

氏名	平井 幸子
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）
学位記番号	医工博4甲 第242号
学位授与年月日	平成30年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
専攻名	生体制御学専攻
学位論文題名	Diabetes screening intervals based on risk stratification. (リスク層別を考慮に入れた糖尿病スクリーニングの間隔について)
論文審査委員	委員長 教授 北村 健一郎 委員 准教授 猩々 英紀 委員 講師 金丸 和也

学位論文内容の要旨

【研究の目的】わが国において、成人の健診は年に1度行われることが多く、これは労働安全衛生法第66条に基づき、事業者が労働者に対して、医師による健康診断を実施することが義務付けられていることによる。40歳以上の健診の項目には、HbA1c検査または空腹時血糖値のII型糖尿病のスクリーニングが含まれている。日本においては、年に1度行われるII型糖尿病スクリーニング検査であるが、欧米では3～5年に1度と測定間隔が日本に比べて長い。アメリカのADA (American Diabetes Association) のガイドラインでは、健常者を対象としたII型糖尿病スクリーニングの測定間隔は、糖尿病でない40歳以上の者は、糖尿病スクリーニング目的のHbA1c検査の間隔を3～5年とするのが望ましいと推奨している。またイギリスのNICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) のガイドラインでは、糖尿病へのリスクを評価した上で、糖尿病のリスクが高いと判定されたものは、3年に1度のHbA1c検査を推奨している。しかしながら、これらのガイドラインのエビデンスレベルはエキスパートオピニオンを示すIVであり、HbA1c検査の測定間隔に関する先行研究はこれまでにあまり行われていない。また、患者の糖尿病発症へのリスクによって、HbA1c検査の測定頻度を変化させる必要があるかどうかに関しても、これまでに研究が行われたことはない。本研究の目的は、糖尿病発症のリスク分類を考慮にいれて、最適なHbA1c検査の測定間隔を提示することである。【方法】本研究は、多施設における後向きオープンコホート研究である。2つのコホートからデータを収集した。1999年4月～2009年3月に山梨県厚生連健康管理センターを受診した者および2005年1月～2014年12月に聖路加国際病院 予防医療センターを受診した者で30歳以上75歳未満、エントリー時に糖尿病および心血管イベントの既往がない者、研究期間中に2度以上のHbA1c検査を

実施した者を対象とした。まず年齢を 30-44 歳、45-59 歳、60 歳-74 歳の 3 群にわけ、さらに 2 種類のリスク層別を行った。1 つ目は、BMI で、やせすぎ ($BMI < 18.5$)、正常 ($18.5 \leq BMI < 25$)、肥満気味 ($25 \leq BMI < 30$)、肥満 ($30 \leq BMI$) の 4 群に分けた。2 つ目は、フラミンガムリスクスコア (FRS) を計算し、低リスク ($0 \leq FRS < 10\%$)、中リスク ($10 \leq FRS < 20\%$)、高リスク ($20 \leq FRS$) の 3 群に分けた。それぞれの群について、HbA1c をアウトカムとした線形混合モデルをあてはめ、Signal to Noise Ratio 方法論に基づいて、HbA1c の真の上昇 (シグナル) と真の上昇ではない誤差 (ノイズ) の値を求めた。最適なスクリーニングの間隔は、シグナルがノイズを超えるまでにかかる時間とした。【結果】対象となった 96,456 名のうち、48% が男性、年齢は中央値が 48 歳、エントリー時の HbA1c の平均値 (標準偏差) は 5.4 (0.4) であった。分析の結果、BMI、フラミンガムリスクスコアのどちらのリスク分類を用いても、糖尿病リスクが高いと思われる集団ほど、HbA1c 検査の最適な測定間隔は短くなり、リスクが低いと思われる者ほど長くなることがわかった。それぞれの最適な測定間隔は以下の通りの次に示すとおり。

30-44 歳 (N=41400) の群において、BMI をリスク分類としたとき：やせすぎ ($BMI < 18.5$) 10.5 年、正常 ($18.5 \leq BMI < 25$) 6.7 年、肥満気味 ($25 \leq BMI < 30$) 4.5 年、肥満 ($30 \leq BMI$) 2.4 年。45-59 歳 (N=38609) の群において、BMI をリスク分類としたとき：やせすぎ ($BMI < 18.5$) 10.4 年、正常 ($18.5 \leq BMI < 25$) 6.3 年、肥満気味 ($25 \leq BMI < 30$) 4.5 年、肥満 ($30 \leq BMI$) 4.1 年。60-74 歳 (N=16447) の群において、BMI をリスク分類としたとき：やせすぎ ($BMI < 18.5$) 6.5 年、正常 ($18.5 \leq BMI < 25$) 7.2 年、肥満気味 ($25 \leq BMI < 30$) 5.0 年、肥満 ($30 \leq BMI$) 3.9 年。30-44 歳 (N=41400) の群において、フラミンガムリスクスコアをリスク分類としたとき：低リスク ($0 \leq FRS < 10\%$) 6.5 年、中リスク ($10 \leq FRS < 20\%$) 2.1 年、高リスク ($20 \leq FRS$) 2.0 年。45-59 歳 (N=38609) の群において、フラミンガムリスクスコアをリスク分類としたとき：低リスク ($0 \leq FRS < 10\%$) 6.0 年、中リスク ($10 \leq FRS < 20\%$) 5.5 年、高リスク ($20 \leq FRS$) 4.1 年。60-74 歳 (N=16447) の群において、フラミンガムリスクスコアをリスク分類としたとき：低リスク ($0 \leq FRS < 10\%$) 8.0 年、中リスク ($10 \leq FRS < 20\%$) 6.7 年、高リスク ($20 \leq FRS$) 5.3 年。

【考察】HbA1c 検査の最適な測定間隔は、糖尿病のリスク層別をすることによって異なる可能性があり、リスクが上がれば上がるほど、測定間隔は短くなることが示唆された。また、どの群においても 1 年以内の検査が必要であると考えられる群はなく、頻度を短く測定していても、HbA1c 検査が持つノイズ値を見ているだけで真の上昇を必ずしも観察できているわけではないことが示唆された。【結論】健常者を対象とした糖尿病スクリーニングを目的とする HbA1c 検査の最適な測定間隔は、糖尿病発症のリスク層別分類を考慮に入れて決定すべきである。また、現行日本で現在行われている毎年の健診は、HbA1c 検査の特性を考慮すると必要がない可能性がある。

論文審査結果の要旨

1. 学位論文研究テーマの学術的意義

海外のガイドラインでは、糖尿病スクリーニング目的の HbA1c 検査の間隔を 3~5 年とするのが望ましいと推奨しているが、エキスパートオピニオンレベルであり、HbA1c 検査の測定間隔に関する先行研究はこれまでにあまり行われていない。平井氏は、糖尿病発症のリスク分類を考慮にいて、最適な HbA1c 検査の測定間隔を提示することを目的として、9 万 6 千人の健診データを用いて解析した。30 歳以上 75 歳未満、エントリー時に糖尿病および心血管イベントの既往がない者、研究期間中に 2 度以上の HbA1c 検査を実施した者を対象として、まず年齢で 3 群にわけ、さらに 2 種類のリスク層別 (BMI、フラミンガムスコア) を行った。それぞれの群について HbA1c をアウトカムとした線形混合モデルをあてはめ、Signal to Noise Ratio 方法論に基づいて HbA1c の真の上昇 (Signal) と真の上昇ではない誤差 (Noise) の値を求めた。最適なスクリーニングの間隔は、シグナルがノイズを超えるまでにかかる時間とした。

解析の結果、HbA1c 検査の最適な測定間隔は、糖尿病のリスク層別をすることによって異なる可能性があり、リスクが上がれば上がるほど、測定間隔は短くなることが示唆された。また、どの群においても一年以内の検査が必要であると考えられる群はなく、頻度を短く測定していても HbA1c 検査が持つノイズ値を見ているだけで真の上昇を必ずしも観察できているわけではないことが示唆された。

本研究の結果によって、健常者を対象とした糖尿病スクリーニングを目的とする HbA1c 検査の最適な測定間隔は、糖尿病発症のリスク層別分類を考慮に入れて決定すべきであること、また、現在本邦で行われている毎年の健診は HbA1c 検査の特性を考慮すると必要がない可能性があることが示唆された。これら知見は、HbA1c スクリーニング検査の費用対効果を考える上で非常に重要な意義を持ち、極めて高い新規性に富むものである。

2. 学位論文及び研究の争点、問題点、疑問点、新しい視点等

- 健診における HbA1c の測定頻度については、海外のガイドラインにおいて 3~5 年に 1 度というものが推奨されているが、すべてエキスパートオピニオンであり、統計学的に validate されたものではない。本研究はこの問題点に対して 9 万 6 千人のビッグデータを用いてリスク階層化による測定頻度を統計学的に提案した臨床的に示唆に富むものである。
- 本研究では、線形ランダム効果モデルを用いた signal-to-noise 法によって真の HbA1c 上昇を検出するための適切な測定間隔を年齢と BMI またはフラミンガムスコアで階層化して検討するという極めて新規性の高い方法論を用いて解析が行われている。本研究はこの点において今後の応用性・有益性も極めて高く、優れている。

3. 実験及びデータの信頼性

- とくに問題点は見当たらない。

4. 学位論文の改善点

- 今回の研究では、BMI とフラミンガムスコアという 2 つのリスク因子で層別化して適切な HbA1c 測定間隔を検討しているが、ベースラインの HbA1c や糖尿病の家族歴、ウエスト周囲径などの重要な糖尿病発症リスク因子による解析が行われていなかった。今後の検討が望まれる。
- 検査の信頼度としての測定間隔が提示されたが、費用対効果を含めた解析を行うことが今回提案された HbA1c の測定間隔の validation として重要である。今後は費用対効果の側面からのアプローチによる研究展開が期待される。

以上より、審査委員会は全員一致で、本論文が学位論文として十分な資格を有するものと判定した。