

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：82643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09150

研究課題名(和文) 糖尿病網膜症の予防を目指した脂肪酸摂取との関連解析：眼科疫学コホート研究

研究課題名(英文) Associations between Fatty Acid Intake and Diabetic retinopathy in a Japanese Population

研究代表者

佐々木 真理子 (Sasaki, Mariko)

独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・その他部局等・研究員

研究者番号：60276342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：日本人コホートの糖尿病を有する者において、総脂肪酸、飽和脂肪酸摂取量と糖尿病網膜症の有病に正の関連を認めた。糖尿病ガイドラインの脂肪摂取量の目安は、総脂肪は総エネルギー量の25%以下、飽和脂肪酸や多価不飽和脂肪酸は、各々10%以下である。今回の検討では、この基準以上の総脂肪、飽和脂肪酸の摂取量で糖尿病網膜症の有病との関連を認め、糖尿病網膜症の視点からも、ガイドラインの推奨基準が妥当であることが示された。一方、不飽和脂肪酸の摂取量と糖尿病網膜症の有病に有意な関連は認められず、その効果に人種差があることが示唆された。脂肪酸摂取の糖尿病網膜症への影響を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、日本人コホートデータを用いて、総脂肪および飽和脂肪酸摂取量が、糖尿病網膜症の有病と正に関連することを明らかにした。この結果は、日本人のように脂肪摂取が少ない集団においても、飽和脂肪酸摂取量の増加は糖尿病網膜症の有病に影響を与えること、また糖尿病網膜症の予防の観点からも糖尿病ガイドラインの摂取基準が妥当であることを示している。一方、不飽和脂肪酸摂取と糖尿病網膜症の有病には関連を認めなかった。これらの知見は栄養指導の指針として、糖尿病網膜症の予防や進行の抑止に役立つ。また、日本人を含むアジア人での脂肪酸摂取と糖尿病網膜症の有病の関連の研究はこれまでになく、学術的にも大きな意義があった。

研究成果の概要(英文)：We found that the total fat and saturated fatty acid (SFA) intakes were positively associated with the presence of diabetic retinopathy (DR) in participants with diabetes from a Japanese population-based cohort. Our findings suggest that higher fat intake may affect the prevalence of DR even in individuals whose total fat intake is below the recommended levels. Moreover, the prevalence of DR was associated with over 25% and 10% of the total energy intake for total fat and SFA, respectively, supporting the diabetes guidelines in Japan from the perspective of preventing DR. On the other hand, further studies are needed to clarify the association between PUFA intake and DR risk. Although prospective longitudinal studies are warranted to confirm this observation, these findings would help us understand the potential role of dietary fatty acid intake and better management of DR.

研究分野：眼科 疫学 糖尿病網膜症 加齢黄斑変性

キーワード：糖尿病網膜症 脂肪酸摂取 不飽和脂肪酸 多価不飽和脂肪酸 疫学コホート 日本人

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 増える糖尿病網膜症

International Diabetes Federation(IDF)によれば、2000年に1億5092万人であった糖尿病患者人口は、2015年には約2.7倍の4億1500万人と爆発的に増加した。それに伴い糖尿病網膜症患者も増加し、特に黄斑浮腫などの視力低下を伴う糖尿病網膜症は約2倍と大きく増加した。また、近年の内科的、眼科的治療の進歩は糖尿病網膜症の重症化の抑制に寄与したが、依然として、わが国の視覚障害原因の2位であり、特に就業年齢の失明原因として問題となっている。重度の視覚障害は、患者本人の生活の質を低下させるだけでなく、それに起因する社会的損失も計り知れない。さらに、近年登場した抗 VEGF (血管内皮増殖因子阻害)薬は黄斑浮腫等に高い効果を発揮する一方、薬価が高額であるため、医療経済的に問題となっている。

このような糖尿病網膜症の医療状況の変化に際し、失明を免れるための眼科的治療に加え、より良好な視力を維持するため、“網膜症を発症させない、進展させない予防治療”の重要性が増している。

(2) 糖尿病網膜症と脂肪酸摂取

糖尿病網膜症や黄斑浮腫の増悪因子として、脂質異常症が注目されている。FIELD 研究、ACCORD 研究などの臨床試験では、主に中性脂肪を低下させる脂質異常症治療薬・フィブラートが糖尿病網膜症や黄斑浮腫に対するレーザー治療のリスクを低減すると報告されている。糖尿病では、内科的治療として食事療法は必須であり、飽和脂肪酸の摂取制限と不飽和脂肪酸の適切な摂取が推奨されているが、網膜症への影響は明らかでない。

一方、多価不飽和脂肪酸の摂取は虚血性心疾患のリスクを減少させるという報告が散見され、高脂血症薬としてすでに臨床応用されている。また、糖尿病性腎症や糖尿病性神経症などの糖尿病合併症に対する効果も報告されている。私たちは白人糖尿病患者のデータを用い、血糖コントロールが良好な糖尿病患者では不飽和脂肪酸摂取が糖尿病網膜症の有病の減少に、飽和脂肪酸摂取が有病の増加に関連することを報告した。また、最近、スペイン人を対象としたコホート研究でも、3不飽和脂肪酸摂取の糖尿病網膜症発症抑制効果が報告された。しかし、人種により遺伝子多型や体格、食生活などが異なるため、白人での結果を日本人に適用できるのか疑問である。現在までに日本人において糖尿病網膜症と脂肪酸摂取との関連を解析した報告はなく、固有のデータの解析が望まれる。

2. 研究の目的

近年、糖尿病網膜症患者は増加しており、就業年齢に重度の視力障害を来し、高額な医療費を要するため、患者本人だけでなく医療経済的にも問題となっている。糖尿病患者への食事指導は内科的には必須であるが、糖尿病網膜症の独立した因子としての食品因子の関連の報告は少ない。本研究では、脂質異常症や循環器疾患、糖尿病合併症に対してすでに有効性が報告されている多価不飽和脂肪酸摂取の糖尿病網膜症への効果を、確立したメソッドと大規模疫学コホート研究による眼科検診データを用いて明らかにする。本研究により、将来的には、網膜症発症予防としての食事指導だけでなく、網膜症予防治療薬の開発への応用が期待できる。

3. 研究の方法

(1) 対象は、国立がん研究センターの主導の次世代多目的コホート研究(JPHC-NEXT)の茨城県筑西市の対象者で、2013~2015年の調査に同意の得られた5803名のうち、糖尿病を有する者である。

(2) 眼科検診として、問診票調査、屈折、眼圧、無散瞳眼底写真撮影、光干渉断層計(OCT)検査を実施した。眼疾患が疑われた検診者には、検診結果を通知した。

(3) 住民検診時に個別に個人の背景情報と食品摂取頻度を調査した(調査ならびに食品摂取頻度票からの栄養因子の抽出は国立がん研究センターが担当した)。

(4) 検診で撮影した写真を糖尿病網膜症国際重症度分類に基づき、糖尿病網膜症および黄斑浮腫の重症度分類を行った。同時に、OCT画像と網膜厚による黄斑浮腫の判定を行った。これらのデータはその他の眼科データとともに、データベース化した。食品摂取頻度票の結果から食品として、また各種脂肪酸として摂取量を抽出し、データベース化した。これらのデータは、その他の個人の背景情報と統合し、解析用データセットを構築した。

(5) ロジスティック回帰モデルを用いて、各種脂肪酸の摂取量と糖尿病網膜症の重症度(軽度、中等度、重度非増殖網膜症、増殖糖尿病網膜症)もしくは、糖尿病黄斑症(軽度、中等度、重度)の関連を解析した。食品摂取頻度調査票により算出した各種脂肪酸の1日摂取量は、カテゴリーとして、また数値として解析した。その際、交絡因子として考えられる、HbA1c値、血糖値、血

圧、LDL-、HDL-コレステロール、中性脂肪値、Body Mass Index (BMI)、喫煙、飲酒、服薬状況などで調整した。

4. 研究成果

(1) 同意の得られた 5803 名のうち、糖尿病患者は 647 名、そのうち、糖尿病網膜症を有する者は 100 名であった。総エネルギー摂取量 (kcal) には、糖尿病網膜症の有無にかかわらず、有意差を認めなかった。総脂肪、飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸の摂取量は、糖尿病網膜症のない者と比較してある患者で有意に高かった。一方、単価不飽和脂肪酸の摂取量に有意差はなかった。年齢、性別、BMI、喫煙状況、高血圧、総コレステロール、HDL-、LDL-コレステロール値は、糖尿病網膜症を有する者と有さない者で差がなかった。糖尿病網膜症を有する者は、HbA1c 値が高く、血清中性脂肪値が低く、脂質異常症が少なく、現在飲酒している者が少なかった。

(2) 対象を脂肪酸摂取量により四分位に分類し、年齢、性別、HbA1c 値、収縮期血圧、脂質異常症、クレアチニン値、BMI、喫煙歴で調整した結果、総脂肪酸、飽和脂肪酸では、最も摂取量の少ない群に比べ、最も多い群では糖尿病網膜症の有病が有意に高かった。

(3) また、脂肪酸摂取量の増加とともに、四分位群での糖尿病網膜症のリスクは有意な増加傾向が見られた。単価および多価不飽和脂肪酸摂取と糖尿病網膜症の有病の間に明らかな関連は見られなかった。

(4) 脂肪酸摂取量を残渣法によりエネルギー調整した場合、一般化推定方程式 (Generalized Estimating Equations、GEE) を用いて解析した場合、HbA1c 値で層化し解析した場合においても、結果は変わらなかった。

(5) 本研究では、日本人コホートデータを用いて、総脂肪および飽和脂肪酸摂取量が、糖尿病網膜症の有病と正に関連することを明らかにした。健康における飽和脂肪酸の役割は、これまでもたびたび議論されてきた。世界保健機構 (WHO) は、一般集団において、総脂肪は総エネルギー摂取量の 30% を超えてはならず、飽和脂肪酸摂取量は 10% 未満であるべきで、飽和脂肪酸から不飽和脂肪酸へのシフトが必要と提唱している。アジア人は欧米の集団と比較して飽和脂肪酸を含む食品の摂取量が少ない。本研究の対象者の総脂肪および飽和脂肪酸摂取量は、欧米人のそれと比較して非常に低いものであった。本研究の結果は、総脂肪摂取量が推奨値以下の糖尿病患者においても、脂肪摂取量の増加が糖尿病網膜症の有病に影響を与えることを示している。さらに、日本の糖尿病診療ガイドラインでは、総脂肪摂取量は 25% エネルギー未満、飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸は各々 10% エネルギー未満が望ましいとしている。本研究では、この基準以上の摂取者で糖尿病網膜症の有病との関連を認め、糖尿病網膜症の予防の観点からも、ガイドラインの摂取基準が妥当であることが示された。

(6) 一方、本研究では、不飽和脂肪酸の摂取量と糖尿病網膜症の有病に有意な関連は認められなかった。不飽和脂肪酸および n-3 不飽和脂肪酸の摂取量と糖尿病網膜症の関連を検討した研究の結果は一貫していない。PREDIMED 試験では、心血管疾患予防のための推奨量 (500 mg/日) 以上の n-3 不飽和脂肪酸を摂取した患者は、視覚障害を伴う糖尿病網膜症の発症リスクが約 50% 低減したと報告している。本研究では、n-3 不飽和脂肪酸の摂取量と糖尿病網膜症の有病に関連を認めなかったが、日本人では n-3 不飽和脂肪酸の摂取量が多く、閾値効果が考えられた。人種により遺伝子多型や体格、食生活などが異なるため、多価不飽和脂肪酸摂取の糖尿病網膜症への影響は欧米人と異なる可能性があり、この関連を明らかにするには、さらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hanyuda A, Sawada N, Yuki K, Uchino M, Ozawa Y, Sasaki M, Yamagishi K, Iso H, Tsubota K, Tsugane S	4. 巻 24
2. 論文標題 Relationships of diabetes and hyperglycaemia with intraocular pressure in a Japanese population: the JPHC-NEXT Eye Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62135-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shimura M, Kitano S, Muramatsu D, Fukushima H, Takamura Y, Matsumoto M, Kokado M, Kogo J, Sasaki M, et al.	4. 巻 104
2. 論文標題 Real-world management of treatment-naive diabetic macular oedema: 2-year visual outcome focusing on the starting year of intervention from STREAT-DMO study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 1755-1761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2019-315726.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 佐々木真理子：日本糖尿病眼学会編	4. 巻 124
2. 論文標題 糖尿病網膜症ガイドライン 第1. VI 糖尿病網膜症の全身管理と眼科受診. 1 糖尿病網膜症の発症予防・進展抑制が期待される内科薬物治療および生活習慣改善	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本眼科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 971-973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sasaki M, Harada S, Tsubota K, Yasukawa T, Takebayashi T, Nishiwaki Y, Kawasaki R	4. 巻 61
2. 論文標題 Dietary Saturated Fatty Acid Intake and Early Age-Related Macular Degeneration in a Japanese Population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci.	6. 最初と最後の頁 23-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.3.23	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 佐々木真理子	4. 巻 48
2. 論文標題 特集 糖尿病網膜症・糖尿病網膜症の疫学と診断	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 318-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐々木真理子	4. 巻 60
2. 論文標題 【糖尿病網膜症の最新情報を読み解く】 糖尿病網膜症と食事・栄養摂取(解説/特集)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 眼科	6. 最初と最後の頁 913-919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐々木真理子	4. 巻 7
2. 論文標題 糖尿病網膜症 1次予防と2次予防(解説/特集)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 眼科グラフィック	6. 最初と最後の頁 671-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐々木真理子	4. 巻 38(5)
2. 論文標題 血糖だけが原因ではない!? 糖尿病網膜症と糖尿病黄斑浮腫	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 523-532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐々木真理子	4. 巻 38(4)
2. 論文標題 糖尿病網膜症で視力を低下させないための全身管理とは?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 27-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Sasaki M, Harada S, Tsubota K, Takebayashi T, Nishiwaki Y, Kawasaki R
2. 発表標題 Dietary intake of saturated fatty acid and early age-related macular degeneration in a Japanese population
3. 学会等名 Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木真理子, 原田成, 坪田一男, 武林亨, 西脇裕司, 川崎良
2. 発表標題 飽和脂肪酸摂取と早期加齢黄斑変性の関連: 鶴岡メタボロームコホート研究
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木真理子
2. 発表標題 糖尿病網膜症の疫学~全身因子との関連~
3. 学会等名 第18回日本抗加齢医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木真理子
2. 発表標題 網膜症と大血管症網膜症と大血管障害～眼科の立場から～
3. 学会等名 第24回日本糖尿病眼学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木真理子
2. 発表標題 糖尿病網膜症・最近の疫学・診断・治療
3. 学会等名 第32回日本糖尿病合併症学会・第23回日本糖尿病眼学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	坪田 一男 (Tsubota Kazuo)		
研究協力者	澤田 典絵 (Sawada Norie)		
研究協力者	川崎 良 (Kawasaki Ryo)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------