

氏名	ふじい ひでゆき 藤井 秀幸		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1987 号		
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 16 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Eating speed and incidence of diabetes in a Japanese general population: ISSA-CKD （日本人一般住民における摂食速度と糖尿病新規発症との関連： 壱岐動脈硬化・腎臓病疫学研究）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	三浦 伸一郎
	（副査） 福岡大学	教授	羽賀 宣博
	中村学園大学	教授	河手 久弥

内容の要旨

【目的】

糖尿病は微小血管および大血管の合併症を引き起こす生命を脅かす疾患であり、早期死亡のリスクを 2 倍にする重篤な疾患と見なされている。日本人の 2 型糖尿病患者における 1000 人年当たりの冠動脈疾患の発生率は一般集団の約 3 倍である。日本における糖尿病および耐糖能障害の患者数は 2,000 万人と推定されており、糖尿病を効果的に予防するには、この疾患の危険因子に関する最新の知識が必要である。食事や運動習慣の改善など、ライフスタイルへの介入は、2 型糖尿病の発症を予防できることが示されている。今までに糖尿病の新規発症と増悪に係わる危険因子として、肥満、運動不足、喫煙、アルコール摂取、不適切な食事などが報告されており、摂食速度が速いことに関しても 2 型糖尿病の新規発症と関連していることが示唆されていた。しかし、既報では症例対照研究または特別な集団で実施された研究が多く、一般集団にどの程度当てはまるかは明らかではなかった。今回、我々は日本人の一般住民を対象として、摂食速度が糖尿病発症に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

本研究は長崎県壱岐市における特定健診データを用いた後ろ向きコホート研究である（Iki epidemiological Study of Artherosclerosis and Chronic Kidney Disease (ISSA-CKD)）。壱岐島は長崎県北部に位置する離島で、人口は約 27,000 人である。

2008年から2017年の10年間において、名古屋市の年1回の特定健診を受診した住民7895名を研究対象とした。そのうち、健診を1度しか受診していない者(N=1881名)と初回受診時から糖尿病(空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL、随時血糖 ≥ 200 mg/dL、HbA1c $\geq 6.5\%$ または経口血糖降下薬使用)(N=1161名)を除外した、4853名を今回の解析対象とした。ベースラインの喫煙、飲酒、肥満、定期的な運動、糖尿病の家族歴、現在の高血圧、脂質異常症、糖尿病の薬の使用に関する情報は質問票を用いて収集した。摂食速度に関する情報は、質問票を用いて「あなたの食べる速度は他の人と比べてどれくらい速いですか」と問い、摂食速度を「低速、中速、高速」の3つのカテゴリで定義し、回答を収集した。BMI ≥ 25 kg/m²を肥満と定義した。タバコを100本以上吸っている参加者、または6か月以上定期的に喫煙している参加者は、現在喫煙していると定義した。飲酒は、週に5日以上飲酒することと定義した。定期的な運動とは、少なくとも週に2回、1日30分以上の運動を行うことと定義した。高血圧は、収縮期血圧が140/90 mmHg以上または降圧薬の使用と定義した。空腹時または随時の血液検査にて検体を採取した。脂質異常症は、LDLコレステロール ≥ 140 mg/dL、HDLコレステロール < 40 mg/dL、トリグリセリド ≥ 150 mg/dL、または脂質低下薬の使用と定義した。本研究のアウトカムは、ベースラインに糖尿病をもたない者が糖尿病を発症した場合を糖尿病の新規発症とした。糖尿病の新規発症の定義は、ベースラインで空腹時血糖値 < 126 mg/dL、随時血糖値 < 200 mg/dL、HbA1c $< 6.5\%$ かつ経口血糖降下薬を未使用の者が、経過中に空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL、随時血糖値 ≥ 200 mg/dL、HbA1c $\geq 6.5\%$ に増加する、かつ/または経口血糖降下薬の内服を開始し、健診最終年にもう一度、同状態を確認できた場合とした。統計解析については、連続変数はt検定を用いて検定を行い、平均±標準偏差として表した。カテゴリ変数に関しては χ^2 二乗検定で評価し、百分率を用いて表した。罹患率に関しては、人年法を用いて評価した。単変量および多変量解析のハザード比、95%信頼区間(CI)は、Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。多変量Coxモデルには、年齢、性別、喫煙状況、飲酒、運動、肥満、高血圧、脂質異常症を共変量として含んだ。摂食速度と糖尿病の発症との関連は、年齢、性別、喫煙状況、飲酒、運動、肥満、高血圧、脂質異常症によって定義されたサブグループ間で比較した。

【結果】

ベースライン時の参加者の特性として、1350人(27.8%)が食べる速度が速い群、2993人(61.7%)が食べる速度が中程度の群、510人(10.5%)が食べる速度が遅い群に分類された。摂食速度の速い群は、他の群と比較し、年齢が若く、BMIとトリグリセリドが高く、HDLコレステロール値が低い傾向がみられた。平均5.1年の追跡期間中に、234人が糖尿病を発症した(1000人年あたり9.4人)。1000人年あたりの糖尿病罹患率は、摂食速度が遅い群で4.9、中程度の群で8.8、速い群で12.5であった(トレンド $P < 0.001$)。これらの関連は、年齢、性別、喫煙状況、飲酒習慣、運動習慣、肥満、高血圧、脂質異常症の影響を調整しても、有意なままであった(摂食速度が遅い群と比較

し、中程度の群はハザード比:1.69(95%CI:0.94-3.06) 速い群はハザード比:2.08(95%CI:1.13-3.84)(トレンドP=0.014)。さらにBMI、収縮期血圧、HDL コレステロールおよびトリグリセリドが共変量として多変量解析に含まれた場合、摂食速度が遅い群と比較し、中程度の群はハザード比:1.72(95%CI:0.95-3.11)、速い群はハザード比:1.94(95%CI:1.05-3.58)であった(トレンドP=0.054)。腹囲を共変量として多変量解析に含めた場合、摂食速度が遅い群と比較し、中程度の群はハザード比:1.72(95%CI:0.94-3.08)、速い群はハザード比:2.05(95%CI:1.15-3.78)であった(トレンドP=0.020)。サブグループ解析の結果では、年齢、性別、肥満、高血圧、脂質異常症、喫煙、飲酒習慣、定期的な運動の有無に関わらず、摂食速度が糖尿病の発症へ及ぼす影響に違いはみられなかった(すべて相互作用P>0.1)。

【結論】

本研究では、日本人の一般住民を対象とした長期間の追跡を行い、摂食速度が糖尿病の新規発症に影響を及ぼすかを調査した。その結果、糖尿病を有さない一般住民において、摂食速度が速いほど糖尿病の発症リスクが有意に高かった。摂食速度を遅くするよう働きかけることが、糖尿病の新規発症を予防することに繋がる可能性がある。

審査の結果の要旨

本論文は、一般的な日本人集団における摂食速度と2型糖尿病の発症との関係を明らかにした論文である。

2008年～2017年の間に長崎県壱岐市の住民から収集した健康診断データを使用し、後ろ向きコホート研究を実施した結果、全対象者は4835名、平均5.1年のフォローアップ期間中、234例の糖尿病発症を認め、摂食速度が速い群の糖尿病発症率は4.9(/1000人年)、摂食速度が普通の群の糖尿病発症率は8.8(/1000人年)、摂食速度が遅い群の糖尿病発症率は12.5(/1000人年)となり、摂食速度が速い群ほど統計学的に有意に上昇していた(p<0.001)。

年齢、性別、喫煙、飲酒、日常的な運動、肥満、高血圧症、脂質異常症などの危険因子を調整した後も、この関連性は有意であり、ハザード比は摂食速度が遅い群に対し、摂食速度が普通の群は1.69(95%CI:0.94-3.06)、摂食速度が速い群は2.08(95%CI:1.13-3.84)であった(p=0.013)。摂食速度を遅くする戦略が、2型糖尿病発症の予防となり得る知見を得た。

1. 斬新さ

後ろ向きコホート研究によって、摂食速度と2型糖尿病発症の直接の関連に線形関係を見出した点が、これまでになく非常に斬新である。

2. 重要性

これまで 2050 人の日本人中年男性労働者を対象とした横断研究の結果、摂食速度が速い者 890 名の中で、摂食速度が遅い者よりも糖尿病のリスクが 3.07 倍高いという報告がある。また、197825 人の日本人の一般住民を対象とした後ろ向きコホート研究では、摂食速度が速い者 52141 名の中で、摂食速度が中程度または遅い群と比較し、糖尿病のリスクが 1.12 倍高いという報告がある。本研究のように一般住民を対象とした場合でも同様の結果が得られており、また本研究では摂食速度と糖尿病発症リスクに線形関係を示した。本研究結果も合わせて、摂食速度の速さが2型糖尿病発症のリスクを高める可能性があるかもしれないとの知見を得られたのは、非常に重要である。

3. 研究方法の正確性

本研究は、福岡大学と壱岐市、壱岐医師会の保健と医療に関する協定に基づく研究事業の一環であり、壱岐市健康診断で採取された問診データを使用した調査を行っているため、正確性も比較的高く、また、対象者数が多いため、統計的検出力も高い。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果は、正確かつ詳細に表現している。結果に基づいた考察については、過去の論文を十分に検討し、その考察や限界も明記している。

5. 主な質疑応答質疑応答

Q1. 摂食速度を slow、medium、fast としているが、誰と比較しているか。

A1. 問診では「他の人と比べて、摂食速度が速いか、普通か、遅いか」という質問の形式であったため、同居中の家族や職場の同僚など、個人で比較対象とした相手が異なる可能性があり、結果に影響した可能性は否定できない。

Q2. slowは何%であったか。また、その割合は普通なのか。

A2. slowは本研究では10%強でありました。他の国内の研究では、摂食速度が遅い群は7-10%程度であり、摂食速度が遅い群の割合は本研究と同程度であったと考える。

Q3. 久山町は日本の集団の縮図だが、本研究は日本の平均的な集団なのか。

A3. 平均年齢が60歳で標準偏差が10程度であり、比較的若い世代の健診受診者や80歳以上の高齢の受診者も含まれる点は日本国内の集団を反映しているものと考えている。一方、壱岐市は高齢化が進んでいる点、また一次産業の割合が多い点が食生活に影響している可

能性があり、今回の研究結果に影響した可能性は否定できない。

Q4. 糖尿病の家族歴は糖尿病発症に影響したのか。

A4. 本研究では糖尿病の家族歴に関しては解析に含めておらず、糖尿病の家族歴は発症リスクを高めることから、今後さらなる研究が必要になると考えている。

Q5. 早食いは太りやすいのか。実際に体重は増えていたのか。

A5. 初回の健診時に肥満の有無を評価し、調整因子としていた経緯があり、今回は体重の増加に関しては解析を行っていない。健診での体重の推移は記録として残っており、ご指摘の通り、体重が増えたことで耐糖能異常を来した可能性に関しては今後更なる解析を行う必要があると考えている。

Q6. 摂食速度の指導について、高齢者はサルコペニアやフレイルなどの影響から、そもそも食べるスピードが遅い。高齢者に対してはどのように指導すべきか。

A6. 最近の報告で、高齢者が摂食速度を遅くすることでサルコペニアやフレイルのリスクを増加させる可能性が指摘されている。75歳以上で痩せ型の方や、日頃から食事が少ないことが確認された場合、また活動性の低下を来している場合には、今回の研究結果をお伝えしたうえで、過度な食事制限によるフレイルやサルコペニアのリスクも説明し、症例ごとに指導を行う必要があると考えている。

Q7. 食事量のチェックはしているか。早食いは沢山食べているのではないか。

A7. 食事量自体は問診の項目に無いため、確認できていない。間食の有無や就寝の2時間前の食事摂取の有無、また週3回以上朝食を抜くといった食習慣に関する質問は行っており、結果に影響した可能性が考えられる。

Q8. 食事の時間帯は関係しているか。

A8. 就寝前2時間の食事をされる方であれば体重増加に繋がる可能性があり、今回は解析を行っていませんが、結果に影響した可能性が考えられる。

Q9. 健診のデータを使って、研究を開始した経緯は何か。健診では一般住民を反映していないのではないか。症例対象研究などと今回の結果は何が違うのか。

A9. 彦根市自体がCKDの発症者や透析導入者が多いことから、衛生学・公衆衛生学講座の有馬教授が彦根市での大規模集団に対する働きかけとして健診記録を用いた研究を着想された経緯がある。糖尿病の発症に関して、既報では摂食速度に関する研究では一般成人を対象としたものが少なく、また対象とする人数が少ないもの、追跡期間が短いものが主体であり、健診の受診者という制限はあるものの、今回の研究は多くの対象者と追跡期間が確保できるという点で、研究の意義があると考え、本研究に臨んだ次第である。また、

他の研究と比較し、糖尿病の 1000 人年あたりの発症率が低い結果であり、壱岐市自体が HbA1c6.5%以上の住民が多いことが判っているため、本研究の結果に影響した可能性がある。

Q10. 患者背景として、食べるスピードが速い群では、既に肥満があり、空腹時血糖が比較的高い印象だが、それが糖尿病発症に関与した可能性はないか。

A10. 日本全体と比較し、壱岐市の住民の摂食速度が速い割合が日本全体のデータとの有意差がないことは確認している。一方、壱岐市では女性の肥満が全国と比較し多い点が結果に影響した可能性があります。摂食速度と肥満に関しては、速度が速いことが肥満に繋がるという報告、また肥満の方の摂食速度が速いという報告の双方があり、発症までの体重推移の評価を行うことが今後必要になると考えている。

Q11. 性別による影響はあるか。男性の方が早食いが多いのであれば、男性の方が早食いの影響を強く受けるのではないか。

A11. 小規模の研究では男性の方が女性よりも摂食速度が速いという報告があります。また、男性の中年労働者を対象とした摂食速度と糖尿病の研究があり、1000 人年あたりの糖尿病発症者の割合が本研究よりも多い結果であったことを鑑みると、性別による影響があった可能性は否定できない。ただ、摂食速度の糖尿病への効果は性別の影響によらない点はサブグループ解析にて確認できている。但し、質問票での調査を行う時点で、摂食速度に関しては同性の方と比較していただく方が望ましいものとする。

Q12. 摂食速度が fast の群はもともと脂質異常症が多いようだが、高血圧はどうか。

A12. 初回の健診の時点では、摂食速度が速いほど拡張期血圧が高いという結果であった。壱岐市自体が高血圧の有病率が高く、結果に影響した可能性は否定できない。

Q13. Table3 のアルコール摂取の有無は、どのように関係しているか。

A13. 層別解析ではアルコール摂取の有無が摂食速度と糖尿病の関係に影響はしていないこと、またアルコール摂取量による糖尿病発症量への影響に有意差が無い点は確認している。一方、アルコールを摂取されることでエネルギー摂取量が増え、糖尿病発症を来す可能性が考えられる。

Q14. 摂食速度と GLP-1 分泌の関係はどういった機序か。

A14. 仮説として、食事摂取により腸管の管腔にある L 細胞から GLP-1 が分泌されるが、摂食速度を遅くすることで、腸管での L 細胞への刺激がより長時間にわたること、また摂食速度を遅くすることで胃に食物が長くとどまり、迷走神経による刺激が長く行われることが、GLP-1 分泌に影響した可能性を考えている。

Q15. 摂食速度が速いことがインスリン抵抗性を高め、体重を増加させるが、もともと体重が重い人が早食いである、というフローの可能性は考えられないか。

A15. 肥満であると摂食速度が速いという点に関しても指摘も海外ではされている。また、海外の青年を対象とした研究では、肥満があり摂食速度が速い者に対し摂食速度を遅くすることで体重減少を来すという報告があり、耐糖能異常に関しても摂食速度を遅くすることで改善する可能性があると考えます。

Q16. この研究をどのように住民に返していくのか。

A16. 現在、壱岐市には研究協力事業として得られた知見を記事にして報告している。一般住民に対しての公開講座等を実施することに加え、外来を受診される患者様のご家族などに今回の研究結果をお伝えし、情報を広めていきたい。

本論文は、一般的な日本人集団における摂食速度と2型糖尿病発症との関係を明らかにした論文である。未だに結論の出ていない摂食速度と2型糖尿病発症との関連について、摂食速度が速いことが2型糖尿病の新規発症との関わりが強いことを示唆する新たな知見を得た内容となっており、学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。