

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 北澤 勝  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 948 号  
学位授与の日付 令和2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 Risk of coronary artery disease according to glucose abnormality status and prior coronary artery disease in Japanese men  
(日本人男性における耐糖能障害と心血管疾患の既往がその後の心血管疾患発症へ与えるの影響の検討)

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 特任准教授 伊藤 正洋

### 博士論文の要旨

#### 背景と目的

冠動脈疾患 (CAD) は、糖尿病患者の QOL を低下させ、死亡率を高める。CAD の既往及び境界型糖尿病、糖尿病を含む耐糖能障害はその後 CAD 発症のリスク因子である。しかし、CAD の既往の有無と正常耐糖能、境界型糖尿病、糖尿病で層別化した 6 群でそれぞれの CAD 発症リスクを検討した報告はない。

#### 方法

日本全国の約 90 の健康保険組合から収集されたレセプトデータに登録され 3 年以上追跡可能な男性 138, 162 名を対象とした。

耐糖能障害の程度は特定健診結果とレセプトデータから判定し、糖尿病は HbA1c6.5%以上または空腹時血糖 126mg/dl 以上または糖尿病治療薬あり、境界型糖尿病は HbA1c5.7-6.4%または空腹時血糖 100-125mg/dl かつ糖尿病治療薬なし、正常耐糖能は HbA1c5.6%未満かつ空腹時血糖 99mg/dl 未満かつ糖尿病治療薬なしと定義した。CAD イベントの定義は ICD-10 コードと診療行為から判定し、病名または、診療行為での心血管カテーテル治療または心臓バイパス術とした。

各耐糖能と CAD の既往の有無の 6 群において、既存のリスク因子 (年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、LDL-C、HDL-C、喫煙) の管理状況及びその後の CAD 発症のリスクを、既存のリスク因子で調整した Cox 比例ハザードモデルで検討した。有意確率は  $P < 0.05$  とし、統計ソフトは IBM SPSS Ver 19.0 を使用した。

#### 結果

78, 230, 45, 610, 14, 322 人がそれぞれ正常耐糖能、境界型糖尿病、糖尿病で、それぞれ 963, 868, 709 人に CAD の既往を認めた。追跡期間 5.0 年間にそれぞれ 234, 291, 348 件のその後の CAD の発症を認めた。千人年あたりの発症率は CAD の既往の無い群でそれぞれ 0.53, 1.14, 3.93、CAD の既往のある群で 7.00, 8.93, 24.47 であった。

CAD の既往の無い群の既存のリスク因子の管理状況は、その後の CAD を発症した群で不良であったが、CAD の既往のある境界型糖尿病及び糖尿病群ではその後の CAD の発症の有無による差は縮小し、各リスク因子によるその後の CAD のリスク上昇は見られなかった。

境界型糖尿病及び糖尿病は CAD の既往によらず、その後 CAD のリスクをそれぞれ 1.2 倍、2 倍増加させた。境界型糖尿病の影響は CAD の既往のある群でより小さかった。

CAD の既往のある群では、その後の CAD のリスクが約 5~8 倍上昇し、CAD の既往のある糖尿病は CAD 発症のリスクが相加的に 15.74 倍上昇した。しかし、CAD の既往のある境界型糖尿病でのリスク上昇は 7.20 倍であり、CAD の既往のある正常耐糖能と差は無かった。CAD の既往のある正常耐糖能は CAD の既往の無い糖尿病よりもその後の CAD リスクが約 3 倍高かった。

#### 考察

本研究は耐糖能異常、CAD の既往、およびそれらの組み合わせがその後 CAD 発症に与える影響を同一のコホートで評価した初めての研究である。CAD の既往および糖尿病は、それぞれ約 5~8 倍および約 2 倍のその後の CAD リスクを上昇させるが、境界型糖尿病界の影響は小さかった。CAD の既往と糖尿病の組み合わせは、その後の CAD のリスクを 15 倍増加させた。

境界型糖尿病での CAD 発症リスクは他のリスク因子によって異なるとされている。本研究では、CAD の既往のある境界型糖尿病では既存のリスク因子の管理が良好であり、境界型糖尿病群でのリスクの上昇が小さかった。

糖尿病は CAD の既往と同程度のその後の CAD 発症のリスクとされてきたが、近年の糖尿病患者でのリスク管理の改善により、糖尿病患者での CAD リスクが低下していると報告されている。既存の報告は糖尿病との比較対象が境界型糖尿病と正常耐糖能を含む非糖尿病群であり、糖尿病のリスクが過小評価されていた。本研究で境界型糖尿病の影響を除き正確に糖尿病のリスクを評価し、CAD の既往のリスク上昇が約 3 倍大きいことが明らかとなった。

CAD の既往のある群では、糖尿病では相加的に 15 倍に上昇した。東アジア人の CAD 発症リスクは欧米人よりも低いと報告されているが、CAD の既往や糖尿病などのリスクの集積した状態では欧米人並みのリスクまで上昇することが明らかとなり、既存のリスク因子以外の残余リスクへの関与の重要性が示唆された。

#### 結論

既存のリスクの管理状況とその後 CAD 発症の影響は各群で異なっていた。境界型糖尿病のその後 CAD への影響は、既存のリスク要因が適切に管理されており小さかった。しかし CAD の既往のある群、特に糖尿病群では既存のリスク因子の管理下でもその後 CAD のリスクは高く、既存のリスク因子の管理以外の対策などの個別の治療の重要性が示唆された。

#### 審査結果の要旨

冠動脈疾患 (CAD) の既往及び境界型糖尿病、糖尿病を含む耐糖能障害はその後 CAD 発症のリスク因子である。しかし、CAD の既往の有無 (CAD+, CAD-) と正常耐糖能、境界型糖尿病、糖尿病で層別化した 6 群でそれぞれの CAD 発症リスクを検討した報告はない。

レセプトデータに登録され 3 年以上追跡可能な男性 138,162 名を対象とした。特定健診結果とレセプトデータから耐糖能障害と CAD の既往を定義し、各群のリスクを Cox 比例ハザードモデルで検討した。

CAD-群の既存のリスク因子の管理状況は、その後 CAD を発症した群で不良であったが、CAD+の境界型糖尿病及び糖尿病群ではその後 CAD 発症の有無による差は縮小し、各リスク因子によるその後 CAD 発症のリスク上昇は見られなかった。境界型糖尿病及び糖尿病は CAD の既往によらず、その後 CAD 発症の

スクをそれぞれ1.2倍、2倍増加させた。

CAD+群では、その後のCAD発症のリスクが約5~8倍上昇し、CAD+の糖尿病はCAD発症のリスクが相加的に15.74倍上昇した。しかし、CAD+の境界型糖尿病と正常耐糖能とに差は無かった。CAD+の正常耐糖能はCAD-の糖尿病よりもその後のCADリスクが約3倍高かった。

耐糖能障害とCADの既往の基づく各群において、既存のリスクの管理状況とその後のCAD発症の影響が異なっていることを検討した点は新規性があり、博士論文として十分価値を認めるものである。