

氏名	さとう だいき 佐藤 大樹
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	2023年3月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	負荷後1時間血糖値は正常耐糖能を有する集団において心疾患 ならびに悪性腫瘍による死亡の強力な予測因子である：大迫研 究より
論文審査委員	主査 教授 片桐 秀樹 教授 田中 哲洋 教授 永富 良一

論文内容要旨

氏名：佐藤 大樹

本文：

高血圧症や糖尿病、また喫煙などの生活習慣が死亡の主たる危険因子であることは良く知られている。一方で健常者における将来の死亡を規定する予測因子に関する研究はほとんど進んでいない。特に正常耐糖能と診断される集団のうち、経口糖負荷試験(OGTT)の負荷後1時間血糖値が高いことが2型糖尿病の発症や動脈硬化の進展と関連していることがこれまで報告されているが、負荷後1時間血糖値と死亡との関連を報告した研究はまだ少数である。大迫研究は1986年から岩手県で開始されている前向きコホート研究である。同研究では検診目的で経口糖負荷試験(OGTT)で得られるパラメータなどを経時的に追跡している。

本研究では、大迫研究で測定されているOGTTのデータを中心に、あわせて測定されている各パラメータを解析に加え、将来の死亡と関連している因子を明らかにすることを目的として、これらと死亡との関連を解析した。

大迫研究でOGTTを1回以上施行している全参加者を、大迫研究で測定されているOGTTのパラメータならびに血算・脂質・腎臓・尿酸などのパラメータの中央値を境に2群に分けた上で総死亡について解析を行ったところ、すべてのパラメータの中でOGTTの負荷後1時間血糖値が最も強く総死亡と関連していた(補正後ハザード比 1.620、95%信頼区間：1.119-2.347、 $p=0.0107$)。また対象を正常耐糖能を有する参加者に限定した上で、負荷後1時間血糖値と総死亡との関連を解析したところ、負荷後1時間血糖値が高い群において総死亡が有意に多かった。Harrell's C 統計量を算出し、最も総死亡と強く関連する負荷後1時間血糖値を解析したところ、負荷後1時間血糖値 170 mg/dL 以上であることが最も総死亡と関連した(補正後ハザード比 1.821、95%信頼区間：1.128-2.941、 $p=0.0142$)。さらに、死因について検討をしたところ、心疾患や悪性腫瘍による死亡と関連していた。以上から、負荷後1時間血糖値が高値であること、特に 170 mg/dL 以上であることが、正常耐糖能を有する集団においても強く総死亡と関連し、インスリン抵抗性や高血圧症、脂質代謝異常などと独立して心疾患や悪性腫瘍による死亡と関連しているということが明らかとなった。これらの結果から、負荷後1時間血糖値が上昇することと将来の死亡が増加することの共通のメカニズムの存在が示唆される。

これまで「正常な」耐糖能を有していると考えられた集団において、負荷後1時間血糖値が 170 mg/dL 以上であることが将来の死亡の強力な予測因子であることを示唆しており、このことから負荷後1時間血糖値が健常人において将来の死亡を予測するマーカーとしてみなされるべきであると考えられる。

審査結果の要旨

博士論文題目 負荷後1時間血糖値は正常耐糖能を有する集団において心疾患ならびに悪性腫瘍による死亡の強力な予測因子である：大迫研究より

所属専攻・分野名 医科学専攻 糖尿病代謝内科学分野

氏名 佐藤 大樹

高血圧症や糖尿病、また喫煙などの生活習慣が死亡の主たる危険因子であることは良く知られている一方で、健常人における将来の死亡を規定する予測因子に関する研究はほとんど進んでいない。特に正常耐糖能と診断される集団のうち、経口血糖負荷試験（OGTT）の負荷後1時間血糖値が高いことが2型糖尿病の発症や動脈硬化の進展と関連していることがこれまで報告されているが、負荷後1時間血糖値と死亡との関連を報告した研究はまだ少数である。本研究では将来の死亡と関連している因子を明らかにすることを目的として、岩手県の前向きコホート研究である大迫研究で測定されているOGTTのデータを中心に死亡との関連を検討した。

大迫研究でOGTTを1回以上施行している993例の参加者を、大迫研究で測定されているOGTTのパラメータならびに血算・脂質・腎臓・尿酸などのパラメータの中央値を境に2群に分けた上で総死亡との関連を解析したところ、全てのパラメータの中でOGTTの負荷後1時間血糖値が最も強く総死亡と関連していた。

次に対象を正常耐糖能を有する595例の参加者に限定した上で、改めて負荷後1時間血糖値と総死亡との関連を解析したところ、負荷後1時間血糖値が高い群において総死亡が有意に多かった。HarrellのC統計量を算出し、死亡を予測する上で最もリスクが高くなる負荷後1時間血糖値のカットオフについて解析したところ、負荷後1時間血糖値170mg/dL以上であることが最も総死亡と関連した。さらに、死因について検討をしたところ、負荷後1時間血糖値が高値であることは心疾患や悪性腫瘍による死亡の増加と関連していた。

以上により、本研究においてOGTTの負荷後1時間血糖値が高値であること、特に170 mg/dL以上であることが、正常耐糖能を有する集団においても強く総死亡と関連し、インスリン抵抗性や高血圧症、脂質代謝異常などと独立して心疾患や悪性腫瘍による死亡と関連しているということが明らかになった。本研究は日本人において負荷後1時間血糖値と総死亡に関連があることを示した初めての研究であり、また負荷後1時間血糖値が高値である集団における総死亡を増加させている死因を調べた初めての研究でもある。上記の理由から、学位には十分な研究結果であると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。