

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：14202

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25882019

研究課題名(和文) インスリン分泌不全者の2型糖尿病発症危険因子の解明：コホート研究

研究課題名(英文) Risk factors for type 2 diabetes among individuals with impaired insulin secretion

研究代表者

森本 明子 (Morimoto, Akiko)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：90710377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：人間ドック受診者を対象とした本研究より、インスリン分泌不全者はより軽度のインスリン抵抗性の増加で2型糖尿病を発症することが明らかになった。また、インスリン分泌不全者は、より少ないメタボリックファクターの集積で2型糖尿病を発症した。そのため、インスリン分泌能の低い日本人においては、軽度のインスリン抵抗性増加や少ないメタボリックファクターの集積にも注意する必要があるといえる。インスリン分泌能を評価し、分泌不全型、抵抗性型に合わせた個別的な保健指導の実施が望まれる。

研究成果の概要(英文)：This study included individuals without diabetes at baseline who underwent comprehensive medical check-ups at Saku Central Hospital. Moderate and large increases in homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) had a strong impact on the development of type 2 diabetes regardless of baseline HOMA-IR values among individuals with impaired insulin secretion in this Japanese population. Moreover, metabolic factors had a strong impact on the development of type 2 diabetes among individuals with impaired insulin secretion, compared with individuals with insulin resistance.

研究分野：保健学

キーワード：インスリン分泌不全 インスリン抵抗性 糖尿病 危険因子

1. 研究開始当初の背景

インスリン分泌不全(膵細胞のインスリン分泌能が低下した状態)とインスリン抵抗性(肥満などで筋肉や肝臓でインスリンが効きにくい状態)は2型糖尿病の発症機序である。日本人の特徴として、日本人は欧米人比べてインスリン分泌能が非常に低く、一方で日本人の2型糖尿病患者はインスリン抵抗性を伴わない場合も多い。このことより、日本人の2型糖尿病発症にはインスリン分泌不全の影響が大きいことが考えられる。

これまでに、集団リスクの指標である人口寄与危険度割合を算出することで、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性の2型糖尿病発症への影響を検討してきた。その結果、インスリン分泌能が低い日本人集団では、インスリン分泌不全の2型糖尿病発症への影響が大きいことが明らかになった。

インスリン分泌不全者の特徴として抵抗性指数(HOMA-IR)が低かったが、インスリン分泌能が非常に低かった。そのため、軽度のインスリン抵抗性の増加を補えずに2型糖尿病を発症する可能性が考えられた。加えて、インスリン分泌不全者は肥満度や腹囲が低く、代謝因子においては2型糖尿病発症のハイリスク者とは言えなかった。このことから、インスリン分泌不全者と抵抗性者では2型糖尿病発症に影響する危険因子が異なる可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、糖尿病でない受診者全員に75gOGTTを行っている長野厚生連佐久総合病院人間ドック科の1泊2日人間ドックのデータから、以下の仮説を検証することを目的とする。

(1)インスリン分泌不全者は非分泌不全者と比べ、より軽度のインスリン抵抗性の増加で2型糖尿病を発症する。

(2)インスリン分泌不全者と抵抗性者では2型糖尿病発症の危険因子が異なる。

3. 研究の方法

(1)インスリン分泌不全者におけるHOMA-IR増加が2型糖尿病発症に及ぼす影響

2006年度に長野厚生連佐久総合病院の1泊2日人間ドックを受診した30-69歳の糖尿病でない地域住民のうち、2009-2010年度にも受診した2671名を対象とした。このうち、2009-2010年度の受診時に悪性新生物・循環器疾患既往があった者及びすでに糖尿病治療を開始していた者、欠損値のあった者を除

外した2209名(男性1225名、女性984名)を解析対象とした。

2006年度の75gOGTTの結果から算出したインスリン分泌指数 $[(75gOGTT 30分インスリン値 - 空腹時インスリン値)/(75gOGTT 30分血糖値 - 空腹時血糖値)]$ により対象者を2群(分泌不全/非分泌不全)に分類した。さらに、2006年度から2009-2010年度のインスリン抵抗性指数 $[HOMA-IR = 空腹時インスリン値 \times 空腹時血糖値/405]$ の増減4分類(減少群; <0 、変化なし・軽度増加群; $0.00-0.16$ 、中等度増加群; $0.17-0.40$ 、高度増加群; ≥ 0.41)とあわせ、対象を8群に分類した(図1)。

Baseline IIS status

Baseline insulinogenic index: >51.7 pmol/mmol → Non-IIS
 ≤ 51.7 pmol/mmol → IIS

Category of $\Delta HOMA-IR$

$\Delta HOMA-IR$ (value at follow-up examination - value at baseline examination)

<0 → Decrease
 ≥ 0
 : Tertile 1 (0.00-0.16) → No change/Small increase
 : Tertile 2 (0.17-0.40) → Moderate increase
 : Tertile 3 (≥ 0.41) → Large increase

図1. 対象者の分類

Non-IIS; 非インスリン分泌不全者
 IIS; インスリン分泌不全者

糖尿病発症は75gOGTTの2時間後血糖値 ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) または/かつ、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l)と定義し、2009-2010年度の新規糖尿病発症を評価した。

「非インスリン分泌不全 \times HOMA-IR変化なし・軽度増加」群を基準に、他の群の2型糖尿病発症リスクをロジスティック回帰分析を用いて算出した。この際、年齢、性別、追跡期間、糖尿病の家族歴、喫煙、飲酒、運動、ベースライン時のHOMA-IR値、ベースライン時の空腹時血糖値、ベースライン時の75gOGTT2時間後血糖値を調整した。

(2)インスリン分泌不全者と抵抗性者における2型糖尿病発症の危険因子の差異: メタボリックシンドロームに着眼して

2008年度に長野厚生連佐久総合病院の1泊2日人間ドックを受診した30-79歳の糖尿病でない地域住民のうち、循環器疾患既往者、インスリン分泌不全と抵抗性の両方に当てはまった者、欠損値のあった者、2009-2012年度に1泊2日人間ドックを一度も受診しなかった者を除外した3273名を解析対象とした。

2008年度の75gOGTTの結果から算出したインスリン分泌指数 $[(75gOGTT 30分インスリン値 - 空腹時インスリン値)/(75gOGTT 30分血糖値 - 空腹時血糖値)]$ とインスリン抵抗性指数 $[HOMA-IR = 空腹時インスリン値 \times 空腹時血糖値/405]$ から、対象者を正常、インス

リン分泌不全のみ、インスリン抵抗性のみ、の3群に分類した。

メタボリックシンドロームは内臓脂肪蓄積（腹囲）、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症、血圧高値、血糖高値の5項目で評価した。5項目のうち、3項目以上に当てはまる場合、メタボリックシンドロームと定義した。

対象者を2012年度まで追跡し、2型糖尿病発症を評価した。75gOGTTの2時間後血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ （ 11.1mmol/l ）、空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dl}$ （ 7.0mmol/l ）、糖尿病治療の実施、のいずれか一つに当てはまる場合、2型糖尿病発症と定義した。

正常者、インスリン分泌不全のみ、インスリン抵抗性のみ、の各群において、メタボリックシンドロームの有無別の2型糖尿病発症率を算出した。加えて、各群において、メタボリックシンドロームが無い者を基準に、メタボリックシンドロームが有る者の2型糖尿病発症率リスクをCox回帰分析を用いて算出した。この際、年齢、性別、糖尿病の家族歴、喫煙、飲酒、運動を調整した。

4. 研究成果

(1)インスリン分泌不全者におけるHOMA-IR増加が2型糖尿病発症に及ぼす影響

多変量調整ロジスティック回帰分析の結果、「非インスリン分泌不全×HOMA-IR変化なし・軽度増加」群に比べて、「分泌不全×中等度増加」群で5.24倍（95%信頼区間：1.34-20.52）、「分泌不全×高度増加」群で7.01倍（1.75-24.18）、2型糖尿病発症リスクが増加した。「非分泌不全×減少」群の糖尿病発症へのオッズ比は0.23（0.04-1.11）、「非分泌不全×中等度増加」群は1.22（0.26-5.72）、「非分泌不全×高度増加」群は2.01（0.70-6.46）、「分泌不全×減少」群は1.37（0.32-4.28）、「分泌不全×変化なし・軽度増加」群は3.60（0.83-15.57）と、有意なリスク増加は認められなかった（図2）。

Non-Ins				
Category of Δ HOMA-IR				
	Decrease (n=817)	No change/Small increase (n=236)	Moderate increase (n=227)	Large increase (n=260)
Incident cases, n (%)	5 (0.6)	4 (1.7)	4 (1.8)	9 (3.5)
OR (95% CI)				
Model 1	0.32 (0.08, 1.24)	1.0	1.11 (0.26, 4.64)	2.35 (0.90, 7.05)
Model 2	0.23 (0.04, 1.11)	1.0	1.22 (0.26, 5.72)	2.01 (0.70, 6.46)

Ins				
Category of Δ HOMA-IR				
	Decrease (n=300)	No change/Small increase (n=128)	Moderate increase (n=137)	Large increase (n=104)
Incident cases, n (%)	17 (5.7)	6 (4.7)	12 (8.8)	17 (16.3)
OR (95% CI)				
Model 1	3.51 (0.86, 8.50)	3.11 (0.82, 11.76)	5.71 (1.69, 19.27)	8.84 (2.70, 28.95)
Model 2	1.37 (0.32, 4.28)	3.60 (0.83, 15.57)	5.24 (1.34, 20.52)	7.01 (1.75, 24.18)

図2.インスリン分泌不全者におけるHOMA-IR増加が2型糖尿病発症に及ぼす影響

Model 1 ; 年齢、性別、追跡期間を調整

Model 2 ; 年齢、性別、追跡期間、糖尿病の家族歴、喫煙、飲酒、運動、ベースライン時のHOMA-IR値、ベースライン時の空腹時血糖値、ベースライン時の75gOGTT2時間後血糖値を調整

OR ; オッズ比

CI ; 95%信頼区間

また、インスリン分泌不全をインスリン分泌指数の中央値よりStage1（インスリン分泌指数；0.275-0.40）とStage2（インスリン分泌指数；0.22-0.274）の2群に分類した。多変量調整ロジスティック回帰分析の結果、「非インスリン分泌不全×HOMA-IR変化なし・軽度増加」群に比べて、「分泌不全Stage1×高度増加」群、「分泌不全Stage2×変化なし・軽度増加」群、「分泌不全Stage2×中等度増加」群、「分泌不全Stage2×高度増加」群で、2型糖尿病発症リスクが増加した（図3）。

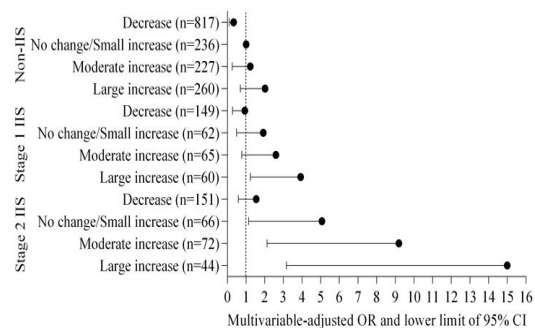


図3.インスリン分泌不全者（Stage1、2）におけるHOMA-IR増加が2型糖尿病発症に及ぼす影響

Stage1 ; インスリン分泌指数 0.275-0.40
Stage2 ; インスリン分泌指数 0.22-0.274
年齢、性別、追跡期間、糖尿病の家族歴、喫煙、飲酒、運動、ベースライン時のHOMA-IR値、ベースライン時の空腹時血糖値、ベースライン時の75gOGTT2時間後血糖値を調整

さらに、HOMA-IR増加に影響する要因を検討したところ、インスリン分泌不全者、非インスリン分泌不全者ともに、BMI（body mass index）増加と腹囲増加がHOMA-IR増加の危険因子であった（図4）。

以上より、インスリン分泌不全者はより軽度のインスリン抵抗性の増加で2型糖尿病を発症することが明らかになった。欧米諸国とは2型糖尿病発症の特徴が異なる日本では、インスリン分泌不全にも着目した具体的な予防策を講じることが喫緊の課題である。本研究より、インスリン分泌不全は軽度の抵抗性増加にも注意する必要があることが示された。この結果は、遺伝的背景の似たアジア諸国においても重要な知見となると考える。

Variable	Adjusted OR (95% CI)
For a moderate increase in HOMA-IR	
Non-IIS	
Age (per year)	1.01 (0.99-1.03)
Sex (men/women)	1.20 (0.88-1.64)
Family history of diabetes (yes/no)	1.12 (0.76-1.64)
Baseline BMI (per kg/m ²)	0.93 (0.84-1.02)
Baseline waist circumference (per cm)	1.00 (0.96, 1.03)
ΔBMI (per kg/m ²)	1.69 (1.40, 2.05)
Δwaist circumference (per cm)	1.04 (1.01, 1.09)
IIS	
Age (per year)	1.00 (0.97, 1.03)
Sex (men/women)	1.37 (0.87-2.13)
Family history of diabetes (yes/no)	0.99 (0.61-1.61)
Baseline BMI (per kg/m ²)	0.88 (0.75, 1.03)
Baseline waist circumference (per cm)	1.04 (0.96, 1.15)
ΔBMI (per kg/m ²)	1.23 (1.03, 1.59)
Δwaist circumference (per cm)	1.12 (1.04, 1.20)

Variable	Adjusted OR (95% CI)
For a large increase in HOMA-IR	
Non-IIS	
Age (per year)	0.99 (0.97-1.01)
Sex (men/women)	0.99 (0.73-1.34)
Family history of diabetes (yes/no)	1.28 (0.90-1.84)
Baseline BMI (per kg/m ²)	1.10 (1.02, 1.20)
Baseline waist circumference (per cm)	1.02 (0.98, 1.05)
ΔBMI (per kg/m ²)	1.92 (1.60-2.30)
Δwaist circumference (per cm)	1.05 (1.02, 1.10)
IIS	
Age (per year)	0.99 (0.96, 1.02)
Sex (men/women)	0.69 (0.42-1.12)
Family history of diabetes (yes/no)	0.97 (0.56-1.69)
Baseline BMI (per kg/m ²)	1.04 (0.89-1.23)
Baseline waist circumference (per cm)	1.06 (0.99, 1.13)
ΔBMI (per kg/m ²)	1.66 (1.25, 2.20)
Δwaist circumference (per cm)	1.10 (1.02, 1.18)

図 4. HOMA-IR 増加に影響する要因
 多項ロジスティック回帰分析を使用
 表中の変数に加え、追跡期間、喫煙、飲酒、
 運動、ベースライン時の HOMA-IR 値、ベース
 ライン時の空腹時血糖値、ベースライン時の
 75gOGTT2 時間後血糖値を調整
 Moderate increase in HOMA-IR ; 0.17-0.40
 の増加
 Large increase in HOMA-IR ; 0.41 以上の増
 加
 Δ ; 追跡調査時 - ベースライン調査時

(2) インスリン分泌不全者と抵抗性におけ
 る 2 型糖尿病発症の危険因子の差異：メタボ
 リックシンドロームに着眼して

対象者 3273 名において、正常者は 1684 名、
 インスリン抵抗性のみのは 560 名、インス
 リン分泌不全のみのは 1029 名であった。
 正常者、インスリン抵抗性のみのは、インス
 リン分泌不全のみのはにおけるメタボリッ
 クファクターの保有割合を図 5 に示す。各メ
 タボリックファクターの保有割合はインス
 リン抵抗性のみのはで高かった。メタボリッ
 クシンドロームに当てはまった者の割合は、
 正常者で 17%、インスリン抵抗性のみのはで
 57.1%、インスリン分泌不全のみのはで 18%
 であった。

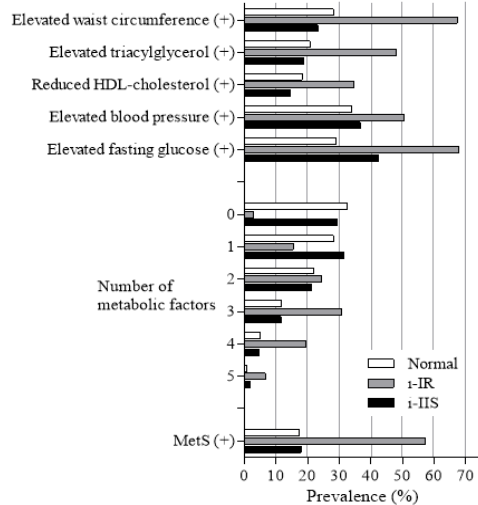


図 5. 正常者、インスリン抵抗性のみのは、イ
 ンスリン分泌不全のみのはにおけるメタボ
 リックファクターの保有割合
 i-IR ; インスリン抵抗性のみのは
 i-IIS ; インスリン分泌不全のみのは者
 MetS ; メタボリックシンドローム

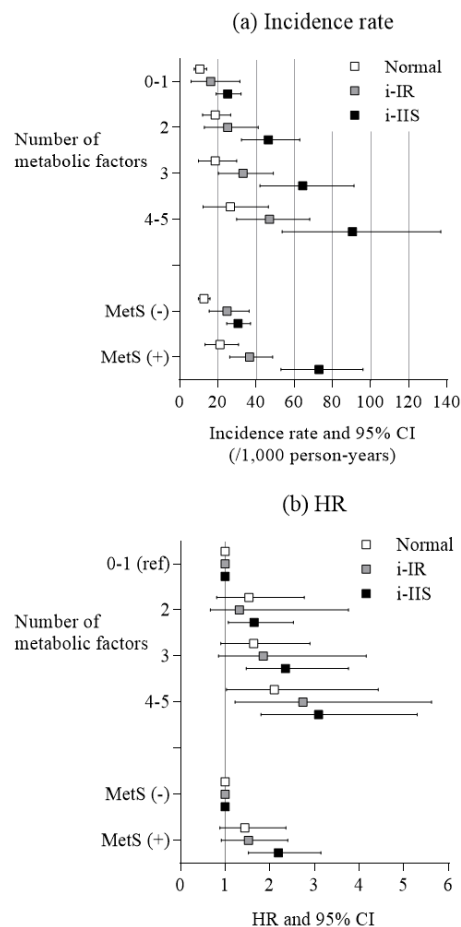


図 6. 正常者、インスリン抵抗性のみのは、イ
 ンスリン分泌不全のみのはにおけるメタボ
 リックシンドロームの有無による 2 型糖尿
 病発症リスク . (a) 発症率、(b) HR .
 年齢、性別、糖尿病の家族歴、喫煙、飲酒、

運動を調整
HR；ハザード比

正常者、インスリン抵抗性のみ、インスリン分泌不全のみ、メタボリックシンドロームの有無による2型糖尿病発症リスクを図6に示す。インスリン抵抗性のみでは、メタボリックファクターの保有個数が0-1個の者に比べて、メタボリックファクターの保有個数が4-5個の者で有意に2型糖尿病発症リスクが上昇した。一方で、インスリン分泌不全のみでは、メタボリックファクターの保有個数が0-1個の者に比べて、メタボリックファクターの保有個数が2個の者、3個の者、4-5個の者で有意に2型糖尿病発症リスクが上昇した。加えて、インスリン抵抗性のみでは、メタボリックシンドロームの2型糖尿病発症リスクは認められなかった。一方で、インスリン分泌不全のみでは、メタボリックシンドロームは2型糖尿病発症リスクを有意に上昇させた。

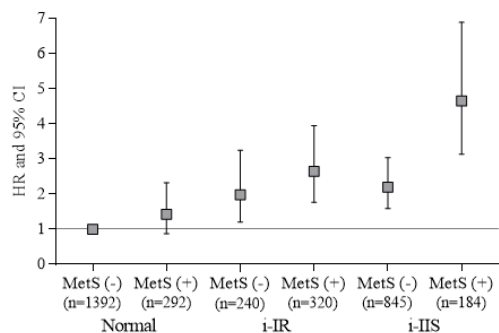


図7.メタボリックシンドロームでない正常者を基準とした各群の2型糖尿病発症リスク年齢、性別、糖尿病の家族歴、喫煙、飲酒、運動を調整

メタボリックシンドロームでない正常者を基準とした各群の2型糖尿病発症リスクを図7に示す。メタボリックシンドロームでない正常者に比べて、メタボリックシンドロームでない抵抗性者、メタボリックシンドロームの抵抗性者、メタボリックシンドロームでない分泌不全者、メタボリックシンドロームの分泌不全者で有意に2型糖尿病発症リスクが上昇した。2型糖尿病発症へのHRはメタボリックシンドロームの分泌不全者で最も高かった。

以上より、メタボリックファクターの集積およびメタボリックシンドロームの2型糖尿病発症への影響は、分泌不全者においてより大きいと考えられる。

本研究より、インスリン分泌不全者はより軽度のインスリン抵抗性の増加で2型糖尿病を発症することが明らかになった。また、インスリン分泌不全者は、より少ないメタボリックファクターの集積で2型糖尿病を発症するため、少ないメタボリックファクターの集

積にも注意する必要があるといえる。インスリン分泌能の低い日本人においては、より強力な保健指導によって、2型糖尿病の発症予防をはかることが重要と考えられた。また、インスリン分泌能を評価し、分泌不全型、抵抗性型に合わせた個別的な保健指導の実施が望まれる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Morimoto A, Tatsumi Y, Soyano F, Miyamatsu N, Sonoda N, Godai K, Ohno Y, Noda M, Deura K. Increase in homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) had a strong impact on the development of type 2 diabetes in Japanese individuals with impaired insulin secretion: the Saku study. PLOS ONE. 9 (8). e105827. 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0105827. 査読有.

Morimoto A, Tatsumi Y, Miyamatsu N, Sonoda N, Deura K. Association between smoking and post-load plasma glucose levels using a 75-g oral glucose tolerance test: the Saku Study. Diabetes Research and Clinical Practice. 106 (2). e38-40. 2014. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.08.013. 査読有.

Morimoto A, Tatsumi Y, Deura K, Miyamatsu N, Noda M, Watanabe S. Impact of impaired insulin secretion and insulin resistance on the incidence of diabetes in a Japanese cohort. Reply to Yamauchi K and Aizawa T [letter]. Diabetologia. 56 (11). 2546-2547. 2013. DOI: 10.1007/s00125-013-3068-9. 査読有.

[学会発表](計1件)

森本明子, 辰巳友佳子, 出浦喜文, 征矢野文恵, 宮松直美, 大野ゆう子, 水野正一, 渡邊昌. インスリン分泌不全の有無による HOMA-IR 増加が糖尿病発症に及ぼす影響: 佐久研究. 第24回日本疫学会学術総会. 2014.1.24. 仙台.

6. 研究組織

(1)研究代表者

森本 明子 (MORIMOTO, Akiko)
滋賀医科大学・医学部・講師
研究者番号: 90710377