

Clinical-epidemiological study for the primary prevention of type 2 diabetes

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/44215

【総説】

十全医学会奨励賞受賞

2型糖尿病の一次予防に関する臨床疫学研究

公立学校共済組合北陸中央病院内科
大 家 理 恵

はじめに

日本人は欧米人に比べ低い肥満度で2型糖尿病を発症する。ERA-JUMP研究から¹⁾、日米の糖尿病有病率の比較結果を参照すると、40代男性では、平均BMIは在米白人27.8kg/m²、日本人23.8kg/m²と日本人で低いが、糖尿病有病率は在米白人3.5%、日本人6.4%と逆転している。さらに在米日系人の糖尿病が12.7%と高率であることからすると、現代的な環境への暴露に対して、日本人は遺伝的に糖尿病発症に対して脆弱であると言えるだろう。

2型糖尿病への脆弱性の説明の一つに、日本人では欧米人に比べ内臓脂肪や肝脂肪などの異所性脂肪蓄積が起りやすいことが挙げられている。成人の体脂肪の80%以上は通常皮下に貯蔵されているが、貯蔵容量を超えた脂肪が内臓周囲や肝などの異所に蓄積すると、脂肪細胞の内分泌的性質が変化し、糖代謝を障害する液性因子が分泌されると想定されるからである。実際内臓脂肪蓄積是正は現在の健診施策のキーワードとなり、腹囲基準について賛否はあるものの²⁾³⁾受診者に対しては肥満に対する大きな啓蒙効果があった。しかしながら、日本人の糖尿病発症過程において、肥満、特に内臓脂肪性肥満の糖代謝に与える影響は未だ不明な点が多い。本稿では以下の3つの問いを立てて日本人の2型糖尿病発症の実態について論じたい。

1. 内臓脂肪は皮下脂肪とどう違うのか？

2型糖尿病の主成因であるインスリン抵抗性に対して、膈レベルのCTスキャンで定量した内臓脂肪面積と皮下脂肪面積それぞれの関連の強さを比較すると、女性では確かに内臓脂肪の方が皮下脂肪に比べてMatsuda Indexで評価したインスリン抵抗性指標に対してより強い関連を示し、男性では同等であった⁴⁾。女性で内臓脂肪の特異性が示されたことは、複数の海外のコホート研究で、内臓脂肪と将来の糖尿病発症との関連は女性で有意であるという報告に対応する。一方男性ではグルコースクランプ法などの正式なインスリン抵抗性評価法を用いたとしても内臓脂肪の特異性を見いだせないという報告が複数あり、内臓脂肪こそがインスリン抵抗性の根源であるという単純化はできないようである。

他の代謝異常に対しては、脂質異常とは男女とも内臓脂肪が皮下脂肪よりもより強く関連する一方、高血圧や

空腹時高血糖については皮下脂肪も独立した関連があった⁵⁾。脂質異常と内臓脂肪面積との強い結びつきはインスリン抵抗性からも独立していた⁶⁾。Framingham Heart Studyや、Dallas Heart Surveyにおいてもまた、内臓脂肪と脂質異常との強い関連は白人、黒人、ヒスパニックなどすべての民族で共通して見られる一方、血圧や糖代謝に対しては皮下脂肪の関与が無視できないことが報告されている。

2. 肝脂肪の方がむしろ糖代謝異常に直接的に悪影響を持つのではないかな？

内臓脂肪は門脈から肝臓へ遊離脂肪酸やアディポカインを送ることによって糖代謝に影響を与えると想定される。それならばむしろ肝脂肪の方が直接的に悪影響を持つのではないかな？上記で述べた代謝異常と内臓脂肪との関連は肝脂肪によって介在されるのではないかな？という仮説を立て1118名の男女で断面調査を行った⁷⁾。肝脂肪の代替指標としてのALT値は、内臓脂肪面積と共に、ほとんどの代謝異常に対してそれぞれ独立した関連を示した。但し脂質値に対しては内臓脂肪面積の関連がALT値を上回り、女性のIGT保有(糖負荷2時間値 ≥ 140 mg/dlで定義される耐糖能障害)に対してはALT値の関与が内臓脂肪の関与より強かった。

ALT値上昇とIGTの関連は縦断研究でも示すことができた。正常耐糖能の中年男性594名を平均3.1年間追跡したデータを解析したところ、ベースラインのALT値はBMIや空腹時血糖値などの代謝要因から独立して、IGT進展に関わっていた⁸⁾。興味深いことに同じ境界型でも空腹時血糖値の上昇であるIFG(空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dl)発症にはALT値は関連しなかったことから、肝脂肪蓄積はまず食後の糖代謝に悪影響を与えることが示唆された。これらのIGT発症者がやがて空腹時血糖上昇を来しIFG合併IGTに至るか、空腹時値は正常範囲に留まるが負荷後血糖値のみが高いいわゆる隠れ糖尿病に移行するか、観察を続けているところである。

3. 肥満以外の2型糖尿病発症予測要因は？

インスリン分泌能力が低いことが、日本人の2型糖尿病への脆弱性の理由の一つと従来から考えられてきた。IGTの段階でこのインスリン分泌がどれくらい低下しているかを確認したいと考え2157名の中年日本人の糖負荷試験の断面研究を行った⁹⁾。その結果IGTはインスリ

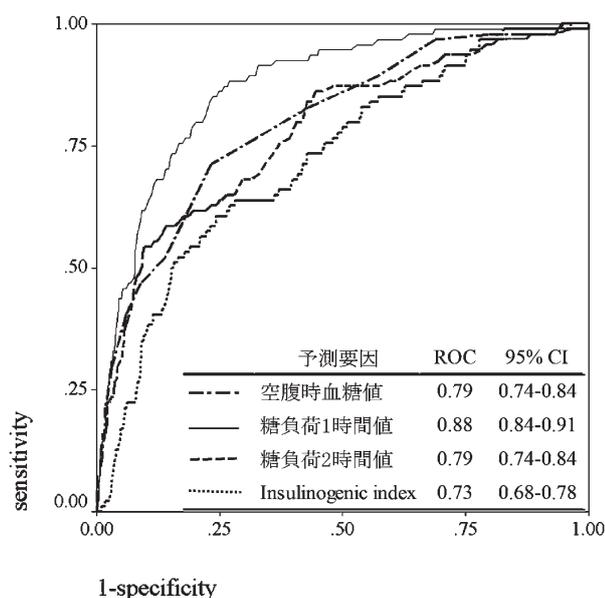


図1. ROC曲線でみた2型糖尿病発症要因の予測能(文献9より)

ン初期分泌指標 (insulinogenic index) は確かに正常耐糖能に比べ低いが、負荷後2時間のインスリン分泌総量は正常耐糖能と同等であり、遅延した過分泌反応がみられた。IFG合併IGTや糖尿病ではインスリン遅延分泌も低下しており、遅延過分泌はIGTの特徴と考えられた。

糖尿病発症の一次予防の対象としてこのIGTこそふさわしいと考えられているが、IGTからの糖尿病累積発症は高々60%である。IGTの中から特にリスクの高い人を選別するための予測要因を、中年男女1445人を平均4.5年間観察した縦断データより解析した¹⁰⁾。その結果糖負荷1時間値が、空腹時血糖値、糖負荷2時間値、及びinsulinogenic indexよりも優れた予測要因であった(図1)。非糖尿病患者のほとんどは糖負荷試験での血糖値は30~90分にピークをとり、1時間値の方が2時間値よりインスリン初期分泌との関連が強いことから予想しうる結果ではあるが、insulinogenic indexの予測能を有意に上回ったことは、糖負荷試験では、インスリン値測定ができなくとも1時間値に着目することで糖尿病発症予測精度が上がることを示す。1時間値は正常耐糖能だけに対象を限定しても肥満や他の代謝異常から独立した予測要因であった。

おわりに

内臓脂肪や肝脂肪で評価しても肥満は糖尿病発症の一側面を説明するに過ぎず、少なくとも内臓脂肪と脂質異常の関連ほど密ではない。肥満の有無に関わらず血糖1時間値への着目はよりリスクの高い人を選別するための簡便な指標となるだろう。今後は、実際にどの程度の食後高血糖が許容されるか、糖質制限が長期的に糖尿病発症予防につながるかどうか、といった問いに対する研究の進展により、糖尿病発症リスク保有者への介入がもう

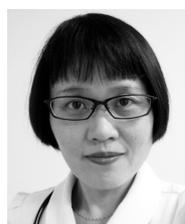
一步踏み込んだものになることが期待される。

謝 辞

臨床をしながらこのような研究の楽しみを持つことを応援して下さった馬淵宏名誉教授、宮元進名誉院長、清水淳三院長、データベース構築に協力して下さった薬剤部守内匡博士、また疫学についてご助言頂いた金沢医科大学公衆衛生学教室の中村幸志(現・北海道大学)、櫻井勝両准教授に敬意と謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) El Khoudary SR, Shin C, Masaki K, et al.; ERA JUMP Study Group. Ectopic cardiovascular fat in middle-aged men: effects of race/ethnicity, overall and central adiposity. *The ERA JUMP study. Int J Obes (Lond)*. 2015 Mar; 39(3): 488-94.
- 2) Oka R, Kobayashi J, Yagi K, et al. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 79(3): 474-81. 2008
- 3) Oka R, Miura K, Sakurai M, et al. Comparison of waist circumference with body mass index for predicting abdominal adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract*. Jan; 83(1): 100-5. 2009
- 4) Oka R, Yagi K, Sakurai M, et al. Impact of visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue on insulin resistance in middle-aged Japanese. *J Atheroscler Thromb* 19(9): 814-22. 2012
- 5) Oka R, Miura K, Sakurai M, et al. Impacts of visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue on metabolic risk factors in middle-aged Japanese. *Obesity* 18(1): 153-60. 2010
- 6) Oka R, Kobayashi J, Inazu A, et al. Contribution of visceral adiposity and insulin resistance to metabolic risk factors in Japanese men. *Metabolism* 59(5): 748-54. 2010
- 7) Oka R, Yagi K, Nakanishi C, et al. Relationships between alanine aminotransferase (ALT), visceral adipose tissue (AT) and metabolic risk factors in a middle-aged Japanese population. *J Atheroscler Thromb* 21(6): 582-92. 2014
- 8) Oka R, Aizawa T, Yagi K, et al. Elevated liver enzymes are related to progression to impaired glucose tolerance in Japanese men. *Diabet Med* 31(5): 552-8. 2014
- 9) Oka R, Yagi K, Sakurai M, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity on the oral glucose tolerance test (OGTT) in middle-aged Japanese. *Endocr J* 59(1): 55-64. 2012
- 10) Oka R, Aizawa T, Miyamoto S, et al. One-hour plasma glucose as a predictor of the development of Type 2 diabetes in Japanese adults. *Diabet Med*. 2015 Oct 19. doi: 10.1111/dme.12994. [Epub ahead of print]



Profile

1996年 金沢大学医学部卒業
 2001年 医学博士取得、金沢大学第二内科入局
 2005年~ 公立学校共済組合北陸中央病院内科医長
 日本糖尿病学会指導医・学術評議員