

高齢者糖尿病の老年症候群・合併症に関する 環境的・遺伝的要因の解明: 大規模ゲノムコホート研究

九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学
講師、糖尿病研究室主任 大隈 俊明

(共同研究者)

社会医療法人財団 白十字会 白十字病院
糖尿病センター長、臨床研究センター長 岩瀬 正典

はじめに

糖尿病患者は増加を続け、糖尿病およびその合併症の発症・進展予防が課題とされている。そのためには、糖尿病の環境・遺伝的要因における人種・民族差を考慮した日本人を対象としたエビデンスの構築が必要である。特に日本では、急速な高齢化に伴い高齢者糖尿病患者が増加しており、65歳以上の高齢者が糖尿病患者の約4割を占めていることから、高齢者糖尿病に対する重点的な対策が必要とされている。

高齢糖尿病患者においては、古典的な糖尿病性合併症（網膜症、腎症、神経障害、動脈硬化性疾患）、悪性腫瘍、心不全に加え、認知機能障害、サルコペニア、フレイル、低栄養、転倒・骨折などの老年症候群のリスクが高まるため、若年者とは異なるアプローチや予防対策が必要とされる。しかし、これまでの疫学研究の多くは非高齢者を主な対象としており、それらの研究で明らかにされた合併症・併存症の危険因子が高齢者にも同様に適用できるかどうかは明らかではない。

代表的な生活習慣である飲酒に関しては、高齢者は若年者と比べて、少量の摂取でもその影響を受けやすいとされている。しかし、高齢者においてアルコール摂取量が血糖値に与える影響については十分に検討されていない。また、アルコールの影響は体質や遺伝的要因に影響される可能性が指摘されているものの、アルコール摂取による血糖値への影響が遺伝的要因によって異なるかについては検討が限られている。

さらに、合併症の長期的な発症リスクに関して、心血管疾患などの大血管合併症のリスクは男性に比べて女性で低いものの、年齢とともにその差は縮小することが知られている。しかし、細小血管合併症や非血管性合併症（悪性腫瘍、骨折など）においても同様の性差および年齢によるリスクの変化が存在するかについては、十分な検討がなされていない。

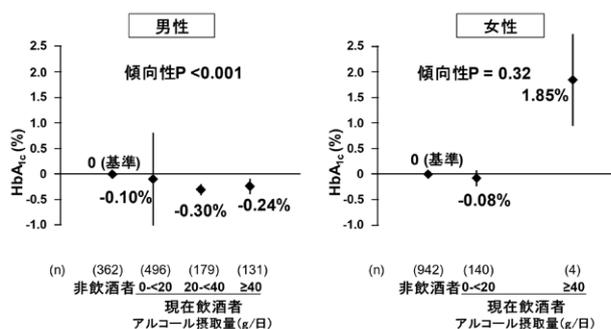
そこで、本研究では、5,000人を超える糖尿病患者を対象としたゲノムコホート研究である福岡県糖尿病患者データベース研究 (Fukuoka Diabetes Registry: FDR) において、上記の項目について検討を行った。福岡県内の糖尿病専門施設（16施設）に通院中の糖尿病患者5,131人を対象に、登録期間（2008～2010年）中に身体計測、生活習慣、処方薬、合併症

や疾患の既往歴・家族歴を調査し、血液、尿、DNA検体を収集した。妥当性が検証された質問紙 (BDHQ) を用いて1日あたりのアルコール摂取量を算出した。また、DNA検体からアルコール代謝関連遺伝子 ADH1B (rs1229984)、ALDH2 (rs671) の多型のタイピングを行った。登録以後、生命予後および合併症発症について継続的な追跡調査を実施し、得られたデータをもとにデータベースを構築して解析を行った。

結果

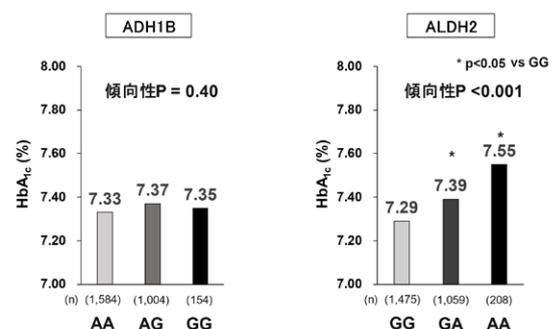
65歳以上の高齢2型糖尿病患者2,767人を対象に、アルコール摂取量と血糖コントロール指標 (HbA_{1c}) の関連を横断的に検討した。その結果、アルコール摂取量と血糖コントロールの関係に性差が認められた。具体的には、非飲酒者と比較して、男性ではアルコール摂取量の増加に伴いHbA_{1c}は低下する傾向が認められた (図1)。一方、女性では少量～中等量の摂取でHbA_{1c}は低下する傾向があったが、過量の摂取ではHbA_{1c}が上昇する「J字型」の関係を示した。次に、アルコール代謝関連遺伝子多型とHbA_{1c}の関連を検討した結果 (図2)、ALDH2の不活性型アレル (Aアレル) の保有数が増加するにつれて、HbA_{1c}は上昇した。一方で、ADH1Bの各多型間には有意な差を認めなかった。これらの遺伝子多型とHbA_{1c}の関連に有意な性差はみられなかった。さらに、これらの結果を踏まえて、遺伝子-環境相互作用を男女別に検討した結果、アルコール摂取量とHbA_{1c}の関連は、遺伝的背景 (ADH1B、ALDH2 遺伝子多型) にかかわらず一貫しており、有意な交互作用は認められなかった (交互作用P \geq 0.47)。

図1 アルコール摂取量別に見たHbA_{1c}値



調整因子: 年齢、BMI、糖尿病罹病期間、HbA_{1c}値、喫煙習慣、余暇身体活動量、総エネルギー摂取量、食物繊維摂取量、経口血糖降下薬の有無、インスリン使用の有無

図2 アルコール代謝関連遺伝子多型別に見たHbA_{1c}値



調整因子: 年齢、性

次に、追跡調査の結果に基づき、2型糖尿病患者 4,923人を対象に、糖尿病合併症の発症リスクにおける性差と、年齢が性差に与える影響について検討した。大血管イベント (心筋梗塞、脳卒中、心血管死)、および悪性腫瘍の発症リスクは、男性に比べ女性で有意に低かった。年齢、罹病期間、摂取エネルギー量、飲酒習慣、喫煙習慣、余暇身体活動量、HbA_{1c}値などの交絡因子を調整した、多変量調整後のハザード比は大血管イベント0.50 (95%信頼区間

0.33-0.75)、悪性腫瘍0.58 (0.46-0.74)であった。一方、骨折のハザード比は女性で有意に高く、2.08 (1.57-2.64)であった。細小血管イベント(網膜光凝固、eGFR \geq 30%低下、腎代替療法導入)に関しては有意な性差は認められなかった(ハザード比 1.05 [95%信頼区間 0.81-1.35])。これらの合併症のハザード比(相対リスク)の性差を年齢別に検討したが、年齢による有意な差を認めなかった(交互作用P \geq 0.07)(図3)。一方、発症率(絶対リスク)の性差を検討したところ、特に悪性腫瘍および骨折の発症率の性差は、年齢とともに大きくなる傾向を認めた(図4)。

図3 合併症発症リスクの性差(相対リスク)

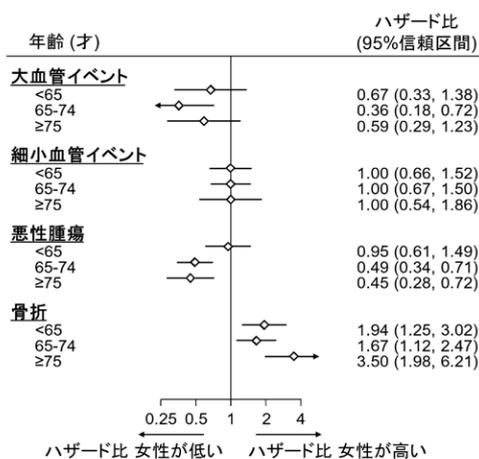
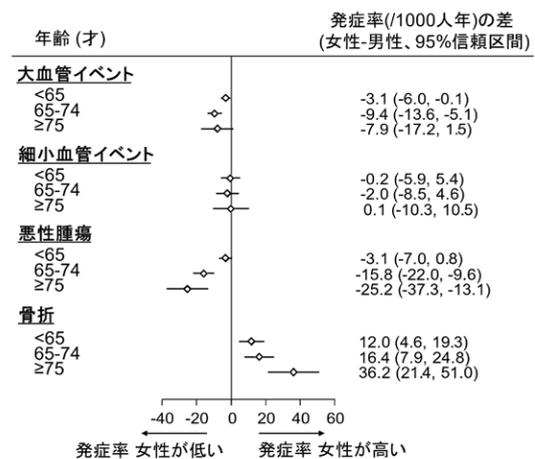


図4 合併症発症リスクの性差(絶対リスク)



考 察

高齢糖尿病患者において、アルコール摂取量と血糖レベル(HbA_{1c})の関係には性差が認められた。非飲酒群と比較して、男性ではアルコール摂取量が増加するにつれてHbA_{1c}は低下傾向がみられた。一方、女性では少量から中等量の摂取でHbA_{1c}は低下傾向であったが、大量飲酒では高値を示した。軽度から中等度のアルコール摂取はインスリン感受性の改善と関連している一方で、大量飲酒はインスリン抵抗性やインスリン分泌障害をきたすと報告されている⁽¹⁾。さらに、女性では男性と比較して、分布容積の違いなどにより血中アルコール濃度が高くなることが知られており、これが女性においてアルコールの有害な影響を増強した可能性が考えられる⁽²⁾。また、高齢者は若年者と比較して、アルコール分解能の低下や体内の水分量の減少に伴うアルコール濃度の上昇により、少量の飲酒でもその影響を受けやすいとされている⁽³⁾。このことから、飲酒に関する生活指導においては、年齢および性別の両方を考慮する必要性が示唆された。

合併症発症リスクに関して、女性は男性に比べて、大血管イベントおよび悪性腫瘍の発症リスクが有意に低い一方で、骨折リスクは有意に高く、性差が認められた。年齢別の解析では、特に発症率(絶対リスク)の性差は悪性腫瘍や骨折において年齢とともに大きくなる傾向が認められた。これまでの研究により、大血管イベントにおける女性の優位性は年齢と

もに縮小することは知られているが^(4, 5)、細小血管イベントや非血管性イベントにおける性差の年齢に伴う変化については十分に明らかではなかった。本研究では、特に悪性腫瘍と骨折の絶対リスクの性差が年齢とともに大きくなる傾向がみられ、これは女性ホルモンなどによる保護的作用が加齢とともに減弱することに起因する可能性があるとして推測される。このような性差および年齢によるリスクの変化が認められることから、年齢を考慮した上で、性別および各アウトカムに応じた合併症の予防・スクリーニングの必要性が示唆された。

要 約

高齢糖尿病患者において、アルコール摂取量と血糖コントロールの関連には性差が認められ、女性では過量摂取により血糖コントロールが悪化する傾向がみられた。また、若年者と比較して高齢者は、少量の飲酒でもその影響を受けやすいとされており、飲酒に関する生活指導においては性別の考慮が必要であることが示唆された。

さらに、合併症の発症リスクにも性差が存在し、その性差は年齢とともに変化する傾向が認められた。効率的な合併症の予防やスクリーニングにおいて、性別および年齢を考慮したアプローチの重要性が示唆された。

文 献

1. Kim SJ, Kim DJ: Alcoholism and diabetes mellitus, *Diabetes Metab J*, 36:108-115, 2012
2. Erol A, Karpyak VM: Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations, *Drug Alcohol Depend*, 156:1-13, 2015
3. Bommersbach TJ, Lapid MI, Rummans TA, Morse RM: Geriatric alcohol use disorder: a review for primary care physicians, *Mayo Clin Proc*, 90:659-666, 2015
4. Albrektsen G, Heuch I, Løchen ML, Thelle DS, Wilsgaard T, Njølstad I, et al.: Lifelong Gender Gap in Risk of Incident Myocardial Infarction: The Tromsø Study, *JAMA Intern Med*, 176:1673-1679, 2016
5. Leening MJ, Ferket BS, Steyerberg EW, Kavousi M, Deckers JW, Nieboer D, et al.: Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study, *BMJ*, 349:g5992, 2014