

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月13日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：22590609

研究課題名（和文） 新たな危険因子を組み合わせた、動脈硬化予測の新指標の作出

研究課題名（英文） New predictive index for atherosclerosis with new risk factors

研究代表者

加藤 秀一（KATOH SHUICHI）

東京慈恵会医科大学・医学部・講師／診療医長

研究者番号：00333071

研究成果の概要（和文）：

複数の学会発表および二編の論文（第一報掲載済、第二報投稿中）に加え、第49回欧州糖尿病学会（スペイン）でも成果を発表することが決定した。その後第三報を論文投稿予定。

1) 動脈硬化と糖尿病発症の予測指標リスクスコアとして欧米で普及している Finnish Diabetes Risk Score を日本人向けに改良し、Japanese Diabetes Risk Score (JPDRISC)の作出に成功した。JPDRISC 6点以上の日本人は2.2年間の観察期間における糖尿病発症リスク(Odds比)が5.2倍に達する。

2) しかし同スコアは動脈硬化性疾患の予測指標である尿中アルブミン排泄量(UAE)へ統計学的に有意に関与するがその直接的影響力は弱かった。むしろ平均血糖値の指標である HbA1cの上昇を介してUAEを増加させる事が明らかとなった。

3) 脂肪肝の指標は上記スコアに含まれていないが、脂肪肝指標のコリンエステラーゼ(ChE)が369U/l以上である事が、上記リスクスコアと独立して糖尿病発症リスク(Odds比)を4.1倍にも増加させる事が明らかとなった。従って健診などで経年的にJPDRISC 6点以上、コリンエステラーゼ(ChE)が369U/l以上へと上昇し、さらにHbA1cや空腹時血糖値の漸増を伴った症例こそが最も糖尿病と動脈硬化症のリスクが高い。その症例のUAEが10mg/gCr以上であるならばアンギオテンシンII拮抗薬投与で予後改善を期待できる。なお、予備的調査により空腹時血糖値上昇にグルカゴンが深く関わる事が明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

In addition to several presentations and 2 articles, I will make presentation in the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. I conducted new Japanese Diabetes Risk Score (JPDRISC) by modifying Finnish Diabetes Risk Score. In our longitudinal retrospective analysis, in subjects with a JPDRISC \geq 6 points, the odds ratio for incident diabetes was 5.2 during 2.2 year observation period. In those with a ChE \geq 369 U/l, the odds ratio for incident diabetes was 4.1. The JPDRISC is more useful than ChE alone. Urinary albumin excretion (UAE) at the end of observation period was associated with HbA1c at baseline, but only very weakly with JPDRISC and not associated with ChE at baseline. Both JPDRISC and ChE affect incident diabetes, with elevated HbA1c being associated with increased UAE. Increased UAE (\geq 10mg/gCr) can be improved by angiotensin II receptor blocker treatment. We also preliminarily found that fasting glucagon level was associated with increased fasting plasma glucose.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	300,000	90,000	390,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康医学

キーワード：脂肪肝、動脈硬化、リスクスコア、糖尿病

1. 研究開始当初の背景

未診断の糖尿病患者を発見し、将来糖尿病を発症するリスクの高い症例を検出する指標として Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC)が欧米では広く実用化されている。今後、WHO/IDF も類似のスコアを世界的に展開・推進することを計画している。本スコアは動脈硬化性疾患や死亡率の予測因子としても有用であることが既に報告されている。しかしながら民族的な差違から FINDRISC を原法のまま日本人に適用することはできない。

また近年、脂肪肝がインスリン抵抗性、糖尿病をはじめとする代謝疾患や生命予後に深く関与することが報告されているにも関わらず、メタボリックシンドロームの診断基準の中には脂肪肝の指標が含まれておらず、一部の海外の研究者からはこれを疑問視する声が上がっている。

2. 研究の目的

日本人で FINDRISC を役立てるためには、これを日本人の体格に合わせて改良して Japanese Diabetes Risk Score (JPNDRISC) を作出し、有効性を検証する必要がある。また脂肪肝に関しては、各種の脂肪肝の指標と上記の指標を比較して、従来のメタボリックシンドロームの診断基準の枠組みに囚われずに、新たな脂肪肝の指標を検討するべきである。そこで各種の脂肪肝の新指標と上記の指標を比較・検討する。

3. 研究の方法

(1) 先ず横断的解析により、各種の脂肪肝の指標と空腹時血糖(FPG)、HbA1c、尿中アルブミン排泄量(UAE)、空腹時インスリン値(FIRI)との関連性を統計学的に調査した。

(2) FPG、HbA1c、UAE、FIRIなどを決定す

る因子と UAE を改善させる因子について調査を行った。

(3) さらに2007年1月から2009年5月末までを前期、2009年6月から2011年12月末までを後期として longitudinal analysis を行った。後期の当院人間ドック受診者のうち、前期および後期の両方で糖尿病の有無と JPDRISC を検証できた者 2084 例を後ろ向き解析の対象とした。横断的解析の結果を後ろ向き解析で検証するとともに、糖尿病の新規発症におよぼす因子について調査した。

4. 研究成果

複数の学会発表および二編の論文（第一報掲載済、第二報投稿中）に加え、世界で最も権威ある学会のひとつである第49回欧州糖尿病学会(スペイン)で最終的な研究成果の発表を行い、第三報として論文投稿する予定である。

(1) 動脈硬化と糖尿病発症の予測指標リスクスコアとして欧米で普及している Finnish Diabetes Risk Score を日本人向けに改良し、Japanese Diabetes Risk Score (JPDRISC) の作出に成功した。JPDRISC 6点以上の日本人は2.2年間の観察期間における糖尿病発症リスク(Odds比)が5.2倍に達する。

(2) しかし同スコアは動脈硬化性疾患の予測指標である尿中アルブミン排泄量(UAE)へ統計学的に有意に関与するがその直接的影響力は弱かった。むしろ平均血糖値の指標であるHbA1cの上昇を介してUAEを増加させる事が明らかとなった。

(3) 脂肪肝の指標は上記スコアに含まれていないが、脂肪肝指標のコリンエステラーゼ(ChE)が369U/l以上である事が、上記リスクスコアと独立して糖尿病発症リスク(Odds比)を4.1倍にも増加させる事が明らかとなった。腹部超音波検査における脂肪肝の所見

が観察期間内に進行・増悪した受診者は、進行・増悪をきたさなかった受診者と比較して、糖尿病を新規に発症するリスクが2.9倍であった。

糖尿病・動脈硬化症の予測指標としてJPNDRISCが有用であり、且つ、脂肪肝の経時的な進行・悪化がJPNDRISCを補完する指標として極めて有用であることが示唆された。従って健診などで経年的にJPDRISC 6点以上、コリンエステラーゼ(ChE)が369U/l以上への上昇に加えてHbA1cや空腹時血糖値の漸増を伴った症例こそが最も糖尿病と動脈硬化症のリスクが高い。その症例のUAEが10mg/gCr以上であるならばアンギオテンシンII拮抗薬投与で予後改善を期待できる。

上記の成果を無駄にしないためにも当該指標の有用性は前向き研究で検証する必要がある。なお、予備的調査により空腹時血糖値上昇にグルカゴンが深く関わる事が明らかになった。上述の経時的悪化プロセスを断ち切るためにグルカゴンの上昇を防止する方策を探る事が今後の課題であると考えられる。

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2件)

1. 加藤秀一、阪本要一、宇都宮一典。オルメサルタンとアゼルニジピンの併用療法における降圧非依存性尿中アルブミン減少とその予測・背景因子(CHUO-Study)。Therapeutic Research. 査読有. 33, 2012, 711-720.
2. Katoh S, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K. Cross sectional analysis of the Japanese Diabetes Risk Score in 4017 Japanese people and its clinical interpretation. Minerva Endocrinologica. 査読有. 37(4), 2012, 6-7.

[学会発表] (計8件)

1. 加藤秀一、銭谷幹男、阪本要一、宇都宮一典。Japanese Diabetes Risk Scoreにおける糖

尿病発症予測、尿中微量アルブミン値予測の検証および脂肪肝の指標との比較検討。第56回日本糖尿病学会年次学術集会。2013年05月16~18日。熊本。

2. S. Katoh, H. Takahashi, M. Kaji, M. Zeniya, Y. Sakamoto, K. Utsunomiya. Retrospective analysis of the Japanese Diabetes Risk Score for incident diabetes and urinary albumin excretion in 2084 subjects and comparison with fatty liver markers. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (欧州糖尿病学会). 23-27 September 2013. Barcelona, Spain
3. Katoh S, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K. Cross sectional analysis of the Japanese Diabetes Risk Score in 4017 Japanese people and its clinical interpretation. 7th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications. 11-14 November 2012. Madrid, Spain.
4. 加藤秀一、銭谷幹男、阪本要一、宇都宮一典。人間ドック受診者4017例におけるJapanese Diabetes Risk Scoreの横断的研究とその臨床的な解釈。第53回日本人間ドック学会学術集会。2012年09月1日~2日。東京。
5. 加藤秀一、阪本要一、宇都宮一典。Sitagliptinの血糖値依存性インスリン分泌作用の血糖閾値と肝機能改善作用。第55回日本糖尿病学会年次学術集会。2012年05月17日~19日。横浜。
6. 加藤秀一、阪本要一、宇都宮一典。VildagliptinとSitagliptinの食後血糖改善作用に関するクロスオーバー比較試験。第49回日本糖尿病学会関東甲信越地方会。2012年1月21日。東京。
7. 加藤秀一、高橋宏樹、和田高士、銭谷幹男、阪本要一、宇都宮一典。HbA1c(JDS値)新基準による糖尿病診断率の変化に関する検討。第52回日本人間ドック学会学術集会。2011年8月25日~26日。大阪。
8. 加藤秀一、阪本要一、宇都宮一典、CHUO-Studyメンバー。オルメサルタンとニカルジピンの併用療法における降圧非依存性尿中アルブミン減少とその予測・背景因子(CHUO-Study)。第54回日本糖尿病学会年次学術集会。2011年5月19日~21日。札幌。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 秀一 (KATOH SHUICHI)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号：00333071

(2) 連携研究者

銭谷 幹男 (ZENIYA MIKIO)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号：70138767

(3) 連携研究者

阪本 要一 (SAKAMOTO YOICHI)
東京慈恵会医科大学・医学部・名誉診療
部長
研究者番号：00119801

(4) 連携研究者

宇都宮 一典 (UTSUNOMIYA
KAZUNORI)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号：50185047