

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	坂下 有
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
Regardless of central obesity, metabolic syndrome is a significant predictor of type 2 diabetes in Japanese-Americans (日系米人においてメタボリックシンドロームは中心性肥満の有無に関係なく 2 型糖尿病の予知因子である)			
論文審査担当者			
主 査 教 授	大 瀧	慈	印
審査委員 教 授	木 原	康 樹	
審査委員 講 師	石 田	万 里	
〔論文審査の要旨〕			
<p>メタボリックシンドローム (MetS) は心血管疾患の危険因子としてよく知られている。また MetS の病態基盤である内臓脂肪蓄積はインスリン抵抗性を増加させ、2 型糖尿病発症の重要な危険因子の一つであるといくつかの人種で報告されている。しかし日本人において MetS と 2 型糖尿病の発症リスクについて検討した報告は少ない。また MetS の診断基準はいくつかあるが、診断に中心性肥満を必須とするものには International Diabetes Federation (IDF) と日本内科学会がある。一方、World Health Organization (WHO) と American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement (AHA/NHLBI) では中心性肥満は必須でなく、中心性肥満を MetS の診断の必須条件にするかについては議論の余地があったが、これまでに中心性肥満の有無別に MetS と 2 型糖尿病発症の関連について検討した報告はない。そこで著者らは日本人と遺伝的素因が同一であるが生活習慣が早期から高度に欧米化した日系米人において MetS とその構成因子、(特に中心性肥満) が 2 型糖尿病発症と関連するかを検証した。</p> <p>対象は 1992 年から 2007 年のハワイ・ロサンゼルス・広島医学調査を受けた日系米人のうち、追跡開始時に糖尿病であった者および糖尿病加療中の者を除外した 928 名 (男性 379 名、女性 549 名) で、平均追跡期間は 6.8 年であった。MetS の判定には 2005 年の AHA/NHLBI の診断基準を用いた。</p> <p>追跡期間中に 116 名が 2 型糖尿病を発症した。Cox 比例ハザードモデルを用いて MetS と</p>			

その構成因子が2型糖尿病発症の危険因子になるかを解析検討した結果、MetSの2型糖尿病発症のハザード比は3.08 (95% CI, 2.13-4.46; $P<0.001$)であり有意な危険因子となった。さらに性、年齢、impaired glucose tolerance (IGT) で調整後も同ハザード比は1.64 (95% CI, 1.11-2.42; $P<0.001$)で有意な危険因子となった。性、年齢、IGT で調整後、MetSの構成因子の中では空腹時血糖値のみが2型糖尿病発症の危険因子となりハザード比は2.28 (95% CI, 1.51-3.44; $P<0.001$)であった。中心性肥満を含むその他の構成因子は2型糖尿病発症の危険因子にはならなかった。次に対象者をMetSと中心性肥満の有無別の4群に分け、性、年齢、IGT で調整し、各群における2型糖尿病発症の相対危険度を検討した。ここではMetSは中心性肥満を除いた他の4つの構成因子のうち3つ以上を満たすものと定義した。その結果、MetSと中心性肥満がない群を基準とすると、中心性肥満のある非MetS群のハザード比は0.85 (95% CI, 0.45-1.60; $P=0.612$)であり2型糖尿病発症の危険因子にはならなかった。しかし中心性肥満の有無に関わらずMetS群では2型糖尿病発症の有意な危険因子となり、ハザード比はそれぞれ2.46 (95% CI, 1.51-4.01; $P<0.001$)と2.07 (95% CI, 1.25-3.41; $P=0.004$)であった。

本研究では日系米人においてAHA/NHLBIの基準で診断されたMetSは、中心性肥満の有無に関わらず2型糖尿病発症の予知因子になることが判明した。この結果より中心性肥満自体は2型糖尿病発症の予知に不可欠な因子ではない可能性が示唆された。過去に「中心性肥満は2型糖尿病発症の強い危険因子である」という報告があり、IDFや日本内科学会のMetSの診断基準のように中心性肥満を必須条件にしているものもある。しかし、今回は解析結果としては提示していないが中心性肥満がMetSの必須条件であるIDFや日本内科学会の基準ではMetSは2型糖尿病発症のリスクにはならなかった。本研究から、日系米人においては2型糖尿病発症という観点では中心性肥満は他の構成因子の上に必ずしも位置するものではない可能性が考えられた。過去に日系米人において皮下脂肪はインスリン抵抗性を増加させないが、内臓脂肪はインスリン抵抗性を増加させると報告がある。また東アジア人においては肥満度が低くても内臓脂肪が蓄積していると報告がある。これらより本研究の対象者においても、中心性肥満が内臓脂肪の蓄積を正確に反映していない可能性があり中心性肥満が2型糖尿病発症の危険因子にはならなかったものと考察した。

以上の結果から、本論文は日系米人においてAHA/NHLBIの基準で診断されたMetSは中心性肥満の有無に関わらず2型糖尿病の予知因子となると示唆し、MetSにおける中心性肥満の新たな意義を与えた論文といえる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。