

表2 空腹時高血糖とコーヒー摂取等との関係

因子	オッズ比 (95%CI)	p値
コーヒー摂取(あり/なし*)	0.614 (0.472-0.804)	<0.001
コーヒーからのカフェイン(100 mg/日の増加)	0.910 (0.857-0.962)	0.001
緑茶摂取(あり/なし*)	0.827 (0.592-1.179)	0.277
緑茶からのカフェイン(100 mg/日の増加)	1.003 (0.908-1.106)	0.946
紅茶摂取(あり/なし*)	0.949 (0.726-1.251)	0.705
紅茶からのカフェイン(100 mg/日の増加)	0.967 (0.672-1.301)	0.839
ウーロン茶摂取(あり/なし*)	1.064 (0.833-1.362)	0.621
ウーロン茶からのカフェイン(100 mg/日の増加)	1.078 (0.938-1.228)	0.269
総カフェイン摂取(100 mg/日の増加)	0.939 (0.894-0.986)	0.012

*'なし': 週1回未満

Lancet 361: 703-704, 2003

空腹時高血糖と種々の糖尿病リスク要因の
関係をより詳細に解析した

アルコール
喫煙(現在の喫煙、過去の喫煙)
コーヒーの摂取
コーヒー・紅茶に砂糖を入れるか否か

の習慣を含めて、男女別に解析

表 3

男性における空腹時高血糖のリスク要因

因子	オッズ比 (95%CI)	p値
年齢 (10歳の増加)	2.160 (1.556-3.022)	<0.0001
BMI (4kg/m ² の増加)	1.763 (1.420-2.190)	<0.0001
糖尿病の家族歴 (あり/なし)	2.204 (1.507-3.181)	<0.0001
コーヒー摂取 (あり/なし)	0.649 (0.453-0.941)	0.0196
コーヒー・紅茶に砂糖を入れるか (入れる/入れない)	0.753 (0.541-1.052)	0.0938
アルコール摂取 (23g/日の増加)	1.115 (1.011-1.222)	0.0247
現在の喫煙 (非喫煙者に比し)	0.892 (0.577-1.410)	0.6142
過去の喫煙 (非喫煙者に比し)	1.395 (0.885-2.235)	0.1541

表 4

女性における空腹時高血糖のリスク要因

因子	オッズ比 (95%CI)	p値
年齢 (10歳の増加)	1.757 (1.137-2.773)	0.0129
BMI (4kg/m ² の増加)	2.005 (1.602-2.501)	<0.0001
糖尿病の家族歴 (あり/なし)	2.596 (1.659-3.986)	<0.0001
コーヒー摂取 (あり/なし)	0.764 (0.489-1.226)	0.2495
コーヒー・紅茶に砂糖を入れるか (入れる/入れない)	0.978 (0.647-1.496)	0.9185
アルコール摂取 (23g/日の増加)	1.163 (0.889-1.428)	0.1938
現在の喫煙 (非喫煙者に比し)	0.552 (0.274-1.017)	0.0725
過去の喫煙 (非喫煙者に比し)	1.108 (0.418-2.450)	0.8165

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

「厚生労働省多目的コホート調査」 追跡方法

ベースライン調査

平成2年
1990年

病歴調査および
生活習慣調査



5年後調査

平成7年
1995年

病歴調査
(糖尿病の有無*)



10年後調査

平成12年
2000年

病歴調査
(糖尿病の有無)



追 跡 期 間

* 特異度81.7%

「厚生労働省多目的コホート調査」 追跡率

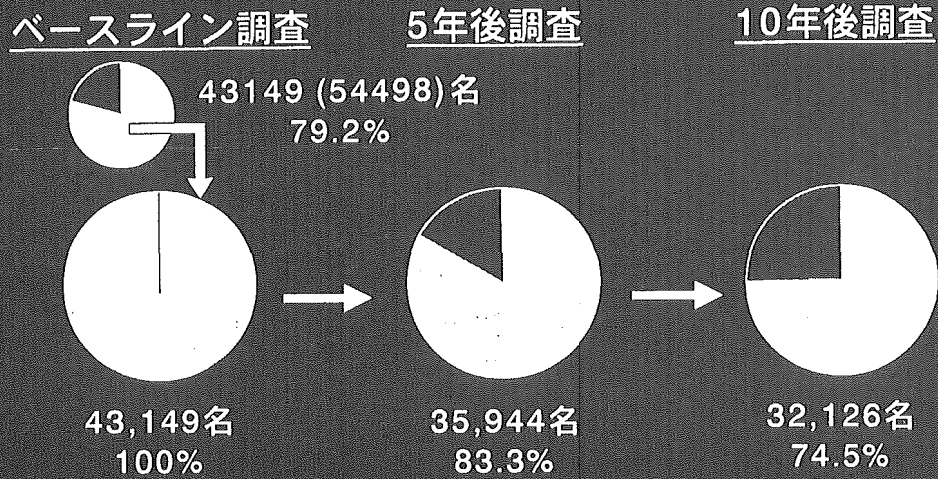


表5

2型糖尿病発症に関わる危険因子のリスク

(多重ロジスティック回帰)

男 性
(n=12,913)

	オッズ比 (95% CI)	
年齢 (1歳あたり)	1.02	(1.01-1.04)
BMI (1 kg/m ² あたり)	1.17	(1.14-1.20)
家族歴 (あり/なし)	2.00	(1.60-2.49)
運動習慣(あり/なし)	0.90	(0.73-1.12)
高血圧の既往(あり/なし)	1.34	(1.10-1.62)

表6

2型糖尿病発症に関わる危険因子のリスク

(多重ロジスティック回帰)

男性
(n=12,913)

喫煙	オッズ比 (95% CI)
非喫煙	1.00 (referent)
現在の喫煙:	
1-19 本/日	1.14 (0.87-1.50)
≤ 20 本/日	1.37 (1.11-1.69)
過去の喫煙	1.35 (1.08-1.69)

表7

2型糖尿病発症に関わる危険因子のリスク

(多重ロジスティック回帰)

男性
(n=12,913)

アルコール	オッズ比 (95% CI)
非飲酒	1.00 (referent)
0g<エタノール \leq 23.0g	1.08 (0.87-1.34)
23.0g<エタノール \leq 46.0g	1.26 (1.02-1.56)
エタノール>46.0g	1.25 (1.00-1.56)

傾向性検定
P=0.019

表 8

2型糖尿病発症に関わる危険因子のリスク

女性 (多重ロジスティック回帰)
(n=15,980)

	オッズ比 (95% CI)	
年齢 (1歳あたり)	1.02	(1.01-1.04)
BMI (1 kg/m ² あたり)	1.17	(1.14-1.21)
家族歴 (あり/なし)	2.69	(2.12-3.43)
運動習慣(あり/なし)	1.06	(0.82-1.37)
高血圧の既往(あり/なし)	1.79	(1.44-2.22)

表 9

2型糖尿病発症に関わる危険因子のリスク

女性 (多重ロジスティック回帰)
(n=15,980)

		オッズ比 (95% CI)	
喫煙	非喫煙	1.00	(referent)
	現在の喫煙:		
	1-19 本/日	1.07	(0.62-1.86)
	≤20 本/日	2.94	(1.57-5.50)
	過去の喫煙	2.77	(1.67-4.61)
アルコール	非飲酒	1.00	(referent)
	0g<エタノール≤4.9g	1.15	(0.68-1.95)
	4.9g<エタノール≤11.5g	0.81	(0.48-1.35)
	エタノール>11.5g	0.78	(0.44-1.40)

表10

禁煙による糖尿病発症のリスクの減少

(多重ロジスティック回帰)

男 性
(n=6,135)

	オッズ比 (95% CI)
非喫煙者(n=3,229)	1.00 (referent)
禁煙して2年未満(n=264)	2.06 (1.27-3.22)
禁煙して2年以上5年未満(n=474)	1.58 (1.06-2.29)
禁煙して5年以上10年未満(n=788)	1.32 (0.94-1.83)
禁煙して10年以上(n=1,380)	1.09 (0.81-1.46)

傾向性検定
P<0.001

表11

禁煙による糖尿病発症のリスクの減少

(多重ロジスティック回帰)

女 性
(n=15,302)

	オッズ比 (95% CI)
非喫煙者(n=15,093)	1.00 (referent)
禁煙して2年未満(n=33)	5.62 (2.04-13.22)
禁煙して2年以上5年未満(n=39)	3.38 (0.96-9.05)
禁煙して5年以上10年未満(n=46)	3.93 (1.32-9.49)
禁煙して10年以上(n=91)	1.14 (0.28-3.10)

傾向性検定
P<0.001

運動質問票のバリデーション

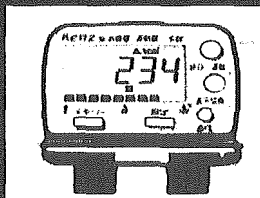
厚生労働省多目的コホート研究における運動についての調査項目（ベースライン、5年後、10年後調査、糖尿病質問票）の妥当性の検討を本年度から開始した。

- 1) 過去に行ったものと同一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) 質問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。

図 2

運動加速度計＝活動度記録機

■ 1日の身体活動レベルを2分ごと（新機種は4秒ごと）に加速度センサでとらえ、これによる身体活動レベルを6週間分記憶する。
これによって活動度が記録される。



ライフコーダーでの呼称

基礎代謝量	身体活動に必要なエネルギー消費量		食物摂取特異的 作用による エネルギー 消費量
	身体の不活動を伴わない場合	身体の不活動を伴う場合	
基礎代謝量	微小運動量	運動量	
総消費量			

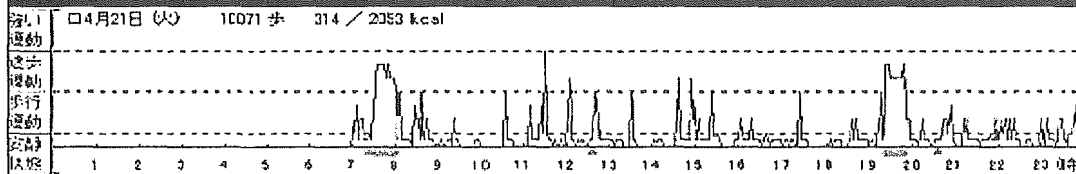


表12

対象と方法

対象：コホートⅠ：佐久保健所、葛飾保健所

コホートⅡ：柏崎保健所、宮古保健所

都会と地方、農業従事地域（農繁期と農閑期で労働量が異なる）など、特色ある地域を中心に、ベースライン、5年後、10年後調査や食事調査についての妥当性研究、糖尿病質問票などの回答者を中心に、15組の夫婦、30名（50代、60代）を2季節（農繁期・農閑期あるいは夏・冬）にわたり調査する。職業は農業従事者、主婦、オフィスワーカーなど。

地域	男性	女性	合計
			調査票(運動加速度計+記録)
滋賀	7(5)	44(34)	51(39)
佐久	15(14)	15(15)	30(29)
葛飾	15(10)	15(10)	30(20)
宮古	19(19)	19(19)	38(38)
柏崎	12	12	24
合計	68(48)	105(78)	173 (126)

表13

結果— 1

地域別データ	滋賀	佐久	葛飾	宮古	柏崎	分散分析 p値
年齢(歳)	58.9±7.82	61.0±3.93	59.2±4.69	59.4±8.07	64.0±5.51	0.03
BMI	25.9±3.43	23.7±3.15	23.1±2.73	25.1±3.63	23.8±2.72	0.0015
労働時間 (質問票)	6.70±3.96	8.93±2.41	9.68±2.65	7.63±2.90	8.00±2.94	0.001
仕事総MET s (質問票算出)	39.0±8.87	40.5±9.40	37.7±7.72	38.7±7.72	38.4±8.87	n.s.
仕事+余暇MET s (質問票算出)	43.7±11.9 (n=9)	42.4±9.68 (n=4)	45.6±5.67 (n=5)	42.1±6.45 (n=11)	50.0±17.7 (n=2)	n.s.
平日平均kcal/BW (運動加速度計)	29.1±3.45	30.5±2.86	29.3±1.67	29.2±0.48		n.s.
休日平均kcal/BW (運動加速度計)	27.3±3.46	31.0±3.28	30.0±2.46	28.7±3.12		0.04
4日間平均MET s / d (行動記録算出)		40.9±5.22 (n=29)		40.2±6.03 (n=26)		n.s.

図3

身体活動量測定3法間の相関

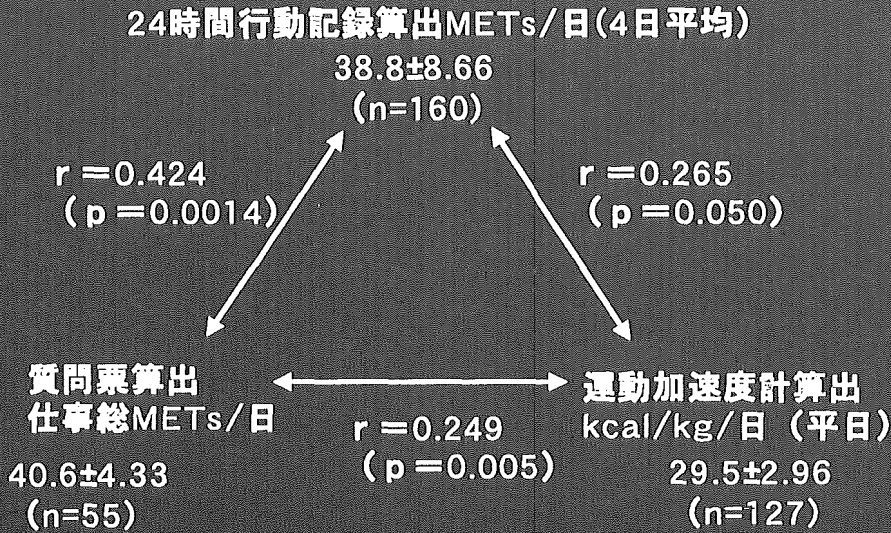


表14

結果—2

相関係数 r (p値)	総METs(質問票算出)	平日kcal/BW (加速度計)	休日kcal/BW (加速度計)	24時間行動記録 平均METs/d
BMI	-0.608 (<0.0001)	-0.608 (<0.0001)	-0.670 (<0.0001)	-0.259 (0.056)

分散分析	平日kcal/BW (加速度計)	休日kcal/BW (加速度計)
仕事での立位 (質問票項目)	$p = 0.0334$ (Welch)	$p = 0.0091$ (Welch)
1時間未満	27.8±3.00	27.6±3.67
1-3時間	29.0±2.16	29.8±2.70
3-5時間	29.1±2.82	29.1±2.90
5-7時間	29.9±3.21	29.6±3.57
7時間以上	30.9±2.94	31.6±2.76
仕事での歩行 (質問票項目)	$p = 0.0018$ (Welch)	$p = 0.0026$ (Welch)
1時間未満	28.7±2.85	28.6±3.11
1-3時間	29.5±2.62	29.6±2.89
3-5時間	27.9±2.77	28.2±3.54
5-7時間	30.5±2.44	30.3±2.82
7時間以上	32.1±3.15	32.7±3.02

*仕事での座位・力のいる作業時間 (質問票項目) との間には関連は見られなかった。

まとめ．厚労省多目的コホート調査の解析

健診時空腹時高血糖の横断解析

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。

まとめ．厚労省多目的コホート調査の解析

自己申告糖尿病の前向きコホート解析

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。

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

「厚生労働省多目的コホート研究」班データとの包括的解析

分担研究者 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)

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)
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
「厚生労働省多目的コホート研究」班データとの包括的解析

分担研究者 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 室長

研究要旨

コホート対象者の死亡、異動、疾病罹患に関する追跡調査を実施し、各調査の精度管理を継続した。また、コホートⅡ地域(1993年研究開始地域)昨年度より実施していた10年後調査の実施と調査票回収、データ整理、栄養計算結果返却をおこなった。さらに研究成果を還元するため、全対象者に対してニュースレターを送付し、対象者向けに作成した研究成果と併せて、コホートⅠ地域対象者にはベースライン時の回答を、コホートⅡ地域対象者には10年後調査回答の栄養計算結果を個人別に返却した。

糖尿病の危険要因と関連した疫学的解析として、喫煙と肥満ががん全体の罹患に及ぼす影響に関する検討をおこなった。男性では52.2%が現在喫煙者で非喫煙者と比較してがんにかかるリスクが1.64倍高かった。一方、女性の喫煙者は5.6%しかいなかった。この結果から推計される人口寄与割合は、男の現在喫煙者で22.4%、過去喫煙者で7.0%となり、一方女では、喫煙率が低いことから、現在喫煙者で2.2%、過去喫煙者で0.6%と低い値であった。この結果、中年の日本人では、喫煙を防ぐことにより、男でがん全体の29%、女で3%を防ぐことができると示唆された。一方、BMIについてみてみると、BMI23.0-24.9でがんにかかるリスクが最も低く、これを1とすると、最もやせているBMI14.0-18.9群ではリスクは1.29倍(95%信頼区間 1.08-1.54)、最も太っているBMI30.0-39.9の群ではリスクは1.22倍(95%信頼区間 0.92-1.61)と、やせている群で有意なリスクの上昇が見られた。このことから、肥満の健康影響については欧米などからの科学的証拠によりわが国でも認識が高いが、日本人のような比較的やせている者の多い集団では、肥満のみでなく、やせについても注意を払う必要があることが示唆された。

A. 研究目的

本研究は、多目的コホート研究集団を用いて生活習慣要因と糖尿病との関連に関する研究を遂行するために、そのデータベースの品質精度を高い水準に維持することをねらいとする。本年度は、次のことを目的として研究を実施した。

1. コホート対象者の死亡、異動、疾病罹患などのエンドポイントに関する追跡調査を継続実施する。また、各追跡に関する精度管理を継続し、精度の低い地域についてはその向上を図る。
2. コホートⅡ地域(1993年研究開始地域)昨年度より実施している10年後調査の実施と調査票回

収、データ整理、栄養計算結果返却をおこなう。

3. 全対象者に向けたニュースレターの送付による研究成果などの情報還元をおこなう。
4. 糖尿病の危険要因である喫煙及び肥満のがん全体の罹患に与える影響度について検討する。

B. 研究方法

1. コホート対象者の死亡、異動、疾病罹患に関する追跡調査の実施

コホート対象者についての、観察開始以降の死亡、転出、再転入、転居などの異動に関する把握は、以下の方法によっておこなった。すなわち、死亡については、保健所における死亡小票に基づいて把握した。転出、再転入、転居については、対象市町村役場の住民基本台帳に基づいて把握した。前年度までの転出者については転出先市町村役場への住民票照会による生死確認をおこなった。がん及び循環器疾患の罹患状況については、各対象保健所地域で対象者のがんを診断していると思われる医療機関からの罹患情報の提供及び地域がん登録資料等の利用によって把握した。把握の精度については、各保健所にて精度向上の方策を検討した。必要に応じて医療機関への採録を行った。疾病に関する情報の医療機関からの提供に際しては、疫学研究に関する倫理指針に則り、診療情報を当研究目的で、当研究班に提供することについて、倫理審査委員会での承認を得ている。また、地域疾病登録資料の入手に際しては、各地域がん登録に規定されている資料の利用申請をおこない許可を得ている。

2. 10年後調査の実施

昨年度より、国立循環器病センター対象者を除くコホートⅡ地域(茨城県水戸地区、新潟県柏崎地区、高知県中央東地区、長崎県上五島地区、沖縄県宮古地区、大阪府吹田地区)において10年後調査が実施されていた。本年度は調査票の回収、入力処理

をおこなった。また、回答者全員に栄養計算結果の返却をおこなった。また、コホートⅠ地域のうち東京都葛飾地区の平成5年度観察開始群に10年後調査を実施し、調査票の回収、入力処理、栄養計算結果の返却をおこなった。

3. ニュースレターの送付による対象者へ情報還元

コホートⅠ地域及びコホートⅡ地域の対象者のうち、これまでに判明している死亡者、転出先不明者、及び研究資料の送付拒否者を除く者すべてに、研究成果などの送付あるいは個別配布をおこなった。

4. 喫煙及び肥満のがん全体の罹患に与える影響度に関する研究

糖尿病の危険要因である喫煙習慣及び肥満度が後のがん罹患に与える影響度を量的に検討した。ベースライン時の喫煙習慣については、喫煙の状況(非喫煙、過去喫煙、現在喫煙)、現在喫煙者についてはさらに1日平均喫煙本数、生涯喫煙量(Pack-year)及び喫煙開始年齢でカテゴリー化し、非喫煙者群を1としたときの各カテゴリーにおける全がん罹患及び死亡のリスクを算出した。さらに、喫煙することによる人口寄与危険度(寄与割合)を算出した。肥満度については、調査票の回答による身長及び体重からBody Mass Index (BMI)を算出し、その値から、14.0-18.9、19.0-20.9、21.0-22.9、23.0-24.9、25.0-26.9、27.0-29.9、30.0-39.9にカテゴリー化した。BMI23.0-24.9を1としたときの各カテゴリーにおける全がん罹患及び死亡のリスクを算出した。

C. 研究結果及び考察

1. コホート対象者の死亡、異動、疾病罹患に関する追跡調査

調査開始時より平成14年末日までの累積で、コホートⅠ地域では3,925人の死亡、5,336人の転出があり、コホートⅡ地域では5,606人の死亡、7,847人の転出があった。全体では、平成14年末日までに9,531人

の死亡及び13,183人の転出があった。また、平成15年3月までに、全体で8,166件のがん罹患が把握された。登録精度としては、罹患／死亡比2.3、死亡票から初めて把握された割合(DCN)は11.2%、死亡票からの情報のみの割合(DCO)は3.6%、顕微鏡学的診断実施割合は82.3%であった。なお、登録精度は地域によって差があり、精度管理は地域の事情に応じて進めていく。さらに同時期までに2,623件の脳卒中、529件の心筋梗塞罹患を把握した。

がん及び循環器疾患の罹患情報の医療機関からの収集については、医療機関から外部すなわち研究班へ診療情報を提供することについて倫理審査委員会の承認を得ることを原則とし、その手続きを昨年度より引き続いておこなった。今年度末までに高知中央東地区以外については、概ね手続きが終了した。また、地域がん登録、あるいは地域循環器疾患登録の利用できる地域については、これらの情報も利用手続きを経た上で積極的に活用し、罹患の把握をおこなった。

2. 10年後調査の実施

国立循環器病センター対象者を除くコホートⅡ地区において、昨年度に実施した10年後調査の回収、データ処理、回答者への栄養計算結果返却作業を行った。その結果52,199人から回答があり、死亡者などを除く10年後調査対象者のうちの回答率は80.5%であった。10年後調査をおこなっていない国立循環器病センター対象者については、来年度に施行する予定である。

3. ニュースレター送付による対象者への情報還元

研究成果を還元するため、国立循環器病センター対象者、及び判明している死亡者と住所不明者、調査拒否者等を除く全対象者121,748人(ベースライン対象者の91.2%)に対してニュースレターを送付した。対象者向けに作成した6種類の新たな研究成果と併せて、コホートⅠ地域対象者には、ベースライン時の

回答を、コホートⅡ地域対象者には、10年後調査回答の栄養計算結果を個人別に返却した。郵送物による成果の還元については、地域保健所関係者や調査対象者などの意見を参考にしながら、逐次改善し、よりよい還元方法を検討していく。

4. 喫煙及び肥満のがん全体の罹患に与える影響度に関する研究

喫煙については、男性では52.2%が現在喫煙者で非喫煙者と比較してがんにかかるリスクが1.64倍(95%信頼区間1.48-1.82)高かった。女性の喫煙者は5.6%しかおらず、喫煙者でのリスクは非喫煙者と比較して1.46倍(95%信頼区間1.21-1.75)高くなった。さらに、この結果から推計される人口寄与割合は、男の現在喫煙者で22.4%、過去喫煙者で7.0%となった。一方女では、喫煙率が低いことから、現在喫煙者で2.2%、過去喫煙者で0.6%と低い値となった。この結果、中年の日本人では、喫煙を防ぐことにより、男でがん全体の29%、女で3%を防ぐことができると示唆された。

一方、BMIについてみてみると、BMI23.0-24.9でがんにかかるリスクが最も低く、これを1とすると、最もやせているBMI14.0-18.9群ではリスクは1.29倍(95%信頼区間1.08-1.54)、最も太っているBMI30.0-39.9の群ではリスクは1.22倍(95%信頼区間0.92-1.61)と、やせている群で統計学的に有意なリスクの上昇が見られた。この傾向は初期の罹患を除外しても変わらず、また死亡と比較すると、がん死亡でよりリスクの高くなる傾向が見られた。また男の喫煙者では非喫煙者と比較して、やせによるがん罹患への影響が大きかった。女では特にBMIによるリスクの差異は観察されなかった。このことから、肥満の健康影響については欧米などからの科学的証拠によりわが国でも認識が高いが、日本人のような比較的やせている者の多い集団では、がん予防の観点からは肥満のみでなく、やせについても注意を払う必要がある

ことが示唆された。しかしながら、疾病を包括的にとらえると、がん予防に最適なBMIレベルと糖尿病など、他の生活習慣病の予防に最適なBMIレベルとは異なる可能性もあるので、今後は、エンドポイントとして、糖尿病や循環器疾患などについても解析をおこない、結果を比較する必要があると考えられる。

D. 結論

コホート対象者の死亡、異動、がん罹患に関する追跡調査を実施し、各調査の精度管理を継続した。また、コホートII地域(1993年研究開始地域)昨年度より実施していた10年後調査の実施と調査票回収、データ整理、栄養計算結果返却をおこなった。さらに研究成果を還元するため、全対象者に対してニュースレターを送付し、対象者向けに作成した研究成果と併せて、コホートI地域対象者にはベースライン時の回答を、コホートII地域対象者には10年後調査回答の栄養計算結果を個人別に返却した。また本研究に関連した疫学的解析として、喫煙と肥満ががん全体の罹患に及ぼす影響に関する検討をおこなった。その結果、推計される人口寄与割合は、男の現在喫煙者で22.4%、過去喫煙者で7.0%となり、女では、喫煙率が低いことから、現在喫煙者で2.2%、過去喫煙者で0.6%と低い値であり、中年の日本人では、喫煙を防ぐことにより、男でがん全体の29%、女で3%を防ぐことができると示唆された。一方、BMIについてみてみると、BMI23.0-24.9を1とすると、最もやせているBMI14.0-18.9群ではリスクは1.29倍(95%信頼区間 1.08-1.54)で統計学的に有意なリスクの上昇が見られ、日本人のような比較的やせている者の多い集団では、がん予防の観点からは肥満のみでなく、やせについても注意を払う必要があることが示唆された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoue M, Sobue T, et al. Impact of Body Mass Index on the risk of total cancer incidence and mortality among middle-aged Japanese: data from a large-scale population-based cohort study – The JPHC Study. Cancer Causes Control (in press).
- 2) Inoue M, Hanaoka T, et al. Impact of tobacco smoking on subsequent cancer risk among middle-aged Japanese men and women: Data from a large-scale population-based cohort study in Japan --The JPHC Study. Prev Med (in press)
- 3) Otani T, Inoue M, et al. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 12: 1492-500, 2003.
- 4) Iwasaki M, Inoue M, et al. JPHC Study Group. Background characteristics of basic health examination participants: the JPHC Study Baseline Survey. J Epidemiol. 13: 216-25, 2003.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 研究協力者

津金昌一郎・国立がんセンター研究所支所

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 大 橋 靖 雄

(東京大学大学院医学系研究科)

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）
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 大橋靖雄（東京大学医学系研究科教授）

研究要旨：糖尿病の発症あるいは糖尿病等のリスク因子が脳血管イベントに与える影響を解析する手法として、スプライン関数当てはめに関する検討を行った。BMIなどU字型の用量反応関係が想定される場合には、本方法は有用で従来のカテゴリー区分けや多項式当てはめに替わって用いられるべきである。

A. 研究目的

多くの臨床・疫学研究において、非線形な用量反応データに対してよく用いられている一つのアプローチとして、研究対象である曝露をいくつかのカテゴリーに分け、カテゴリーに対応したパラメータを求めることで曝露と反応変数間の関係を調べる方法（以下 Categorical Analysis と呼ぶ）が存在する。しかし、この方法では「カテゴリー内のリスクが一定である」という仮定を想定するため、同一カテゴリー内で曝露の反応変数に対する影響が大きく変動する場合には、この方法によって曝露と反応変数間の関連を正確に記述することは出来ない。Categorical Analysis における問題、つまり研究対象である曝露をいくつかのカテゴリーに分けて起こる問題、またカテゴリー分けの恣意性を回避する方法としてスプライン回帰モデルが存在する。スプライン回帰モデルでは「カテゴリー内のリスクが一定である」という仮定を必要とせず、カテゴリー内の情報を捨てることなく記述でき、またカテゴリーの境界の選択にあまり神経質にならなくて良いという特徴がある。

とくに、曝露と反応変数の関係が明らかに非線形性を示すと予測される場合には、スプライン回帰モデルの適用は特に有効であるが、臨床・疫学研究においてこのスプライン回帰モデルはあまり使われてない。従って、スプライン回帰モデルの有用性を評価し、より適切に情報を与えるツールとしての使い道を検討することは重要だと考えられる。本研究では、Categorical Analysis とスプライン回帰モデルの手法を比較・検討し、スプライン回帰モデルの有用性について考察することを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、日本動脈硬化縦断研究（JALS）の参加コホートから、「0 次研究」のために提供された既存のコホートデータを対象とした。「0 次研究」とは、JALS 実施に先立ち、これまでに JALS 参加研究者が実施してきた既存のコホートデータを対象としたメタアナリシスのことである。このうち本研究に用いるのは、17 の地域コホートを 1 つのデータセットとしてまとめたものである。今回は特に BMI、総コレステ

ロール (TC)、年齢のベースラインデータと死亡データを使用し、性別に関しては、サブグループ解析を行なった。

・「0 次研究」データに対する Categorical Analysis とスプライン回帰モデルの適用

「0 次研究」において、一定期間における死亡の発生は稀な事象であると考えられる。そのため、死亡数の期待値がポアソン分布に従うと仮定し、またリンク関数には対数を用いた対数線形モデル (Poisson loglinear model) を解析に用いた。本研究では、BMI、TC、死亡率のデータを用いて、Categorical Analysis とスプライン回帰モデルの 2 つの手法を実行し、BMI と死亡率、また TC と死亡率の関係を調べた。また年齢は 40 代+50 代、60 代、70 代、80 代、90 代以上の 5 カテゴリーに分けた。40 代と 50 代は他の年代と比較すると死亡数が少ないため、一つのカテゴリーとした。

・シミュレーション

Categorical Analysis とスプライン回帰モデルのモデルの当てはまりを比較・検討するために、「0 次研究」データの TC と死亡率 (死亡数/1000 人年) の値、およびそれらの関係に準じた人工データを発生させて、10000 回のシミュレーションを行なった。シミュレーションは 2 段階で行い、まず、実データへのスプライン回帰モデルの適用が妥当であるかどうか検討するために、実データに即した曝露と反応変数が U 字関係 (quadratic) を持つデータを発生させて、そのデータに 2 つのモデルを適用し、解析を行なった。次に、可能な様々な状況を想定して、線形関係 (linear)、3/2 次的関係 ($X^{3/2}$) の場合についてもシミュレーションを行なった。評価基準には、平均積分 2 乗誤差 (MISE: Mean Integrated Squares Error) を採用した。簡単のため、シミュレーションでは、年齢調整は行

なわなかった。

C. 研究結果

・「0 次研究」データの解析結果

過去の疫学研究で示されたのと同様に、BMI と総死亡率の関係、TC と総死亡率の関係は U 字型 (quadratic) であることが確認された。BMI では、男性で BMI=22.5 (スプライン回帰)、21~23.5 (Categorical Analysis)、女性で BMI=24 (スプライン回帰)、23.5~26 (Categorical Analysis) の時に総死亡率が最も低く、TC では、男性で TC=202 (スプライン回帰)、190~210 (Categorical Analysis)、女性で TC=220 (スプライン回帰)、210~230 (Categorical Analysis) の時に総死亡率が最も低くなることが示された。また女性では更年期の影響を考慮して、60 歳以上の女性に限った解析も行なったが、TC=205 (スプライン回帰) 210~230 (Categorical Analysis) の時に総死亡率が最も低くなることが示された。例として、下図に 40+50 代女性の BMI と死亡率の解析結果を示す。

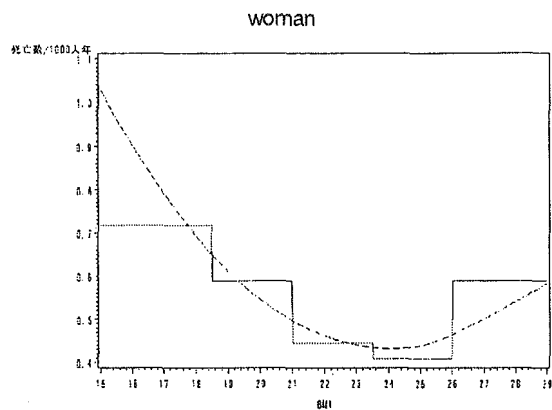
・シミュレーションの結果

真の曝露-反応変数の関係が quadratic、linear、3/2 次的関係のいずれの場合においてもスプライン回帰モデルのほうが Categorical Analysis よりも MISE の値が小さかった。下表に、シミュレーションの結果を示す。

D. 考察

本研究では、非線形な用量反応関係を持つデータに対して、曝露と反応変数の真の関係をいかに正確に記述することが出来るのかという観点で、Categorical Analysis とスプライン回帰モデルの 2 つの手法を比較・検討した。シミュレーションデータの真の曝露-反応変数関係が quadratic な場合、スプライン回帰モデルのほ

うが Categorical Analysis よりも MISE の値が圧倒的に小さく、推定精度が高いことが示された。また真の曝露—反応変数関係が linear や 3/2 次的関係の場合の結果からは、非線形関係を持ったデータに対してだけでなく、線形関係を持った、またはより線形関係に近いデータに対してもスプライン回帰モデルは、Categorical Analysis よりも推定精度が高いことが明らかになった。しかし、quadratic な場合に比べると、両手法の MISE の差は小さく、スプライン回帰モデルは、真の曝露—反応変数が線形の場合よりも、非線形の場合においてより強みを発揮することが確認できた。また Categorical Analysis とスプライン回帰モデルの両手法を用いて JALS の「0 次研究」データを解析したが、シミュレーションの結果からスプライン回帰モデルのほうがより正確に真の曝露—反応変数の関係を推定していると考えられる。従来、非線形関係をもつデータに対しては Categorical Analysis が多く用いられてきたが、本論文において Categorical Analysis よりも推定精度が高く、カテゴリーの分け方に恣意性が存在しないことが示されたスプライン回帰モデルを今後の臨床・疫学研究において使用することは、有益だと考えられる。



----- ; スプライン回帰モデル ——— ; Categorical Analysis

* 対象者数 36034 人 対象人年数 253287 人年
 図：実データ・BMI と死亡率の関係 (40+50 代女性)

表：シミュレーションの結果

True Dose-Response	Model	MISE	ISE の最小値	ISE の最大値
Quadratic (X^2)	Categoric			
	al	17.27	8.01	108.45
	Analysis			
	スプライン	6.98	0.20	72.53
Linear (X)	Categoric			
	al	6.98	0.23	59.02
	Analysis			
	スプライン	5.96	0.12	48.36
$X^{3/2}$	Categoric			
	al	5.77	0.18	53.05
	Analysis			
	スプライン	4.90	0.04	48.83