

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 金子 正儀
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1029 号
学位授与の日付 令和3年9月21日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Rates and risk factors for amputation in people with diabetes in Japan: a historical cohort study using a nationwide claims database.
(日本の糖尿病患者における下肢切断の割合と危険因子：全国データベースを用いたコホート研究)

論文審査委員 主査 教授 松田 健
副査 教授 猪又 孝元
副査 特任教授 加藤 公則

博士論文の要旨

【背景と目的】アジアでは2型糖尿病の罹患率が上昇しており、欧米諸国に比べて比較的若い年齢で発症し、Body Mass Index が低いことが特徴となっている。下肢切断を含む糖尿病関連の合併症は、糖尿病患者の死亡率を高める原因となっており、経済的にも大きな影響を及ぼしている。下肢切断は、患者の生活の質を著しく低下させるだけでなく、心血管イベントや死亡のリスクを高める。

アジア系民族の糖尿病患者における下肢切断の発生率は、1,000 人年あたり 0.34 (95%信頼区間 (CI)、0.11-1.07) 例と推定されるのに対し、白人では1.42 (1.26-1.59) 例という報告がある。しかし、東アジアでは糖尿病の発症年齢が低いため、日本人糖尿病患者を対象にこの問題を検討する研究が必要である。

長期間に渡って HbA1c の高値が持続することは、細小血管および大血管の両方の合併症のリスク増加と関連する。一方、糖尿病の足潰瘍患者における下肢切断の危険因子を評価した最近のメタ解析では、HbA1c 値は切断の発生率に影響しないという報告がある。このメタアナリシスに含まれる研究は、集中的な糖尿病治療を受けた足潰瘍患者のみを対象としており、下肢切断に対する HbA1c の影響が過小評価されている可能性が示唆されている。

また、年齢は糖尿病患者における動脈硬化および大血管合併症の独立した危険因子として確立されている。しかし、あるメタアナリシスでは、年齢は糖尿病の潰瘍患者の切断には関係しないということが示されている。ほとんどの研究では、対象患者の平均年齢は 60 歳以上と比較的高齢な患者が対象となっている。したがって、若年成人から 72 歳までの日本人糖尿病患者において、年齢が下肢切断に与える影響は明らかではない。そこで我々はこの年齢層での日本人糖尿病患者における下肢切断率と下肢切断の危険因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】2008 年から 2016 年に蓄積されたレセプトデータを分析し、18~72 歳の糖尿病患者 17,288 人 (平均年齢 50.2 歳、HbA1c 7.2%) を対象とした。ICD コード、診療内容から下肢切断を判定した。Cox 比例ハザード分析により、下肢切断に関連する因子を検討した。

【結果】観察期間の中央値は5.3年、最長値は8.4年であった。研究期間中、16人が下肢切断を発症し、切断の発生率は1,000人年あたり0.17人であった。切断を経験した人は、切断を経験していない人よりも有意に高齢であった。HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧、および喫煙率は、下肢切断群の方が高かったが、統計的な有意差は認められなかった。Cox 比例ハザード分析では、年齢（ハザード比[HR]1.09 [1.02-1.16]、 $p < 0.01$ ）と HbA1c（HR 1.46 [1.17-1.81]、 $p < 0.01$ ）、拡張期血圧(5mmHg increase)が独立して切断と関連していた。60歳未満で HbA1c < 8.0%の人と比較すると、60歳以上で HbA1c < 8.0%の人の HR は 3.77 (1.09-13.04)、60歳未満で HbA1c \geq 8.0%の人の HR は 3.96 (0.93-16.78)、60歳以上で HbA1c \geq 8.0%の人の HR は 27.81 (6.54-118.23) であった。

【考察】日本で行われた先行研究（福岡データベース）では、糖尿病患者における下肢切断の発生率は、0.47/1000人年であるという報告がある。この研究では、平均年齢が65歳であり、我々の研究よりも対象年齢が高かった。我々の研究では、切断率は0.17/1000人年であり、先行研究と比較して下肢切断率は低かった。この相違は対象年齢の相違と、糖尿病専門施設での研究とレセプトデータが対象の研究という点にあると思われる。レセプトデータを対象とした本研究では60歳以上で HbA1c が 8.0%以上の患者は、60歳未満で HbA1c が 8.0%未満の患者に比べて、切断のリスクが劇的に高かった。しかし、下肢切断のイベント数が少なく、年齢を層別化したリスクの解析ができなかったため、今後解析対象の人数を拡大し検証する必要がある。

本研究の強みは全体の解析対象人数が多く、健康診断、医療行為、保険請求データベースのデータを用いて、糖尿病診断と下肢切断を正確に捕捉できていることである。しかし、いくつかの研究の限界がある。まず、下肢切断のイベント数が少なかったこと、糖尿病性足潰瘍の情報がなかったことが挙げられる。日本の臨床現場では、糖尿病性足潰瘍の ICD-10 コードは一般的に使用されていないため、レセプト請求データから糖尿病性足潰瘍の患者を正確に特定することはできなかった。また、単回と複数回の下肢切断を区別できないことが挙げられる。これに関してはベースライン以前に少なくとも1年間の切断のない期間があった患者を対象とした。また、喫煙状況の詳細なデータがなく、非喫煙者と過去の喫煙者を区別することができなかったため、喫煙が切断に与える影響については、慎重に解釈する必要がある。

【結論】年齢と HbA1c は糖尿病患者の切断と関連しており、60歳以上で HbA1c \geq 8.0%の人では切断の割合が有意に高かった。

審査結果の要旨

下肢切断により、糖尿病患者の QOL は大きく低下し、それにかかる医療費の増大も問題になっている。糖尿病患者の下肢切断率は健常者と比較し 15~40 倍と高い。既知のリスク因子として末梢動脈疾患、神経障害、足潰瘍・切断既往、視力障害、腎障害、血糖コントロール不良、高齢、男性は足切断のリスク因子がある。しかし、我が国の糖尿病患者の下肢切断の頻度、及びリスク因子を検討した研究は乏しい。そこで、糖尿病患者における下肢切断のリスク因子、HbA1c と年齢の組み合わせが下肢切断に及ぼす影響を検討した。

申請者らはレセプトデータを分析し、18~72歳の糖尿病患者 17,288人（平均年齢 50.2歳、HbA1c 7.2%）を対象とした。ICD コード、診療内容から下肢切断を判定した。Cox 比例ハザード分析により、下肢切断に関連する因子を検討した。

観察期間中、16人が下肢切断を発症し、切断の発生率は1,000人年あたり0.17人であった。Cox 比例ハザード分析では、年齢（ハザード比[HR]1.09 [1.02-1.16]、 $p < 0.01$ ）と HbA1c（HR 1.46 [1.17-1.81]、 $p < 0.01$ ）、拡張期血圧(5mmHg increase)が独立して切断と関連していた。60歳未満で HbA1c < 8.0%の人と比較すると、60歳以上で HbA1c \geq 8.0%の人の HR は 27.81 (6.54-118.23) と高値であった。

本研究ではレセプトデータおよび健診データを用い大規模な集団で、日本人糖尿病患者で下肢切断のリスク因子を明らかにした点で新規性があり、博士論文として十分価値を認めるものである。