

19980765

厚生科学研究費補助金
(健康科学総合研究事業)

厚生省多目的コホート班との協同による
糖尿病実態及び発症要因の研究

(H10-健康-074)

平成10年度 研究報告書

主任研究者

門脇 孝 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

分担研究者

野田 光彦 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科

祖父江 友孝 国立がんセンター研究所がん情報研究部
がん発生情報研究室

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻

上島 弘嗣 滋賀医科大学福祉保健医学教室

総括研究報告書

厚生省多目的コホート班との協同による
糖尿病実態及び発症要因の研究

主任研究者 門 脇 孝

(東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

総括研究報告書

厚生省多目的コホート班との共同による
糖尿病実態および発症要因の研究（H10-健康-074）

主任研究者 門脇 孝 東京大学大学院医学系糖尿病・代謝内科 講師

研究要旨

糖尿病は、虚血性心疾患や脳卒中（大血管合併症）の危険性を増大し、また、細小血管症によるQOLの低下を招来する生活習慣病の代表的疾患である。本研究では、既存の大規模コホート（厚生省多目的コホート）における調査に、HbA1c、血糖値、糖尿病質問票からなる糖尿病実態調査を加えることにより、我が国における糖尿病の現状を明らかにする。これまでの解析結果ではいずれの地域においても女性の受診率が男性より高く、宮古保健所管内における結果では、約40%の糖尿病が未診断であることが判明した。

A. 研究目的

糖尿病は虚血性心疾患や脳卒中（大血管合併症）の危険性を増大し、腎症・網膜症・神経障害（細小血管症）によるQOLの低下は患者の生活に影響を与えるのみならず、国民全体としての健康レベル、医療経済への影響も大きく、生活習慣病の代表的疾患である。

本研究では第一に、糖尿病の実態、とくに発症率、有病率を、コホート調査に基づいて、生活習慣等との関係から分析し、第二に、我が国において大血管合併症についての大規模前向き調査が乏しい現状に鑑み、既存の大規模コホート（厚生省多目的コホート）での調査に糖尿病実態調査を加えることにより、効率的に虚血性心疾患、脳卒中や癌に対する発症因子としての糖尿病の関与を知ることにも目的とする。

以上より、エンドポイントとエクスポージャとしての両面から、我が国における糖尿病の

現状について明らかにしたい。

B. 研究方法

従来厚生省がん研究助成金「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究」班（班長 津金昌一郎、以下「厚生省多目的コホート研究」班と略す）が多年に亙り調査を行っている地域に、糖尿病の患者実態調査を加えることにより解析を行う。

対象：同コホートの対象者のうちの健診受診者。

調査方法：◆糖尿病の把握：老人保健法検診に含まれている血糖値（随時(空腹時を含む)）に加え、質問紙法及びHbA1c測定により、糖尿病を有する者を把握する。

◆生活習慣等の把握：従来「厚生省多目的コホート研究」班が用いている質問紙に加え、糖尿病の病歴や家族歴、肥満歴や運動状況に関する質問を加える。

解析方法：以上から把握したHbA1cおよびこれにより定義された糖尿病をエンドポイントおよびエクスポージャとして、従来の「厚生省多目的コホート研究」班が行っている解析に付加する。研究は同班と本研究班との共同研究として行う。

本研究は2つのスキームに分けられる。

◆スキーム1（6コホート、対象予定者数21,100人）：1998、1999年度に、質問紙及びHbA1c(と血糖値)の測定により糖尿病有病率を把握する。5年後（平成2003、2004年度）にも再度同様の調査を行い、これにより糖尿病発症率を把握する。これらを用い、コホート研究、断面研究により生活習慣等との関係も分析する。

◆スキーム2：スキーム1対象地域を含み全コホート（疾患登録と健診のシステムが変則的である葛飾・吹田を除く）において糖尿病実態調査を行う。スキーム1の対象以外の地域（対象約17,100人）では、2000年度にスキーム1対象地域と同様の調査（質問紙、HbA1cの付加）を行う。これにより約38,200人となる総対象数に対し、HbA1cおよびこれで定義された糖尿病をエクスポージャとして、虚血性心疾患、脳卒中、癌等の危険因子か否について、「厚生省多目的コホート研究」班の疾患登録システムから得られた罹患データを用いて、前向きコホート研究にて検討する。

HbA1cの標準化：糖尿病の判定にとって重要であるHbA1cの標準化（較正）は、日本糖尿病学会の標準検体JDS-001を各地域の検査機関にて被験者検体と各測定回ごとに同時測定することを依頼し、行う。

(1) 前向きコホート研究

◆発症率（スキーム1）：1998、1999年度と最終調査時（それらの5年後）における糖尿病の有無から、糖尿病発症率を知る。

◆糖尿病の有無、HbA1c値（エクスポージャ）

の、その後の合併症、とくに、虚血性心疾患や脳卒中、さらには癌等の発症への関与（スキーム2）。

◆1998、1999年度調査の生活習慣、家族歴、肥満度、健診データ、HbA1c値等と、最終調査年のあらたな糖尿病発症との関係（スキーム1）。

(2) 断面研究

◆調査時の糖尿病の（地域別）有病率（スキーム1、2）。

◆調査時の生活習慣、家族歴、肥満歴等と糖尿病との関係（スキーム1）。

◆有病者の通院実態（スキーム1）。

(3) 後向きコホート研究（スキーム1、2）

◆「厚生省多目的コホート研究」班によるペーライン調査時の生活習慣、家族歴、肥満歴、健診データ等と、今回調査時の有糖尿病との関係。

(4) 以上の地域差についても分析する。

C. 結果（分担研究者野田光彦研究報告書を参照のこと）

1. 本年度は、上記研究計画のスキーム1、2の双方の初年度調査として計画した、1998年度年度調査予定地域（沖縄県宮古と高知県中央東の対象地域、および茨城県笠間の岩瀬町、コホート対象総受診予定者数約1万人）において、糖尿病実態調査を予定通り終了し、質問紙の集計、およびデータの受け渡された地域についての血糖値、HbA1cの解析に着手した。各コホートにおける受診率には大きな差があったが、いずれの地域においても女性の受診率が高かった。

2. 日本糖尿病学会の新診断基準に準拠し、HbA1c6.1%以上、空腹時血糖126mg/dl以上、随時血糖200mg/dl以上、医師または検査により糖尿病と診断された、のいずれかを満たすものを糖尿病と診断した。解析の進んだ宮古保健所管内では、健診を受診した50歳代男性の10.9%、女性の5.6%、60歳代男

性の14.8%、女性の9.8%が糖尿病であった。また、未診断(医師または検査により糖尿病と診断された者でない者)の糖尿病が全糖尿病の約40%存在した。

3. HbA1cの測定に関しては、ラテックス法の場合、同一の標準検体(HbA1c5.5%および10.5%)の繰り返し測定による変動、および異なる測定日間の日差変動が、それぞれHPLC法の約2倍、約4倍ある施設もあり、標準化がより必要と考えられた。

D. 考察

今回得られた宮古保健所管内における糖尿病患者の未診断率は、1997年度の国民栄養調査と併せてはじめて行われた糖尿病実態調査の結果よりやや低かったが、ほぼ同程度の範囲内と考える。これが地域差によるものかどうかについては今後の検討が必要である。

結果3から、ラテックス法の場合とはくに標準化が必要であり、今回の調査ではHPLC法が、ラテックス法に勝ると考えられた。

E. 結論

本年度は、研究計画に述べたスキーム1、2の初年度調査を予定通り終了し、発症率、合併症調査に関する基礎データが得られたと考える。今後、今年度調査を行った他の地域についての集計を行うとともに、次年度以降、まず2000年度までの調査に基づき生活習慣や有病率に関する断面研究、後ろ向きコホート研究を行う。さらにそれ以降、前向きコホート研究により発症率調査および糖尿病のエクスポージャーとしての役割を検討する。

本年度の調査結果をもとに、今後のHbA1cの測定は、標準検体による較正を行いつつ、全て、より安定なHPLC法によって行うこととした。

F. 研究発表

1)Mori, Y., Kim-Motoyama, H., Ito, Y., Katakura,

Ishiyama, S., Yamada, K., Akanuma, Y., Ohashi, Y., Kimura, S., Yazaki, Y., and Kadowaki, T.: The Gln27Glu β 2-adrenergic receptor variant is associated with obesity due to subcutaneous fat accumulation in Japanese men. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, in press, 1999.

2)Terauchi, Y. and Kadowaki, T., et al: Increased insulin sensitivity and hypoglycemia in mice lacking p85a subunit of phosphoinositide 3-kinase. *Nature Genetics* 1999; 21: 230-235.

3)高橋義彦、野田光彦、門脇 孝: 糖尿病発症における生活習慣の役割. *分子糖尿病学の進歩* 1999; 印刷中.

4)Mori, Y., Kim-Motoyama, H., Katakura, T., Yasuda, K., Kadowaki, H., Bearer, B.A., Shuldiner, A.R., Akanuma, Y., Yazaki, Y., and Kadowaki, T.: Effect of the Pro12Ala variant of the human peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene on adiposity, fat distribution, and insulin sensitivity in Japanese men. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 251: 195-198.

5)Takahashi, Y., Kadowaki, H., Ando, A., Quin, J. D., MacCuish, A. C., Yazaki, Y., Akanuma, Y., and Kadowaki, T.: Two aberrant splicings caused by mutations in the insulin receptor gene in cultured lymphocytes from a patient with Rabson-Mendenhall's syndrome. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 588-594.

6)門脇 孝、野田光彦: 欧米に見る糖尿病戦略ストラテジー—予防からのアプローチ. *Diabetes Journal* 1998; 26; 183-185.

7)門脇 孝: 糖尿病と肥満—遺伝子と生活習慣. *臨床栄養* 1998; 93: 602-609.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

H. 研究協力者

東京大学医学部糖尿病・代謝内科
高橋義彦

分担研究報告書

厚生省多目的コホート班との協同による
糖尿病実態及び発症要因の研究

分担研究者 野 田 光 彦

(東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科)

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

分担研究報告書

厚生省多目的コホート班との共同による
糖尿病実態および発症要因の研究（H10-健康-074）

分担研究者 野田光彦 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科

研究要旨

本研究では、生活習慣病の代表的疾患である糖尿病について、厚生省がん研究助成金「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究」班（以下「厚生省多目的コホート研究」班と略す）の調査地域における調査に、HbA1c、血糖値、糖尿病質問票による調査（糖尿病実態調査）を加えることにより、我が国の糖尿病の実態を分析する。これらデータの収集を施行、分析を行うとともに、標準検体の使用によるHbA1c測定の標準化を行った。

A. 研究目的

生活習慣病の代表的疾患の一つである糖尿病について、第一に、HbA1c、血糖値、糖尿病質問票による調査により、エンドポイントとしての糖尿病の実態を明らかにし、これを生活習慣等との関係から分析す。第二に、既存の大規模コホート（厚生省多目的コホート）での調査に糖尿病実態調査を加えることにより、糖尿病の虚血性心疾患、脳卒中や癌などに対する発症因子としてのエクスポージャとしての関与を知る。

B. 研究方法

従来厚生省がん研究助成金「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究」班（班長 津金昌一郎、以下「厚生省多目的コホート研究」班と略す）が多年に亘り調査を行っている地域に、糖尿病の患者実態調査を加える。

対象：同コホートの対象者のうちの健診受診者。

調査方法：

◆糖尿病の把握：老人保健法検診に含まれている血糖値（随時（空腹時を含む））に加え、質問紙法及びHbA1c測定により、糖尿病を有する者を把握する。

◆生活習慣等の把握：従来「厚生省多目的コホート研究」班が用いている質問紙に加え、糖尿病の病歴や家族歴、肥満歴や運動状況に関する質問を加える。

分析スキーム：

本研究は2つのスキームに分けられる（主任研究者報告書参照）。

◎スキーム1（6コホート、対象予定者数21,100人）：1998、1999年度に、質問紙及びHbA1c（と血糖値）の測定により糖尿病有病率を把握する。5年後（平成2003、2004年

度)にも再度同様の調査を行い、これにより糖尿病発症率を把握する。これらを用い、コホート研究、断面研究により生活習慣等との関係も分析する。

◎スキーム2：スキーム1対象地域を含み全コホート（疾患登録と健診のシステムが変則的である葛飾・吹田を除く）において糖尿病実態調査を行う。スキーム1の対象以外の地域（対象約17,100人）では、2000年度にスキーム1対象地域と同様の調査（質問紙、HbA1cの付加）を行う。これにより約38,200人となる総対象数に対し、HbA1cおよびこれで定義された糖尿病をエクスポージャとして、虚血性心疾患、脳卒中、癌等の危険因子か否について、「厚生省多目的コホート研究」班の疾患登録システムから得られた罹患データを用いて、前向きコホート研究にて検討する。

本年度は、上記研究計画のスキーム1、2の双方の初年度調査として計画した1998年度調査予定地域（沖縄県宮古と高知県中央東の対象地域、および茨城県笠間の岩瀬町、コホート対象総受診予定者数約1万人）において、糖尿病実態調査を行った。

HbA1cの標準化：

糖尿病の判定にとって重要であるHbA1cの標準化（校正）は、日本糖尿病学会の標準検体JDS-001(HbA1c5.5%、10.5%で一組)を各地域の検査機関にて被験者検体と各測定回ごとに同時測定(カラム等に関して同一条件下での測定をいう)をすることを依頼し、行った。実際の標準化の手法としては、高、低の標準品を、健診検体測定と同一条件下でそれぞれ10回ずつ測定し、これらの平均値(上下2つの値を除く)を用いて線形補正を行った。

解析時の糖尿病の定義：

日本糖尿病学会の新診断基準に準拠し、HbA1c6.1%以上、空腹時血糖126mg/dl以

上、随時血糖200mg/dl以上、医師または検査により糖尿病と診断された、のいずれかを満たすものを糖尿病とした。HbA1cの値として標準化（校正）されたHbA1c値を用いた。

C. 研究結果

(1) 本年度は、上記研究計画のスキーム1、2の双方の初年度調査として計画した上記の1998年度調査予定地域において、糖尿病実態調査を予定通り終了し、質問紙を集計、データの受け渡された地域についての血糖値、HbA1cの解析に着手した。

(2) 各コホートにおける受診率には大きな差があったが、いずれの地域においても女性の受診率が高かった(表1～4)。

(3) 解析の進んだ宮古保健所内のコホート(城辺町、平良市；表5、6)では、健診を受診した50歳代男性の10.9%、女性の5.6%、60歳代男性の14.8%、女性の9.8%が糖尿病であった。また、未診断(医師または検査により糖尿病と診断された者でない者)の糖尿病が全糖尿病の約40%存在した。

(4) HbA1cの測定に関しては(表7)、ラテックス法の場合、同一の標準検体(HbA1c5.5%および10.5%)の10回の繰り返し測定における変動、および異なる測定日間の日差変動が、それぞれHPLC法の約2倍(表7の各校正日のCV値の平均から)、約4倍(表7の各校正日における平均値の標準偏差から)に及ぶ施設(ラテックス法2を用いた施設)もあり、標準化がより必要と考えられた。

D. 考察

結果(3)の糖尿病の未診断率は、1997年度の国民栄養調査と併せてはじめて行われた糖尿病実態調査の結果よりやや低かったが、ほぼ同程度の範囲内と考える。これが地域差によるものかどうかについては今後の検討が必要である。

結果(4)から、今回の調査ではHPLC法が、

ラテックス法に勝ると考えられた。

E. 結論

本年度は、研究計画に述べたスキーム1、2の初年度調査を予定通り終了し、発症率、合併症調査に関する基礎データが得られたと考える。今後、まず今年度調査を行った他の地域についての集計を行うとともに、次年度以降の調査を施行する。本年度の結果から、来年度以降のHbA1cの測定は、標準検体による校正を行いつつ、全て、より測定値の安定しているHPLC法によって行うこととした。

F. 研究発表

1)野田光彦、高橋義彦：軽症糖尿病の疫学—厚生省糖尿病実態調査からみて。In「軽症糖尿病ハンドブック」(河盛隆造、門脇 孝編)、中外医学社、東京、印刷中。

2)野田光彦、戸辺一之、門脇 孝、葛谷 健：確定診断へのdecision making。In「症例に学ぶ糖尿病 専門医のみる40ポイント」(河盛隆造、他編)、メジカルビュー社、東京、pp. 1-4, 1999.

3)野田光彦、高橋義彦：Common type 2糖尿病における生活習慣の役割。医学の歩み1999; 188: 405-409.

4)Hayakawa, T., Noda, M., Yasuda, K., Yorifuji, H., Sakura, H., Terauchi, Y., Hayashi, J., Hanahan, D., Kanazawa, Y., Yazaki, Y., and Kadowaki, T.: Abolishment of glucose-regulated insulin secretion by inhibition of mitochondrial transcription in a pancreatic b-cell line. J. Biol. Chem.1998; 273: 20300-20307.

5)野田光彦、門脇 孝：糖尿病の疫学。Vita 1998; 15: 26-30.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし

3. その他 なし

H. 研究協力者

東京大学医学部糖尿病・代謝内科
高橋義彦

表1. 岩瀬町対象者年齢構成

| 年齢 | 男 | | 女 | |
|-------|------|------|------|------|
| | 実数 | 比率 | 実数 | 比率 |
| 45-49 | 830 | 18.4 | 708 | 15.7 |
| 50-54 | 802 | 17.8 | 749 | 16.6 |
| 55-59 | 709 | 15.7 | 680 | 15.1 |
| 60-64 | 698 | 15.5 | 703 | 15.6 |
| 65-69 | 716 | 15.9 | 825 | 18.3 |
| 70-74 | 660 | 14.6 | 710 | 15.7 |
| 75 | 92 | 2.1 | 143 | 3 |
| 合計 | 4507 | 100 | 4518 | 100 |

| 年齢 | 男 | | | 女 | | |
|-------|------|----------|---------|------|----------|---------|
| | 実数 | 年齢性別構成比率 | 年齢性別受診率 | 実数 | 年齢性別構成比率 | 年齢性別受診率 |
| 45-49 | 98 | 9.3 | 11.8 | 173 | 9.6 | 24.4 |
| 50-54 | 108 | 10.3 | 13.5 | 233 | 12.9 | 31.1 |
| 55-59 | 121 | 11.5 | 17.1 | 246 | 13.6 | 36.2 |
| 60-64 | 208 | 19.8 | 29.8 | 362 | 20.0 | 51.5 |
| 65-69 | 266 | 25.3 | 37.2 | 452 | 25.0 | 54.8 |
| 70-74 | 232 | 22.0 | 35.2 | 313 | 17.3 | 44.1 |
| 75 | 20 | 1.9 | 21.7 | 31 | 1.7 | 21.7 |
| 合計 | 1053 | 100 | 23.4 | 1810 | 100 | 40.0 |

表2. 香我美町対象者年齢構成

| 年齢 | 男 | | 女 | |
|-------|------|------|------|------|
| | 実数 | 比率 | 実数 | 比率 |
| 45-49 | 178 | 14.3 | 190 | 14.1 |
| 50-54 | 248 | 19.9 | 224 | 16.6 |
| 55-59 | 179 | 14.4 | 199 | 14.7 |
| 60-64 | 185 | 14.9 | 203 | 15 |
| 65-69 | 203 | 16.3 | 226 | 16.7 |
| 70-74 | 208 | 16.7 | 267 | 19.7 |
| 75 | 43 | 3.5 | 43 | 3.2 |
| 合計 | 1244 | 100 | 1352 | 100 |

| 年齢 | 男 | | | 女 | | |
|-------|-----|----------|---------|-----|----------|---------|
| | 実数 | 年齢性別構成比率 | 年齢性別受診率 | 実数 | 年齢性別構成比率 | 年齢性別受診率 |
| 45-49 | 15 | 7.0 | 8.4 | 30 | 7.8 | 15.8 |
| 50-54 | 20 | 9.4 | 8.1 | 50 | 13.0 | 22.3 |
| 55-59 | 17 | 8.0 | 9.5 | 48 | 12.5 | 24.1 |
| 60-64 | 42 | 19.7 | 22.7 | 73 | 19.0 | 36.0 |
| 65-69 | 49 | 23.0 | 24.1 | 88 | 22.9 | 38.9 |
| 70-74 | 63 | 29.6 | 30.3 | 89 | 23.1 | 33.3 |
| 75 | 7 | 3.3 | 16.3 | 7 | 1.8 | 16.3 |
| 合計 | 213 | 100 | 17.1 | 385 | 100 | 28.5 |

表3. 城辺町対象者年齢構成

| 年齢 | 男 | | 女 | |
|-------|------|------|------|------|
| | 実数 | 比率 | 実数 | 比率 |
| 45-49 | 266 | 16.1 | 189 | 12.1 |
| 50-54 | 199 | 12 | 119 | 7.6 |
| 55-59 | 191 | 11.5 | 182 | 11.6 |
| 60-64 | 262 | 15.8 | 284 | 18.2 |
| 65-69 | 385 | 23.3 | 390 | 25 |
| 70-74 | 312 | 18.9 | 336 | 21.5 |
| 75 | 40 | 2.4 | 63 | 4 |
| 合計 | 1655 | 100 | 1563 | 100 |

| 年齢 | 男 | | | 女 | | |
|-------|-----|----------|---------|-----|----------|---------|
| | 実数 | 年齢性別構成比率 | 年齢性別受診率 | 実数 | 年齢性別構成比率 | 年齢性別受診率 |
| 45-49 | 59 | 7.5 | 22.2 | 68 | 7.0 | 36.0 |
| 50-54 | 59 | 7.5 | 29.6 | 48 | 47.9 | 40.3 |
| 55-59 | 83 | 10.5 | 43.5 | 111 | 11.8 | 62.6 |
| 60-64 | 170 | 21.5 | 64.9 | 214 | 22.1 | 75.4 |
| 65-69 | 230 | 29.1 | 59.7 | 287 | 29.6 | 73.6 |
| 70-74 | 178 | 22.5 | 57.1 | 221 | 22.8 | 65.8 |
| 75 | 12 | 1.5 | 30.0 | 18 | 1.9 | 28.6 |
| 合計 | 791 | 100 | 47.8 | 970 | 100 | 62.1 |

表4. 平良市対象者年齢構成

| 年齢 | 男 | | 女 | |
|-------|------|------|------|------|
| | 実数 | 比率 | 実数 | 比率 |
| 45-49 | 1086 | 20 | 1071 | 19.6 |
| 50-54 | 868 | 16 | 829 | 15.2 |
| 55-59 | 914 | 16.8 | 830 | 15.2 |
| 60-64 | 891 | 16.4 | 864 | 15.8 |
| 65-69 | 860 | 15.8 | 885 | 16.2 |
| 70-74 | 707 | 13 | 838 | 15.3 |
| 75 | 100 | 2 | 148 | 2.7 |
| 合計 | 5426 | 100 | 5465 | 100 |

| 年齢 | 男 | | | 女 | | |
|-------|------|----------|---------|------|----------|---------|
| | 実数 | 年齢性別構成比率 | 年齢性別受診率 | 実数 | 年齢性別構成比率 | 年齢性別受診率 |
| 45-49 | 66 | 6.4 | 6.1 | 138 | 8.3 | 12.9 |
| 50-54 | 42 | 4.0 | 4.8 | 163 | 9.8 | 19.7 |
| 55-59 | 90 | 8.7 | 9.8 | 215 | 12.9 | 25.9 |
| 60-64 | 231 | 22.3 | 25.9 | 348 | 20.9 | 40.3 |
| 65-69 | 291 | 28.0 | 33.8 | 408 | 24.5 | 46.1 |
| 70-74 | 290 | 27.9 | 41.0 | 356 | 21.4 | 42.5 |
| 75 | 28 | 2.7 | 28.0 | 39 | 2.3 | 26.4 |
| 合計 | 1038 | 100 | 19.1 | 1667 | 100 | 30.5 |

表5. 城辺町糖尿病年齢構成

a. 血糖値（空腹時および食後）+HbA1cでスクリーニング かつ糖尿病と検査または医師の診断でいわれている人を含む

| 年齢 | 男 | | | 女 | | |
|-------|-----|------|--------|-----|------|--------|
| | 糖尿病 | 非糖尿病 | 糖尿病有病率 | 糖尿病 | 非糖尿病 | 糖尿病有病率 |
| 45-49 | 6 | 53 | 10.2 | 0 | 68 | 0.0 |
| 50-54 | 8 | 51 | 13.6 | 1 | 47 | 2.1 |
| 55-59 | 12 | 71 | 14.5 | 6 | 108 | 5.3 |
| 60-64 | 23 | 147 | 13.5 | 13 | 201 | 6.1 |
| 65-69 | 36 | 194 | 15.7 | 36 | 251 | 12.5 |
| 70-74 | 20 | 158 | 11.2 | 29 | 192 | 13.1 |
| 75 | 2 | 10 | 16.7 | 1 | 17 | 5.6 |
| 合計 | 107 | 684 | | 86 | 884 | |

b. 糖尿病との診断を受けていない人で血糖値（空腹時および食後）+HbA1cで糖尿病と診断可能な人

| 年齢 | 男 | | | 女 | | |
|-------|--------|------|-------------------|--------|------|-------------------|
| | 未診断糖尿病 | 非糖尿病 | 自己申告糖尿病を除いた受診者中割合 | 未診断糖尿病 | 非糖尿病 | 自己申告糖尿病を除いた受診者中割合 |
| 45-49 | 3 | 53 | 5.4 | 0 | 68 | 0.0 |
| 50-54 | 4 | 51 | 7.3 | 1 | 47 | 2.1 |
| 55-59 | 5 | 71 | 6.6 | 2 | 108 | 1.8 |
| 60-64 | 11 | 147 | 7.0 | 3 | 201 | 1.5 |
| 65-69 | 16 | 194 | 7.6 | 15 | 251 | 5.6 |
| 70-74 | 14 | 158 | 8.1 | 11 | 192 | 5.4 |
| 75 | 1 | 10 | 9.1 | 1 | 17 | 5.6 |
| 合計 | 54 | 684 | | 33 | 884 | |

表6. 平良市糖尿病年齢構成

a. 血糖値 (空腹時および食後) +HbA1c でスクリーニングかつ糖尿病と検査または医師の診断でいわれている人を含む

| 年齢 | 男 | | | 女 | | |
|-------|-----|------|--------|-----|------|--------|
| | 糖尿病 | 非糖尿病 | 糖尿病有病率 | 糖尿病 | 非糖尿病 | 糖尿病有病率 |
| 45-49 | 5 | 61 | 7.6 | 1 | 137 | 0.7 |
| 50-54 | 3 | 39 | 7.1 | 13 | 150 | 8.0 |
| 55-59 | 7 | 83 | 7.8 | 12 | 203 | 5.6 |
| 60-64 | 37 | 194 | 16.0 | 26 | 322 | 7.5 |
| 65-69 | 40 | 251 | 13.7 | 48 | 360 | 11.8 |
| 70-74 | 33 | 257 | 11.4 | 29 | 327 | 8.1 |
| 75 | 8 | 20 | 28.6 | 2 | 37 | 5.1 |
| 合計 | 133 | 905 | | 131 | 1536 | |

b. 糖尿病との診断を受けていない人で血糖値 (空腹時および食後) +HbA1c で糖尿病と診断可能な人

| 年齢 | 男 | | | 女 | | |
|-------|--------|------|-------------------|--------|------|-------------------|
| | 未診断糖尿病 | 非糖尿病 | 自己申告糖尿病を除いた受診者中割合 | 未診断糖尿病 | 非糖尿病 | 自己申告糖尿病を除いた受診者中割合 |
| 45-49 | 3 | 61 | 4.7 | 0 | 137 | 0.0 |
| 50-54 | 1 | 39 | 2.5 | 4 | 150 | 2.6 |
| 55-59 | 2 | 83 | 2.4 | 4 | 203 | 1.9 |
| 60-64 | 17 | 194 | 8.1 | 8 | 322 | 2.4 |
| 65-69 | 14 | 251 | 5.3 | 21 | 360 | 5.5 |
| 70-74 | 10 | 257 | 3.7 | 13 | 327 | 3.8 |
| 75 | 3 | 20 | 13.0 | 0 | 37 | 0.0 |
| 合計 | 50 | 905 | | 50 | 1536 | |

表7. HbA1c測定法の比較

| 方法 | 標準検体の値 | n(校正の回数(クール数)) | 測定値の全体平均(10 x nクール) | 各校正日における平均値の標準偏差 | 各校正日のCV値(%)の平均 |
|---------|--------|----------------|---------------------|------------------|----------------|
| HPLC法 | 5.5% | 8 | 5.50 | 0.033 | 1.184 |
| | 10.5% | 8 | 10.56 | 0.053 | 0.686 |
| ラテックス法1 | 5.5% | 6 | 5.52 | 0.028 | 1.198 |
| | 10.5% | 6 | 10.56 | 0.156 | 0.810 |
| ラテックス法2 | 5.5% | 17 | 5.84 | 0.118 | 2.418 |
| | 10.5% | 17 | 11.04 | 0.276 | 1.502 |

nは10回の測定を何クール行ったかを示す。

測定値の全体平均とは、標準検体のn x 10回の測定全体における平均値。

各校正日における平均値の標準偏差とは、測定値の各クールの平均値について標準偏差をとったもの。

各校正日のCV値(%)の平均とは、測定値の各クールのCV(%)について平均をとったもの。

ただし、ここでCV(%)とは、[各クールごとの標準偏差/5.5(または10.5)] x 100としている。

分担研究報告書

厚生省多目的コホート班との協同による
糖尿病実態及び発症要因の研究

「厚生省多目的コホート研究」班データとの包括的分析

分担研究者 祖父江 友 孝

(国立がんセンター研究所がん情報研究部)

厚生科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)

分担研究報告書

厚生省コホート研究班との共同による糖尿病実態および発症要因の研究
「厚生省多目的コホート研究」班データとの包括的分析

分担研究者 祖父江友孝 国立がんセンター研究所がん情報研究部室長

研究要旨

糖尿病発症要因を検討するコホート研究として 15,000 人、がん、循環器疾患罹患の危険因子としての糖尿病の意義を検討するコホート研究として 40,000 人を設定すると、糖尿病発症、脳卒中については検討可能だが、心筋梗塞については十分ではなかった。厚生省多目的コホート研究の中間調査アンケートとして、大阪府吹田保健所、国立循環器病センターを除く 5 保健所において、1999 年 2 月末までに 50,016 人からアンケート票を回収した(回収率 80.7%)。中間調査採血として、現在までに 12,854 人より血液検体を収集し凍結保存した。1993 年から 1999 年 2 月末までのコホートⅡ地域におけるがん登録数は 1,610 件であった。対応する年のがん死亡数(原死因のみカウント)は 875 人であり、I/D 比は 1.84 となった。一方、がん罹患期待数は 1,450 例であり、O/E は 1.11 となった。

A. 研究目的

「厚生省多目的コホート研究」班にて収集する生活習慣データおよび遺伝的素因データと、本研究班にて収集する糖尿病発症データを結合することにより、糖尿病発症要因を検討する(スキーム1)。また、これらと「厚生省多目的コホート研究」班にて収集するがん、循環器疾患罹患データとを結合することにより、がん、循環器疾患罹患の危険因子としての糖尿病の意義を検討する(スキーム2)。

B. 研究方法

上記目的を達成するために必要なサンプルサイズを設定し、「厚生省多目的コホート研究」班にて既に収集した情報、収集する予定の情報を考慮して、研究計画を立案した。

本年度は、厚生省多目的コホート研究地

域のうち、1998 年から 1999 年にかけて中間調査を実施しているコホートⅡ地域(茨城県笠間保健所、新潟県柏崎保健所、高知県中央東保健所、長崎県上五島保健所、沖縄県宮古保健所、大阪府吹田保健所、国立循環器病センター)において、中間調査アンケート(自記式質問票)を配布回収し、データ入力・整理作業を行った。また、老人保健法による基本健診などの機会を利用して中間調査採血(ヘパリン 10cc 採血を血漿と buffy coat に分離後-80℃凍結保存)を実施した。

また、スキーム2の endpoint であるがん罹患について、評価可能なデータが収集されているかどうかを、コホートⅡ地域について検討した。コホートⅡ対象者 79,022 人の 1993 年 1 月 1 日(観察開始時)における年齢分布、男女年齢各歳別将来生命表(厚生省人口問題研究所、平成

4年9月推計)、がん罹患率将来推計値(津熊ら、1993年)を用い、観察期間中の対象者の加齢および死亡による減少を考慮して、がん罹患期待数を計算し、観察数と比較した。

C. 研究結果

観察期間を5年とし、糖尿病の5年累積発症率を5%とした場合、存在割合10%、相対危険1.5の危険因子を、両側検定、 α エラー0.05、 β エラー0.2のもとで統計的有意とするために必要なサンプルサイズは、13,933人と計算された。また、脳卒中および心筋梗塞の5年累積発症率を、2%および0.3%とした場合、糖尿病存在割合10%として、相対危険1.5の危険因子を、両側検定、 α エラー0.05、 β エラー0.2のもとで統計的有意とするために必要なサンプルサイズは、それぞれ、35,936人および243,741人と計算された。一方、厚生省多目的コホート研究対象者約14万人の中で、ベースライン健診受診者は約48,000人であった。本研究の対象者は、厚生省多目的コホート研究対象者のうちの健診受診者とし、スキーム1として15,000人、スキーム2として40,000人と設定した。糖尿病発症要因を検討するための研究としては、15,000人の対象者を確保すれば検討可能だが、脳卒中、心筋梗塞については、さらに多数の対象者が必要であり、40,000の対象者を確保しても、脳卒中は検討可能だが、心筋梗塞については十分ではないと考えられた。

厚生省多目的コホート研究の中間調査アンケートとして、大阪府吹田保健所、国立循環器病センターを除く5保健所におい

て、1999年2月末までに50,016人からアンケート票を回収した。5保健所におけるベースライン時の対象者数61,978人を分母とした場合、回収率は80.7%となった(ベースライン調査アンケート回収率82.7%)。また、中間調査採血として、現在までに12,854人より血液検体を収集し凍結保存した(ベースライン調査採血数24,438人)。現在、健診受診者名簿を整理した上で、ベースライン調査アンケートおよび中間調査アンケートとの照合を行い、双方のデータを利用した解析を行う準備を進めている。

1993年から1999年2月末までのコホートII地域におけるがん登録数は1,610件であった。対応する年のがん死亡数(原死因のみカウント)は875人であり、I/D比は1.84となった。一方、がん罹患期待数は1,450例であり、O/Eは1.11となった。

D. 考察

糖尿病発症には、生活習慣と遺伝的素因の双方が関連していると考えられる。糖尿病発症要因を検討する方法としては、多数の健常人を長期間追跡するコホート研究が適切と考えられるが、費用と時間がかかることから、わが国では糖尿病を対象としては行われてこなかった。今回、すでに進行中であるがん・循環器疾患のためのコホート研究に上乗せする形で、糖尿病コホート研究を開始できたことは、研究資源を有効に活用するよい例といえる。反面、地域住民および調査関係者にとっては、これまでに以上に多くの負担を強いられることになる点には十分留意すべきである。

今回のサンプルサイズでは、糖尿病(スキーム1)、脳卒中(スキーム2)の検討は可能だが、心筋梗塞(スキーム2)の検討は十分ではないと考えられた。しかし、心筋梗塞についても、相対危険を5.0と設定すれば、38,327人で有意になることから、糖尿病がこの程度の大きさの影響を持つ場合には検討可能となる。一方、スキーム1においては、5年後の健診受診率が大幅に低下した場合、現状のサンプルサイズでは不足する恐れもある。

コホートII地域において実施中である中間調査の中のアンケートについては80%を上回る回収率が得られており、ベースライン調査と同様、ほぼ順調に進行している。しかし、採血については、ベースライン調査の実績をかなり下回ると予想される。

がん登録の精度の指標であるI/D比は1.84となった。保健所別にみると、1.38~3.03とばらつきがあった。コホート対象者の年齢が、観察開始時40~69歳と高齢者を含まない集団であることから、I/D比は2.0程度が適切と考えられる。一方、がん罹患期待数は1,450例と計算され、O/Eは1.11となった。保健所別にみると、0.62~2.74とばらつきがあり、I/D比が低い保健所は、O/Eも低かった。精度の低い地域については重点的に精度向上対策を講じる必要がある。

E. 結論

スキーム1として15,000人、スキーム2として40,000人を対象者数と設定すると、糖尿病発症(スキーム1)および脳卒中(スキーム2)については検討可能であるが、心筋梗塞(スキーム2)については十

分ではないと考えられた。厚生省多目的コホート研究中間調査について、コホートII地域においては、アンケートは順調に進行しているが、採血はやや低調であった。コホートII地域のがん登録の精度はやや低く、一部の地域で精度向上対策を講じる必要があった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kawahara, M., Sobue, T. et al. Second primary tumours in more than 2-year disease-free survivors of small-cell lung cancer in Japan: the role of smoking cessation. *Br. J. Cancer*, 78: 409-412, 1998.

2) Ye, W., Sobue, T., et al. Mortality and cancer incidence in Misasa, Japan, a spa area with elevated radon levels. *Jpn. J. Cancer Res.*, 89:789-796, 1998.

3) Watanabe, S., Sobue, T., et al. Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60g kinako, backed soybean powder. *J. Nutr.*, 128:1710-1715, 1998.

4) Kinjo, Y., Sobue, T., et al. Mortality risk of oesophageal cancer associated with hot tea, alcohol, tobacco and diet in Japan. *J. Epidemiol.*, 8:235-243, 1998.

5) 祖父江友孝. 禁煙と肺がん. *癌の臨床*, 44: 3-6, 1998.

6) 祖父江友孝. 禁煙による健康改善. *臨床科学*, 34: 180-185, 1998.

7) 祖父江友孝. 日本の肺癌一疫学一. *肺癌の*

臨床, 1: 149-158, 1998.

8) 祖父江友孝. 疫学—罹患数の推移と予測.

カレントセラピー, 16:10-15, 1998.

9) 祖父江友孝. 肺がん. 日本疫学会編: 疫学
ハンドブック, 南江堂, p38-42, 1998.

10) 祖父江友孝. がん. 渡辺昌, 松崎松平, 小
西正光編: 健康と増進・, 病気の基礎と臨
床, リファインメント, p100-106, 1998.

11) 祖父江友孝. 肺癌の疫学. 福岡正博, 西
條長宏編: 肺癌, 南江堂, p175-179, 1998.

12) 祖父江友孝. 悪性新生物の予防. 多田羅
浩三編: 新しい地域保健サービス, ぎょうせい,
p129-163, 1998.

13) Sobue, T., et al. Trends of lung
cancer incidence by histologic type: A
population-based study in Osaka,
Japan. Jpn. J. Cancer Res., 90: 6-15,
1999.

14) 祖父江友孝. 肺がん集団検診の有効性を
めぐって. 内科, 83: 207-211, 1999.

15) Sobue, T., et al. Lung cancer
incidence rates by histologic type in
high- and low-risk areas: A population-
based study in Osaka, Okinawa, and
Saku Nagano, Japan. J. Epidemiol., in
press.

16) Sasaki, F., Sobue, T., et al. Cancer
mortality of thorotrast- exposed
patients in Japan. Int. J. Clin. Oncol., in
press.

2. 学会発表

1) Sobue, T., Sasaki, S., Baba, S., Konishi,
M., Watanabe, S., Ogata, J. and Tsugane,
S. Japan Public Health Center-based
Prospective Study on Cancer and
Cardiovascular Diseases (JPHC Study).

The 1st Japan-Korea Joint Seminar,
Tokyo, 1998 Jan.

2) Sobue, T. A case-control study for
evaluating lung cancer screening in
Japan. International Conference on
Prevention and Early Diagnosis of Lung
Cancer. Varese, Italy, 1998 Dec.

3) Sobue, T., Ye, W., Lee, V.S., Tanooka,
H., Mifune, M., Suyama, A., Koga, T.,
Morishima, H. and Kondo, S. Mortality
and cancer incidence in Misasa, Japan,
a spa are with elevated radon levels.
International Workshop on Health
Effects of Thorotrast, Radium, Radon
and other Alpha-Emitters, Tokyo, 1999
Jan.

4) 祖父江友孝. 肺がん高率地域(大阪府・沖
縄県)と低率地域(長野県佐久地域)における組
織型別肺がん罹患率の比較. 第57回日本癌
学会総会, 横浜, 1998年10月.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

分担研究報告書

厚生省多目的コホート班との協同による
糖尿病実態及び発症要因の研究

分担研究者 大 橋 靖 雄

(東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻)