

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 山本 正彦  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 894 号  
学位授与の日付 令和元年 9 月 20 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 Pulse Pressure is a Stronger Predictor Than Systolic Blood Pressure for Severe Eye Diseases in Diabetes Mellitus  
(糖尿病に起因する重症眼疾患の発症予測において、脈圧が収縮期血圧よりも優れていることが明らかとなった)  
論文審査委員 主査 教授 福地 健郎  
副査 教授 赤澤 宏平  
副査 准教授 菖蒲川 由郷

### 博士論文の要旨

#### [背景と目的]

糖尿病患者にとって、処置を要する重症糖尿病網膜症は失明の原因となるだけではなく、QOL の低下の面からも非常に重要な問題である。これまで、網膜症以外の糖尿病合併症では、脈圧が収縮期血圧よりも強力なリスク因子であることが示されている一方で、糖尿病網膜症に関しては詳しく比較検討されていなかった。そこで、特定検診データと診療報酬請求データを統合したビッグデータを用いて、糖尿病に起因する処置を要する重症な眼疾患(treatment-required diabetic eye diseases, 以下 TRDED)の発症評価に適した血圧指標を探索するため、各血圧指標の発症予測能を、血糖指標を含めて、長期間・縦断的に検討した。さらに、TRDED の発症に関する HbA1c、脈圧、収縮期血圧の閾値の有無についても検討した。

#### [方法と結果]

対象者は 19-72 歳でレセプトデータベースに登録された 36,094 人のうち、調査開始後 1 か月以内のイベント、血液検査などの健診データ欠損者を除外した 12,242 人とした。診療情報明細書データ及び健診結果から糖尿病患者を特定し、ICD-10 コードと診療処置コードを使用し TRDED (重症糖尿病網膜症と重症糖尿病黄斑浮腫)の有無を判定した。既存の糖尿病網膜症の危険因子を調整した多変量解析で HbA1c をはじめとした各臨床指標の TRDED 発症における影響を Cox 比例ハザードモデルで解析した。対象者の基本属性は男性 10,158 人、女性 2,084 人、平均年齢 48 歳、平均 HbA1c 6.9%、平均血圧 131/80mmHg であった。観察期間の平均値は 4.8 年、観察期間中に 165 人(1.3%、1000 人年あたり 2.8)が TRDED を発症した。Cox 比例ハザードモデルでは、年齢、HbA1c、脈圧、収縮期血圧が有意な発症リスク因子であった。1SD 毎の TRDED 発症ハザード比は、脈圧、収縮期血圧でそれぞれ、1.39(1.21-1.60)、1.22(1.05-1.41)であった。また、3 分位に分けた際、低値群に対する高値群の TRDED 発症ハザード比は、脈圧、収縮期血圧でそれぞれ、1.72(1.17-2.51)、1.43(0.97-2.11)であり、脈圧が収縮期血圧よりも大きかった。一方、HbA1c 3 分位について、低値群(HbA1c 6.4%以下)に対する高値群(HbA1c 7.0%以上)の TRDED 発症ハザード比は 7.97(4.36-14.57)と、脈圧や

収縮期血圧よりも大きかった。これをより詳細に比較検討するため、HbA1c 値によって 6 グループに分けて解析したところ、HbA1c6.5%以下に対して、HbA1c7.1-7.5%、7.6-8.0%、8.1-8.5%、8.6%以上の TRDED 発症ハザード比はそれぞれ、3.60(1.89-6.85)、3.50(1.64-7.47)、5.91(2.87-12.17)、14.10(8.07-24.60)に達した。さらに、ROCAUC 解析の結果、脈圧(ROCAUC [95% CI], 0.58 [0.54-0.63])が、HbA1c (0.80[0.77-0.84]) に次ぐ、収縮期血圧(0.54[0.50-0.59])よりも鋭敏な予測指標である可能性が示された。スプライン解析による、これら 3 指標と発症リスクとの関係は、観察範囲で連続的かつ直線的であり、目標値となる閾値は見出せなかった。

#### [考察]

本研究によって得られた重要な知見は、12,422 例と大規模な集団を対象とし、長期間縦断的に追跡し、糖尿病に起因する重症網膜症と重症黄斑浮腫の発症を予測する因子として、脈圧が、HbA1c に次いで、収縮期血圧よりも優れていることを初めて明らかにした点である。これは、脈圧上昇が収縮期血圧上昇に加えて、拡張期血圧低下の効果を加味した影響や、動脈硬化の影響と推測された。この結果は、眼科・内科の両現場において糖尿病網膜症の実臨床に大きく貢献するものと考えられる。重症眼疾患の発生を抑制するため、脈圧管理にも留意する必要性が示唆された。

#### 審査結果の要旨

糖尿病患者にとって、眼科処置を要するほど視力低下のリスクが高い重症糖尿病性眼疾患(treatment-required diabetic eye diseases,以下 TRDED)は失明の原因となるだけでなく、QOL 低下の面からも非常に重要な問題である。

網膜症以外の糖尿病合併症では、脈圧が収縮期血圧よりも強力なリスク因子であることが示されている一方で、網膜症に関しては詳しく比較検討されていなかった。

そこで申請者らは、診療報酬明細書情報及び検診情報を統合したビッグデータを用いて、失明のリスクが高い重症糖尿病性眼疾患の発症評価に適した血圧指標を探索するため、各血圧指標の発症予測能を長期間・縦断的に検討した。

その結果、脈圧が、HbA1c (AUCROC [95% CI], 0.80[0.77-0.84]) に次ぐ、収縮期血圧よりも鋭敏な予測指標である(0.58 [0.54-0.63]vs. 0.54[0.50-0.59])可能性が示された。スプライン解析による、これら 3 指標と発症リスクとの関係は、観察範囲で連続的かつ直線的であり、目標値となる閾値は見出せなかった。これは、脈圧上昇が収縮期血圧上昇に加えて、拡張期血圧低下の効果を加味した影響や、動脈硬化の影響と推測された。重症眼疾患を抑制するため、脈圧管理にも留意する必要性が示唆された。

本研究によって得られた重要な知見は、糖尿病に起因する重症網膜症と重症黄斑浮腫の発症を予測する因子として、収縮期血圧よりも脈圧が優れていることを明らかにした点である。

この結果は眼科・内科の両現場において糖尿病網膜症の実臨床に大きく貢献するものと考えられる。12,422 例と大規模な集団を対象とした縦断研究として、初めて証明した点に 博士論文としての価値を認める。