

氏名（本籍）	平安座 依子（大阪府）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 7062 号		
学位授与年月	平成 26 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 44 条第 2 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study (HbA1c 5.7-6.4%と空腹時血糖値異常による Pre-diabetes スクリーニング判定とその後の糖尿病発症リスク)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	山縣 邦弘
副査	筑波大学准教授	博士（学術）	高橋 秀人
副査	筑波大学准教授	医学博士	鴨田 知博
副査	筑波大学准教授	博士（体育科学）	中田 由夫

### 論文の内容の要旨

#### （目的）

世界的に増加し続けている 2 型糖尿病の発症高リスク者を効率的に見出し、早期介入によりその発症を予防することは、糖尿病対策の重要な課題である。米国糖尿病学会のガイドラインにおいて、血糖値が正常より高いものの、まだ糖尿病域に達しない状態を、Pre-diabetes（糖尿病前状態、糖尿病前症）と定義している。具体的には、「空腹時血糖が 100- 125 mg/dL、または経口ブドウ糖負荷試験 2 時間後血糖値が 140- 199 mg/dL」と定義され、2010 年に、「ヘモグロビン A1c (HbA1c) 5.7- 6.4% (NGSP)」による判定が、Pre-diabetes 診断基準に追加導入された。本研究では、従来の Pre-diabetes の診断基準である空腹時血糖値異常（100- 125 mg/dL）に、新たに HbA1c 5.7- 6.4%による Pre-diabetes スクリーニングを加えることにより、その後の糖尿病発症予測能にどのような影響を与えるのかを疫学的に検討をした。

#### （対象と方法）

虎の門病院健康管理センターの人間ドック受診者で、観察開始時に糖尿病のない 6241 名を対象

とした。Pre-diabetes を (a 群) 空腹時血糖 <100 mg/dL (5.6 mmol/L) かつ HbA1c <5.7%、(b 群) 空腹時血糖 100- 125 mg/dL (5.6- 6.9 mmol/L) かつ HbA1c <5.7%、(c 群) 空腹時血糖 <100 mg/dL かつ HbA1c 5.7- 6.4%、(d 群) 空腹時血糖 100- 125 mg/dL かつ HbA1c 5.7- 6.4%、の 4 群に区分し、スクリーニング実施後 4- 5 年間までの 2 型糖尿病発症 (空腹時血糖値 126 mg/dL 以上 (7.0 mmol/L)、HbA1c 6.5%以上、または問診による糖尿病既往歴あり) を評価した。

(結果)

HbA1c 5.7- 6.4%と空腹時血糖 100- 125 mg/dL のいずれかによって Pre-diabetes と診断された患者全体 (2092 名) のうち、60.7%が b 群で、HbA1c のみで Pre-diabetes のスクリーニングを実施した場合、多くの高リスク者を見逃す可能性を確認した。その後の糖尿病発症率を検討した結果、b 群の糖尿病発症率は 9% (n=1270, 108 incident cases)、c 群の発症率は 7% (n=412; 30 incident cases) であり、2 群間の発症率は有意差無かった。一方、空腹時血糖と HbA1c の両方で Pre-diabetes と判定された者 (d 群) では、糖尿病発症率が 38%と著明に上昇した。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、健常者 (a 群) と比較して、b 群と c 群の糖尿病発症ハザード比は、それぞれ 6.16 (95% 信頼区間 4.33- 8.77)、6.00 (3.76- 9.56) と同程度の高値を示した。d 群では a 群よりも 31.9 (22.6- 45.0) 倍、糖尿病発症リスクが高かった。

(考察)

本研究では、空腹時血糖値異常と HbA1c 5.7- 6.4%の新たな基準を併用する臨床的意義について、米国糖尿病学会による 2010 年改定診断・判定基準を用いて、多数の日本人を対象に検討した。その結果、これまでの空腹時血糖 100- 125 mg/dL によるスクリーニングに HbA1c 5.7- 6.4%を追加導入した場合、両基準の一致率は低く、HbA1c 5.7- 6.4%基準のみで新たに Pre-diabetes と判定される人数は血糖単独の 1/3 程度であった。しかし、新たに HbA1c 5.7- 6.4%で Pre-diabetes と判定された者は、従来空腹時血糖値のみで判定された者と同程度、糖尿病を発症した。つまり、米国糖尿病学会により提唱された HbA1c 5.7- 6.4%をスクリーニングに導入することで、それまで見逃されていた空腹時血糖 100- 125 mg/dL と同等の糖尿病発症リスクを有する高リスク者の発見につながる事が明らかとなった。同時に、両判定が一致した Pre-diabetes 患者は、将来糖尿病になる可能性がさらに約 5 倍高く、これらの人々を優先的に生活習慣改善などの介入対象とすることで糖尿病の発症を未然に防ぐ可能性が示唆された。しかしながら本研究では食事摂取量のデータがないことや、対象者間の生活習慣の違いを完全には調整できていない。今後、どのような生活習慣が、正常血糖から糖尿病への急激な耐糖能低下に影響するのかという点や、また Pre-diabetes 判定の両方が一致した者でも、特にどの因子を改善することが糖尿病予防に寄与し得るかについて詳細に検討する必要がある。

## 審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、米国糖尿病学会で提唱された新基準による異なる 2 つの血糖指標を組み合わせることにより、将来糖尿病を発症する可能性が高い人を効率的に発見するスクリーニング法の妥当性を示した。将来的には本研究の結果を介入研究などで検証することで、さらに臨調的デビデンスを得る必要があるが、本研究における見解は、日本人糖尿病患者の病態理解や診断基準改定の際にも貢献

## 審査様式 2 - 1

すると期待される。

平成 25 年 12 月 25 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。