

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名

徐 娟

横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学

審 査 員

- 主 査 横浜市立大学大学院医学研究科 分子病理学 主任教授 藤井 誠志
副 査 横浜市立大学大学院医学研究科 疫学・公衆衛生学 教授 水嶋 春朔
副 査 横浜市立大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・高血圧内科学 准教授 涌井 広道

博士の学位論文審査結果の要旨

Development and validation of prediction models for the 5-year risk of type 2 diabetes in a Japanese population: Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Diabetes Study (5年間の2型糖尿病罹患リスクの予測モデルの開発および検証: 多目的コホート糖尿病研究)

【論文審査の要旨】

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. According to the International Diabetes Federation, the global prevalence of diabetes in 2021 was estimated to be 10.5% (537 million people) and was expected to rise to 12.2% (783 million) by 2045. Diabetes is thought to be one of the top 10 causes of adult death. In Japan, because of its aging population, the absolute number of people with diabetes is expected to substantially increase in the coming decades. Since several intervention studies in different ethnic populations have demonstrated that type 2 diabetes mellitus (T2DM) can be effectively prevented through diet and lifestyle modifications in high-risk individuals, identifying high-risk individuals and having them make diet and lifestyle changes is important for preventing diabetes onset.

A disease risk score is a calculated number or score that estimates the probability or rate of disease occurrence, derived from the risk factors of the disease. At present, there are several diabetes risk scores. However, the substantial differences in diabetes incidence among ethnic groups impact the performance of each model. Although there are at least six diabetes risk prediction models for the Japanese population, none are based on a general population across multiple areas in Japan. Although invasive risk scores are likely to have better predictive performance, non-invasive risk scores may be useful because they are less expensive and more convenient than invasive risk scores in large-scale screening.

Therefore, we aimed to develop regression models that used non-invasive and invasive predictors to predict the 5-year incidence of diabetes in a Japanese population and validate them externally in an independent Japanese population.

Methods/Design

Based on previous literature, we selected 16 potential diabetes predictors which were non-invasive predictors (age, sex, body mass index [BMI], physical activity, family history of DM, systolic blood

pressure, and diastolic blood pressure [DBP]) and invasive predictors (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyl transferase, high-density lipoprotein, total cholesterol, triglyceride, estimated glomerular filtration rate, fasting plasma glucose [FPG], and glycated hemoglobin [HbA1c]).

Data from 10,986 participants (aged 46–75 years) in the development cohort of the Japan Public Health Center-based Prospective Diabetes Study (JPHC Diabetes Study) and 11,345 participants (aged 46–75 years) in the validation cohort of the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study (J-ECOH Study) were used to develop and validate the risk scores.

After using multiple imputations, logistic regression models were used to develop prediction models for diabetes incidence and to estimate β coefficients, odds ratios, and 95% confidence intervals. The models were presented as formulas based on the logistic regression coefficients. Thereafter, the risk score was calculated using an Excel spreadsheet (Microsoft; Redmond, WA, USA) created according to the formula.

The JPHC Study was approved by the ethics committees of Yokohama City University (A151126009) and the National Cancer Center, Japan, and was also approved by the ethics committee of the National Center for Global Health and Medicine, Japan. The J-ECOH study was approved by the Ethics Committee of the National Center for Global Health and Medicine, Japan.

Results

We considered non-invasive (sex, body mass index, family history of diabetes mellitus, and diastolic blood pressure) and invasive (HbA1c and FPG) predictors to predict the 5-year probability of incident diabetes. Sex, BMI, family history of DM, and DBP were selected for model 1, family history of DM and HbA1c for model 2, and family history of DM, HbA1c, and FPG for model 3.

The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.643 for the non-invasive risk model (model 1), 0.786 for the invasive risk model with HbA1c but not FPG (model 2), and 0.845 for the invasive risk model with HbA1c and FPG (model 3). The optimism for the performance of all models was small by internal validation with AUCs slightly decreased to 0.639, 0.785, and 0.844, respectively. In the internal-external cross-validation, these models tended to show similar discriminative ability across different areas (the AUCs of model 1 ranged from 0.532 to 0.723, the AUCs of model 2 ranged from 0.742 to 0.851, and the AUCs of model 3 ranged from 0.807 to 0.895). The discriminative ability of each model was confirmed in the J-ECOH Study; the AUCs were 0.692, 0.831, and 0.874 in models 1, 2, and 3, respectively.

The calibration curves indicated that the prediction models fitted the data well in the development cohort. Among these models, the invasive risk model with only HbA1c was well-calibrated in the validation cohort.

Discussion

In this study, we developed three 5-year models for predicting the incidence of T2DM, with high

discrimination and calibration, which were developed and validated in the population-based study among a Japanese population.

All models showed good discrimination and calibration in internal validations. The internal-external cross-validation indicated that these models showed similar discriminative ability across eight areas. Although the AUC values decreased after optimism correction, all remained reliable, as also observed in the internal-external cross-validation and external validation cohort. The AUC values were higher in the J-ECOH Study than in the JPHC Diabetes Study, indicating that the developed models were generally good at discrimination. For the calibration performance, however, calibration plots of models 1 and 3 were poor in the validation cohort. This indicates that the predicted probabilities overestimated the observed probabilities in the validation cohort. In comparison, model 2 was well-calibrated in the J-ECOH Study. Since model 2 tended to underestimate the observed probability in the highest decile of the predicted probability in the J-ECOH Study, the model should be used with caution, especially for those with a high predicted probability.

In conclusion, our invasive risk models are expected to discriminate between high- and low-risk individuals with T2DM in a Japanese population.

【論文審査結果の要旨】

審査にあたり、以上の論文要旨の説明の後に、以下の質疑応答がなされた。

まず、涌井 広道准教授副査より以下の質問がなされた。

- 1) 高血圧の薬を服用している参加者は除外されていましたが、高血圧を持っているかどうかは糖尿病の予測因子の一つですか。
- 2) 将来はこの研究を続ける予定ですか、それとも新しい研究が始まりますか。

これらの質問に対し、申請者から以下の回答がなされた。

- 1) 今回の研究は参加者が高血圧の薬を服用するかどうかを考えていない。モデルに収縮期血圧と拡張期血圧が連続予測変数として選択されており、カテゴリ予測変数ではないので、血圧値が予測因子として使用された、高血圧治療の有無は含めなかった。
- 2) この研究で開発された2型糖尿病発症の予測モデルはJ-ECOHスタディで検証されたため、今後の継続的な研究計画がない。今後、糖尿病について別の研究を実施する予定である。

続いて、水嶋 春朔教授副査より以下の質問がなされた。

- 1) JPHC Diabetes Study のベースラインはいつのデータを使用しているか、コホート I とコホート II の両方データを使用しているか。
- 2) J-ECOH スタディでなぜその一つの会社のデータが選ばれたのか。
- 3) モデル 1 とモデル 2 を比較して、モデル 3 の予測力はどのようにして向上するのか。
- 4) 今回開発された2型糖尿病発症の予測モデルは性別ごとに分けるべきか。

これらの質問に対し、申請者から以下の回答がなされた。

- 1) JPHC Diabetes Study は 1998 年から 1999 年にかけてコホート II のデータと 2000 年から 2001 年にかけてコホート I のデータを使用している。コホート I とコホート II の両方データを使用し、2 型糖尿病発症の予測モデルを開発された。
- 2) J-ECOH スタディにおいては、その会社の参加者のアンケートで糖尿病の家族歴の調査の有無が考慮されたため、本調査に使用された。
- 3) モデル 3 では HbA1c と FPG が選択され、これらの予測因子と糖尿病発症との関係が強いため、予測能が向上した。
- 4) 性別はカテゴリ予測変数として選択され、男女別で予測モデルを開発されなかった。

続いて、藤井 誠志教授主査より中間審査で提出した質問が解決されたかどうかを説明するよう求められた。

- 1) 最後の 10,986 人までの解析対象となるプロセスを詳細に説明するかどうか。
- 2) リスクファクター間の多重共線性を調べるか。
- 3) 腹囲の大きさと 2 型糖尿病リスクには強い関連性が認められることが明らかにされたので、可能であれば、腹囲は予測因子として使用できるか。
- 4) 10 保健所で血圧を同じ方法で測定することが良いので、可能性があるか。
- 5) 患者が複数のリスクファクターを持っている場合、予測モデルを使用して糖尿病の確率を計算することができるか。
- 6) 各予測変数の P 値を追加することで、糖尿病を持つ参加者と持たない参加者との間の違いをより明確に説明することができるか。

これらの質問に対し、申請者から以下の回答がなされた。

- 1) 解析対象となる参加者の選択順番はフローチャートで詳細に説明した。
- 2) 多重共線性を評価するために Hmisc パッケージの rcorr 関数を使用した。これにより、予測変数間に強い相関関係はないことが示唆された。
- 3) JPHC Diabetes Study は腹囲のデータがないので、予測因子として使用できなかった。
- 4) 血圧の測定は保健所内の職員によって行われた、データの正確性は信頼できる。
- 5) 開発された 2 型糖尿病発症の予測モデルを用いて、複数のリスク予測因子を持つ患者の糖尿病の発症確率を計算できる、
- 6) 今回の研究は各予測変数の P 値の代わりにオッズ比を使用して、予測因子と 2 型糖尿病の関連性を明らかにした。

以上、審査員からの質疑に対して、十分な回答が得られ、本論文は博士（医学）の学位授与に値すると判断された。