

平成15年度厚生労働科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業研究報告書

厚生労働省多目的コホート班との共同による
糖尿病実態及び発症要因の研究

(H15-効果(生活)-006)

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 虎の門病院内分泌代謝科

井 上 真奈美 国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部

大 橋 靖 雄 東京大学大学院医学系研究科生物統計学科

上 島 弘 嗣 滋賀医科大学福祉保健医学講座

佐 藤 真 一 大阪府立健康科学センター健康開発部

総括研究報告書

厚生労働省多目的コホート班との共同による 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)

厚生労働省多目的コホート班との共同による 糖尿病実態及び発症要因の研究

(H15-効果(生活)-006)

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 教授

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（厚生労働省多目的コホート）における調査に、HbA_{1c}、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し、とくに、リスクファクターに対する検討を加えることを主眼とする。

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、生活習慣病の首座に位置する疾患である。

本研究では第一に、糖尿病の実態、とくに発症率、有病率を明らかにし、また、コホート調査に基づいて生活習慣等との関係から分析する。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（厚生労働省多目的コホート）での調査に糖尿病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も目的とする。

以上より、エンドポイントと曝露要因としての両面から、我が国における糖尿病の現状について明らかにする。

B. 研究方法

糖尿病調査

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、糖尿病の実態調査を加える。

対象：

本班が直接対象とするのは、同コホートの

対象者のうちの健診受診者である。

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（糖尿病質問票）及びHbA1cの測定により，糖尿病を有する者を把握する。
- ◆生活習慣等の把握：従来「厚生労働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曝露要因として，「厚生労働省多目的コホート研究」班のデータも用いて解析する。研究は同班と本研究班との共同研究として行う。

分析スキーム：

本研究は2つのスキームに分けられる。

- ◆スキーム1：当初予定の5コホート（対象予定者数21,100人；実際受診書数11,138人）に岩手県二戸，長野県佐久を新たに計画に加えた（これら7コホートの実際受診者数は計19,020人であった）：1998-2000年度に，質問紙（糖尿病質問票）及びHbA1cと血糖値の測定により糖尿病有病率を把握した。5年後（平成2003-2005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対象地域を含む全コホート（疾患登録と健診のシステムが変

則的である吹田を除く）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（秋田県横手，沖縄県石川）では，2000年度に（葛飾では2000-03年度の50歳健診時に）スキーム1対象地域と同様の調査（質問紙，HbA1cの測定）を行う。これにより約25,000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曝露要因として，虚血性心疾患，脳卒中，癌等の危険因子か否について，「厚生労働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。

...(1)...前向きコホート研究

◆発症率（スキーム1）：1998-2000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，曝露要因としてのHbA1c値の，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）。◆1998-2000年度調査の生活習慣，家族歴，肥満度，健診データ，HbA1c値等と，最終調査年の新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」班によるベース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。

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、2001年度から日本糖尿病学会の標準検体JDS-002(2000年度までのJDS-001の後継で互換性がある)を検査機関にて各測定回ごとに被験者検体と同時測定(カラム等に関して同一条件下で測定)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、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。

厚生労働省多目的コホートデータの解析

厚生労働省多目的コホート班のベースラインデータ、5年後、10年後調査のデータを用い、前向きコホート解析、横断解析による解析を行うことも当班の重要な役目である。これについては、分担研究者野田光彦虎の門病院内分泌代謝科部長の研究報告書を参照されたい。

C. 研究結果

糖尿病調査

本年度(平成15年度)は、計画に従い、東

京都葛飾保健所管内の対象地域における“節目健診(50歳時における健診)”にあわせて、糖尿病実態調査を予定どおり終了した(153人)。さらに、沖縄県宮古(4,272人)、高知県中央東(1,530人)、茨城県水戸保健所(岩瀬町)(3,016人)における5年後調査(2回目調査)を予定どおり終了し、各々の地域で括弧内の人数に対し調査を実施しえた。

厚生労働省多目的コホートデータの解析

平成2年に行われた厚生労働省コホートのベースライン調査のアンケートと健診データを用い、空腹時高血糖(空腹時血糖値 \geq 110mg/dl)と生活習慣等との関係について、空腹時の健診データを有する者を対象に、空腹時採血が多かった東京都葛飾保健所管内の対象地域のコホート対象者において分析した。その結果、男性であること、年齢、BMI(body mass index)、糖尿病の家族歴は多重ロジスティック解析により空腹時高血糖と有意に相関した。

このほか、アルコール摂取が空腹時高血糖と有意に相関した。一方、コーヒー摂取(杯数、カフェイン換算)、総カフェイン摂取量は空腹時高血糖と有意な負の相関を示した(緑茶、紅茶、ウーロン茶は相関を示さなかった)。

このことは昨年度報告したが、今年度はさらに、男女別に、コーヒーや紅茶に砂糖を入れる習慣の有無と喫煙習慣を加えた解析を行い、砂糖についての習慣、現在の喫煙習慣の要因を加えても、男性においてコーヒー摂取は空腹時高血糖と有意に負に相関することを確認した(砂糖に関する習慣、喫煙はいずれも有意な結果を示さなかった)。同じ解析に

より、女性では有意な結果が得られなかったが、これは解析対象者の人数および空腹時高血糖を示す者の割合が少なかったためと思われる。

運動質問票のバリデーション

厚生労働省多目的コホート研究における運動についての調査項目（ベースライン、5年後、10年後調査、糖尿病質問票）の妥当性の検討を本年度から開始した。現在までに集計した成績から、仕事による立位時間、歩行時間が運動加速度計による単位体重当たりのエネルギー消費と有意に相関するなどの興味深い知見を得ている。

D. 考察

厚労省多目的コホート調査の解析により、健診時空腹時高血糖の横断解析では、以下の結果を得た。

1. 男性であること、年齢、BMI、糖尿病の家族歴は、健診時空腹時高血糖（ $\geq 110\text{mg/dl}$ ）と有意に相関した。
2. アルコール摂取は健診時空腹時高血糖と有意に相関した。
3. コーヒー摂取、カフェイン摂取は健診時空腹時高血糖（ $\geq 110\text{mg/dl}$ ）と有意に相関した。緑茶、紅茶、ウーロン茶の摂取量やこれらからのカフェイン摂取とは相関しなかった。

また、同じく自己申告糖尿病の前向きコホート解析では以下の結果を得た。

1. 10年間の中年一般住民における糖尿病の発症率は男性5.4%、女性3.0%であった。
2. 多変量解析の結果、年齢、BMI、糖尿病の

家族歴、高血圧、過去の喫煙および現在20本以上の喫煙は男女とも糖尿病発症のリスクを有意に上昇させていた。男性では一日のエタノール摂取量が22g以上の者では、糖尿病発症のリスクが有意に上昇した。

3. 禁煙により糖尿病発症のリスクは有意に減少した。

E. 結論および今後の計画

得られたデータは、前向きコホート研究による発症率調査および糖尿病の曝露要因としての役割の検討の際、基礎データとして活用される。

また、生活習慣や有病率について、断面研究・後ろ向きコホート研究によっても、さらに詳細な検討を行う予定である。

今後の計画

1. 2回目の糖尿病調査（2003-5年度）を遂行し、検査データから把握された糖尿病の確実な新規発症を対象に、その発症と生活習慣等との関係を分析する。
2. 厚生労働省多目的コホート班のベースライン調査、5年後、10年後調査のデータを用いた自己申告による糖尿病発症因子に関する解析をさらに進め、食物摂取（食物繊維・脂肪組成など）や運動と糖尿病発症との関係をより明確にする。
3. 運動に関する質問票の、エネルギーカウンターを用いた validation に関する解析をより詳細に行う。
4. 虚血性心疾患や脳血管疾患など各種疾患の発症を追跡調査し、糖尿病罹病との関係を明らかにする。

F. 研究発表

次ページ, 次々ページ参照

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

五十川陽洋

脇 嘉代

藤井仁美

付記

昨年12月より、交付申請時の分担研究者万波俊文の異動により、小久保喜弘が新たに分担研究者となったことに伴い、今回はこれに関する分担研究報告書は割愛した。

F. 研究発表（論文発表・学会発表一覧）

論文発表

英文原著

- 1) Y Takahashi, M Noda, S Tsugane, T Kuzuya, C Ito, T Kadowaki:
Prevalence of diabetes estimated by plasma glucose criteria combined with standardized measurement of hemoglobin A1c among health checkup patients on Miyako Island, Japan.
Diabetes Care **23**: 1092-1096, 2000.
- 2) Y Takahashi, M Noda, S Tsugane, S Kimura, Y Akanuma, T Kuzuya, Y Ohashi, T Kadowaki:
Importance of standardization of hemoglobin A1c in the analysis of factors that predict hemoglobin A1c levels in non-diabetic residents of three distinct areas of Japan. *Diabetes Res Clin Pract* **53**: 91-97, 2001.
- 3) Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S:
Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus.
Lancet **361**: 703-704, 2003. (別添)
- 4) Waki K, Noda M, Sasaki S, Matsumura Y, Takahashi Y, Isogawa A, Ohashi Y, Kadowaki T, Tsugane S, for the JPHC Study Group: Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in JPHC Study Cohort I.
Diabetic Med **21**: 2004, in press.

和文総説

- 1) 野田光彦, 高橋義彦: Common Type 2 糖尿病発症における生活習慣の役割. 医学のあゆみ **188**: 405-409, 1999.
- 2) 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**: 103-110, 1999.
- 3) 野田光彦, 高橋義彦, 門脇 孝: 2型糖尿病の成因と発症抑制. 「糖尿病学2000」(小坂樹徳 編) 診断と治療社, 東京, 70-81, 2000.
- 4) 野田光彦, 五十川陽洋: コーヒー摂取と2型糖尿病発症. 医学のあゆみ **207**: 268-269, 2003.
- 5) 野田光彦: コーヒーの影響は? 肥満と糖尿病 **2(N0. 6)**: 88-89, 2003.

学会発表

- 1) 厚生省多目的コホート班との共同研究による糖尿病実態及び発症要因の研究(厚生省健康科学総合研究事業)第1報:98年度調査の概要
野田光彦, 高橋義彦, 祖父江友孝, 津金昌一郎, 門脇 孝
第42回日本糖尿病学会年次学術集会 1999.5.13-15 東京
- 2) 厚生省多目的コホートにおける糖尿病調査—沖縄県宮古地域におけるパイロットスタディ
高橋義彦, 野田光彦, 祖父江友孝, 津金昌一郎, 門脇 孝
第14回日本糖尿病合併症学会学会 1999.10.28-30 大津
- 3) 国内3地域の住民健診における標準化HbA1cと年齢・BMIとの関連—厚生省多目的コホートにおける糖尿病研究(第3報)
高橋義彦, 野田光彦, 祖父江友孝, 津金昌一郎, 門脇 孝
第43回日本糖尿病学会年次学術集会 2000.5.25-27 名古屋
- 4) 厚生省多目的コホート班との共同による糖尿病実態及び発症要因の研究:98-99年度ベースライン調査
野田光彦, 門脇 孝, 高橋義彦, 津金昌一郎
第98回日本内科学会講演会 2001.4.12-14 横浜
- 5) 厚生省多目的コホート班との共同による糖尿病実態及び発症要因の研究:1998-2000年度ベースライン調査
野田光彦, 高橋義彦, 津金昌一郎, 木村 哲, 門脇 孝
第44回日本糖尿病学会年次学術集会 2001.4.16-18 京都
- 6) 中年都市生活者における糖代謝異常と生活習慣との関わりに関する研究—厚生省多目的コホートにおける東京都葛飾区での検討
五十川陽洋, 高橋義彦, 野田光彦, 津金昌一郎, 木村哲, 門脇孝
第44回日本糖尿病学会年次学術集会 2001.4.16-18 京都
- 7) 糖尿病既知・未知による生活習慣の変容—厚生省多目的コホートにおける東京都葛飾区の中年都市生活者での検討
脇 嘉代, 野田光彦, 高橋義彦, 津金昌一郎, 木村 哲, 門脇 孝
第44回日本糖尿病学会年次学術集会 2001.4.16-18 京都
- 8) 日本人糖尿病患者のHbA1c値~厚生労働省多目的コホート2万9千人の調査結果から
五十川陽洋, 野田光彦, 高橋義彦, 津金昌一郎, 門脇 孝
第45回日本糖尿病学会年次学術集会 2002.5.17-19 東京
- 9) 自己申告による糖尿病—10年間の推移とその妥当性 厚生労働省多目的コホートの調査結果から
脇 嘉代, 野田光彦, 佐々木 敏, 津金昌一郎, 木村 哲, 門脇 孝
第45回日本糖尿病学会年次学術集会 2002.5.17-19 東京

Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus

Sir—Rob van Dam and Edith Feskens report an inverse association between coffee intake and diabetes.¹ We have seen similar results among Japanese health check-up examinees (1916 men and 2704 women, 40 or 50 years old), residing in an urban area of our country, who are part of the Japan Public Health Center-based prospective study on cancer and cardiovascular diseases (JPHC) cohort.^{2,3}

Our cross-sectional analysis revealed that coffee intake (frequency per week or number of cups per day on a food frequency questionnaire) was inversely associated with the prevalence of fasting hyperglycaemia (fasting plasma glucose ≥ 6.1 mmol/L) after adjustment for sex, body-mass index, family history of diabetes, and age, as shown in the table. We also converted number of cups into caffeine intake and got a similar result (table). This inverse association remained unchanged even after introducing a variable for sugar use and stratifying the participants into two groups—ie, those who use and do not use sugar in coffee (data not shown).

There were no significant correlations between prevalence of fasting hyperglycaemia and intake of three other major beverages in Japan: green tea (Japanese tea), ordinary tea (black tea), and oolong tea (a Chinese tea) in terms of either frequency or amounts of caffeine ingested (table). Finally, we saw a weaker positive correlation between fasting hyperglycaemia and total amount of caffeine intake (the sum of intake from all four beverages) than between fasting hyperglycaemia and coffee alone (table).

Since coffee was the only one of the four beverages analysed that was significantly associated with the prevalence of fasting hyperglycaemia, we suggest two possible interpretations. One is that coffee itself, not caffeine, has a beneficial effect in prevention of hyperglycaemia, and that the weak association between the prevalence of fasting hyperglycaemia and total caffeine intake was incidental, since more than half of the total caffeine ingested by the participants as a whole was from coffee. The other interpretation is that even though caffeine itself exerted the effect,

our method had less power to detect the effect of the caffeine contained in the other three beverages.

In summary, coffee consumption has a preventive effect against diabetes not only among white Europeans, but also among Japanese individuals. Because caffeine is known to increase lipolysis⁴ and to enhance insulin secretion,⁵ a further assessment of the benefit of caffeine (or coffee) in preventing diabetes in a prospective study would be interesting.

We are very grateful to Satoshi Sasaki for helpful discussions, and also thank the staff of the Katsushika Health Center.

Akihiro Isogawa, *Mitsuhiko Noda, Yoshihiko Takahashi, Takashi Kadowaki, Shoichiro Tsugane

Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan (AI, TK); *Institute for Diabetes Care and Research, Asahi Life Foundation, 1-6-1 Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0005, Japan (MN); Department of Internal Medicine, Tokyo Hospital of the Printing Bureau, Ministry of Finance, Tokyo, Japan (YT); and Epidemiology and Biostatistics Division, National Cancer Center Research Institute East, Chiba, Japan (ST) (e-mail: noda-3im@io.ocn.ne.jp)

- 1 van Dam RM, Feskens EJM. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002; **360**: 1477–78.
- 2 Tsugane S, Sobue T. Baseline survey of JPHC study-design and participation rate. Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases. *J Epidemiol* 2001; **11**: S24–29.
- 3 Tsugane S, Fahey MT, Sasaki S, Baba S. Alcohol consumption and all-cause and cancer mortality among middle-aged Japanese men: seven-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Am J Epidemiol* 1999; **150**: 1201–07.
- 4 Spriet LL, McLean DA, Dick DJ, Hultman E, Caderblad G, Graham TE. Caffeine ingestion and muscle metabolism during prolonged exercise in humans. *Am J Physiol* 1992; **262**: E891–98.
- 5 Shi CL. Effects of caffeine and acetylcholine on glucose-stimulated insulin release from islet transplants in mice. *Cell Transplant* 1997; **6**: 33–37.

	Odds ratio (95% CI)	p
Coffee intake (yes/no*)	0.614 (0.472–0.804)	<0.001
Caffeine from coffee (100 mg/day increase)	0.910 (0.857–0.962)	0.001
Green tea intake (yes/no*)	0.827 (0.592–1.179)	0.277
Caffeine from green tea (100 mg/day increase)	1.003 (0.908–1.106)	0.946
Tea intake (yes/no*)	0.949 (0.726–1.251)	0.705
Caffeine from tea (100 mg/day increase)	0.967 (0.672–1.301)	0.839
Oolong tea intake (yes/no*)	1.064 (0.833–1.362)	0.621
Caffeine from oolong tea (100 mg/day increase)	1.078 (0.938–1.228)	0.269
Total caffeine intake (100 mg/day increase)	0.939 (0.894–0.986)	0.012

*"No" means less than once a week.

Risk of having prevalent fasting hyperglycaemia according to caffeine intake and source

The Lancet is a weekly subscription journal. For further information on how to subscribe please contact our Subscription Department
Tel: +44 (0) 20 7611 4102 Fax: +44 (0) 20 7611 4479
North America Tel: +1 (800) 462 6198 Fax: +1 (212) 633 3974

分担研究報告書

厚生労働省多目的コホート班との共同による
糖尿病実態及び発症要因の研究

分担研究者 野 田 光 彦

(虎の門病院内分泌代謝科)

厚生労働省多目的コホート班との共同による 糖尿病実態及び発症要因の研究

（H 1 5 - 効果（生活） - 0 0 6）

分担研究者 野田光彦 虎の門病院内分泌代謝科 部長

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「厚生労働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。本年度は、計画に従い、東京都葛飾保健所管内の対象地域における“節目健診（50歳時における健診）”にあわせて、糖尿病実態調査を予定どおり終了した。さらに、沖縄県宮古、高知県中央東、茨城県水戸保健所（岩瀬町）における5年後調査（2回目調査）を予定どおり終了した。

また、平成2年に行われた厚生労働省コホートのベースライン調査のアンケートと健診データを用い、空腹時高血糖（空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dl）と生活習慣等との関係について、東京都葛飾保健所管内の対象地域のコホート対象者において追加分析を行うとともに、平成2年、7年、12年にそれぞれ行われた厚生労働省コホートのベースライン調査、5年後調査、10年後調査のアンケートの結果を用い、自己申告による10年間の糖尿病の発症に対する危険因子を前向きコホート研究のスキームによって分析した。

さらに、運動質問票のバリデーション：厚生労働省多目的コホート研究における運動についての調査項目（ベースライン、5年後、10年後調査、糖尿病質問票）の妥当性の検討を本年度から開始した。

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る。第二に、既存の大規模コホート（厚生労働省多目的コホート）での調査に糖尿病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曝露要因としての関与を知る。

B. 研究方法

従来、厚生労働省がん研究助成金「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「厚生労働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、糖尿病の実態調査を加える。

対象：

本班が直接対象とするのは、同コホートの対象者のうちの健診受診者である。

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（糖尿病質問票）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「厚生労働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：（図1および主任研究者報告書参照）

本研究は2つのスキームに分けられる。

◆スキーム1：当初予定の5コホート（対象予定者数21,100人；実際受診書数11,138人）に岩手県二戸、長野県佐久を新たに計画に加えた（これら7コホートの実際受診者数は計19,020人であった）：

1998-2000年度に、質問紙（糖尿病質問票）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2003-2005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対象地域を含む全コホート（疾患登録と健診のシステムが変則的である吹田を除く）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（秋田県横手、沖縄県石川）では、2000年度に（葛飾では2000-03年度の50歳健診時に）スキーム1対象地域と同様の調査（質問紙、HbA1cの測定）を行う。これにより約25,000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曝露要因として、虚血性心疾患、脳卒中、癌等の危険因子か否について、「厚生労働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、計画に従い、東京都葛飾保健所管内の対象地域における“節目健診（50歳時における健診）”にあわせて、糖尿病実態調査を予定どおり終了した。さらに、沖縄県宮古、高知県中央東、茨城県水戸保健所（岩瀬町）における5年後調査（2回目調査）を予定どおり終了した。

糖尿病質問票：

糖尿病質問票の内容は、1）糖尿病の家族歴に関する質問 2）糖尿病に関する検査歴 3）糖尿病診断年齢 4）治療法に関する質問 5）

糖尿病合併症に関する質問 6) 既往最大体重及び最大肥満年齢に関する質問 7) 運動量に関する質問からなる。

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(校正)は、2001年度から日本糖尿病学会の標準検体JDS-002(2000年度までのJDS-001の後継で互換性がある)を検査機関にて各測定回ごとに被験者検体と同時測定(カラム等に関して同一条件下で測定)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、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。空腹時採血とは絶食8時間以上をさし、午前中の採血とする。絶食時間の基準は、アメリカ糖尿病学会の空腹時血糖の定義を用いた。

健診データの取り扱い：

糖尿病に関する質問票と、健診データとはコホート対象者名簿上のIDでデータをリンクした。健診データのうちこれまでの解析で使用しているのは1)身長2)体重3)収縮期血圧4)拡張期血圧5)血糖(静脈血漿)6)

HbA1c 7)尿蛋白(定性) 8)GOT 9)GPT 10)γGTP 11)クレアチニン12)総コレステロール13)HDLコレステロール14)中性脂肪15)血色素量である。これらについてはすべて数値のレンジチェックを行い、データの誤りがないかを調べた後使用した。身体計測の施行不可能例、採血不能例については欠測値扱いとした。また、最終飲食時間と採血時間から、絶食時間を推定し、8時間以上の絶食を持って空腹時として取り扱った。

C. 研究結果

本年度は、計画に従い、東京都葛飾保健所管内の対象地域における“節目健診(50歳時における健診)”にあわせて、糖尿病実態調査を予定どおり終了した。さらに、沖縄県宮古、高知県中央東、茨城県水戸保健所(岩瀬町)における5年後調査(2回目調査)を予定どおり終了した。

また、本年度に行った主な解析結果を次ページ以降(「**研究結果のまとめ**」)に示した。

D. 考察

厚労省多目的コホート調査の解析により、健診时空腹時高血糖の横断解析では、以下の結果を得た。

1. 男性であること、年齢、BMI、糖尿病の家族歴は、健診时空腹時高血糖($\geq 110\text{mg/dl}$)と有意に相関した。
2. アルコール摂取は健診时空腹時高血糖と有意に相関した。
3. コーヒー摂取、カフェイン摂取は健診时空腹時高血糖($\geq 110\text{mg/dl}$)と有意に相関した。緑茶、紅茶、ウーロン茶の摂取量やこれらからのカフェイン摂取とは相関しなかつ

た。

また、同じく自己申告糖尿病の前向きコホート解析では以下の結果を得た。

1. 10年間の中年一般住民における糖尿病の発症率は男性5.4%、女性3.0%であった。
2. 多変量解析の結果、年齢、BMI、糖尿病の家族歴、高血圧、過去の喫煙および現在20本以上の喫煙は男女とも糖尿病発症のリスクを有意に上昇させていた。男性では一日のエタノール摂取量が22g以上の者では、糖尿病発症のリスクが有意に上昇した。
3. 禁煙により糖尿病発症のリスクは有意に減少した。

E. 今後の計画

1. 2回目の糖尿病調査（2003-5年度）を遂行し、検査データから把握された糖尿病の確実な新規発症を対象に、その発症と生活習慣等との関係を分析する。
2. 厚生労働省多目的コホート班のベースライン調査、5年後、10年後調査のデータを用いた自己申告による糖尿病発症因子に関する解析をさらに進め、食物摂取（食物繊維・脂肪組成など）や運動と糖尿病発症との関係をより明確にする。
3. 運動に関する質問票の、エネルギーカウンターを用いた validation に関する解析をより詳細に行う。
4. 虚血性心疾患や脳血管疾患など各種疾患の発症を追跡調査し、糖尿病罹病との関係を明らかにする。

得られたデータは、前向きコホート研究による発症率調査および糖尿病の曝露要因とし

ての役割の検討の際、基礎データとして活用される。

また、生活習慣や有病率について、断面研究・後ろ向きコホート研究によっても、さらに詳細な検討を行う予定である。

F. 研究発表（→主任研究者報告書参照）

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

五十川陽洋

脇 嘉代

藤井仁美

研究結果のまとめ

1) 平成 10-13 年度に約 2 万 5 千人の厚生労働省コホート対象健診受診者に対し糖尿病実態調査を行った。これについては昨年度、一昨年度の発表会において詳細に報告した通りである。本年度（平成 15 年度）はさらに、計画に従い、東京都葛飾保健所管内の対象地域における“節目健診（50 歳時における健診）”にあわせて、糖尿病実態調査を予定どおり終了した（153 人）。さらに、沖縄県宮古（4,272 人）、高知県中央東（1,530 人）、茨城県水戸保健所（岩瀬町）（3,016 人）における 5 年後調査（2 回目調査）を予定どおり終了し、各々の地域で括弧内の人数に対し調査を実施しえた。

2) 平成 2 年に行われた厚生労働省コホートのベースライン調査のアンケートと健診データを用い、空腹時高血糖（空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dl）と生活習慣等との関係について、空腹時の健診データを有する者を対象に、空腹時採血が多かった東京都葛飾保健所管内の対象地域のコホート対象者において分析した。その結果、男性であること、年齢、BMI（body mass index）、糖尿病の家族歴は多重ロジスティック解析により空腹時高血糖と有意に相関した。

このほか、アルコール摂取が空腹時高血糖と有意に相関した。一方、コーヒー摂取（杯数、カフェイン換算）、総カフェイン摂取量は空腹時高血糖と有意な負の相関を示した（緑茶、紅茶、ウーロン茶は相関を示さなかった）（主任研究者 総括研究報告書 英文原著 3)）。

このことは昨年度報告したが、今年度はさらに、男女別に、コーヒーや紅茶に砂糖を入れる習慣の有無と喫煙習慣を加えた解析を行い、砂糖についての習慣、現在の喫煙習慣の要因を加えても、男性においてコーヒー摂取は空腹時高血糖と有意に負に相関することを確認した（砂糖に関する習慣、喫煙はいずれも有意な結果を示さなかった）。同じ解析により、女性では有意な結果が得られなかったが、これは解析対象者の人数および空腹時高血糖を示す者の割合が少なかったためと思われる。

3) 平成 2 年、7 年、12 年にそれぞれ行われた厚生労働省コホートのベースライン調査、5 年後調査、10 年後調査のアンケートの結果を用い、自己申告による 10 年間の糖尿病の発症（ベースラインにおいて糖尿病がなく、5 年後調査 and/or 10 年後調査において糖尿病を申告した者を 10 年間の糖尿病発症と定義した）に対する危険因子を前向きコホート研究のスキームによって分析した。対象は秋田県横手、岩手県二戸、長野県佐久、沖縄県石川の各保健所管内の対象地域のコホート対象者 28,893 人（男性 12,913 人、女性 15,980 人；平成 4 年 12 月 31 日現在で 40 歳以上 60 歳

未満の者)である。

その結果、すでに確立された糖尿病の危険因子である、年齢、BMI、糖尿病の家族歴は、多重ロジスティック解析により男女とも糖尿病の発症と有意に相関した。喫煙(過去の喫煙と現在 20 本以上の喫煙)も男女いずれにおいても糖尿病発症のリスクを有意に上げていた。男性では、一日のエタノール摂取が 23g 以上の者において、糖尿病発症のリスクが有意に上昇していた(主任研究者 総括研究報告書 英文原著 4)。

詳細な検討により、生涯喫煙量と糖尿病発症リスクとの間には用量・反応関係が認められ、さらに、禁煙により糖尿病発症リスクが有意に減少することが示された。

この解析では自己申告により糖尿病を定義したが、この定義による 10 年間の糖尿病発症率は男性 5.4%、女性 3.0%であった。我々はこの方法により糖尿病の実際の prevalence の約 55%を把握できることをすでに別に確認しており(主任研究者 総括研究報告書 英文原著 1))、したがって、実際の糖尿病の発症率はこの約 2 倍程度と推定される(主任研究者 総括研究報告書 英文原著 4)。

4) 運動質問票のバリデーション:厚生労働省多目的コホート研究における運動についての調査項目(ベースライン、5年後、10年後調査、糖尿病質問票)の妥当性の検討を本年度から開始した。調査・解析は、

- 1) 過去に行ったものと同じの調査票による調査を 2 度にわたって実施し、再現性について検討する
- 2) 調査票から計算したエネルギー消費量を「24時間行動記録」および「運動加速度計(ライフコーダー)」で算出したエネルギー消費量と比較し、妥当性を検討する

というものである。対象地域として長野県佐久(30人)、東京都葛飾(30人)、新潟県柏崎(24人)、沖縄県宮古(38人)を選択し、各々の地域で括弧内の人数によって第 1 回調査を終了した。佐久、宮古地域では 2 回目調査を本年度中に予定している(他の地域では来年度に予定)。

その結果、現在までに集計した成績から、仕事による立位時間、歩行時間が運動加速度計による単位体重当たりのエネルギー消費と有意に相関するなどの興味深い知見を得ている。

研究成果の意義及び今後の発展性

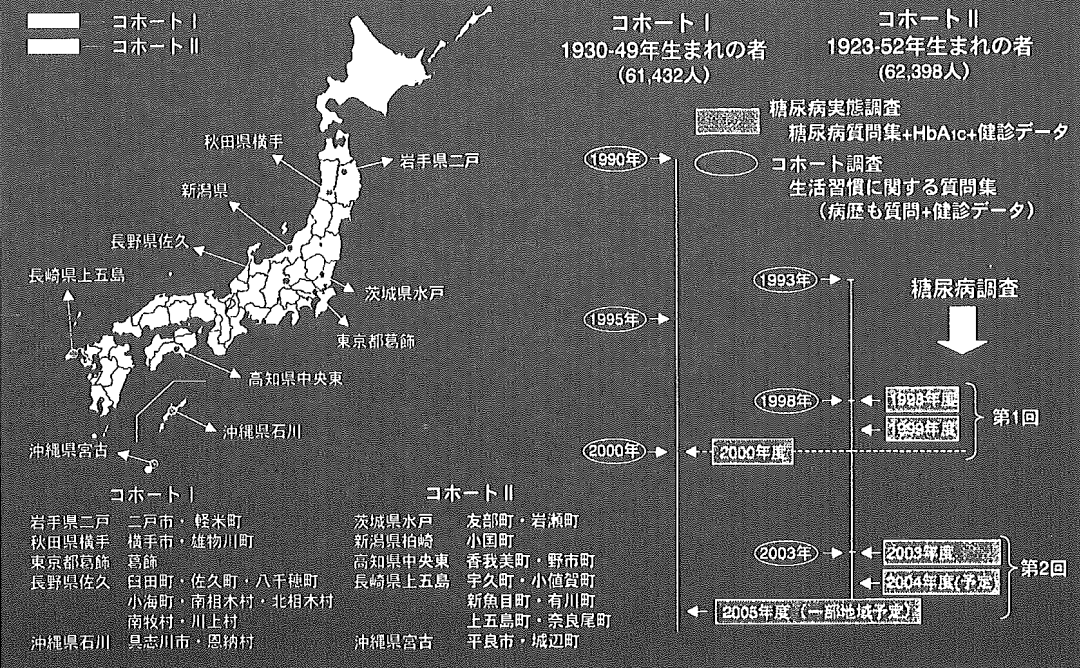
- 1) 平成 15-17 年度に大部分の地域で再度調査を行うことを予定しており、平成 10-12 年度の調査とあわせ、この 5 年間の糖尿病発症率を、血液検査も用いて正確に把握できるのみならず、生活習慣などの危険因子について、厚生労働省多目的コホート

班のアンケートとも併せてより精密に分析する予定である。

- 2) 糖代謝異常は、糖尿病に至れば勿論、軽度の耐糖能障害でも動脈硬化性疾患の危険因子となる。本研究のフォローアップ（疾患登録）によりこの意義をより明確に把握できる。

図1

厚生労働省多目的コホート糖尿病研究



厚労省多目的コホート調査の解析

同調査で確認された生活習慣と、健診時空腹時高血糖や自己申告による糖尿病との関係の解析

1. 健診時空腹時高血糖の横断解析

2. 自己申告糖尿病の前向きコホート解析

方法

健診で空腹時採血が多かった葛飾コホートにおいて、空腹時高血糖（空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dl）の有無と生活習慣との関係を分析

対象

厚労省コホートのベースライン質問票に答えた対象者のうち朝食前採血を行った男性1911人、女性2691人（虚血性心疾患、肝疾患などを有する者を除いた）

解析

Multivariate logistic regression analysis

表1 空腹時高血糖と種々の糖尿病リスク要因との関係

因子	オッズ比 (95%CI)	p値
性 (男性/女性)	0.408 (0.297-0.558)	<0.0001
年齢 (10歳の増加)	2.197 (1.697-2.864)	<0.0001
BMI (1kg/m ² の増加)	1.177 (1.132-1.223)	<0.0001
糖尿病の家族歴 (あり/なし)	2.396 (1.810-3.149)	<0.0001
アルコール摂取 (23g/日の増加)	1.198 (1.084-1.319)	0.0003