

課題番号 : 28指1206

研究課題名 : 糖尿病リスクスコアの開発および肥満・糖代謝の長期軌跡に関するコホート構築に関する研究

主任研究者名 : 溝上 哲也

分担研究者名 : 溝上 哲也

キーワード : 糖尿病、コホート研究、リスクスコア、軌跡分析

研究成果 :

本研究の目的は、糖尿病の個別化予防を目指し、人間ドックや健康診断のデータを用いて長期大規模コホートを構築し、このデータベースを用いて、インスリン抵抗性・分泌能、内臓脂肪蓄積などの肥満・糖代謝要因を駆使して糖尿病を高い精度で予測するリスクスコアを開発し、また発症前の肥満や糖代謝の長期軌跡を解明することである。さらに、心血管疾患や認知症などの糖尿病関連疾患に関する分析が可能なコホート研究の基盤を構築する。初年度は以下の項目について調査や分析を進めた。

#### 1) 糖尿病予防に関するエビデンスを継続的に創出しうる大規模多目的コホートの構築

腹部CTによる内臓脂肪測定を含む人間ドックを行っているA社大規模事業所(約3万人)から、人間ドック以外の健診成績も含め、2006・2007年度および2014・2015年度のデータを収集し、これまでに収集を終えている2008~2013年度のデータと個人識別番号により突合せ、2006年度以降の10年分の健康診断データベースを構築した。アウトカム情報としては、心血管疾患(脳卒中・心筋梗塞)発症と長期病休の登録を継続し、長期病休については国際疾病分類コード(ICD-10)を付与した。

#### 2) 糖尿病のリスクスコア開発

10万人規模の職域多施設研究(J-ECOHスタディ)のデータを用いて7年間の糖尿病発症を予測するリスクスコア開発に着手した。予測変数は、特定健康診断の問診・検査項目のうち、性、年齢、肥満度、喫煙、血圧といった非侵襲的測定項目を用いた予測モデルと、HbA1c、空腹時血糖などの血液検査項目を追加した予測モデルの2種類を作成した。糖尿病発症はHbA1c値、空腹時血糖値、糖尿病自己申告により定義した。対象から無作為に選んだ3分の2の集団でスコアを開発し、残り3分の1で予測精度を検証した。予備解析にて、糖尿病を高精度で予測できることを確認した。性、年齢、肥満度、喫煙、血糖値等の組み合わせ毎に糖尿病発症リスクが一目でわかるリスクチャートを試作した。

#### 3) 糖尿病に至る肥満等の長期軌跡 (trajectory) の分析

近年、疾病診断に至るまでの検査値の経年的変化パターンを検出することで、疾病の早期発見に役立てようとする試みがなされている。この軌跡分析を用い上記1の集団において糖尿病に至った患者の肥満度(BMI)の変化パターンを調べたところ、「高BMI型」「中BMI型」「低BMI型」の3つの主なパターンを同定した。このうちの「低BMI型」(平均BMIが21.9kg/m<sup>2</sup>)が糖尿病発症患者の38%を占め、日本人においては痩せ型の糖尿病が多いことが確認された。さらに、糖尿病を発症しなかった同程度のBMI群と比較したところ、発症者はベースライン以降、肥満度が徐々に増加し、内臓脂肪、血糖値、空腹時インスリン値も上昇する傾向を認めた(Scientific Reports 2017)。

#### 4) 糖尿病及び認知機能に関する栄養疫学コホートの構築

2016年5月に神奈川県B社事業所において食物摂取頻度調査票(B-DHQ)及び食生活以外の生活習慣に関する調査票を用いて栄養疫学調査を実施した。また研究用に血液の提供を受け、凍結保存した。従業員の約8割に相当する943名が調査に参加し、前年度に調査を終えた別の事業所と併せると参加者は計2067名となる。調査データを電算機に入力し、健康診断データやインスリン等の血清測定データと突合せた。コーディングマニュアルを作成し、データクリーニングを行った。3年前に実施した疫学調査データと突合し、縦断解析が可能な栄養疫学データベースを構築した。

糖尿病によりリスクが高まることが疑われる認知症の予防に資するため、前出のA社において、60歳以上(主に退職者)の人間ドック受診者を対象に、認知機能検査、食生活調査、糖代謝や腹部CTの測定、血液検体提供などの疫学情報を体系的に収集するコホート研究に着手した。研究計画書を当センター倫理委員会に諮り、承認を得た(承認番号 NCGM-G-002208-00)。現場の調査責任者とともに、説明・同意取得等の流れや血清収集の手順を取り決め、次年度からのデータ収集の体制を整えた。

Subject No. : 28-Shi-1206

Title : Establishment of cohort study on the development of diabetes risk score and trajectory analysis of obesity and glucose metabolism

Researchers : Tetsuya Mizoue

Key word : diabetes, cohort study, risk score, trajectory analysis

Abstract :

The objective of the present study is to establish large-scale, long-term cohort study based on human dock and health checkup data for the individualized prevention of diabetes and, using those data, to develop diabetes risk score with high predictability and analyze trajectory of obesity and metabolic parameters prior to the diagnosis of diabetes. We also establish cohort studies on cardiovascular disease and dementia, to which diabetes and abnormal glucose metabolism contribute. The followings are the summary of our research work during the fiscal 2018, the first year of this project.

#### 1. Establishment of large-scale cohort study for the prevention of diabetes

We collected health checkup data for the years of 2006, 2007, 2014, and 2015 from a large-scale company, where visceral fat has been measured for human dock examinees using abdominal computed tomography. Those data were merged to 2008 to 2013 data to create a dataset, which could be analyzed for multiple purposes. We also collected outcome data including cardiovascular events (stroke and myocardial infarction) and long term sick leave, to which we assigned ICD-10.

#### 2. Development of diabetes risk score

We started developing a risk score to predict 7-year diabetes risk using data of the J-ECOH Study, (nearly 100,000 participants). Predictors are selected from among variables which are routinely collected. First model included non-invasive variables only including sex, age, body mass index, smoking, and blood pressure, and second model additionally included invasive variables including HbA1c and fasting plasma glucose. We developed risk scores in two-thirds of the target population and validated the scores in the remaining one-third of the population. In a preliminary analysis, we confirmed that these risk scores, especially derived from the invasive model, are highly predictive. We also created diabetes risk chart, showing the probability of developing diabetes according to the combinations of sex, age, body mass index, smoking, glucose levels.

#### 3. Trajectory analysis of obesity and glucose metabolism prior to the onset of diabetes

Trajectory analysis is useful to identify typical patterns of changes of clinical parameters prior to the onset of a disease. Using this technique, we examined the above dataset (No.1) to explore the typical pattern of BMI change over time prior to the diagnosis of diabetes. As a result, we identified three groups: “persistently high BMI group”, “persistently middle BMI group”, and “persistently low BMI group”. Of these, “persistently low BMI group” (mean BMI, 21.9kg/m<sup>2</sup>) comprised 38% of all diabetes patients, confirming significant contribution of non-obese type of diabetes among Japanese. Those who developed diabetes, compared with those who did not develop diabetes, showed greater increase in BMI, visceral fat, fasting glucose, HbA1c, and fasting insulin over time (Scientific Reports 2017).

#### 4. Development of nutrition epidemiology cohort on diabetes and dementia

We performed a nutrition epidemiologic study among employees in Kanagawa prefecture in May 2016, using diet history questionnaire. We also collected fasting blood sample for the study and kept them in deep freezer. A total of 943 employees (nearly 80%) participated, totaling 2067 participants including those who completed the survey in 2015. Survey data collected were input into the computer and merged with health checkup data and insulin data. We made a coding manual and cleaned the data. We merged these data with those collected 3 years before, enabling us to perform longitudinal analysis. To newly develop a cohort study on dementia, over which diabetes may have profound influence, we finished preparation for a cohort among health checkup examinees aged 60 or over. The study protocol has been approved by the ethics committee of NCGM (No. NCGM-G-002208-00).

Researchers には、分担研究者を記載する。

# 28-指-1206 糖尿病リスクスコアの開発および肥満・糖代謝の長期軌跡に関するコホート構築に関する研究

## 目的と方法

### 1. 糖尿病予防に関する質の高い長期コホートの構築

- ・約1万人の13年間分の間人ドックデータ
- ・心血管疾患の発症データ登録、栄養疫学調査、認知機能検査、残血清収集

### 2. 糖尿病の高精度リスクスコアの開発

- ・予測変数への内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性などの取り込み
- ・Cox比例ハザードモデルによるスコア開発
- ・時間依存ROC分析による検証

### 3. 発症前の肥満・糖代謝の軌跡を解明

- ・発症前長期間の推移パターン
- ・軌跡分析 (Trajectory analysis)
- ・アジア人に多い非肥満型に着目

## 期待される効果

- ・一般市民の予防的行動を推進する。
- ・保健指導対象者の適切な選定を支援する。
- ・予防対策の効果と効率が向上する。

- ・糖尿病に至る長期経過が解明される。
- ・発症者特有のパターンが同定される。
- ・体質にあった予防法開発に寄与する。

- ・糖尿病予防に関する多様な研究課題に対応できる質の高いコホートが構築される。  
(心血管疾患や認知機能との関連分析、糖尿病の予測バイオマーカー検索など)
- ・日本人のデータに基づいて糖尿病予防に関する政策提言を行う基盤が形成される。

# 研究1年目の進捗と成果

## 1. 長期大規模コホートの構築

- ・2006～15年度の健診データを連結した。心血管疾患の発症情報を収集した。

## 2. 栄養疫学コホートの構築

- ・約2000名の食生活データを収集した。
- ・糖尿病と認知症に関する新たなコホート研究立ち上げの準備を完了した。

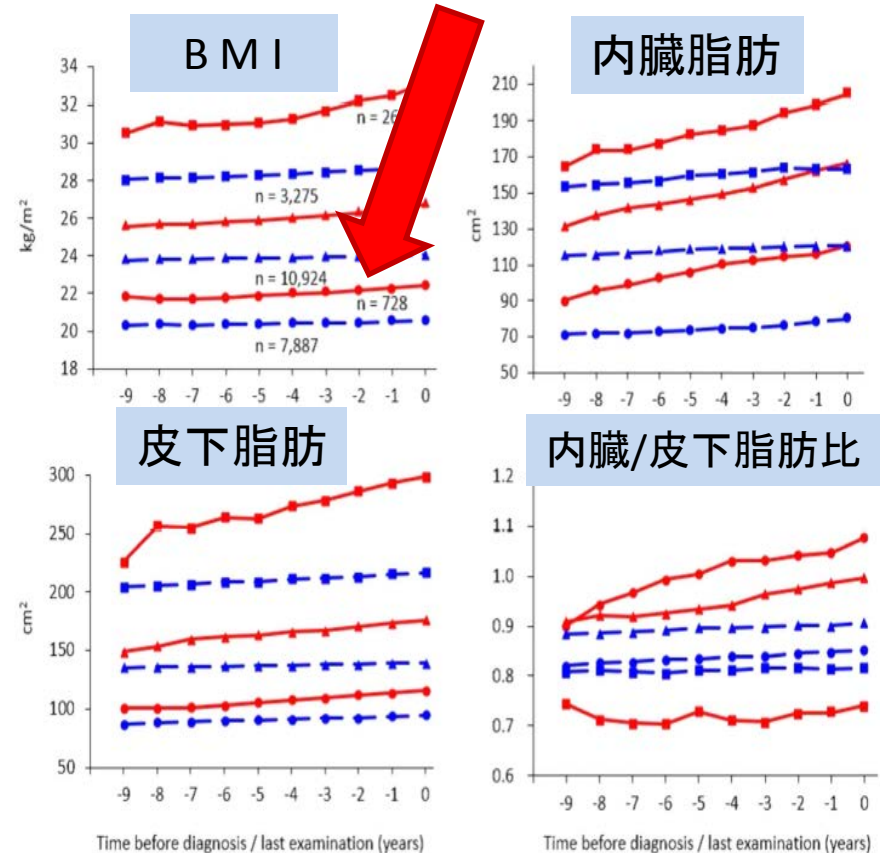
## 1. 糖尿病発症に至る軌跡分析(右図)

- ・肥満推移に関して主な3群を同定した。

## 2. 糖尿病リスクスコアの開発

- ・特定健康診査で得られる検査データに基づいて将来7年間の糖尿病発症を予測するリスクスコアを開発し、その妥当性を検証した。
- ・年齢、肥満度、血糖値などを組み併せたリスクチャートを試作した。

痩せ型が糖尿病の38%を占める。日本人では痩せ型でも体重増加には注意が必要。



糖尿病発症者(赤)は3群とも肥満度、特に内臓脂肪の増加が顕著である。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 28指1206

研究課題名： 糖尿病リスクスコアの開発および肥満・糖代謝の長期軌跡に関するコホート構築に関する研究

主任研究者名： 溝上 哲也

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Duration and degree of weight change and risk of incident diabetes: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study.	Hu H, Nagahama S, Nanri A, Tomita K, Akter S, Okazaki H, Kuwahara K, Imai T, Nishihara A, Kashino I, Sasaki N, Ogasawara T, Eguchi M, Kochi T, Miyamoto T, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Murakami T, Shimizu M, Uehara A, Yamamoto M, Hori A, Nishiura C, Kabe I, Mizoue T, Kunugita N, Dohi S	Preventive Medicine	96:118-123	2017
Body mass index trajectory patterns and changes in visceral fat and glucose metabolism before the onset of type 2 diabetes.	Kuwahara K, Honda T, Nakagawa T, Yamamoto S, Hayashi T, Mizoue T.	Scientific Reports	7: 43521	2017
Metabolic syndrome components and diabetes incidence according to the presence or absence of impaired fasting glucose: the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study.	Kurotani K, Miyamoto T, Kochi T, Eguchi M, Imai T, Nishihara A, Tomita K, Uehara A, Yamamoto M, Murakami T, Shimizu C, Shimizu M, Nagahama S, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Okazaki H, Sasaki N, Hori A, Nishiura C, Kuwahara K, Kuroda R, Akter S, Kashino I, Nanri A, Kabe I, Mizoue T, Kunugita N, Dohi S	Journal of Epidemiology	電子先行出版	
Circulating ferritin concentrations and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals.	Akter S, Nanri A, Kuwahara K, Matsushita Y, Nakagawa T, Konishi M, Honda T, Yamamoto S, Hayashi T, Noda M, Mizoue T.	Journal of Diabetes Investig	電子先行出版	

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
該当なし				

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国

研究発表及び特許取得報告について

該当なし				
------	--	--	--	--

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。  
※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと