



Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups: a Japanese retrospective cohort study / Burden of undiagnosed type 2 diabetes in diabetic kidney disease: a Japanese retrospective cohort study

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-04-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田辺, 隼人 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000346

論文内容要旨（論文1）

しめい 氏名	たなべ はやと 田辺 隼人
学位論文題名	Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups: a Japanese retrospective cohort study クラスター分析による新しい糖尿病サブグループにおける糖尿病合併症のリスク要因： 日本人後ろ向きコホート研究
【背景】糖尿病は複雑な多因子性疾患であり臨床経過も多様である。現在、糖尿病の合併症リスクの予測に有用な糖尿病分類はない。2018 年、北欧の研究者らは、糖尿病発症時の 6 変数を用いたクラスター分析に基づき、新しい糖尿病分類を提唱した。さらに本分類は、糖尿病発症メカニズム、遺伝素因、薬物療法への治療反応性ならびに合併症予測に有用とした。しかし、糖尿病の特徴が異なる東アジア人における、本分類の頻度や有用性は不明であった。われわれは、日本人における成人発症糖尿病サブグループの臨床的特徴を明らかにし、合併症予測に関する有効性を検討するため、福島県において後ろ向きコホート研究を計画した。 【方法】福島糖尿病内分泌代謝コホートおよび福島 CKD コホートに登録された 3445 名のうち、解析可能な 1 型または 2 型の成人発症糖尿病患者 1255 名を対象とした。医療機関初診時に得られた抗グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD) 抗体、糖尿病推定診断年齢、体格指数 (BMI)、糖化ヘモグロビン (HbA1c)、homeostasis model assessment 2-β cell function (HOMA2-β)、homeostasis model assessment 2-insulin resistance (HOMA2-IR) に基づいたクラスター分析を行った。得られた各サブグループの頻度、臨床的特徴、観察期間における合併症発症リスクを Cox 比例ハザードモデルで解析した。$P<0.05$ を統計学的に有意とした。 【結果】北欧の既報と同様に成人発症糖尿病に 5 つのサブグループが同定され、臨床的特徴も一部を除いて類似した。糖尿病網膜症は、最も頻度の多い加齢発症型糖尿病と比較して、重症自己免疫型糖尿病（従来の 1 型糖尿病）(hazard ratio; HR 2.35, 95%CI 1.49–3.36, $P<0.001$)、重症インスリン分泌不全型糖尿病 (HR 1.78, 95%CI 1.30–2.43, $P<0.001$) で高リスクであった。糖尿病性腎臓病は、重症インスリン抵抗性糖尿病が多重因子補正後も独立したリスクだった (adjusted HR 2.19, 95%CI 1.44–3.34, $P<0.001$)。 【結論】成人発症糖尿病の 5 つのサブグループの頻度と合併症リスクを、日本人集団で初めて明らかにした。この新しい分類が、糖尿病合併症のリスクを早期に予測し適切な治療を提供するツールとなるか今後の検証が必要である。	

論文内容要旨（論文2）

しめい 氏名	たなべ はやと 田辺 隼人
学位論文題名	Burden of undiagnosed type 2 diabetes in diabetic kidney disease: a Japanese retrospective cohort study 糖尿病性腎臓病における未診断 2 型糖尿病の影響：日本人後ろ向きコホート研究
【目的】糖尿病診断基準を満たしているにも関わらず糖尿病の診断を受けていない患者を未診断糖尿病（undiagnosed diabetes: UD）と呼ぶ。UD は、発症時期が確定できる 2 型糖尿病（diagnosed diabetes: DD）に比べて、健康障害を招きやすい恐れがあり、その定義や有病率について広く検討されてきた。一方、糖尿病性腎臓病（diabetic kidney disease: DKD）には様々なリスク因子が関与するが、糖尿病罹病期間は主要なリスク因子である。糖尿病罹病期間を推定できない UD では DKD 発症リスクが高いと予想されるがこれまで検討されていない。われわれは UD の DKD 発症リスクに及ぼす影響を、2 型糖尿病を対象とした単施設後ろ向きコホートで検討した。 【方法】福島糖尿病内分泌代謝コホートに登録された 2 型糖尿病 501 名のうち、初診時に DKD のある例、非糖尿病性腎疾患のある例を除外した 408 名を解析対象とした。糖尿病診断日より過去に血糖スクリーニング検査を受けた既往がなく、糖尿病発症時期が不明なケースを UD と定義し、血糖スクリーニング検査を定期的に受け糖尿病発症時期が推定できるケースを DD と定義した。DKD は推定糸球体濾過率（eGFR）$< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$、もしくは顕性蛋白尿と定義した。2 群間における DKD 発症リスクは、Kaplan-Meier 曲線、DKD 既知リスクで補正した Cox 比例ハザードモデルで検証した。$P < 0.05$ を統計学的に有意とした。 【結果】DD は 164 名（40.2%）、UD は 244 名（59.8%）であった。初診時の糖化ヘモグロビン（HbA1c）は UD で高値だった（7.1 ± 2.1 vs $8.3 \pm 2.1\%$, $P < 0.001$）。単変量解析では DKD 発症リスクは UD で有意に高かった（hazard ratio: HR 1.76, 95%CI 1.32–2.34, $P < 0.001$）。さらに、年齢、性別、BMI、ベースラインの HbA1c および eGFR、観察期間 HbA1c 中央値、喫煙歴、高血圧、脂質異常症、大血管症、糖尿病網膜症をモデルとした既知 DKD リスクで補正しても、UD は DKD の有意なリスク因子であった（HR 1.57, 95%CI 1.16–2.12, $P = 0.003$）。 【結論】血糖スクリーニング検査を受けた既往のある 2 型糖尿病と、初回検査で診断された未診断 2 型糖尿病では、将来の DKD 発症リスクに有意な違いがあることが明らかとなった。血糖スクリーニング検査による糖尿病診断と速やかな治療介入が、DKD 発症予測に有用であることが示唆される。	

学位論文審査結果報告書

令和3年 2月 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 田辺 隼人

所属 糖尿病内分泌代謝内科学講座

学位論文題名

論文 1

Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups: a Japanese retrospective cohort study

(クラスター分析による新しい糖尿病サブグループにおける糖尿病合併症のリスク要因：日本人後ろ向きコホート研究)

論文 2

Burden of undiagnosed type 2 diabetes in diabetic kidney disease: a Japanese retrospective cohort study

(糖尿病性腎臓病における未診断2型糖尿病の影響：日本人後ろ向きコホート研究)

糖尿病治療において、糖尿病細小血管合併症および動脈硬化性疾患の発症・進展を抑制することが重要である。一方、治療において合併症リスク因子をコントロールしているにも関わらず、糖尿病合併症を十分に抑制できていない点が課題となっている。田辺隼人氏は、この課題を解決するために、これまで海外で報告されているような糖尿病の病態および合併症リスクを考慮した糖尿病分類を作成することが必要と考え、論文1で検討した。また、糖尿病診断前の未治療期間の合併症リスクが考慮されていない点をもう1つの課題と考え、論文2で未診断糖尿病における糖尿病性腎臓病発症への影響を検討した。論文1では、1255人の糖尿病患者を対象として、年齢、体格、血液検査指標に基づいたクラスター分析を行い、その後の合併症リスクとの関連を検討した結果、北欧の既報と同様に我が国の患者集団においても5つのサブグループが

同定され、サブグループによって糖尿病網膜症及び糖尿病性腎臓病の発症リスクが異なることを明らかにした。また、論文 2 では、501 人の糖尿病患者を対象として、糖尿病性腎臓病発症のリスクを検討した結果、初回検査で診断された未診断 2 型糖尿病は糖尿病性腎臓病の発症リスクが高いことを明らかにした。

以上の結果が示すように、田辺隼人氏は、日本人集団によって、糖尿病網膜症や糖尿病性腎臓病などの合併症を予測のために、糖尿病のサブグループ化の有用性及び糖尿病未診断期間の把握の有用性を後ろ向きコホート研究で示した。これらは、日本人集団において初めて明らかにされた新規性が高い研究であることに加え、糖尿病合併症予防のために、早期の糖尿病スクリーニング検査の有用性を示す公衆衛生学的にも重要な知見を得た研究である。本研究は、令和 3 年 2 月 5 日に開催された学位審査会において、研究内容が明確に示された。また、審査会において層別化解析、解析手法、メカニズム、研究の制限、2 つの研究の相互関連等の質問が出されたが、それに対して適切に回答するとともに、審査委員の指示に対応した論文の加筆が行われた。以上より、本論文の総合的評価及び社会的インパクトは十分なものであり、これらのことから本研究は本学医学博士授与に値するものと判断できる。

論文審査委員 主査 大平 哲也

副査 後藤 あや

副査 高橋 敦史