

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460770

研究課題名(和文) 健診時系列データの混合効果モデルによる糖尿病と動脈硬化性疾患の発症要因の検討

研究課題名(英文) The effects of the insulin resistance on the longitudinal trends by the mixed effects model of blood pressure and the metabolic factors in Japanese

研究代表者

斉藤 重幸 (Saitoh, Shigeyuki)

札幌医科大学・保健医療学部・教授

研究者番号：60253994

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では動脈硬化性疾患やその危険因子の発症にかかわる、健診での血圧や血液検査の経年変化の影響について検討した。まず、3年間の研究期間で、地域住民健診を継続し、健康情報の入手、これまでのものに統合し30年間2000名の健診受診年の検査成績を含むデータベースを整備した。このデータベースを用い、混合効果モデルにより動脈硬化危険因子、動脈硬化疾患の進展についての解析を行った。今回は、インスリン抵抗性(IR)と血圧の関連について解析し、IRレベルが経年的な血圧レベルの上昇に関連することを明らかにした。また、トリグリセリド値にも同様の傾向があったが、他の脂質異常との関連は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the effect of IR on the longitudinal trends of BP from young adulthood through eighth decade of life in a longitudinal cohort study. In Tanno-Sobetsu study, we had observed longitudinally 6,198 subjects who participated in every medical examination from 1998 to 2005. A total of medical examinations were made over the course of follow-up in 1,578 subjects. The effect of IR by Matsuda-Defuronzonzo index on longitudinal changes of blood pressure and metabolic CVD risk factor were estimated by modeling rate of change for 1,578 subjects based on 4,826 data points in mixed effects model. IR significantly predicted the natural histories of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and triglyceride (TG) adjusted for habitual drink, smoking, and body mass index in both male and female. The natural histories of BP and TG were higher in subjects with the high IR group than in those of low IR group from young adulthood into the eighty decade of life.

研究分野：健康科学

キーワード：健康診査 mixed effects model 血圧 インスリン抵抗性 心血管疾患 疫学

1. 研究開始当初の背景

(1) 多くの先行研究でインスリン抵抗性 (IR) が、高血圧発症、動脈硬化性疾患の危険因子となることが報告されている。内外の横断研究で、HOMA 指数や血漿インスリン値を指標として IR や高インスリン血症が心血管疾患危険因子へ与える影響が検討されている。しかしながらこれらの報告では IR や高インスリン血症の心血管疾患危険因子への影響は相反するものが多い。IR・高インスリン血症は年齢、体格、血圧、血糖、脂質などに関連しそれらが強く相関するため、多変量解析を行うと個々の関連が薄れることがあり、また IR・高インスリン血症の定義にも確立されたものが無いためであると考えられる。さらに、血圧値や代謝障害の多くは経年齢的变化をすることが知られており、横断研究の結果は対象集団の年齢分布の影響を受け、また従来の横断研究の手法ではインスリンと血圧及び代謝障害の経年齢的变化の検討は困難である。とくに IR・高インスリン血症と血圧値の経年齢的变化の関連を検討した先行研究は少なく、血糖値、脂質異常症などの代謝因子の関連を含めて IR と経年齢的变化へ及ぼす影響を検討した研究はない。

(2) これまで、長期に継続している疫学研究では、対象を経時的に反復測定した血圧値や体重などの経時的データが存在している。これらのパラメーターの経時的な変化に注目した解析は、従来の統計モデルでは解析することができず、その報告は少なかった。近年、コンピュータの計算処理能力向上や統計モデルの発展にともない経時的に測定されたパラメーターを直接分析することで、現象の時間的な変化を把握しようとする試みが行われている。その一つが今回採用した、ランダム係数モデルである。このモデルの利用により従来の経時データ解析において、統計モデルの前提条件としてバランス型データである事が不必要となり、アンバランス型データの経時データの解析ができるようになり、これまで捨てられていた多くの健診データを解析に利用することが可能となった。

2. 研究の目的

ランダム係数モデルを利用し、端野・壮瞥町研究のデータに応用して IR と血圧、代謝異常の経時的変動の関係につき検討を行うこととした。本研究では、対象の血圧値及び代謝障害の経年齢的变化に、IR が及ぼす影響について検討した。

3. 研究の方法

対象

北海道端野・壮瞥両町の住民健診のうち 1998 年より 2005 年までの住民健診全参加者は延 6,198 名であった。このうち 75 g ブドウ糖負荷試験が実施され、その後複数回住民健診を受診した者を解析対象とした。本研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を得、全対象者から文書による同意を得た。

測定項目

1998 年と 1999 年のいずれかに、糖尿病治療中の者、前年の健診で糖尿病域の血糖値 (空腹時で 140mg/dl 以上) の者を除いた 1,578 名に 75 g ブドウ糖負荷試験を実施した。その後 1998 年より 2005 年までの健診に複数回受診した参加対象者の、内服歴 (降圧薬、高脂血症薬及び糖尿病薬の内服の有無)、喫煙歴、飲酒習慣の有無を問診により聴取した。身体検査では収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、body mass index (BMI) を評価した。健診時の静脈採血は早朝空腹時に行われ、測定項目は血清総コレステロール値 (TCHO)、high-density lipoprotein コレステロール値 (HDL-C)、血清中性脂肪値 (TG)、血糖値 (FBS)、空腹時血糖値 (FIRI) である。low-density lipoprotein コレステロール (LDL-C) は、Friedewald の式 (TCHO - HDL-C - TG/5) により算出した。IR は 75g ブドウ糖負荷試験の負荷前後血糖値、インスリン値より次式で示される Matsuda-Defurono (MD) index を用いて算出した。

Matsuda-Defurono index =

$$\frac{10000}{\sqrt{(\text{糖負荷前 PG} \times \text{糖負荷前 IRI}) \times (\text{平均 PG} \times \text{平均 IRI})}}$$

対象を IR 指標 MD index 3 分位で、以下の 3 群 (各群 526 名) に分類した。

High 群 (MD index > 5.44)
 Middle 群 (15.20 > MD index > 5.44)
 Low 群 (MD index > 15.20)

北海道端野・壮瞥両町の住民健診のうち 1998 年より 2013 年までの住民健診全参加者は延 4,156 名であった。このうち 1945 ~ 1965 年出生の参加者の内、健診によりが判明している 1587 名 (男性 661 名、女性 917 名) を解析した。統計解析は R (version 2.13.2) 及び SPSS version 20.0J を使用した。血圧値及び代謝因子の経時的変化と年齢、IR 指標及び他のリスク因子との関係を、混合効果モデルを用いて解析した。混合効果モデルにおいて、SBP、DBP、FBS、LDL-C、TG、HDL-C をそれぞれ応答変数とし、IR3 分位、年齢、BMI、喫煙歴、飲酒習慣、出生年カテゴリーを共変量とした。なお出生年カテゴリーはコホート効果を補正するために用いた。まず初めに分数多項式 (Fractional polynomial) により年齢とそれぞれの応答変数の関係を示す候補モデルを作成した。候補モデルから赤池情報基準量 (AIC) を使用し、それぞれの応答変数と年齢の関係に最も適合するモデルを選択し基本至適モデルとした。次に基本至適モデルに共変量 (IR、BMI、喫煙、習慣飲酒、出生年カテゴリー) を投入、更に IR と年齢、IR と BMI との二次相互作用項、及び IR、年齢、BMI 間の三次相互作用項を投入した。最後に各主効果項及び相互作用項に対して尤度比

検定(Likelihood ratio test) を施行、非有意項($P>0.05$)をモデルより削除し最終モデルとした。

4. 研究成果

対象の 21 ~ 85 歳までのデータを得たが、データ数が少数であったため 30 才未満のデータは削除した。結果、5 年間の対象 30 歳から 85 歳までの総健診受診回数は 4,826 回であった(表 1、2)。

表1 対象背景(受診状況)

	全体	Low群	Middle群	High群
対象数	1578	526	526	526
健診回数	6454	2544	2097	1813
一人あたり平均受診回数	3.39 ± 1.28	3.81 ± 1.24	3.31 ± 1.26	3.03 ± 1.22
降圧薬内服者数(ベースライン)	541	123	179	239

※: $P<0.01$ ANOVA, Bonferroni

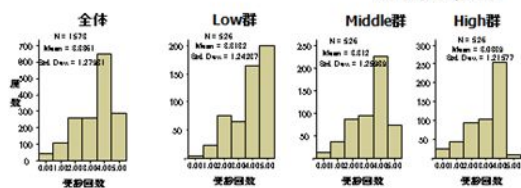


表2 対象背景(baseline)

	全体	Low群	Middle群	High群
Age	60.08 ± 10.69	57.79 ± 12.63	60.61 ± 10.03	59.2 ± 13.6
male / female	661/917	228/298	219/307	214/312
BMI (kg/m ²)	23.75 ± 3.23	23.70 ± 3.30	23.1 ± 3.5	23.1 ± 3.7
SBP (mmHg)	132.91 ± 33.01	133.51 ± 20.03	129.90 ± 20.99	135.33 ± 20.50
DBP (mmHg)	77.59 ± 20.62	79.00 ± 10.13	76.08 ± 11.51	77.66 ± 9.89
TG	130.46 ± 91.78	121.62 ± 82.49	125.12 ± 20.99	144.89 ± 114.51
UA	5.56 ± 18.43	4.96 ± 1.32	4.99 ± 1.35	5.35 ± 1.49
Matsuda index	12.05 ± 9.10	22.67 ± 6.37	9.41 ± 3.03	3.37 ± 1.10

※: $P<0.01$ ANOVA, Bonferroni

血圧値の経時的変化への MD index モデルによる IR の影響

年齢、BMI 及び MD index 指標は、SBP 及び DBP の経時的変化の有意な予測因子であった(表 3,4,5)。SBP は加齢に伴い増加し、その増加率は加齢と共に増加がする傾向が認められた。SBP では IR の主効果は認められたが、IR と年齢、IR と BMI 間に有意な相互作用は認めなかった。このことから IR-High 群は、IR-Low 群と比較し、年齢及び BMI に関わらず SBP が常に高値であった(図 1)。また DBP は 30 代から上昇し、その後 60 代をピークに減少した。SBP と同様、DBP でも IR の主効果は認められたが、高血圧家族歴と年齢、高血圧家族歴と BMI 間に相互作用は認めず、IR-High 群において DBP は年齢及び BMI に関わらず IR-Low 群はより常に高値であった(図 2)。

代謝因子の経時的変化への IR の影響

IR の他の代謝因子への影響も認められた。年齢、BMI 及び IR は、TG の経時的変化の有意な予測因子であった。IR と年齢、IR と BMI

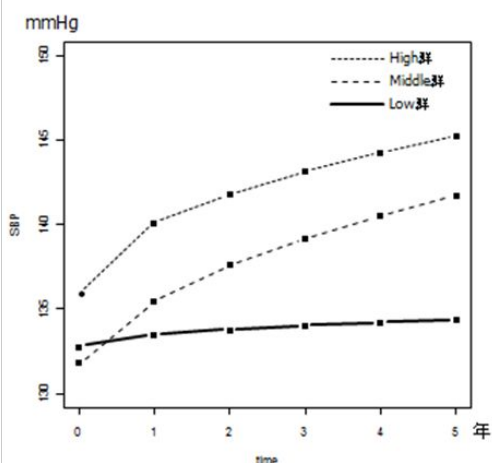


図1 インスリン抵抗性3分位による収縮期血圧の経年推移(ランダム係数モデル)

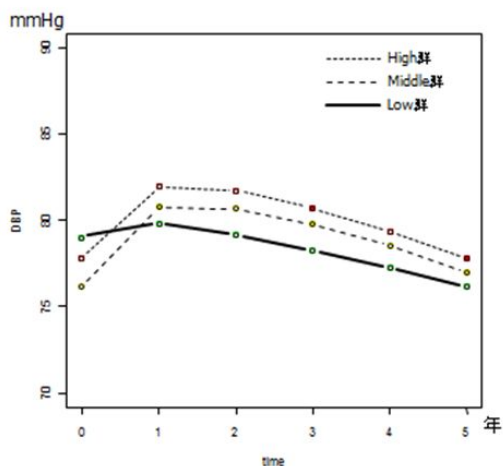


図2 インスリン抵抗性3分位による拡張期血圧の経年推移(ランダム係数モデル)

間に有意な相互作用は認めず、IRhigh 群において TG は、30 歳より 85 歳まで常に IRLow 群と比較し高値であった。LDL-C 及び HDL-C では、年齢と BMI は FBS 及び TG の経時的変化の有意な予測因子であったが、IR は予測因子として採択されず、インスリン 3 群間に有意な差は認めなかった。研究は混合効果モデルを用いて、端野・壮瞥両町の住民健診データの解析を行った。混合効果モデルは、観測間隔が不均一で同一個体を反復測定したデータの解析に適した統計モデルである。本研究では、混合効果モデルを用いて IR による血圧及び代謝障害の経年変化への影響を明らかにした。先行研究の疫学調査で高インスリン血症と高血圧発症、血圧上昇の関連を検討した報告はあるが、その相関の強度は様ではなく人種、地域に異なり、年齢、性、BMI や WHR で補正するとその関連が消失するとするとの報告も出されており、この関連の結論は得られていない。この相違の原因の一つに IR の評価方法があげられる。IR の評価は従来から homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) が汎用されているものの、HOMA-IR は肝臓における IR 指標であり、全身の IR の指標としての妥当性には疑問がもた

れている。最近 Matsuda-Defurono index が全身の IR の指標として有用であるとの報告があり、本研究ではこの指標を用いて検討した。その結果、男女共にインスリン抵抗の強い対象群では、インスリン抵抗の弱い対象群と比較し 30 歳より 85 歳まで持続して血圧値、中性脂肪値が高値であることを明らかにした。これらの関係は BMI の影響を考慮しても認められた。一方、high-density lipoprotein コレステロール値及び low-density lipoprotein コレステロール値は IR の強弱による影響は認めなかった。

IR と高血圧の関係は、IR が直接的な高血圧の成因となる、IR に伴う代償性高インスリン血症により高血圧が生ずる、共通の原因により高血圧と IR の双方が派生する、高血圧が IR を惹起する、などがこれまで考えてきた。本来、インスリンは血管内皮細胞からの NO 産生による内皮依存性血管拡張作用を示す。この機転に IR があると血管拡張作用が減弱することが推測される。事実、上腕動脈注入実験ではアンジオテンシン II などによる血管収縮をインスリンは低下させるが、本態性高血圧者ではこの昇圧反応に対するインスリンの昇圧減弱作用が消失していることが観察されている。高血圧による血管内皮障害が先行する可能性もあるが、血管内皮の IR が先行し血管反応性の低下を介する昇圧機序の可能性も残される。この場合、IR によって代償性にインスリン濃度が上昇しても血管内皮が応答せず血管平滑筋の弛緩反応は減弱し、組織血流量が不十分となり、骨格筋でのブドウ糖取りこみがさらに低下し IR が助長されるという悪循環も想定される。また、インスリンは単離交感神経終末においてノルエピネフリンの再吸収を増加させる作用が知られている。インスリン作用により末梢交感神経末端では活性が抑制的にコントロールされていることになり、この部分に IR があると交感神経活性抑制が不十分なことから昇圧機転となり得る。最近、ラット平滑筋培養細胞での検討から、アンジオテンシン II によるインスリン受容体機能の脱感作が報告され、昇圧に働くレニン-アンジオテンシン系が高血圧と同時に IR を惹起する可能性も示された。

一方で、高血圧発症前から IR・高インスリン血症が観察される事実などから危険因子集積における高血圧の成因を IR に求める説も有力である。IR は糖代謝においてインスリン作用の効果発現を得るのに通常量以上のインスリン量を必要とされる状態と定義され、糖代謝における IR が存在する場合、血糖レベルが維持されるために、代償性高インスリン血症となる。したがって、糖代謝機構以外のインスリン作用の過剰発現が高血圧の発症、維持に関与するというのが IR における高血圧発症の仮説である。最近の細胞内情報伝達系の解析からインスリンレセプター以降の情報伝達はインスリン受容体基質

(IRS-1)から PI3 キナーゼを介する系と Ras から MAP キナーゼを介する系の少なくとも 2 つ以上の系が存在し、それぞれ脱感作の感受性に相違があり、このことが種々のインスリン作用発現の強弱と IR を説明するとされる。IR に関連した高血圧の成因論には、以下のように代償性高インスリン血症によるものと、IR そのものによる機転が考えられる。現在想定される機序は以下の説があるが決定的なものはない。

交感神経系活性化説
腎ナトリウム(Na)再吸収亢進説
陽イオン輸送活性化説
血管平滑筋増殖説

内外の疫学研究、臨床研究が高血圧と IR、高インスリン血症の関連を検討している。そして Modan は 24 の研究を総括し、Denker らは 11 の研究のメタアナリシスから、高インスリン血症と高血圧の関連を示唆し、最近の DPPP の解析からも血圧と IR、高インスリン血症の関連が証明されている。

本研究は、インスリン抵抗の強い対象における血圧上昇の機序に直接的な知見は与えないが、家族内での環境因子または遺伝因子の共有による血圧値上昇は 30 歳以前より発現し生涯持続することを示した。

体重増加が高血圧のリスクであることはよく知られており、また体重増加が IR と関連することも報告されている。しかし本研究では、BMI と IR の相互作用は弱く、IRhigh 群は、血圧値は BMI と独立して常に高値であった。

血圧値の経年齢的变化への IR の影響は、IR の強いものでは 30 歳以上の血圧上昇を与え、IR の低い者との血圧較差を大きくする要因として作用して、その影響は 20~30 歳代より前に出現し 80 歳代まで持続すると考えられた。

本研究は、IR が年齢及び BMI と独立して中性脂肪を上昇させることを示したが、high-density lipoprotein コレステロール及び low-density lipoprotein コレステロールには影響を与えなかった。IR を有する対象において血圧上昇と共にこれらの代謝因子が変化する病態は、メタボリックシンドロームにおける病態と類似し、上述の機序の他に IR と相関するアディポネクチンが低下が関与する可能性が報告されている。これらの知見から高血圧家族歴に関連する血圧上昇および代謝異常にはインスリン感受性の低下が関与している可能性が考えられる。

本研究では IR と心血管疾患発症の関連を直接同定していないが、本研究の結果から IR を有する対象における心血管疾患発症のリスクへの影響は重要であると考えられる。本研究では IR を有する対象において血圧値が 30 代より 80 代まで持続的に上昇しており、これらの上昇による心血管疾患発症リスクへの影響は大きい。IR-high 群では 30 歳以降

常に血圧値は高値であるが、McCarron らは 1mmHg の SBP の上昇は心血管疾患死亡リスクを 1.25%の増加させることを明らかにしている。血清中性脂肪値の上昇も 30~80 代まで持続しており、心血管疾患による死亡リスクをさらに上昇させる可能性が示唆される。これらの結果から IR は、年齢に関わらず、血圧値、中性脂肪値及びの上流に位置する心血管疾患の危険因子であることが示唆される。

本研究の限界として以下が挙げられる。まず対象者には降圧薬、高脂血症薬及び糖尿病薬の内服中の対象を含み、その割合は IR-high 群でより高いことが挙げられる。このことよりの影響をインスリン抵抗の影響を過小評価している可能性がある。しかし内服中のデータを除いた解析においても、全データを使用し解析にて同定された IR と血圧値及び代謝因子の関係は認められた。

本研究は、男女共に IR が強い者では血圧及び中性脂肪が 30 代より 80 代まで持続して高値であることを示した。IR が強い者において血圧や、中性脂肪が若年から上昇しその後の低下がないことは、治療を考慮する上で重要である。また生活習慣病予防の観点から、IR の強いものは、より早期からの生活習慣の指導・介入の必要性が考えられた。

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 5 件)

Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Furukawa T, Mori M, Miura T. Combination of type 2 diabetes and smoking increases total cancer mortality in Japanese men using competing risk analysis: the Tanno-Sobetsu study. *Diabetol Int.*, 査読あり, 1-6, 2015. DOI:10.1007/s13340.015.0232.0

Fujii M, Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Miura T, Mori M. The combination of abdominal obesity and high-sensitivity C-reactive protein predicts new-onset hypertension in the general Japanese population: the Tanno-Sobetsu study. *Hypertens Res.* 査読あり, 38, 426-432, 2015. DOI:10.1038/hr.2015.2.

Fuseya T, Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Mita T, Ishimura S, Watanabe Y, Hoshina K, Tanaka M, Ohno K, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Cardiovascular Diabetology.*, 査読あり, 13, 1-9, 2014.

Ihira H, Furuna T, Mizumoto A, Makino K,

Saitoh S, Ohnishi H, Shimada H, Makizako H. Subjective physical and cognitive age among community-dwelling older peoples aged 75 years and Older: differences with chronological age and its associated factors. *Aging & Mental Health.*, 査読あり, 12, 1-6, 2014. DOI:10.1080 /13607863.2014.967169.

Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, Shibata S, Tanaka M, Watanabe Y, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Takizawa H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K, T Miura. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by Olmesartan, an angiotensin II Receptor Blocker. *Am J Hypertens.*, 査読あり, 28, 1-7.2014 DOI:10.1093/ajh/hpu086.

[学会発表](計 件)

[図書](計 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:

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 重幸 (SAITOH Shigeyuki)
札幌医科大学・保健医療学部・教授
研究者番号: 6 0 2 5 3 9 9 4

(2) 研究分担者

大西浩文 (OHONISHI Hirohumi)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 2 0 3 5 9 9 6