

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2020

課題番号：18H06377・19K21458

研究課題名(和文)スタチン使用による糖尿病発症リスクに関するメタボローム疫学研究

研究課題名(英文) Association between statin use and risk of diabetes from metabolomics study in epidemiologic research

研究代表者

松元 美奈子 (Matsumoto, Minako)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教

研究者番号：00822561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は「山形県鶴岡市の地域在住者コホート」のデータを用いて、スタチン服薬と血漿中メタボローム解析による網羅的代謝物および臨床検査値や糖尿病有病状態との関連を明らかにする事を目的として実施した。実施に際し、コホートデータ(人間ドック型健診・本コホート独自の検査・自己記入式質問紙による生活習慣の情報)と、診療録(レセプト)情報を活用した薬剤処方情報データベースを構築した。高強度スタチン服薬群は低強度スタチン服薬群に比べて、 α -ケトグルタル酸の低下が観察され、糖尿病発症の機序解明に貢献する可能性が示唆された。更に、自己記入式質問紙で得られた服薬情報のバリデーション研究についても論文を作成し公表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、環境と遺伝要因に影響される生体内の代謝動態変化を鋭敏に把握するのに有用な手法である、血漿中メタボローム解析に加え、診療録(レセプト)情報からも得られる正確な薬剤処方情報も用いる事で、スタチン服薬による代謝変化を精度高くかつ詳細に解明する事を可能とした。高強度スタチン服薬群では低強度スタチン服薬群と比較して、 α -ケトグルタル酸の低下が観察された。本成果は糖尿病発症の機序解明に貢献する可能性を示唆するとともに、スタチン服薬による糖尿病発症という副作用の予防に貢献するバイオマーカーの同定にも寄与すると思われる。また自己記入式質問紙による生活習慣病治療薬の服薬情報が有用である事も示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to determine associations of statin intake with variations of plasma metabolite concentrations, laboratory data and diabetes status using the data from "population-based cohort study in Tsuruoka City, Yamagata Prefecture". To conduct this study, we constructed a pharmacoepidemiology database utilizing the cohort data (municipal or worksite health check-ups data, unique test data of this cohort and information on the lifestyle through a standardized self-administered questionnaire) and medical・pharmacy insurance claims. We observed lower α -ketoglutarate in those who took high potency statin than those with low potency statin, which may contribute to elucidate the mechanism of diabetes onset. Moreover, we published an article regarding the validity assessment of self-reported medication use by comparing to medical and pharmacy insurance claims.

研究分野：公衆衛生

キーワード：コホート メタボローム レセプト スタチン 糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病予防に重要な役割を有する脂質異常症の管理に際し、治療薬としてスタチン治療が第一選択薬であるが、副作用として、空腹時血糖および HbA1c 値の上昇、2 型糖尿病の新規発症リスクの上昇が疫学的に報告され懸念されている。そのため、血液からスタチン服薬による代謝変化を早期に発見し、副作用の予防に貢献するバイオマーカーを同定することが求められているが、スタチン服薬による副作用の発症メカニズムは十分に解明されておらず、バイオマーカーも十分ではない。

そこで、本研究では自己記入式質問紙による服薬情報や診療録(レセプト)情報による精度の高い薬剤処方情報と、血漿中メタボローム解析の技術を用いて、スタチン服薬による代謝変化を特定し、代謝変化を示すバイオマーカーや副作用発現に繋がるバイオマーカーを早期に発見できれば、今後の予防医療の実践に貢献できると考え本研究を開始した。

2. 研究の目的

「山形県鶴岡市の地域在住者コホート」のベースラインデータを用い、スタチン服薬と血漿中メタボローム解析による網羅的代謝物、および臨床検査値や糖尿病有病状態との関連を明らかにする。さらに診療録(レセプト)情報も活用した薬剤処方情報データベースを構築して、より精度の高いスタチンの種類や用量を考慮した解析を行い、スタチン服薬による代謝変化を示すバイオマーカーや副作用発現に繋がるバイオマーカーを探索することである。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者の選定：

「山形県鶴岡市民を対象とした地域コホート研究」のベースライン時(2012年-2014年)の参加者 11,002 名のうち、脳卒中や心臓の病気の既往歴・現病歴、そして糖尿病のある者を除いた。対象者は解析内容に合わせて以下の 2 通りに分けて選定した。最初に、脂質異常症治療薬の服薬実態を把握し、脂質異常症治療薬服薬による臨床検査値の変化や、糖尿病有病状態の推移との関連を検討するために対象者 A を選定した。次に A の対象者の結果に基づいて、スタチン服薬と血漿中メタボローム解析による網羅的代謝物との関連を明らかにするために、対象者 B を選定した。

対象者 A：自己記入式質問紙による服薬情報より、ベースライン時(2012年-2014年)からフォローアップ時の 2016 年までを解析対象期間とし、この期間に服薬がある場合には脂質異常症治療薬のみである事が確認された者と非服薬者を含む 4,099 名(男性 1,795 名、女性 2,304 名)を選定した。

対象者 B：2015 年度フォローアップ時を解析対象期間とし、レセプトデータよりスタチン服薬が確認された者、かつ正常高値・境界型糖尿病の者 405 名(男性 122 名、女性 283 名)を選定した。正常高値・境界型糖尿病は、糖尿病治療薬を非服薬服かつ、 $100 \text{ mg/dL} \leq \text{空腹時血糖値} < 126 \text{ mg/dL}$ または $5.6\% \leq \text{HbA1c} < 6.5\%$ と定義した。スタチン服薬者は研究参加月を含む前 6 か月間に 1 度でもレセプトで処方歴のある者とする事で、服薬継続者を抽出した。

(2) スタチンの服薬状況、メタボローム解析ならびにその他の情報の収集と薬剤処方情報データベース構築：

スタチンの服薬状況は自己記入式質問紙による服薬情報や、鶴岡市の診療録(レセプト)情報の薬剤処方情報を用いた。メタボローム解析ならびにその他の生活習慣などに関する情報はすでにコホートデータとして入手済みであった。コホートデータ(人間ドック型健診・本コホート独自の検査・自己記入式質問紙による生活習慣の情報)と、診療録(レセプト)情報を活用した薬剤処方情報データベースを構築することで、全てのデータを連結し解析可能な状態とした。

(3) データ解析：

対象者 A を用いて、非服薬群(LDL-Cho $< 140 \text{ mg/dL}$ 群) 2,908 名、非服薬群(LDL-Cho $\geq 140 \text{ mg/dL}$ 群) 873 名、脂質異常症治療薬服薬群 318 名の 3 群に分類した。また各年度(2012年-2016年)の空腹時血糖値を用いて、境界型糖尿病($110 \text{ mg/dL} \leq \text{空腹時血糖値} < 126 \text{ mg/dL}$)、糖尿病(空腹時血糖値 $\geq 126 \text{ mg/dL}$)に分類した。自己記入式質問紙による服薬情報とレセプトデータから得られる詳細な処方薬情報を組み合わせる事で、服薬実態を把握するとともに、治療薬の服薬有無と、境界型糖尿病もしくは糖尿病の新規発生との関連を、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。Cox 比例ハザードモデルでは、年齢、性別、収縮期血圧、Triglycerides、LDL-Cho、Body mass index、教育年数、現在喫煙、アルコール摂取量、身体活動量、食事摂取エネルギー摂取量

を用いて調整した。

対象者 B を用いて、服薬中のスタチン強度に基づいて 2 群を作成した。プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン服薬者を低強度スタチン服薬群、ロスバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン服薬者を高強度スタチン服薬群とした。2 群を 1:1 でロペンシテリスコアマッチングを行い、以下の項目でマッチング(年齢、性別、空腹時血糖値、T-Cho、LDL-Cho、ALT、AST、T-Bil、ACE 阻害薬服薬の有無)を行った。更に多変量回帰分析で年齢、性別、空腹時血糖値、TC、LDL-Cho、ALT、AST、eGFR、メタボリックシンドロームの有無、収縮期血圧を調整し、服薬中のスタチン強度による血漿中メタボロームの変化を解析した。

4. 研究成果

対象者 A を用いた成果として、脂質異常症治療薬服薬のうち、約 77%のスタチン服薬が把握された。更に脂質異常症治療薬服薬者は、薬剤非服薬かつ LDL-Cho \geq 140 mg/dL の群に比べて、糖代謝異常への移行リスクが高い事が空腹時血糖値の検査値より観察された。

境界型糖尿病の新規発症者は、非服薬群 (LDL-Cho < 140mg/dL 群) 2,908 名のうち 128 名 (4.4%)、非服薬群 (LDL-Cho \geq 140mg/dL 群) 872 名のうち 40 名 (4.6%)、脂質異常症治療薬服薬群 318 名のうち 28 名 (8.8%) であり、薬剤非服薬かつ LDL-Cho \geq 140 mg/dL の群に対する脂質異常症治療薬服薬者の、年齢・性別による調整済みハザード比は 1.699 (95%信頼区間: 1.039-2.78) であった。さらにメタボリック症候群 (日本基準) に該当しない集団に限定して、同様の解析を行ったところ、境界型糖尿病の新規発症者は、非服薬群 (LDL-Cho < 140mg/dL 群) 935 名のうち 10 名 (1.0%)、非服薬群 (LDL-Cho \geq 140mg/dL 群) 292 名のうち 10 名 (3.4%)、脂質異常症治療薬服薬群 148 名のうち 12 名 (8.1%) であり、薬剤非服薬かつ LDL-Cho \geq 140 mg/dL の群に対する脂質異常症治療薬服薬者の、年齢・性別による調整済みハザード比は 1.829 (95%信頼区間: 0.770-4.345) であった。

糖尿病の新規発症者は、非服薬群 (LDL-Cho < 140mg/dL 群) 2,908 名のうち 11 名 (0.38%)、非服薬群 (LDL-Cho \geq 140mg/dL 群) 872 名のうち 4 名 (0.46%)、脂質異常症治療薬服薬群 318 名のうち 7 名 (2.2%) であり、薬剤非服薬かつ LDL-Cho \geq 140 mg/dL の群に対する脂質異常症治療薬服薬者の、年齢・性別による調整済みハザード比は 3.693 (95%信頼区間: 1.055-12.933) であった。さらにメタボリック症候群 (日本基準) に該当しない集団に限定して、同様の解析を行ったところ、糖尿病の新規発症者は、非服薬群 (LDL-Cho < 140mg/dL 群) 935 名のうち 1 名 (0.10%)、非服薬群 (LDL-Cho \geq 140mg/dL 群) 292 名のうち 2 名 (0.68%)、脂質異常症治療薬服薬群 148 名のうち 1 名 (0.68%) であった。

スタチン服薬による副作用として、空腹時血糖の上昇、境界型糖尿病の新規発症リスクの上昇する可能性が日本の地域在住者コホートでも示唆された。しかし、本解析結果は薬剤服用群と非服用群を比較しており、対象者の薬剤を開始した処方背景を、十分に考慮できていない可能性がある事が懸念された。また糖尿病の新規発症者数が限られている事からも更なる追跡調査が必要である事が示唆されたものの、スタチン服薬による空腹時血糖の上昇、境界型糖尿病の新規発症リスクが上昇する可能性が示されたため、この関連を血漿中メタボローム解析による網羅的代謝物の変化に注目して更に解析を行った。

また、本解析にて脂質異常症治療薬の実態把握を行うにあたり、2015 年度のフォローアップ調査に参加した国保・後期高齢者を対象に、自己記入式質問紙で得られた生活習慣病治療薬 (高血圧、糖尿病、脂質異常症) に関する服薬情報を、レセプトデータと比較して妥当性を評価した研究についても論文を作成し公表した。

次に、更に精度を上げた解析を行うために、スタチン服薬者かつ正常高値・境界型糖尿病の有病者に限定し、対象者 B を用いてスタチン服薬と血漿中メタボローム解析による網羅的代謝物の関連を検討した。

高強度スタチン服薬群は低強度スタチン服薬群に比べて β -ケトグルタル酸の低下が観察された。先行研究より、細胞のクエン酸回路における β -ケトグルタル酸は ATP 非依存でインスリン分泌に影響する事が報告されており、今回の結果からも高強度スタチン服薬に関連した β -ケトグルタル酸によるインスリン分泌減少の可能性が示唆された。さらに、細胞のクエン酸回路における β -ケトグルタル酸の前の代謝物質である、ピルビン酸、イソクエン酸は有意な変化を示さなかったものの、高強度スタチン服薬群では低下している事が観察された。

本研究により、スタチン服薬による血漿中メタボロームの変化から、スタチン服薬に関連した糖尿病発症の機序解明への貢献を示唆するような結果が得られたものの、血漿中メタボロームの測定物質がアミノ酸に限定されていたため、他の主要物質との変化を併せて検討出来ていないこと、そして本研究は境界型糖尿病・糖尿病の人数が少ない事より今後の更なる追跡調査が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Minako Matsumoto, Sei Harada, Miho Iida, Suzuka Kato, Mizuki Sata, Aya Hirata, Kazuyo Kuwabara, Ayano Takeuchi, Daisuke Sugiyama, Tomonori Okamura, Toru Takebayashi	4. 巻 31
2. 論文標題 Validity Assessment of Self-reported Medication Use for Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia in a Pharmacoepidemiologic Study by Comparison With Health Insurance Claims	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 松元美奈子、原田成、竹内文乃、桑原和代、飯田美穂、栗原綾子、加藤寿寿華、佐田みずき、杉山大典、岡村智教、武林亨
2. 発表標題 レセプトデータを用いた脂質異常症治療薬（スタチン）服用群と脂質異常症治療薬非服用群の特性の検討
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minako Matsumoto, Sei Harada, Miho Iida, Suzuka Kato, Ayako Kurihara, Ayano Takeuchi, Kazuyo Kuwabara, Daisuke Sugiyama, Tomonori Okamura, Toru Takebayashi
2. 発表標題 Metabolomic alterations in hypocholesterolemic drug users
3. 学会等名 Metabolomics 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minako Matsumoto, Sei Harada, Miho Iida, Tomonori Okamura, Toru Takebayashi
2. 発表標題 Validity assessment of self-reported medication use in a pharmacoepidemiology research (by comparing to medical and pharmacy insurance claims)
3. 学会等名 第12回国際薬剤疫学会アジア会議（ACPE）との共同開催（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松元 美奈子
2. 発表標題 脂質異常症治療薬服用の糖尿病発症リスクに関するメタボローム疫学研究
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------