

博士論文

論文題目

臨床統計学的手法を用いた肥満・糖尿病と心血管疾患の解明

氏名 山田朋英

臨床統計学的手法を用いた

肥満・糖尿病と心血管疾患の解明

所属：内科学専攻 代謝・栄養病態学

指導教員：門脇 孝 教授

申請者氏名：山田 朋英

目次

	頁
第 1 章 要旨	4
第 2 章 序文	5
第 3 章 男性型脱毛症と心血管疾患のメタアナリシス	
第 1 節 方法	14
第 2 節 結果	17
第 3 節 考察	22
第 4 章 糖尿病患者における勃起障害と心血管疾患のメタアナリシス	
第 1 節 方法	28
第 2 節 結果	32
第 3 節 考察	36
第 5 章 臨床的意義と今後の展望	41
第 6 章 結語	46
第 7 章 引用文献	47
第 8 章 謝辞	69

第1章

要旨

種々の臨床疫学的手法によって糖尿病・肥満症と心血管疾患の関連について解析を行った。男性型脱毛症男性の心血管疾患リスクは非男性型脱毛症男性に比べ 32% 高く、60 歳以下に限ると 44% 高かった。頭頂部型脱毛症の男性では、脱毛症の重症度に伴い心血管疾患リスクが増加した。しかし前頭部型の男性型脱毛症男性では有意なリスク増加は認めなかった。また勃起障害のある糖尿病男性の心血管疾患リスクは、非勃起障害男性に比べ 62% 有意に高かった。頭頂部型男性型脱毛症と勃起障害は心血管疾患のマーカーであり早期診断と治療に有益な情報となると期待される。本研究結果の臨床的意義の検証を含め、今後は継続的な疫学調査のために院内コホートと住民コホートの構築を行う。また将来の個別化治療を目標として、種々の異なるデザインの臨床研究を行う予定である。

第 2 章

序文

心血管疾患(Cardiovascular disease; CVD)は世界の主死因の一つであり[1]、2012 年度は 1730 万人が心血管疾患により死亡したと推定されている[2]。

冠動脈性心疾患(Coronary Heart Disease)は心血管疾患の 3 分の 1 から 2 分の 1 を占める。フラミンガム心臓研究では、心血管疾患無既往の 40 歳成人の心血管疾患生涯危険率は、男性 49%、女性 32%と報告した[3]。近年アメリカなどの先進国では心血管疾患と心血管疾患の有病率は減少している。一方、人口が著増している発展途上国では急増している[4-6]。心血管疾患とその合併症治療費は、世界の医療費の大きな負担である[7-10]。

従って心血管疾患の予防、早期診断は重要である。しかし無自覚に病状が進行し、病状出現時には既に重症例である患者も多い[11]。検診や人間ドックでは、無症状患者に対し心電図や心エコーなどの心疾患スクリーニングが実施される。さらに現在では冠動脈 CT や心筋シンチグラフィなどのより高価な機器が普及しつつある。

しかしその長期的な臨床的意義については議論がある。Young[12]らは、自覚症状のない糖尿病患者への心筋シンチグラフィによる心血管疾患スクリーニングはその後の心血管疾患発症を予防できなかったと報告した。また McEvoy[13]

らも、無症状患者に対する冠動脈 CT のスクリーニング検査は大血管イベントを予防できなかったと報告した。また 2012 年、USPSTF(米国予防医療作業部会)は、心血管疾患の低リスクの無症状成人に対する安静心電図・運動負荷心電図のスクリーニングを推奨しないと報告した。また中、高リスクの無症状成人でも、現時点では検査の利点と有害性のバランスを評価するのに十分なエビデンスはないとしている[14]。

従って心血管疾患スクリーニング前の適切なリスク評価と、高リスク患者の同定が重要である。フラミンガムリスクスコアは、年齢、性別、LDL、HDL、血圧、糖尿病、喫煙の項目を用いて、今後 10 年以内の心血管疾患リスクの推定を可能とし世界中で用いられている[15]。しかし心血管疾患リスクが低い(10%未満)集団であっても、その半数の生涯での心血管疾患リスクは高いことから、生涯にわたる心血管疾患リスクは正確には予測できない可能性が指摘された[16]。疾患発症リスクモデルの推定効果を高めるため、モデルに新しいリスク評価項目を追加する方法が提案されている[17]。例として、バイオマーカー(高感度 CRP)、画像検査(冠動脈カルシウムスコア、頸動脈の内膜中膜複合体厚)、運動負荷試験、遺伝子スクリーニングなどが挙げられる。また患者の既往歴、心血管疾患の家族歴の詳細な問診が高リスク患者の心血管疾患発症予測に効果的であったという報告がある[18,19]。

これまでに我々は臨床統計学的手法を用いて、肥満・糖尿病と心血管疾患の関連について幾つかの異なる研究デザインで検討してきた。はじめに後ろ向き研究として、冠動脈 CT での冠動脈内プラーク堆積と糖尿病[20]、心拍回復と無症候性心筋虚血[21]、糖尿病網膜症と心血管疾患の関連[22]について解析を行った。

冠動脈 CT での検討について述べる。冠動脈狭窄診断のゴールドスタンダードはカテーテル検査であるが、少なからず侵襲を伴う。一方冠動脈 CT は、点滴で造影剤を注射することで、短時間で冠動脈の評価をすることができる。狭窄の診断率は 90%以上で、ほぼ 100%の陰性的中率である。64 列マルチスライス CT は、冠動脈狭窄及びプラークの組成を評価する非侵襲的な方法である(図 1)。本研究では、プラークの組成及び心血管疾患リスクとの関係を検討した。冠動脈 CT を施行した 360 人の患者と 1085 箇所 of 血管内プラークを評価した。矢状断あるいは横断面での多断面再構成像 (multi-planar reconstruction : MPR) 上で、ランダムにプラーク性状を評価した。ソフトプラークと石灰化プラークは、それぞれ、CT 値 (<50 and >130 Hounsfield units) によって定義した。糖尿病、高血圧症などの心血管疾患危険因子及びプラーク組成との関連を調べた。プラークの数とプラークの平均 CT 値は、女性よりも男性において有意に高かった ($P = 0.002$ 及び $p = 0.04$) (図 2)。冠動脈プラーク数は、脳卒中、糖尿病、高血圧、及び脂質異常症を有する患者において、これらの条件のない患者よりも、有

意に多かった ($p<0.001$) (図 3)。プラーク性状別の検討では、石灰化プラークは、高血圧を有する患者においてより多く ($p=0.02$)、ソフトプラークは脂質異常症の患者でより数が多かった ($P<0.001$)。ソフトプラークを有する患者は有意に LDL 値が高く ($p=0.02$)、HDL 値が低かった。結果、64 列マルチスライス CT は、冠動脈プラークを定量化するための有用な非侵襲的な方法であると考えられた[20]。

このように冠動脈 CT には利点が多かったものの、造影剤使用による腎機能障害の危険性、放射線被ばくなどの問題もあった。次に我々は、より簡便な心血管疾患予測の指標として、心拍回復に着眼した。

心拍回復 (Heart rate recovery :HRR) は、トレッドミル検査で、最大運動負荷時と負荷終了 1 分後の心拍数の差である。例として、最大運動負荷時の心拍数 (Max heart rate) が 160bpm、運動負荷終了後 1 分の心拍数が 120bpm とすると、差の 40bpm が心拍回復 1 分値となる。心拍回復は簡易に測定可能である。心拍回復は迷走神経の再活性により調節されており、心拍回復の低下は全死亡に関連することが海外の疫学研究で報告されていた[23]。

2 型糖尿病における無症候性心筋虚血と心拍回復の関係について検討した。計 87 人の、胸部症状のない 2 型糖尿病患者を対象とした。被験者は、トレッドミル運動負荷試験を行い、タリウムシンチグラフィで断層撮影を行った。異常な

心筋血流イメージを認めた場合は冠動脈造影検査を施行した。結果、無症候性心筋虚血は 41 例（47%）で診断された。無症候性心筋虚血群では、非無症候性心筋虚血群に比べ、より心拍回復は低下（遅延）していた($P < 0.0001$)。心拍回復は、最大運動負荷 (Mets)、安静時心拍数(bpm)、最大心拍数(bpm)、ダブルプロダクト(max heart rate \times max exercise load)、HbA1c(%）、SU 薬使用、心血管疾患の既往で調整後も、有意に無症候性心筋虚血に関連していた (adjusted odd ratio 0.83 [95%CI 0.75-0.92] ; $P=0.0006$) (図 4)。結果、心拍回復は 2 型糖尿病患者における無症候性心筋虚血の独立したマーカーであることが明らかとなった[21]。

次に、臨床の現場で、糖尿病増殖網膜症患者に心血管疾患が多い印象があったため、両者の関連を、院内データベースを利用し後ろ向きコホート研究の手法で検討した。糖尿病専門外来に通院加療中の 2 型糖尿病患者 371 人を後ろ向きに観察し、網膜症の重症度と心血管疾患発症リスク（冠動脈造影検査で 75%以上の狭窄を認める）の関連を検討した（平均追跡期間 2.8 年）。結果、古典的冠動脈危険因子で調整後も、糖尿病網膜症のある患者は、非網膜症患者に比べ、心血管疾患発症リスクは有意に増加していた (hazard ratio 3.9 (95% CI 1.21-12.5, $p=0.02$) (図 5) [21]。両者の関連は網膜症の重症度に正に関連した。細小血管症と心血管疾患をつなぐ共通の機序として、内皮機能障害や炎症が想定された[24]。

次に、横断研究とは別に、メタアナリシスによる手法を用いて、心血管疾患危険因子について検討を行った。

夜間の睡眠時間と糖尿病、心血管疾患リスクは U 字型関係があることが知られる[25-27]。しかし夜間睡眠時間は職業などの社会的影響を受けるため、自由に睡眠時間を設定できるとは限らない。一方、30 分未満の昼寝は覚醒や運動に良い影響を与えることが報告されている[28,29]。我々は昼寝時間と 2 型糖尿病リスクを、制限三次スプラインモデルを用いた用量依存性メタアナリシスの手法を用い検討した。結果、両者の間には J カーブ型関係を認めた。1 時間以上の長時間の昼寝をする人で糖尿病リスクは増加していた。この背景には、睡眠時無呼吸症候群など、睡眠の質を下げる疾患の影響が考えられた。しかし少なくとも 40 分以下の短期間の昼寝は糖尿病リスクを有意に増加させないことがわかった[30]。

次に、介入可能な生活習慣として、檳榔（ビンロウ）の咀嚼習慣に着目した。ビンロウはビンロウヤシの木の実で、アレコリンというアルカロイドを含み、南太平洋地域に自生する。アレコリンには興奮覚醒作用があり、ビンロウはインドや南太平洋地域を中心に世界で約 6 億人が嗜好するかみタバコ的一种である。アレコリンには発癌作用があり、WHO は口腔癌と食道癌リスクを増やすと警告している[31]。総計 43 万人をメタ解析した結果、ビンロウ嗜好者は、非使用者

に比べ肥満、メタボリックシンドローム、2型糖尿病で約50%、心血管疾患、全死亡で約20%のリスク増加を認めた（図6）。歯周病（慢性炎症）と糖尿病、癌と糖尿病の関係の影響が推察された。世界の糖尿病患者の5割を占め、最も患者数が増大しているアジアにおいて、ビンロウの咀嚼習慣中止の啓発は、糖尿病疾患の予防に役立つ可能性が考えられた[32]。

次に、環境因子として、感染症と肥満の関係について注目した。アデノウイルスは、上気道感染症などを引き起こすウイルスであるが、その一つ、アデノウイルス36型は感染すると肥満を増長するという報告がある[33]。横断研究のメタ解析を行ったところ、アデノウイルス36感染者は、非感染者に比べ、BMIでは3.2 kg/m²増加し、肥満症の相対リスクは約2倍であった（図7）。しかし血糖、脂質コレステロール、腹囲、血圧などのメタボリックマーカーとは有意な関連を認めなかった[34]。

本論文の主題である男性型脱毛症と勃起障害について述べる。男性型脱毛症（Androgenetic alopecia: AGA）は、男性の脱毛症の最も大きな原因である。これは成人男性の30-40%に[35]、80歳までに男性の80%に生じる[36]。男性型脱毛症は遺伝性があり、アンドロゲンの影響を受ける。種々の程度の細毛や脱毛が、主に頭頂部や前頭部の頭皮に認めることが特徴である。これは各毛包がそれぞれ違った毛周期にあるためである[37]。過去に複数の研究で男性型脱毛症の存在

と心血管疾患リスクの関連が報告されているがその関連の度合いは研究により様々であった[38-43]。

次に勃起障害について述べる。勃起障害（Erectile dysfunction : ED）は満足できる性交に必要な勃起とその維持ができない状態と定義されている[44]。世界の成人男性の 5%から 20%が中等度ないし完全勃起障害である[45]。日本の勃起障害患者数は、1998 年の全国調査により中等度、完全勃起障害合わせて 1130 万人と推定されている[46]。高齢化の進む我が国においては今後さらに患者数が増えることが予想されている。

糖尿病は、インスリン作用不足による慢性高血糖を特徴とした、特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。インスリン作用の不足はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の 2 つの要素からなる。代謝異常の長期間にわたる持続は特有の合併症をきたしやすく、動脈硬化も促進する。世界の糖尿病患者数は急激に増加しており、現在 3 億 7000 万人以上が罹患していると考えられている[47]。我が国では、2007 年国民健康・栄養調査によると、糖尿病が強く疑われる人や可能性を否定できない人が合わせて 2,210 万人と推定されている[48]。

糖尿病男性は一般集団よりも勃起障害の有病率が高い[49]。研究の対象患者の特性と勃起障害の診断法にもよるが、糖尿病男性の 20%から 90%が勃起障害で

あり[50-52]、加齢や糖尿病の罹病期間、糖尿病の重症度に伴い有病率が増加する[53]。男性型脱毛症と同様に勃起障害と心血管疾患リスクの関連が複数の研究で報告されている[54,55]。

糖尿病で心筋梗塞の既往のない患者と、非糖尿病患者で心筋梗塞の既往がある患者の心血管リスクは同等であることから[56]、糖尿病患者は、心筋梗塞の既往のある患者と同等に認識する必要がある。これまでに 2 つのメタアナリシス[57,58]で勃起障害と心血管疾患の関連が報告されていたが、これまでに心血管疾患の高リスク群である糖尿病患者での勃起障害と心血管疾患の関連を検証したメタアナリシスはなかった。

本研究の目的は男性型脱毛症と勃起障害の心血管疾患リスクへの影響を明らかにすることである。これにより心血管疾患の予防と早期診断、治療介入(抗血小板薬、スタチン薬など)に役立つ可能性がある。我々は現時点での研究結果を網羅し包括的な結論を導くために、メタアナリシスの手法を用いて両者の関連を調べた。

第3章

男性型脱毛症と心血管疾患のメタアナリシス[59]

第1節

方法

文献検索

電子検索(Medline (PubMed)、Cochrane Library、Web of Science, Science Direct)を用いて、1951年1月1日から2012年11月27日の間に発表された男性型脱毛症と心血管疾患の関連についての観察研究を検索した。検索ワードは((‘baldness’ OR ‘hair loss’ OR ‘alopecia’) AND(‘coronary heart disease’ OR ‘cardiovascular disease’ OR ‘coronary artery disease’))とした。各論文の参考文献も網羅的に評価した。

研究選択

初めに研究タイトルと抄録による一次スクリーニングを行った。次に、全文評価による二次スクリーニングを行った。コホート研究、患者対照研究、横断研究で、男性型脱毛症と心血管疾患の関係を調べた研究を解析対象とした。以下の条件を満たす文献を対象とした。1)英語で執筆されている、2)交絡因子(年齢、喫

煙、男性型脱毛症や心血管疾患の家族歴) で補正された相対リスク(Relative risk; RR) (rate ratio, risk ratio, hazard ratio, or odds ratio)の記載があること、3)男性型脱毛症の有無や重症度が記載されていること、4)心血管疾患イベントについて記載があること。RR の記載のない論文に関しては E-mail で著者に問い合わせを行った。

男性型脱毛症と心血管疾患の定義

男性型脱毛症は、その脱毛症の経過の記載及び、または、男性型脱毛症 (androgenetic alopecia, male pattern baldness)の医学用語の記載に基づき定義した。そして他のタイプの脱毛症 (例：円形脱毛症 (alopecia areata)や瘢痕性脱毛症 (scarring alopecia)) を対象とした研究は除外した。心血管疾患 (Cardiovascular disease)は以下の疾患を含んだ。1)冠動脈疾患(coronary artery disease)、2)心筋梗塞(myocardial infarction)、3)狭心症(angina pectoris)、4)心筋症(cardiomyopathy)、5)虚血性心疾患 (ischemic heart disease)。

研究の妥当性評価

解析対象研究の妥当性を評価するため、各論文の質は STROBE 声明[60]に準じて評価された。ニューキャッスルオタワスケール(the Newcastle-Ottawa

Scale for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses)

で各研究をスコア化した[61]。データ抽出は二人(原、山田)が別々に行い、意見の相違は議論により解決した。以下の情報を各研究から抽出した：筆頭著者名、出版年、研究タイプ、研究施行国、全研究参加者数、心血管疾患イベント数、男性型脱毛症の評価方法、追跡期間(年)、平均年齢、喫煙、調整因子。

統計解析

各研究の男性型脱毛症男性の冠動脈性疾患リスクを Dersimonian-Lard 変量効果モデル[62]により統合した。コホート研究の論文から得られた統合 RR と、患者対照研究から得られた RR の同等性について z 検定を施行した。研究間の異質性の評価にコクラン χ^2 検定と I^2 検定を用いた[63]。出版バイアスは Funnel plot、Begg's test[64]と Egger's test[65]により評価した。統計解析に Stata Ver.12.0 software (StataCorp, College Station, Texas, USA)を用いた。P 値は 0.05 未満を統計学的に有意とした。本メタアナリシスは、MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology)ガイドライン[66]と PRISMA 声明[67]に準拠した。

第 2 節

結果

文献検索

図 8 に文献検索のフローチャートを示す。850 文献中 834 文献をタイトルと抄録の評価後に除外した。多くは基礎研究や総説、男性型脱毛症以外の脱毛症に関する文献であった。次に残り 16 文献について全文評価を行った。16 文献中 10 文献は適切な RR の記載がなかったため除外した。E-mail による著者への問い合わせでは追加データは得られなかった。最終的に 6 研究[38-43]が選択基準を満たし解析対象となった。

各文献の特徴

3 つのコホート研究と 3 つの患者対照試験が解析対象となった。文献の特徴を表 1 に示した。これらの試験は 1993 年から 2008 年の間に発表され、4 研究[39-41,43]は米国で、2 研究[38,39]は欧州で施行された。各研究の参加者数は 1437 人[41]から 19112 人[40]であった（平均 6165 人）。5 研究[38,40-43]で心血管疾患は、非致死的心筋梗塞と定義された。追跡期間は 11 年から 14 年であった。男性型脱毛症の評価法は、4 研究[38,40,41,43]で修正もしくは簡略化ハミルトンスケールが用いられた。また 2 研究[39,42]で独自の評価法が用いられた。

修正ハミルトンスケールを用いた 3 研究[40,41,43]はハミルトンスケールの 12 分類を次の 5 分類に統合した；脱毛症なし (no baldness (I and II))、前頭部型 (frontal alone (IIa, III, IIIa and IVa))、軽症頭頂部型 (mild vertex (III and IV))、中等症頭頂部型 (moderate vertex (V and Va))、重症頭頂部型 (severe vertex baldness (VI and VII))。独自の男性型脱毛症尺度が用いた 2 研究では、Ford ら[39]は脱毛症を、なし(none)、最小(minimum)、中等症(moderate)あるいは重症(severe)に分類した。最小(minimum)脱毛症は、参加者が診察室に入室時してすぐには判断できないが、観察者が丁寧に頭部を診察すると判断できる脱毛症とした。中等症(moderate)脱毛症は、患者が入室した瞬間に観察者が判断可能な脱毛症とした。そして重症(severe)脱毛症は、観察者が患者を遠くから見てもはっきりと判断できる脱毛症と定義した。Miric ら[42]は、脱毛症を、なし(none)、前頭部(frontal)、頭頂部(parietal vertex)あるいは複合型(combined)に分類した。

各研究で、男性型脱毛症男性の心血管疾患リスクは、冠動脈危険因子（年齢、喫煙、糖尿病）で十分に調節されていた(表 1)。患者対照研究[41-43]では、研究デザインの限界(時間的前後関係の評価ができないなど)とバイアスの影響について明確に文中で言及されていた。コホート研究[38-40]では、文中で脱毛症重症度の誤分類の可能性について述べられていた。観察研究の質的評価のための

ニューキャッスルオタワスケールでは、本メタアナリシスで解析対象となった各研究の質が概して高かったことを示した(全研究で 6/9 ポイント以上)(表 2)。

男性型脱毛症と心血管疾患の関連：メタアナリシス

総計 36,990 人が解析対象となった。心血管疾患への脱毛症の統合相対リスク(RR)の結果を図 9 から図 11 に示す。コホート研究のメタアナリシスでは、重症男性型脱毛症男性は非男性型脱毛症男性と比べ心血管疾患イベントリスクは 32%有意に増加した(RR 1.32 (95%CI 1.08–1.63; $p=0.008$))。しかし異質性は有意でなかった (p for heterogeneity=0.26; $I^2=25\%$)(図 9)。若年者での解析(55 歳未満あるいは 60 歳以下)では男性型脱毛症男性は非男性型脱毛症男性と比べ心血管疾患イベントリスクは 44%増加した(RR 1.44 (95% CI 1.11–1.86; $p=0.006$; p for heterogeneity=0.59; $I^2=0\%$)(図 9)。

患者対照試験のメタアナリシスでは、調整 RR は 1.70 (95% CI 1.05–2.74; $p=0.03$; p for heterogeneity=0.01; $I^2=78\%$)、高齢者を除いた男性群では RR 1.84 (95% CI 1.30–2.62; $p=0.001$; p for heterogeneity=0.17; $I^2=44\%$)と有意に増加を認めた(図 12)。コホート研究の論文から得られた統合 RR と、患者対照研究から得られた RR 間に有意差はなかった(全年齢層 $p=0.15$ 、60 歳未満 $p=0.07$)。

脱毛症の重症度別の心血管疾患リスク

修正ハミルトンスケールを用いた 3 研究[40,41,43]による男性型脱毛症の重症度別の心血管疾患リスクを評価した。男性型脱毛症のない男性に対する、重症頭頂部型脱毛症のある男性の統合 RR は 1.48 (95% CI 1.04–2.11; $p=0.03$; p for heterogeneity=0.02; $I^2=75\%$)、中等度頭頂部型脱毛症のある男性の RR は 1.36 (95% CI 1.16–1.58; $p<0.001$; p for heterogeneity= 0.95; $I^2=0\%$)、軽症頭頂部型脱毛症のある男性の RR は 1.18 (95% CI 1.04 – 1.35; $p<0.001$; p for heterogeneity=0.35; $I^2=4\%$)と有意に増加していた。しかし前頭部型脱毛症のある男性は RR 1.11 (95% CI 0.92 – 1.32; $p=0.28$; p for heterogeneity=0.24; $I^2=30\%$) であり心血管疾患との関連は有意でなかった(図 12)。

独自の脱毛症の重症度尺度(脱毛症なし、前頭部型(frontal)、冠型(crown-top)、両者の複合型(combined))を用いた 2 研究[38,42]の解析でも同様に、心血管疾患リスクは脱毛症の重症度に依存していた。複合型脱毛症男性の心血管疾患リスク増加は RR1.69 (95% CI 1.28 – 2.23; $p<0.001$; p for heterogeneity=0.97; $I^2=0\%$)、冠型脱毛症男性のリスク増加は RR1.52 (95% CI 0.97 – 2.39; $p=0.07$; p for heterogeneity=0.001; $I^2=91\%$)、前頭部型脱毛症男性のリスク増加は RR1.22 (95% CI 0.70 – 2.14; $p=0.49$; p for heterogeneity=0.05; $I^2=73\%$)であっ

た。

出版バイアス

Funnel Plot は非対称性パターンを示さず、Egger's test、Begg's test も有意な出版バイアスを認めなかった($p>0.05$)(図 10)。

第3節

考察

欧米で施行された6つの観察研究、約37000人を対象とした本解析では、頭頂部型男性型脱毛症男性は有意に心血管疾患リスクが増加した。しかし前頭部型男性型脱毛症男性では心血管疾患と有意な関連は認めなかった。男性型脱毛症の分類で最も一般的に用いられるハミルトンスケール[68]を用いた男性型脱毛症の重症度別解析は、男性型脱毛症と心血管疾患の関連は脱毛症の重症度に正に依存していることを示した。

ミノキシジル(Minoxidil)(商品名 Rogaine(ロゲイン)/Regaine(レゲイン))は、男性型脱毛症の治療に最も使用される薬の一つである。ミノキシジルは当初、降圧薬(血管拡張薬)として開発された。これは頭皮の血管拡張とカリウムチャネルの開放によって毛包への酸素と栄養の供給、血流を改善すると考えられている。これは telogen phase の髪の毛の脱落を誘導し、その後の anagen phase の濃い髪へ置換することによる[69]。元々ミノキシジルは頭頂部型脱毛症のみに効果があり、前頭部型脱毛症には効果が乏しいことが知られている[70]。この事実は、我々今回示した、頭頂部型脱毛症は前頭部型脱毛症に比べてより動脈硬化に関連するという結果を支持する。

男性型脱毛症と心血管疾患のメカニズム

男性型脱毛症と心血管疾患との関連についてはまだ十分に解明されていない。古典的冠動脈危険因子(例：加齢、高血圧、脂質異常症、喫煙)が両者の危険因子であることから、男性型脱毛症は動脈硬化症のマーカーであるとする意見がある。過去に、脱毛症とインスリン抵抗性[71]、メタボリック症候群[72]、高血圧症[73]、喫煙[74]と正の関連が報告されている。また高インスリン血症、慢性炎症、アンドロゲンへの末梢組織での感受性亢進の関与も示唆されており以下に簡潔に示す。

1. 高インスリン血症及びインスリン抵抗性の増大はメタボリックシンドロームの主な要因である。そしてこれらは耐糖能障害や内蔵脂肪の蓄積に関連する。またインスリン抵抗性はジヒドロテストステロン (Dihydrotestosterone; DHT)による毛包の縮小化の影響を強め、血管収縮によって毛包への栄養素の供給を障害する[75,76]。
2. 炎症誘発状態は動脈壁[77]と毛包[78]内の炎症性サイトカインを上昇させる可能性がある。高感度 CRP は炎症のマーカーであり、かつ将来的な心血管疾患の良い予測因子である[79]。従って、慢性炎症状態は心血管疾患と男性型脱毛症両者に関連する可能性がある。

3. 男性型脱毛症男性では頭皮のアンドロゲン受容体数が増加し[80]、血清中の遊離テストステロン値が高値である[81]。遊離テストステロンは 5α リダクターゼによって DHT に変換され毛包の縮小化を導く。また 5α リダクターゼは血管内と心臓にも存在しており、脂質の堆積とともにアテローム性動脈硬化症の基本的な特徴である血管平滑筋の増殖に関与する[82]。

本解析に用いた各論文の相対リスクは冠動脈危険因子によって既に調整されていた。従って本結果は男性型脱毛症が独立して心血管疾患と関連する可能性を示唆した。この理由は明らかでない。男性型脱毛症の主要な役割を果たすアンドロゲンが、心血管疾患に関連するという可能性がある。アンドロゲンは一般に心保護作用があると考えられている[83]。しかしアンドロゲンの一つであるテストステロン投与に関するランダム化臨床試験では、テストステロンを投与群において心血管疾患が増加したため臨床試験が中断された例がある[84,85]。また27 のランダム化比較試験を統合したメタアナリシスにおいても、テストステロン補充は有意に心血管疾患を増加させた[86]。また興味深いことに、心血管疾患への最も効果的な治療薬の 1 つであるスタチン薬が、テストステロンを減少させるというメタアナリシスの報告もあり[87]、両者の関連が示唆されている。

本研究の長所と限界

本メタアナリシスの長所は以下の通りである。第 1 に、合計 36 990 人からなる大きなコホート研究と患者対照研究が解析対象となった。第 2 は、コホート研究の追跡期間は 11-14 年と長かった。各研究で報告された男性型脱毛症の心血管疾患に対する相対リスクは冠状動脈危険因子（例：年齢、喫煙、高血圧、脂質異常症、Body Mass Index (BMI)）によって十分調整されていた(表 1)。

一方、幾つかの限界点も認めた。第 1 に、英文で書かれた文献のみ評価したため、英語以外で記述された文献を見落した可能性がある。しかし、我々は可能な限り各文献の参考文献も調査した。また Funnel Plot、Begg's, Egger's test では有意な出版バイアスを認めなかった。第 2 に、一部の解析に異質性を認めた。研究間の疫学的背景（例：脱毛症や心血管疾患の発症率（罹患率）、診断基準）の違いが影響した可能性がある。特に Lesko ら[41]が報告した脱毛症の心血管疾患に対するリスクは、他の研究結果と比べて高かった(図 11)。この研究は本解析に含んだ 6 研究の中で最も低い妥当性スコアであった(6/9 ポイント)(表 2)。彼らは初回発症の心筋梗塞患者の参加者を集うために、研究に参加した各病院の CCU(Coronary Care Units)と連絡を取り、病歴聴取を行う許可を得た。彼らは心血管疾患、男性型脱毛症に関する詳細な情報(診断の根拠等)を得ることはできなかった。これがバイアスとなった可能性がある。次に Lotufo ら[40]は脱毛症の状況を患者自身に記憶に頼った。これが思い出しバイアス(Recall bias)とな

った可能性がある[88]。またメタ回帰分析では有意な因子はなかったが、論文数が少なかったことや利用可能な係数が限られていたことから未測定因子が関与していた可能性は否定できなかった。

男性型脱毛症患者にとって、自分の脱毛症について他人に話をするのは恥ずかしいと思われるので、電話インタビューなどの主観的な脱毛症の評価は不正確になりやすい。結果的に男性型脱毛症と心血管疾患の関連の強さは、実際よりも過小評価されている可能性があり、これらの研究については誤分類バイアス(misclassification bias)の可能性もある。また、前頭部脱毛症の場合、顔面と頭部の境界に関する確立した評価法がないことが問題となる。つまり軽度の前頭部脱毛症を、単純に額が広いだけであると認識し脱毛症なしと判断する、一方、実際には脱毛症がないが、額が広いことから前頭部型脱毛症と誤診する可能性もある。

第3の限界は、抗凝固剤、抗けいれん薬、 β -ブロッカー、抗うつ薬とホルモン補充療法などの脱毛症に影響を与える薬剤の使用状況に関する情報が十分でなかったことである[89]。最後に、男性型脱毛症以外の原因による脱毛症(円形脱毛症、非瘢痕性脱毛症や、全身的な原因(例:甲状腺炎、鉄欠乏症、精神的外傷、過度のダイエットまたは消耗性疾患[90,91])による脱毛症を完全には除外できなかった可能性がある。

これらの限界があるにせよ、本メタアナリシスは、男性型脱毛症男性の心血管疾患への潜在的影響に関し臨床的に有意義なエビデンスを提供したと考えられた。医師と患者は男性型脱毛症が心血管疾患リスク増加と関連する可能性について考慮するべきと考えられた。

第 4 章

糖尿病患者における勃起障害と心血管疾患のメタアナリシス[92]

第 1 節

方法

文献検索

電子検索(Medline(PubMed)、Cochrane Library)を用いて、1951 年 1 月 1 日から 2012 年 4 月 22 日までの間に発表された、糖尿病男性の勃起障害と心血管疾患の関連を調べた観察研究を検索した('Erectile Dysfunction' AND 'Diabetes' AND 'Cardiovascular Disease')。各論文の参考文献も可能な限り評価した。

研究選択

我々は初めに研究タイトルと抄録による一次スクリーニングを行った。次に、全文レビューによる二次スクリーニングを行った。コホート研究、患者対照研究、横断研究で、勃起障害と心血管疾患の関係を調べた研究を解析対象とした。以下の条件を満たす文献を対象とした。1)英語で記述されている、2)各曝露カテゴリ(勃起障害、心血管疾患など)のイベント数の記載がある、あるいは交絡因子等(例; 年齢、喫煙、高血圧、脂質異常症)で調整された相対リスク(relative risk:RR) (rate

ratio, risk ratio, hazard ratio, or odds ratio))の記載がある、3)勃起障害,心血管疾患の定義の記載がある、とした。

同一コホート由来の複数の研究報告がある場合は、患者の重複を避けるため最も包括的な情報を含む論文だけを解析に含んだ。また、必要に応じて論文の著者に E-mail による問い合わせを行った。

心血管疾患と冠動脈性心疾患の定義

心血管疾患は、論文中で Cardiovascular event あるいは Cardiovascular disease と記載のあるアウトカム、及び冠動脈性心疾患 (Coronary heart Disease)と定義した。冠動脈性心疾患は次の項目を含んだ。1)冠動脈疾患 (Coronary artery disease)、2)心筋梗塞 (Myocardial infarction)、3)狭心症 (Angina pectoris)、4)心筋症 (Cardiomyopathy)と他のタイプの虚血性心疾患 (Ischemic heart disease)。また末梢血管疾患 (Peripheral vascular disease)は、末梢動脈疾患 (Peripheral artery disease)、足潰瘍 (Foot ulcer)と足切断 (Amputation)を含んだ。

研究の妥当性評価

解析対象の各論文の質は STROBE 声明[60]に準じて評価した。データ抽出は

二人の調査者(梅松、山田)が独立して行い、意見の相違は議論により解決した。

以下の情報を各研究から抽出した：筆頭著者、出版年、糖尿病の病型(1 型か 2 型か)、試験を実施した国、勃起障害の評価方法、イベントの種類、追跡期間(年)、試験に参加した総患者数、平均年齢、平均 HbA1c、平均 BMI、平均糖尿病罹病期間年、調整因子。解析に必要なデータを得るために、必要に応じて研究の著者に問い合わせた。

統計解析

勃起障害患者の心血管疾患リスクは、解析対象研究の数字データ、あるいはコホート研究での補正済相対リスクを用いて DerSimonian-Laird 変量効果モデルにより統合した。コホート研究では統合相対リスク、横断研究では統合オッズ比を算出した。Cochrane χ^2 試験と I^2 検定を研究間の異質性の評価に用いた [49]。

異質性の評価にメタ回帰分析を行った。勃起障害の評価法（国際勃起機能指数 (International Index of Erectile Function: IIEF) 質問紙票によるか、インタビューによるか）、年齢、HbA1c、BMI、及び糖尿病罹病期間が、メタ解析の結果に影響を与えるか調べた。出版バイアスは、Funnel plot、Begg' test、Egger' test によって評価した。Trim-and-fill computation が出版バイアスの影響推定

に用いられた[93]。統計解析は、Stata Ver11.0 software (StataCorp, College Station, TX)で実行した。特に記載がない限り、結果は 95%信頼区間(Confidence Interval; CI)と平均値で示した。 P 値は 0.05 未満を統計学的に有意とした。MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology)グループのガイドライン[66]と PRISMA 声明[67]に準拠した。

第 2 節

結果

文献検索

図 13 に文献検索のフローチャートを示す。我々は最初の電子検索で 754 文献を抽出した。このうち 718 研究はタイトルと抄録評価後に除外された。残りの 36 文献について全文評価を行い 24 文献が除外された。研究の多くは適切なデータを含まず、1 研究は試験参加者が他研究と重複していた。1 文献[94]は著者より解析に必要なデータが得られたため解析対象に含んだ。最終的に 12 研究 [53,94-104]、計 22,586 人が解析基準を満たした。

各文献の特徴

3 コホート研究[94-96]と 9 横断研究[53,97-104]が含まれた。表 3 に各研究の特徴を示した。これらの研究は 1996 年から 2011 年の間に発表された。8 研究 [94-96,99,101-104]は 2 型糖尿病患者を、1 研究[97]は 1 型糖尿病患者を、3 研究[53,98,100]では両タイプの糖尿病患者を解析した。ヨーロッパで 6 研究 [96,98,99,101,103,104]、アジア[95,102]と中東[53,100]で各 2 研究が、米国[97]と複数の国[94]で各 1 研究が実施された。心血管疾患は 12 研究[53,94-104]で、冠動脈性心疾患は 10 研究 [53,94-96,98,100-104] で、末梢血管疾患は 6 研究

[96,97,99,100,102,104]で報告された。コホート研究の平均追跡期間は 3.9 年から 5.0 年だった。研究参加者数は、154 人から 9,752 人(平均 1,882 人)であった。参加者の平均年齢は 50-60 歳、平均 HbA1c は 7.0-8.0%、平均 BMI は 25-28kg/m²、平均の糖尿病罹病期間は 5 年から 10 年であった。勃起障害の評価法は、7 研究[53,96,100-104]で IIEF 質問紙票、5 研究[94,95,97-99]でインタビュー法(看護師などの医療者が、患者に勃起障害があるかどうかを面接や電話で直接尋ねること)であった。

コホート研究では、年齢、高血圧、糖尿病罹病期間などの交絡因子は十分に調整されていた。またコホート研究の限界点としてのバイアスに関する十分な記載があった。横断研究では 2 研究[101,102]でのみ、研究デザインの問題点(時間的前後関係を説明できない、バイアスの影響を受けやすいこと等)について記述されていた。

糖尿病患者における勃起障害と心血管疾患リスクの関係：メタアナリシス

総計 22,586 人の試験参加者中、3,791 人の心血管疾患(勃起障害男性 9,480 人中 2,229 人、非勃起障害男性 13,106 人中 1,562 人)が報告された。

コホート研究[79-81]では、非勃起障害男性に対する勃起障害男性の心血管疾患の統合相対リスク(Relative Risk; RR)は 63%有意に増加した(RR 1.63 (95%

CI: 1.23-2.16; $P=0.001$; P for heterogeneity=0.07; $I^2 = 62\%$)、冠動脈性心疾患でも 62%リスクが増加した (RR 1.62 (95% CI: 1.43-1.84; $P<0.001$; P for heterogeneity= 0.50; $I^2 = 0\%$)(図 14)。

横断研究では、非勃起障害男性に対する勃起障害男性の統合オッズ比は、心血管疾患で 3.39 (95% CI: 2.58-4.44; $P<0.001$; P for heterogeneity = 0.014; $I^2 = 58\%$)、冠動脈性心疾患で 3.43 (95% CI: 2.46-4.77; $P< 0.001$; P for heterogeneity = 0.07; $I^2 = 49\%$)、末梢血管疾患で 2.63 (95% CI: 1.41-4.91; $P=0.002$; P for heterogeneity = 0.04; $I^2 = 60\%$)といずれも有意であった(図 16)。

メタ回帰分析

我々は研究デザイン別にメタ回帰分析を行った。コホート研究は研究数が少なく単変量メタ回帰分析のみ行った。結果、いずれの変数の増加もイベントリスク増加と有意な関連を認めなかった (心血管疾患: BMI ($P= 0.83$)、年齢 ($P= 0.28$)、HbA1c ($P= 0.81$)、糖尿病罹病期間 ($P=0.98$)、勃起障害の評価法 ($P=0.38$)、冠動脈性心疾患: BMI ($P=0.73$)、年齢 ($P=0.52$)、HbA1c ($P=0.91$)、糖尿病罹病期間 ($P=0.88$)、勃起障害の評価法 ($P=0.49$))。横断研究の多変量メタ回帰分析でも、各変数増加と心血管疾患間に有意な関連を認めなかった (BMI ($P=0.48$)、年齢 ($P=0.96$)、HbA1c ($P=0.81$)、糖尿病罹病期間 ($P=0.88$)、勃起障害の評価法

($P=0.92$)). 単変量メタ回帰分析でも同様であった (BMI ($P=0.54$)、年齢 ($P=0.15$)、HbA1c ($P=0.27$)、糖尿病罹病期間 ($P=0.35$)、勃起障害の評価法 ($P=0.8$)). 同様に冠動脈性心疾患に関し解析を行ったが有意な関連は認めなかった (多変量メタ回帰分析 ; 年齢 ($P=0.58$)、HbA1c ($P=0.99$)、糖尿病罹病期間 ($P=0.95$ 、単変量メタ回帰分析 ; BMI ($P=0.11$)、年齢 ($P=0.33$)、HbA1c ($P=0.77$)、糖尿病罹病期間 ($P=0.91$)、勃起障害の評価法 ($P=0.95$)).

出版バイアス

Funnel plot は非対称性パターンを示さず、Begg' test と Egger' test でも出版バイアスは有意でなかった (心血管疾患 ; Begg' s test ($P=0.12$)、Egger' test ($P=0.1$)、冠動脈性心疾患 ; Begg' test ($P=0.12$)、Egger' test ($P=0.18$)). Trim-and-fill 法は、出版バイアスが結果の解釈に影響を与えないことを示した (心血管疾患 (OR: 1.53 (95% CI: 1.21-1.94), $P<0.001$)、冠動脈性心疾患 (OR: 1.68 (95% CI: 1.48 - 1.91), $P<0.001$))(図 15)。

第 3 節

考察

12 の観察研究を対象とした本メタアナリシスは、勃起障害糖尿病男性は心血管疾患リスクが有意に増加していることを示した。現在、糖尿病患者数は世界的に激増している[47]ことから、本結果は糖尿病患者の心疾患の早期発見という点で意義があると考えられた。

勃起障害のある糖尿病男性は、著しく生活の質(Quality of life)が低下することが知られている[99]。勃起障害患者の大多数は、担当医から性的機能について一度も質問されたことがなく、かつ勃起障害の治療を受けたこともないということが報告されている[49]。過去に勃起障害と心血管疾患[57,58]の関係について 2 つのメタ解析で報告されている。しかし糖尿病男性のみを対象としたものはなかった。この 2 研究での、非糖尿病男性で勃起障害患者の非勃起障害患者に対する心血管疾患の複合相対リスクは、約 1.5 (1.48 [57]と 1.47 [58]) であった。本解析では心血管疾患の相対リスクが 1.63 (図 14)であった。従って 2 型糖尿病男性の勃起障害による心血管リスク増加は、非糖尿病男性と同等か、若干高い可能性がある。

勃起障害と心血管疾患のメカニズム

正常の勃起は、副交感神経活動の亢進と、交感神経活動の減弱により達成される[105]。勃起障害の重症度と心血管疾患リスク間に正の量-反応関係が報告されている[106-108]。勃起障害と心血管疾患の関係については明らかではないが、幾つかの機序が想定されている。

一つは、「動脈サイズ仮説 (artery size hypothesis)」である[109]。アテローム性動脈硬化症は、全身の主要な血管床を同程度に影響を及ぼす。陰茎の栄養血管である陰茎動脈は、冠動脈よりも直径が小さく(陰茎動脈 1-2mm vs. 冠動脈 3-4mm)、動脈硬化プラーク蓄積による影響が冠動脈に比べ早期に出る。この結果勃起障害発症は心血管疾患に先行するという仮説である。もう一つの可能性としては、内皮機能障害が心血管疾患と勃起障害両疾患の共通の病因である可能性である[110]。陰性動脈の動脈硬化を伴わない内皮機能障害は勃起障害の原因となり[111]、平滑筋障害もまた、全身の動脈硬化性疾患の発症前に生じる[112]。さらに、勃起障害は糖尿病性神経障害の大きな臨床症状である。自律神経障害は、正常の勃起の過程に必要なコリン作動性活動を障害し、自律性の骨盤神経刺激と(あるいは)、陰茎海綿体神経での内在性神経伝達物質分泌を障害する[113]。

シルデナフィル (sildenafil)(バイアグラ[™]) は勃起障害治療に最もよく用いられる薬である[114]、本薬剤は元々狭心症治療薬(血管拡張薬)として研究開発

された。本薬剤は体内で環状グアノシンーリン酸 (cGMP) の分解を行う 5 型ホスホジエステラーゼ (PDE-5) の酵素活性を阻害する。これが陰茎周辺部の NO 作動性神経に作用し血管を拡張させ、血流量が増加することで機能(勃起)すると考えられている。また陰茎のみならず脳を介して血管拡張促進作用があることから、肺高血圧症【115】に治療適応があり、慢性心不全【116】にも治療適応が検討されている。

本解析では、コホート研究において勃起障害は年齢、血圧、脂質などの冠動脈危険因子で補正後も独立して心血管疾患発症に関与していた。この原因は明らかではないが、テストステロン欠乏状態や抑うつが両者に関連している可能性がある。勃起障害の原因の一つとしてアンドロゲン欠乏状態が挙げられる[117]。血清テストステロン低値は、高インスリン血症、メタボリック症候群[118,119]、糖尿病[119,120]、CRP 高値[121]、そして死亡率増加[122,123,124]と関連することが報告されている。また抑うつは心血管疾患の重要なリスクであり[125]、勃起障害が抑うつリスクを増やすという報告があり[126]、抑うつは勃起障害、心血管疾患両者に関連している可能性がある。

本研究の限界

本研究には、いくつかの限界がある。第 1 に英語以外で記述された文献が見

落とされた可能性がある。ただし出版バイアスは有意でなかった。次に横断研究の解析に強い異質性を認めた。これは各研究患者集団の疫学的特徴の違いが反映された可能性がある。メタ回帰分析では、年齢、HbA1c、BMI、糖尿病罹病期間、勃起障害の評価法と、心血管疾患リスク間に有意な関連を認めなかったが、観察研究では、未測定の交絡因子の影響が不可避であることに留意する必要がある。第2に、薬物（抗うつ薬[127]、ベータ受容体遮断薬[128]、利尿剤[129]）や飲酒[130]、内分泌疾患[131]、ストレス、パートナーの有無が勃起障害に影響するが、これらの情報が乏しかった。第3に、勃起障害の評価法に研究間で違いがあった。IIEF 質問紙票は、勃起障害の診断や治療の有効性に用いられるゴールドスタンダードとして認知されている[132]。IIEF はまた、勃起障害の重症度に関する情報を提供し、用量反応関係を調べることが可能である。メタ回帰分析では、勃起障害評価法の違いと心血管疾患リスク間に有意な関連を認めなかった。しかし、電話や面談による聞き取り方法では、患者は羞恥心のため勃起障害について過小報告する可能性がある。これが誤分類バイアスとなり、ひいては異質性の要因となった可能性がある。

また、我々の研究で解析対象となった患者の多くは2型糖尿病であった点に留意する必要がある。1型糖尿病患者と2型糖尿病患者では糖尿病の発症年齢の違いや、高血圧や脂質異常症などの心血管疾患危険因子、糖尿病神経障害の併

存の状況には違いがある。残念ながら 1 型糖尿病患者に関しては論文数が少なかつたため本研究ではメタアナリシスを行うことができなかった。また同様に文献数の不足から勃起障害の重症度別の心血管疾患リスクの解析も施行することができなかった。また末梢血管疾患には、末梢動脈疾患、足潰瘍と足切断を定義に含めたが、これは神経障害性潰瘍や感染性の足切断例も含まれた可能性がある。

これらの限界があつたとしても、本解析の結果は、勃起障害の潜在的な心血管疾患への影響を示唆した。我々の調査結果は、糖尿病患者を診察する医師に対し、男性患者に性的機能の有無について尋ねることを推奨する。そして良くデザインされたコホート研究などで、勃起障害のある患者に対する心血管疾患スクリーニングの有用性についてさらなる調査が必要と考えられた。

第5章

臨床的意義と今後の展望

これまでの研究の臨床的意義について以下に述べる。まず上記で述べた通り、勃起障害と男性型脱毛症は、他の血圧や高脂血症などの古典的冠動脈危険因子と同様に、心血管疾患のマーカーとして意義がある。特に若年の男性型脱毛症患者の場合は、心血管疾患のスクリーニング検査を行うことが早期診断に役立つ可能性がある。しかし相対リスクはそれほど大きくない(RR 1.44)ため、他の冠動脈危険因子と組み合わせることにより、既存の疾患発症リスク(例 フラミンガムリスクスコア)モデルの推定効果を高めることができる可能性がある。これを実証するには、大規模な前向きコホート集団内での検証が必要である。

また、因果関係についての検証も必要である。男性型脱毛症と勃起障害の治療が心血管疾患リスクを改善するのに関してもコホート研究や薬物療法による介入試験などで検証する価値がある。

現在構築中である健診コホート事業について説明する[133]。我々は、新潟大学の共同研究者として、魚沼コホート研究(メタボリックドミノ進展要因として食生活と身体活動の与える影響の解明を目的とした新潟県魚沼圏域住民/健診ベースの前向きコホート研究)に参加している。魚沼コホート研究は、2012年に

開始された、新潟県魚沼市の市民を対象とした健診前向きコホートである。40歳以上の特定・基本健診受診者で同意が得られた方より血液尿検体を保存し、また、約500項目からなる詳細な生活習慣に関するアンケート調査を行っている。試験開始後は毎年、イベント発症について追跡調査を行い、将来的には、生活習慣や遺伝子と、疾患発症の関連を調べる解析を行う予定である。本研究は次世代多目的コホート(JPHC-NEXT)の連携コホートである[134]。

2012年(平成24年度)実施分(南魚沼市六日町地区)の健診時同意状況は住民健診(40-74歳)4会場28回で、自治体健診受診者数2814人中、同意取得者数は1933人(同意率68.7%)であった。生活習慣に関するアンケート調査では配布数16,160人中、有効回収数は9864人(回収率68.8%)であった。2013年(平成25年度)実施分(南魚沼市塩沢地区・大和地区)の健診時同意状況は住民健診(40-74歳)2会場34回で、自治体健診受診者数3909人中、同意取得者数は2654人(同意率67.9%)であった。生活習慣に関するアンケート調査では、配布数20,283人中、有効回収数は12899人(回収率63.6%)であった。

また、東大病院糖尿病・代謝内科の病院内コホートに関しても構築中である。日常の診療行為の中で膨大に生み出される臨床情報を体系的に整理整頓することで、個別のカルテからだけでは判然としなかった事実が明らかとなる。このコホート構築の前段階として、2010年から2013年までに糖尿病代謝内科に入院

した 2111 人の患者背景について調査した（図 17）。入院患者のうち 97%が糖尿病であり、平均 BMI は 26.5kg/m^2 、年齢 63 歳、HbA1c は 9.0%であった。最少血管症の頻度は神経障害、網膜症、腎症の順に多く、既に合併症が進行した患者が多く入院していることがわかった。

糖尿病・代謝内科の入院治療では、科学的根拠に基づいた最適な治療の実践と、食事、運動、行動療法を基盤とした個々の患者の生活背景に配慮したきめ細かな療養指導が行われている。治療の特徴として、肥満症認知行動療法としてグラフ化体重日記が用いられる[135]。肥満症患者には、特有の食行動のずれとくせが存在する。たとえば、水を飲んでも太る（認識のずれ）、満腹でも、すきなものなら別のところに入る（満腹感覚のずれ）、また、目の前の食べ物に、つい手が出てしまう、いらいらすると食べる（悪いくせ）がある。いずれも患者が意識していないため日々繰り返される。このずれとくせを患者自身が気づくことが行動修復の手段となる。患者は、起床直後、朝食直後、夕食直後、それに就寝直前の 1 日 4 回体重を測定する。体重を測る毎に、グラフに体重を記入する。ベースとなる体重は起床直後であり、他の 3 点は食行動やライフスタイルによって毎日変化する。起床直後の体重を、前日の起床直後の体重と比較し、体重がなぜ増えたか、あるいは減ったか、を患者自身に見直させる。グラフ化によって、患者は自己の食行動のくせに気づき、問題行動が抽出される。これが修正されるこ

とで、体重減少という最大の報酬が得られ、患者の治療の動機水準を向上させ、適正行動の長期持続が可能となる（図 18）。

当科入院加療を受けた多くの患者は、退院後も良好に体重、血糖を維持できる。しかし中には、体重の再増加によりリバウンドしたり、血糖コントロール不良で再入院、また治療を自己中断（ドロップアウト）したりする患者も少なくない。我々は重症肥満患者における、入院中の減量の大きさと速度が、その後のリバウンド（体重再増加）と治療自己中断（ドロップアウト）に与える影響について検討した[136]。

内科的減量入院治療を行った 120 名の重度肥満患者（BMI $42 \pm 9 \text{ kg/m}^2$ ）を対象とした。患者は 5%の減量を目標とする減量プログラム（食事療法、運動療法、行動療法（減量目標設定、1 日 4 回の体重測定とグラフ化））に参加した。

結果、参加者の体重は $4.9 \pm 2.4\%$ 減少した（平均入院期間 19 日）。参加者の 43%は、目標体重減少（ $> 5\%$ ）を達成した。退院後平均 2 年の追跡期間において、入院期間中に 5%の減量目標達成できた患者は、入院前の BMI や治療内容（インスリン治療、SU薬、抗鬱薬の使用）にかかわらず、その後も減量維持に成功していた（ $> 5\%$ to $\leq 7\%$ loss: hazard ratio 0.30 [0.11-0.85] for regaining all of the lost weight and 0.32 [0.13-0.78] for regaining half of the lost weight）（図 19）。一方、減量の量、速度と治療自己中断（ドロップアウト）リスクの間には

有意な関連は認めなかった。従って、包括的内科的減量プログラムでの目標体重達成は退院後の治療自己中断（ドロップアウト）の危険性を増大させることなく、その後の減量維持に関連していた。減量の成功は、肥満患者のモチベーションを向上させている可能性があることがわかった。このような臨床情報のエビデンス化、院内の糖尿病治療に関する情報、新薬の効能や副作用についての客観的評価が可能となることから、病院内疾患コホートの構築は意義がある。

第6章

結語

男性型脱毛症と勃起障害は独立して心血管疾患リスク増加に関連していた。

男性型脱毛症と勃起障害は、高血圧や脂質異常症の有無についての問診と同様に、心血管疾患危険因子、マーカーとなる可能性が示唆された。今後の課題として、1) Framingham risk score[15]のような確立した冠動脈性心疾患リスク評価法に、男性型脱毛症と勃起障害を評価項目として追加することにより、より心血管疾患ハイリスク患者の同定の精度が向上するかについての検証、2)男性型脱毛症と勃起障害に対する治療の心血管疾患リスク低下に対する影響も検証していく。今後は、継続的な疫学調査のために院内コホートと住民コホートの構築を行う。また将来の個別化治療を目標として、種々の異なるデザインの臨床研究を行う[137](図 20)。

第 7 章

参考文献

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006;367:1747-57.
2. Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA 3rd, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2012;60:S1-49.
3. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. Lancet 1999;353:89-92.
4. Hajat C, Harrison O. The Abu Dhabi Cardiovascular Program: the continuation of Framingham. Prog Cardiovasc Dis 2010;53:28-38.
5. Reddy KS, Satija A. The Framingham Heart Study: impact on the prevention and control of cardiovascular diseases in India. Prog Cardiovasc Dis 2010;53:21-7.
6. Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. Int J Epidemiol 2010;39:504-18.

7. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000;102:3137-47.
8. Smolina K, Wright FL, Rayner M, et al. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ* 2012;344:d8059.
9. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, et al. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012;344:e356.
10. Bandosz P, O'Flaherty M, Drygas W, et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ* 2012;344:d8136.
11. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
12. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. DIAD Investigators. Cardiac

outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547-55.

13. McEvoy JW, Blaha MJ, Nasir K, et al. Impact of coronary computed tomographic angiography results on patient and physician behavior in a low-risk population. Arch Intern Med 2011;171:1260-8.

14. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease with electrocardiography: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012;157:512-8.

15. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97:1837-47.

16. Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. Circulation 2009; 119:382-9.

17. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Yarnell J, Schnabel RB, Wild PS, Münzel TF, Lackner KJ,

Tiret L, Evans A, Salomaa V; MORGAM Project. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010 Jun 8;121(22):2388-97.

18. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-1357.

19. Qureshi N, Armstrong S, Dhiman P, et al. Effect of adding systematic family history enquiry to cardiovascular disease risk assessment in primary care: a matched-pair, cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:253-262.

20. Makino K, Yoshitama T, Kanda S, Takasawa Y, Yamada T, Itaya H, Lee T, Saeki F, Nakamura M, Sugi K. Relation of coronary plaque composition determined by 64-slice multidetector computed tomography in patients with suspected coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2011 Jun 1;107(11):1624-9.

21. Yamada T, Yoshitama T, Makino K, et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:724-6.

22. Yamada T, Itoi T, Kiuchi Y, et al. Proliferative diabetic retinopathy is a predictor of coronary artery disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 ;96:e4-6
23. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341: 1351-1357
24. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentolouris K, Stefanadis C. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 20;62(8):667-76
25. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, et al. Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 2013 Mar;36(3):611-7
26. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:414–420
27. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of

prospective studies. *Eur Heart J*. 2011 Jun;32(12):1484-92

28. Gillberg M, Kecklund G, Axelsson J, Akerstedt T. The effects of a short daytime nap after restricted night sleep. *Sleep*. 1996 Sep;19(7):570-5

29. Hayashi M, Ito S, Hori T. The effects of a 20-min nap at noon on sleepiness, performance and EEG activity. *Int J Psychophysiol*. 1999 May;32(2):173-80

30. Dose-Response Relationship of Nap Time with the Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. Tomohide Yamada, Kazuo Hara, Nobuhiro Shojima, Takashi Kadowaki 74th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 2014.6 San Francisco, USA

31. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009;10:1033–1034

32. Yamada T, Hara K, Kadowaki T. Chewing betel quid and the risk of metabolic disease, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Aug 5;8(8):e70679.

33. Dhurandhar NV. A framework for identification of infections that contribute to human obesity. *Lancet Infect Dis*. 2011 Dec;11(12):963-9.

34. Yamada T, Hara K, Kadowaki T. Association of adenovirus 36 infection with obesity and metabolic markers in humans: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2012;7(7):e42031.
35. Olsen EA. Androgenetic alopecia. In: Olsen EA, ed. *Disorders of hair growth: diagnosis and treatment*. New York, NY: McGraw-Hill, 1994:257-83.
36. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci* 1951;53:708-28.
37. Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med* 1999;341:964-73.
38. Schnohr P, Lange P, Nyboe J, et al. Gray hair, baldness, and wrinkles in relation to myocardial infarction: the Copenhagen City Heart Study. *Am Heart J* 1995;130:1003-10.
39. Ford ES, Freedman DS, Byers T. Baldness and ischemic heart disease in a national sample of men. *Am J Epidemiol* 1996;143:651-7.
40. Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, et al. Male pattern baldness and coronary heart disease: the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2000;160:165-71.
41. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA* 1993;269:998-1003.

42. Mirić D, Fabijanić D, Giunio L, et al. Dermatological indicators of coronary risk: a case-control study. *Int J Cardiol.* 1998;67:251-5.
43. Shahar E, Heiss G, Rosamond WD, et al. Baldness and myocardial infarction in men: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2008;167:676-83.
44. NIH Consensus Conferenc. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270: 83-90.
45. Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2003 Feb;15(1):63-71.
46. 丸井英二, 我が国における ED の疫学のリスクファクター, 医学の歩み 2002;201(6):397-400
47. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Update 2012 [Internet]. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012> (accessed 10 July 2013)
48. 平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要. 厚生労働省, 2008(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>)
49. Giuliano FA, Leriche A, Jaudinot EO, et al. Prevalence of erectile dysfunction among 7,689 patients with diabetes or hypertension, or both.

Urology 2004;64: 1196-1201.

50. Cho NH, Ahn CW, Park JY, et al. Prevalence of erectile dysfunction in Korean men with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2006;23: 198-203.

51. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, et al. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *J Urol* 2000;163: 788-791.

52. Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Japanese diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70: 81-89.

53. Kalter-Leibovici O, Wainstein J, Ziv A, et al. Israel Diabetes Research Group (IDRG) Investigators Clinical, socioeconomic, and lifestyle parameters associated with erectile dysfunction among diabetic men. *Diabetes Care* 2005;28: 1739-1744.

54. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294: 2996-3002.

55. Frantzen J, Speel TG, Kiemeney LA, Meuleman EJ. Cardiovascular risk among men seeking help for erectile dysfunction. *Ann Epidemiol* 2006;16: 85-90.

56. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart

disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339:229-34

57. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 1378-1385.

58. Guo W, Liao C, Zou Y, et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med* 2010;7: 2805-2816.

59. Yamada T, Hara K, Umematsu H, Kadowaki T. Male pattern baldness and its association with coronary heart disease: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2013 Apr 3;3(4). pii: e002537.

60. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-9.

61. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed 4

Dec 2012).

62. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.

63. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.

64. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.

65. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.

66. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.

67. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W65-94.

68. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South*

Med J 1975;68:1359-65.

69. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. Br J Dermatol 2004;150:186-94.

70. Scow DT, Nolte RS, Shaughnessy AF. Medical treatments for balding in men. Am Fam Physician 1999;59:2189-94.

71. Mumcuoglu C, Ekmekci TR, Ucak S. The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia. Eur J Dermatol 2011;21:79-82.

72. Su LH, Chen TH. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: a community-based survey. Br J Dermatol 2010;163:371-7.

73. Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, et al. Association of androgenetic alopecia and hypertension. Eur J Dermatol 2007;17:220-2.

74. Su LH, Chen TH. Association of androgenetic alopecia with smoking and its prevalence among Asian men: a community-based survey. Arch Dermatol. 2007;143:1401-6.

75. Matilainen V, Koskela P, Keinanen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. Lancet 2000;356:1165-6.

76. Arias-Santiago S, Gutierrez-Salmeron MT, Castellote-Caballero L, et al.

Male androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors: A case-control study. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:248-56.

77. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.

78. Hirsso P, Rajala U, Hiltunen L, et al. Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology* 2007;214:125-9.

79. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.

80. Hibberts NA, Howell AE, Randall VA. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol* 1998;156:59-65.

81. Demark-Wahnefried W, Lesko SM, Conaway MR, et al. Serum androgens: associations with prostate cancer risk and hair patterning. *J Androl* 1997;18:495-500.

82. Fujimoto R, Morimoto I, Morita E, et al. Androgen receptors, 5alpha-

reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50:169-74.

83. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2013;217:R47-71.

84. Testosterone treatment of men with alcoholic cirrhosis: a double-blind study. The Copenhagen Study Group for Liver Diseases. *Hepatology* 1986;6:807-13.

85. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109-22.

86. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013;11:108.

87. Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, et al. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2013;11:57.

88. Rebora A. Baldness and coronary artery disease: the dermatologic point of view of a controversial issue. *Arch Dermatol* 2001;137:943-7.

89. Llau ME, Viraben R, Montastruc JL. Drug-induced alopecia: review of the

literature. *Therapie* 1995;50:145-50.

90. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:824-44.

91. Olsen EA. Iron deficiency and hair loss: the jury is still out. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:903-6.

92. Yamada T, Hara K, Umematsu H, Suzuki R, Kadowaki T. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2012;7(9):e43673.

93. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56:455-463.

94. Batty GD, Li Q, Czernichow S, et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 1908-1913.

95. Ma RC, So WY, Yang X, et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart

disease in type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol 2008;51: 2045-2050.

96. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, et al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. J Am Coll Cardiol 2008;51: 2040-2044.

97. Klein R, Klein BE, Lee KE, et al. Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM. Diabetes Care 1996;19: 135-141.

98. Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. Int J Epidemiol 2000;29: 524-531.

99. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, et al. Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and selfreported erectile dysfunction. Diabetes Care 2005;28: 2637-2643.

100. Shiri R, Ansari M, Falah Hassani K. Association between comorbidity and erectile dysfunction in patients with diabetes. Int J Impot Res 2006;18: 348-353.

101. Gazzaruso C, Pujia A, Solerte SB, et al. Erectile dysfunction and

angiographic extent of coronary artery disease in type II diabetic patients. *Int J Impot Res* 2006;18: 311-315.

102. Yu LW, Kong AP, Tong PC, et al. Evaluation of erectile dysfunction and associated cardiovascular risk using structured questionnaires in Chinese type 2 diabetic men. *Int J Androl* 2010;33: 853-860.

103. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Endocrine* 2011;40: 273-279.

104. García-Malpartida K, Mármol R, Jover A, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients with no known macrovascular complications. *J Sex Med* 2011;8:2606-16.

105. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995;75:191-236.

106. Schouten BW, Bohnen AM, Bosch JL. Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2008;20:92-9.

107. Salem S, Abdi S, Mehrsai A. Erectile dysfunction severity as a risk

predictor for coronary artery disease. *J Sex Med* 2009;6:3425-32

108. Corona G, Monami M, Boddi V.; Male sexuality and cardiovascular risk. A cohort study in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:1918-1927.

109. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:19M-23M.

110. Kirby M, Jackson G, Simonsen U. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract* 2005;59: 225-229.

111. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, et al. The triad: erectile dysfunction--endothelial dysfunction--cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2008;14(35):3700-14.

112. Kaiser DR, Billups K, Mason C, et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:179-184.

113. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579.

114. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med*. 1998 May 14;338(20):1397-404.
115. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
116. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise hemodynamic and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation*. 2007 Jan 2;115(1):59-66.
117. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008;159:507-14.
118. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol*

Metab 2006;91:843.

119. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004;27:1036.

120. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, et al. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 2002;25:55.

121. Kaplan SA, Johnson-Levonas AO, Lin J, et al. Elevated high sensitivity C-reactive protein levels in aging men with low testosterone. *Aging Male* 2010;13:108.

122. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:68.

123. Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2482.

124. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006;166:1660.

125. Kuper H, Nicholson A, Kivimaki M. Evaluating the causal relevance of

- diverse risk markers: horizontal systematic review. *BMJ*. 2009;339:b4265
126. Shiri R, Koskimäki J, Tammela TL, et al. Bidirectional relationship between depression and erectile dysfunction. *J Urol* 2007;177:669-73.
127. Wein AJ, Van Arsdalen KN. Drug-induced male sexual dysfunction. *Urol Clin North Am* 1988;15:23.
128. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351.
129. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *JAMA* 1982; 248:2004.
130. Cocores JA, Miller NS, Pottash AC, et al. Sexual dysfunction in abusers of cocaine and alcohol. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1988;14:169.
131. Spark RF, White RA, Connolly PB. Impotence is not always psychogenic. Newer insights into hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction. *JAMA* 1980;243:750.
132. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile

dysfunction. Urology 1997;49: 822-830.

133. メタボリックドミノ進展要因として食生活と身体活動の与える影響の解明を目的とした新潟県魚沼圏域住民/健診ベースの前向きコホート研究. UMIN CTR 臨床試験登録情報 <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&language=J&recptno=R000016351>. 2014/12/13 accessed.

134. 次世代多目的コホート研究 <http://epi.ncc.go.jp/jphcnnext/> 2014/12/13 accessed

135. Yamada T, Kiuchi Y, Nemoto M, Yamashita S. Charting weight four times daily as an effective behavioural approach to obesity in patients with type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2014 Mar;11(2):118-20.

136. Yamada T, Hara K, Svensson AK, Shojima N, Hosoe J, Iwasaki M, Yamauchi T, Kadowaki T. Successfully achieving target weight loss influences subsequent maintenance of lower weight and dropout from treatment. Obesity (Silver Spring). 2014 Oct 16. doi: 10.1002/oby.20874.

137. Yamada T. Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes. Lancet. 2014 Jan 25;383(9914):306.

第8章

謝辞

本研究を遂行するにあたり、貴重なご助言、ご指導を賜りました、東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授 門脇 孝 先生に、深く感謝申し上げます。

また、直接ご指導くださいました、東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 原 一雄 先生、 庄嶋 伸浩 先生、 研究を手伝ってくださった東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 植木 浩二郎 先生、 山内敏正 先生、 窪田 直人 先生、 鈴木 亮 先生、 梅松 瞳 先生、 岸暁子 先生、 藤田 逸人 先生、 細江 隼 先生、 岩崎 美菜香 先生、 新田 和子 様、 諏訪 博子 様、 竹内 真紀 様、 石鉢 ことみ 様、 JR 東京総合病院 糖尿病・内分泌内科 山下 滋雄 先生、 根本 充 先生、 深澤 由香 先生、 糸井 崇修 先生、 須江 英子 先生、 東芝病院 内科 田口 圓 先生、 佐伯 文彦 先生、 李 哲雄 先生、 吉玉 隆 先生、 能登 洋 先生、 牧野 邦彦 先生、 神田 周平 先生、 東京大学臨床疫学システム講座 小出 大介 先生、 李 政哲 先生、 行徳 美紀 様、 学位審査していただきました 東京大学 山崎 力 先生、 渡辺 昌文 先生、 大門 雅夫 先生、 近藤 尚己 先生、 大江 真琴 先生 にこの

場をお借りして御礼申し上げます。

表 1. 男性型脱毛症と冠動脈性心疾患に関する文献の患者背景

First author, year of publication	Type of study	Country	Subjects	CHD (events)	Assessment of baldness	Follow-u p (years)	Covariates used for adjustment
Schnohr, 1995	Cohort	Denmark	5837	Myocardial infarction (750)	Simplified Hamilton (None, Frontoparietal, Crown-top, Combined)	12.0	Age, smoking, systolic blood pressure, cholesterol, triglycerides, physical activity, BMI, family history of MI, marital status, education, economic status, diabetes, and alcohol consumption
Ford, 1996	Cohort	USA	3994	Ischemic heart disease (965)	Personal scale (None, Minimum, Moderate, Severe)	14.0	Age, age squared, race, education, systolic blood pressure, antihypertensive medication, cholesterol, smoking, BMI, and diabetes mellitus
Lotufo, 2000	Cohort	USA	19112	Nonfatal MI, angina, coronary revascularization (1446)	Modified Hamilton (None, Frontal, Mild vertex, Moderate vertex, Severe vertex)	11.0	Age, aspirin assignment, beta carotene assignment, BMI, height (cm), hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, parental history of MI, physical activity, smoking, and alcohol use.

Lesko, 1993	Case-control	USA	1437	Non-fatal Myocardial infarction (665)	Modified Hamilton (None, Frontal only, Mild vertex, Moderate vertex, Severe vertex)	-	Age, race, religion, years of education, BMI, use of alcohol and cigarettes, family history of myocardial infarction, personal history of angina, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, gout, exercise, personality, and number of doctor visits in the past year.
Miric, 1998	Case-control	Croatia	1554	Non-fatal Myocardial infarction (842)	Personal score (None, Any, Frontal, Parietal, Fronto-parietal)	-	Age, family history of MI, hypertension, hypercholesterolemia, BMI, diabetes, and smoking.
Shahar, 2008	Case-control	USA	5056	Non-fatal Myocardial infarction (767)	Modified Hamilton (None, Frontal, Mild vertex, Moderate vertex, Severe vertex)	-	Age, smoking, BMI, race-center, cholesterol-lowering medication, antihypertensive medication, HDL, diabetes, educational level, and family history of MI.

CHD, coronary heart disease; BMI, body mass index; MI, myocardial infarction; AGA, androgenic alopecia; HDL, high density lipoprotein;

表 2. 観察研究のためのニューキャッスルオタワスケール

Study reference (author, year)	Selection	Comparability	Outcome/Exposure
Cohort studies			
Schnohor, 1995	***	**	***
Ford, 1996	***	**	***
Lotufo, 2000	***	**	***
Case-control studies			
Lesko, 1993	**	**	**
Miric, 1998	***	**	**
Shahar, 2008	****	**	**

表 3. 糖尿病男性での勃起障害と心血管イベントに関する文献の患者背景

First author, year	Type of diabetes	Country	Assessment of ED	Outcomes	Follow-up (yrs)	Number of all patients	Age (yrs)	HbA _{1c} (%)	BMI (kg/m ²)	Duration of diabetes (yrs)
Cohort studies										
Ma, 2008 ^a	Type 2	Hong Kong (China)	Interview	CV events, CHD	4.0	2306	54.2	7.8	25.0	5.9
Gazzaruso, 2008 ^b	Type 2	Italy	IIEF-5 questionnaire	CV events, CHD, PVD	3.9	291	54.8	7.3	27.5	8.2
Batty, 2010 ^c	Type 2	Multiple countries	Interview	CV events, CHD	5.0	6304	65.9	7.5	28.0	8.0
Cross-sectional studies										
Klein, 1996 ^d	Type 1	USA	Interview	CV events, PVD	-	359	37.6	10.0	25.7	22.5
Fedeles, 2000 ^e	Type 1 and Type 2	Italy	Interview	CV events, CHD	-	9752	20-69	NA	NA	NA
Kalter-Leibovici, 2005 ^f	Undefined	Israel	IIEF-15 questionnaire	CV events, CHD	-	1040	57.0	7.7	28.5	8.0
Berardis, 2005 ^g	Type 2	Italy	Interview	CV events, PVD	-	1264	61.3	7.0	27.4	10.1
Shiri, 2006 ^h	Undefined	Iran	IIEF-5 questionnaire	CV events, CHD, PVD	-	312	55.2	NA	NA	7.6
Gazzaruso, 2006 ⁱ	Type 2	Italy	IIEF-5 questionnaire	CV events, CHD	-	198	57.8	7.5	26.3	7.5
Yu, 2010 ^j	Type 2	Hong Kong (China)	IIEF-5 questionnaire	CV events, CHD, PVD	-	313	56.1	7.6	26.0	9.3
Gazzaruso, 2011 ^k	Type 2	Italy	IIEF-5 questionnaire	CV events, CHD	-	293	56.6	7.8	27.0	0
Malpartida, 2011 ^l	Type 2	Spain	IIEF-15 questionnaire	CV events, CHD, PVD	-	154	55.9	6.7	30.2	5

BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); CV events, cardiovascular events; CHD, coronary heart disease; PVD, peripheral vascular disease; IIEF, International Index of Erectile Function;

^a Adjusted for age, duration of diabetes, albuminuria, and use of antihypertensive medications.

^b Adjusted for age, duration of diabetes, hypertension, family history of CHD, smoking, microalbuminuria, HbA_{1c}, BMI, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and autonomic dysfunction.

^c Adjusted for age, BMI, use of metformin or beta-blockers, history of macrovascular or microvascular disease, duration of diabetes, smoking, alcohol intake, physical activity, HbA_{1c}, creatinine, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, resting heart rate, blood pressure, and education.

^d Adjusted for age, duration of diabetes, and HbA_{1c}.

^e Adjusted for age and duration of diabetes.

^f Adjusted for age, diabetes duration, HbA_{1c}, microvascular disease, diuretic therapy, work-related and leisure-time physical activity, and alcohol consumption.

^g Not adjusted.

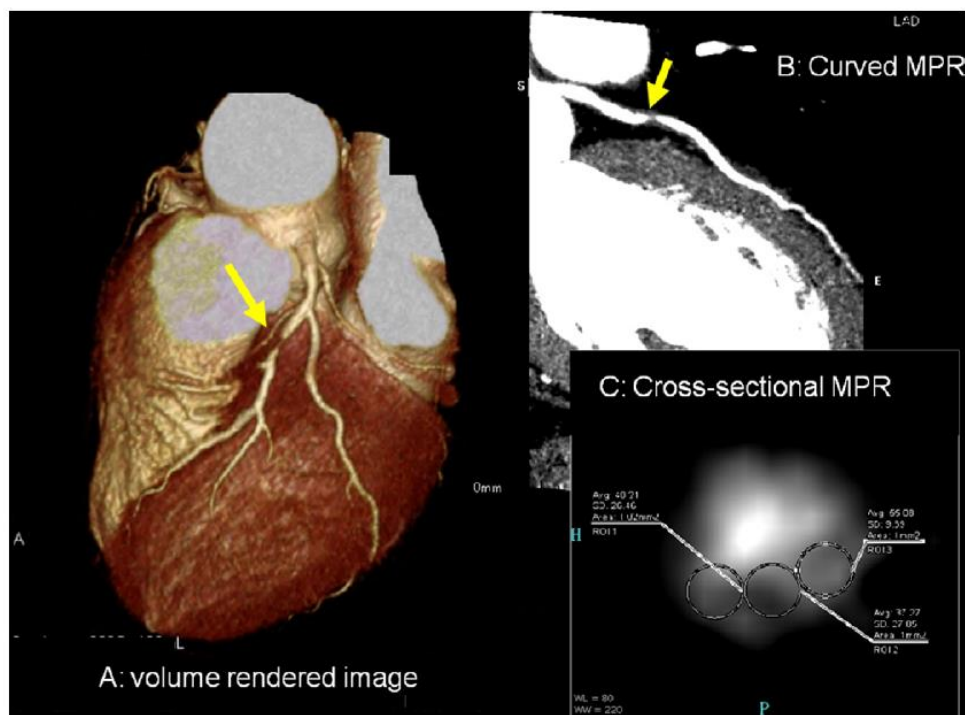
^h Adjusted for age, education, type and duration of diabetes, pulmonary disease, depression, fruit intake, smoking, drugs and substance abuse, microalbuminuria, and HbA_{1c}.

ⁱ Adjusted for age, duration of diabetes, hypertension, family history of coronary artery disease, smoking, microalbuminuria, HbA_{1c}, BMI, cholesterol, triglycerides, LDL, and HDL.

^j Adjusted for age, duration of diabetes, HbA_{1c}, insulin therapy, hypertension, dyslipidemia, log albumin/creatinine ratio, retinopathy, chronic kidney disease, and cerebrovascular disease.

^k Adjusted for HbA_{1c}, BMI, cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, hypertension, dyslipidemia, family history of coronary artery disease, smoking, microalbuminuria/macroalbuminuria, pharmacologic treatment, and autonomic dysfunction.

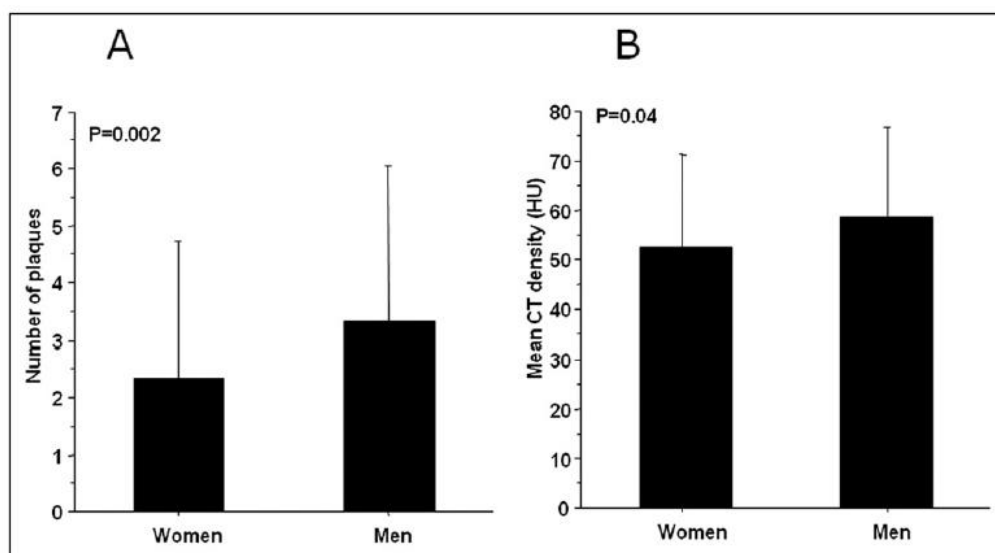
^l Adjusted for age and duration of diabetes.



(A) Volume-rendered image and (B) curved multiplanar reconstruction (MPR) image from a patient with stable angina and severe stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. (C) Cross-sectional MPR image of the left anterior descending coronary artery shows a computed tomographic density of 37 Hounsfield units.

(Makino K, Yamada T, et al. Am J Cardiol. 2011 Jun 1;107(11):1624-9.)

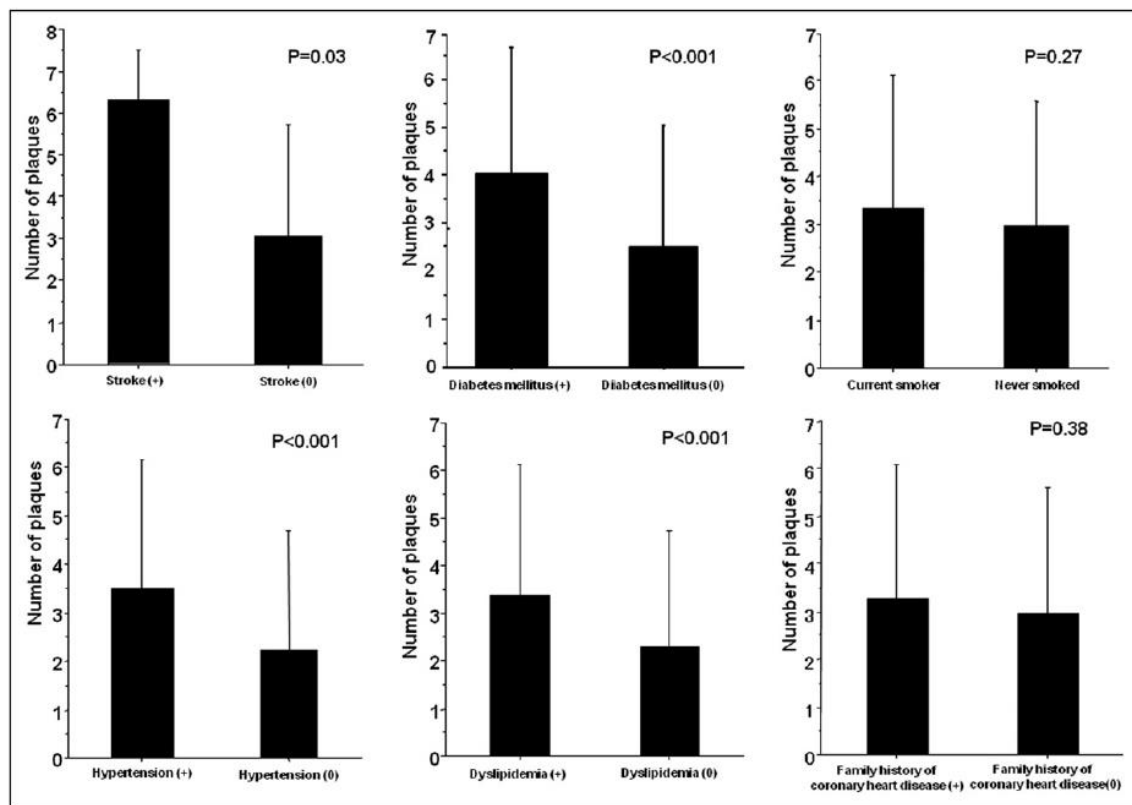
図 1. 冠動脈 C T 画像



Coronary plaque extent on MDCT and gender. (A) Men had significantly more plaques than women. (B) Mean plaque computed tomographic (CT) density was significantly higher in men than in women. HU = Hounsfield units.

(Makino K, Yamada T, et al. Am J Cardiol. 2011 Jun 1;107(11):1624-9.)

図 2. 冠動脈プラーク数と性差



. Number of plaques in patients with or without various coronary risk factors. Coronary plaques were more frequent in patient with stroke, diabetes, hypertension, and dyslipidemia.

(Makino K, Yamada T, et al. Am J Cardiol. 2011 Jun 1;107(11):1624-9.)

図3 冠動脈C Tプラーク数と心血管危険因子

—Comparison of the SMI and non-SMI patients

Variable	SMI patients (n = 41)	Non-SMI patients (n = 46)	OR (95% CI)	P value*	
				Univariate	Multivariate
Female sex	8 (20)	13 (28)	—	0.34	—
Age (years)	66 ± 11	62 ± 10	—	0.14	—
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 3.3	24.1 ± 3.1	—	0.9	—
Duration of diabetes (years)	11.0 ± 6.3	10.3 ± 9.1	—	0.82	—
Current smoker	13 (32)	22 (48)	—	0.13	—
Family history of diabetes	20 (49)	33 (72)	—	0.19	—
Hypertension	30 (73)	36 (78)	—	0.45	—
Hyperlipidemia	29 (71)	27 (59)	—	0.18	—
Cardiovascular disease	6 (15)	5 (11)	1.01 (0.15–6.87)	0.6	0.99
Diabetic treatment					
Diet only	8 (20)	11 (24)	—	0.62	—
Oral hypoglycemic agent	23 (56)	25 (54)	—	0.87	—
Use of sulfonamides	16 (39)	17 (37)	1.02 (0.31–3.4)	0.84	0.97
Insulin	10 (24)	10 (22)	—	0.77	—
ACE inhibitors or ARB	28 (68)	24 (52)	—	0.13	—
Statins	24 (59)	21 (46)	—	0.23	—
Calcium channel blockers	11 (27)	9 (20)	—	0.42	—
Serum cholesterol (mmol/L)					
Total	4.97 ± 1.01	4.97 ± 0.88	—	0.96	—
LDL	2.77 ± 0.88	2.82 ± 0.72	—	0.72	—
Serum triglycerides (mmol/L)	3.65 ± 2.09	4.34 ± 2.95	—	0.2	—
HbA _{1c} (%)	7.6 ± 1.8	6.9 ± 1.3	0.7 (0.47–1.04)	0.05	0.08
Heart rate (bpm)					
Resting	87 ± 11	81 ± 12	1.01 (0.95–1.08)	0.01	0.67
Maximum	133 ± 14	143 ± 13	0.98 (0.91–1.05)	<0.001	0.54
1-min	115 ± 14	113 ± 15	—	0.45	—
3-min	95 ± 12	90 ± 11	—	0.05	—
Recovery	18 ± 6	30 ± 12	0.83 (0.75–0.92)	<0.0001	0.0006
Maximum METs	7.2 ± 2.1	9.0 ± 1.7	0.79 (0.56–1.12)	<0.0001	0.19
Rate pressure product	25,316 ± 4,739	28,368 ± 4,641	1.0 (0.99–1.01)	0.0032	0.41
Achievement of THR	25 (61)	35 (76)	—	0.13	—

Data are mean ± SD or number (%). ARB, angiotensin-receptor blocker; OR, odds ratio; THR, target heart rate. *The *t* test or χ^2 test was used to assess differences between the SMI group and non-SMI group. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify the parameters significantly associated with myocardial ischemia using heart rate recovery, max METs, resting heart rate, maximum heart rate, rate pressure product, HbA_{1c}, use of sulfonamides, and history of cardiovascular disease.

(Yamada T, et al. Diabetes Care. 2011;34:724-6)

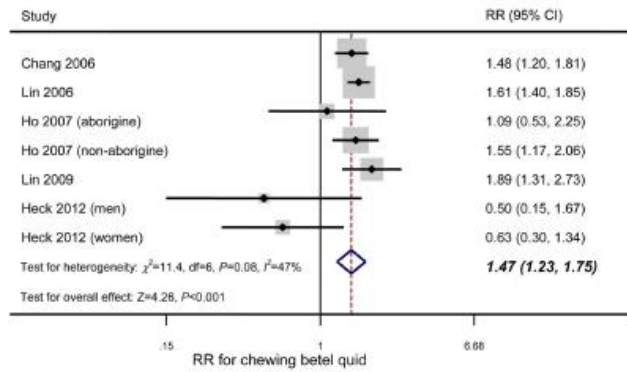
図 4. 無症候性心筋虚血と心拍回復の関係

Comparison of the DR and non-DR groups.				
	Non-DR group (n = 261)	DR group (n = 110)		
		Total (n = 110)	NPDR (n = 64)	PDR (n = 46)
Age (years)*	59 ± 10	62 ± 10	63 ± 10	61 ± 9
Female sex*	57 (22)	40 (36)	24 (38)	16 (35)
Current smoker	53 (20)	16 (15)	9 (14)	7 (15)
BMI (kg/m ²)	25.1 ± 3.6	24.4 ± 3.9	24 ± 3.8	24.9 ± 4.1
Duration of diabetes (years)*	8.2 ± 6.2	14.8 ± 8.2	13.1 ± 6.7	17.2 ± 9.5
Insulin*	21 (8)	38 (35)	20 (31)	18 (39)
Sulfonylureas*	85 (33)	55 (50)	34 (53)	21 (46)
Hypertension*	150 (57)	88 (80)	50 (78)	38 (83)
ACE inhibitors or ARB*	84 (32)	57 (52)	28 (44)	29 (63)
Calcium channel blockers	63 (24)	39 (35)	23 (36)	16 (35)
β-Blockers	11 (4)	7 (6)	5 (8)	2 (4)
Hyperlipidemia	229 (88)	91 (83)	52 (81)	39 (85)
Statins	134 (51)	60 (55)	33 (52)	27 (59)
Antiplatelet drugs*	19 (7)	17 (15)	11 (17)	6 (13)
HbA _{1c} (%)	7.0 ± 1.0	7.2 ± 0.9	7.1 ± 1.0	7.3 ± 0.9
Estimated GFR (mL/min/1.73 m ²)	82 ± 20	81 ± 22	82 ± 19	79 ± 25
Macular edema*	0 (0)	7 (6)	1 (2)	6 (13)
Diagnosis of CAD (%)	7 (2.7)	13 (11.8)	5 (7.8)	8 (17.4)
Log-rank test (vs. non-DR)				
p-Value		0.0008	0.09	<0.0001
Unadjusted HR	1.0	4.24 (1.69–10.6)	2.73 (0.87–8.6)	6.5 (2.35–17.9)
p-Value		0.002	0.09	0.0003
Adjusted HR	1.0	3.9 (1.21–12.5)	2.64 (0.7–10.0)	6.46 (1.76–23.7)
p-Value		0.02	0.15	0.005
Single-vessel disease	4 (1.5)	7 (6.4)	4 (6.3)	3 (6.5)
Multi-vessel disease	3 (1.1)	6 (5.5)	1 (1.6)	5 (10.9)
Data are the mean ± SD or number (%). DR, diabetic retinopathy; NPDR, non-proliferative diabetic retinopathy; PDR, proliferative diabetic retinopathy; estimated GFR, estimated glomerular filtration rate; CAD, coronary artery disease; HR, hazard ratio.				
* p < 0.05.				

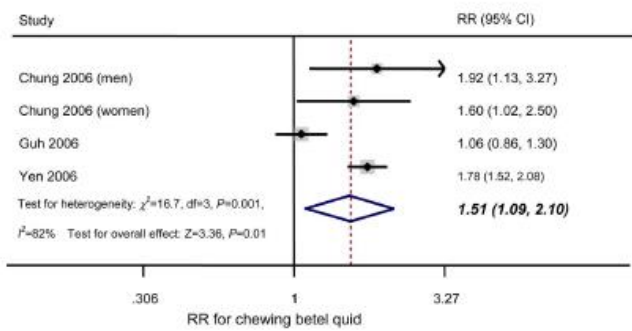
(Yamada T, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2012 ;96:e4-6)

図 5. 糖尿病網膜症と心血管疾患の関連

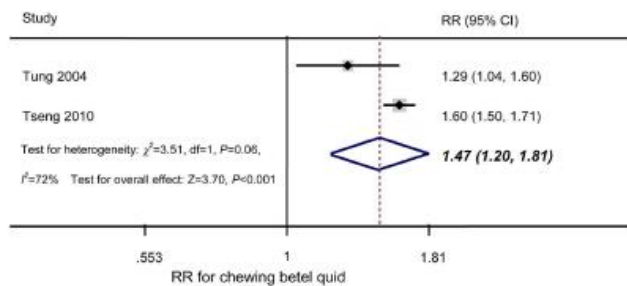
A) Obesity



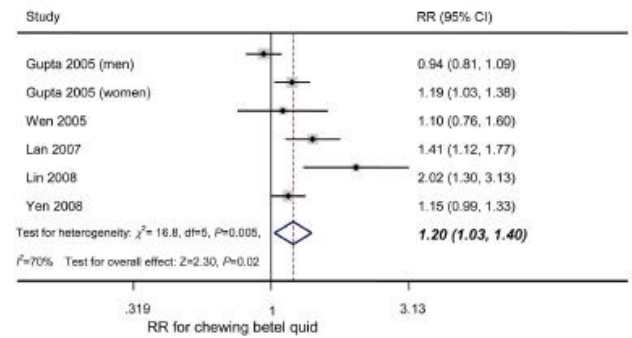
B) Metabolic syndrome



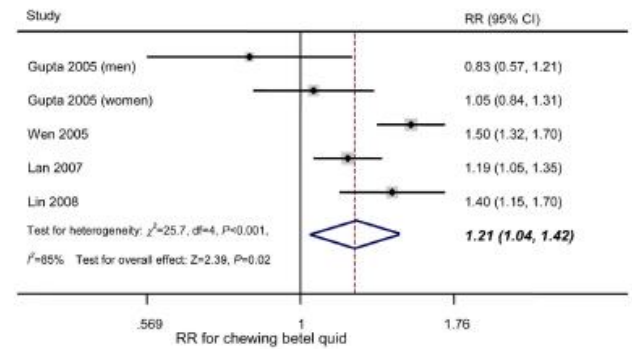
C) Type 2 diabetes



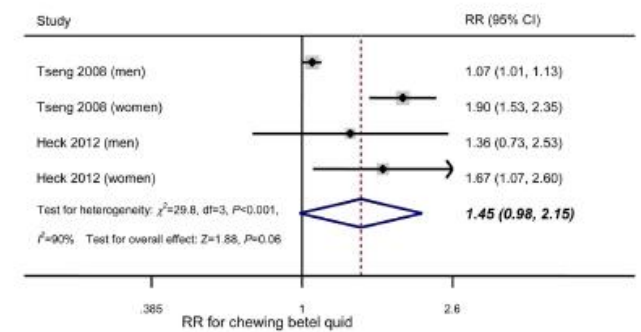
A) Cardiovascular disease



B) All-cause mortality



C) Hypertension



(Yamada T, et al. PLoS One. 2013 Aug 5;8(8):e70679)

図 6. ビンロウの咀嚼習慣と代謝性疾患との関連

BMI

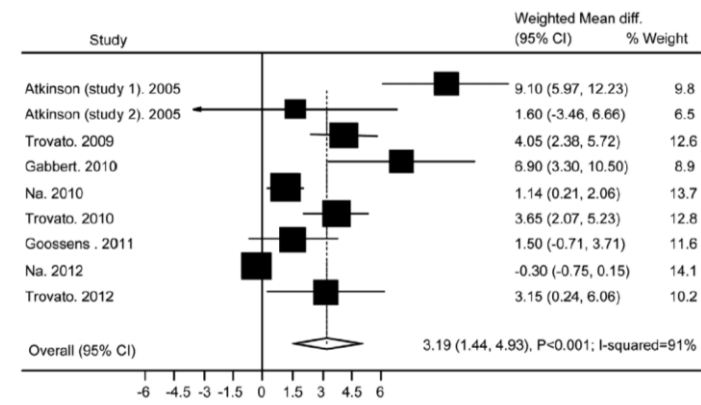
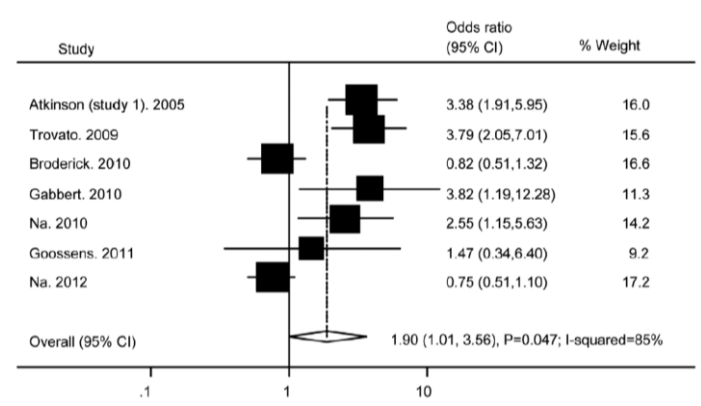
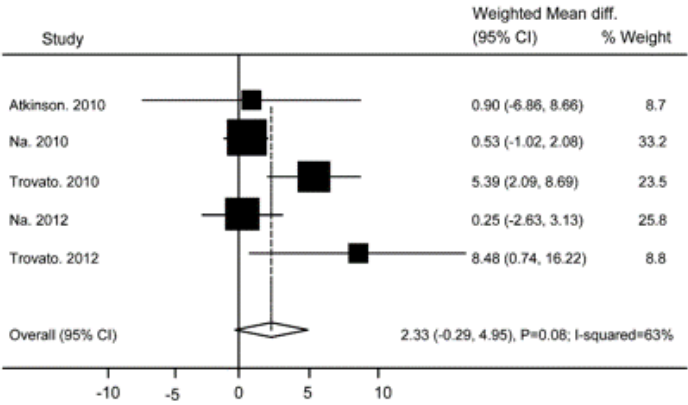


Figure 2. Association of Ad36 with BMI.

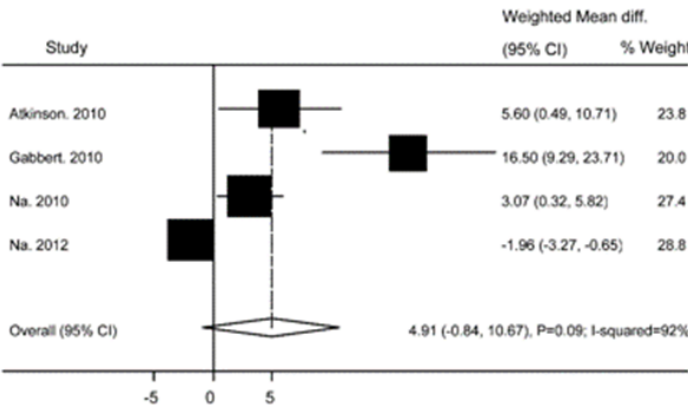
肥満



空腹時血糖

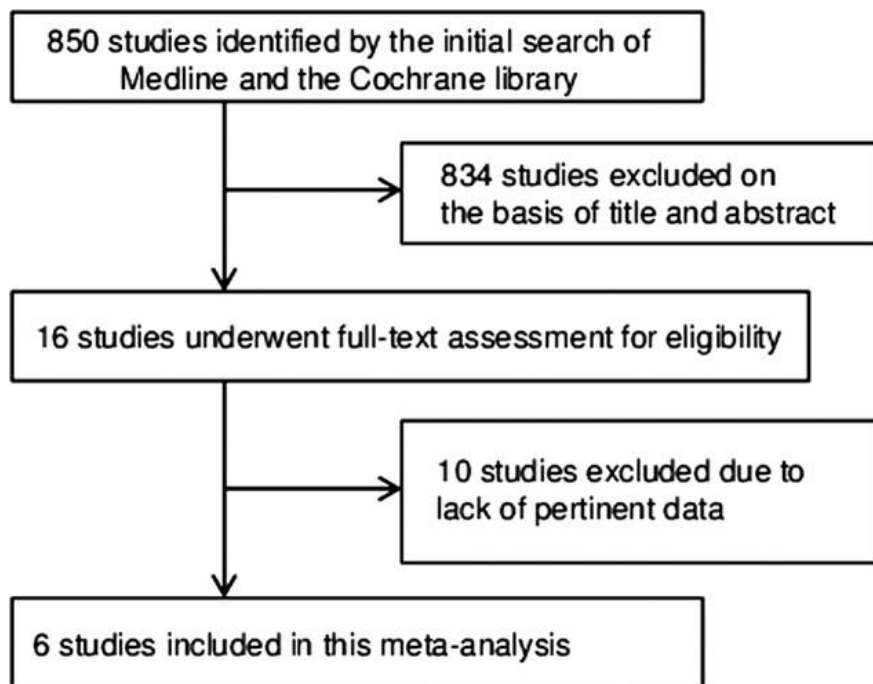


腹囲



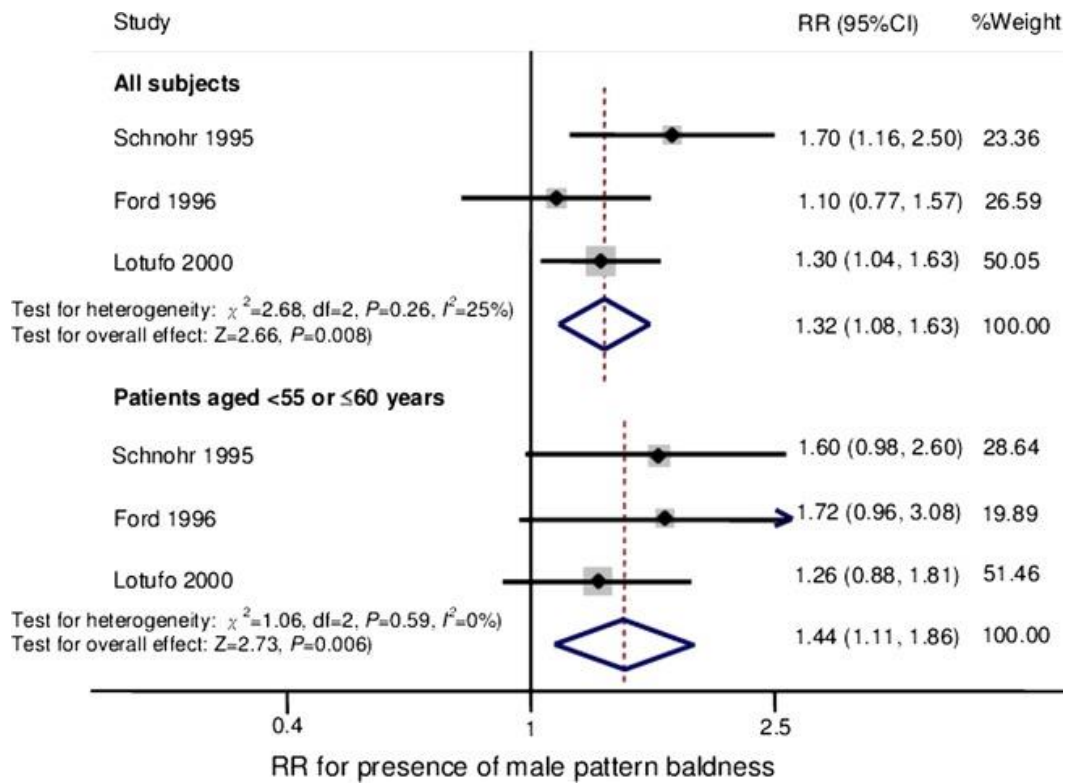
(Yamada T, et al. PLoS One. 2012;7(7):e42031)

図 7. アデノウィルス感染と代謝マーカーとの関連



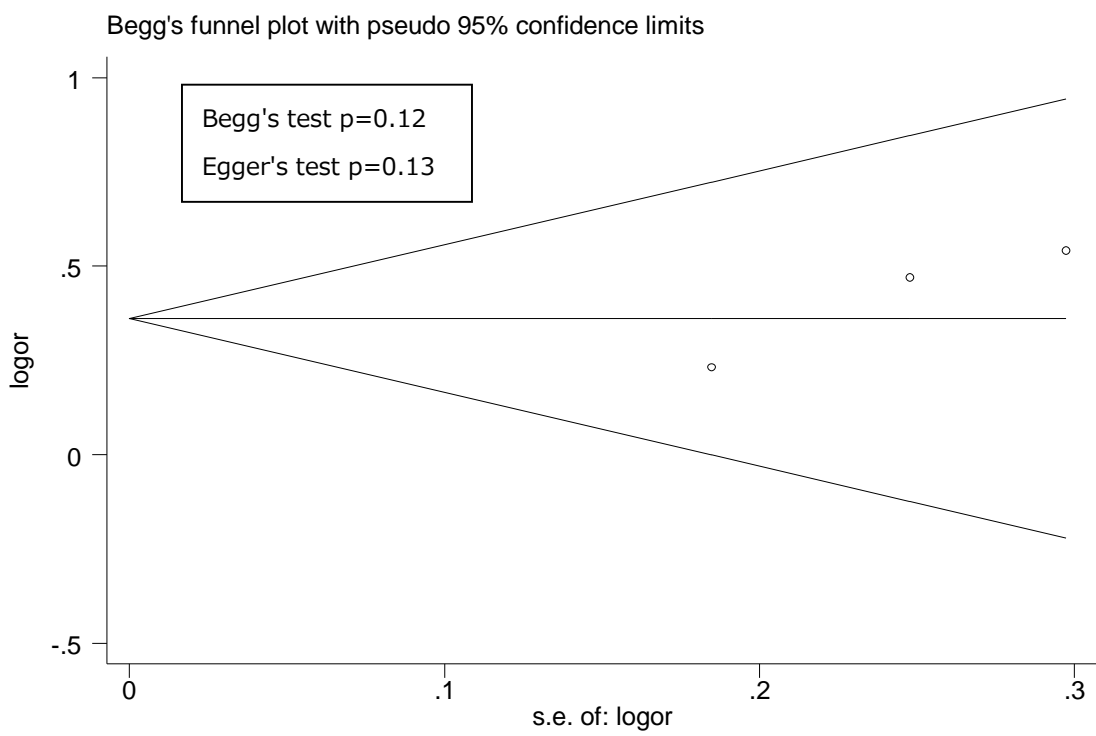
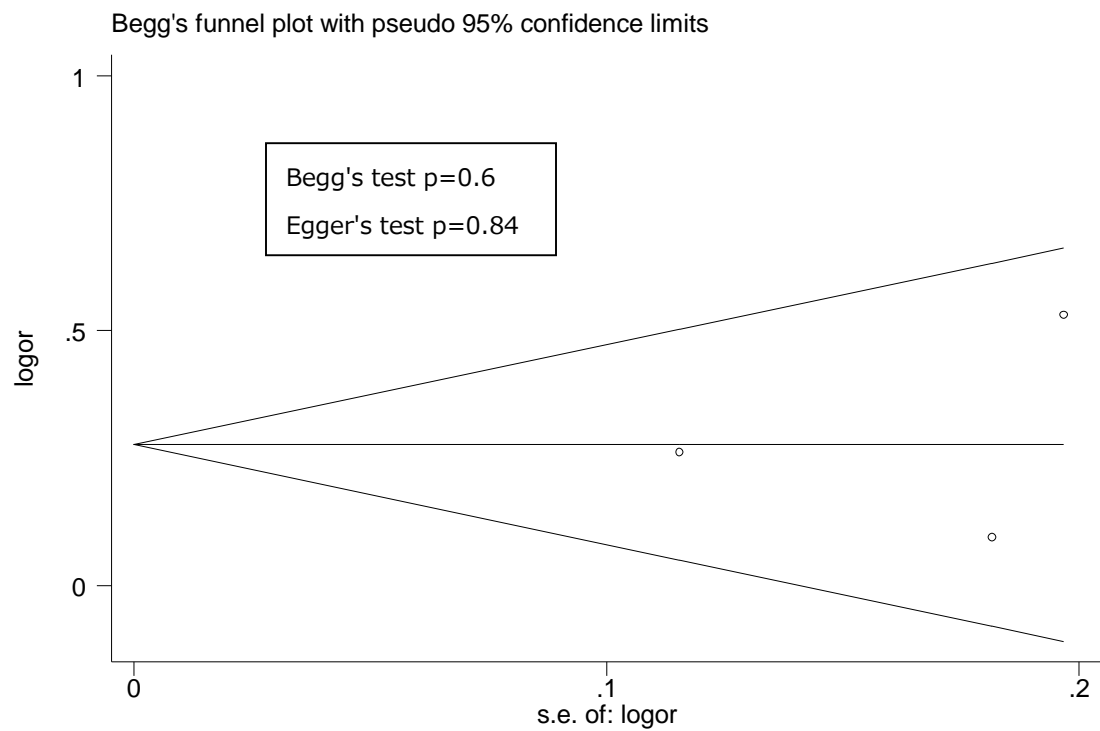
(Yamada T, et al. BMJ Open. 2013 Apr 3;3(4). pii: e002537)

図 8. 文献検索のフローチャート



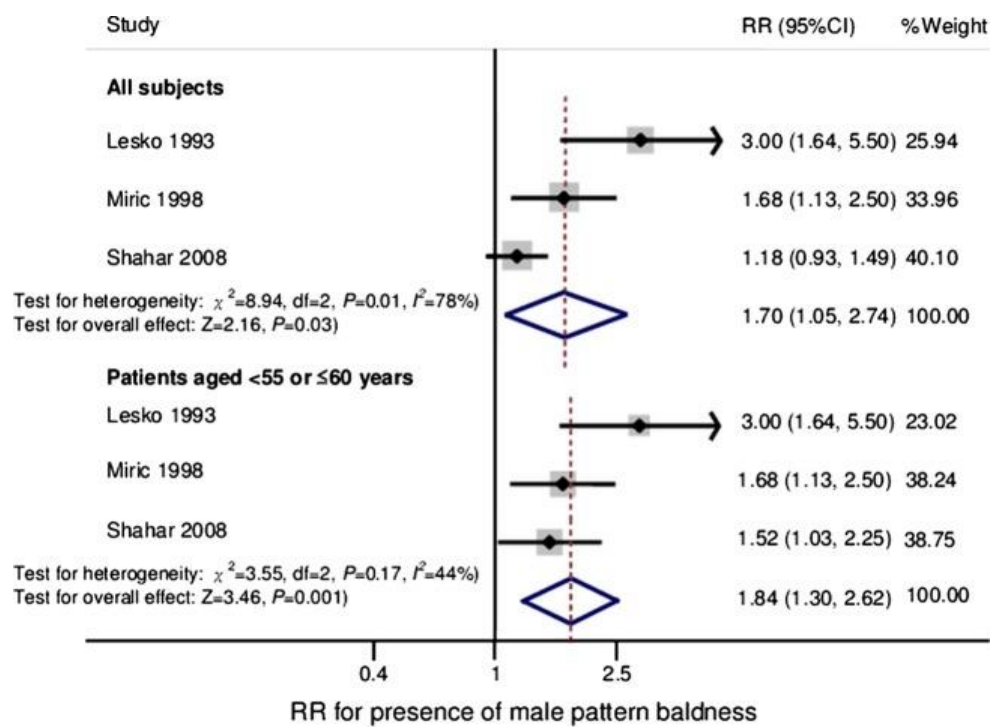
(Yamada T, et al. BMJ Open. 2013 Apr 3;3(4). pii: e002537)

図 9. 非男性型脱毛症男性に対する男性型脱毛症男性の心血管疾患リスク(コホート研究)。RR ; 相対リスク(relative risk)



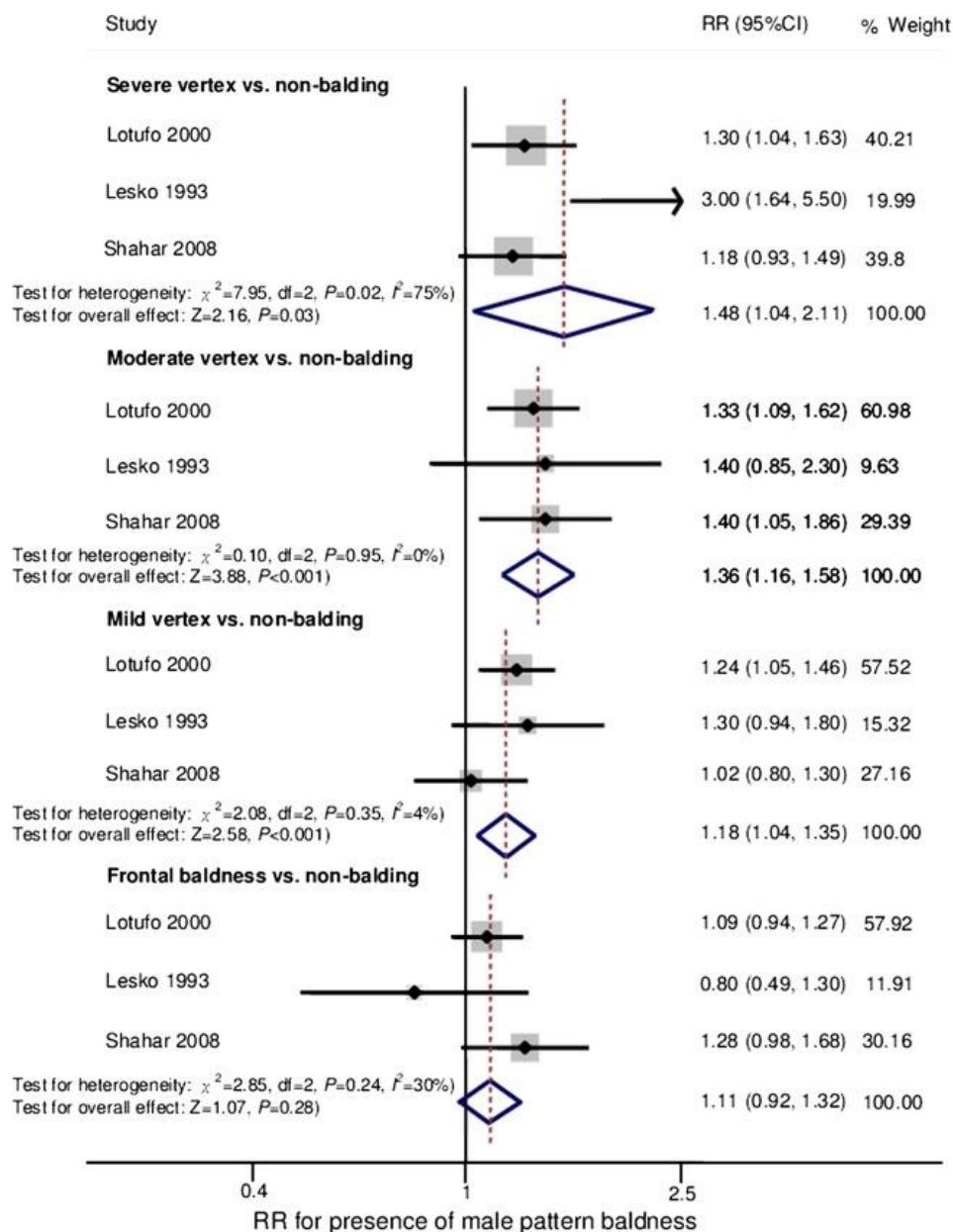
(Yamada T, et al. BMJ Open. 2013 Apr 3;3(4). pii: e002537)

図 10. 図 9 の解析におけるファネルプロット(上段：全年齢での解析、下段：若年者での解析)



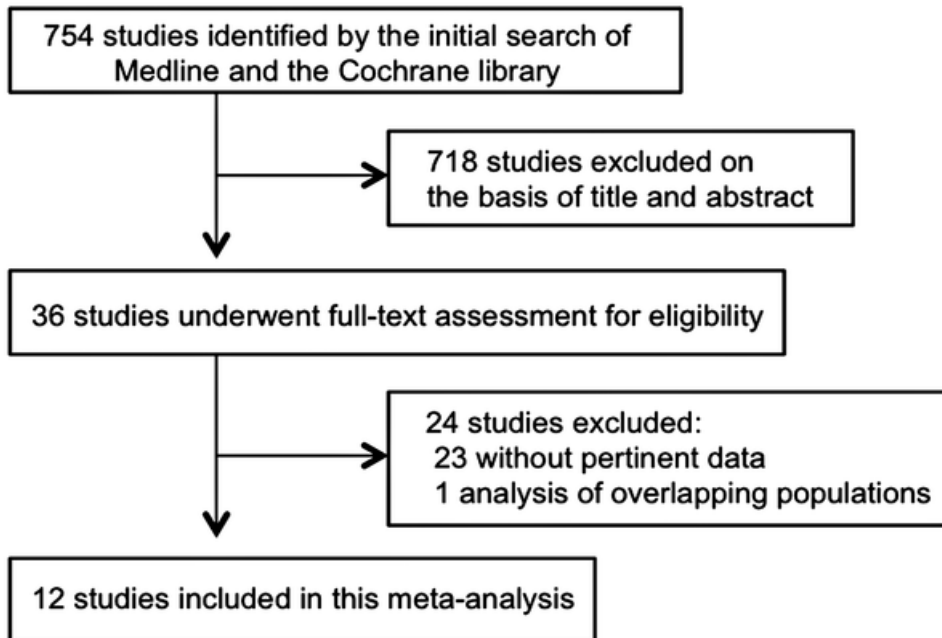
(Yamada T, et al. BMJ Open. 2013 Apr 3;3(4). pii: e002537)

図 11. 非男性型脱毛症男性に対する男性型脱毛症男性の心血管疾患リスク(患者対照研究)。RR ; 相対リスク(relative risk)



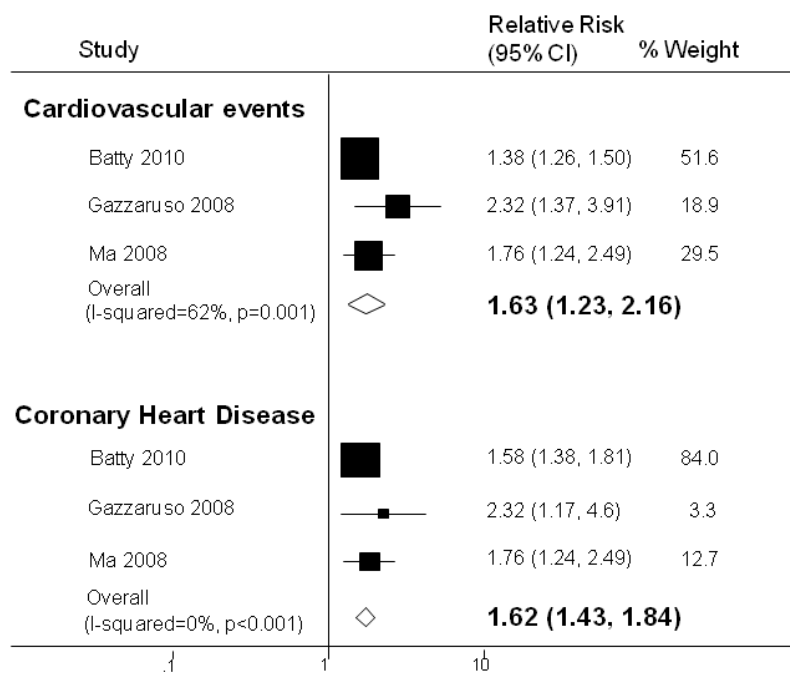
(Yamada T, et al. BMJ Open. 2013 Apr 3;3(4). pii: e002537)

図 12. 男性型脱毛症の重症度別の心血管疾患リスク。 RR ; 相対リスク (relative risk)



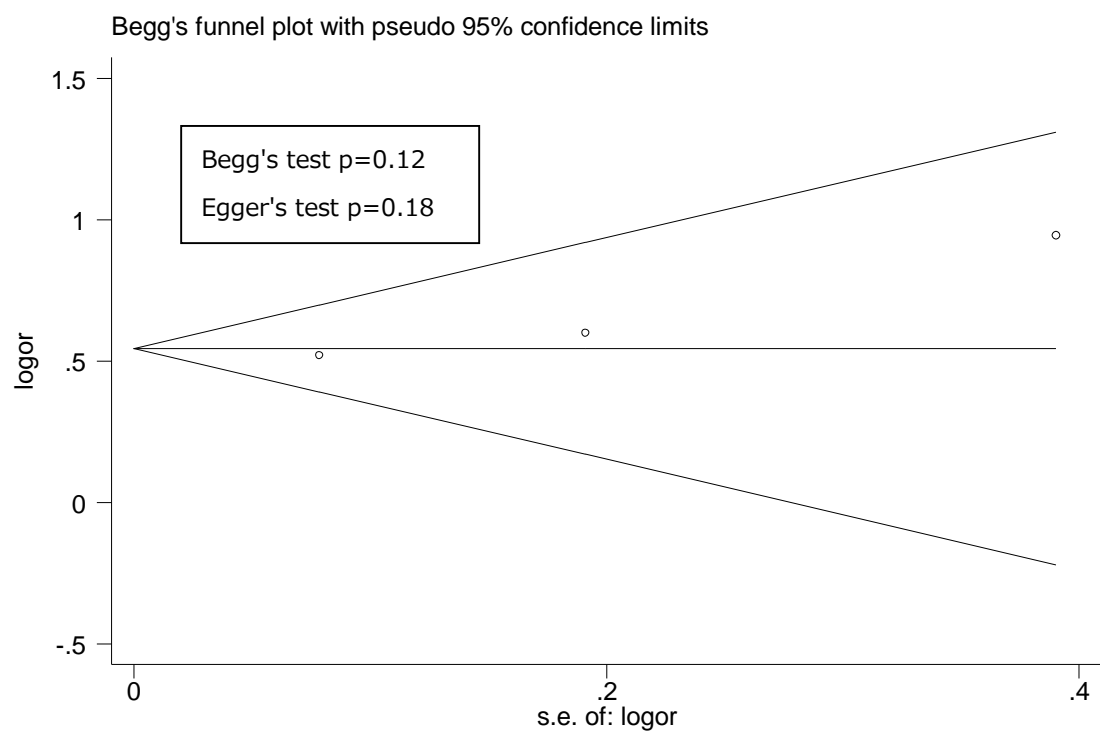
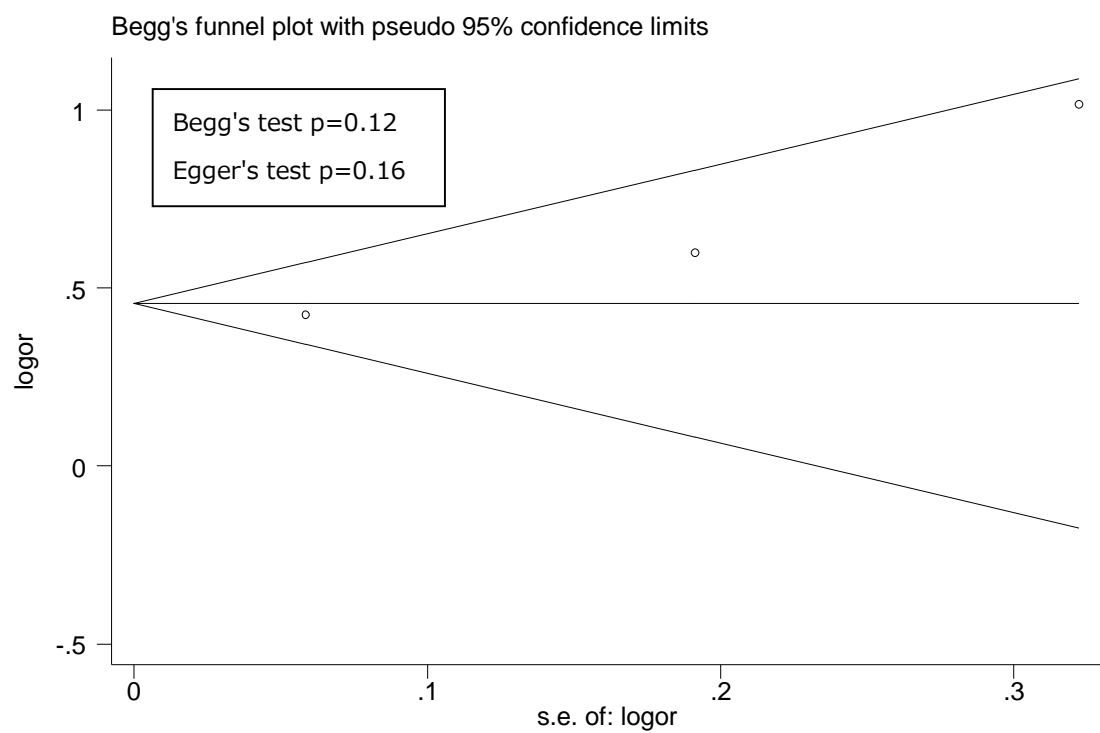
(Yamada T, et al. PLoS One. 2012;7(9):e43673)

図 13. 文献検索のフローチャート



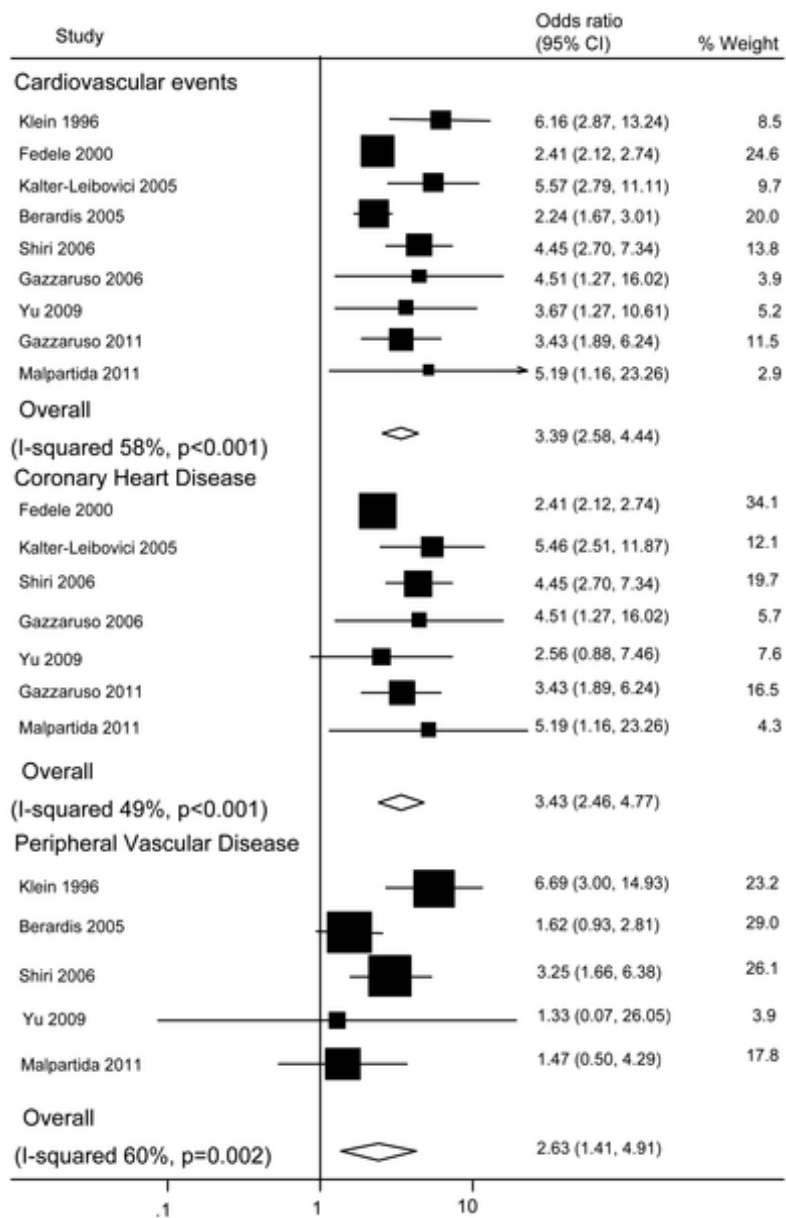
(Yamada T, et al. PLoS One. 2012;7(9):e43673)

図 14. 勃起障害のある糖尿病男性の心血管疾患のリスク (コホート研究)



(Yamada T, et al. PLoS One. 2012;7(9):e43673)

図 15. 図 14 の解析におけるファネルプロット(上段：心血管疾患、下段：冠動脈性心疾患)



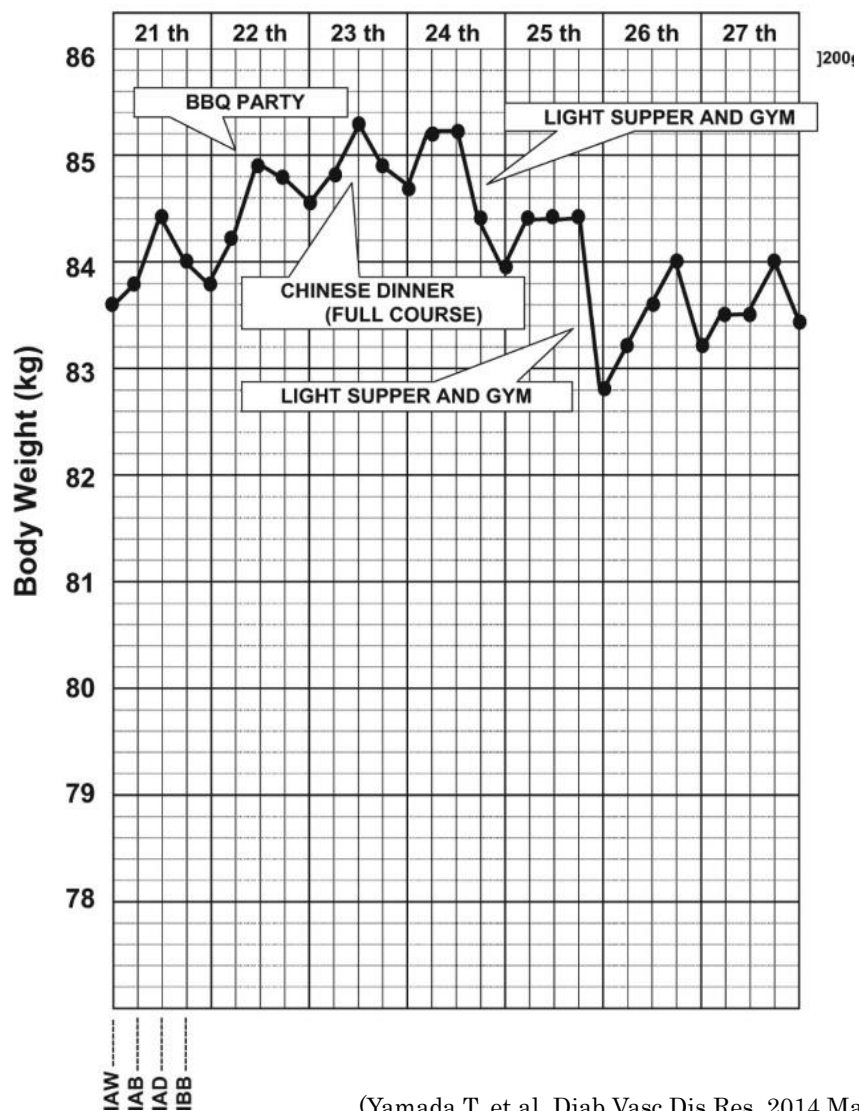
(Yamada T, et al. PLoS One. 2012;7(9):e43673)

図 16. 勃起障害のある糖尿病男性の心血管疾患リスク (横断研究)

年度	2010	2011	2012	2013
1月1日から12月31日までに退院した患者数	543	503	527	538
うち非糖尿病患者	21	18	14	15
糖尿病患者	96%(522)	96%(483)	97%(513)	97%(523)
BMI	NA	26.6(SD 5.8)	26.5 (SD6.7)	26.5 (SD 6)
HbA1c(NGSP)	9.3 %(SD2.2)	9.0%(SD 2.0)	8.9%(SD2.1)	8.9%(SD2.1)
年齢	62歳 (SD13)	62歳 (SD15)	63歳 (SD15)	64歳 (SD15)
男性	57% (297人/522人)	52% (251人/483人)	55% (282人/513人)	53% (283人/537人)
空腹時血糖	174mg/dl(SD78)	163mg/dl(SD 64)	182mg/dl(SD96)	170mg/dl(SD90)
C peptide index	1.2(SD1.0)	0.96 (SD 0.72)	1.1(SD1.5)	1.1 (SD1.0)
入院日数	16±8日 (509名)	15.3±7.7日	17±11日	18±10日
入院時にインスリン治療をしている	NA	45%(117人/260人)	39% (190人/482人)	38% (195人/519人)
合併症				
神経障害	66% (316人/476人)	62% (276人/442人)	59% (273人/463人)	65% (322人/499人)
腎症 1期	53 % (240/453人)	51% (226名)	51%(232名)	54% (270名)
腎症 2期	26 %(119人)	28%(125名)	26% (120名)	25% (128人)
腎症 3A期	10% (45名)	8.3% (37名)	9.6% (44名)	7.0% (35名)
腎症 3B期	7.7 % (35人)	8.8% (39名)	10% (46名)	8.2% (41名)
腎症 4期	2.9 %(13人)	2.9% (13名)	3.3% (15名)	5.0% (25名)
腎症 5期	0.2 %(1人)	1.1% (5名)	0.4% (2名)	0.80% (4名)
網膜症 A0 405人中	57% (229人)	66% (259人)	62% (231人)	63% (241人)
A1	14% (57人)	12% (46人)	11% (42人)	11% (42人)
A2	13% (53人)	11% (42人)	13% (48人)	12% (47人)
A3-A5	6.7% (27人)	4.9% (19人)	7% (26人)	8% (31人)
B1	4.9% (20人)	3.6% (14人)	4.5% (17人)	3% (12人)
B2以降	4.7% (19人)	3.1% (12人)	2.7% (10人)	2% (8人)
大血管症	33 % (154人/467人)	29% (128人/441人)	69% (317人/460人)	33% (164人/495人)

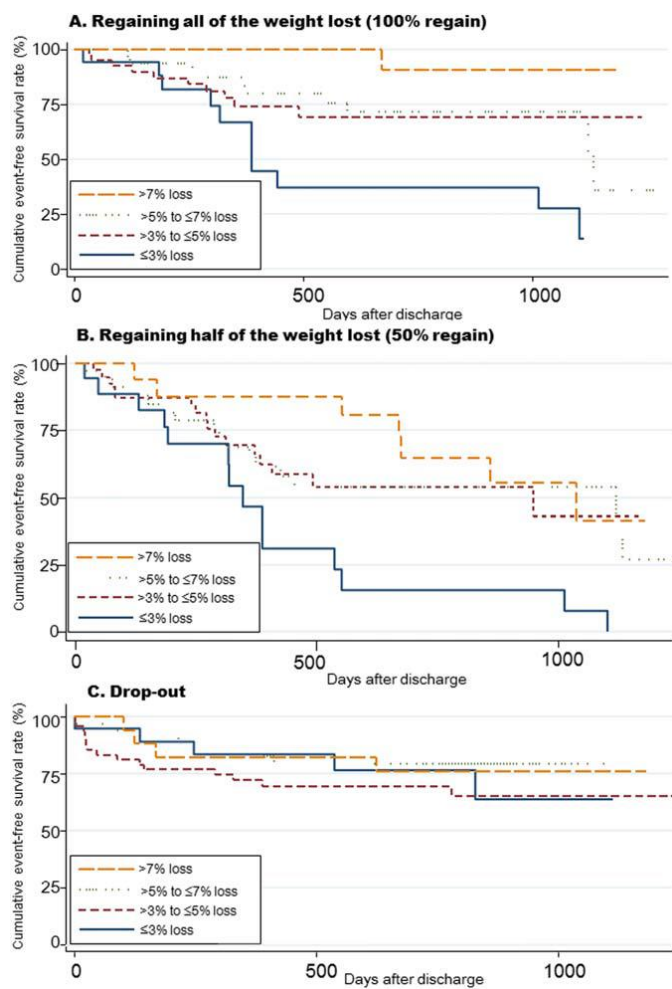
図 17. 東京大学糖尿病・代謝内科に 2010 年～2013 年入院患者の患者背景

Month/Year: March, 2010



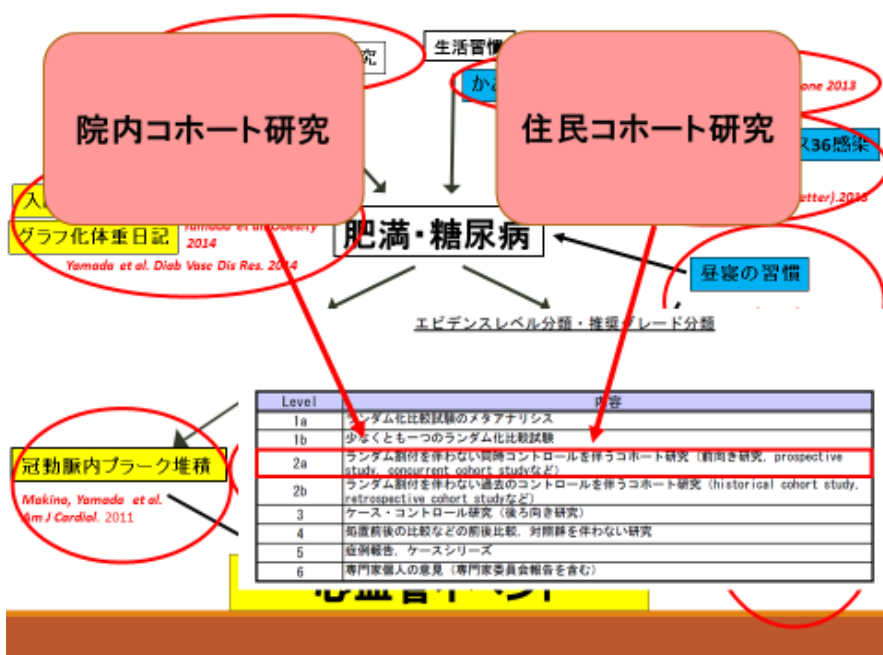
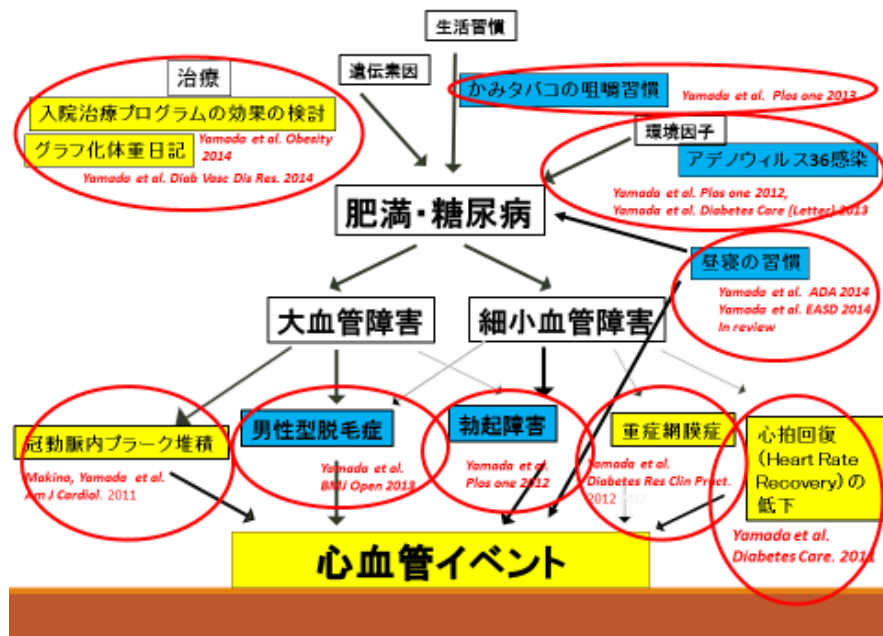
(Yamada T, et al. Diab Vasc Dis Res. 2014 Mar;11(2):118-20)

図 18. グラフ化体重日記。 IAW; immediately after waking up, IAB; immediately after breakfast, IAD; immediately after dinner, IBB; immediately before going to bed



(Yamada T, et al. Obesity (Silver Spring). 2014 Oct 16. doi: 10.1002/oby.20874)

図 19. 入院中の減量達成とリバウンド、ドロップアウトの関係



Level	内容
1a	ランダム化比較試験のメタアナリシス
1b	少なくとも一つのランダム化比較試験
2a	ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究, prospective study, concurrent cohort studyなど)
2b	ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (historical cohort study, retrospective cohort studyなど)
3	ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)
4	措置前後の比較などの前後比較, 対照群を伴わない研究
5	症例報告, ケースシリーズ
6	専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)

院内コホート研究

冠動脈内プラーク堆積

男性型脱毛症

勃起障害

重症網膜症

心拍回復 (Heart Rate Recovery) の低下

心血管イベント

THE LANCET

Search for [] In All Fields GO Advanced Search

Home | Journals | Content Collections | Multimedia | Conferences | Information for Authors

The Lancet, Volume 383, Issue 9914, Page 306, 25 January 2014
doi:10.1016/S0140-6736(14)60101-X | Cite or Link Using DOI

Copyright © 2014 Elsevier Ltd All rights reserved.

Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes

Tomohide Yamada

血糖管理目標値や治療法は個別化されるべき

I read with great interest the report by Anthony Barnett and colleagues (Oct 26, p 1413) about their randomised controlled trial of linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes. They concluded that linagliptin was effective for lowering glucose with similar safety to placebo. However, I have some concerns.

Yamada T. Lancet. 2014 Jan 25;383(9914):306.

First, there is a risk of hypoglycaemia. Although there was no significant difference for hypoglycaemia between linagliptin and placebo (2.4-15% vs 4.6-15%), they studied a small patient population and the following:

Level	内容
1a	ランダム化比較試験のメタアナリシス
1b	少なくとも一つのランダム化比較試験
2a	ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究, prospective study, concurrent cohort studyなど)
2b	ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (historical cohort study, retrospective cohort studyなど)
3	ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)
4	措置前後の比較などの前後比較, 対照群を伴わない研究
5	症例報告, ケースシリーズ
6	専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)

図 20. これまでの研究まとめと将来の展望

(Yamada T, et al. Lancet. 2014 Jan 25;383(9914):306)