

主論文の要旨

**Association of gamma-glutamyl transferase and  
alanine aminotransferase with type 2 diabetes  
mellitus incidence in middle-aged Japanese men:  
12-year follow up**

日本人中年男性におけるガンマ・グルタミル・トランスフェラーゼおよび  
アラニン・アミノ・トランスフェラーゼと2型糖尿病発症の関連：  
12年間の追跡

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
社会生命科学講座 国際保健医療学・公衆衛生学分野  
(指導：平川 仁尚 准教授)

金子 佳世

## 【緒言】

2 型糖尿病発症予防のための早期のハイリスク者同定は重要である。肝臓は、空腹時の血糖調節において重要な役割を果たしており、肝障害の指標であるガンマ・グルタミル・トランスフェラーゼ( $\gamma$ -GTP)、あるいは、アラニン・アミノ・トランスフェラーゼ(ALT)の上昇が2型糖尿病発症と関連することを報告したメタアナリシスもある。しかし、 $\gamma$ -GTP と ALT の同時上昇と2型糖尿病発症の関連についての報告は、限られた横断研究のみである。また、2 型糖尿病の発症リスク予測において、従来から用いられている既知のリスク因子に、 $\gamma$ -GTP あるいは ALT を追加した場合の予測能改善度を評価した報告は、ほとんどない。

本研究は、 $\gamma$ -GTP と ALT の組合せと2型糖尿病発症の関連を明らかにし、それら追加による2型糖尿病発症予測能の改善度を評価することを目的とした。

## 【対象および方法】

本研究は、中部地方自治体職員 6648 名(男性：5177 名、女性：1471 名)を対象に、2002 年から開始された前向きコホート研究である。女性における発症数が少なかつたため、本研究は男性のみを対象とした。またベースライン時の年齢が 65 歳未満に限定した(5173 名)。ベースラインデータは、2002 年健康診断成績および同年の健診時余剰血液の測定結果、生活習慣に関する自記式質問紙により収集した。静脈血採血は、8 時間以上の空腹後に行なった。本解析は、健康診断成績あるいは健診時余剰血液の提供に協力を得られなかった 842 名、ベースライン時に糖尿病既往歴を有するか空腹時血糖値 126mg/dl 以上であった 448 名、解析に必要な変数に欠損があった 1108 名を除く 2775 名を対象とし、2015 年 3 月末まで、約 12 年間追跡した。

2 型糖尿病発症は、(i) 経年健診結果において、空腹時血糖 126mg/dL あるいは HbA1C 6.5%以上となった場合、(ii) 隔年の病歴アンケート調査で、糖尿病治療の自己申告があった場合のいずれかにより判断した。糖尿病治療の自己申告については、同意が得られた場合、主治医に発症時期、治療内容等を照会し確定した。

説明変数である  $\gamma$ -GTP、ALT は、分布に基づき、上位三分位のカットオフ値 ( $\gamma$ -GTP: 49IU/L、ALT: 28IU/L)で区分し、それら組合せより、(i)両方低値、(ii)いずれか高値、(iii)両方高値の 3 群とした。

調整変数は、年齢(歳)、糖尿病家族歴・定期的な身体活動・喫煙の有無、対数変換した body mass index (BMI)・中性脂肪値、high-density lipoprotein (HDL)コレステロール値・総コレステロール値・空腹時インスリン値、およびカテゴリー化した飲酒量(20g/日未満、20g/日以上)、空腹時血糖(100mg/dl 未満、100-109mg/dl、110mg/dl 以上)とした。

$\gamma$ -GTP と ALT の組合せと2型糖尿病との関連は、多変量調整 Cox 比例ハザードモデルにより、調整ハザード比および 95%信頼区間(95%CI)を算出して示した。さらに、飲酒量(20g/日以上)、BMI(25kg/m<sup>2</sup> 以上)、中性脂肪値(150mg/dL 以上)、HDL コレステロール値(40mg/dL 未満)、総コレステロール値(240mg/dL 以上)、空腹時インスリン

値(10 $\mu$ U/ml 以上)による層化分析を行った。

調整変数とした既知のリスク因子のみを含むモデルを基本モデルとし、 $\gamma$ -GTP および ALT を加えたモデルの 10 年後の 2 型糖尿病発症予測能の改善度を C 統計量、純再分類改善度、統合識別改善度から評価した。

解析は、SPSS 24.0 および R 3.4.3 を用い、有意水準は、 $p < 0.05$  とした。

## 【結果】

対象者の平均年齢は、48.1 歳であった。 $\gamma$ -GTP、ALT 値の各三分位による対象者の特性を Table 1 に示す。 $\gamma$ -GTP、ALT とともに、低値群(T1、T2)と比べ第 3 三分位(T3)群で、BMI・中性脂肪値・空腹時インスリン値・空腹時血糖値が有意に高かった。 $\gamma$ -GTP の第 3 三分位では、年齢、喫煙者の割合、1 日 20 g 以上の飲酒者の割合が、低値群と比較し有意に高かった。ALT の第 3 三分位では、年齢、HDL-コレステロール値が、低値群と比較し有意に低かった。

12 年間(平均 9.7 年)の追跡期間中に 276 名の 2 型糖尿病発症を確認した(粗発症率: 10.2 千人/年)。定期的な身体活動・総コレステロール値を除く、すべての調整変数は、2 型糖尿病発症と関連した。(Table 2)

$\gamma$ -GTP、ALT とともに、第 1 三分位群に対し、第 3 三分位群で高い 2 型糖尿病発症の多変量調整ハザード比が示された。(Table 3)

$\gamma$ -GTP と ALT が両方高値の群は、空腹時インスリン値や空腹時血糖値を調整した上でも、両方低値群に比べ、多変量調整ハザード比が 2.0 (95%CI 1.5-2.8)と有意にリスクが高いことが示された。

この関連は、適正飲酒者、BMI・HDL-コレステロール値・空腹時血糖値・空腹時インスリン値が正常値の者においても認められたが、中性脂肪値が 150mg/dL 未満の者では減弱していた。しかし、有意な交互作用は認められなかった(交互作用  $p > 0.1$ )。(Table 4, Supplementary Table1)

年齢、糖尿病家族歴、定期的な身体活動、喫煙の有無、飲酒量、BMI、中性脂肪値、HDL コレステロール値、総コレステロール値、空腹時インスリン値、空腹時血糖から成る基本モデルに、ALT および  $\gamma$ -GTP を加えたモデルでは C 統計量は増加し、純再分類改善度、統合識別改善度とともに、有意な改善が認められた( $p < 0.05$ )。しかしながら、基本モデルに ALT を加えたモデルに対し、さらに  $\gamma$ -GTP を追加した場合、C 統計量のわずかな増加はみられたが、有意な純再分類改善度( $p = 0.16$ )、統合識別改善度( $p = 0.11$ )は見られなかった。(Table 5)

## 【考察】

本研究は、 $\gamma$ -GTP と ALT の同時上昇が、年齢、家族歴、身体活動、喫煙、飲酒、BMI、血清中性脂肪値、HDL コレステロール値、総コレステロール値、インスリン値、血糖値等のリスク因子から独立して、2 型糖尿病発症と関連することを示した。また、これら既知のリスク因子から成る発症リスク予測の基本モデルに  $\gamma$ -GTP および ALT

を加えた場合、10年後の2型糖尿病発症予測能は有意に改善し、有用性が示唆された。

$\gamma$ -GTP と ALT の同時上昇と 2 型糖尿病発症の正の関連は、シンガポール、韓国における横断研究の結果と一致した。本研究は 12 年間の前向きコホート研究であり、エビデンスレベルの高い新たな知見を提供した。中性脂肪値による層化分析結果では、 $\gamma$  GTP と ALT の同時上昇と 2 型糖尿病発症の関連には、中性脂肪の血中濃度が上昇した状態を伴う必要があることが示唆された。ALT は、多くの場合、肥満による肝臓における脂肪蓄積を、 $\gamma$ -GTP は、飲酒の影響のほか、喫煙、過労、睡眠不足等、生活習慣悪化による酸化ストレスを反映する指標とされている。 $\gamma$  GTP と ALT の同時上昇によって示される肝細胞障害が、全身性の脂質代謝異常を伴う時に特に、2 型糖尿病発症リスクを高めると考えられた。

また、 $\gamma$ -GTP と ALT を用いた 2 型糖尿病発症リスク予測モデルの予測能の改善については、オランダにおける 5 年間の縦断研究で報告されていた。本研究は、予測モデルへの、特に ALT の追加が予測能を改善することを示した。

本研究は、コホート研究により、 $\gamma$ -GTP と ALT の同時上昇と 2 型糖尿病発症の関連が既知の危険因子に独立していること、 $\gamma$ -GTP と ALT を予測モデルに追加することによって、2 型糖尿病発症リスクの予測能が有意に改善することを示した初めての研究である。 $\gamma$ -GTP と ALT は、日本においては、定期健康診断・特定健康診査の必須項目であり、2 型糖尿病発症予防のためのスクリーニングツールとして実用に資するかどうかについて検討を深めやすい点は、本研究の強みである。一方、適正飲酒群に、過去の過剰飲酒経験者が含まれる可能性を否定できない点、研究対象が男性のみであった点は、本研究の限界である。

## 【結論】

成人男性において、 $\gamma$ -GTP と ALT の同時上昇は従来リスク因子に独立して 2 型糖尿病の発症に関連していた。既知のリスク因子からなる 10 年後の 2 型糖尿病発症リスク予測モデルに  $\gamma$ -GTP あるいは ALT を加えることで、予測能が有意に改善することが明らかとなった。