

【18】

氏 名	田 宮 創
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第783号
学位授与の日付	令和3年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (医工学)
学位論文題目	Extended sedentary time increases the risk of all-cause death and new cardiovascular events in patients with diabetic kidney disease (座位時間の延長は糖尿病性腎症患者における全死亡と新規心大血管疾患発症リスクを増加させる)
論文審査委員	(主査) 教授 小 橋 元 (副査) 教授 石 光 俊 彦 教授 杉 村 浩 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

身体活動量の低下は様々な有害事象を引き起こすことが明らかにされているが、近年、座位時間の延長が身体活動とは独立して心血管疾患（Cardiovascular Disease：CVD）と全死亡リスクを増加すると報告されており、注目を集めている。特に糖尿病（Diabetes mellitus：DM）患者における座位時間の延長は様々な代謝障害を惹起することが明らかにされている。また、糖尿病を原疾患にもつ糖尿病性腎症（Diabetic kidney disease：DKD）においても、座位時間が延長していることは報告されているものの、どのようなリスクが増大するかということは明らかにされていない。

DKDは透析導入の原疾患で最も多く、本邦における医療費を圧迫している。また、DMはCVDの独立した強力な危険因子であり、CVD発症を契機に透析導入となる場合も多い。したがって、DKDの進行を遅らせ透析導入を予防するためには、CVD発症を防ぐことが重要である。本研究によって、座位時間の延長がDKDの新規CVD発症リスクに与える影響を明らかにすることで、今後の透析導入予防の一助になる可能性がある。

【目 的】

DKDにおける座位時間の延長が新規CVD発症及び全死亡リスクに与える影響を明らかにすることである。

【対象と方法】

研究デザインは単施設前向きコホート研究である。日光医療センターにおけるDKD外来通院者の中で国際標準化身体活動質問票（The International Physical Activity Questionnaire：IPAQ）の回答が得られた173例を対象とした。追跡期間は2013年9月から2016年12月までとした。本研究プロトコルは、獨協医科大学生命倫理審査委員会の承認を得ており（承認番号：日光27001）、症例に対し十分な説明を行い書面による同意を得た。

主要評価項目は新規CVD及び脳卒中の発症、血液透析導入、全死亡に対するハザード比とした。追跡期間内において、入院を伴い新たに疾患を発症した者、血液透析導入をした者、死亡となった者をイベント発生群とし、発症しなかった対象を対照群とした。CVDの定義は、心筋梗塞、虚血性心疾患、心不全、末梢動脈疾患、不整脈とした。これらの情報は全て電子カルテ上から収集し、発症までに要した期間もあわせて記録した。

副次的評価項目として観察開始時期における、血圧、脂質代謝、糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rates：eGFR）、尿中アルブミン・クレアチニン比（Albumin/Creatinine ratio：Alb/Cre比）、腎症ステージ、HbA1c、Hb、身体活動量、座位時間とした。

ベースラインの比較は、独立したt検定、マンホイットニーのU検定、カイ2乗検定、およびフィッシャーの直接確率検定を使用して行った。

生存分析は、観察期間の開始から発生した最初のイベントで打ち切った。イベント発生とベースラインの要因関連分析を単変量解析で行った。単変量解析で $p < 0.05$ のベースライン特性のCox多変量回帰分析を実施して、新規CVDまたは透析イベント発生および全死亡のハザード比（Hazard ratio：HR）を算出した。新規イベント発生を予測する座位時間のカットオフ値は、ROC曲線から算出した。対象者をROC曲線によって選択された座位時間に基づいて、座位時間が短い群（低値群）と長い群（高値群）の2グループに分類した。観察期間中の2グループ間の新規イベント発生に対する累積生存率は、カプランマイヤー曲線によって示し、ログランク検定を使用して比較した。全ての有意水準は両側5%とした。

【結 果】

観察期間中に34件の新たなイベントが発生した（脳卒中：4例、CVD：20例、血液透析：4例、全死亡：6例）。新規イベント発症群と対照群におけるベースライン特性を比較すると、イベント群の年齢、病歴、糖尿病期間が有意に高く、腎症ステージも有意に進行していた。さらに、新規イベント発症群の検査値は、Hb、HDL-C、LDL-C、eGFRが有意に低かった。加えて、座位時間は新規イベント発症群で有意に長かった（ 433.2 ± 146.2 vs 567.4 ± 169.5 min/day）。

新規イベント発症群のCox回帰分析によるHR計算により、座位時間が有意な独立変数として抽出された。1日あたりの座位時間が1時間増えるごとに、新規イベント発症リスクが23%増加した（HR：1.23、95%CI：1.05-1.45、 $p=0.012$ ）。ROC曲線下面積は0.741（ $p < 0.0001$ ）であり、新規イベント発症における座位時間のカットオフ値は525分/日であった（感度：0.706、特異度：0.669）。観察期間中における新規イベント発症に対する累積生存率は、座位時間低値群と高値群でそれぞれ0.903

と0.649であり、高値群が有意に低かった ($p<0.0001$)。

【考 察】

本研究結果から、座位時間が長くなると、DKD患者の新たな心大血管または腎臓のイベント発生や全死亡リスクが高まることが示された。詳細な機序までは言及できないが身体の不活動による骨格筋のマイオカイン低下やリポタンパクリパーゼ及び糖の取り込み不活性化などが関与し、脂質代謝異常や動脈硬化を惹起した可能性がある。また、短時間の座位により血管内皮機能が一過性に低下することが報告されていることから、慢性的な座位行動が血管内皮機能障害に影響を与えていた可能性も考えられる。これらのことが相互的に働き、新規イベント発生を引き起こしたのではないかと考える。この仮説を証明するために、今後は頸動脈エコーや血管内皮機能検査を行うことも必要であろう。

DKD患者の座位時間を減らす努力は重要な治療戦略かもしれない。ただし、厳格な介入研究においても座位行動は変わらないという報告があることから、集団戦略のみでのライフスタイルや行動パターンの変容は簡単ではない。したがって、今後の研究では座位行動に関わる要因の詳細な分析を同時に組み込むことが重要である（たとえば、対象者が自らの裁量で動くことができるか、動く意志があったのかどうかなど）。

【結 論】

座位時間が長くなると、DKD患者の新たな心大血管または腎イベントおよび全死亡リスクが高まる。これらの結果は、DKD患者の座位時間を減らすと、心血管イベントと全死亡が減少し、透析導入が延期される可能性を示唆している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

糖尿病患者における座位行動は、身体活動量とは独立して様々な有害事象を引き起こすことが明らかにされている。したがって、糖尿病を基礎疾患にもつ糖尿病性腎症患者においても座位行動が心大血管発症リスクや全死亡などを含めたイベントの独立した危険因子である可能性がある。申請論文は、糖尿病性腎症患者における座位時間の延長が、全死亡と新規イベント発症リスクに及ぼす影響を明らかにすることを目的としている。

研究デザインは単施設前向きコホート研究であり、国際標準化身体活動質問票 (International Physical Activity Questionnaire : IPAQ) に回答した173例の糖尿病性腎症患者 (男性101人、平均年齢 71 ± 11 歳) を39か月間にわたり追跡している。新規イベントの定義は、全死亡、入院を必要とする脳卒中または心大血管疾患の発症、血液透析の導入としている。データ解析は、座位時間や生化学データを含めた変数を用い、多変量コックス比例ハザード回帰モデルを使用して分析している。

その結果として、観察期間中に脳卒中4例、心大血管疾患20例、血液透析導入4例、死亡6例を含めた34例の新規イベントが発生しており、新規イベント発症に対するハザード比の算出により、座位時間が重要な独立変数であることを明らかにしている (60分/日 ; ハザード比 : 1.23、95%信頼区

間：1.05–1.45、P値=0.012)。この結果から、座位時間の延長は、糖尿病性腎症患者の新たな脳卒中または心大血管疾患の発症、血液透析導入、全死亡リスクを含めたイベント発生リスクを増加させていると結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、先行研究を用いてサンプルサイズの設定を行っており、条件を満たす症例数を確保している。座位時間の評価には質問紙を用いているが、客観性を担保するために自由回答形式ではなく個別対面式で聴取している。新規イベント発症に関連すると思われる生化学データを投入した客観的な統計解析を行っており、申請論文の研究方法は妥当である。

【研究結果の新奇性・独創性】

糖尿病患者における座位時間の延長が様々な有害事象を引き起こすことは明らかにされているが、糖尿病性腎症に関する影響は明らかにされていない。申請論文では、十分な症例数と独立変数を設けて、新規イベント発症を引き起こす要因を客観的に評価しており、糖尿病性腎症患者においても座位時間が独立したリスクファクターであることを初めて明らかにしている。この点において申請論文は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、根拠のある症例数を確保し、確立された統計解析を用いて、座位時間が独立したリスクファクターであることを示している。そこから導きだされた結論は、論理的に矛盾するものではなく、関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、糖尿病性腎症患者における座位時間が新規イベント発症を引き起こす独立した要因であることを多変量コックス比例ハザード回帰分析にて検討している。その結果、座位時間が1日当たり60分増えることで、リスクが23%増加することを示した。さらに1日の座位時間が525分を超えるとイベント発症を引き起こす可能性が高くなることを提示した。これは、糖尿病性腎症患者の重症化予防において、座位時間を減らす取り組みが新たな治療戦略になる可能性を有している。また、誰でも必ず行う日常生活の座位行動に着目していることは、今後の研究にもつながり、重症化予防研究の進歩に大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床糖尿病学や循環器学の理論を学び実践した上で、今後の対象者に還元できる作業仮説を立てている。また、臨床疫学の手法を応用し、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は妥当であると評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。したがって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Circulation Journal

(84 : 2190-2197, 2020)