

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17376

研究課題名(和文) 糖尿病発症と糖尿病性血管合併症発症を遅らせることの患者寿命・生涯総治療費への効果

研究課題名(英文) Effect of delay of the onsets of diabetes and diabetic angiopathies on health life span and lifetime treatment cost

研究代表者

横道 洋司 (Yokomichi, Hiroshi)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：20596879

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：1. 糖尿病にともなう血管合併症のなかで、糖尿病性腎症をもつ患者の死亡率が最も高かった。全死亡、がん、虚血性心疾患、感染症、脳血管疾患による死亡についてそれは言えた。しかし、がんによる死亡率は、大血管合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症をもつ患者の間で似通っていた。

2. 糖尿病性腎症をもつ糖尿病患者では、痩せていることは標準体重でやや太り気味であることに比べて、1.79倍死亡率を上げていた。これは現在喫煙中であることが1.70倍死亡率を上げていることと同等の危険因子と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1. 糖尿病患者のなかで、糖尿病性腎症がもっとも大きな死亡リスクを背負っていることがわかった。その大きな死亡リスクは、日本人の代表的な死亡原因のほとんどでみられた。糖尿病患者で糖尿病性腎症を進展させないための手厚い医療が必要である。

2. 糖尿病患者の寿命が延伸していることにともない、患者のがんによる死亡が多くなった。糖尿病に合併する血管障害の種類にかかわらず、がんを予防し、早期発見することが今後重要になるだろう。

3. 糖尿病患者で喫煙と同程度に、痩せていることが死亡リスクとなっていることがわかった。臨床医は痩せた患者を診たら、死亡のハイリスク群であることを肝に銘じる必要があるだろう。

研究成果の概要(英文)：1. Among the vascular complications associated with diabetes, mortality was highest in patients with diabetic nephropathy. This was true for all-cause mortality, deaths from cancer, ischaemic heart disease, infectious diseases and cerebrovascular disease. However, mortality from cancer was similar among patients with macrovascular complications, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy and diabetic retinopathy.

2. In diabetic patients with diabetic nephropathy, being thin was associated with 1.79 times higher mortality than being of standard weight and slightly overweight. This was considered an equivalent risk factor to being a current smoker, which increased mortality by 1.70-fold.

研究分野：疫学

キーワード：2型糖尿病 糖尿病性腎症 死因 痩せ がん 虚血性心疾患 感染症 脳血管疾患

1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病患者は世界で急増している。西洋と中国で2型糖尿病患者の死亡原因の第一位は血管疾患で、次いでがんである。一方、台湾と日本で多い死因は、がん、血管疾患の順である。治療と血糖管理の向上により、大血管障害によるもの以外の死亡率は上昇していると考えられるが、アジアで死因別の死亡率についてのエビデンスは不足している。

また糖尿病にともなう血管合併症の有病率は、国やデータソースによって異なる。大血管障害の合併症をもつ糖尿病患者は全死因による死亡率が2倍から3倍になるというデータがある。大血管の障害と並んで、細小血管合併症も糖尿病患者の寿命を縮め、日常生活動作を制限していると考えられるが、アジアで細小血管合併症にともなう死因別死亡率を調べた研究は少ない。

2. 研究の目的

- (1) この研究では、大血管・細小血管合併症をもつ患者ごとに、死因別死亡率を比較することを目的とした。
- (2) またこれに加え、糖尿病性腎症患者で何が死亡に寄与しているかを探索する研究も行った。なお、ここでは患者を糖尿病性腎症2期・3期に絞った。

3. 研究の方法

東京大学医科学研究所が有するバイオバンク・ジャパンのデータを用い、この研究を行った。データは、バイオバンク・ジャパンプロジェクト内の病院で2003年から2013年までに2型糖尿病を治療中として登録され、死亡と死因アウトカムをフォローされている患者のものである。

死亡と死因のアウトカムは、病院の診療データに加え、死亡個票から収集し、最終的にフォローアップ率は97%となった。

4. 研究成果

(1) 大血管・細小血管合併症ごとの全死因による死亡率を図1に示す。糖尿病性腎症、大血管障害の順に死亡率が高いことが分かる。

図2に血管合併症ごとの死因別死亡ハザード比を示す。全死亡、虚血性心疾患、脳血管疾患、がん、感染症による死亡のすべてで糖尿病性腎症をもつことが最も死亡ハザード比を上げている。しかしがん死亡については、血管合併症をもたない群、大血管をもつ群、3つの細小血管合併症をもつ群で死亡率にほとんど差がないことが示された。

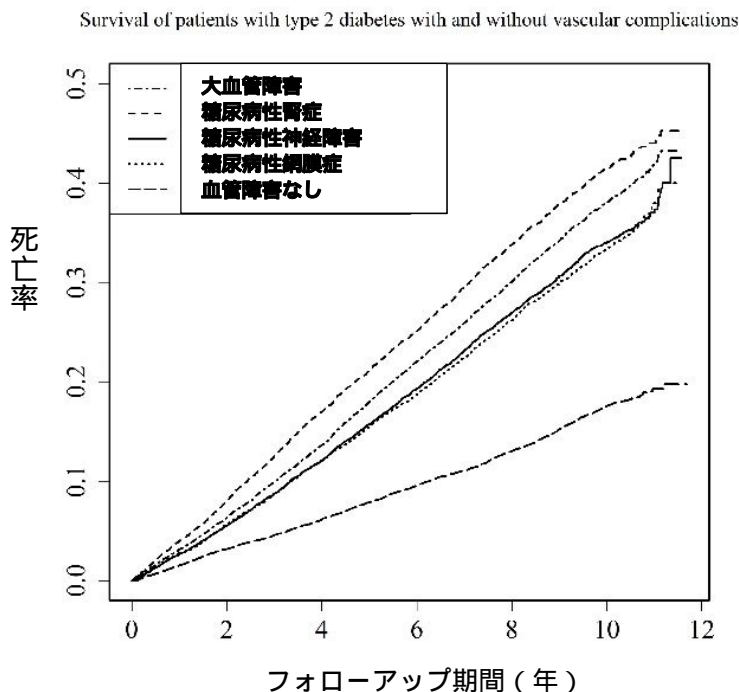


図1. 糖尿病性血管障害別の日本人患者の死亡率

死因別ハザード比

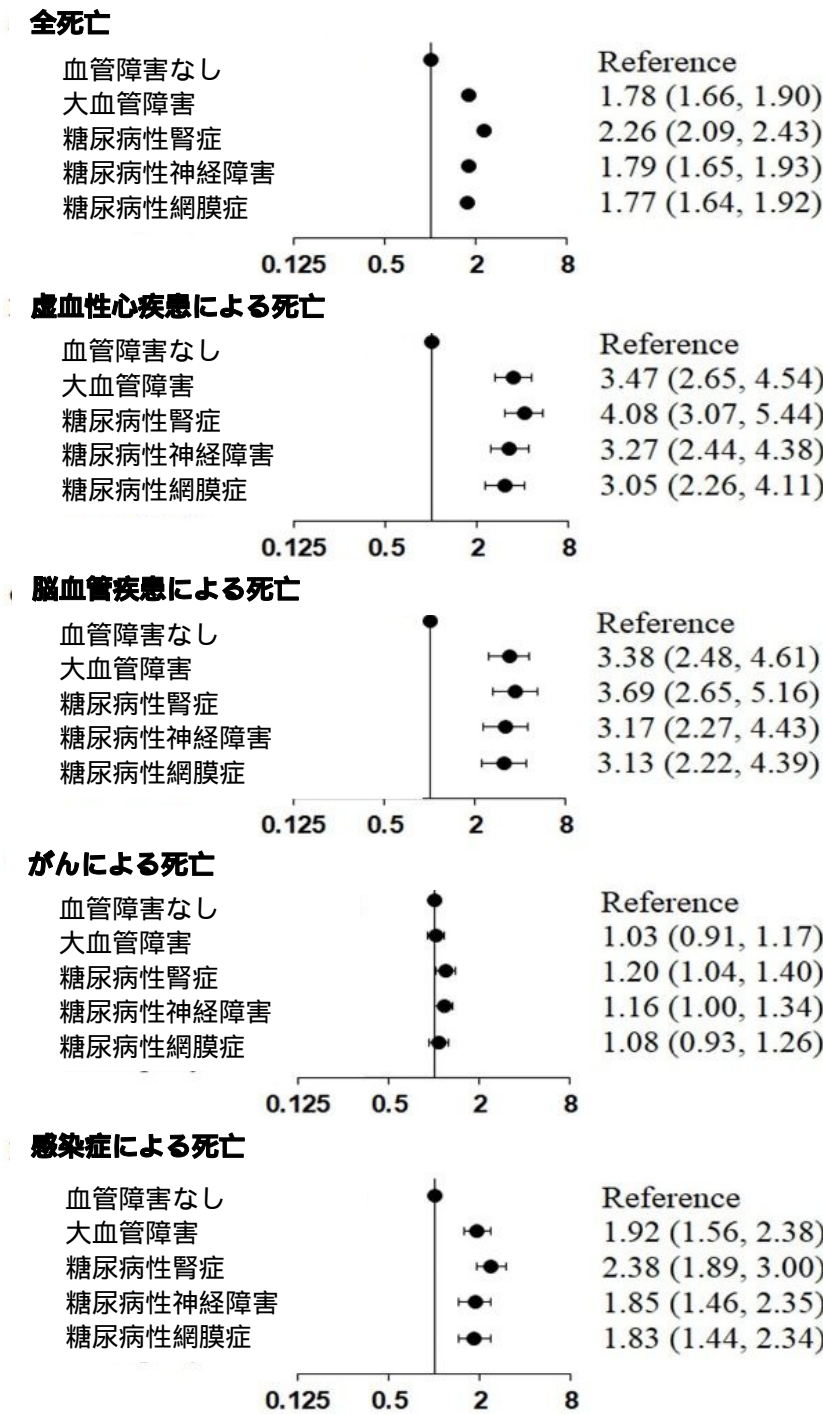


図2. 血管合併症をもたない2型糖尿病患者と比較した血管合併症ごとの死因別死亡ハザード比。ハザード比はがん・高血圧・脂質異常症の既往、糖尿病治療薬、喫煙・飲酒の習慣、運動の習慣で調整した値である。

(2) 図3に糖尿病性腎症2期・3期の患者のBMI別の全死亡率を、図4に虚血性心疾患による死亡率を、図5に脳血管疾患による死亡率を示す。

痩せた体型 (BMIが18.5 kg/m²未満) であることは、全死亡、虚血性心疾患による死亡率を上げていることが分かる。

図 3. BMI別の全死亡率

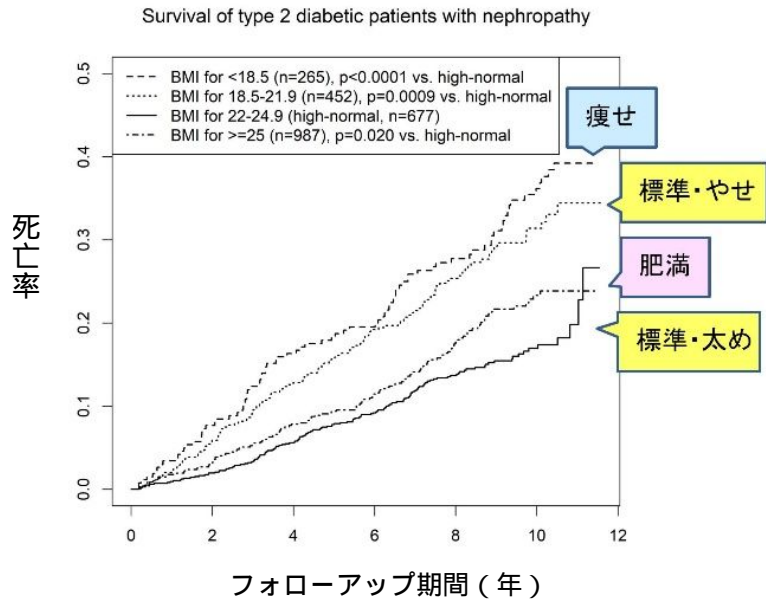


図 4. BMI別の虚血性心疾患死亡率

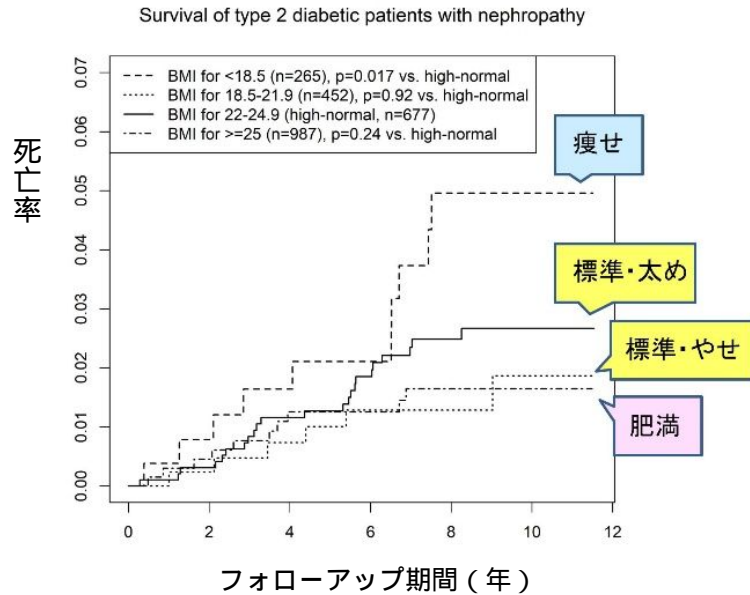
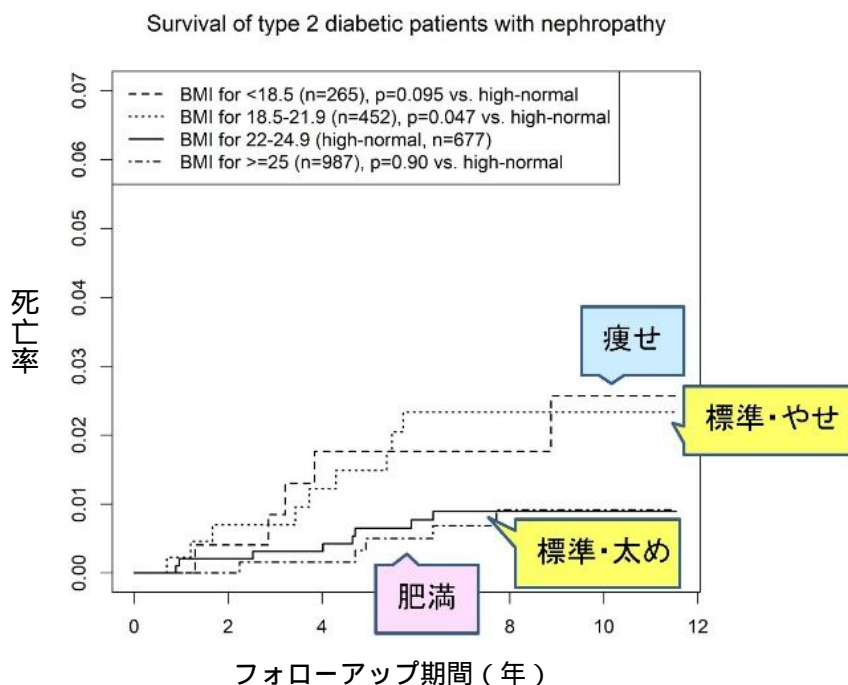


図 5. BMI別の脳卒中死亡率



全死亡、虚血性心疾患による死亡、脳血管疾患による死亡について、各危険因子のハザード比を表1に示す。痩せていることは、全死亡ハザード比を1.79倍にしており、これは現在喫煙していることハザード比1.70倍に匹敵する。また痩せていることは、虚血性心疾患のリスクをハザード比にして2.95倍に高めていた。

表1. 糖尿病性腎症（2期・3期）患者の死亡原因別ハザード比

危険因子	全て	p値	虚血性 心疾患	p値	脳血管 疾患	p値
腎症 3期 vs. 2期	1.28	0.0086	2.08	0.023	1.28	0.52
男性 vs. 女性	1.17	0.21	1.70	0.160	0.92	0.870
ベースラインの年齢が10歳大きいこと	2.03	<0.0001	1.92	<0.0001	2.26	<0.0001
HbA1c≥7% vs. <7%	0.69	0.0002	0.95	0.85	0.37	0.034
LDL cholesterol ≥140 mg/dL vs. <140 mg/dL	1.07	0.80	1.31	0.71	—†	—
血圧, ≥140/90 mm Hg	1.01	0.92	1.99	0.12	0.68	0.41
血圧, 120/80-139/89 mm Hg	0.86	0.22	1.33	0.53	0.40	0.075
血圧, <120/80 mm Hg	Ref	—	Ref	—	Ref	—
現在の喫煙	1.70	<0.0001	1.30	0.48	1.59	0.37
過去の喫煙	1.26	0.078	0.52	0.16	1.01	0.99
喫煙経験無し	Ref	—	Ref	—	Ref	—
現在の飲酒	1.02	0.49	0.79	0.49	1.1	0.83
飲酒しない	Ref	—	Ref	—	Ref	—
BMI, <18.5 kg/m ²	1.79	0.0001	2.95	0.027	2.01	0.30
BMI, 18.5-21.9 kg/m ²	1.50	0.0016	0.82	0.71	2.71	0.076
BMI, 22-24.9 kg/m ²	Ref	—	Ref	—	Ref	—
BMI, ≥25 kg/m ²	0.99	0.91	1.83	0.12	1.33	0.63

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計79件（うち査読付論文 76件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 65件）

1. 著者名 Yokomichi Hiroshi, Nagai Akiko, Hirata Makoto, Mochizuki Mie, Kojima Reiji, Yamagata Zentaro, BioBank Japan Project	4. 巻 4
2. 論文標題 Cause specific mortality rates in patients with diabetes according to comorbid macro and microvascular complications: BioBank Japan Cohort	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology, Diabetes & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e00181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/edm2.181	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokomichi Hiroshi, Mochizuki Mie, Hirata Makoto, Nagai Akiko, Kojima Reiji, Horiuchi Sayaka, Ooka Tadao, Akiyama Yuka, Shinohara Ryoji, Miyake Kunio, Yamagata Zentaro, BioBank Japan Project	4. 巻 12
2. 論文標題 All cause and cardiovascular disease mortality in underweight patients with diabetic nephropathy: BioBank Japan cohort	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1425-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13483	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計38件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横道洋司;小島令嗣;堀内清華;大岡忠生;山縣然太郎
2. 発表標題 糖尿病性腎症患者でのBMIと死亡率の関係：バイオバンク・ジャパンコホート
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 阿江竜介, 天野宏紀, 上原里程, 尾島俊之, 黒沢洋一, 佐伯圭吾, 櫻井勝, 杉山裕美, 中村好一, 西信雄, 松原優里, 三浦克之, 村上義孝, 横道洋司, 渡辺至	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 200
3. 書名 論文を読み解くためのやさしい統計学 改訂第3版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

山梨大学研究者総覧
<http://nerdb-re.yamanashi.ac.jp/Profiles/319/0031875/profile.html>

researchmap
<https://researchmap.jp/dedekind>

ORCID
<https://orcid.org/0000-0001-7369-155X>

山梨大学大学院医学域社会医学講座
<https://www.med.yamanashi.ac.jp/social/healthsci/syukai/yokomichi.html>

ResearchGate
https://www.researchgate.net/profile/Hiroshi_Yokomichi

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	University of Oxford			
カナダ	McGill University			