

糖尿病家族歴は2型糖尿病患者においてインスリン分泌能低下と関連する

富山大学保健管理センター杉谷支所 岩田 実

Association between family history of diabetes and insulin secretion in the patient with type 2 diabetes.

Minoru Iwata

要旨

糖尿病家族歴が2型糖尿病(T2D)発症のリスクとなる事はよく知られている。しかし糖尿病家族歴がT2D発症後のインスリン分泌能にどのように影響を与えるについては、あまり検討はされていない。今回、糖尿病家族歴の情報とインスリン分泌能を含めたT2Dの臨床像との関連性について富山大学附属病院第一内科もしくは、その関連施設に通院中のT2D患者999名において検討した。尚、糖尿病(DM)家族歴の情報については、スコア化し、Family history score (FHS)と命名した。FHSは、0;両親共にDM無し、1;いずれか一方にDM有り、2;両親共にDM有りと定義し、主に、糖尿病診断時年齢(AOD)やインスリン分泌の指標である空腹時血中Cペプチド(F-CPR), CPR index、SUITとの関連性を解析した。重回帰分析の結果より、FHSは、AODやF-CPR, CPR-index, SUITと有意に負の相関を示した。上記の結果より、両親の糖尿病罹患患者数が多いと、糖尿病診断時年齢が若年化し、糖尿病発症後のインスリン分泌能が低下する事が明らかになった。糖尿病家族歴の情報は、既報通り、糖尿病発症の予測に役立つだけでなく、糖尿病発症後のインスリン分泌能と関連し、将来のインスリン治療の必要性を予測できる可能性が示唆された。

【はじめに】

血縁者に糖尿病患者が居る場合(糖尿病(DM)家族歴有り)には、糖尿病(DM)になりやすい事は古くから知られており、その為、2型糖尿病(T2D)の成因として環境因子(生活習慣)以外に、遺伝素因も重要である事が報告されている¹⁾。実際に、糖尿病患者に問診を行い、調査した結果では、約15~25%の患者において血縁者にDM患者が居る事が報告されており、以上の事から、DM家族歴は、DM発症の重要な危険因子(リスクファクター)である事は知られている¹⁾。又、更にDM家族歴の情報について更に詳しく解析した所、両親に全くDMを認めなかった集団に比べて、両親の内、片方の親にDMを認める集団では、DM発症リスクが約2-3倍に、両親共にDMを認める集団では、DM発症のリスクが約5倍に増加する事が報告されている²⁾。このように

DM家族歴の情報が、糖尿病発症予測の重要な情報である事は良く知られているものの、DM発症後の経過にどのように影響を与えるかについては、あまり知られていない。そこで、今回、DM家族歴の情報と糖尿病診断時年齢とインスリン分泌能を含めたT2Dの臨床像との関連性について横断的に検討した。

【対象と方法】

対象；

当科及び関連病院へ通院中で「2型糖尿病の原因遺伝子探索」³⁴⁾の研究参加者T2D 999名(平均年齢64.8歳、男性比率61.6%、平均罹病期間13.5年、平均BMI 24.5、平均HbA1c 7.5%)。

方法；

上記対象患者に対して、第一度及び第二度近親者のDM家族歴を詳細に聴取し、その情報を元に、

図1 研究対象者における第二度近親者以内（子、孫を除く）の糖尿病家族歴の有無について (n=999)

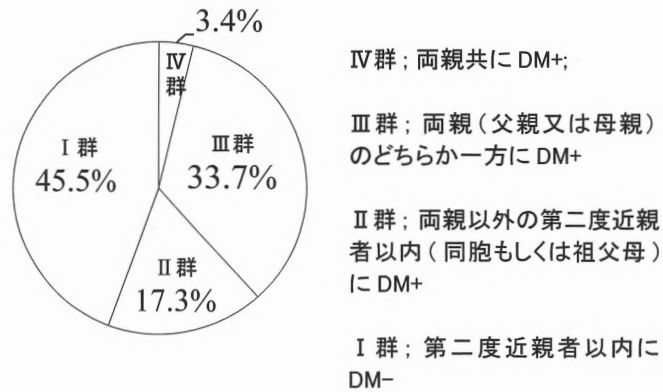


図2 糖尿病家族歴による、臨床背景の相違について

糖尿病家族歴の情報によるグループ	I 群	II 群	III 群	IV 群	ANOVA (P value)
人数	455	173	337	34	
診断時年齢(歳)	53.3±11.4	53.6±12.3	48.0±11.3	47.5±12.3	1.1×10 ⁻¹⁰
F-CPR	1.79±0.91	1.57±0.93	1.59±0.82	1.29±0.62	<0.001
CPR-index	1.38±0.74	1.22±0.86	1.17±0.63	1.04±0.56	<0.001
SUIT	43.7±34.6	40.5±58.1	34.6±22.2	36.9±37.5	<0.05

Data are means ± SD.

まず対象者を四群に分類した。血縁者に DM を認めない集団を I 群、両親以外の第二度近親者以内に DM を認める集団を II 群、両親の内、片方の親のみ DM を認める集団を III 群、両親に DM を認める集団を IV 群とした。又、両親における DM 患者数 (0,1,2) をスコア化して FHS(Family history score) と命名した。つまり、FHS は 0; 両親共に DM 無し、1; いずれか一方に DM 有り、2; 両親共に DM 有り と定義した。上記の四群及び、FHS と糖尿病診断時年齢(AOD)、インスリン分泌能の指標である空腹時血中 C ペプチド(F-CPR), CPR index⁵⁾、SUIT⁵⁾との関連性について、単回帰分析並びに交絡因子で調整した重回帰分析にて解析した。尚、単相関解析で、AOD 又は、F-CPR と有意な相関を認めた因子を、それぞれの重回帰分析の際に、交絡因子として選択

した。統計ソフトは JMP11.0 を用いた。

尚、CPR index 及び、SUIT については以下の数式から算出した。

$$\text{CPR index}^{5)} = 100 \times \text{F-CPR} / \text{空腹時血糖 (FPG)}$$

$$\text{SUIT}^{5)} = 1500 \times \text{F-CPR} / (\text{FPG} - 61.7)$$

【結果】

第二度近親者以内の DM 家族歴は、研究対象者全体の 54.4%(543 名) に認めた。その内、IV 群である両親に DM+ が 3.8%、III 群である片方の親のみ DM+ が 34.5%、残りの 17.3% は両親以外の第二度近親者以内に DM+(II 群) であった(図 1)。四群間で比較すると、IV 群において、AOD が最も若く、インスリン分泌能の指標が全て低値であった(図 2)。次に交絡因子で調整した重回帰分析により FHS と AOD 又は、インスリン分泌

図 3-a FHS と糖尿病診断時年齢

	β	SE	<i>P</i>
糖尿病診断時年齢	-4.453	0.644	8.6×10^{-12}

性及び最大既往BMIで調整による重回帰分析

図 3-b FHS とインスリン分泌指標の関連性

	β	SE	<i>P</i>
F-CPR	-0.136	0.047	4.2×10^{-3}
CPR-index	-0.121	0.040	2.8×10^{-3}
SUIT	-5.43	2.32	0.019

年齢、性、BMI、罹病期間、経口血糖降下薬の内服の有無、空腹時血糖、血清クレアチニン値、糖尿病腎症の有無、糖尿病網膜症の有無

能指標との関連について検討した。FHS は、性、最大既往 BMI を交絡因子として調整した重回帰分析の結果より、AOD と有意に負に相関した（図 3-a）。又、FHS は、年齢、性、BMI、罹病期間、経口血糖降下薬の内服の有無、空腹時血糖、血清クレアチニン値、糖尿病腎症の有無、糖尿病網膜症の有無を交絡因子として調整した重回帰分析の結果より、F-CPR, CPR-index, SUIT 全てと有意に負に相関した（図 3-b）。

【結語】

両親の糖尿病罹患者数が多いと、糖尿病診断時年齢が若年化し、糖尿病発症後のインスリン分泌能を低下させる事が明らかになった。糖尿病家族歴の情報は、既報通り、糖尿病発症の予測に役立つだけでなく、糖尿病発症後のインスリン分泌能と関連し、将来のインスリン治療の必要性を予測できる可能性が示唆された。

【引用文献】

1. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. (2005) Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 365:1333-1346.
2. InterAct Consortium, Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, et al. (2013) The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 56:60-69.
3. Iwata M, Maeda S, Kamura Y, Takano A, Kato H, et al. (2012) Genetic risk score constructed using 14 susceptibility alleles for type 2 diabetes is associated with the early onset of diabetes and may predict the future requirement of insulin injections among Japanese individuals. *Diabetes Care*. 35:1763-1770.
4. Kamura Y, Iwata M, Maeda S, Shinmura S, Koshimizu Y, et al. (2016) FTO Gene Polymorphism Is Associated with Type 2 Diabetes through Its Effect on Increasing the Maximum BMI in Japanese Men. *PLoS One*. 11:e0165523.

5. Iwata M, Matsushita Y, Fukuda K, Wakura T, Okabe K, et al. (2014) Secretary units of islets in transplantation index is a useful predictor of insulin requirement in Japanese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Investig.* 5:570-580.