

氏名	兼田 裕司
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 685号
学位授与年月日	平成 26年 6月 18日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	日本人におけるインスリン抵抗性と脳梗塞発症との関連についての検討 —JMS コホート研究より—
論文審査委員	(委員長) 教授 田中 裕一 (委員) 准教授 興梠 貴英 准教授 為本 浩至

論文内容の要旨

1 研究目的

インスリン抵抗性とは、インスリンによる生物学的反応が低下した状態と定義され、肥満、糖尿病を含む多くの疾患の病理学的変化において中心的役割をはたす。それに加え、インスリン抵抗性は脳卒中の独立した危険因子であることは多くの先行研究から報告されている。空腹時血糖 (FG) と空腹時インスリン濃度 (FI) で評価する Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) は、インスリン抵抗性の指標の gold standard であるグルコースクランプ法と結果がよく相関するため、疫学的研究や臨床研究において使用されている。しかし、HOMA-IR と脳卒中との関係を調べた前向きコホート研究は少なく、日本人における HOMA-IR と脳卒中との関係は殆どわかっていない。

インスリン抵抗性の指標に FI のみを使用し、FI と脳梗塞発症のリスクとの関係を調べた前向き研究がいくつか存在するが、結論を出すには未だに議論の余地がある。また、これらの研究では FG が考慮に入っておらず、日本人における FI と脳卒中との関係も殆どわかっていない。

今回我々は、JMS コホート研究で得られたデータを用いて、日本の一般住民を対象として、HOMA-IR、FI、FG で層別化した FI と脳梗塞発症のリスクとの関係について検討した。

2 研究方法

日本人の脳卒中および心筋梗塞などの循環器疾患の発症に関連する危険因子を追跡調査する目的で、全国9県12地区において実施された JMS コホート研究において、FI、FG を測定している参加者のうち、脳卒中、心筋梗塞の既往があるもの、糖尿病治療中のもの、分類不能の脳卒中症例、基礎データが得られなかったもの、追跡不能であったものを除外した 2610 人を対象とした。

【解析 A】 HOMA-IR の 4 分位に基づいて対象を全体、男女ごとに 4 群に分けて解析した。

【解析 B】 FI の 5 分位に基づいて対象を 5 群に分けて解析した。

【解析 C】 FI を FG で層別化する目的で、FI、FG の 3 分位に基づいて以下の通り定義した。FI 第 1 分位かつ FG 第 1 分位の群を Group 1 (G1)、FI 第 2 分位かつ FG 第 1 分位の群を G2、

FI 第3分位かつFG 第1分位の群をG3、FI 第1分位かつFG 第2分位の群をG4、FI 第2分位かつFG 第2分位の群をG5、FI 第3分位かつFG 第2分位の群をG6、FI 第1分位かつFG 第3分位の群をG7、FI 第2分位かつFG 第3分位の群をG8、FI 第3分位かつFG 第3分位の群をG9と定義し、9群に分けて解析した。

統計学的手法としてCoxの比例ハザードモデルを用いて、交絡因子となりうる変数を調整したうえで、HOMA-IR（解析A）、FI（解析B）、FGで層別化したFI（解析C）と脳梗塞発症との関係について検討した。

3 研究成果

平均観察期間は11.1年（男性10.9年、女性11.2年）、観察期間中、87人（男性46人、女性41人）の脳梗塞発症を確認した。

【解析A】

脳梗塞発症のリスクが最も低かったのは全体では第2分位、男性では第3分位、女性では第2分位であったため、これらを対照として各群の脳梗塞発症のハザード比を算出した。全体の解析において、第2分位を対照とし、年齢、性、SBP、BMI、喫煙歴、飲酒歴、HDLで調整したハザード比は、第1分位では1.80（0.95 - 3.44）、第3分位では1.54（0.79 - 3.00）、第4分位では1.78（0.91 - 3.50）であった。第1分位、第3分位、第4分位のハザード比は第2分位より高値であったが、統計学的有意差を認めなかった。男性において第3分位を対照とし、年齢、SBP、BMI、喫煙歴、飲酒歴、HDLで調整したハザード比は、第1分位では2.51（0.98 - 6.42）、第2分位では1.43（0.54 - 3.82）、第4分位では2.13（0.82 - 5.51）であった。第1分位、第2分位、第4分位のハザード比は第3分位より高値であったが、統計学的有意差を認めなかった。女性において第2分位を対照とし、年齢、SBP、BMI、喫煙歴、飲酒歴、HDLで調整したハザード比は第1分位では2.12（0.72 - 6.31）、第3分位では2.96（1.06 - 8.26）、第4分位では2.31（0.80 - 6.69）であった。第3分位のハザード比は第2分位より有意に高値であった。第1分位のハザード比は第2分位より高値であったが、統計学的有意差を認めなかった。全体、男女別の解析において、有意ではなかったが第1分位、第4分位は対照より脳梗塞発症のリスクが高く、HOMA-IRと脳梗塞発症との関係は非用量依存性であった。

【解析B】

脳梗塞発症のリスクが最も低かったのは第3分位であったため、これを対照として各群の脳梗塞発症のハザード比を算出した。第3分位を対照とし、年齢、性、SBP、BMI、喫煙歴、飲酒歴、HDLで調整したハザード比は、第1分位では2.33（1.10 - 4.96）、第2分位では1.25（0.55 - 2.84）、第4分位では1.68（0.76 - 3.70）、第5分位では2.06（0.94 - 4.47）であった。この解析では、第1分位のハザード比は第3分位より有意に高値であった。一方、第5分位のハザード比は第3分位より高値であったが、統計学的有意差を認めなかった。FIと脳梗塞発症のリスクとの間にはU字型の関係を認めた。

【解析C】

脳梗塞発症のリスクが最も低かったのはG2であったため、これを対照として各群の脳梗塞発症のハザード比を算出した。年齢、性、SBP、HDL、LDL、TG、BMI、喫煙歴、飲酒歴、高血

圧症治療歴、脂質異常症治療歴で調整した G1~G9 のハザード比 (95%信頼区間) はそれぞれ、G1 は 3.93 (1.13 - 13.72)、G3 は 2.30 (0.51 - 10.34)、G4 は 2.19 (0.58 - 8.19)、G5 は 1.18 (0.26 - 5.31)、G6 は 2.96 (0.81 - 10.88)、G7 は 3.48 (0.97 - 12.53)、G8 は 2.39 (0.66 - 8.62)、G9 は 3.73 (1.09 - 12.84) で、G1、G9 のハザード比は有意に高値であった。FG 第 1 分位から FG 第 3 分位の全てのレベルにおいて、FI と脳梗塞発症のリスクとの間には U 字型の関係を認めた。また、FI と FG が両方とも低値である G1 は脳梗塞発症の有意なリスクになっていた。

4 考察

解析 A では、HOMA-IR と脳梗塞発症との関係が非用量依存性であることが示された。HOMA-IR と脳卒中発症との関係はいくつかの先行研究で調査されており、HOMA-IR 高値が脳卒中発症のリスクになっていたという報告と、脳卒中発症の有意なリスクではなかったという報告がある。解析 A では、HOMA-IR 高値は女性において脳梗塞発症の独立したリスクとなっており、また、男女共に HOMA-IR と脳梗塞発症との関係は非用量依存性であった。現在のところ HOMA-IR 低値が脳梗塞発症の有意なリスクであったという報告は無いが、HOMA-IR と脳梗塞との関係が非用量依存性であったという報告は存在する。解析 B では、FI と脳梗塞発症との関係は U 字型になっていた。解析 C では、FG 第 1 分位から FG 第 3 分位の全てのレベルにおいて、脳梗塞発症と FI との関係は U 字型になっていた。FI と脳卒中発症との関係は、いくつかの先行研究で報告されており、FI 高値は脳卒中発症の有意なリスクであったという報告が多い。一方、我々が検索する限り、FI 低値と脳梗塞発症との関係に着目した前向きコホート研究は見当たらなかったが、FI 低値と脳梗塞発症との関係を支持する先行研究結果がいくつか報告されている。しかしその機序に関しては不明な所が多く、詳細な研究がなされていないのが現状である。

本研究の解析結果、先行研究の結果から HOMA-IR 高値、FI 高値は脳梗塞発症のリスクと考えられる。よって、高インスリン血症を含むインスリン抵抗性の段階で積極的に介入し、インスリン抵抗性の改善に取り組むことは脳梗塞発症予防に寄与する可能性がある。一方、HOMA-IR 低値、FI 低値も脳梗塞発症のリスクとなる可能性があるが、HOMA-IR 低値、FI 低値に着目した前向きコホート研究、基礎的研究は皆無に等しく、他の地域の住民や他の人種においても同様の結果が得られるかどうかは不明であり、今後の研究が待たれるところである。

5 結論

HOMA-IR 高値、空腹時インスリン濃度高値は脳梗塞発症のリスクと考えられた。一方、HOMA-IR 低値、空腹時インスリン濃度低値も脳梗塞発症のリスクとなる可能性が示唆された。HOMA-IR と脳梗塞発症のリスクとの関係は非用量依存性であり、空腹時インスリン濃度と脳梗塞発症のリスクとの関係は U 字型になっていた。

論文審査の結果の要旨

兼田氏は日本人におけるインスリン抵抗性と脳梗塞発症との関連について、自治医科大学および卒業性が赴任している地域で行われた JMS コホート研究の data を用いて解析した。HOMA-IR, 空腹時インスリン濃度 (FI), 空腹時血糖 (FG) を用いての脳梗塞発症との関連を調べた研究はこれまでになく、兼田氏はこの関連について検討した。この結果、HOMA-IR 高値、FI 高値が脳梗塞発症のリスクとなること以外に、HOMA-IR 低値、FI 低値群も脳梗塞の発症のリスクとなる可能性が明らかとなった。HOMA-IR 高値、FI 高値が脳梗塞発症のリスクとなることはこれまでの先行研究の結果からも推測されることであるが、脳梗塞の発症のリスクにはなりにくいと考えられる HOMA-IR 低値、FI 低値群も、脳梗塞の発症のリスクとなる可能性が今回の研究で明らかとなった。この結果については非常に興味深いが、その機序についてはこれまでの研究では明らかになっておらず、この要因についてはさらに研究を続ける必要があると考えられる。

兼田氏は、今回の論文について、審査委員からのコメントや質問、訂正要求に対し、真摯に答え、論文原稿を修正し解析を一部やり直して、質問に答え論文原稿の修正を行った。論文は非常にわかりやすく、多くの解析結果を整理し考察を加えており、学位論文に相応しいと判断する。以上の結果から、兼田氏は医学博士の学位を有する資格があると判断し、合格と判定した。

試問の結果の要旨

兼田氏は日本人におけるインスリン抵抗性と脳梗塞発症との関連について、自治医科大学および卒業性が赴任している地域で行われた JMS コホート研究の data を用いて解析した。HOMA-IR, 空腹時インスリン濃度 (FI), 空腹時血糖 (FG) を用いての脳梗塞発症との関連を調べた研究はこれまでになく、兼田氏はこの関連について検討した。この結果、HOMA-IR 高値、FI 高値が脳梗塞発症のリスクとなること以外に、HOMA-IR 低値、FI 低値群も脳梗塞の発症のリスクとなる可能性が明らかとなった。HOMA-IR 高値、FI 高値が脳梗塞発症のリスクとなることはこれまでの先行研究の結果からも推測されることであるが、脳梗塞の発症のリスクにはなりにくいと考えられる HOMA-IR 低値、FI 低値群も、脳梗塞の発症のリスクとなる可能性が今回の研究で明らかとなった。先行研究ではこのような結果がでたものではなく、この要因についてはさらに研究を続ける必要があると考えられる。

兼田氏は、今回の研究についてスライドを用いてわかりやすく発表した。また、審査員からの質問には真摯に的確に答えられた。研究方法、結果、考察について審査委員の意見を真摯に聞き、自分の考えを述べることができた。今回の研究は JMS コホートという本学が行った臨床研究データを用いて、これまでの先行研究では述べられたことがない結果を見いだすことができ、有意義な研究と考えられる。発表内容も問題なく、質問にも的確に答えられたため、医学博士として合格と判定した。