

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293146

研究課題名(和文) 勤労者における糖尿病発症に関するリスクスコアの開発と血中栄養成分の解明

研究課題名(英文) Development of diabetic risk score and study on the association with blood nutrients among workers

研究代表者

溝上 哲也 (MIZOUE, TETSUYA)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・国際医療協力局・科長

研究者番号：60269074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病ハイリスク者の同定及び早期介入に役立つ簡便で精度の高いリスク予測ツールとして、8社の職域健康診断データを統合した大規模データベースにもとづき、3年間における糖尿病発症を予測するリスクスコアを開発し、その妥当性を検証した。侵襲モデル、非侵襲モデルとも良好な予測能を示した。血液を保管している職域集団について、コホート内症例対照研究の手法にて、血中の栄養成分との関連を調べた。脂肪酸組成及びフェリチンが糖尿病リスクに関連していることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We developed and validated a risk score for predicting 3-year incidence of type 2 diabetes in a Japanese population. Participants were 37,416 men and women, aged 30 or older, who received periodic health checkup in 2008-2009 in eight companies. Risk scores on non-invasive and invasive models including FPG and HbA1c were developed using logistic regression in a derivation cohort and validated in the remaining cohort. The area under the curve (AUC) for the non-invasive model including age, sex, body mass index, waist circumference, hypertension, and smoking status was 0.717. In the invasive model in which both FPG and HbA1c were added to the non-invasive model, AUC was increased to 0.893. The risk scores were proved to be valid in the validation cohort. In a biomarker cohort of 6000 employees, we found associations of fatty acid composition and ferritin concentrations in serum with risk of diabetes.

研究分野：Epidemiology

キーワード：糖尿病 リスク予測 脂肪酸 鉄

1. 研究開始当初の背景

糖尿病及びその合併症に伴う国民の負担が増大しており、その予防が重要な課題となっている。ハイリスク者を選別する糖尿病リスク予測や、その基礎となるリスク要因の解明は科学的根拠に基づく糖尿病の予防対策の推進に寄与しうる。

リスクスコアとは、性・年齢などの属性や肥満度・喫煙といった体格・生活習慣、さらには臨床検査値を用いて将来の発症確率を推計する手法である。このスコアが高い集団に対し保健医療資源を重点投入すれば、予防対策の効果と効率が高まることが期待される。糖尿病のリスクスコアは欧米を中心に開発されているものの、肥満度や糖尿病の罹りやすさが異なる日本人には適さない。わが国で開発されたリスクスコアは地域高齢者や単一施設での数千人のデータに基づいており、一般集団への適用や統計的な安定性の点で限界がある。大規模なデータで、かつ簡便なリスクスコアの開発が求められている。

糖尿病リスクに関わる食要因として、近年、エネルギー摂取量以外の様々な栄養成分が注目されている。申請者は、糖尿病の基礎病態であるインスリン抵抗性や炎症に対し血中リノール酸が予防的に関連していることを見出した。リノール酸は食用油として日常的に摂取されているが、疾病予防上、摂取を控えるべきとする専門家の意見もあり、食生活指針に混乱が生じている。また、鉄の欠乏は健康障害を引き起こすが、近年、鉄の相対的な上昇により糖尿病リスクあるいはインスリン抵抗性が高まることが申請者らの断面研究を含め示唆されている。これらの栄養素の血中濃度と糖尿病発症については欧米での疫学研究が散見されるものの、欧米人とは食生活が異なるアジア人における前向き研究からのエビデンスはない。そこから得られる研究成果を将来、リスクモデルに取り込み、食生活改善による糖尿病リスク低下を試算するといった予防対策の事前評価への応用に繋げることができる。

2. 研究の目的

- (1) 10万人規模の職域集団を5年間追跡したデータにもとづき、健康診断で得られるデータを用いて糖尿病の発症を予測する簡便なリスクスコアを開発し、その妥当性を評価する。
- (2) 6千人規模の職域コホートにおいて、血清中の脂肪酸組成及びフェリチン(貯蔵鉄)と糖尿病発症との関連をコホート内症例対照研究の手法で明らかにする。
(副次的目的)
- (3) 勤労者世代における糖尿病の有病率・発症率を性・年齢別に明らかにする。また、前糖尿病から糖尿病への移行率を明らかにする。
- (4) 糖尿病と健康診断項目や生活習慣との関連を横断的及び縦断的に評価する。特

に2008年に特定健診に導入された腹囲測定をBMIと対比させながら、その意義明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 糖尿病リスクスコアの開発

10数社の従業員約10万人について平成20~25年度の健康診断情報を統合した時系列データベースを作成した。このデータベースを用いて、初年度の間診及び検査データからその後の糖尿病発症を予測するリスクスコアを開発し、その精度を検証した。非侵襲的なデータにもとづく予測と、血液検査データを加えた予測とを比較した。

(2) 糖尿病と血中栄養成分との関連

勤労者約6千名の血清を本人同意の上、凍結保存している。このコホートにおいて平成20年のベースライン以降5年間(平成25年迄)に発症した糖尿病を定期健康診断により把握した。症例1名と、性・年齢(2歳以内)・採血日(2週間以内)をマッチさせた対照2名について保存血清中の脂肪酸組成およびフェリチンの濃度を測定し、糖尿病との関連をロジスティック回帰分析により調べた。

4. 研究成果

(1) 糖尿病リスクスコアの開発

解析対象者のうち無作為に選んだ3分の2の集団(24,950名)において、年齢、性、BMI、腹部肥満、喫煙、高血圧、脂質異常症のうち、ロジスティック回帰分析(変数減少法)にて脂質異常症以外の項目がリスクモデルに選択された。回帰係数に基づき、各項目のカテゴリに点数を割り当てた(表1)。

表1. スコアの割り当て(非侵襲モデル)

| 項目 | カテゴリ | 点数 |
|--------------------------|-----------|----|
| 性別 | 女性 | 0 |
| | 男性 | 2 |
| 年齢(歳) | 30~39 | 0 |
| | 40~49 | 2 |
| | 50以上 | 4 |
| BMI (kg/m ²) | 21.0未満 | 0 |
| | 21.0~24.9 | 2 |
| | 25.0~28.9 | 3 |
| | 29.0以上 | 4 |
| 腹部肥満 ¹ | なし | 0 |
| | あり | 2 |
| 喫煙 | 吸わない | 0 |
| | 吸う | 2 |
| 高血圧 ² | なし | 0 |
| | あり | 2 |

¹ 男性腹囲 90 cm 以上、女性腹囲 80 cm 以上

² 収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90mm Hg 以上または血圧を下げる薬の服用

リスクスコアの糖尿病発症予測能を評価するため、対象者ごとに全項目の点数を合計し、糖尿病発症との関連をROC分析により調

べた。得られた ROC 曲線下面積は、先行研究と同程度であり、本研究で開発したリスクスコアの予測能は比較的良好であった。リスクスコアの妥当性を検証するため、解析対象者の残りの集団（12,466名）において、同様にスコアを算出し ROC 分析を行ったところ、開発コホートと同程度の ROC 曲線下面積、感度、特異度が得られた。

非侵襲性のリスク因子に空腹時血糖および HbA1c を加えてリスクスコアを作成したところ（表 2）ROC 曲線下面積は非侵襲性のリスクスコアに比べ大きくなり、糖尿病発症の予測能が高まった。

表 2 . スコアの割り当て（侵襲モデル）

| 項目 | カテゴリ | 点数 |
|--------------------------|-----------|----|
| 性別 | 女性 | 0 |
| | 男性 | 1 |
| 年齢（歳） | 30～39 | 0 |
| | 40以上 | 2 |
| BMI (kg/m ²) | 23.0未満 | 0 |
| | 23.0～24.9 | 1 |
| | 25.0以上 | 2 |
| 腹部肥満 ¹ | なし | 0 |
| | あり | 1 |
| 喫煙 | 吸わない | 0 |
| | 吸う | 2 |
| 高血圧 ² | なし | 0 |
| | あり | 2 |
| 空腹時血糖 (mg/dl) | 100未満 | 0 |
| | 100～109 | 3 |
| | 110～125 | 5 |
| HbA1c (%) | 5.6未満 | 0 |
| | 5.6～5.9 | 3 |
| | 6.0～6.4 | 5 |

¹男性腹囲 90 cm 以上、女性腹囲 80 cm 以上

²収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90mm Hg 以上または血圧を下げる薬の服用

以上の成果にもとづいて、健康診断のデータから将来の糖尿病発症確率がわかる自動計算システムを作成し、研究室のホームページで公開した。

(2) 糖尿病と血中栄養成分との関連

血清中の脂肪酸組成割合（リン脂質、コレステロールエステル）およびフェリチン濃度と糖尿病発症との関連を解析した。脂肪酸の種類によって糖尿病リスクとの関連は異なっていた。また、フェリチン濃度との正の関連を認めた。

(3) 糖尿病・前糖尿病の有病率

糖尿病の有病率は男性 8.0%、女性 3.3%、前糖尿病（HbA1c 6.0-6.4%もしくは空腹時血糖 110-125 mg/dl）の有病率は男性 14.1%、女性 9.2%であった。糖尿病・前糖尿病ともに加齢に伴って増加し、特に 40 代半ばから 50 代における増加が顕著だった。

(4) 糖尿病に関わる生活習慣

喫煙者は非喫煙者に比べ糖尿病のリスクが高かった。過去喫煙者については、禁煙年数が 5 年未満の群では現在喫煙者と同程度の糖尿病リスクであったが、禁煙期間が長いほどリスクは低下し、禁煙 10 年以上の糖尿病リスクは非喫煙者と同程度となった。また、抑うつや食事の酸塩基バランスが、2 型糖尿病の基礎病態であるインスリン抵抗性に関連していた。

メタボリックシンドロームの診断基準に関しては、腹囲を必須とする現行の日本の基準では将来、糖尿病になる人の多くが見落とされていること（特に女性）、また糖尿病発症をアウトカムとした場合、感度・特異度の点から腹囲のカットオフは男性 85cm、女性 80cm が適正であることを明らかにした。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Hu H, Kurotani K, Sasaki N, Murakami T, Shimizu C, Shimizu M, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Okazaki H, Nagahama S, Uehara A, Yamamoto M, Tomita K, Imai T, Nishihara A, Kochi T, Eguchi M, Miyamoto T, Hori A, Kuwahara K, Akter S, Kashino I, Kabe I, Liu W, Mizoue T, Kunugita N, Dohi S; Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group. Optimal waist circumference cut-off points and ability of different metabolic syndrome criteria for predicting diabetes in Japanese men and women: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. BMC Public Health. 2016;16(1):220. 査読有.

DOI: 10.1186/s12889-016-2856-9.

Yamamoto S, Matsushita Y, Nakagawa T, Honda T, Hayashi T, Noda M, Mizoue T. Visceral Fat Accumulation, Insulin Resistance, and Elevated Depressive Symptoms in Middle-Aged Japanese Men. PLoS One. 2016;11(2):e0149436. 査読有.

DOI: 10.1371/journal.pone.0149436.

Akter S, Eguchi M, Kuwahara K, Kochi T, Ito R, Kurotani K, Tsuruoka H, Nanri A, Kabe I, Mizoue T. High dietary acid load is associated with insulin resistance: The Furukawa Nutrition and Health Study. Clin Nutr. 2016;35(2):453-9. 査読有.

DOI: 10.1016/j.clnu.2015.03.008.

Nanri A, Nakagawa T, Kuwahara K, Yamamoto S, Honda T, Okazaki H, Uehara A, Yamamoto M, Miyamoto T, Kochi T, Eguchi M, Murakami T, Shimizu C, Shimizu M, Tomita

K, Nagahama S, Imai T, Nishihara A, Sasaki N, Hori A, Sakamoto N, Nishiura C, Totsuzaki T, Kato N, Fukasawa K, Huanhuan H, Akter S, Kurotani K, Kabe I, Mizoue T, Sone T, Dohi S; Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group. Development of Risk Score for Predicting 3-Year Incidence of Type 2 Diabetes: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. PLoS One. 2015;10(11):e0142779. 査読有.
DOI: 10.1371/journal.pone.0142779

Akter S, Okazaki H, Kuwahara K, Miyamoto T, Murakami T, Shimizu C, Shimizu M, Tomita K, Nagahama S, Eguchi M, Kochi T, Imai T, Nishihara A, Sasaki N, Nakagawa T, Yamamoto S, Honda T, Uehara A, Yamamoto M, Hori A, Sakamoto N, Nishiura C, Totsuzaki T, Kato N, Fukasawa K, Pham NM, Kurotani K, Nanri A, Kabe I, Mizoue T, Sone T, Dohi S; Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group. Smoking, Smoking Cessation, and the Risk of Type 2 Diabetes among Japanese Adults: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. PLoS One. 2015;10(7):e0132166. 査読有.
DOI: 10.1371/journal.pone.0132166.

Uehara A, Kurotani K, Kochi T, Kuwahara K, Eguchi M, Imai T, Nishihara A, Tomita K, Yamamoto M, Kuroda R, Nagata T, Omoto D, Murakami T, Shimizu C, Shimizu M, Miyamoto T, Nagahama S, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Okazaki H, Sasaki N, Nanri A, Pham NM, Kabe I, Mizoue T, Kunugita N, Dohi S; Japan Epidemiology Collaboration of Occupational Health Study Group. Prevalence of diabetes and pre-diabetes among workers: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106(1):118-27. 査読有.
DOI: 10.1016/j.diabres.2014.07.013.

〔学会発表〕(計1件)

南里明子、桑原恵介、黒谷佳代、ファムゴクミン、加部勇、溝上哲也、土肥誠太郎. 糖尿病リスクスコアの開発: 職域多施設研究 (J-ECOHスタディ). 第24回日本疫学会, 仙台, 1月, 2014

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

糖尿病発症を予測するリスクスコアの開発
http://www.schoolhealth.jp/deih/kenkyu_shoukai_8.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

溝上 哲也 (MIZOUE, Tetsuya)

国立国際医療研究センター・国際医療協力局・科長

研究者番号: 60269074

(2) 研究分担者

佐藤 匡央 (SATO, Masao)

九州大学・農学研究科・教授

研究者番号: 90294909

(3) 連携研究者

野田 光彦 (NODA, Mitsuhiro)

埼玉医科大学・内分泌・糖尿病内科・教授

研究者番号: 90237850

(4) 連携研究者

南里 明子 (NANRI, Akiko)

国立国際医療研究センター・国際医療協力局・室長

研究者番号: 80523646

(5) 連携研究者

黒谷 佳代 (KUROTANI, Kayo)

国立国際医療研究センター・国際医療協力局・上級研究員

研究者番号: 50610739

(6) 連携研究者

桑原 恵介 (KUWAHARA, Keisuke)

帝京大学大学院・公衆衛生学研究科・助教

研究者番号: 70635226