

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 大江 桃子  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 1129 号  
学位授与の日付 令和5年3月23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 Impact of prior cerebrovascular disease and glucose status on incident cerebrovascular disease in Japanese.  
(脳血管疾患の既往および耐糖能とその組み合わせがその後の脳血管疾患発症に与える影響)  
論文審査委員 主査 教授 中村 和利  
副査 特任教授 菖蒲川 由郷  
副査 講師 石原 智彦

### 博士論文の要旨

#### 背景と目的

脳血管疾患は、生命予後だけでなく健康寿命やQOL (生活の質)、社会経済的にも影響を及ぼす。糖尿病およびその前段階である前糖尿病、そして脳血管疾患の既往は、いずれもその後の脳血管疾患発症リスクを上昇させることが知られているが、耐糖能および脳血管疾患の既往の有無が、その後の脳血管疾患発症にどの程度の影響を及ぼすかを同一集団で縦断的に検討した大規模研究はなかった。

そこで申請者らは、リアルワールドデータを用い、日本人男性における脳血管疾患の既往と耐糖能がその後の脳血管疾患発症に与える影響を検討した。

#### 方法

健康診断とレセプトの連結データベースで3年以上追跡可能な18-72歳の男性363,627人を解析対象とした。耐糖能は、空腹時血糖値、HbA1c値、糖尿病治療薬の情報を用いて、正常耐糖能、前糖尿病、糖尿病の3つに分類し、ICD-10コード、診療行為及び質問紙から、脳血管疾患 (虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、非外傷性頭蓋内出血) の既往と発症を判定した。耐糖能と脳血管疾患の既往およびその組み合わせによる脳血管疾患発症への影響を、多変量Cox回帰モデルで検討した。さらに耐糖能と脳血管疾患の既往を組み合わせたサブグループ6群において、脳血管疾患発症への古典的リスク因子 (年齢、喫煙、BMI、血圧、血清脂質、HbA1c) の影響を検討した。

#### 結果

観察期間中央値5.6年間に於ける脳血管疾患の発症率は、脳血管疾患の既往のない正常耐糖能、前糖尿病、糖尿病の各群でそれぞれ0.88、1.46、3.11 (/1000人年)、脳血管疾患の既往のある各群ではそれぞれ12.69、16.43、21.44 (/1000人年)であった。脳血管疾患の既往のない群と比較して、脳血管疾患の既往のある群では、脳血管疾患発症リスクが正常耐糖能、前糖尿病、糖尿病でそれぞれ8.77倍 (95%信頼区間: 6.96-11.05)、7.40倍 (5.97-9.17)、5.73倍 (4.52-7.24)増加した。脳血管疾患の既往の有無によらず、正常耐糖能と比

較した前糖尿病における脳血管疾患発症リスクの上昇はなかった。正常耐糖能に対する糖尿病の脳血管疾患発症のハザード比は、脳血管疾患の既往の無い群では 1.50 (1.34-1.68) であったが、脳血管疾患の既往を有する群では 1.32 (0.94-1.84) と差がなかった。脳血管疾患の既往の無い正常耐糖能群と比較し、脳血管疾患の既往を有する前糖尿や糖尿病の脳血管疾患発症リスクはいずれも 8-9 倍と同程度であり、糖尿病と脳血管疾患の既往には相加的なリスク上昇はなかった。脳血管疾患の既往が無い群では、正常耐糖能、前糖尿病、糖尿病のいずれにおいても、年齢、喫煙、収縮期血圧、HDL コレステロールが脳血管疾患発症のリスク因子であり、糖尿病では HbA1c も有意な因子であった。脳血管疾患の既往を有する群では、正常耐糖能では検討した中に臨床指標において有意なものはなく、前糖尿病では年齢と収縮期血圧、糖尿病では収縮期血圧のみが、脳血管疾患発症の独立したリスク因子であった。

#### 考察と結論

本研究は、脳血管疾患の既往と耐糖能が脳血管疾患発症に及ぼす影響を大規模な単一のコホートで検討した初めての報告である。脳血管疾患の発症において、耐糖能によらず脳血管疾患の既往が強力なリスク因子であったこと、脳血管疾患の既往があると糖尿病によるリスクの増加が認められなくなったこと、前糖尿病ではリスクの増加が認められなかったことから、脳血管疾患発症に対する耐糖能の影響は脳血管疾患の既往の影響と比較すると非常に小さいと考えられる。

また、HbA1c は脳血管疾患の既往のない糖尿病群においては、脳血管疾患発症のリスク因子であったが、脳血管疾患の既往のある糖尿病群においてはリスク因子とならなかった。一方で、脳血管疾患の既往のある正常耐糖能以外のいずれの群においても収縮期血圧は脳血管疾患発症リスクと関連していたことから、脳血管疾患の再発においては血糖値よりも血圧が大きく影響すると考えられる。心血管疾患の予防における至適な収縮期血圧は 130 mmHg 未満とするメタ解析の報告がある中で、今回の検討においては、脳血管疾患の既往を有する正常耐糖能、前糖尿病、糖尿病の各群のベースラインの収縮期血圧の平均値はそれぞれ  $123.1 \pm 14.0$  mmHg、 $127.1 \pm 15.0$  mmHg、 $131.1 \pm 15.8$  mmHg であった。前糖尿病や糖尿病では血圧の管理が不十分であった可能性がある。糖尿病における血糖、血圧、脂質を含めた包括的なリスク管理の意義はいくつかの大規模臨床試験で示されており、その重要性が改めて示された結果であると考えられる。

#### 審査結果の要旨

脳血管疾患 (CVD) の発症において、CVD の既往と耐糖能が CVD 発症にどの程度の影響を及ぼすかを検討した大規模な研究は少ない。本研究は、耐糖能による CVD 発症リスクを解明し、それに応じた治療戦略を明確にするため、CVD の既往、耐糖能およびその組み合わせが CVD 発症に与える影響を検討した。対象はレセプトと健診の連結データベースで 3 年以上追跡可能な 18-72 歳の男性約 30 万人であった。耐糖能 (正常 NGT、前糖尿病 preDM、糖尿病 DM) と CVD 既往の有無で 6 群に分け、CVD 発症のハザード比を多変量 Cox 回帰分析で検討した。CVD の既往があると、CVD 発症リスクは耐糖能によらず 6-8 倍上昇した。CVD の既往によらず preDM による CVD 発症リスクの上昇は認められず、CVD の既往のない場合のみ、DM による CVD 発症リスクの上昇が認められた。CVD の既往と DM によるリスクの上昇は相加的ではなかった。CVD の既往の無い NGT 以外の群では、収縮期血圧が CVD 発症のリスク因子であった。CVD の既往と耐糖能による CVD 発症への影響を検討し、それぞれのリスクを日本のリアルワールドにおいて明確にした点に新規性があり、博士論文として価値を認める。