

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590796

研究課題名(和文) 地域住民におけるHbA1cを用いた糖尿病の診断基準の検証に関する横断・追跡研究

研究課題名(英文) Evaluation of HbA1c as a diagnostic tool for diabetes in the community: a cross-sectional and longitudinal study

研究代表者

向井 直子(MUKAI, Naoko)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：90596826

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：福岡県久山町の糖尿病網膜症の有病率調査の成績より、糖尿病診断に対するHbA1c(NGSP)のカットオフ値を検討した結果、6.1%であり、現在の診断基準値に比べ低いレベルにあった。さらにこの集団でHbA1cレベルと頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)との関連を検討すると、糖代謝異常群ではHbA1cレベルの上昇とともに最大IMTの平均値は有意に増加した。また、追跡調査の成績を用いてHbA1cレベルが心血管病発症に及ぼす影響を検討した結果、HbA1cレベルの上昇は脳梗塞および虚血性心疾患の有意な危険因子であり、既知の心血管病危険因子にHbA1cを加えると、心血管病発症の予測能は有意に改善された。

研究成果の概要(英文)：We examined the optimal threshold of HbA1c for diagnosing diabetes based on the prevalence of diabetic retinopathy (DR) in community-dwelling Japanese subjects. As a result, the optimal threshold of HbA1c(NGSP) for DR was 6.1%, which is below the current diagnostic criterion for diabetes. In addition, we investigated the association of HbA1c with carotid intima-media thickness (IMT). The multivariable-adjusted geometric average of the maximum IMT increased significantly with elevating HbA1c levels in subjects with glucose intolerance. Using data from a follow-up study, we assessed the association between HbA1c levels and the development of cardiovascular disease (CVD). Elevated HbA1c levels were an independent risk factor for ischemic stroke and coronary heart disease, and the addition of HbA1c to the model with known CVD risk factors significantly improved the predictive ability of CVD.

研究分野：糖尿病内科学

キーワード：糖尿病 HbA1c 糖尿病網膜症 頸動脈硬化 心血管病 疫学 久山町研究

1. 研究開始当初の背景

近年、慢性高血糖の指標であるヘモグロビン A1c (HbA1c) を用いた新たな糖尿病の診断基準が提示され、それに伴いわが国における糖尿病診療の現状は大きく変わろうとしている。したがって、糖尿病の診断における HbA1c の意義を明らかにすることは、極めて重要な課題である。これまで糖尿病の診断には、75g 経口糖負荷試験 (OGTT) における空腹時血糖値 (FPG) または負荷後 2 時間血糖値 (2hPG) が用いられ、糖尿病網膜症 (DR) の有病率の横断調査をもとに、FPG 126mg/dl、2hPG 200mg/dl のカットオフ値が採用されてきた。しかし 2009 年に米国糖尿病協会 (ADA) は、HbA1c は空腹時の採血を必要としないこと、国際的に HbA1c 測定 of 標準化や精度管理が進んできたことを理由に、主に欧米人を対象とした成績をもとに、HbA1c (NGSP) 6.5% 以上の基準を糖尿病の診断に用いることを提唱した。わが国の日本糖尿病学会からも、HbA1c を取り入れた新たな糖尿病の診断基準が 2010 年に発表され、HbA1c (NGSP) 6.5% 以上が糖尿病の基準として採用された。

しかし、わが国において、糖尿病の診断基準としての HbA1c のカットオフ値とその有用性を検証した疫学調査は非常に少なく、さらに HbA1c レベルが糖尿病大血管症に及ぼす影響についても十分な検討がなされていない。

2. 研究の目的

福岡県久山町の地域住民を対象とした DR の有病率調査の成績をもとに、糖尿病の診断に対する HbA1c のカットオフ値とその有用性を検討する。加えて、横断調査の成績より HbA1c レベルと頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) との関連を検討するとともに、追跡調査の成績を用いて HbA1c レベルが心血管病発症に及ぼす影響を検討し、HbA1c レベルと糖尿病大血管症との関係を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 糖尿病診断における HbA1c のカットオフ値とその有用性

2007-2008 年の久山町循環器健診において 40-79 歳の住民 2,681 名に対して 75gOGTT を施行し、HbA1c、グリコアルブミン (GA)、1,5-アンヒドログルシトール (AG) を測定するとともに眼科健診で DR の有無を判定した。血糖関連指標の各レベルの 10 分位で対象者を 10 群に分け、DR の頻度を検討した。さらに、receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて、DR に対する血糖関連指標の最適なカットオフ値を求めた。また、DR の存在における ROC 曲線下面積を算出し、血糖関連指標の糖尿病診断能を比較・検証した。

(2) HbA1c レベルと糖尿病大血管症との関連

HbA1c レベルと IMT との関連

2007-2008 年の久山町循環器健診を受診した 40-79 歳の住民 2,702 名に 75gOGTT および HbA1c、GA、1,5-AG の測定を施行し、頸動脈

エコー検査で IMT を計測した。日本糖尿病学会の基準により、対象者を糖代謝異常 (境界型または糖尿病) 群、正常耐糖能群の 2 群に分類した。最大 IMT > 1mm を IMT 肥厚ありと定義した。糖代謝異常の有無別に血糖関連指標の各レベルの 4 分位で対象者を 4 群に分け、各血糖関連指標レベルと IMT 肥厚との関連をロジスティック回帰分析で求めたオッズ比で検討した。各血糖関連指標の IMT 肥厚に対する判別力を検討するために、ROC 曲線下面積を算出した。

HbA1c レベルと心血管病発症との関連

2002 年の久山町循環器健診を受診した 40-79 歳の住民のうち、心血管病の既往歴のない 2,851 名を 7 年間追跡した。対象者を HbA1c (NGSP) レベルで 5.0% 以下、5.1-5.4%、5.5-6.4%、6.5% 以上、糖尿病治療群の 5 群に分け、HbA1c レベルと心血管病発症 (脳卒中または虚血性心疾患) との関係を検討した。ハザード比は Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。さらに、HbA1c レベルが心血管病発症の予測能に与える影響を検討するために、ROC 曲線下面積および net reclassification improvement (NRI) を求めた。

(倫理面の配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

4. 研究成果

(1) 糖尿病診断における HbA1c のカットオフ値とその有用性

対象者の 1.9% (52 名) が DR を有していた。FPG、2hPG、HbA1c、GA、1,5-AG レベルの 10 分位別にみると、DR の頻度は FPG では 112-123mg/dl、2hPG では 166-224mg/dl、HbA1c (NGSP) では 5.9-6.2%、GA では 16.2-17.5% 以上のレベルで、1,5-AG では 9.6-13.5 μg/ml 以下のレベルで急上昇した。ROC 解析でのカットオフ値は FPG 117mg/dl、2hPG 207mg/dl、HbA1c (NGSP) 6.1%、GA 17.0%、1,5-AG 12.1 μg/ml だった (表 1)。

表 1. 糖尿病診断における血糖関連指標のカットオフ値  
久山町住民 2,681 名、40-79 歳、2007-2008 年、ROC 解析

血糖関連指標	カットオフ値	感度 (%)	特異度 (%)	ROC 曲線下面積
FPG	117 mg/dl	82.7	86.6	0.91
2hPG	207 mg/dl	90.4	89.3	0.95
HbA1c (NGSP)	6.1%	86.5	88.8	0.92
GA	17.0%	86.5	89.0	0.91
1,5-AG	12.1 μg/ml	78.8	85.8	0.88

FPG: 空腹時血糖値, 2hPG: 負荷後 2 時間血糖値,  
GA: グリコアルブミン, 1,5-AG: 1,5-アンヒドログルシトール

感度および ROC 曲線下面積はいずれも 2hPG が最も高かった。FPG、HbA1c、GA、1,5-AG の間で ROC 曲線下面積に有意差はなかった。以上より、糖尿病診断のカットオフ値は FPG、HbA1c では現在の診断基準値に比べ低く、2hPG ではほぼ一致した。診断能は 2hPG が最も高く、FPG、HbA1c、GA、1,5-AG で同等であることが示唆された。

## (2)HbA1c レベルと糖尿病大血管症との関連

### HbA1c レベルと IMT との関連

糖代謝異常群、正常耐糖能群ともに、最大 IMT の平均値は HbA1c、GA、FPG、2hPG レベルの上昇に伴い有意に増加したが、1,5-AG では明らかな関連を認めなかった。さらに、他の心血管病危険因子で調整すると、糖代謝異常群では HbA1c、GA、FPG と最大 IMT 平均値との間に有意な正の関係が残ったが(いずれも傾向性  $p < 0.05$ )、正常耐糖能群ではいずれの血糖関連指標においてもその関係が弱まった。同様に、糖代謝異常群では HbA1c、GA、FPG レベルの上昇とともに IMT 肥厚を有するオッズ比(多変量調整)は有意に上昇した(いずれも傾向性  $p < 0.001$ )が、正常耐糖能群では明らかな関連は認めなかった。さらに、糖代謝異常群では既知の心血管病危険因子に HbA1c または GA を加えると ROC 曲線下面積は有意に増加したが(いずれも  $p < 0.05$ )、1,5-AG、FPG、2hPG では ROC 曲線下面積の有意な増大は認めなかった(表 2)。

表 2. 血糖関連指標が IMT 肥厚の判別力に与える影響  
久山町住民, 糖代謝異常群 1,099 名, 40-79 歳,  
2007-2008 年, ROC 解析

血糖関連指標	ROC 曲線下面積 (95%信頼区間)	P 値 (vs. モデル 1)
モデル 1	0.72 (0.69-0.75)	基準
モデル 1 + HbA1c	0.73 (0.70-0.76)	0.04
モデル 1 + GA	0.73 (0.70-0.76)	0.03
モデル 1 + 1,5-AG	0.72 (0.69-0.75)	0.31
モデル 1 + FPG	0.72 (0.69-0.75)	0.19
モデル 1 + 2hPG	0.72 (0.69-0.75)	0.51

モデル 1: 年齢, 性, 高血圧, 血清総コレステロール, HDL コレステロール, BMI, 飲酒, 喫煙, 運動習慣, 脂質治療薬服用

以上より、地域住民では、糖代謝異常群において HbA1c および GA は 1,5-AG、FPG、2hPG に比べ、頸動脈硬化に対する判別力が高いことが示唆された。

### HbA1c レベルと心血管病発症との関連

追跡期間中に 119 例が心血管病(病型別内訳: 脳梗塞 46 例、出血性脳卒中 29 例、虚血性心疾患 48 例)を発症した。性・年齢調整後の脳梗塞発症率は HbA1c レベルの上昇とともに増加し、HbA1c (NGSP) 5.0%以下の群を基準にすると 5.5~6.4%群から有意差を認められた(図 1)。同様の関連は虚血性心疾患でも認められ、その発症率は HbA1c (NGSP) 6.5%以上の群および糖尿病治療群で有意に高かつ

た。一方、出血性脳卒中ではこのような関連は認めなかった。以上の関係は、年齢、性、高血圧、心電図異常、body mass index、血清総コレステロール、HDL コレステロール、喫煙、飲酒、運動習慣を調整しても変わらなかった。

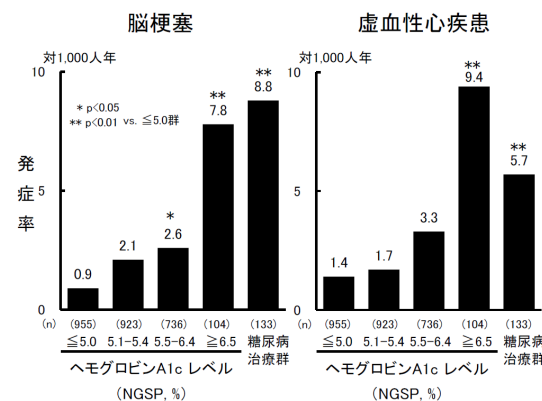


図 1. ヘモグロビン A1c レベル別にみた心血管病発症率  
久山町住民 2,851 名, 40-79 歳, 2002-2009 年, 性・年齢調整

さらに、既知の心血管病の危険因子で作成されたリスク関数に比べ、HbA1c を加えたりリスク関数では、ROC 曲線下面積(0.789 vs 0.762,  $p=0.006$ )、NRI (0.105,  $p=0.004$ ) は有意に増加した。以上より、HbA1c レベルの上昇は脳梗塞および虚血性心疾患の有意な危険因子であり、既知の心血管病危険因子に HbA1c を加えることで、心血管病発症の予測能は有意に改善されることが示唆された。

の研究結果より、HbA1c レベルの上昇は糖尿病大血管症と密接に関連していることが明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 20 件)

1. Mukai N(1 番目), Kiyohara Y(最後), 他 11 名: Thresholds of various glyceic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 13: 45, 2014(査読有)  
DOI: 10.1186/1475-2840-13-45
2. Mukai N(1 番目), Kiyohara Y(最後), 他 9 名: Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *J Diabetes Invest* 5: 162-169, 2014(査読有)  
DOI: 10.1111/jdi.12136
3. Gotoh S, Mukai N(6 番目), Kiyohara Y(最後), 他 9 名: Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its

- location in a Japanese community. *Circ J* 78: 403-409, 2014(査読有)  
DOI: 10.1253/circj.CJ-13-0811
4. Ozawa M, Mukai N(6 番目), Kiyohara Y(最後), 他 8 名: Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 62: 1224-1230, 2014(査読有)  
DOI: 10.1111/jgs.12887
  5. Imamura T, Mukai N(7 番目), Kiyohara Y(最後), 他 9 名: Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 233: 343-348, 2014(査読有)  
DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.005
  6. Kojima I, Mukai N(6 番目), Kiyohara Y(最後), 他 6 名: A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 21: 966-973, 2014(査読有)  
DOI: 10.5551/jat.22608
  7. Ikeda F, Mukai N(5 番目), Kiyohara Y(最後), 他 8 名: Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 12: 164, 2013(査読有)  
DOI: 10.1186/1475-2840-12-164
  8. Doi Y, Mukai N(5 番目), Kiyohara Y(最後), 他 7 名: Angiotensin-like protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 36: 98-100, 2013(査読有)  
DOI: 10.2337/dc12-0166
  9. Ohkuma T, Mukai N(10 番目), Kiyohara Y(15 番目), 他 13 名: Impact of eating rate on obesity and cardiovascular risk factors according to glucose tolerance status: the Fukuoka Diabetes Registry and the Hisayama Study. *Diabetologia* 56: 70-77, 2013(査読有)  
DOI: 10.1007/s00125-012-2746-3
  10. Fukuhara M, Mukai N(8 番目), Kiyohara Y(最後), 他 10 名: White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama Study. *Stroke* 44: 1512-1517, 2013(査読有)  
DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000704
  11. Nagata M, Mukai N(6 番目), Kiyohara Y(最後), 他 7 名: Temporal trends in sudden unexpected death in a general population: the Hisayama Study. *Am Heart J* 165: 932-938, 2013(査読有)  
DOI: 10.1016/j.ahj.2013.02.028
  12. Hata A, Mukai N(4 番目), Kiyohara Y(最後), 他 8 名: Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. *Diabet Med* 30: 1487-1494, 2013(査読有)  
DOI: 10.1111/dme.12250
  13. Hata J, Mukai N(5 番目), Kiyohara Y(最後), 他 11 名: Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation* 128: 1198-1205, 2013(査読有)  
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002424
  14. Ninomiya T, Mukai N(9 番目), Kiyohara Y(最後), 他 10 名: Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 231: 261-267, 2013(査読有)  
DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.023
  15. Furuta M, Kiyohara Y(7 番目), Mukai N(10 番目), 他 9 名: Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Clin Periodontol* 40: 743-752, 2013(査読有)  
DOI: 10.1111/jcpe.12119
  16. Mukai N(1 番目), Kiyohara Y(最後), 他 6 名: Cut-off values of fasting and post-load plasma glucose and HbA1c for predicting Type 2 diabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Diabet Med* 29: 99-106, 2012(査読有)  
DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03378.x
  17. Doi Y, Mukai N(5 番目), Kiyohara Y(最後), 他 5 名: Two risk score models for predicting incident type 2 diabetes in Japanese. *Diabet Med* 29: 107-114, 2012(査読有)  
DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03376.x
  18. Yoshida D, Mukai N(7 番目), Kiyohara Y(最後), 他 5 名: Prevalence and causes of functional disability in an elderly general population of Japanese: the Hisayama Study. *J*

Epidemiol 22: 222-229, 2012(査読有)  
DOI: 10.2188/jea.JE20110083

19. Gotoh S, Mukai N(6 番目), Kiyohara Y(最後), 他 6 名: Insulin resistance and the development of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. J Atheroscler Thromb 19: 977-985, 2012(査読有)  
DOI: 10.5551/jat.13698
20. Hirakawa Y, Mukai N(3 番目), Kiyohara Y(最後), 他 6 名: Association between glucose tolerance level and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. Am J Epidemiol 176: 856-864, 2012(査読有)  
DOI: 10.1093/aje/kws178

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 向井 直子: 糖尿病合併症の時代的変遷. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会. 2014 年 11 月 25 日, 福岡市 (ランチョンセミナー)
2. 向井 直子, 他: 地域住民における血糖関連指標と頸動脈壁肥厚との関連: 久山町研究. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014 年 5 月 23 日, 大阪市
3. 向井 直子: Cohort research in Hisayama Town: a long-standing project in collaboration with citizen. 第 1 回持続可能な社会のための決断科学センター 国際シンポジウム. 2014 年 3 月 6 日, 福岡市 (シンポジウム)
4. 向井 直子, 他: 糖尿病診断における血糖関連指標のカットオフ値とその有用性の検討: 久山町研究. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2013 年 5 月 17 日, 熊本市
5. 向井 直子, 清原 裕: 2 型糖尿病の予知. 第 47 回糖尿病学の進歩. 2013 年 2 月 16 日, 四日市 (招待講演)
6. 向井 直子: わが国の地域一般住民におけるメタボリックシンドロームと空腹時血糖異常の 2 型糖尿病発症に及ぼす影響の比較・検討: 久山町研究. 第 9 回九州先進糖尿病研究会. 2012 年 9 月 1 日, 福岡市 (招待講演)
7. 向井 直子, 他: 生活習慣と 2 型糖尿病 久山町研究の結果から. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2012 年 5 月 19 日, 横浜市 (シンポジウム)
8. 向井 直子, 他: 地域住民における 75g 経口糖負荷試験に基づいた HbA1c による糖尿病の診断基準の検証: 久山町研究. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2012 年 5 月 18 日, 横浜市

〔図書〕(計 0 件)

特になし

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

九州大学大学院医学研究院環境医学分野

<http://www.envmed.med.kyushu-u.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

向井 直子 (MUKAI, Naoko)

九州大学大学院医学研究院 附属総合コホ

ートセンター・講師

研究者番号 : 90596826

(2)研究分担者

清原 裕 (KIYOHARA, Yutaka)

九州大学大学院医学研究院 環境医学分

野・教授

研究者番号 : 80161602