

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)
日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究
(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成25年度 分担研究報告書

統計解析について

- BMI と死亡率の関連に関する因果推論 -

田中佐智子(京都大学)

田中司朗(京都大学)

大橋靖雄(東京大学)

研究要旨

心血管疾患とがんの既往がない2型糖尿病患者2620人データに因果の逆転を調整するための統計手法を適用し、日本人患者におけるBMIと死亡率の関連について検討した。主要な評価項目は、死亡率であり、登録後4年以内の死亡を打ち切りとしない場合とする場合の二通りの解析を行った。BMIの死亡率に関するハザード比を、性、年齢、罹病期間、HbA_{1c}、収縮期血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、estimated glomerular filtration rate、現在喫煙、アルコール摂取の有無、余暇身体活動量、コホートを調整因子として含むCox回帰を用いて推定した。全ての追跡データを用いた解析では、BMI ≥ 18.5 kg/m²の範囲において、有意に死亡率が増加するという傾向はみられなかった。一方で、BMI <18.5 kg/m²の患者ではBMI18.5~22.4kg/m²に比べて死亡率が有意に高かった(ハザード比3.06、95%信頼区間1.59~5.88、 $p<0.01$)。早期の死亡を打ち切りとしてもハザード比に大きな変化はなかった。結論として、最近海外で報告された肥満が死亡率を減少させるという傾向は、日本人2型糖尿病患者では見られなかった。一方で痩せの患者は正常体重以上の患者と比べ著しく異なる特徴を示しており、今後詳しく研究されるべきである。

A. 研究目的

糖尿病診療において適正 BMI は重要であるが、2 型糖尿病患者を対象として BMI と死亡率の関連を調べた過去の研究の結果は一貫しない。欧米の大規模コホート研究である Atherosclerosis Risk in Communities study、Cardiovascular Health Study、Coronary Artery Risk Development in Young Adults、Framingham Offspring Study、Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis の統合解析では、BMI が $25.0\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の過体重・肥満患者では、BMI が $18.5\sim 24.9\text{kg}/\text{m}^2$ に比べて死亡率が低いという "Obesity paradox" が報告された。一方最近になって、Nurses' Health Study と Health Professionals Follow-up Study の併合解析では、BMI が $18.5\sim 22.4\text{kg}/\text{m}^2$ の範囲で死亡率が高いものの、過体重・肥満により死亡率が下がることはない、という結論が得られた。

BMI と死亡率の真の関連を、統計解析により明らかにすることは容易ではない。なぜなら、BMI が低い患者は喫煙やがんなどの併存疾患の影響で痩せており、そのために死亡率が高い、という因果の逆転が生じるためである。仮に、"Obesity paradox" が因果の逆転によるものでなかったとしたら、BMI $22.0\text{kg}/\text{m}^2$ を目標値とする日本糖尿病学会のガイドラインは死亡率減少の観点からは適切でないということになってしまう。

そこで本研究では、Japan Diabetes Complications Study・Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial データを用いて、因果の逆転を調整するための統計手法を適用し、日本人患者における BMI と死亡率の関連を明らかにする。

B. 研究方法

本研究の対象者は、JDCS・J-EDIT に登録された 2 型糖尿病患者のうち、心血管疾患とがんの既往がない 2620 人とした。主要な評価項目は、死亡率であり、登録後 4 年以内の死亡を打ち切りとしない場合とする場合の二通りの解析を行った。BMI のカットオフ値は、 18.5 、 22.5 、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ とした。BMI の死亡率に関するハザード比を、性、年齢、罹病期間、 $\text{HbA}_{1\text{c}}$ 、収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、現在喫煙、アルコール摂取の有無、余暇身体活動量、コホートを調整因子として含む Cox 回帰を用いて推定した。

C. 結果

選択基準を満たした 2620 人の患者において、平均 \pm SD BMI は $23.3\pm 3.2\text{kg}/\text{m}^2$ であり、BMI カテゴリごとの患者割合は 5.2% ($<18.5\text{kg}/\text{m}^2$)、37.3% ($18.5\sim 22.4\text{kg}/\text{m}^2$)、31.0% ($22.5\sim 24.9\text{kg}/\text{m}^2$)、26.6% ($\geq 25.0\text{kg}/\text{m}^2$) であった。BMI $\geq 30.0\text{kg}/\text{m}^2$ と ≥ 35.0

kg/m² の割合は 3.1%と 0.2%と低かった。年齢 (62.9±8.9 歳)、HbA_{1c} (8.4±1.2%)、eGFR (80.8±28.1 mL/min/1.73m²) はカテゴリー間で有意に異ならなかったが、最も BMI が低いカテゴリーで女性が多く、罹病期間が長かった。BMI カテゴリー間で、腹囲 (67.0±6.2、75.5±6.9、81.8±6.7、89.8±8.3cm)、収縮期血圧 (128.3±17.0、130.7±16.3、135.0±16.1、136.2±16.0 mmHg)、LDL コレステロール (113.0±27.6、118.5±31.2、125.3±32.4、125.1±32.5mg/dL)、中性脂肪 (81.0±36.1、112.1±90.8、133.0±81.2、145.8±85.4 mg/dL) に有意な増加傾向が見られ、HDL コレステロール (69.7±20.3、57.4±18.1、52.8±15.9、52.0±14.7 mg/dL) と余暇身体活動量 (中央値 [四分位範囲]: 11.8 [23.5]、9.6 [21.3]、10.5 [22.8]、5.7 [17.5] METs-h/week) に有意な減少傾向が見られた。現在喫煙割合は、20.6%、28.3%、24.0%、19.2%であった。

中央値で 6.3 年の追跡において、14 (10.4%)、45 (4.6%)、38 (4.7%)、34 (4.9%) 人の死亡が各 BMI カテゴリーで観察された。対応する観察人年は、849.2、6238.5、5132.9、4347.8 人年であった。それらの死亡のうち、心血管傷害死は 1 (0.7%)、5 (0.5%)、5 (0.6%)、4 (0.6%) 人であり、がん死は 3 (2.2%)、18 (1.8%)、17 (2.1%)、12 (1.7%) 人

であった。

図 1 に 2 型糖尿病患者 2620 人における BMI と死亡率の関連に関するハザード比を示す。全ての追跡データを用いた解析 (図 1A) では、BMI≥ 18.5 kg/m² の範囲において、有意に死亡率が増加するという傾向はみられなかった。一方で、BMI<18.5 kg/m² の患者では BMI18.5~22.4kg/m² に比べて死亡率が有意に高かった (ハザード比 3.06、95%信頼区間 1.59~5.88、p<0.01)。早期の死亡を打ち切りとしてもハザード比に大きな変化はなかった (図 1B)。

サブグループ解析において、BMI≥ 18.5 kg/m² のハザード比は、喫煙者 (ハザード比 3.98、95%信頼区間 1.03~15.35、p=0.04) と 75 歳以上の高齢者 (ハザード比 10.61、95%信頼区間 2.34~48.13、p<0.01) で大きい傾向があったが、両方とも交互作用の検定で有意ではなかった (p=0.62 と p=0.17)。

D . 結論

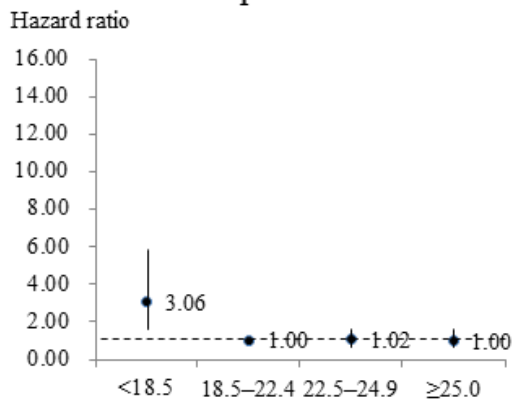
最近海外で報告された肥満が死亡率を減少させるという傾向は、日本人 2 型糖尿病患者では見られなかった。一方で痩せの患者は正常体重以上の患者と比べ著しく異なる特徴を示しており、今後詳しく研究されるべきである。

E . 研究発表

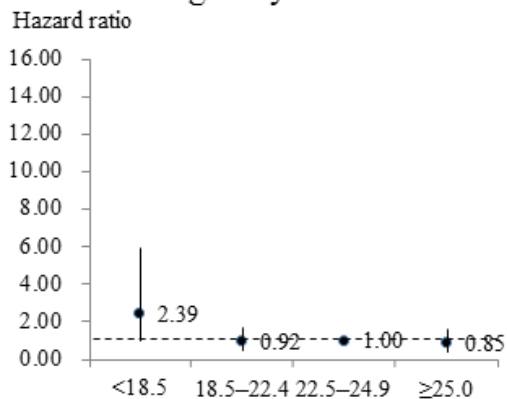
なし

図 1. 2 型糖尿病患者 2620 人における BMI と死亡率の関連に関するハザード比.
 A: 全ての追跡データを用いた解析. B: 登録後 4 年の死亡を打ち切りとした解析.
 C: 非喫煙者 1811 人を対象としたサブグループ解析. D: 喫煙者 577 人を対象としたサブグループ解析.
 E: 75 未満の 2382 人を対象としたサブグループ解析. F: 75 歳以上の 238 人を対象としたサブグループ解析.

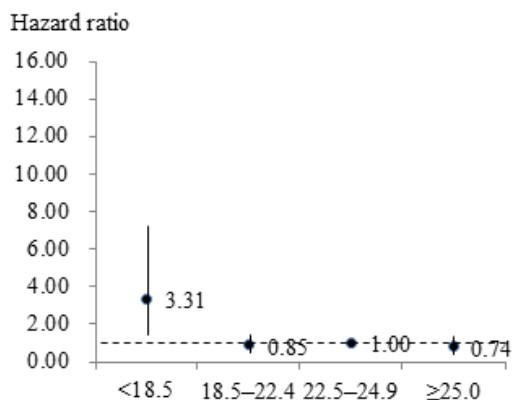
A. All follow-up data



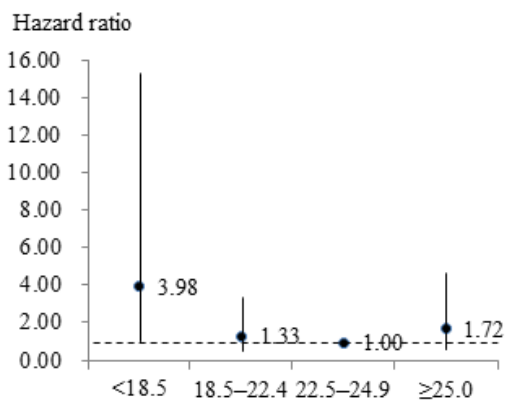
B. Excluding early deaths



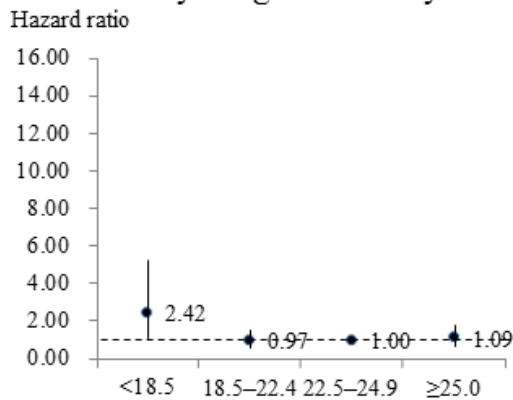
C. Non-smokers



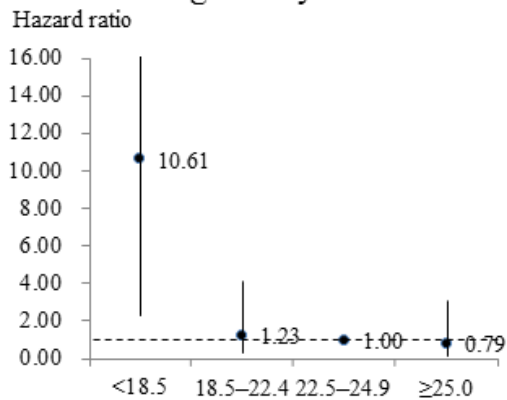
D. Smokers



E. Patients younger than 75 years



F. Patients aged 75 years or older



BMI category

BMI category