

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790717

研究課題名(和文) HbA1cの経年変化が糖尿病網膜症に及ぼす影響；HbA1cの糖尿病診断の有用性

研究課題名(英文) A proposal for the cutoff point of HbA1c for the risk assessment of diabetic retinopathy in the Japanese population

研究代表者

松下 由実 (Matsushita, Yumi)

独立行政法人国立国際医療研究センター・その他部局等・その他

研究者番号：50450599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：日本人における糖尿病網膜症の所見を検出する最適なHbA1cを感度・特異度分析により求め、糖尿病の診断におけるHbA1cの有用性を検討した。さらに、糖尿病網膜症のない人を前向きに4年間フォローアップすることにより、糖尿病網膜症の新規発症率を求め、HbA1cが上昇する閾値を求めた。HbA1cと血糖値の糖尿病網膜症の検出力は、横断解析、縦断解析いずれもほぼ同等であったため、糖尿病の診断をHbA1cで行っても良い可能性が示唆された。HbA1cのカットオフ値は、ADAで提唱されている6.5%は、日本人にも適応できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The relationship between HbA1c and diabetic retinopathy is expected to differ based on race and the HbA1c threshold for Japanese has not been determined yet. In this study, we aimed to provide data on the relationship between HbA1c and retinopathy and assessed the accuracy of the proposed HbA1c cutoff from ADA (6.5%) for detecting diabetic retinopathy in a Japanese population. The ability to detect the diabetic retinopathy was almost same in both cross-sectional and longitudinal study, thus it will be possible to diagnose DM by HbA1c only. The cut-off level of HbA1c (6.5%) may be appropriate for Japanese population.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学 公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学 糖尿病

## 1. 研究開始当初の背景

近年、糖尿病のような生活習慣に関連する疾患が、経済的発展による生活習慣の劇的な変容にともない、先進国のみならず発展途上国においても社会的な重要課題の一つとなってきた(文献 1)。世界保健機構 (WHO: World Health Organization) の 2002 年々次報告では、さらに、今後 30 年の間に、特にアジアの発展途上国において糖尿病患者の数が劇的に増加することに警告を発している。今後 10 年間で増加率は 46% にのぼり、その約 60% はアジアに住んでいる人達が占めていることが予測されており、糖尿病の予防対策を早期に行わなければならないことは論を待たない。

糖尿病は、内臓脂肪の蓄積が大きな要因とされ、網膜症、腎症、神経障害という 3 大合併症を引き起こすとされている。糖尿病はまた、心血管疾患のリスクを上昇させるけれども、心血管疾患は糖尿病によってのみ引き起こされるわけではないため、糖尿病や高血糖の診断や分類には使われていない(文献 2)。糖尿病の 3 大合併症の中で、網膜症は比較的早期に現れるといわれている。厚生労働省の平成 3 年度糖尿病調査研究報告書によると、2 型糖尿病では、罹病期間 5 年未満で 14%、15~19 年で 57% に網膜症の合併症があり、15% は増殖網膜症であると報告されている(文献 3)。

現在、空腹時血糖値を 2 回、別の日に測定し糖尿病と判定しているが、米国糖尿病学会 (ADA) と国際糖尿病連合 (IDF)、欧州糖尿病学会 (EASD) によって設置された国際的な専門委員会は、糖尿病診断の新しい診断基準として HbA1c (1 回測定) を採用することを推奨した (2009 年 6 月 5 日の第 69 回米国糖尿病学会のシンポジウムで発表した)。欧米および日本では現在、空腹時血糖や経口ブドウ糖負荷試験を基準に糖尿病の診断を行っているが、過去 1~2 ヶ月の平均血糖値を反映する指標として HbA1c がある。ピマインディアン 960 人、エジプト人 1018 人、アメリカ人 2821 人を対象として、HbA1c と糖尿病網膜症の頻度を横断的に観察し、HbA1c が 6.0% 以上 6.5% 未満であると、糖尿病の発症の危険が高いと報告している(文献 2)。この論文を元に、委員会は、HbA1c 検査は糖尿病予備群の発見にも有用であり、「6.5% を絶対的な閾値とするべきではない」としながらも、「HbA1c 値が 6.5% に近付いている人が糖尿病予防の対策をする利益は大きい」との見解を述べている。HbA1c と糖尿病網膜症の関係は、人種によって異なることが予測され、HbA1c の閾値が日本人でどのくらいの値になるかはまだ明らかにされていない。また、HbA1c は年齢と共に増加すると報告されているが(文献 4)、年齢と共に HbA1c と糖尿病網膜症との関係がどのように変化していくかは、明らかになっていない。

## 参考文献

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. **Diabetes Care** 21:1414-1431, 1998.
2. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes **Diabetes Care** 32:1327-1334, 2009.
3. 厚生労働省 . 糖尿病調査研究報告書 (平成 3 年度), 1991.
4. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. **Diabetes Care** 10:1991-1996, 2008.
5. Hara K \*, Matsushita Y \* et al. (\* co-first authors) A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. **Diabetes Care** 29:1123-1124, 2006.

## 2. 研究の目的

日本人を対象として、糖尿病診断の際の HbA1c の閾値を ROC 曲線を用いて求め、また、加齢に伴う HbA1c の変化が糖尿病網膜症に及ぼす影響を、経年的に検討することにより、糖尿病診断における HbA1c の有用性の検討を試みることを目的とする。さらに、糖尿病網膜症のない人を前向きに 4 年間フォローアップすることにより、糖尿病網膜症の新規発症率を求め、HbA1c が上昇する閾値を求めることを目的とする。

## 3. 研究の方法

**研究施設:** 日立製作所 (茨城県) 日立健康管理センター

**研究資料および研究フィールド:**

日立製作所日立健康管理センターで通年行われている人間ドック成績のうち、平成 20 年度に眼底写真を測定した人を対象とした。本研究は同社の産業医との共同研究として進めることで合意しており、国立国際医療研究センターおよび日立製作所でいずれも倫理審査で承認を受けた。

同センター人間ドックでは、空腹時血糖、HbA1c といった糖代謝の項目が受診者全員について測定している。平成 20 年度の眼底写真で糖尿病網膜症のない人に対して、平成 24 年度に再度眼底写真撮影を行った。

### (1) 平成 23 年度

- 既存データ (平成 11 年度 ~ 平成 20 年度) のデータベース化
- 1) 人間ドックデータ

## 2) 糖尿病・糖尿病網膜症の把握

糖尿病、糖尿病網膜症の既往歴、治療の有無は人間ドックの調査票および欠勤時の診断書より把握した。

眼底写真の眼科専門医による読影

平成 20 年度に人間ドックを受診した人を対象に、平成 20 年度の受診時に撮影した両眼の眼底写真（既に独自の画像ソフトで処理し、データはハードディスクに収集済み）を眼科専門医に依頼し、糖尿病網膜症国際重症度分類に沿って判定した。

### (2) 平成 24 年度

眼底写真の撮影

平成 20 年度に眼底写真撮影を行った人のうち、糖尿病網膜症のない人のみに再度両眼の眼底写真撮影を行った。

眼底写真のデータ整理、データ入力および統合データベースの作成

眼科専門医により解読した眼底写真のデータを Excel に入力し、統合データベースを作成した。

データの解析

- 1) HbA1c を用い、糖尿病網膜症との関連を性・年齢別に検討した。
- 2) 糖尿病網膜症を検出する最適な HbA1c を感度・特異度分析により求めた。

### (3) 平成 25 年度

平成 24 年度のデータベース化

1) 人間ドックデータ

2) 糖尿病・糖尿病網膜症の把握

糖尿病、糖尿病網膜症の既往歴、治療の有無は人間ドックの調査票および欠勤時の診断書より把握した。

眼底写真の眼科専門医による読影

平成 24 年度の受診時に撮影した両眼の眼底写真を独自の画像ソフトで処理し、ハードディスクに保存し、眼科専門医に依頼し、糖尿病網膜症国際重症度分類に沿って判定した。

眼底写真のデータ整理、データ入力および統合データベースの作成

眼科専門医により解読した眼底写真のデータを Excel に入力し、統合データベースを作成した。

データの解析

平成 20 年度の眼底写真で糖尿病網膜症のない人を対象に、前向きに 4 年間フォローアップすることにより、糖尿病網膜症の新規発症率を求め、HbA1c が上昇する閾値を求めた。

## 4 . 研究成果

平成 20 年度の人間ドックを受診した人 3340 名を対象に、受診時に撮影した両眼の眼底写真を眼科専門医が糖尿病網膜症国際重症度分類に沿って判定を行った。平成 20 年度に眼底写真撮影を行った人のうち、糖尿病網膜症のなかった人に対し、平成 24 年度に

再度両眼の眼底写真撮影を行い、同様の方法で読影を行った。解析は、HbA1c で 8 群に分けて行った (HbA1c :  $\leq 5.3\%$ , 5.4-5.6 %, 5.7-5.9 %, 6.0-6.2%, 6.3-6.5%, 6.6-6.8%, 6.9-7.1%,  $\geq 7.2\%$ )。

ベースライン時のロジスティック回帰分析による性・年齢を調整した糖尿病網膜症のオッズ比(95%信頼区間)は、HbA1c8 群では、それぞれ 0.41 (0.05-3.23), 1.00 (ref.), 0.73 (0.32-1.70), 1.16 (0.47-2.84), 1.61 (0.55-4.76), 2.79 (0.75-10.30), 4.71 (1.43-15.57), 5.10 (2.11-12.34)であった。ROC 曲線の曲線下面積 (SE)は、血糖値と HbA1c でほぼ同等であった(血糖値:0.660 (0.041) 、 HbA1c : 0.667 (0.042) )。

ベースライン時に糖尿病網膜症のない人 (2427 人) を対象とし、4 年間フォローアップし、糖尿病網膜症の新規発症率を求めた。新規発症率は 1.7%であった。ロジスティック回帰分析により、性・年齢を調整した糖尿病網膜症の 4 年間の新規発症オッズ比 (95%信頼区間) は、HbA1c8 群では、1.58 (0.32-7.93), 1.00 (ref.), 0.80 (0.26-2.50), 1.77 (0.56-5.58), 3.60 (0.99-13.11), 2.46 (0.29-20.95), 4.81 (0.55-42.17), 21.05 (7.85-56.47)であった。ROC 曲線の曲線下面積 (SE)は、血糖値と HbA1c でほぼ同等であった(血糖値:0.750 (0.046) 、 HbA1c : 0.732 (0.048) )。

HbA1c と血糖値の糖尿病網膜症の検出力は、横断解析、縦断解析いずれもほぼ同等であったため、糖尿病の診断を HbA1c で行っても良い可能性が示唆された。

## 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 17 件)

Iwata M, Matsushita Y, Fukuda K, et al.(他 9 名). Secretory units of islets in transplantation index (SUIT) is a useful predictor of insulin requirement in Japanese type 2 diabetic patients. J Diabetes Investigation. 査読有, 2014 (in press)

Matsushita Y, Nakagawa T, Shinohara M, et al.(他 5 名). How can waist circumference predict the body composition? Diabetology&Metabolic Syndrome. 査読有, vol.6, No.1,2014,11 DOI: 10.1186

Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, et al.(他 7 名). Adiponectin and visceral fat associate with cardiovascular risk factors. Obesity (Silver spring). 査読有, vol.22, No.1,2014,287-291 DOI: 10.1002

Okumura A, Unoki-Kubota H, Matsushita Y, et al.(他 4 名). Increased serum leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2) levels in obesity and fatty liver. Biosci Trends. 査読有, vol.7, No.6, 2013, 276-283  
DOI: 10.5582

Okazawa T, Iwata M, Matsushita Y, et al. (他 5 名). Aging attenuates the association of central obesity with the accumulation of metabolic risk factors when assessed using the waist circumference measured at the umbilical level (the Japanese standard method). Nutr Diabetes. 査読有, vol.3, 2013, e96  
DOI: 10.1038

Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, et al.(他 4 名). Effect of longitudinal changes in visceral fat area on incidence of metabolic risk factors: the Hitachi Health Study. Obesity (Silver Spring). 査読有, vol.21, No.10, 2013, 2126-2129  
DOI: 10.1002

Yi S, Nakagawa T, Yamamoto S, Mizoue T, Takahashi Y, Noda M, Matsushita Y. Short sleep duration in association with CT-scanned abdominal fat areas: the Hitachi Health Study. International Journal of Obesity. 査読有, vol.37, No.1, 2013, 129-134  
DOI: 10.1038

Akter S, Nanri A, Yi S, Pham NM, Kurotani K, Kimura Y, Matsushita Y, Mizoue T. Dietary patterns and C-peptide concentrations in a Japanese working population. Nutrition. 査読有, vol.28, No9, 2012, e29-35  
DOI: 10.1016

Yi S, Nanri A, Matsushita Y, et al.(他 3 名). Depressive symptoms and oxidative DNA damage in Japanese municipal employees. Psychiatry Res. 査読有, vol.200, No.2-3. 2012, 318-322  
DOI: 10.1016

Nanri A, Tomita K, Matsushita Y, et al.(他 5 名). Effect of six months lifestyle intervention in Japanese men with metabolic syndrome: randomized controlled trial. J Occup Health. 査読有, vol.54, No.3, 2012, 215-222  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?t>

erm=22790524

Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, et al.(他 4 名). Effect of longitudinal changes in visceral fat area and other anthropometric indices to the changes in metabolic risk factors in Japanese men: The Hitachi Health Study. Diabetes Care. 査読有, vol.35, No.5, 2012, 1139-1143  
DOI: 10.2337

Poudel-Tandukar K, Sato M, Ejima Y, Nanri A, Matsushita Y, Imaizumi K, Mizoue T. Relationship of serum fatty acid composition and desaturase activity to C-reactive protein in Japanese men and women. Atherosclerosis. 査読有, vol.220, No.2, 2012, 520-524  
DOI:10.1016

Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, (他 4 名). Visceral fat area cutoff for the detection of multiple risk factors of metabolic syndrome in Japanese: The Hitachi Health Study. Obesity. 査読有, vol.20, No.8, 2012, 1744-1749  
DOI:10.1038

Yi S, Nanri A, Poudel-Tandukar K, Nonaka D, Matsushita Y, Hori A, Mizoue T. Association between serum ferritin concentrations and depressive symptoms in Japanese municipal employees. Psychiatry Res. 査読有, vol.189, No.3, 2011, 368-372  
DOI :10.1016

Kimura Y, Nanri A, Matsushita Y, et al. (他 2 名). Eating behavior in relation to prevalence of overweight among Japanese men. Asia Pac J Clin Nutr. 査読有, vol.20, No.1, 2011, 29-34  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21393107>

Kimura Y, Matsushita Y, Nanri A, et al.(他 1 名). Metabolic syndrome and depressive symptoms among Japanese men and women. Environmental Health and Preventive Medicine. 査読有, vol.16, No.6, 2011, 363-368  
DOI :10.1007

Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, et al.(他 3 名). Associations of smoking cessation with visceral fat area and prevalence of metabolic syndrome in men: the Hitachi Health Study. Obesity. 査読有, vol.19, No.3, 2011, 647-651

DOI :10.1038

〔学会発表〕(計 15 件)

Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, et al. (他 4 名)

Effect of longitudinal changes in visceral fat area on incidence of metabolic risk factors  
Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group (APDO) symposium 2013 Tokyo  
2013 年 10 月

Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, et al. (他 4 名) Visceral Fat Area Cutoff for the Detection of Multiple Risk Factors of Metabolic Syndrome in Japanese: The Hitachi Health Study  
16th International Congress of Dietetics in Sydney, Australia  
2012 年 9 月

Matsushita Y, Kishimoto M, Noda M, et al. (他 9 名)

The Cutoff Levels of Waist Circumference for Predicting the Presence of the Clustering of Metabolic Risk Factors in some Asian Populations  
The 21<sup>st</sup> World Diabetes Congress, Dubai  
2011 年 11 月

松下 由実, 中川 徹, 山本 修一郎 (他 3 名)

アディポネクチンおよび内臓脂肪と心血管リスクファクターの関連  
第 34 回日本肥満学会 東京、2013 年 10 月

奥村 彰規, 久保田 浩之, 松下 由実, (他 3 名)

LECT2 は肥満と脂肪肝の予測因子となりうるか  
第 34 回日本肥満学会 東京、2013 年 10 月

福田 一仁, 岩田 実, 和倉 健朗, 松下 由実, 岡部 圭介, 小清水 由紀子, 石木 学, 薄井 勲, 戸邊 一之

2 型糖尿病患者における内因性インスリン分泌の指標による治療選択と将来の治療効果予測への有効性  
第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 熊本、2013 年 5 月

奥村 彰規, 久保田 浩之, 松下 由実 (他 3 名)

Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 は新規の肥満関連因子である  
第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 熊本、2013 年 5 月

岡澤 光代, 岩田 実, 加村 裕, 戸邊 一之, 加藤 弘巳, 松下 由実

腹部肥満とメタボリック症候群の危険因子との関連における加齢の影響  
第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 熊本、2013 年 5 月

岡澤 光代, 加村 裕, 岩田 実, 戸邊 一之, 加藤 弘巳, 松下 由実  
心血管リスク因子保有数が急激に上昇する腹囲の性別・年齢別の検討  
第 33 回日本肥満学会 京都、2012 年 10 月

松下由実, 中川徹, 山本修一郎 (他 3 名)  
体格指数の変化がメタボリックシンドロームの各要因の変化に及ぼす影響; 日立健康研究  
第 33 回日本肥満学会 京都、2012 年 10 月

山本修一郎, 松下由実, 中川徹 (他 2 名)  
血中アディポネクチン値及び空腹時インスリン値を利用した、糖尿病発症予測 日立健康研究から

第 33 回日本肥満学会 京都、2012 年 10 月  
中田博文, 松下由実, 草野涼 (他 3 名)  
肺気腫に対するアディポネクチンの防御作用  
第 33 回日本肥満学会 京都、2012 年 10 月

中川徹, 起由美, 色川正貴, 松下由実  
インターネットを介した減量支援の実施状況  
第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 神奈川、2012 年 5 月

大川未央, 中川徹, 久保田純, 松下由実  
はらすまダイエットプログラム参加者の心理的变化の検討  
第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 神奈川、2012 年 5 月

松下由実, 中川徹, 山本修一郎 (他 4 名)  
メタボリックシンドロームのリスク重積検出の内臓脂肪面積カットオフ値の性・年齢別検討 - 日立健康研究  
第 58 回日本栄養改善学会 広島、2011 年 9 月

〔図書〕(計 2 件)

松下由実 他、南江堂 これからの公衆衛生学 社会・環境と健康 第 5 章 1. 健康日本 2 1 (第 2 次) 2013、98-103

松下由実 他、診断と治療社 糖尿病学 2011 19. 内臓脂肪面積とメタボリックリスクファクターの集積: the Hitachi Health Study から、2011、135-139

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松下由実 (MATSUSHITA, Yumi)  
独立行政法人 国立国際医療研究センター  
—  
臨床研究支援部 臨床研究推進室長  
研究者番号：50450599