。以下に用いた

回帰式を示す。

(1) 腹囲と BMI

男性： $Waist = BMI \times 2.3761 + 28.7621$ ，
 女性： $Waist = BMI \times 2.3637 + 28.8374$
 男性： $BMI = Waist \times 0.3274 - 4.1695$ ，
 女性： $BMI = Waist \times 0.2930 - 1.5040$

(2) 中性脂肪と HDL

男性： $TG = HDL \times (-2.2944) + 253.2221$ ，
 女性： $TG = HDL \times (-1.0106) + 154.4591$
 男性： $HDL = TG \times (-0.0733) + 65.7384$ ，
 女性： $HDL = TG \times (-0.1232) + 80.5859$

(3) 収縮期血圧と拡張期血圧

男性： $SBP = DBP \times 1.1301 + 31.4265$ ，
 女性： $SBP = DBP \times 0.9779 + 414.6780$
 男性： $DBP = SBP \times 0.6038 + 5.0561$ ，
 女性： $DBP = SBP \times 0.5861 + 2.5644$

(4) 空腹時血糖と HbA1c

男性： $FBS = HbA1c \times 23.8781 - 21.691$ ，
 女性： $FBS = HbA1c \times 26.6860 - 40.362$
 男性： $HbA1c = FBS \times 0.0288 + 2.238$ ，
 女性： $HbA1c = FBS \times 0.0256 + 2.646$

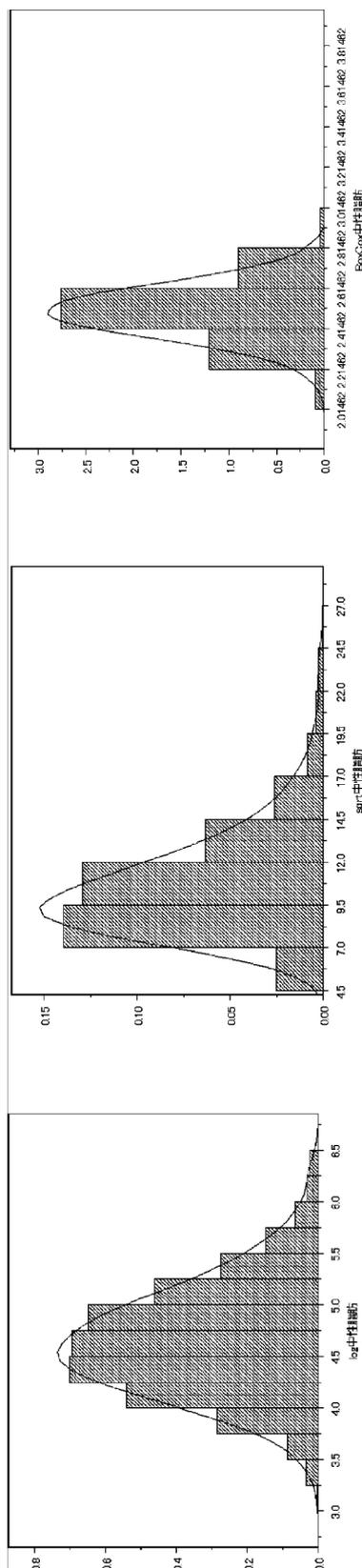
4) 乱数発生と逆変換

代入した平均値と分散共分散行列により，多変量正規乱数を発生した。発生後の乱数については，III. 1.2節で示した対数変換した4つの診断基準の要素については，指数変換による逆変換を行った上で「シミュレート用データ」として取り扱った。

5) 有病率の算出とシミュレーション

「シミュレート用データ」を用いて，II. 2.5節で示したメタボリックシンドロームの有病の定義に基づいた判定を行い，有病率を推定する過程について

図2 中性脂肪 (男性, $n = 1,981$) の変換による分布の相違の検討 (左から対数, 平方根, Box-Cox 変換)



1,000回 (デフォルト値) 繰り返し計算を行い, 最終的に有病率の平均値と分散を算出した。なお, 以下の検討はシミュレータの性能を検討することが目的のため, データベースの人数の多かった男性のみの結果を示す。

2. シミュレータの性能評価

(検討1) シミュレータの構築に用いた「健診データベース」から直接算定した有病率と, その平均値を用いてシミュレートした有病率とを比較したところ, 平均二乗誤差の平方根の値は小さく, 推定した有病率のばらつきが小さいことを確認した (表3)。

(検討2) シミュレータの分散と相関係数の値を変動させ, 有病率にどのように影響するかを, ①相関係数のみ, ②分散のみ, ③相関係数と分散の両方をそれぞれ10%変化させた場合について検討した。③の両方を変化させた場合でも, 有病率の推定値は大きく変わらなかった (表3)。

3. 既存データを用いた有病率のシミュレート

[事例1] 日本で行われた, 1992年から1995年の間に自治医大を受診した2176人の患者を対象とした研究のデータである¹²⁾。シミュレート結果を表4に示す。厚生労働省基準は, 他の診断基準に比べてメタボリックシンドロームの有病率が高かった。なお, 文献に記載されたメタボリックシンドロームの有病率は, 検討委員会基準で9%と報告されており, 本シミュレータによる算定では10.8% ($\pm 1.0\%$ SD) と, 大きな乖離はなかった。

[事例2] 米国でのフラミンガム研究のオフスプリングコホートの参加者である3,323人を対象とした研究のデータである¹³⁾。シミュレート結果 (表4) では, 文献に記載されていたNCEP-ATPIIIの診断基準の有病率22.5%とほぼ同様な値 ($23.2\% \pm 1.1\%$ SD) であった。なお, この結果ではIDFとNCEP-ATPIIIでは有病率の推定結果にやや相違が認められたが, これは本研究でのIDFによる有病率はアジア基準を取り上げているためである。以上からは, 海外のデータを用いたシミュレートにおいても, 分散や相関係数の相違は結果を大きく左右するほどのものではなく, むしろ診断基準の相違の影響のほうがより大きいことがわかった。

4. 診断基準の要素の値の変化と有病率の関連

診断基準の要素の値の変化が有病率に及ぼす影響の大きさを把握するために, 事例1について, 各診断基準の要素のうち1つの項目の値だけを変化させた場合 (他の変数は変化させない) について, その値とシミュレートしたメタボリックシンドロームの有病率との関連を検討した。いずれの診断基準においても, 有病率の変化が一番大きい診断基準の要素

表3 シミュレータの性能評価：有病率からの差とばらつきの程度の確認（検討1）と感度分析（検討2）

診断基準	健康診断データから算定した有病率	検討1*		検討2*		
		平均値	RMSE	平均値 (標準偏差)	最小値	最大値
NCEP-ATP (ATPIII)	5.4	5.4	0.48	5.4(0.62)	3.6	7.6
AHA/NHLBI	8.8	8.8	0.62	8.8(0.82)	6.1	11.8
IDF	11.8	12.7	1.15	12.6(0.95)	9.9	15.9
検討委員会基準	12	12.6	0.91	12.5(0.84)	9.8	15.1
厚生労働省基準	20.4	21.7	1.58	21.7(1.10)	17.9	25.7

RMSE：平均二乗誤差の平方根

検討1：「健診データベース」での有病率の値からのシミュレート結果の性能評価

検討2：「健診データベース」からの平均値，分散，相関係数の値のずれに対する感度分析

* 男性のみ n=1,981, 繰り返し数1,000回

表4 文献データの有病率の推定値

診断基準	事例1		事例2	
	文献の有病率	シミュレート*した有病率の平均値 (標準偏差)	文献の有病率	シミュレートした有病率の平均値 (標準偏差)
NCEP-ATPIII	—	10.1(1.0)	22.5	23.2(1.1)
AHA/NHLBI	—	15.0(1.1)	—	29.6(1.1)
IDF	—	6.4(0.8)	—	44.4(1.2)
検討委員会基準	9.0	10.8(1.0)	—	33.7(1.1)
厚生労働省基準	—	15.8(1.2)	—	47.2(1.1)

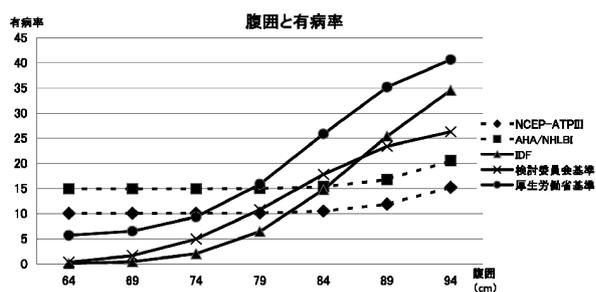
* 繰り返し数1,000回

* —はデータがないことを示す

事例1：日本で行われた，1992年から1995年の間に自治医大を受診した2,176人の患者を対象とした研究のデータ

事例2：米国でのフラミンガム研究のオフスプリングコホートの参加者である3,323人を対象とした研究のデータ

図3 診断基準別，腹囲の変化に伴う有病率の変化（男性）

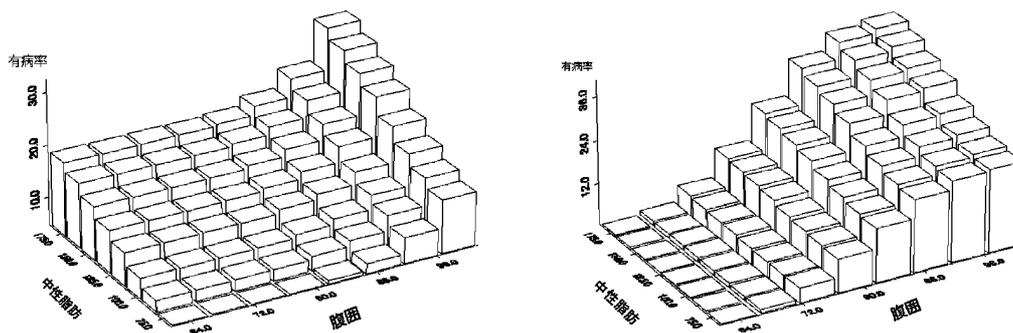


は腹囲であった（図3）。図中では横軸矢印の値が、文献¹²⁾に記載された値を表す。腹囲に関しては検討委員会基準と厚生労働省基準およびIDFでは、腹囲が上がるごとにメタボリックシンドローム有病率が高くなっていったが、その値はIDFと検討委員会基準との結果が、より類似していた。一方、NCEP-ATPIIIとAHA/NHLBIとは、変化による動きが小さかった。これは検討委員会基準，厚生労働省基準およびIDFでは、腹囲が必須となってい

るためと考えられた。その他の診断基準の要素も、それぞれ項目の平均値が変化すると有病率も変化した。なおBMIについては、厚生労働省の診断基準に唯一含まれるためか、BMIの増加に伴い有病率が増加し、その他の基準では有病率に変化はみられなかった。

次に、診断基準の要素のうち、2つの項目を変化させた場合の有病率の変化を確認したところ、有病率の変化が大きい項目の組み合わせは、腹囲と中性脂肪であった。これらの項目の値を変化させたときの有病率の変化を診断基準ごとに確認した。検討委員会基準と厚生労働省基準およびIDFの基準については、腹囲と中性脂肪が上がるにつれて有病率も高くなっていった。一方NCEP-ATPIIIとAHA/NHLBIの診断基準については、中性脂肪の有病率に対する影響が大きく、腹囲の変化では有病率はほとんど変わらなかった。図4にNCEP-ATPIIIと検討委員会基準の場合について示す。

図4 NCEP-ATPIII (左) と検討委員会基準 (右) における腹囲と中性脂肪の変化に伴う有病率の変化 (男性)



IV 考 察

本研究では、診断基準の要素の平均値を代入することにより5種類の診断基準を用いてメタボリックシンドロームの診断を行い、統計的に有病率を求めるメタボリックシンドローム・シミュレータを開発した。それぞれの診断基準に応じた有病率を求めると共に、各診断基準の要素の値が変化することによる有病率の変化について、事例をもとにシミュレートし、視覚的に表示した。平均値および診断基準の要素の値の変化に伴う有病率の変化では、とくにIDFと検討委員会基準が類似していることが示唆された。本シミュレータは、たとえば、ある集団に対して生活習慣教育を行う場合、その主要な診断基準の要素の一つである腹囲を5 cm減らすことによって、メタボリックシンドロームの有病率がどの程度減少するかを予測し動機付けに用いることができれば、健康政策などへの有用な情報となろう。従ってこれらの情報は疾病予防・健康増進のための基礎的資料として資することが期待される。

1. 本シミュレータの応用

本研究では、事例2での海外での疫学研究 (Framingham Offspring Study) の事例についてシミュレートを実施したところ、文献上の有病率とシミュレートした有病率がほとんど同じになった。なお、シミュレータでは有病率を推定するために診断基準の要素の個別の値を推定している。これらの要素ごとの推定値について文献に記載された要約統計量と事例2との違いを比較すると、空腹時血糖の標準偏差が文献で28、シミュレート結果で15と大きく異なっていたが、それ以外の項目ではほとんど変わらない値を示していた。他の海外の文献¹⁴⁾での相関と著者らのデータを比較した結果からも、相関構造には大きな相違がなかった。この点については今後さらに検討をする必要はあるものの、「健診データベース」の分散共分散行列を用いて海外の文献デー

タからのシミュレートに利用することの可能性が示唆されたと考える。

2. 「健診データベース」の更新

本研究では、有病率を算定する平均値が、本研究で診断に利用するために用いる「健診データベース」と同一の分散共分散行列をもつ多変量正規分布に従うという仮定の下でシミュレータの構築を行った。「健診データベース」として想定した対象集団と異なる地域や集団を「健診データベース」として取り扱いシミュレートを行う場合には、分散共分散行列 (または分散と相関係数) を更新することも考えられる。本シミュレータでは「健診データベース」そのものを置き換えることや、平均値と分散のみあるいは平均値、分散、相関係数を置き換えてシミュレートできるように作成してあるため汎用性があり、問題とする集団特性に応じたシミュレートが可能である。

3. 本シミュレータの限界と今後の課題

1) 変数変換について

本研究では、対数変換の結果を提示したが、平方根変換やBox-Cox変換も検討したところ、対数変換の分布と大きく変わらなかったことから、本研究では対数変換を用いてシミュレータの構築を行った。また、本解析では変換の正規性をよりよくするため、中性脂肪の外れ値として男性4人のデータを除いて分析した。これを含めた検討も行ってみたが有病率の推定そのものには大きな影響はなかった。しかし変換に関しては分布に違いがないからといって、有病率に影響がないかという点については保証できないため、今後さらなる検討が必要である。

2) データの補完について

実際の健康診断データでは、項目欠損があることが想定される。欠損の補完については、関連の強い項目に対して回帰式で補完を行った。しかし実際の診断データではこの仮定に合致しない場合も考えられるため、補完する方法については、今後、多重代

入法 (multiple imputation) などの方法を取り入れることも含め、さらに検討を要する。

3) 本研究で検討した診断基準以外の診断基準について

本研究で対象とした5つの診断基準は、臨床検査値と腹囲により診断可能な診断基準のみを対象とした。さらに用いた診断基準でも臨床検査値以外の詳細な条件は取り上げていない。これらは有病率の判定には大きく影響を及ぼさないと考えられるものの、インスリン抵抗性や喫煙の有無、体重増加や腹囲の増加および問診などの条件が必要となる基準^{6~8)}もある。実際の健康診断データでは、インスリン抵抗性や腹囲増加などのデータを得ることは困難と考えられ、既存のデータを用いて簡便に診断することは困難と思われた。したがって、本研究ではこれらの診断基準の要素を検討の対象としなかったが、今後必要に応じて何らかの方法でシミュレートすることも考える必要があるかもしれない。診断基準の違いによる有病の判定結果の比較として、Can¹⁵⁾は Turkish Heart Study のデータベースから糖尿病でない成人のデータを用いて診断したときの、インスリン抵抗性を含めた2つの診断基準 (WHO (1999年)¹⁾, European Group for the Study of Insulin Resistance (1999年) (EGIR)⁷⁾と含んでいない3つの診断基準 NCEP²⁾, IDF³⁾, American College of Endocrinology (2003年) (ACE)⁸⁾に基づく有病率の一致度 (カッパ係数) を検討した。横断研究での比較であるが、その結果では NCEP-ATPIII, IDF, ACE のカッパ係数が0.77~0.84, WHO と EGIR では0.83であり、前者 (NCEP-ATPIII, IDF, ACE) と後者 (WHO, EGIR) のカッパ係数は0.32~0.37であったと報告している。本研究に用いた「健診データベース」(男女計)でも同様に計算してみたところ、NCEP-ATPIII と IDF のカッパ係数は0.36と Can¹⁵⁾に比べて低い値であったが、この違いは本研究ではIDFの診断では腹囲にアジア基準を用いているが NCEP-ATPIII では人種による区別をしていないためと考えられた。なお、厚生労働省基準と検討委員会基準では0.70と比較的一致の程度は高いが、両者と IDF ではそれぞれ0.63, 0.54, 両者と NCEP-ATPIII ではそれぞれ0.31, 0.50と厚生労働省基準では IDF と NCEP-ATPIII で違いがやや認められた。さらに、本研究の結果で腹囲を変化させたときの各診断基準での有病率の相違という観点から捉えると、厚生労働省基準、検討委員会基準、IDF での変化のパターンは類似しているものの、その値は検討委員会基準と IDF の有病率の変化のほうが、より近い値で変化していることが示唆さ

れた。

4) その他

本研究での診断は、多変量正規分布に従うという仮定の下で「シミュレート用データ」を生成し、それを用いてシミュレートすることにより有病率を算出した。分布を仮定しているため、診断は多重積分を用いて直接確率を求めることも理論的には可能である。しかし、今回のように条件が複雑であり、さらに条件を変更するなど自在に設定できることから、シミュレータにより検討したことは、その汎用性を考えると妥当と思われた。また、本研究では、「健診データベース」と同一の分散共分散行列 (または分散と相関係数) をもつ多変量正規分布に従うという仮定の下で、シミュレートに用いるデータを発生させているため、分散共分散行列の値の変動に伴う有病率の相違を検討する感度分析を行った。分散を変化させたときの有病率の変動は小さく、本研究で想定した10%程度の変動範囲では、分散共分散行列の変化に伴う有病率の変化は小さいものと考えられた。このことは、本シミュレータで取り上げた「健診データベース」を用いた診断のシミュレートがある程度、一般的健康診断を想定したものとして用いることが妥当であることを示唆していると考えられよう。なお、実際に診断されるデータの分散共分散行列が「健診データベース」と大きく異なった集団を取り扱う場合、あるいは汎用性の高いデータが利用可能である場合には、「健診データベース」を置き換えてシミュレートすることが可能であり、汎用性は高いものとする。

今回の研究で、診断基準の要素の平均値の変化に伴う有病率の変化を検討したが、変化させる診断基準の要素以外の項目については、腹囲と BMI ($r=0.881$), あるいは空腹時血糖と HbA1c ($r=0.830$) (いずれも男性) など、とくに相関の高いペアの項目同士について回帰分析を利用して変化させた上で有病率の算定を行った。これにより実用的には比較的妥当な予測値が得られたと考える。しかし、これら以外の項目についてその相関は強くはないものの診断基準の要素は互いに関連しあうこともあり、多変量回帰分析や多重代入法などを利用して診断基準の要素全体の関連を考慮した形で推定することは意味があろう。これらについてシミュレータに組み入れることも今後の課題である。

また、メタボリックシンドロームに伴う冠動脈疾患の罹患率の算定も、健康政策などへの有用な情報となりうる。冠動脈疾患との関連については、数種の文献から推定されているため、それらのデータを用いてシミュレータに組み込み予測するなど今後

の課題である。

なお、本プログラムは SAS 言語を用いて作成されており、希望者には提供可能である。また、現在 R 言語でのプログラムも作成中であり、完成後はこれもあわせて提供できる予定である。

V 結 語

メタボリックシンドロームの 5 つの診断基準について、シミュレータを開発し、予め得られた「健康診断データ」を用いて「シミュレート用データ」を発生し、メタボリックシンドローム有病率を推定することが可能となった。診断基準の要素の一部を変化させたときの有病率のシミュレート結果は、健康施策などにも利用可能と考えた。

本研究は国立保健医療科学院専門課程特別研究の一環で行った。また本研究の一部には科学研究補助金基盤研究 (C) (課題番号20590668) の財政的助成を受けた。また、本研究を実施するにあたり、ご協力いただいた関係各位に厚く感謝の意を表したい。

(受付 2009.11.20)
(採用 2010. 8.31)

文 献

- 1) World Health Organization (WHO). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
- 2) National Cholesterol Education Program (NCEP), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) & National Institutes of Health (NIH). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
- 3) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
- 4) International Diabetes Federation (IDF). The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. International Diabetes Federation, 2006.
- 5) 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.
- 6) 厚生労働省健康局. 標準的な検診・保健指導プログラム(確定版): 概要. 東京: 厚生労働省健康局, 2007.
- 7) Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes Med* 1999; 16: 442-443.
- 8) Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-252.
- 9) Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304.
- 10) Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.
- 11) Johnson NL, Kotz S, Balakrishnan N. Continuous Univariate Distributions Vol. 1 Second Edition. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1994; 210-212.
- 12) Niwa Y, Ishikawa S, Gotoh T, et al. Metabolic syndrome mortality in a population-based cohort study: Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol* 2007; 17: 203-209.
- 13) Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.
- 14) Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 611-619.
- 15) Can AS, Bersot TP. Analysis of agreement among definitions of metabolic syndrome in non diabetic Turkish adults: a methodological study. *BMC Public Health* 2007; 7: 353.

Development of a statistical metabolic syndrome simulator

Makoto ZUSHI^{*}, Kazue YAMAOKA^{2*}, Mariko WATANABE^{3*} and Toshiro TANGO^{2*}

Key words : metabolic syndrome, diagnostic criteria, simulator, prevalence, prediction

Objective The metabolic syndrome (Mets) is a clustering of cardiovascular disease risk factors: visceral obesity, hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia. However, the criteria and definitions of Mets vary among countries, and medical evaluation is not unified as yet. The aim of the present study was to develop a Mets simulator as a tool for health policies, calculating prevalence corresponding to several diagnostic criteria based on checkup results for a group.

Methods 1) The data for construction of the simulator: To investigate the characteristic of each diagnosis criterion component (abdominal waist circumference, BMI, triglycerides, HDL cholesterol, blood pressure, fasting blood sugar, and HbA1c) actual checkup data were applied to examine for a suitable normal transformation method. Next, variance-covariance matrices were obtained using transformed variables.

2) Construction of the simulator: multivariate normal random values were generated using e mean values input by the user and the variance-covariance matrices calculated from the above process. Next, Mets was diagnosed according to the five diagnostic criteria (NCEP-ATPIII, AHA/NHLBI, IDF, Japan, and Ministry of Health, Labor and Welfare) to obtain the prevalence for each criterion. By repeating the process, average and variance values for prevalence were calculated for each.

Results The Mets simulator was constructed using checkup data in Tokyo and performance assessment and sensitivity analyses were accomplished. Next, two examples referred from the studies in Japan and America, both including missing diagnostic criterion components, were examined using the simulator. Mean and variance values of the prevalence, and missing values, were estimated using the simulator. Change in prevalence with change of values for diagnosis criterion components was calculated. The result clarified a part of the features of the diagnostic criteria such as similarities in those applied in Japan and IDF.

Conclusion A simulator corresponding to the five diagnostic criteria of the Mets could be developed by generating multivariate random values, allowing assessment of Mets prevalence. Using the simulator, changes in prevalence according to changes in values of components of the diagnostic criteria were examined. The simulator may bring useful information for health policies to prevent lifestyle related diseases.

* Tsumura & Co

^{2*} Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health

^{3*} Department of Human Nutrition, Graduate School of Human Ecology, Showa Women's University, Tokyo, Japan