

平成 31 年 4 月 2 日現在

機関番号：24403

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K16513

研究課題名(和文) インスリン分泌不全者の糖尿病細小血管障害発症リスク及び予防因子の解明：前向き研究

研究課題名(英文) Risk of developing diabetic microvascular disease and related factors in individuals with impaired insulin secretion: a large retrospective cohort study

研究代表者

森本 明子 (Morimoto, Akiko)

大阪府立大学・看護学研究科・准教授

研究者番号：90710377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は地域住民を対象とした大規模かつ長期間の回顧的コホート研究のデータセットを作成し、インスリン分泌不全者は年齢、性、家族歴、生活習慣、腹囲、血圧、脂質、ベースライン時の血糖値等を調整後も食後高血糖発症リスクが高いこと、インスリン分泌不全者において喫煙やメタボリックシンドロームは食後高血糖発症に影響する要因であること、インスリン分泌不全者において血圧は糖尿病腎症発症に影響する要因であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本を含む東アジアの糖尿病人口は爆発的に増加しており、日本人(東アジア人)の特徴に基づいた糖尿病発症予防、糖尿病合併症予防が重要である。日本人(東アジア人)の特徴としてインスリン分泌が不良な者が多いことに着眼し、インスリン分泌不全者における食後高血糖発症に影響する要因や、糖尿病腎症発症に影響する要因を明らかにしたことは、日本(東アジア)における糖尿病発症予防、糖尿病合併症予防に有用である。

研究成果の概要(英文)：The present study which is a large retrospective cohort study showed that individuals with impaired insulin secretion have a high risk of developing postprandial hyperglycemia, after adjusting for confounding factors such as age, sex, family history of diabetes, lifestyle factors, waist circumference, blood pressure, and blood glucose level at baseline. Additionally, the present study showed that smoking and metabolic syndrome affect postprandial hyperglycemia onset in those with impaired insulin secretion, and that blood pressure affect diabetic nephropathy onset in those with impaired insulin secretion.

研究分野：保健学

キーワード：インスリン分泌不全 食後高血糖 糖尿病合併症 要因 コホート研究

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本を含む東アジアの糖尿病人口は爆発的に増加している。日本人(東アジア人)の特徴として、欧米人に比べて、2型糖尿病患者の肥満度が非常に低いことが挙げられる(Kodama K, et al. Diabetes Care 2013)。2型糖尿病の発症機序は、インスリン分泌不全(膵臓のインスリン分泌能が低下した状態)とインスリン抵抗性(肥満等によりインスリンが効きにくい状態)である。欧米人の2型糖尿病発症の主要因は肥満と強く関連するインスリン抵抗性であるが、一方で、日本人は欧米人に比べてインスリン分泌能が非常に低いことが報告されており(Fukushima M, et al. Metabolism 2004)、日本人の2型糖尿病発症の特徴としてインスリン分泌不全の影響が大きいのではと考えた。そこで、研究代表者はこれまでに、蓄積した人間ドックデータを2次利用した回顧的コホート研究を実施し、日本人集団ではインスリン分泌不全の2型糖尿病発症への影響が大きいことを明らかにした(Morimoto A, et al. Diabetologia 2013)。

インスリン分泌不全では、食事を摂ったときのインスリン初期分泌が低下するため、食後高血糖になるリスクが高いことが考えられる。この食後高血糖は、糖尿病細小血管障害の発症に影響することが報告されている(Shiraiwa T, et al. Biochem Biophys Res Commun 2005)。したがって、インスリン分泌不全は、食後高血糖を介して、糖尿病細小血管障害の発症リスクを増大させる可能性がある(下図)。糖尿病は発症後の合併症予防が非常に重要であり、糖尿病合併症予防においてもインスリン分泌不全に着眼する必要があると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究は、地域住民を対象とした大規模かつ長期間の回顧的コホート研究のデータセットを作成し、以下の(1)、(2)を明らかにすることを目的とした。

- (1) インスリン分泌不全者の食後高血糖発症リスク及び、インスリン分泌不全者における食後高血糖発症に影響する要因
- (2) インスリン分泌不全者の糖尿病細小血管障害発症リスク及び、インスリン分泌不全者における糖尿病細小血管障害発症に影響する要因

### 3. 研究の方法

- (1) インスリン分泌不全者の食後高血糖発症リスク及び、インスリン分泌不全者における食後高血糖発症に影響する要因

#### ・解析対象者

4910名:2008年度に1泊2日人間ドックを受診した30-79歳の地域住民

↓  
4125名:非糖尿病患者

- |  |
|--|
| 1) 糖尿病既往歴・現病歴なし<br>2) 空腹時血糖値<126mg/dl<br>3) 75gOGTT2時間血糖値<200mg/dl |
|--|

除外

- 219名:循環器疾患既往歴・現病歴あり  
3名:欠損値あり  
147名:分泌不全+抵抗性の者(人数が少なかったため)

↓  
3756名

↓  
3396名:2009-2013年度に一度は人間ドックを受診した者

- ・インスリン分泌不全者の定義:2008年度のインスリン分泌指数が0.4以下であった者
- ・インスリン抵抗性者の定義:2008年度のインスリン抵抗性指数が1.7以上であった者
- ・食後高血糖の定義:75gOGTT2時間血糖値200mg/dl以上
- ・追跡期間:2013年度まで追跡した

- (2) インスリン分泌不全者の糖尿病細小血管障害発症リスク及び、インスリン分泌不全者における糖尿病細小血管障害発症に影響する要因

- ・データセット作成:糖尿病細小血管障害の発症を評価するには、10年以上の長期間の追跡が必要である。蓄積した2001-2013年度の人間ドックデータをデータベース化し、大規模かつ長期間の回顧的コホート研究のデータセットを作成した。

- ・解析対象者：2001年度に1泊2日人間ドックを受診した30-79歳の地域住民のうち、糖尿病腎症（eGFR60未満、尿蛋白1+以上）があった者、糖尿病の者、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両方に当てはまった者等を除外した。加えて、使用した変数に欠損値のあった者、2001年度以降に1泊2日人間ドックを受診しなかった者を除外した3114名（正常者1353名、インスリン分泌不全者1085名、インスリン抵抗性者676名）を解析対象者とした。
- ・インスリン分泌不全者の定義：2001年度のインスリン分泌指数が0.4以下であった者
- ・インスリン抵抗性者の定義：2001年度のインスリン抵抗性指数が1.7以上であった者
- ・糖尿病腎症の定義：eGFR60未満、尿蛋白1+以上
- ・追跡期間：2013年度まで追跡した

#### 4. 研究成果

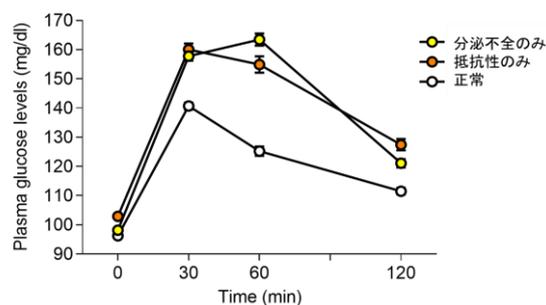
##### (1) インスリン分泌不全者の食後高血糖発症リスク及び、インスリン分泌不全者における食後高血糖発症に影響する要因

- ・インスリン分泌不全者のベースライン時の基本属性

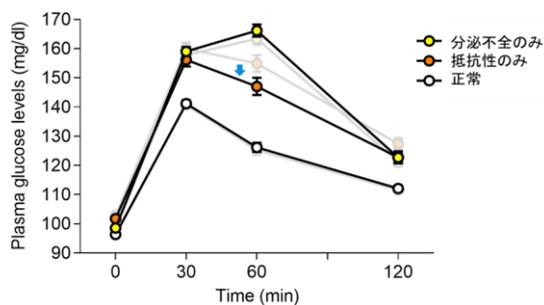
	正常者	抵抗性のみ	分泌不全のみ
人数(%)	1775(52)	575(17)	1046(31)
インスリン分泌指数	0.79(0.55-1.21)	0.86(0.61-1.31)	0.27(0.19-0.34)
HOMA-IR	0.91±0.36	2.40±0.68	0.77±0.35
年齢(歳)	58.5±10.1	58.9±9.7	60.2±8.9
男性, %	47.5	63.0	61.5
糖尿病家族歴, %	13.1	14.4	17.1
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.5±2.6	25.5±3.1	22.1±2.5
腹囲(cm)	81.9±7.7	90.1±7.9	80.8±7.3
中性脂肪(mg/dl)	86(63-120)	126(93-176)	85(63-115)
収縮期血圧(mmHg)	115.5±15.9	121.8±15.1	117.7±16.7
拡張期血圧(mmHg)	71.3±11.2	75.7±11.0	72.1±11.7

正規分布の連続量：平均値±標準偏差値，非正規分布の連続量：中央値(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>)

- ・インスリン分泌不全者のベースライン時の75gOGTTの結果



年齢、性、家族歴(有無)、喫煙(有無)、飲酒(0g、1-139g、140g以上/週)、運動(有無)を調整した平均値(95%信頼区間)



年齢、性、家族歴(有無)、喫煙(有無)、飲酒(0g、1-139g、140g以上/週)、運動(有無)に加えて、腹囲、収縮期血圧、HDLコレステロール、中性脂肪を調整した平均値(95%信頼区間)

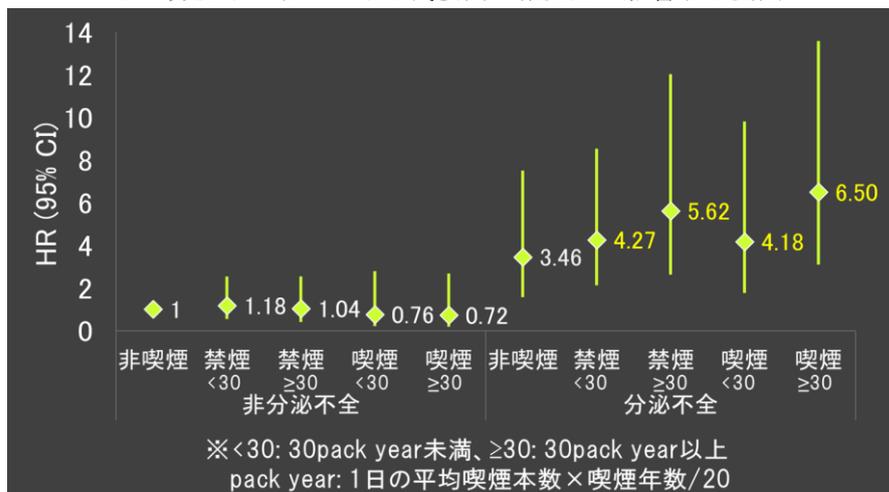
- ・インスリン分泌不全者の食後高血糖発症リスク

	正常者	抵抗性のみ	分泌不全のみ
人数	1775	575	1046
発症者数	44	37	105
発症率(/1000人年)	5.5	15.0	23.3
HR(95% CI)			
Model 1; 年齢、性を調整	1.0	2.54(1.64-3.94)	3.81(2.68-5.44)
Model 2; +家族歴、喫煙、飲酒、運動を調整	1.0	2.58(1.66-4.00)	3.63(2.54-5.18)
Model 3; +腹囲、収縮期血圧、HDLコレステロール、中性脂肪を調整	1.0	1.88(1.18-2.98)	3.87(2.70-5.54)
Model 4; +ベースライン時の75gOGTT2時間血糖値を調整	1.0	1.24(0.78-1.99)	2.40(1.66-3.48)

Cox比例ハザードモデル：応答変数(1=食後高血糖発症、0=非発症)

インスリン分泌不全者はベースライン時の BMI、腹囲、脂質、血圧等が低かった。そして、年齢、性、家族歴、生活習慣、腹囲、血圧、脂質、ベースライン時の血糖値等を調整後も食後高血糖発症リスクが高かった。このことから、インスリン分泌不全者は、インスリン分泌不全があるだけで食後高血糖発症リスクが増大すると考えられた。

・インスリン分泌不全者における食後高血糖発症に影響する要因



インスリン分泌不全者において喫煙は食後高血糖発症に影響する要因であった。特に、pack year の高い喫煙者は食後高血糖発症リスクが高かった。喫煙を開始しないことが第一であるが、インスリン分泌不全者では早い時期での禁煙が重要と考えられた。

また、メタボリックシンドロームはインスリン分泌不全者における食後高血糖発症に影響する要因であった。インスリン分泌不全者はメタボリックシンドロームに対して代償的にインスリン分泌を十分亢進できないことが考えられるため、メタボリックシンドロームの予防が重要な集団と考えられた。

(2) インスリン分泌不全者の糖尿病細小血管障害発症リスク及び、インスリン分泌不全者における糖尿病細小血管障害発症に影響する要因

・インスリン分泌不全者の糖尿病細小血管障害発症リスク

	正常	分泌不全者	抵抗性者
人数	1353	1085	676
年齢 (歳)	54.6±9.9	56.2±9.2	54.9±10.0
男性, %	51.9	69.9	57.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.6±2.6	22.4±2.5	25.0±2.7
収縮期血圧 (mmHg)	119.4±15.8	122.0±16.6	125.7±16.1
拡張期血圧 (mmHg)	74.0±10.8	75.7±10.7	78.2±10.8
総コレステロール (mg/dl)	204.8±33.0	205.2±32.5	211.8±32.3
HDL コレステロール (mg/dl)	57.6±14.1	57.2±14.0	50.9±12.8
LDL コレステロール (mg/dl)	126.9±30.9	127.0±30.2	132.1±30.3
中性脂肪 (mg/dl)	101.4±56.2	104.9±66.8	144.6±88.5
空腹時血糖 (mg/dl)	94.0±6.6	97.5±8.3	101.0±7.4
OGTT2 時間後血糖 (mg/dl)	110.0±21.9	122.2±27.0	122.0±24.1
eGFR	79.2±12.7	79.8±12.3	78.4±12.3

2001 年度のベースラインにおいて、インスリン分泌不全者はインスリン抵抗性者に比べて、平均 BMI 値、平均収縮期血圧値、平均拡張期血圧値、平均総コレステロール値、平均 LDL コレステロール値、平均中性脂肪値、平均空腹時血糖値が有意に低く、平均 HDL コレステロール値が有意に高かった。

糖尿病腎症の発症率 (/1000 人年) は、インスリン分泌不全者で 36.8、インスリン抵抗性者で 41.5 であった。つまり、糖尿病腎症発症の危険因子である BMI、血圧、血清脂質、血糖の値はインスリン分泌不全者の方が低値であったが、それにもかかわらず発症率は大きくは変わらなかった。ただし、年齢、性、BMI、血圧、血清脂質、ベースライン時の腎機能等の交絡因子を調整した解析の結果、正常者に比べて、インスリン分泌不全者、インスリン抵抗性者ともに有意な糖尿病腎症発症リスクの上昇は認められなかった。

・インスリン分泌不全者における糖尿病細小血管障害発症に影響する要因

インスリン分泌不全者において、年齢、性、BMI、収縮期血圧、HDL コレステロール、中性脂肪、ベースライン時の腎機能 (eGFR)、75gOGTT2 時間血糖は、糖尿病腎症発症に影響するかどうかを検討した。その結果、収縮期血圧はインスリン分泌不全者において糖尿病腎症発症リスクを増加させる要因であった。また、ベースライン時の腎機能 (eGFR) が低いことも糖尿病腎症発症リスクを増加させる要因であった。このことから、インスリン分泌不全者において、血圧は糖尿病腎症発症に影響する重要な要因と考えられた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① [Morimoto A](#), Tatsumi Y, Sonoda N, Miyamatsu N, Shimoda T, Sakaguchi S. Impact of metabolic syndrome on the incidence of type 2 diabetes in middle-aged Japanese individuals with impaired insulin secretion: the Saku study. *Diabetology International*, 8(1), 104-111, 2017. (査読有)  
DOI: 10.1007/s13340-016-0287-6

[学会発表] (計 2 件)

- ① [森本明子](#), 辰巳友佳子, 宮松直美, 園田奈央, 霜田哲夫, 坂口志朗. インスリン分泌不全者の食後高血糖リスク: 佐久研究. 第 52 回日本糖尿病学会近畿地方会, 2015.
- ② [森本明子](#). 日本人におけるインスリン分泌能の糖尿病発症リスク及び関連する要因. 第 3 回糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会, 2018.

[その他]

- ① リーフレット『佐久研究 NEWS』

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者: なし

(2) 研究協力者: なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。