

低体重者における糖代謝異常と腹囲による調整の意義

－神奈川県大規模保健医療データを用いた検討－

学籍番号：61820004 樋口良子

研究指導教員：中島 啓 教授

研究指導補助教員：笹田 哲 教授

佐野 喜子 教授

I 研究の背景

2019 年 11 月 14 日、世界の糖尿病人口は 4 億 6300 万人に上ることが明らかとなり、特に日本を含む「西太平洋地域」での糖尿病患者数は 1 億 6300 万人（有病率 9.6%）とされ、世界最多の糖尿病患者を有する地域となっている。日本の糖尿病有病者数は 739 万人であり、65 歳以上の糖尿病人口は、490 万人となり、高齢化が進む中、生活習慣と社会変化に伴う糖尿病患者数の増加が課題となっている。

体重異常の両極（やせ・肥満）では、標準体重に比べて、死亡率や疾病罹患率（生活習慣病、がんなど）が増加することが諸外国をはじめわが国でも多数報告されている。

日本を含むアジア人の多くで、低体重者でも糖代謝異常になる危険性が高いことが報告されており、一部の研究者は、低体重者の糖代謝異常について、異所性脂肪の蓄積によるインスリン抵抗性、膵臓β細胞機能低下や低栄養起因性、成長ホルモン・性腺ステロイドなど糖代謝に関与するホルモン異常などを報告しているが、その機序について不明な点が多い。

わが国では、2008 年 4 月から、健康寿命の延伸と医療保険制度の安定化を図るために、「特定健康診査（特定健診）・特定保健指導制度」が開始され 10 年以上が経過した。40 歳以上 74 歳以下を対象に、メタボリックシンドロームに着目し、主に内臓脂肪による肥満者の生活習慣病、特に代謝異常の進行予防を狙いとしているが、低体重者の糖代謝異常は考慮されにくい仕組みとなっている。

本研究に先立ち 20 歳以上 40 歳未満の埼玉県在住者約 2 万 6 千人を対象者とした健診データにて、BMI を腹囲で調整することにより、20 歳代若年成人の低体重者において糖代謝異常の可能性が顕性化したという知見を得ている。本研究では、厚労省より提供を受けた先行研究の約 28 倍の対象者となる特定健診 NDB データ（ビッグデータ）を用いて、糖尿病をはじめ、生活習慣病の頻度が多くなる 40 歳以上 75 歳未満の対象者の健診データにおいても同様の結果が得られるか検討し、BMI と腹囲の両者を考慮することの意義を検討する。

BMI を腹囲で調整し、HbA1c をはじめとする各種検査項目および測定値に対する関係性、

ならびにこれらと生活習慣との関連性をあきらかにすることは、潜在的に糖代謝異常の可能性を持つ低体重者への健康寿命の延伸ならびに疾病の重症化予防に寄与できる可能性があると考えられる。

II 研究の目的

BMI は国内外における体格評価の指標であり、腹囲は内臓脂肪型肥満のスクリーニング指標である。BMI と腹囲は相関性が高く、疫学研究の分析モデルにおいて、BMI を腹囲で調整する、つまり統計的に共変数（説明変数）のひとつとしてモデルの中に加え評価することは、共線性が強いと考えられるためほとんど行われていない。しかしながら、腹囲は、腹部脂肪量の代替指標として内臓脂肪を特異的に表現するが、BMI は、内臓脂肪だけでなく、末梢の筋肉や臓器に含まれる異所性脂肪を含めた脂肪を反映しているといった違いがある。この違いを大規模な保健医療データを用いて評価することで、今まで明らかにされていない低体重者の糖代謝における BMI と腹囲の関係性を顕性化できると考えた。

本研究は、神奈川県保健医療データの解析により、体格指標である BMI だけで評価していると見逃してしまう可能性がある低体重者の糖代謝異常について、BMI と腹囲の両者を考慮し評価することで、顕性化させることを目的とし、以下の研究を実施した。

III 研究の概要および倫理的配慮

本研究は、「ナショナルデータベース（NDB）を用いた生活習慣病の臨床疫学研究－神奈川県における横断・縦断解析－」である。我々の研究プロトコルは、神奈川県立保健福祉大学研究倫理審査委員会（10-43）の承認を受け、2016年10月に厚生労働省にデータ提供を申請し、専門家による協議の後、2016年12月に承認を受けた（No.121）。なお、厚労省は、NDB データの研究者への提供をホームページ上で公開している。（データ申請者は、神奈川県立保健福祉大学 中村丁次 学長）。本研究は、全国データベースからの健診等情報データの二次利用を含む臨床疫学研究であり、研究プロトコルのベースについては、他で説明されている。本研究は、神奈川県立保健福祉大学研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した（保大第 10-43 保大第 71-74）。

IV 統計解析

統計解析は、SAS〔(SAS Japan Enterprise guide7.1), SAS, version9.4(SAS Institute, Cary, NC, USA)〕を用いて行った。P<0.05（両側）で統計的有意差ありと判定した。

V 研究 1：横断研究における BMI と腹囲と HbA1c の関係

1. 目的

2014 年度データの横断研究により、体格指標である BMI に腹部脂肪のスクリーニング指標である腹囲を追加調整することで、低体重者の糖代謝異常について明らかにすること

を目的とした。臨床的には、腹囲測定の意味が説明できる。

2. 方法

対象者は、2014年4月から2015年3月の間に、神奈川県において特定健診受診者データ1,819,173人のうち、インスリン薬物療法中、解析における交絡因子に欠損値がある者などの除外基準にあてはまるものを除外した1,268,564人(男性694,155人,女性574,409人)であった。対象者のBMIは、16.9 kg/m²以下、17.0 - 18.9、19.0 - 20.9、21.0 - 22.9、23.0 - 24.9、25.0 - 26.9、27.0 - 28.9、29.0 - 30.9、31.0 - 32.9、33.0 - 34.9、35.0 kg/m²以上の11区分とし、腹囲は60.0 - 64.9、65.0 - 69.9、70.0 - 74.9、75.0 - 79.9、80.0 - 84.9、85.0 - 89.9、90.0 - 94.9、95.0 - 99.9、100.0 - 104.9、105.0 cm以上の11区分とした。また、HbA1cは4.0(%) ≤ HbA1c < 5.6(%)、5.6(%) ≤ HbA1c < 6.0(%)、6.0(%) ≤ HbA1c < 10.0(%)の4区分とし、特性を示した。

BMIと腹囲の相関係数よりVIF(分散拡大係数)値を算出して、一般化線形モデルおよびロジスティック回帰分析における腹囲調整の妥当性を検討した。

一般化線形モデルにより、HbA1cを従属変数(説明される変数)におき、BMIカテゴリを説明変数(説明する変数)として、その関連を評価した。交絡因子には、連続変数である年齢、血清中性脂肪、収縮期血圧、HDL-C、腹囲を採用し、カテゴリ変数からは性別、高血圧薬物療法、インスリンを含む糖尿病薬物療法、脂質異常症薬物療法、心血管疾患既往、貧血、喫煙習慣、運動習慣、アルコール習慣を採用しダミー化した連続変数として解析した。

また、BMIカテゴリに腹囲を調整する意義について、HbA1c以外のリスクについても比較検討するため、収縮期血圧および血清中性脂肪を従属変数に置き、リスク予測したモデルを作成した。

ロジスティック回帰分析においては、HbA1cの設定値をHbA1c ≥ 6.5、HbA1c ≥ 6.0、HbA1c ≥ 5.6を従属変数におき、BMIカテゴリを説明変数としてBMIとHbA1cの有病率との関連をオッズ比により評価した。交絡因子は一般化線形モデルと同様に、年齢、性別、収縮期血圧、血清中性脂肪、HDL-C、腹囲、高血圧薬物療法、インスリンを含む糖尿病薬物療法、脂質異常症薬物療法、心血管疾患既往、貧血、喫煙習慣、アルコール習慣、運動習慣を採用し解析した。

3. 結果のまとめと考察

BMIを説明変数、HbA1cを従属変数に取り、BMIを腹囲で調整し、リスク予測を実施すると、低体重者ではHbA1cのリスクは顕性化し、肥満者のリスクは減少した。これは先行研究で得られた結果と同様であった。BMIを腹囲調整後のHbA1cのリスク変動には性差があり、男性の変動幅の方が大きかった。BMIだけでリスク評価すると低体重者ではリスク過小評価が、肥満者においては過大評価している可能性が考えられた。血清中性脂肪は、HbA1cと同様に、BMIを腹囲で調整すると低体重者においてリスクが上がり、肥満者においてリスクが大きく変動したが、収縮期血圧においては見られなかったことより、モデルの変動にはエネルギー代謝が絡む可能性が考えられる。

VI 研究 2：BMI カテゴリと腹囲が HbA1c に寄与する交互作用に関する横断研究

1. 目的

BMI を腹囲で調整する意義を交互作用の面から検討することで、HbA1c 値に対する BMI と腹囲の寄与についてあきらかにすることを目的とした。低体重者における臨床的に注目すべき BMI、腹囲の値を検討する。

2. 方法

対象者は、研究 1 と同様であった。

男女別に一般化線形モデルにおいて、連続変数の HbA1c を従属変数（説明される変数）にとり、説明変数を BMI カテゴリにおいた HbA1c の線形モデルに、交絡因子として腹囲を入れた場合の交互作用を検討した。

作成したモデルに、腹囲の代表値として 60cm から 90cm まで 5cm 間隔、90cm から 120cm までを 10cm 間隔で、60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 100, 110, 120cm の腹囲を実際に投入し、交互作用調整有無により、モデルを検討し、BMI と腹囲それぞれが HbA1c に寄与する効果を調査した。レファレンスは $19.0 \leq \text{BMI} \leq 20.9$ とした。

同様に、男女別に一般化線形モデルにおいて、連続変数 HbA1c を従属変数にとり、説明変数を腹囲カテゴリにおいた HbA1c の線形モデルに、交絡因子として BMI を入れた場合の交互作用を検討した。

作成したモデルに BMI の代表値として $16\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $17\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $18\text{kg}/\text{m}^2$ および $19\text{kg}/\text{m}^2$ から $33\text{kg}/\text{m}^2$ まで、 $2\text{kg}/\text{m}^2$ 間隔で、16, 17, 18, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, $33\text{kg}/\text{m}^2$ の BMI を実際に投入し、交互作用調整有無により、モデルを検討し、腹囲と BMI それぞれが HbA1c に寄与する効果を調査した。レファレンスは $65.0 \leq \text{腹囲} \leq 69.9$ とした。

3. 結果のまとめと考察

BMI と腹囲の交互作用を検討すると、BMI にも腹囲にも HbA1c のリスクに寄与する効果があることが分かった。また、本集団では、男性において、 $\text{BMI} 17.0\text{kg}/\text{m}^2$ 、腹囲 65.0 cm 未満、女性においては $\text{BMI} 16.0\text{kg}/\text{m}^2$ 、腹囲 70.0 cm 未満あたりの低体重状態にあると糖代謝異常が起こる可能性が考えられた。低体重者において腹囲調整後、HbA1c リスク値が上昇するということは、腹囲が低いということでマイナス方向に寄与していたリスク値が取り除かれるため、BMI 寄与分そのものが持つリスクが顕性化されたと考えられ、低体重者では、BMI がもつ HbA1c のリスク寄与が大きい可能性が示唆された。BMI 高値では、腹囲寄与分がプラス方向に働いており、BMI と腹囲の相関も高く、BMI 高値では腹囲も大きくなるため、腹囲が寄与する HbA1c へのリスクは大きい。よって交絡因子として腹囲調整した場合、腹囲が持つリスク寄与分を取り除くため、BMI が持つ HbA1c リスクを下げていると考えられた。

VII 研究 3：BMI カテゴリ別の腹囲調整と HbA1c の因果関係に関する縦断研究

1. 目的

縦断研究において、低体重者の BMI を腹囲で調整する意義と糖代謝異常との因果関係をあきらかにすることを目的とした。糖代謝異常を BMI と腹囲の両方を考慮する必要性について説明できる。

2. 方法

対象者は、神奈川県において、2008 年度、2014 年度の両方の特定健診を受けた 595,886 人のうち、除外基準にあてはまるものを除外し、2008 年と 2014 年の BMI の変化量が $\pm 10\text{kg/m}^2$ 大きい者および 2008 年と 2014 年の腹囲の変化量が $\pm 30.0\text{ cm}$ より大きい者は除外した。その後、2008 年の HbA1c が 5.6(%)以上の対象者は、将来糖尿病を発症する可能性がある対象者として除外した。縦断解析における対象者は、235,326 人(男性 132,228 人,女性 103,098 人)であった。

一般化線形モデルにより、1 縦断解析を実施し BMI カテゴリ別に各年度の腹囲調整と HbA1c の因果関係を検討した。

3. 結果のまとめと考察

ベースライン(2008 年)の腹囲では、将来(2014 年)の HbA1c のリスク予測は難しいが、BMI と腹囲の時間を合わせて、BMI を腹囲調整すると、先行研究、横断研究と同様の結果が得られた。2014 年の HbA1c が悪化した男性においては、6 年前の腹囲による追加調整で、有意差は出ないものの HbA1c リスク値を上昇させることが明らかとなった。BMI 高値では、腹囲調整後、腹囲増加分が大きい群が、HbA1c リスクを大きく下げた結果から、腹囲増加は内蔵脂肪増加に直結し、HbA1c リスクへ寄与が大きいことが示唆された。

VIII 結論

BMI だけで HbA1c による糖代謝異常を判断すると、BMI 高値の肥満者においては、リスクを過大評価してしまい、BMI 低値の低体重者のリスクを過小評価してしまう可能性がある。BMI を腹囲で調整することにより、低体重者における糖代謝異常のリスクが顕性化するとともに、肥満者におけるリスクは低値化する。

BMI と腹囲の時間を合わせて、BMI を腹囲調整すると低体重者の糖代謝異常のリスクが顕性化したことから、現時点の低体重者の糖代謝異常のスクリーニングとして、腹囲調整を実施する意義がある。

よって、臨床においては、低体重者の中に、潜在的に糖代謝異常を持つ対象者がいる可能性を十分に意識し、BMI と腹囲の両方を測定しながら、個別に対応していく必要があると考える。また、データ数を増やし、その機序について今後さらなる検討が必要である。

IX 引用文献

- 1) 9th Edition of IDF Diabetes Atlas. [2020.9.20]: <https://diabetesatlas.org/en/>
- 2) World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization; 1997.

- 3) Kosaka K, Kuzuya T, Yoshinaga H, Hagura R. A prospective study of health check examinees for the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus: relationship of the incidence of diabetes with the initial insulinogenic index and degree of obesity. *Diabet Med.* 1996 Sep;13(9 Suppl 6):S120-6. PMID: 8894495.
- 4) Ito C. [Lean and diabetes mellitus]. *Nihon Rinsho.* 1991 Feb;49 Suppl:391-7. Japanese. PMID: 2033830.
- 5) Sakurai M, Miura K, Takamura T, Ishizaki M, Morikawa Y, Nakamura K, Yoshita K, Kido T, Naruse T, Kaneko S & Nakagawa H. (2009). J - shaped relationship between waist circumference and subsequent risk for Type 2 diabetes: an 8 - year follow - up of relatively lean Japanese individuals. *Diabetic medicine*, 26(8), 753-759.
- 6) Kim, C. H., Kim, H. K., Kim, E. H., Bae, S. J., & Park, J. Y. (2013). Relative contributions of insulin resistance and β - cell dysfunction to the development of Type 2 diabetes in Koreans. *Diabetic medicine*, 30(9), 1075-1079.
- 7) Chan, J. C., Malik, V., Jia, W., Kadowaki, T., Yajnik, C. S., Yoon, K. H., & Hu, F. B. (2009). Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Jama*, 301(20), 2129-2140.
- 8) Yoon, K. H., Lee, J. H., Kim, J. W., Cho, J. H., Choi, Y. H., Ko, S. H., ... & Son, H. Y. (2006). Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *The Lancet*, 368(9548), 1681-1688.
- 9) Lester, F. T. (1993). A search for malnutrition-related diabetes mellitus among Ethiopian patients. *Diabetes Care*, 16(1), 187-192.
- 10) Chattopadhyay, P. S., Gupta, S. K., Chattopadhyay, R., Chakraborti, R., & Kundu, P. K. (1995). Malnutrition-related diabetes mellitus (MRDM), not diabetes-related malnutrition.
- 11) George, A. M., Jacob, A. G., & Fogelfeld, L. (2015). Lean diabetes mellitus: An emerging entity in the era of obesity. *World journal of diabetes*, 6(4), 613.
- 12) Goichot, B., Caron, P., Landron, F., & Bouée, S. (2016). Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clinical Endocrinology*, 84(3), 445-451.
- 13) Vanderpump, M. P. (2011). The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*, 99(1).
- 14) Higuchi, R., Iwane, T., Suwa, K., & Nakajima, K. (2019). Adjustment for Waist Circumference Reveals a U-Shaped Association Between Glycated Hemoglobin Levels and Body Mass Index in Young Adults. *Canadian journal of diabetes*, 43(3), 201-206.