

表1 平成8年における背景因子

	男性		女性	
	LI群	HI群	LI群	HI群
人数	2281	1991	1544	1959
年齢	49.6±8.1	49.4±6.7	54.2±9.1	49.2±6.3
BMI	22.5±2.8	22.7±2.7	22.0±2.8	22.0±2.8
SBP (mmHg)	122±11.2	122±11.5	120±12.0	119±11.9
DBP (mmHg)	72±7.9	72±7.8	72±8.4	68±7.8
喫煙習慣	58.9%	48.8%	4.5%	3.9%
	* (1343/2281)	(972/1991)	(69/1544)	(76/1959)
飲酒習慣	61.2%	53.8%	12.4%	9.3%
	(1397/2281)	(1071/1991)	(192/1544)	(183/1959)
運動習慣**	32.5%	41.4%	32.1%	35.9%
	(638/1965)	(818/1976)	(177/552)	(696/1941)

† 連続値は平均±標準偏差で表示。

* 週3回以上の飲酒習慣を有する。

** 仕事以外の運動習慣を有する。

表2 平成8年の血圧を共分散分析で比較

		収縮期血圧 [†]		拡張期血圧 [†]	
		値	P value	値	P value
男性	LI群	122.3±0.23	<0.05	72.5±0.16	<0.001
	HI群	121.5±0.25		71.4±0.17	
女性	LI群	118.9±0.30	<0.01	71.5±0.20	<0.001
	HI群	120.0±0.27		68.7±0.18	

† 年齢、BMI、喫煙を調整し、平均±標準誤差にて表示。

表3 平成12年度における血圧の比較

		収縮期血圧 [†]	P value	拡張期血圧 ^{††}	P value
男性	LI群	124.2±0.25	<0.05	73.4±0.16	<0.01
	HI群	123.5±0.26		72.7±0.17	
女性	LI群	121.9±0.34	not significant.	71.9±0.21	<0.001
	HI群	121.3±0.30		68.9±0.18	

† 平成8年度の収縮期血圧、年齢、BMI、喫煙を調整し、平均±標準誤差にて表示。

†† 平成8年度の拡張期血圧、年齢、BMI、喫煙を調整し、平均±標準誤差にて表示。

表4 平成8年と12年にかけての血圧の変化

		Δ収縮期血圧 [†]	P value	Δ拡張期血圧 ^{††}	P value
男性	LI群	2.3±0.25	<0.05	1.2±0.15	not significant
	HI群	1.6±0.26		1.0±0.16	
女性	LI群	2.4±0.34	not significant	0.8±0.21	<0.001
	HI群	1.7±0.30		-0.2±0.18	

* Δ収縮期血圧=(平成12年の収縮期血圧)-(平成8年の収縮期血圧)

** Δ拡張期血圧=(平成12年の拡張期血圧)-(平成8年の拡張期血圧)

† 平成8年度の収縮期血圧、年齢、BMI、喫煙を調整し、平均±標準誤差にて表示。

†† 平成8年度の拡張期血圧、年齢、BMI、喫煙を調整し、平均±標準誤差にて表示。

表5 ロジスティック回帰分析の結果

		収縮期高血圧の頻度	オッズ比 [*] (95%信頼区間)
男性	LI群	11.7% (266/2281)	reference
	HI群	9.1% (182/1991)	0.80 (0.65-0.99)
女性	LI群	13.7% (211/1544)	reference
	HI群	7.1% (139/1959)	0.69 (0.53-0.89)

* 平成8年の拡張期血圧、年齢、BMI、喫煙で補正。

		拡張期高血圧の頻度	オッズ比 ^{**} (95%信頼区間)
男性	LI群	4.7% (106/2281)	reference
	HI群	9.1% (182/1991)	0.78 (0.56-1.09)
女性	LI群	5.4% (84/1544)	reference
	HI群	1.4% (27/1959)	0.40 (0.25-0.65)

** 平成8年の拡張期血圧、年齢、BMI、喫煙で補正。

大規模地域・職域健診データに基づくがん予防とがん対策への活用と評価

— 果物摂取状況とインスリン抵抗性に関する横断的検討 —

分担研究者 小嶋 雅代 名古屋市立大学大学院医学研究科 助手

研究要旨

某銀行の職域健診を受診した男性 92 人、女性 84 人を対象に果物摂取頻度とインスリン抵抗性指標との関連を検討した。まず、果物摂取頻度により HI 群と LI 群に男女別に群別した。共分散分析にて年齢、BMI、カロリー摂取量を補正して両群で比較を行ったところ、女性においては HI 群でインスリン抵抗性指標が低値であり、 P 値も 0.05 であった。一方、男性では両群に有意差はなかった。インスリン抵抗性指標 1.6 以上をインスリン抵抗性ありと定義し、ロジスティック回帰分析で果物摂取頻度とインスリン抵抗性との関連を検討したところ、男性では、HI 群のインスリン抵抗性ありに対するオッズ比が 0.54、一方女性の HI 群では 0.56 と低値であった。以上の結果より、果物摂取頻度の多さは、インスリン抵抗性の低さと関連していることが示唆された。

A. 研究目的

近年、果物摂取により糖代謝状態が改善されることが欧米より報告されている。糖代謝状態はインスリン抵抗性に強く影響されることが知られ、果物摂取がインスリン抵抗性を改善した可能性が推察される。また、インスリン抵抗性は高血圧悪化の一因となる。したがって、さきに報告した果物摂取頻度が高いことと血圧低値との関連は、果物摂取によるインスリン抵抗性の改善を介している可能性も考えられる。本研究においては、その可能性を検討するため、職域集団を対象として、果物摂取頻度がインスリン抵抗性指標をはじめとする糖代謝指標に及ぼす影響について横断的に調査した。

B. 研究方法

対象と方法

平成 13 年 8 月 6 日から 9 日に長野市内の某銀行において実施された職域健診の受診者を対象とした。なお、同期間において健診を受診したのは、某銀行内で事務作業に従事している者が主体であった。健診時に朝食を摂取せず、降

圧剤の服薬がなく、また、糖尿病、高脂血症、腎臓病、肝臓病、がん、甲状腺疾患の既往のない健診受診者に対し、研究内容と目的を説明し、そのうち同意を得た男性 92 人、女性 84 人を調査の対象とした。これらの対象者には、健診時に 47 項目の食習慣質問票による調査を行なった。なお、従来の 12 項目簡易食生活調査票および生活習慣調査票を用いた調査も同時に実施している。

47 項目の食習慣調査においては、各食品の摂取頻度について、「ほとんど食べない」、「月に 1~3 回食べる」、「週に 1~2 回食べる」、「週に 3~4 回食べる」、「週に 5~6 回食べる」、「毎日食べる」の 6 段階で摂取頻度を質問している。食習慣調査については健診受診前に配布し、自記式に回答を記入し、記入漏れがある場合、調査員が対象者に直接質問することにより回答を得ている。

さらに、健診時に EDTA 試験管にて、採血を行ない、空腹時血糖値(FPG)、グリコアルブミン値、ヘモグロビン A1c 値、空腹時インスリン値(FPI)の測定を SRL に依頼して実施した。

FPG、FPI を用いて、homeostasis model assessment (以下 HOMA)法によりインスリン抵抗性指数を(FPI)×(FPG) / 405 の式より算出し (24)、それが 1.6 以上の場合をインスリン抵抗性ありと判定した (25)。さらに、自動血圧計による血圧測定、身長、体重を測定し、その結果より BMI を算出した。

統計解析

12項目の簡易食事調査票の結果より、対象者を男女別に果物を週3回以上摂取する群 (HI群) と2回以下の群 (LI群) の2群に分け、各種糖代謝指標を年齢、BMI、カロリー摂取量を共分散分析で補正した後に比較を行なった。

また、HOMA-IR1.6 以上をインスリン抵抗性ありと定義し、それと果物摂取頻度との関連を多重ロジスティック回帰分析で解析した。この場合、BMI、カロリー摂取量、運動習慣の有無、喫煙習慣の有無を補正し、週に2回以下しか果物を摂取しない群を reference とした。P<0.05 を統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

データ解析にあたっては、個人情報漏洩しないように十分な配慮をした。

C. 結果

男女各群における対象者の背景因子を表1に示す。男性においては、HI群がLI群に比べて喫煙習慣、飲酒習慣を有する者の割合が低いことを認めた。運動習慣の有無については、両群間で大きな差を認めなかった。一方、女性においては、HI群において飲酒習慣を有する者の割合が低かった。喫煙習慣については、HI群で喫煙する者を1名のみ認めた。運動習慣を有する者の割合は、HI群でやや低かった。

男女別に両群間の糖代謝指標を共分散分析で比較した結果を表2に示す。男性においては、HI群がLI群に比べて、空腹時血糖値が有意に低値であった。インスリン抵抗性指標については、HI群のほうが低値であったが、有意差はなかった。グリコアルブミン、ヘモグロビンA1c

については有意差はなかったが、HI群で高値の傾向を認めた。一方、女性については、空腹時血糖値は有意差はなかったが、空腹時インスリン値、インスリン抵抗性指標はともにHI群で低値であり、P値も0.05と低い値であった。

表3に、果物摂取頻度とインスリン抵抗性の有無との関連をロジスティック回帰分析で解析した結果を示す。なお、男性では、年齢、BMI、カロリー摂取量、運動習慣、喫煙習慣について調整した。一方、女性では、喫煙習慣を有する者が一人のみであったため、喫煙習慣以外の要因について調整した。解析の結果、男性においては、HI群においてインスリン抵抗性を有する者の割合は36%に対し、LI群では45%と高率であった。また、HI群のインスリン抵抗性に対するオッズ比は0.54であった。なお、95%信頼区間は、0.19から1.49であり、統計学的に有意差はなかった。一方、女性においても、HI群においてインスリン抵抗性を有する者の割合は17%に対し、LI群では29%と高率であった。HI群のインスリン抵抗性に対するオッズ比は0.56で、95%信頼区間は0.16から1.97であった。

D. 考察

今回の報告は、果物摂取量がインスリン抵抗性に及ぼす影響について、職域集団を対象として横断的に検討したものである。多重ロジスティック回帰分析の結果、果物摂取頻度が週3回以上の群がインスリン抵抗性を有することに対するオッズ比が男性では0.54、女性では0.56と低値であり、果物摂取頻度の増加とともにインスリン抵抗性を有する危険が低下する傾向を認めた。また、共分散分析の結果、女性ではHI群のインスリン抵抗性指標がLI群に比べて低値であり、P値も0.05と低値であった。一方、男性においても、HI群はLI群に比べてインスリン抵抗性指標は低値であった。以上の結果より、男女とも果物の摂取頻度が高いことがインスリン抵抗性の低下と関連することを示唆され

た。

今回検討した集団は、長野県の某銀行に勤務する主として事務系の職員である。これらの対象者は、社会・経済的状況が比較的良好であり、勤務内容に伴う身体活動もほぼ均一であるという特徴を有していると考えられる。果物をよく摂取する習慣は他の生活習慣との関連が強いことが考えられるため、今回の解析に際しては、基本的な生活習慣である喫煙、飲酒習慣、さらに47項目の食物摂取頻度調査票から得られたカロリー摂取量を補正している。以上のことより、果物摂取と関連する他の生活習慣が交絡因子として解析結果に影響を与えた可能性は少ないと思われる。したがって、今回の結果から、果物摂取頻度の高さとインスリン抵抗性の低下との間になんらかの生物学的な機序が存在することが示唆された。

現在までのところ、果物摂取とインスリン抵抗性をはじめとする糖代謝指標との関連について検討した報告は少ない。45歳から74歳までの地域住民約6,000人を対象に果物摂取頻度とヘモグロビンA1cとの関連を横断的に検討したEPIC-Norfolk studyの報告では、野菜、果物摂取頻度の増加に伴いヘモグロビンA1cの値が低下することを報告している。これは果物摂取がインスリン抵抗性を低下させるという本報告を支持するものである。

インスリン抵抗性を低下させる食事由来の因子として、ビタミンCなどの抗酸化物質の可能性が報告されている。果物中にはビタミンCが多く含まれており、それがインスリン抵抗性を減弱させた可能性が考えられる。しかしながら、EPIC-Norfolk studyでは、ビタミンC摂取量あるいはビタミンC血中濃度を補正して解析を行った後も、地域住民におけるヘモグロビンA1c低値と果物摂取量増加との関係が見られたことを報告している。したがって、果物中に含まれるビタミンC以外の成分がインスリン抵抗性減弱と関連している可能性も考えられる。この点については、今後、さらなる研究が必要と

考えられる。

今回の検討では、有意差はみられなかったがヘモグロビンA1c、グリコアルブミンなど長期の血糖値を反映する指標が果物を週3回以上摂取する群において高い値をとる傾向が見られた。果物は、野菜に比べて熱量が高いため、摂取エネルギー増加に伴う血糖の上昇作用が影響した可能性が考えられる。一方、EPIC-Norfolk studyでは果物をよく摂取する者では長期の血糖の指標であるヘモグロビンA1cが低値であり、今回の研究結果と相反するものであった。

果物摂取頻度とヘモグロビンA1cとの関連について、今回の結果がEPIC-Norfolk studyのものとは一致しなかった第一の理由として、両者における集団の特性の違いが考えられる。今回検討したのは、社会経済的状況が比較的高いと考えられる銀行員を対象とした。また、それらの背景因子のうち、男性全体における喫煙習慣は42.4%であり、日本人全体の喫煙率に比べて低率であった。さらに、20分以上の運動が週3回以上あると回答した者が男女とも30%以上であった。国民栄養調査の結果では、30分以上の運動を、週2回以上実施し、1年以上持続している人は、男女とも約25%前後である。質問の様式が異なるため単純に比較はできないが、今回の対象者においては運動習慣を有する者の頻度も比較的高いことが考えられる。したがって、本研究の対象となった職域集団においては、対象者がほぼ均一に比較的良好なライフスタイルを有していたため、地域住民を対象としたEPIC-Norfolk studyの結果と異なった可能性がある。第二の可能性として、人種差の問題が考えられる。ヘモグロビンA1cなどの糖代謝指標は、インスリン抵抗性とインスリン分泌能の2つに影響をうけると考えられる。このうち、欧米人では、日本人に比べて、インスリン抵抗性の悪化が糖代謝異常の要因として強く働くことが報告されている。そのような糖代謝における人種差が、今回の結果に繋がった可能性も考えられる。

本研究の問題点として、以下の点があげられる。第一に、対象者数が少なく、解析において統計学的検出力が不足していた可能性があり、より多くの対象者数にて検討する必要性が考えられる。第二の問題点として、運動習慣についての詳細な情報が欠けている点である。運動習慣は、糖代謝状態に大きな影響を与えることが知られている。今回の検討では、1日20分以上の運動習慣が週3回以上の有無の回答で補正を行なったが、それで十分な補正がなされなかった可能性があり、それが交絡因子として作用した可能性が否定できない。ただ、今回、対象となったのは銀行員であり、職場における身体活動量については大きな個人間の差異はないと考えられる。

以上を総括すると、今回の結果は、果物摂取がインスリン抵抗性の低下と関連している可能性を示唆される。インスリン抵抗性の悪化は高血圧の要因のひとつと考えられる。したがって、先に報告した研究で示唆された果物と血圧低下との関連は、カリウム以外に果物によるインスリン抵抗性低下作用が関与していた可能性も示唆される。果物はカロリーが高いため、摂取勧奨により、糖尿病の危険を高める可能性も否定できないが、今回の結果は、果物勧奨が必ずしも、糖代謝状態を悪化させるものでないことが示された。

E. 結論

某銀行の職域健診を受診した男性 92 人、女性 84 人を対象に果物摂取頻度とインスリン抵抗性指標との関連を検討した。まず、果物摂取頻度により多量摂取群(HI 群)と少量摂取群(LI 群)に男女別に分け、共分散分析にて年齢、BMI、カロリー摂取量を補正して両群で比較を行った。女性においては HI 群でインスリン抵抗性指標が低値であった。一方、男性では両群に有意差はなかった。インスリン抵抗性指標 1.6 以上をインスリン抵抗性ありと定義し、ロジスティック回帰分析で果物摂取頻度とインスリン抵抗性

との関連を検討したところ、男性では、HI 群のインスリン抵抗性ありに対するオッズ比が 0.54、一方、女性の HI 群では 0.56 と低値であった。以上の結果より、果物摂取頻度の多さは、インスリン抵抗性の低さと関連していることが示唆された。

E. 健康危険情報

該当なし。

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし。

表1 対象者の背景因子

	男性		女性	
	LI群	HI群	LI群	HI群
人数	42	50	24	60
年齢	42.1±9.0	46.1±10.2	37.5±9.4	41.8±8.5
BMI	23.8±2.8	23.8±2.7	21.0±2.6	20.5±2.2
SBP(mmHg)	124±14.8	119±14.6	112±11.2	112±13.8
DBP (mmHg)	72±8.6	72±9.9	64±7.2	63±9.4
FBS(mg/dl)	83±10.9	79±8.5	78±8.2	78±8.4
HbA1c(%)	4.8±0.3	4.9±0.4	4.8±0.3	4.7±0.3
喫煙習慣	50% (21/42)	36% (18/30)	0% (0/24)	2% (1/60)
飲酒習慣*	81% (34/42)	62% (31/50)	25% (6/24)	18% (11/60)
運動習慣**	29% (12/42)	28% (14/50)	33% (8/24)	30% (18/60)

† 連続値は、平均±標準偏差で表示。

* 週3回以上の飲酒習慣を有する。

** 20分以上の運動が週3回以上ある。

表2 共分散分析の結果

性別	FBS	FPI	グリコアルブミン	HbA1c	HOMA-IR
男性					
LI群	83.6(1.53)	8.21(0.58)	13.8(0.18)	4.79(0.06)	1.71(0.14)
HI群	79.1(1.36)	7.57(0.53)	14.2(0.16)	4.85(0.05)	1.49(0.12)
P value	<0.05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
女性					
LI群	79.0(1.76)	8.12(0.88)	14.7(0.23)	4.77 (0.06)	1.59(0.18)
HI群	78.0(1.08)	6.04(0.54)	14.9(0.14)	4.73 (0.04)	1.17 (0.11)
P value	n.s.	0.05	n.s.	n.s.	0.05

† 共変量として年齢、BMI、喫煙、カロリー摂取量を調整した平均(標準誤差)

* n.s.: not significant

表3 ロジスティック回帰分析の結果

		インスリン抵抗性(+)の頻度	オッズ比(95%信頼区間)
男性	LI群	45% (19/42)	reference
	HI群	36% (18/50)	0.54 (0.19-1.49)
女性	LI群	29% (7/24)	reference
	HI群	17% (10/60)	0.56 (0.16-1.97)

† 男性では年齢、BMI、カロリー摂取量、運動習慣、喫煙習慣について補正。
女性では年齢、BMI、カロリー摂取量、運動習慣について補正。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Tokudome, S., Tokudome, Y., and Moore, M.A.	Dietary iodine sources other than fish.	Eur. J. Clin. Nutr.	56	467-468	2002
Tokunaga, S., White, I.R., Frost, C., Tanaka, K., Kono, S., Tokudome, S., Akamatsu, T., Moriyama, T., and Zakouji, H.	Green tea consumption and serum lipids and lipoproteins in a population of healthy workers in Japan.	Ann. Epidemiol.	12	157-165	2002
Tokudome, Y., Imaeda, N., Nagaya, T., Ikeda, M., Fujiwara, N., Sato, J., Kuriki, K., Kikuchi, S., Maki, S., and Tokudome, S.	Daily, weekly, seasonal, within- and between-individual variation in nutrient intake according to four season consecutive 7 day weighed diet records in Japanese female dietitians.	J. Epidemiol.	12	85-92	2002
Futakuchi, M., Cheng, J.L., Hirose, M., Kimoto, N., Cho, Y.-M., Iwate, T., Kasai, M., Tokudome, S., and Shirai, T.	Inhibition of conjugated fatty acids derived from safflower or perilla oil of induction and development of mammary tumors in rats induced by 2-amino-1- methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyrimidine (PhIP).	Cancer Lett.	178	131-139	2002
Tokudome, S., Imaeda, N., Tokudome, Y., Kuriki, K., Cheng, J.L., Fujii, T., Goto, C., Nagaya, T., Ichikawa, H., and Okuyama, H.	Correspondence re: Terry et al., No association between fat and fatty acids intake and risk of colorectal cancer.	Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.	11	217-218	2002
Imaeda, N., Fujiwara, N., Tokudome, Y., Ikeda, M., Kuriki, K., Nagaya, T., Sato, J., Goto, C., Maki, S., and Tokudome, S.	Reproducibility of a semi-quantitative food frequency questionnaire in Japanese female dietitians.	J. Epidemiol.	12	45-53	2002
Tokudome, S., Kuriki, K., and Moore, M.A.	Seaweed and cancer prevention.	Jpn. J. Cancer Res.	92	1008- 1009	2001
Kitagawa, I., Kitagawa, Y., Nagaya, T., and Tokudome, S.	Interplay of physical activity and vitamin D receptor gene polymorphism on bone mineral density.	J. Epidemiol.	11	229-232	2001
Tokudome, S., Imaeda, N., Tokudome, Y., Fujiwara, N., Nagaya, T., Sato, J., Kuriki, K., Ikeda, M., and Maki, S.	Relative validity of a semi-quantitative food frequency questionnaire versus 28 day weighed diet records in Japanese female dietitians.	Eur. J. Clin. Nutr.	55	735-742	2001

Huang, X.-E., Hamajima, N., Saito, T., Matsuo, K., Mizutani, M., Iwata, H., Iwase, T., Miura, S., Mizuno, T., Tokudome, S., and Tajima, K.	Possible association of $\beta 2$ - and $\beta 3$ -adrenergic receptor gene polymorphisms with susceptibility to breast cancer.	Breast Cancer Res.	3	264-269	2001
Fukuharu, M., Sato, J., Ohsawa, I., Oshida, Y., Kuriki, K., Shibata, K., Tamagawa, T., Nagaya, T., Fujiwara, N., Tokudome, S., and Sato, Y.	Effects of lifestyle factors on ultrasonographically determined bone health in Japanese women.	Public Health	115	146-151	2001
Hirose, K., Tajima, K., Hamajima, N., Takezaki, T., Inoue, M., Kuroishi, T., Miura, S., and Tokudome, S.	Association of family history and other risk factors with breast cancer risk among Japanese premenopausal and postmenopausal women.	Cancer Causes Control	12	349-358	2001

IV. 研究成果の刊行物・別刷

20010160

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので P.28 の「研究成果の刊行に関する一覧」をご参照ください。