

福岡県糖尿病患者データベース研究

中村, 宇大
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 (第二内科)

藤井, 裕樹
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 (第二内科)

北園, 孝成
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 (第二内科)

<https://doi.org/10.15017/2197537>

出版情報 : 福岡醫學雜誌. 109 (3), pp.57-64, 2018-09-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :

総 説

福岡県糖尿病患者データベース研究

九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学 (第二内科)

中村 宇大, 藤井 裕樹, 北園 孝成

はじめに

糖尿病患者の増加は、世界的に深刻な社会問題となっており、糖尿病の発症予防だけでなく、糖尿病合併症の発症・進展予防への対策が急務とされている。近年は新たな作用機序を有する糖尿病治療薬が開発されているが、いまだ多くの薬剤を以ってしても糖尿病患者の血糖管理は薬物療法のみでは困難であり、良好な血糖コントロールを保つためには食事療法や運動療法といった患者自身の生活習慣の是正が不可欠である。そのため主治医は患者がどのような生活を送り、彼らの生活習慣がどのように糖尿病に影響しているのかを正しく把握しておく必要がある。この生活習慣には人種や民族による違いがあり、例えば睡眠をひとつ例に挙げても、日本人は欧米人と比べて睡眠時間が少ないといった特徴がある。このため、我が国の糖尿病患者を正しく理解するには日本人を対象とした研究から得られる知見が必要であるが、我が国では糖尿病患者の生活習慣が合併症の危険因子に及ぼす影響について調査した大規模な研究はまだ少ない。当教室では、1961年から続く久山町研究という我が国を代表する疫学研究を行っているが、そのノウハウを生かした多数の疾患コホート研究を有している。本総説では我々が行っている糖尿病患者を対象としたコホート研究を紹介するとともに、最新の研究成果の一部を紹介する。

1. 福岡県糖尿病患者データベース研究 (Fukuoka Diabetes Registry : FDR) の概要


本研究は、糖尿病患者の実態を把握し、糖尿病治療の質を向上させることを目的とした前向きゲノムコホート研究である (<http://www.diabetes.med.kyushu-u.ac.jp/fdr/>)。福岡県内にある九州大学第二内科関連の日本糖尿病学会認定教育病院7施設と糖尿病専門医の診療所9施設を併せた計16施設で2008年4月より2年半の年月をかけて5,131人の定期通院中の糖尿病患者からゲノム情報を含む血液や尿を採取し、登録した。FDRは久山町研究をモデルとしており、平成19年度の住民健診と同じ食事や生活習慣に関する調査項目を含み、患者コホート(FDR)と正常耐糖能者を含む地域住民コホート(久山町研究)との比較を可能としている(図1)。またゲノム情報を解析することにより、糖尿病合併症に及ぼす環境因子と遺伝因子の交絡の影響を明らかにし、糖尿病治療の最適化を実現することを目的としている。

毎年、合併症発症の有無や検査値、処方内容を調査し、死亡者については退院時サマリを入手し、確認するなどして正確な死因をつきとめるよう情報収集を行っている。追跡調査には福岡県外を含めて600以上の医療機関に協力を得て、2016年までの5年間の追跡率は97% (生存確認に関しては99.5%)と類をみない高精度の調査を行っている。

これまでに睡眠¹⁾、食物繊維²⁾、食べる速さ³⁾、余暇身体活動量⁴⁾、うつ症状⁵⁾、喫煙⁶⁾などの生活習慣が2型糖尿病患者の肥満や血糖コントロール、心血管リスク因子にどのように関連しているかを横断的に調査した。睡眠に関していえば、睡眠の長さは肥満や血糖コントロール(HbA1c)と関連があり、短時間睡眠(5時間未満)や長時間睡眠(9時間以上)の者では7時間睡眠の者に比べて血糖コントロールが有意に

福岡県糖尿病患者データベース研究 Fukuoka Diabetes Registry (FDR)

対象: 外来糖尿病患者5131人 (20歳以上)
 登録期間: 2008年4月 - 2010年10月
 除外基準: 1. 薬剤性糖尿病、ステロイド治療中の患者
 2. 腎代替療法中の患者
 3. 進行癌等の重篤な疾患を合併する患者
 4. 外来定期通院が不可能な患者



病院(日本糖尿病学会認定研修施設)

1. 九州大学病院
2. 福岡赤十字病院
3. 聖マリア病院
4. 九州中央病院
5. 福岡東医療センター
6. 白十字病院
7. 製鉄記念八幡病院

診療所(日本糖尿病学会認定専門医)

1. 菊池内科医院
2. 南昌江内科クリニック
3. 和田美也内科クリニック
4. よしなり内科クリニック
5. 大島眼科病院
6. 鈴木内科医院
7. 福津内科クリニック
8. 中村内科医院
9. 横溝内科クリニック

図1 福岡県糖尿病患者データベース研究 (Fukuoka Diabetes Registry)

悪化していた¹⁾。また食物繊維摂取量は肥満や血糖コントロールと負の関連を認め、アルブミン尿の減少と関連を認めた²⁾。そして、現在は死亡を含む各種イベントとの関連について前向きな検討⁷⁾を行っている。

2. 骨折と糖尿病

平成28年国民生活基礎調査の概況(厚生労働省)によれば、介護が必要となった主な原因は要介護者では、「認知症」が最も多く、次いで「脳血管疾患(脳卒中)」,「高齢による衰弱」であるが、要介護4,5の者に限れば、「骨折・転倒」が「認知症」,「脳血管疾患(脳卒中)」に次いで多い。骨折は高齢者のADLやQOLを大きく損なうことから、骨折のリスクを推測し、骨折を予防することは超高齢社会の我が国において重要な課題である。

骨折発症後の予後は特に大腿骨近位部骨折や椎体骨折といった脆弱性骨折で悪く、2型糖尿病患者は非糖尿病患者に比べて大腿骨頸部骨折リスクが1.7倍高いと報告されている⁸⁾。骨折リスクを予測するための検査指標として一般に骨密度やWHO骨折リスク評価ツール(FRAX: fracture risk assessment tool)が用いられるが、糖尿病患者では骨密度が高いわりに骨折リスクが高く、FRAXは非糖尿病患者に比べて骨折リスクが過小評価される⁹⁾。ロッテルダム研究では悪い血糖コントロールが2型糖尿病患者の骨折リスクに関連することが報告されている¹⁰⁾が、我々は血清アディポネクチンが2型糖尿病患者の骨折リスクの予測因子となることをこれまでに報告している¹¹⁾。登録時の血清アディポネクチンが高値であるほど全骨折および脆弱性骨折の発症は増加し(図2)、20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高アディポネクチン血症の脆弱性骨折のハザード比は閉経後女性では1.72(1.19, 2.50)、男性では2.19(1.23, 3.90)と有意であった。

3. 体重減少と脆弱性骨折

糖尿病の治療において、体重はHbA1cと並ぶ重要な指標であり、肥満患者では血糖コントロールと併せて減量するように指導される。また自然経過として、インスリン分泌能の減少に伴い、糖尿病患者は発症後に体重が減る傾向にある。我が国でも近年の糖尿病患者の肥満化(JDDM. Available from : <http://jd>

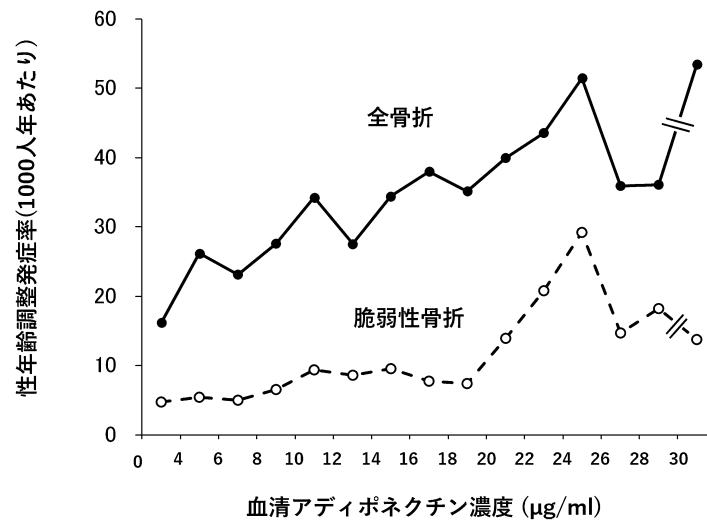


図2 血清アディポネクチン濃度と骨折発症率の関係

登録時の血清アディポネクチンが高値であるほど全骨折（実線）ならびに脆弱性骨折（点線）は増加する。特に脆弱性骨折は、血清アディポネクチン 20 µg/ml 以上で急増している。（文献 11 より引用）

dm.jp/data/index-2017.html) により、体重を減らすことが求められている一方で、体重減少は骨折リスクを増加させることが一般住民で報告されている¹²⁾。肥満 2 型糖尿病患者を対象とした The Look AHEAD 試験においても積極的な体重減少は男性の股関節の骨密度減少との関連が示されており¹³⁾、その体重減少効果や心血管イベント抑制効果により近年注目されている SGLT2 阻害薬¹⁴⁾ や GLP-1 受容体作動薬¹⁵⁾ においても骨折増加との関連が危険視されている。そこで、FDR に登録されている糖尿病患者コホートのデータを用い、糖尿病患者の体重減少と骨折について前向きに調査した¹⁶⁾。

本調査では 2,755 人の男性と 1,951 人の閉経後女性を含む合計 4,706 名の 2 型糖尿病患者を対象とした。患者が質問票に記入した過去最大体重から登録時の体重を引いた分を最大体重で除したものを体重減少率と定義し、10%未満、10～20%、20～30%、30%以上の 4 群に分類した。脆弱性骨折は椎体骨折と大腿骨骨折の合計とし、年 1 回の質問紙法で確認を行った。

平均 5.3 年の追跡期間中に 198 人に脆弱性骨折（大腿骨骨折 54 人、椎体骨折 144 人）を認めた。全患者の脆弱性骨折の性年齢調整発症率（1,000 人年あたり）は、10%未満群 6.4、10～20%群 7.8、20～30%群 11.7、30%以上群 19.2 と体重減少率が大きいくほど増加した（図 3）。男性と閉経後女性の群別でも、男性は体重減少率 20%以上で有意な増加を認めたが、閉経後女性は男性に比べて全体に脆弱性骨折の発症率が高く、体重減少率 30%以上でのみ有意差を認めた。調整因子に現在の BMI や糖尿病罹病期間、HbA1c、余暇身体活動量、ピオグリタゾンの使用、脆弱性骨折の既往等を含めた多変量調整後のハザード比は、体重減少率 10%未満群を reference とした場合、男性では 10～20%群 1.48 (95% CI 0.79～2.77)、20～30%群 2.23 (1.08～4.64)、30%以上群 5.20 (2.15～12.57) であったが、閉経後女性では 10～20%群 1.19 (0.78～1.82)、20～30%群 1.62 (0.96～2.73)、20～30%群 1.97 (0.84～4.62) であり、男性においてのみ体重減少率 20%以上で有意な増加を認めた。

体重減少が骨折リスクを増加させる理由としては、骨密度の減少、筋肉量の減少による筋力や活動性の低下ならびに転倒の増加が考えられ、2 型糖尿病患者においても体重減少が骨折リスクを増加させることを本調査は明らかにした。閉経後女性の方が男性よりも体重減少と骨折リスクの関連は弱かったが、それは男性に比べて脆弱性骨折の多い閉経後女性では、体重減少自体が骨折に与えるインパクトが男性よりも少ないからと考えられる。

2 型糖尿病患者ではしばしば意図的に体重を減らすように療養指導を行うが、特に男性患者で過去最大

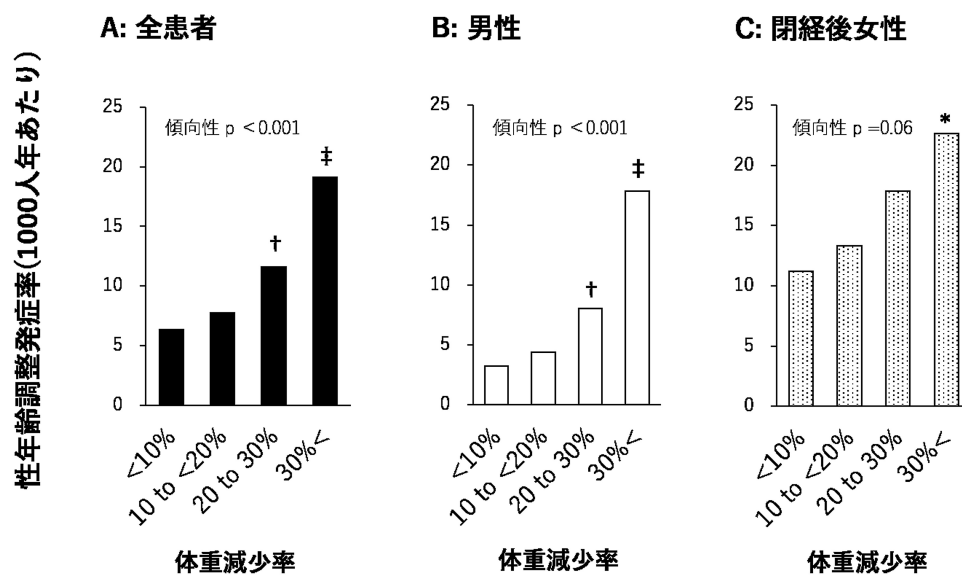


図3 体重減少率と脆弱性骨折発症率の関係

全患者 (A), 男性 (B), 閉経後女性 (C) のいずれも体重減少率が高いほど脆弱性骨折は増加する。* $P < 0.05$, † $P < 0.01$, ‡ $P < 0.001$ vs 体重減少率 10%未満群 (文献 16 より引用)

体重より 20%以上体重が減るような症例については脆弱性骨折に注意をはらう必要がある。

4. 初潮年齢と糖尿病

初潮は第二性徴が発現したことを示す指標であり、初潮年齢は社会・生活環境や人種により異なる。初潮年齢の若年化は欧米諸国において一世紀以上にわたって進行しているが、生活習慣の欧米化に伴い日本や中国などのアジア人女性においても初潮年齢は低年齢化の傾向にある。初潮にはエストロゲンの曝露が影響すると考えられており、初潮年齢の低年齢化は肥満や2型糖尿病、心血管病、乳癌の発症と関連することが知られている^{17)~20)}。我が国は欧米人に比べてBMIが30を超える肥満者は少ないものの、先にも述べた通り日本の糖尿病患者のBMIは年々増加傾向にあり、今後ますます肥満は糖尿病の管理上問題となるであろう。

初潮年齢の低年齢化は成人期の肥満と関連すると報告されている¹⁷⁾が、初潮年齢が2型糖尿病患者の肥満や血糖コントロールに影響するかについてはこれまで明らかではない。そこで、FDRに登録されている女性患者のデータを用い、初潮年齢と肥満ならびに血糖コントロールの関係について横断的に調査した²¹⁾。

5. 初潮年齢と肥満

本調査では2,133人の2型糖尿病患者の女性を対象とした。初潮年齢は自記式の質問票に答えてもらい、11歳以下、12歳、13歳、14歳、15歳以上の5群に分類した。

初潮年齢をカテゴリー別に分類すると、初潮年齢が若年なほど、患者の年齢は若く、BMIや腹囲は多変量調整後も有意に高値であった(図4)。肥満者(BMI 25以上)の割合は初潮年齢が若年なほど多く、65歳未満と65歳以上とで層別化しても、その傾向に変わりはない。初潮年齢13歳をreferenceとした場合、初潮年齢11歳以下での肥満、内臓脂肪肥満(腹囲90cm以上)のいずれも約2倍に増加した。初潮年齢が1年早いほど、BMIは 0.25kg/m^2 増加し、腹囲は0.6cm増加した。

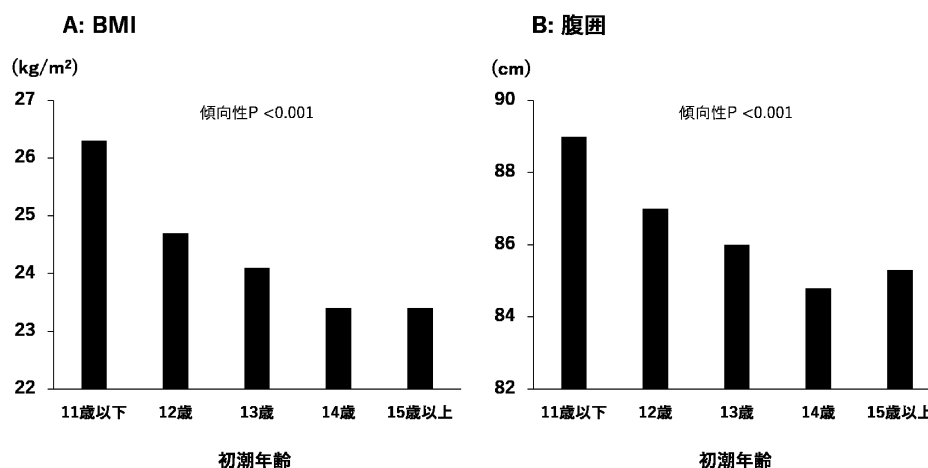


図4 初潮年齢と肥満の関係
初潮年齢が早いほど、BMI (A) は増加し、腹囲 (B) も大きい。(文献21より作図)

6. 初潮年齢と血糖コントロール

初潮年齢が若年なほどHbA1cは有意に高値であり(11歳以下; $7.77 \pm 1.29\%$, 12歳; $7.63 \pm 1.16\%$, 13歳; $7.59 \pm 1.09\%$, 14歳; $7.48 \pm 0.97\%$, 15歳以上; $7.47 \pm 1.02\%$), 年齢や糖尿病の罹病期間, 現在喫煙, エネルギー摂取量などを含む多変量で調整後も有意であったが, BMIを調整因子に加えるとこの有意な関係は消失した。つまり初潮年齢による2型糖尿病患者への血糖コントロールの影響は, 肥満を介しているものと考えられた。初潮年齢が早い女性は将来の肥満に注意が必要であり, 糖尿病を発症した場合には肥満を介した血糖コントロールの悪化に注意を要するといえる。日常臨床では女性患者への問診時に初潮年齢を尋ねることは, 婦人科医でもない限りまずないことだが, 血糖コントロールの悪い肥満の糖尿病患者においては, 病状を知る一助となるかもしれない。

おわりに

我が国の糖尿病患者を対象としたコホート研究により, 糖尿病患者の病態が明らかになりつつある。糖尿病治療の目標である, 「健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持, 健康な人と変わらない寿命の確保」に近づくためにも, 本糖尿病コホート研究から得られる知見を共有し, 明日からの診療に役立てていただければ幸いです。

謝辞

研究の立ち上げからその後の調査に至るまでご指導いただきました社会医療法人財団 白十字会白十字病院 糖尿病センター長の岩瀬正典先生ならびに調査にご協力いただいたすべての関連病院の諸氏に深謝します。

参考文献

- 1) Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Kikuchi Y, Ogata S, Idewaki Y, Ide H, Doi Y, Hirakawa Y, Nakamura U and Kitazono T: Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. Diabetes Care 36: 611-617, 2013.
- 2) Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, Idewaki Y, Joudai T, Hirakawa Y, Uchida K,

- Sasaki S, Nakamura U and Kitazono T : Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : the Fukuoka Diabetes Registry. *Nutr J* 12 : 159, 2013.
- 3) Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Kikuchi Y, Ogata S, Idewaki Y, Ide H, Doi Y, Hirakawa Y, Mukai N, Ninomiya T, Uchida K, Nakamura U, Sasaki S, Kiyohara Y and Kitazono T : Impact of eating rate on obesity and cardiovascular risk factors according to glucose tolerance status : the Fukuoka Diabetes Registry and the Hisayama Study. *Diabetologia* 56 : 70-77, 2013.
 - 4) Kaizu S, Kishimoto H, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai T, Kikuchi Y, Idewaki Y, Hirakawa Y, Nakamura U and Kitazono T : Impact of leisure-time physical activity on glycemic control and cardiovascular risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : the Fukuoka Diabetes Registry. *PLoS One* 9 : e98768, 2014.
 - 5) Kikuchi Y, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Kaizu S, Ide H, Jodai T, Idewaki Y, Nakamura U and Kitazono T : Association of severe hypoglycemia with depressive symptoms in patients with type 2 diabetes : the Fukuoka Diabetes Registry. *BMJ Open Diabetes Res Care* 3 : e000063, 2015.
 - 6) Ohkuma T, Iwase M, Fujii H, Kaizu S, Ide H, Jodai T, Kikuchi Y, Idewaki Y, Hirakawa Y, Nakamura U and Kitazono T : Dose- and time-dependent association of smoking and its cessation with glycemic control and insulin resistance in male patients with type 2 diabetes mellitus : the Fukuoka Diabetes Registry. *PLoS One* 10 : e0122023, 2015.
 - 7) Ide H, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Kaizu S, Jodai T, Kikuchi Y, Idewaki Y, Sumi A, Nakamura U and Kitazono T : Comparison of cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rates for predicting all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes : the Fukuoka Diabetes Registry. *Clin Exp Nephrol* 21 : 383-390, 2017.
 - 8) Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC and Hu FB : Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 166 : 495-505, 2007.
 - 9) Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Donaldson MG, Cauley JA, Harris TB, Koster A, Womack CR, Palermo L, Black DM, Study of Osteoporotic Fractures Research Group, Osteoporotic Fractures in Men Research Group, Health, Aging, and Body Composition Research Group : Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 305 : 2184-2192, 2011.
 - 10) Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castano-Betancourt MC, Estrada K, Stolk L, Oei EH, van Meurs JB, Janssen JA, Hofman A, van Leeuwen JP, Witteman JC, Pols HA, Uitterlinden AG, Klaver CC, Franco OH and Rivadeneira F : High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control : the Rotterdam Study. *Diabetes Care* 36 : 1619-1628, 2013.
 - 11) Komorita Y, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Sumi A, Yoshinari M, Nakamura U, Kang D and Kitazono T : Serum adiponectin predicts fracture risk in individuals with type 2 diabetes : the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetologia* 60 : 1922-1930, 2017.
 - 12) Langlois JA, Harris T, Looker AC and Madans J : Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med* 156 : 989-994, 1996.
 - 13) Lipkin EW, Schwartz AV, Anderson AM, Davis C, Johnson KC, Gregg EW, Bray GA, Berkowitz R, Peters AL, Hodges A, Lewis C, Kahn SE and Look ARG : The Look AHEAD Trial : bone loss at 4-year follow-up in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 37(10) (2014) 2822-9.
 - 14) Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G and Meininger G : Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 101 : 157-166, 2016.
 - 15) Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, Li F, Sheng C, Han Y, Qu S and Wang J : Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 48 : 107-115, 2015.
 - 16) Komorita Y, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Sumi A, Yoshinari M, Nakamura U, Kang D and Kitazono T : Impact of Body Weight Loss From Maximum Weight on Fragility Bone Fractures in Japanese Patients With Type 2 Diabetes : The Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care* 41 : 1061-1067, 2018.
 - 17) Pierce MB and Leon DA : Age at menarche and adult BMI in the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *Am J Clin Nutr* 82 : 733-739, 2005.

- 18) Lakshman R, Forouhi N, Luben R, Bingham S, Khaw K, Wareham N and Ong KK : Association between age at menarche and risk of diabetes in adults : results from the EPIC-Norfolk cohort study. Diabetologia 51 : 781-786, 2008.
- 19) Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, Wareham NJ and Ong KK : Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. J Clin Endocrinol Metab 94 : 4953-4960, 2009.
- 20) Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K and Yuasa S : Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer : associations and interactions in an international case-control study. Int J Cancer 46 : 796-800, 1990.
- 21) Sumi A, Iwase M, Nakamura U, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Komorita Y, Yoshinari M and Kitazono T : Impact of age at menarche on obesity and glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes : Fukuoka Diabetes Registry. J Diabetes Investig 9 : 1216-1223, 2018.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

著者プロフィール

中村 宇大 (なかむら うだい)

九州大学講師 (医学研究院病態機能内科学). 医学博士.

◆**略歴** 1969年北九州市に生まれる. 1994年東北大学医学部卒業. 同年九州大学第二内科に入局. 2012年九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科助教. 2018年より現職. 日本糖尿病学会認定専門医・指導医.

◆**研究テーマと抱負** 生活習慣が糖尿病の発症・病態に及ぼす影響について明らかにしたい. 糖尿病患者さんのQOLを損ねることなく, 人生を楽しみながら過ごせるように力になりたい.

◆**趣味** 映画鑑賞, 読書, 洗車

The Fukuoka Diabetes Registry

Udai NAKAMURA, Hiroki FUJII and Takanari KITAZONO

*Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University*

Abstract

The number of people with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is increasing globally, and chronic diabetic complications are a serious health concern as well as an economic burden. This epidemic is most likely the result of population growth, ageing and the increasing prevalence of obesity resulting from westernization. However, relatively little is known about the effects of lifestyle factors on glycemic level in patients with T2DM. The Fukuoka Diabetes Registry is a multicenter prospective study designed to investigate the influence of modern treatments on the prognoses of patients with diabetes. A total of 5,131 patients with diabetes were registered between April 2008 and October 2010. We previously reported an inverse association between glycemic control and unhealthy lifestyle factors, including eating quickly, sleep deprivation, smoking and physical inactivity. We hereby introduce a part of new findings of this cohort study and suggest that lifestyle modification may prevent chronic complications of T2DM.

Key words : diabetes mellitus, prospective cohort study, lifestyle factors, diabetic complications