

境界型糖尿病患者の2型糖尿病発症に対する  
HbA1cの予測因子としての有用性の検討

佐藤 浩樹      吉岡 英治  
北海道情報大学      旭川医科大学

The efficiency of predictor as HbA1c for type 2 diabetes  
occurrence in prediabetes subjects

Hiroki SATOH and Eiji YOSHIOKA  
Hokkaido Information University      Asahikawa Medical University

平成26年11月

北海道情報大学紀要 第26巻 第1号別刷

## 〈論 文〉

境界型糖尿病患者の2型糖尿病発症に対する  
HbA1cの予測因子としての有用性の検討

佐藤 浩樹\* 吉岡 英治†

The efficiency of predictor as HbA1c for type 2 diabetes  
occurrence in prediabetes subjects

Hiroki SATOH\* Eiji YOSHIOKA†

## 要旨

境界型糖尿病は2型糖尿病発症の前段階であり、生活改善により正常耐糖能に回復が見込める一方で、2型糖尿病に進展しやすい病態と報告されている。2型糖尿病は心血管疾患発症に対する高リスクな病態であり国をあげての予防対策が現在行われている。しかしながら、境界型糖尿病から2型糖尿病への進展に対する予測因子の検討は十分になされていない。このような背景より、今回我々は中年男性境界型糖尿病患者を対象として、3年間のフォローアップを行い、2型糖尿病発症の予測因子としてのHbA1c (hemoglobin A1c)の有用性について検討を行った。75g糖負荷試験により境界型糖尿病と診断された中年男性245名を研究対象者とし、ベースライン調査として、年齢、BMI(body mass index)、生活習慣、糖尿病家族歴、既往歴、生活習慣病因子(血圧、脂質、血糖値)を検討した。3年間のフォローアップ後に再度75g糖負荷試験を行った結果、2型糖尿病、境界型糖尿病、正常者の割合はそれぞれ37名(15.1%)、108名(44.1%)、100名(40.8%)であった。3群におけるベースライン時の基本属性では、年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値、随時血糖値(2時間値)、HbA1c値は正常、境界型糖尿病、2型糖尿病と病態が進展するに従い高値であり有意差を認めた。HbA1c値を4分位(≤5.0, 5.1-5.3, 5.4-5.6, ≤5.7%)に分類し検討した結果、2型糖尿病発症者はHbA1c≤5.0%, 5.1-5.3%, 5.4-5.6%, ≤5.7%群においてそれぞれ、6名(9.0%)、7名(11.3%)、10名(16.7%)、14名(25.0%)であった。空腹時血糖値を含む多重ロジスティック解析を行った結果、HbA1c値5.7%以上の2型糖尿病発症に対するオッズ比は3.92であり独立した有意な因子であった(95%信頼区間:1.40-10.98, P<0.05)。以上の結果より、境界型糖尿病患者においてHbA1c値5.7%以上は2型糖尿病を発症する危険性が有意に高く、予防医学的な介入を行ううえでの有用な予測因子になりえることが示唆された。

## キーワード

境界型糖尿病 (prediabetes) 2型糖尿病 (type II diabetes) HbA1c (hemoglobin A1c)

\*北海道情報大学医療情報学部医療情報学科教授, Professor, Department of Medical Management and Informatics (Dept. of MMI), HIU

†旭川医科大学健康科学講座准教授, Assistant Professor, Division of Community Medicine and Epidemiology, Department of Health Science, Asahikawa Medical University

### 1.はじめに

近年、世界規模で2型糖尿病患者は急激な増加を認め、International Diabetes Federationの報告によると、2030年には5億人に達すると報告されている[1]。我が国においては、2012年度国民健康・栄養調査の報告によると2型糖尿病患者は950万人、境界型糖尿病患者は1,100万人と報告され、2型糖尿病および境界型糖尿病を含めた耐糖能異常は日本での国民病となりつつある[2]。2型糖尿病は心血管疾患発症に対する高リスクな疾病の一つであるが、前段階の病態である境界型糖尿病も心血管疾患発症のリスクとして2型糖尿病と同等であると報告されており[3]、予防医学的早期介入の必要性が示唆される。このような現状も加味し、2010年日本糖尿病学会は1999年以来11年ぶりに診断基準を改訂し、耐糖能異常の判定指標として、日内変動が大きく判定に苦慮する血糖値に加え、より安定な指標であるHbA1c (hemoglobin A1c)の追加を掲げ[4]、早期の診断および早期の介入により耐糖能異常者数の減少を目標としている。しかしながら、境界型糖尿病から2型糖尿病発症に対する有用な予測因子としての指標についての検討は十分になされていないのが現状である。

このような背景より、今回我々は、男性労働者の境界型糖尿病患者を対象として、経年的な耐糖能変化を観察することにより、2型糖尿病発症に対してHbA1cに注目し予測指標としての有用性について検討した。

### 2.目的

中年男性境界型糖尿病患者を対象として3年間の追跡調査を行い、経年的な耐糖能変化、2型糖尿病発症者の割合、2型糖尿病発症に対する生活習慣の違い、予測指標としてのHbA1cの有用性を検討することが本研究の目的である。

### 3.対象と方法

北海道に拠点を置く情報サービス会社に勤務する正社員の中で、2008年度に75g糖負荷検査

を含む人間ドック検査を受け、同意を得られた男性労働者526名を今回の研究対象とした。自記式質問票にて、年齢、現病歴(高血圧、高脂血症、糖尿病)、喫煙歴、飲酒歴、運動歴を検討した。飲酒歴は週1回以上のアルコール摂取のある者を飲酒歴あり、運動歴は週1回以上の運動習慣のある者を運動歴ありと定義した。BMI (body mass index)、収縮期および拡張期血圧、総コレステロール値、中性脂肪値、HDL (high-density lipoprotein)-コレステロール値、血糖値、HbA1c値は人間ドックにおける検査結果を参照とした。75gブドウ糖負荷検査にて、空腹時血糖値が110 mg/dL以上126 mg/dL未満かつ負荷後2時間血糖値が140 mg/dL以上200mg/dL未満の対象者を境界型糖尿病患者、空腹時血糖値が110 mg/dL未満かつ負荷後2時間血糖値が140 mg/dL未満の対象者を正常者、空腹時血糖値が126 mg/dL以上または負荷後2時間血糖値が200mg/dL以上の対象者を2型糖尿病患者と定義した。HbA1c値はJapan diabetes societyの診断基準を用いた。ベースライン調査にて、すでに2型糖尿病治療を受けている11名、糖負荷検査にて正常であった者248名、糖負荷検査にて2型糖尿病を認めた者6名、合計265名は研究対象から除外し261名が研究対象者となった。3年後のフォローアップ終了時まで追跡可能であった対象者は245名(93.9%)であった。3年後の人間ドックにおいて再度75gブドウ糖負荷検査を行い、ベースライン時の診断基準と同様に、正常、境界型糖尿病、2型糖尿病の3群に対象者を分類した。3年間のフォローアップ期間中に2型糖尿病を発症し治療を開始した対象者は糖負荷検査を施行せず、2型糖尿病群に分類した。三群間の比較は、実数についてはANOVA (analysis of covariate) test、割合についてはカイ2乗検定を用いた。糖尿病発症を説明変数とし、ベースライン時におけるHbA1c値4分位を従属変数として、年齢、高血圧および高脂血症の有無、BMI、収縮期血圧、総コレステロール値、中性脂肪値、HDL-コレステロール値、空腹時血

糖値で調整を行い、多重ロジステック解析を行い、HbA1c 値4分位と糖尿病発症との関連について調整オッズ比を算出し、相対危険度の推定とした。以上の統計学的解析は全てSPSSソフト (Ver. 19.0) を用い、 $P < 0.05$  を有意差ありと判断した。

#### 4.結果

4-1. ベースライン時における対象者の基本属性を表1に示す。総数は245名で年齢は40~56才(平均 $48 \pm 3$ 才), BMIの平均は $24.0 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$ であった。高血圧および脂質異常に対して内服治療をうけている対象者はそれぞれ59名(24.1%), 22名(9.0%)であった。HbA1c 値の範囲は4.1%から6.7%で平均は $5.3 \pm 0.4\%$ であった。

表1

ベースライン時における対象者の基本属性

年齢 (才)	48 ± 3
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.0 ± 2.6
喫煙者 人数 (%)	143 (58.4)
飲酒歴あり 人数 (%)	170 (69.4)
運動習慣あり 人数 (%)	79 (32.2)
糖尿病家族歴あり 人数 (%)	51 (20.8)
収縮期血圧 (mmHg)	120 ± 13
拡張期血圧 (mmHg)	80 ± 9
総コレステロール (mg/dL)	209 ± 32
中性脂肪 (mg/dL)	102 (68-147)
HDL-コレステロール (mg/dL)	50 ± 17
空腹時血糖値 (mg/dL)	104 ± 9
随時血糖値 (2時間値) (mg/dL)	157 ± 15
HbA1c (%)	5.3 ± 0.4
高血圧 人数 (%)	59 (24.1)
脂質異常 人数 (%)	22 (9.0)

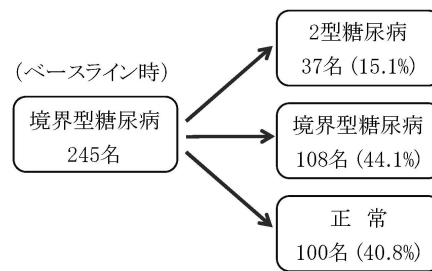
平均値 ± 標準偏差

HDL, high-density lipoprotein

4-2. 対象者の経年的耐糖能変化を図1に示す。3年間のフォローアップで、2型糖尿病を発症した者は37名 (15.1%), 境界型糖尿病継続者は108名 (44.1%), 正常に回復した者は100名 (40.8%)であった。

図1

対象者の経年的耐糖能変化  
(3年後)



フォローアップ期間中の2型糖尿病発症者は全体の15.1%であった。

4-3. 3年後の耐糖能の違いによるベースライン時の基本属性を表2 (別紙) に示す。2型糖尿病, 境界型糖尿病, 正常の3群の比較検討では、年齢, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 空腹時血糖値, 随時血糖値 (2時間値), HbA1c 値に有意差を認めた。正常から2型糖尿病へと耐糖能異常が進展するに従い、空腹時血糖値, 随時血糖値 (2時間値), HbA1c 値は高値であった。2型糖尿病, 境界型糖尿病, 正常のベースライン時におけるHbA1cはそれぞれ、 $5.5 \pm 0.4$ ,  $5.3 \pm 0.5$ ,  $5.3 \pm 0.4\%$ であった。

4-4. ベースライン時のHbA1c 値による耐糖能経年的変化を図2 (別紙) に示す。対象者をHbA1c 値により4分位により分類した結果、HbA1c 値 $\leq 5.0\%$ ,  $5.1-5.3\%$ ,  $5.4-5.6\%$ ,  $\leq 5.7\%$ の対象者数はそれぞれ、67名, 62名, 60名, 56名であった。各群におけるフォローアップ期間における糖尿病発症者は、HbA1c 値 $\leq 5.0\%$ ,  $5.1-5.3\%$ ,  $5.4-5.6\%$ ,  $\leq 5.7\%$ 群においてそれぞれ、6名 (9.0%), 7名 (11.3%), 10名 (16.7%), 14名 (25.0%)であった。ベースライン時のHbA1c 値が上昇するとともに2型糖尿病発症者は増加する傾向を認めた。

4-5. HbA1c と2型糖尿病発症との関連を表3 (別紙) に示す。年齢を調整因子としてロジステック解析を行った結果、HbA1c 値 $5.7\%$ 以上の対象群における2型糖尿病発症のオッズ比は4.41であった (95%信頼区間:1.34-14.49,  $P < 0.01$ )。空腹

時血糖値を含む独立変数全てを調整因子としてロジステック解析を行った結果、オッズ比は3.92でありHbA1c値5.7以上は2型糖尿病発症に対する独立した有意な因子であった(95%信頼区間:1.40-10.98,  $P < 0.05$ )。

## 5. 考察

今回の研究で、日本人中年男性境界型糖尿病患者を3年間経過観察した結果、15.1%に2型糖尿病が発症し、またベースライン時のHbA1c値5.7%以上は2型糖尿病発症に対する有意な予測因子であることが明らかとなった。

境界型糖尿病は一般的に2型糖尿病と耐糖能正常の間に位置し、2型糖尿病発症に対する高リスクの病態であり[5]、さらに2型糖尿病と同等に動脈硬化を進展する病態であると報告されている[6]。さらに、DECORD (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) スタディーの報告によると、境界型糖尿病は正常と比較して心血管死リスクが1.09~1.34倍、死亡率リスクが1.11~1.40倍であることを報告している[7]。一方で、本研究において境界型糖尿病患者の40.8%がフォローアップ期間中に耐糖能が正常に回復した。以上の結果より、境界型糖尿病は予後を含む合併症予防および病態改善の観点から早期介入の重要性が示唆される。

本研究において境界型糖尿病患者の15.1%が3年間の経過観察にて2型糖尿病を発症した。過去の研究結果において、3~7年の経過観察にて境界型糖尿病患者の12.7~64.5%に2型糖尿病の発症を認めたと報告されており[8-10]、本研究は先行研究と同様の結果であった。一方、耐糖能正常から2型糖尿病発症の割合は0.3~4.7%と報告されている[8-10]。したがって、境界型糖尿病は2型糖尿病発症に対して高リスクな病態であることが明らかで、2型糖尿病発症進展の観点からも積極的介入が必要な病態であることが示唆される。

境界型糖尿病から2型糖尿病進展への予測因

子として糖負荷検査における空腹時血糖値、2時間後血糖値、HbA1c値などの指標の有用性がこれまで報告されている[9, 11, 12]。de Vegtらはオランダ人を対象とした研究にて、糖負荷検査における空腹時血糖値が9.36 mg/dL、2時間後血糖値が29.33 mg/dL増加すると2型糖尿病発症リスクがそれぞれ2.32倍、1.97倍増加することを報告し、空腹時血糖値および2時間後血糖値の予測因子としての重要性を報告した[9]。Cederbergらはフィンランド人を対象とした研究にて、空腹時血糖値、2時間後血糖値、HbA1cのいずれもが予測因子として有用であることを報告した[11]。Heianzaらは日本人を対象とした研究にて空腹時血糖値およびHbA1cの検査の組み合わせが予測因子になりえることを報告した[12]。HbA1cは過去2~3ヶ月の平均血糖値の測定指標であり[13]、血糖値と比較して食事等の影響が少なくより再現性の高い指標と報告されており[14]、空腹時および随時血糖値と比較して安定した予測因子となりえることが予想される。しかしながら、これまでの報告では具体的なHbA1cカットオフ値についての報告は少ないのが現状である。さらに、HbA1c値は人種における特異性があることも報告されており[15]、日本人のみを対象とした研究が必要である。今回我々の研究結果より、男性境界型糖尿病患者においてはHbA1c値5.7%以上が2型糖尿病の発症に対する予測因子になりうることが示唆された。

今後、過食および運動不足などの生活習慣悪化により境界型糖尿病患者はますます増加することが予想される。本研究により、特定健康診査に含まれることが多いHbA1c値を有効に活用し、2型糖尿病発症抑制を目的とした企業の労働者に対する健康施策への新たな取り組みの必要性が示唆された。

## 6. まとめ

男性境界型糖尿病労働者を3年間経過観察した結果、15.1%が2型糖尿病を発症し、ベースラ

イン時のHbA1c値5.7%が糖尿病発症に対する予測因子になる可能性が示唆された。

#### 参考文献

- [1] Whiting DR, et al. (2011) *IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract* 94, pp.311-21.
- [2] 厚生労働省. (2014) *国民健康・栄養調査結果の概要* pp.7-9.
- [3] Unwin N, et al. (2002) *Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabet Med* 19, pp.708-23.
- [4] *糖尿病治療ガイド*. (2010) *糖尿病* 2010 53, pp.450-67.
- [5] Ferrannini E, et al. (2011) *Pathophysiology of prediabetes. Med Clin North Am* 95, pp.327-39, vii-viii.
- [6] *American Diabetes A. (2010) Standards of medical care in diabetes--2010. Diabetes Care* 33 Suppl 1, pp.S11-61.
- [7] *Decode Study Group tEDEG. (2001) Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med* 161, pp.397-405.
- [8] Shaw JE, et al. (1999) *Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? Diabetes Care* 22, pp.399-402.
- [9] de Vegt F, et al. (1998) *The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. Diabetes Care* 21, pp.1686-90.
- [10] Wareham NJ, et al. (1999) *Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. Diabetes Care* 22, pp.262-70.
- [11] Cederberg H, et al. (2010) *Postchallenge glucose, A1C, and fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a 10-year prospective cohort study. Diabetes Care* 33, pp.2077-83.
- [12] Heianza Y, et al. (2011) *HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. Lancet* 378, pp.147-55.
- [13] Woerle HJ, et al. (2004) *Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin a1c values. Arch Intern Med* 164, pp.1627-32.
- [14] Barr RG, et al. (2002) *Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med* 137, pp.263-72.
- [15] Christensen DL, et al. (2010) *Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. Diabetes Care* 33, pp.580-2.

表2

## 3年後の耐糖能の違いによるベースライン時の基本属性

	2型糖尿病 (37名)	境界型糖尿病 (108名)	正 常 (100名)	P for trend
年齢 (才)	49±4	47±4	49±4	<0.05
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.5±3.0	24.2±2.6	23.6±2.5	0.12
喫煙者 人数 (%)	24 (64.9)	67 (62.0)	52(52.0)	0.23
飲酒歴あり 人数 (%)	24 (64.9)	77 (71.3)	69 (69.0)	0.76
運動習慣あり 人数 (%)	13 (35.1)	32 (29.6)	34 (34.0)	0.73
糖尿病家族歴あり 人数 (%)	9 (24.3)	20 (18.5)	22 (22.0)	0.70
収縮期血圧 (mmHg)	119±14	122±11	117±13	<0.05
拡張期血圧 (mmHg)	78±10	82±9	78±10	<0.05
総コレステロール (mg/dL)	207±33	213±30	205±33	0.24
中性脂肪 (mg/dL)	155 (101-223)	134 (89-195)	114 (80-182)	0.90
HDL-コレステロール (mg/dL)	50±17	55±20	55±20	0.36
空腹時血糖値 (mg/dL)	110±9	104±9	101±7	<0.001
随時血糖値(2時間値) (mg/dL)	164±17	158±14	153±13	<0.001
HbA1c (%)	5.5±0.4	5.3±0.5	5.3±0.4	<0.01
高血圧 人数 (%)	9 (24.3)	31 (28.7)	19 (19.0)	0.26
脂質異常 人数 (%)	6 (16.2)	12 (11.1)	4 (4.0)	0.05

平均値±標準偏差  
HDL, high-density lipoprotein

表3

## HbA1cと糖尿病発症との関連

	HbA1c				P for trend
	≤5.0 (67名)	5.1-5.3 (62名)	5.4-5.6 (60名)	5.7≤ (56名)	
糖尿病 人数 (%)	6 (8.9)	7 (11.3)	10 (16.7)	14 (25.0)	
モデル1, オッズ比(95%信頼区間)	1.00	2.13 (0.58-7.84)	3.20 (0.95-10.72)	4.41 (1.34-14.49)	<0.01
モデル2, オッズ比(95%信頼区間)	1.00	2.11 (0.64-6.94)	2.22 (0.74-6.63)	4.05 (1.40-11.74)	<0.05
モデル3, オッズ比(95%信頼区間)	1.00	1.92 (0.60-6.11)	2.34 (0.80-6.86)	3.92 (1.40-10.98)	<0.05

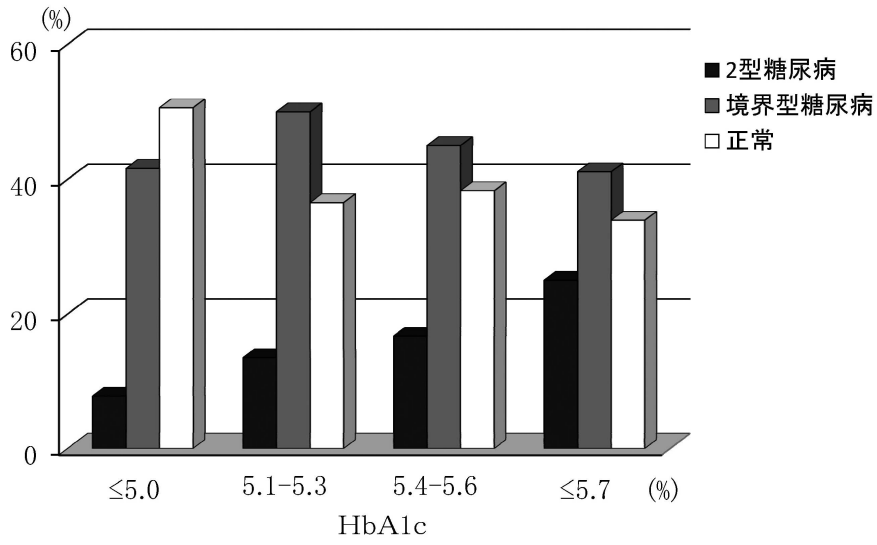
モデル1, 年齢で調整

モデル2, 年齢, body mass index (BMI), 糖尿病家族歴, 喫煙, アルコール, 運動習慣にて調整

モデル3, 年齢, body mass index (BMI), 糖尿病家族歴, 喫煙, アルコール, 運動習慣, 空腹時血糖値, 収縮期血圧, 総コレステロール, 中性脂肪, high-density lipoprotein (HDL)-コレステロールにて調整

図2

ベースライン時のHbA1c値による耐糖能経年変化



ベースライン時のHbA1c高値に従い2型糖尿病患者は増加した。