

氏名	矢野 裕一朗
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 689号
学位授与年月日	平成 26年 12月 18日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	日本人一般住民における痩せ型糖尿病の総死亡に対するリスク
論文審査委員	(委員長) 教授 石橋 俊 (委員) 教授 加計 正文 准教授 小谷 和彦 准教授 櫻井 勝

論文内容の要旨

1 研究目的

1. 日本人一般住民における痩せ型糖尿病の総死亡に対するリスクを検証する。
2. 日本人一般住民における糖尿病の総死亡に対するリスク、およびその内訳（心血管疾患 [Cardiovascular disease; CVD] による死亡あるいは悪性腫瘍による死亡）を検証する。

2 研究方法

対象

本研究は Jichi Medical School (JMS) コホートのサブ解析である。JMS コホートは 1992 年から開始され、全国 12 地区の検診受診者 12,490 名を (平均年齢 55.3 歳, 男性 39.3%) を対象に行われた前向き研究である (追跡率 99.9%)。解析に必要な情報 (血糖関連指標など) がそろった 3,641 人を本研究の解析対象とした。

登録時評価項目

年齢、性、喫煙、教育レベル、婚姻状況、身体活動量、Body mass index (BMI)、血圧、血液データ (血糖、HbA1c、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール)、服薬状況など。

糖尿病および痩せ・肥満の定義

糖尿病の定義は空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL、随時血糖 ≥ 200 mg/dL、HbA1c $\geq 6.5\%$ (国際標準値)、あるいは抗糖尿病薬の使用とした。

肥満は BMI ≥ 25 kg/m² と定義した (平均 BMI 27.0 kg/m², n = 1,196)。通常用いられる痩せの定義: BMI < 18.5 kg/m² では全体の 4% (n=160) しか該当しないため、本研究では BMI 4 分位の最下位 (平均 BMI 19.5 kg/m², n = 910) を痩せと定義した。痩せと肥満の間の BMI を正常 BMI と定義した (平均 BMI 22.7 kg/m², n = 1,535)。

エンドポイント

研究開始時から 2002 年 12 月 (平均追跡期間+標準偏差: 10.2 +2.1 年, 37,278 人年) までの死亡の有無をエンドポイントとした。死因は国際疾病分類第 10 版コードにて各施設で確認・記録された。死因は 1) CVD (突然死を含む心臓死, 脳卒中・冠動脈疾患) による死亡 2) 悪性腫瘍による死亡 3) 感染症や自殺などのその他の原因による死亡、と分類した。

統計手法

SPSS 18.0J (SPSS Inc, Chicago, IL) を使用した。Cox 比例ハザードモデルを用いて糖尿

病および痩せ型（あるいは肥満型）糖尿病の総死亡に対するリスクをハザード比（hazard ratios: HR）と95%信頼区間（confident intervals: CIs）を算出した。両側検定でP値が0.05未満を有意差ありと判定した。

3 研究成果

母集団情報（登録時）

3,641人の平均年齢（標準偏差）は53.7（12.1）歳、男性33.5%（n=1,220）、糖尿病13.9%（n=507）、高血圧35.1%（n=1,277）、登録時に脳卒中・心筋梗塞の既往を認めたケースは1.6%（n=58）、悪性腫瘍の既往は1.2%（n=43）であった。

糖尿病の総死亡リスク

追跡期間中（平均追跡期間10.2年、37,278人年）、240人が死亡した（CVDによる死亡：n=54、悪性腫瘍による死亡：n=101、その他の原因による死亡：n=85）。糖尿病の有無およびBMI別での粗死亡率は次の通り：糖尿病、13.0イベント/1,000人年；非糖尿病、5.4イベント/1,000人年；痩せ、8.4イベント/1,000人年；正常BMI、5.2イベント/1,000人年；肥満、6.5イベント/1,000人年。

死亡群は生存群と比べ登録時の痩せ（32% vs. 25%）および糖尿病（27% vs. 13%）の頻度が高かった（ $P < 0.05$ ）。糖尿病は非糖尿病に比べ総死亡（HR, 95% CI; 1.7, 1.2-2.2）および悪性腫瘍による死亡（HR, 95% CI; 1.9, 1.2-2.9）のリスクが高く、交絡因子（年齢、性、BMI、喫煙、血圧）で補正後も有意であった。糖尿病のCVDによる死亡リスクは有意でなかった（HR, 95% CI; 1.3, 0.7-2.4）。痩せは正常BMIと比較し総死亡（HR, 95% CI; 1.7, 1.2-2.3）およびCVDによる死亡リスク（HR, 95% CI; 3.8, 1.7-8.2）が高かった。2年以内に死亡したケースや、登録時に心筋梗塞や脳卒中、悪性腫瘍の既往を認めたケースを除外して再解析しても結論は同様であった。

本集団を糖尿病の有無とBMI別（痩せ、正常BMI、肥満）により6群に分類し、それぞれの群の総死亡に対するリスクを年齢別（65歳未満、65歳以上）で検証した。非糖尿病かつ正常BMIを参照（Reference）とした。65歳未満（n=2,866）では、痩せ型糖尿病（HR, 95% CI; 3.4, 1.5-7.7）と肥満型糖尿病（HR, 95% CI; 2.3, 1.2-4.5）ともに総死亡に対するリスクは有意であった。65歳以上（n=775）では、痩せ型糖尿病のリスクは有意であったが（HR, 95% CI; 4.2, 2.2-8.0）、肥満型糖尿病のリスクは有意でなかった（HR, 95% CI; 1.9, 0.9-3.8）。総死亡リスクに対する糖尿病と痩せ型の相互作用は、65歳未満で認められた（ $P = 0.047$ ）。

4 考察

日本人一般住民を対象とした10年間の追跡調査にて、糖尿病は非糖尿病と比較し総死亡に対するリスクが1.7倍高く、悪性腫瘍による死亡のリスクが高かった。糖尿病のCVDによる死亡リスクは有意でなかったが、CVDイベントの数が少ないので症例数を増やした再検証が必要である。

アジア領域で糖尿病は急増しているが、アジア人糖尿病に関するエビデンスは少ない。欧米人と異なり、日本人の糖尿病は痩せ型が多いが、その予後は不明である。本研究では、痩せ型糖尿病の総死亡に対するリスクは年齢に関係なく高いことを示した。

痩せ型糖尿病はと肥満型糖尿病と病態が異なる。痩せ型糖尿病はインスリン分泌不足や内因性糖新生上昇、炎症反応亢進、ストレス関連ホルモンの上昇、骨格筋の低下、睡眠時無呼

吸の関与などが挙げられる。今後、日本人における痩せ型糖尿病の病態を明らかに、病態に即した介入方法を模索していく必要がある。

5 結論

日本人における糖尿病、特に痩せ型糖尿病の総死亡リスクは高い。

論文審査の結果の要旨

申請者は日本一般住民を対象とした Jichi Medical School (JMS) コホートを用い、糖尿病患者における肥満度と総死亡との関係、並びに、心血管疾患と悪性腫瘍に起因する死亡の割合について解析を行った。12 地区検診受診者 12,490 名のうちデータが完備している 3,641 名を対象にした。平均追跡期間は 12.2 年であった。

痩せと糖尿病は総死亡が有意に増加した。糖尿病は非糖尿病に比して悪性腫瘍による死亡のリスクの増加を認めたが、心血管疾患による死亡リスクに差はなかった。これらの結果は交絡因子で補正後も変わらなかった。65 歳未満と 65 歳以上に分けて検討すると、65 歳未満では痩せ型糖尿病と肥満糖尿病は共に死亡リスクが増加したが、65 歳以上では痩せ型糖尿病でのみ死亡リスクが増加し、肥満糖尿病の死亡リスクの増加は有意ではなかった。

本研究は、多数例を対象にした、新知見を含む質の高い疫学研究である。結果の大半は一流誌 Diabetes Care に報告済みであり、博士論文にふさわしい優れた内容であると審査員全員一致で判断した。

試問の結果の要旨

申請者は、研究の背景・目的・結果・考察を大変わかりやすく発表した。

審査員から、調査地域の偏り、心血管死の内訳、対象者の職種、交絡因子としての喫煙等の意義、飲酒で補正しなかった理由等に関する質問があった。それに対する応答は真摯かつ適切であった。

より完成度を高めるため、BMI 別の 3 群のベースラインデータの追加が審査員から要求された。それに対して、ベースラインデータに関する表が新たに 3 つ追加され、更に優れた内容となった。

以上の結果から、申請者は博士として十分な能力を有すると審査員全員一致で判断した。