

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)
喫煙	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)

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

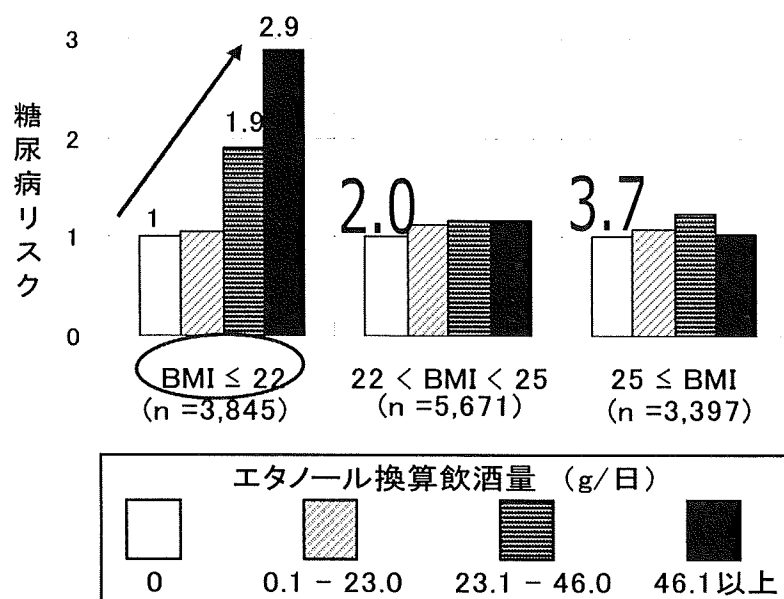
(n=12,913)

		オッズ比 (95% CI)
アルコール	非飲酒	1.00 (referent)
	0g < エタノール ≤ 23.0g	1.08 (0.87-1.34)
	23.0g < エタノール ≤ 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

男性のBMIごとの飲酒と糖尿病発症リスク



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)

女性

(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)

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 ≤ 4.9 g	1.15	(0.68-1.95)
	4.9g < エタノール ≤ 11.5 g	0.81	(0.48-1.35)
	エタノール > 11.5g	0.78	(0.44-1.40)

禁煙による糖尿病発症のリスクの減少

男性 (多重ロジスティック回帰)
(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

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

ストレスによる糖尿病発症のリスク変化

日常、あなたの受けるストレスは多いと思われませんか？

少ない、ふつう、多い

「少ない」を reference として

男性*

「ふつう」 OR=1.16 (95%CI 0.88~1.54)

「多い」 OR=1.54 (95%CI 1.14~2.07)

女性

「ふつう」 OR=1.23 (95%CI 0.91~1.67)

「多い」 OR=1.34 (95%CI 0.98~1.95)

年齢、BMI、喫煙、アルコール摂取、糖尿病の家族歴、運動習慣、高血圧の既往で調整

*とくに横手で有意性が強かった。

コーヒーとストレスによる糖尿病発症のリスク変化

男性

コーヒー摂取（1杯/日以上）	OR=0.82	(95%CI 0.70~0.98)
ストレス「ふつう」	OR=1.15	(95%CI 0.88~1.53)
ストレス「多い」	OR=1.55	(95%CI 1.15~2.09)

女性

コーヒー摂取（1杯/日以上）	OR=0.75	(95%CI 0.60~0.93)
ストレス「ふつう」	OR=1.22	(95%CI 0.90~1.66)
ストレス「多い」	OR=1.40	(95%CI 0.98~1.95)

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）の妥当性の検討を昨年度から開始した。

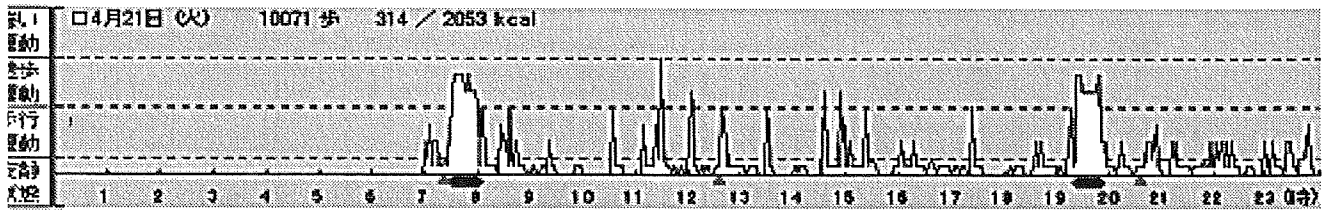
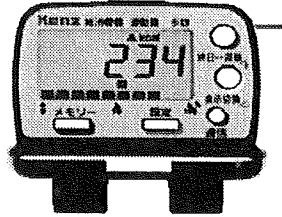
- 1) 過去に行ったものと同じの調査票による調査を2度にわたって実施し、再現性について検討する。
- 2) 質問票から計算したエネルギー消費量を「24時間行動記録」および「運動加速度計（ライフコーダー）」で算出したエネルギー消費量と比較し、妥当性を検討する。

運動加速度計

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。



対象と方法

対象：コホートⅠ：佐久保健所、葛飾区保健所

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、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。

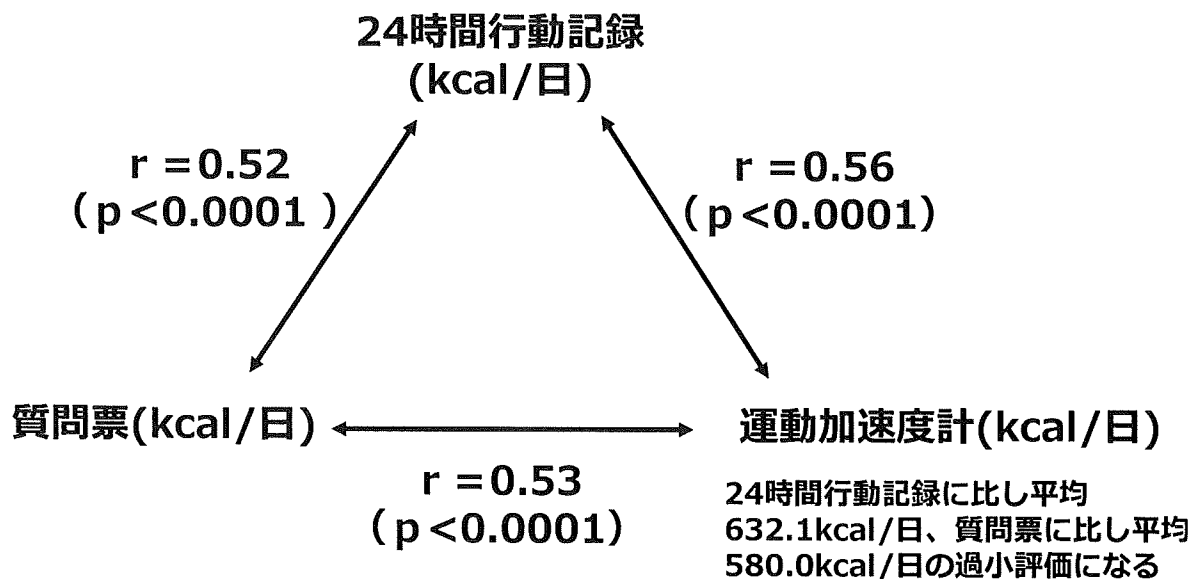
地域	男性	女性	計
葛飾	10	10	20
宮古	19	19	38
佐久	15	15	30
柏崎	11	11	22
合計	55	55	110

結果-1

地域別データ	佐久	葛飾	宮古	柏崎	分散分析 p値
年齢 (歳)	61.0±3.93	59.2±4.3 6	59.4±8.0 7	63.7±5.4 7	0.042
BMI	23.7±3.15	23.9±2.7 4	25.1±3.6 3	23.5±2.5 8	n.s.
体重	60.2±8.17	60.7±8.9 4	62.4±12. 2	57.7±7.7 9	n.s.
労働時間	8.93±2.41	9.90±2.8 1	7.63±2.9 0	8.00±3.0 4	0.021
睡眠時間	7.20±0.85	6.78±0.9 8	6.76±0.9 7	7.18±1.0 6	n.s

結果-2

身体活動量測定 3 法の間での相関



まとめ2. 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2. 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。

本研究の位置づけ

1. 年齢、BMI、糖尿病の家族歴、高血圧など、欧米の研究から報告された糖尿病のリスクファクターを、日本人で確認した。
2. アルコール摂取や喫煙・禁煙の糖尿病発症に与える影響をアジアにおける大規模前向きコホート研究によって明らかにした。
3. コーヒー摂取が糖尿病発症に抑制的な影響を与える可能性を明らかにした。

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。

発表論文 -1-

- 1) Takahashi Y, Noda M, Tsugane S, Kuzuya T, Ito C, Kadowaki T: Prevalence of diabetes estimated by plasma glucose criteria combined with standardized measurement of hemoglobin A1c among health checkup participants on Miyako Island, Japan. ***Diabetes Care* 23**: 1092-1096, 2000.
- 2) Takahashi Y, Noda M, Tsugane S, Kimura S, Akanuma Y, Kuzuya T, Ohashi Y, Kadowaki T: 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.

発表論文 -2-

- 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.
- 4) Waki K, Noda M, Sasaki S, Matsumura Y, Takahashi Y, Isogawa A, Ohashi Y, Kadowaki T, S. Tsugane, 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 Medicine* 22**: 323-331, 2005.
- 5) Isogawa A, Noda M, Sasaki S, Takahashi Y, Ohashi Y, Kadowaki T, Tsugane S: Alcohol intake, coffee consumption and impaired glucose metabolism in Japanese: A cross-sectional analysis in an urban area of JPHC study cohort I. ***Diabetes Res Clin Pract*** manuscript in preparation

▶日本の動向◀

厚生労働省研究班による多目的コホート研究 における糖尿病研究

虎の門病院内分泌代謝科部長

野田光彦

国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部部长

津金昌一郎

はじめに

厚生労働省研究班による多目的コホート（以下、多目的コホート）研究（ホームページ <http://epi.ncc.go.jp/jphc/>）は、全国14万人の地域住民を対象とした、生活習慣と癌や循環器疾患などとの関連を明らかにするための長期追跡調査である^{1,2}。対象疾患には種々の生活習慣病が含まれるが、糖尿病に関しては、1998年度から新たに糖尿病研究班（主任研究者：東京大学大学院教授 門脇 孝「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」）が立ち上げられ、糖尿病に関する調査（後述）を担当している。

本稿では、多目的コホート全体の調査結果から得られた研究の成果と、糖尿病調査の現況とその結果の一部について記す。

多目的コホート研究とは

多目的コホート研究は、全国14万人の地域住民を対象とした、生活習慣と癌や循環器疾患などとの関連を明らかにするための長期追跡調査である。対象者は全国11保健所管内の29市区町村の住民140,420人であり、1990年から研究を開始したグループ（コホートⅠ）と、1993年から研究を開始したグループ（コホートⅡ）とから成る^{1,2}（図1）。

1990年から調査を開始したコホートⅠは61,595人の対象者から成り、岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県石川（現 中部）の4つの保健所管内の14の市町村の住民基本台帳から抽出された、1989年12月31日の時点で40歳以上60歳未満（1930年1月1日から1949年12月31日生まれ）の者全員を、地域住民コホートの対象者としている。また、大都市健診コホートとして、東京都葛飾（現 葛飾区）保健所管内の葛飾区において、区が実施する40歳および50歳の節目健診を受診した者を対象者としている。

また、1993年から調査を開始したコホートⅡは

78,825人の対象者から成り、茨城県笠間（現 水戸）、新潟県柏崎、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古の5つの保健所管内の13の市町の住民基本台帳から抽出された、1992年12月31日の時点で40歳以上70歳未満（1923年1月1日から1952年12月31日生まれ）の者全員を、地域住民コホートの対象者としている。さらに、大都市健診コホートとして、大阪府吹田保健所管内の吹田市総合健康診査の受診者と国立循環器病センターにおける吹田市在住の計画検診対象者を対象者としている。

これらの対象者に対し、ベースライン調査、5年後、10年後調査として質問票による調査が行われており、また、健診データの収集や、ベースライン、5年後調査での血液採取などが行われている。また、癌、循環器疾患などの疾患の発症や死亡、住所変更などに対するフォローアップ調査が、現時点まで継続的に行われている。なお、糖尿病研究班による調査は、上述の地域住民コホートにおける健康診査および葛飾区対象者の節目健診の際に行われている（図1）。

多目的コホート研究の調査から

1. 多目的コホート研究の調査に基づく自己申告による糖尿病の発症要因の研究³

多目的コホートのうち、コホートⅠの地域住民コホート対象者について、コホート質問票による糖尿病の自己申告に基づいて、糖尿病発症要因の解析を行った。

対象者と解析項目など

コホートⅠにおける地域住民コホート対象地域（秋田県横手保健所管内、岩手県二戸保健所管内、長野県佐久保健所管内、沖縄県石川保健所管内）の対象者で1990年に行われたベースラインの質問票調査に回答した43,149名（男性 20,665名、女性 22,484名）のうち、5年後（1995年）、10年後（2000年）の質問票調査にいずれも回答した者は32,126名（男性 14,551名、女性 17,575名；追跡率74.5%（男性 70.4%、女性 78.2%））であった（図2）。

この集団から、ベースライン調査の質問票の質問事

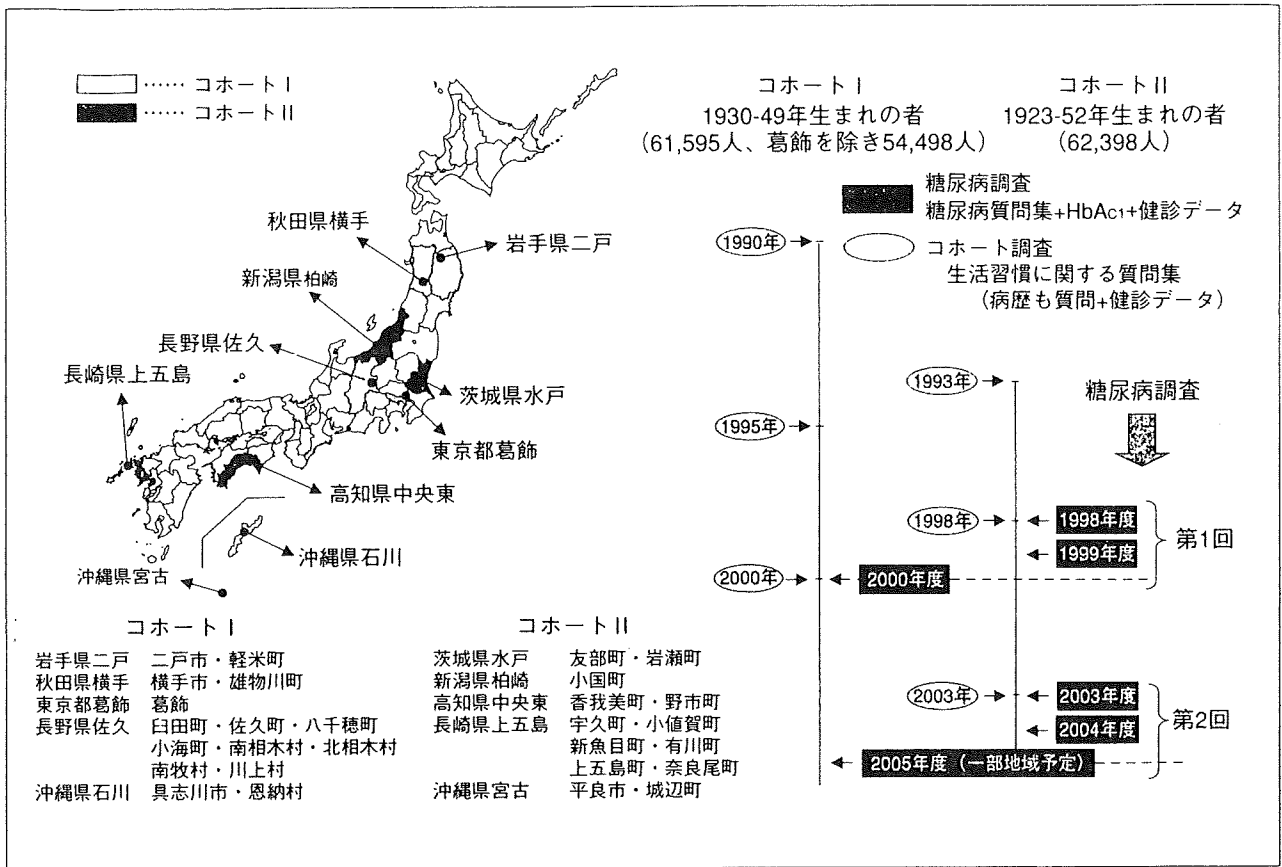


図1. 多目的コホートと糖尿病研究

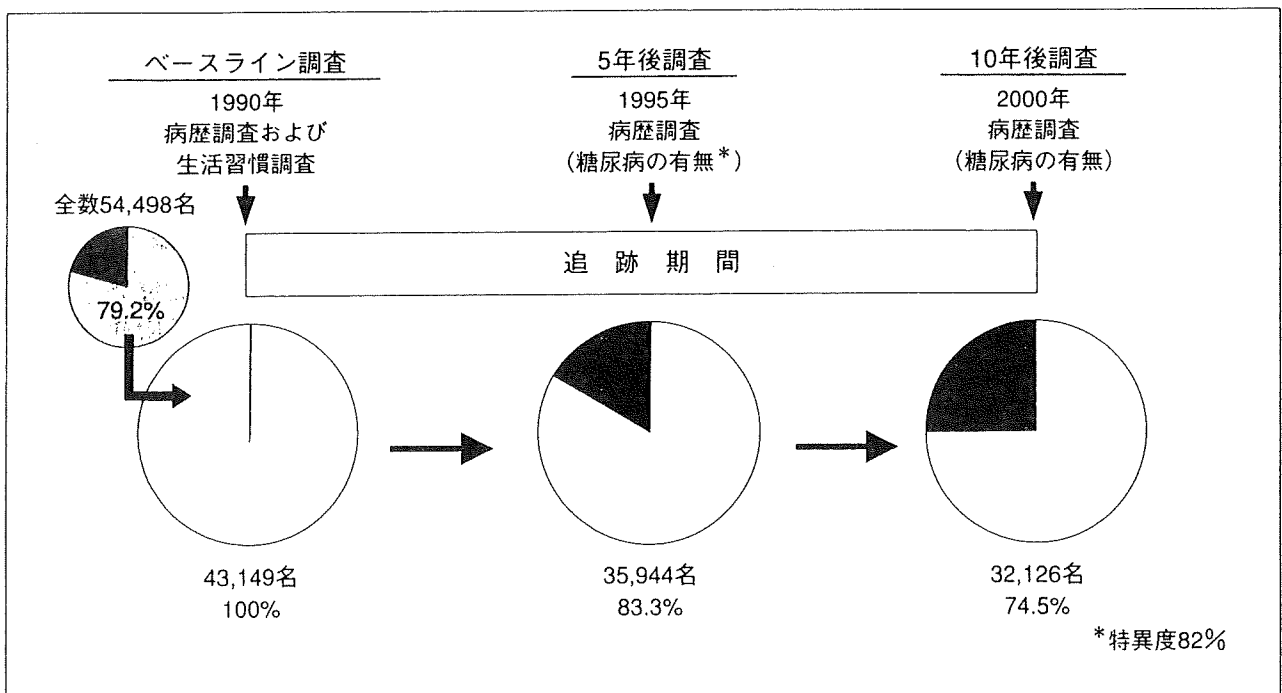


図2. 多目的コホートにおける追跡方法と追跡率

項に基づき、糖尿病の既往があった1,120名（ベースライン調査で「糖尿病あり」と回答した者；男性 742名、女性 378名）を除き、さらに心疾患や慢性肝疾患

の既往のあった者、生活習慣に関する質問の回答について欠損項目のあった者を解析対象から除外し、最終的に28,893名（男性 12,913名、女性 15,980名）を対

象に解析を行った。これらの対象者からは、身長、体重、運動習慣、喫煙状況、飲酒歴、高血圧の既往、糖尿病の家族歴、服薬状況の情報を得た。

喫煙状況については、「喫煙歴がない」、「過去に喫煙していたが現在は喫煙していない」、「現在喫煙している」の3群に分類した。「現在喫煙している」者については1日の喫煙本数により「1日の喫煙本数が20本/日未満」と「1日の喫煙本数が20本/日以上」に分類した。飲酒歴については、摂取するアルコール飲料の種類と1週間の摂取頻度、および1回の摂取量から、1日のエタノール摂取量を算出し、これによって層別化した。

運動習慣については1週間の仕事以外の運動の機会を質問し、1週間に1度以上の運動習慣のある者を「運動習慣あり」とし、それ以外を「運動習慣なし」とした。高血圧の有無に関しては医師による診断がなされている者、もしくは降圧薬を内服中の者を「高血圧の既往あり」としそれ以外を「高血圧の既往なし」とした。両親もしくは兄弟姉妹のうち少なくとも1人以上に糖尿病のある者を「糖尿病の家族歴あり」とし、それ以外を「糖尿病の家族歴なし」とした。各々の対象者についてBMI (body mass index) を、体重(kg)/(身長(m))²により求めた。

糖尿病の病歴に関する質問票の信頼性

本研究では糖尿病の把握を質問票による自己申告形式によっているため、その信頼性を検討した。すなわち、コホートIの対象地域から14地域を選択し、5年後調査で糖尿病を自己申告した154名に対してカルテ調査を実施した。154名のうち110名がカルテ調査に同意し、実際に各地域の主要な病院を受診している93名(男性54名、女性39名)のカルテを検索した。2名の糖尿病専門医がこの調査を実施し、カルテ上で、①1985年のWHOの診断基準を満たす(空腹時血糖値が140mg/dL以上、もしくは糖負荷試験による2時間値が200mg/dL以上)、②随時血糖値が200mg/dL以上である、③経口血糖降下剤を内服中、もしくはインスリンによる治療を行っている、のいずれかの基準を満たす者を糖尿病と認定した。

その結果、カルテ調査を実施した93名のうち、30名(男性19名、女性11名)が①を満たし、8名(男性5名、女性3名)が②を満たし、38名(男性20名、女性18名)が③を満たしたため、最終的に76名(82%)についてカルテ上で糖尿病が確認された(糖尿病の診断を、現在用いられている基準である1999年の日本糖尿病学会による診断基準に基づいて行っても、①を満たす人数は変わらず、したがって最終的な陽性反応の中度も不変であった)。糖尿病と診断できなかった17名のうち、カルテが閲覧不能であった9名と糖尿

病の診断に不十分なデータしか存在しなかった3名を除くと、実際には94%の調査対象でカルテによって糖尿病が確認されたことになる。

糖尿病の新規発症

ベースライン調査で糖尿病の既往がないと判断された者の中で、5年後調査および10年後調査で「糖尿病あり」に分類された者を10年間に新規に糖尿病を発症した者と定義した。10年間の追跡期間中、新たに1,183名(男性703名、女性480名)が糖尿病を発症しており、新規に発症した糖尿病は、発症時の年齢も勘案するとほぼ全員が2型糖尿病であると考えて問題ないであろう。これから、10年間の糖尿病発症率は男性5.4%(0.63%/年)、女性で3.0%(0.34%/年)であり、男性において発症率が高かった。実際には、質問票による調査では通常、約半数しか把握できない⁴ことをわれわれは確認しており(今回の調査のsensitivityを種々の仮定の下に概算すると~46%であった³)、これを勘案すると年間の発症率は男性で1.40%、女性で0.75%と推定された。2型糖尿病発症に関するこのような男女間の差異は、厚生労働省が国民栄養調査と平行して行った糖尿病実態調査⁵においても確認されている。

糖尿病発症危険因子の解析

上記によって捉えられた糖尿病の発症について、これに関与する危険因子を、年齢、喫煙状況、エタノール摂取量、BMI、糖尿病の家族歴、運動習慣、高血圧の既往歴を説明変数とする多重ロジスティック回帰分析によって検討した。解析は男女別に行った。

表1に示すように、年齢、BMI、糖尿病の家族歴、高血圧の既往歴は男女ともに糖尿病の発症に有意に関連した。喫煙状況に関しては、過去の喫煙、現在20本/以上の喫煙は男女ともに糖尿病の発症と有意に関連していた。男性では、1日のエタノール摂取量が23g以上の群では糖尿病の発症が有意に上昇していた。一方、女性では飲酒量と糖尿病の発症の間に有意な相関は認められなかったが、これは女性の飲酒者が総じて少ないことによると考えられる。

糖尿病発症と飲酒との関係についてのBMIの影響の検討(表2)

男性における飲酒量と2型糖尿病発症との関連について、BMIで層別化して解析を行った。これは、日本人における複数のコホート研究において、飲酒の2型糖尿病発症への影響はBMIによって異なるという報告^{6,7}がなされているためである。

表2に示すように、多目的コホートIにおけるわれわれの結果でも、BMI22未満の男性では、1日のエ

表1. 多目的コホート I における糖尿病発症にかかわる危険因子 (多重ロジスティック回帰分析による)

	男性 (n=12,913)		女性 (n=15,980)
	オッズ比 (95% CI)	傾向性のp値	オッズ比 (95% CI)
年齢 (1歳当たり)	1.02 (1.01~1.04)		1.02 (1.01~1.04)
BMI (1kg/m ² 当たり)	1.17 (1.14~1.20)		1.17 (1.14~1.21)
喫煙状況			
非喫煙者	1.00 (referent)		1.00 (referent)
現在の喫煙者			
1~19 本/日	1.14 (0.87~1.50)		1.07 (0.62~1.86)
≥20 本/日	1.37 (1.11~1.69)		2.94 (1.57~5.50)
過去の喫煙者	1.35 (1.08~1.69)		2.77 (1.67~4.61)
飲酒*		0.019	
非飲酒者	1.00 (referent)		1.00 (referent)
ALC_1	1.08 (0.87~1.34)		1.15 (0.68~1.95)
ALC_2	1.26 (1.02~1.56)		0.81 (0.48~1.35)
ALC_3	1.25 (1.00~1.56)		0.78 (0.44~1.40)
家族歴 (あり/なし)	2.00 (1.60~2.49)		2.69 (2.12~3.43)
運動習慣 (あり/なし)	0.90 (0.73~1.12)		1.06 (0.82~1.37)
高血圧の既往 (あり/なし)	1.34 (1.10~1.62)		1.79 (1.44~2.22)

*: 飲酒量 (エタノールに換算し mg/日), 95% CI (confidence interval): 95% 信頼区間
 男性: ALC_1: 0<ethanol≤23.0, ALC_2: 23.0<ethanol≤46.0, ALC_3: ethanol>46.0
 女性: ALC_1: 0<ethanol≤4.9, ALC_2: 4.9<ethanol≤11.5, ALC_3: ethanol>11.5

表2. 男性における飲酒と糖尿病発症のリスク (BMIによる層別化)

	BMI22未満の群 (n=3,845)		BMI22以上の群 (n=9,068)
	オッズ比 (95% CI)	傾向性のp値	オッズ比 (95% CI)
年齢 (1歳当たり)	1.04 (1.01~1.08)		1.02 (1.00~1.03)
BMI (1kg/m ² 当たり)	1.10 (0.91~1.32)		1.14 (1.10~1.17)
喫煙状況			
非喫煙者	1.00 (referent)		1.00 (referent)
現在の喫煙者			
1~19 本/日	0.60 (0.30~1.21)		1.27 (0.95~1.71)
≥20 本/日	0.70 (0.40~1.23)		1.53 (1.22~1.92)
過去の喫煙者	1.18 (0.64~2.15)		1.36 (1.07~1.73)
飲酒*		<0.001	
非飲酒者	1.00 (referent)		1.00 (referent)
ALC_1	1.05 (0.87~2.01)		1.08 (0.86~1.36)
ALC_2	1.91 (1.05~3.46)		1.19 (0.94~1.50)
ALC_3	2.89 (1.63~5.11)		1.07 (0.84~1.37)
家族歴 (あり/なし)	3.36 (2.04~5.51)		1.80 (1.40~2.30)
運動習慣 (あり/なし)	0.70 (0.37~1.32)		0.93 (0.75~1.17)
高血圧の既往 (あり/なし)	1.08 (0.61~1.92)		1.37 (1.12~1.68)

*: 飲酒量 (エタノールに換算し mg/日), 95% CI: 95% 信頼区間
 男性: ALC_1: 0<ethanol≤23.0, ALC_2: 23.0<ethanol≤46.0, ALC_3: ethanol>46.0

タノール摂取量が23.1mg以上46.0mg以下および46.1mg以上の群で、飲酒は非飲酒者に比較して有意に糖尿病発症のオッズ比を増加させた。一方、BMI 22以上の男性では、1日のエタノール摂取量と糖尿病

発症との間に有意な関連は認められなかった。ただし、BMI 22以上の群でも、飲酒がリスクを減ずる方向には働いていないことには留意する必要がある。

表3. 空腹時高血糖コーヒー摂取等との関係*

因子	オッズ比 (95%信頼区間)	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 (100mg/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 (100mg/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 (100mg/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 (100mg/日の増加)	1.078 (0.938~1.228)	0.269
総カフェイン摂取 (100mg/日の増加)	0.939 (0.894~0.986)	0.012

*なし: 週1日未満。

2. 葛飾区における空腹時高血糖の解析 —特にコーヒー摂取との関係について

1990年に行われた多目的コホート I のベースライン調査における質問票と健診データを用い、東京都葛飾保健所管内のコホート対象者 (すなわち、上述した40歳、50歳の節目健診受診者) において、空腹時の高血糖と生活習慣との関係を分析した。空腹時血糖値の型判定は126mg/dL 以上が糖尿病型、110mg/dL 以上126mg/dL 未満が境界型であるが、これらを合わせたもの (すなわち空腹時血糖値110mg/dL 以上) を空腹時高血糖と定義し、健診時の採血を空腹時に行った4,620人について多重ロジスティック回帰によって解析を行った。その結果、男性であること、年齢、BMI、糖尿病の家族歴、エタノール摂取は空腹時高血糖と有意に正相関した。

一方、興味深いことに、コーヒー摂取 (杯数、カフェイン換算)、総カフェイン摂取量が空腹時高血糖と有意な負相関を示した⁸ (表3)。例えば50歳の男性で週1日未満しかコーヒーを飲まない者ではこの割合が19%であるのに対し、週5日以上飲む者では9.7%と低く、同様に女性も週1日未満が6.9%であるのに対して、週5日以上では3.6%と低くなっているという結果であった。全体を合わせると、コーヒーを週に1日以上飲む者では、飲まない者に比べて空腹時高血糖であるオッズ比が0.614と有意に低く⁸、これに対し、同じ方法で解析した紅茶、ウーロン茶、緑茶には空腹時高血糖との間の有意な相関を認めなかった⁸ (表3)。

コーヒーと糖尿病発症との関係について、コーヒーを多く飲む者では2型糖尿病の発症が少ないという前向きコホート研究による成績が、オランダの研究グループによって2002年11月の *Lancet* 誌上に報告された⁹。われわれはこれへの correspondence として、上述の結果を *Lancet* 誌に報告している⁸。

われわれの結果は横断解析によるものであるが、その後、やはりコーヒーが糖尿病の発症を予防するとい

う解析結果がいくつか報告された。例えば米国における Health Professionals' Follow-up Study および Nurses' Health Study の解析¹⁰ では、前者における約5万人の男性医療従事者のうち調査開始時点で2型糖尿病や冠動脈疾患、癌を発症しておらず、コーヒーなどカフェイン飲料の摂取量に関するデータの揃っていた41,934人を解析対象とし、女性コホートである Nurses' Health Study の解析では、約12万人のうちの84,276人を解析対象としている。それぞれ12年と18年にわたる追跡調査で2型糖尿病の発症を分析したところ、年齢や糖尿病の家族歴など糖尿病の既知のリスクファクターを補正したうえで、コーヒー摂取が2型糖尿病の発症を有意に抑制することが明瞭に示されている。この他、いずれもより小規模ではあるが、フィンランドにおけるもうひとつの研究¹¹ やスウェーデン人女性における研究などによって、コーヒー摂取が2型糖尿病の発症を予防するという結果が、いずれも前向きコホート研究のスタディデザインによって得られている。

前述の米国のグループによれば、デカフェ (カフェイン抜き) のコーヒーを飲む者でも糖尿病の発症は抑制されたが、その効果はカフェイン入りのコーヒーに比べて少ない傾向にあった¹⁰。このようにカフェインそのものが糖尿病の発症予防に関与している可能性があり、一方ではコーヒーに含まれるクロロゲン酸などカフェイン以外の成分に糖尿病の発症に対する抑制効果がある可能性も残る。コーヒーが2型糖尿病発症を抑制するとしてそれはどのような機序によるのか、この点について、病態生理学的な分析を含めた今後の検討が必要になってくるであろう。

糖尿病研究班による調査

糖尿病研究班は1998年度から2000年度にわたって第1回目の糖尿病調査を行い (図1)、多目的コホートにおける健診受診者の糖尿病有病率を、質問票および採血データによって表4の定義に基づいて概計している。この結果によれば50代、60代の糖尿病有病率は男

表4. 多目的コホート糖尿病調査における糖尿病の定義

① 医師または検査によりすでに糖尿病と診断されている (既知糖尿病)* (*陽性反応適中度82%であることを確認している)
and/or
② FPG \geq 126mg/dL または随時 PG \geq 200mg/dL
and/or
③ HbA _{1c} (日本糖尿病学会の標準検体による較正值) \geq 6.1%

FPG: fasting plasma glucose, PG: plasma glucose.

性ではほぼ13~15%, 女性で6~9%であった。

さらに、既知糖尿病(質問票による自己申告により発症の確認された糖尿病)の治療状況を把握し、また、横断解析によって、家族歴、肥満歴という確立された糖尿病の危険因子が有糖尿病と有意に相関すること、歩行時間の短縮や身体活動度の低下といった、想定されてはいたものの、これまで日本人においてエビデンスに乏しかった事項についても、有糖尿病と有意に関連することを見いだしている。さらに、健診受診者におけるHbA_{1c}の分布を、日本糖尿病学会の標準検体で較正した値を用いて明らかにしている。なお、このような疫学研究におけるHbA_{1c}標準化の重要性を、多目的コホートにおける糖尿病研究班の調査結果に基づいて別途報告している¹²⁾。

以上に述べた糖尿病研究班の調査については、厚生労働科学研究の報告書¹³⁾などにその概要を記載しているので、詳細については参照されたい。最初の調査から5年後(2003年度~2005年度)に再度調査を行うことにより、糖尿病の発症率をより正確に求めることが、糖尿病研究班による糖尿病調査の大きな目的のひとつであり、現在、この2回目の調査を鋭意進めている。

むすび

以上、多目的コホートにおける糖尿病研究の現況について記載した。今後は糖尿病研究班による調査を進めるとともに、自己申告の糖尿病による解析についてもさらに詳細に解析を進めていきたい。

文献

- 1) 渡邊 昌・他(編): 厚生省多目的コホートベースラインデータ 財団法人日本公衆衛生協会, 東京, 1996.
- 2) 津金昌一郎(編): 多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究—5年後調査データ集—マイライフ社, 東京, 2004.
- 3) 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.)
- 4) Takahashi Y, Noda M, Tsugane S, Kuzuya T, Ito C, Kadowaki T: Prevalence of diabetes estimated by plasma glucose criteria combined with standardized measurement of hemoglobin A1c among health checkup participants on Miyako Island, Japan. *Diabetes Care.* 23: 1092-1096, 2000.
- 5) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0806-4.html>
- 6) Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, Okada K: Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *Diabetes Care.* 22: 1432-1437, 1999.
- 7) Watanabe M, Barzi F, Neal B, Ueshima H, Miyoshi Y, Okayama A, Choudhury SR: Alcohol consumption and the risk of diabetes by body mass index levels in a cohort of 5636 Japanese. *Diabetes Res and Clin Pract.* 57: 191-197, 2002.
- 8) Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S: Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 361: 703-704, 2003.
- 9) van Dam RM, Feskens EJ: Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 360: 1477-1478, 2002.
- 10) Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Hu FB: Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 140: 1-8, 2004.
- 11) Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Jousilahti P: Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA.* 291: 1213-1219, 2004.
- 12) Takahashi Y, Noda M, Tsugane S, Kimura S, Akanuma Y, Kuzuya T, Ohashi Y, Kadowaki T: 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.
- 13) 門脇 孝, 野田光彦: 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. In: 「平成13年度 厚生科学研究 21世紀型医療開拓推進研究(生活習慣病・心筋梗塞分野) 研究成果発表会報告書」, 財団法人 長寿科学振興財団, 東京, 2002.

日本人の飲酒はやはり危険因子 特にやせ形の男性は要注意

・・・2型糖尿病

■野田光彦
虎の門病院
内分泌代謝科部長

飲酒と糖尿病との関係について、常識的にはアルコール摂取が2型糖尿病の発症を助長すると考える人が多いかもしれない。しかし、果たしてそれは自明のことであろうか。後述のように、欧米の前向きコホート研究^{注)}では、様々な結果が導き出されており、また、日本の前向きコホート研究においても、得られた成績は必ずしも一致していない。

■飲酒との関係 — 欧米人では

疾患と生活習慣との関係を含め、すべての主張には科学的な裏付けが必要である。欧米の疫学研究をひもとくと、飲酒は2型糖尿病の発症と無関係というものもあれば、多量の飲酒が発症リスクを促進するというものもある。一方、軽度～中等度の飲酒は糖尿病の発症リスクを抑制するという報告もなされている。さらに、最近では、軽度～中等度の飲酒は2型糖尿病の発症リスクを抑制するが、多量の飲酒はリスクを促進するという、いわばU字型の

関係を主張するものもある。

例えば米国の代表的な前向きコホート研究で、男性を対象としたHealth Professionals Follow-Up Studyでは、表1に示すように、1986年に40～75歳であった約4万7000人を12年間追跡調査した結果、アルコール摂取（飲酒量をエタノールに換算）は糖尿病の発症を用量依存性に、むしろ低下させていた。また、米国の代表的な前向きコホート研究で、女性を対象としたNurses' Health Studyにおいても、上述の男性に比べて少ない摂取量ながら、同様の結果が確認されている（表2）。

■日本人では —

厚生労働省多目的コホート

(1) 厚生労働省多目的コホート研究

厚生労働省研究班による多目的コホート研究（以下多目的コホート）は、癌や循環器疾患などの疾患と生活習慣との関連を明らかにすることを目的に、全国約14万人の地域住民を対象

に行われている長期追跡調査である（主任研究者：津金昌一郎国立がんセンター予防研究部長）。

対象疾患には種々の生活習慣病が含まれ、これまでも日本における数多くの疾病予防などに関する重要なエビデンスを発信してきている。

対象者は全国11保健所管内の住民14万420人で、1990年から研究を開始したグループ（コホートI）と、93年から研究を開始したグループ（コホートII）とからなる（図1）。

(2) コホートIへの質問票調査

私たちはコホートIの「地域住民コホート」の対象者について、質問票による糖尿病の自己申告に基づき、2型糖尿病の発症要因を明らかにするための解析を以下のように行った（脇嘉代らによる）。

すなわち、90年に行われたベースラインの質問票調査に回答した4万3149人のうち、5年後（95年）、10年後（2000年）の質問票調査のいずれにも回答した人は3万2126人（男性1万4551人、女性1万7575人：追跡率75%）であった（図2）。この集団から、ベースライン調査の質問票の質問事項に基づいて、糖尿病の既往があった1120人を除き、さらに心疾患や慢性肝疾患の既往のあった人などを除外し、最終的に2万8893人（男性1万2913人、女性1万5980人）を対

表1 米国男性における飲酒とその後の2型糖尿病発症との関係
Health Professionals Follow-Up Studyの結果から

1日のエタノール摂取量 (g/日)	その後12年間の糖尿病発症に対する 相対危険度 (カッコ内は95%信頼区間)
なし	1.00
0.1-4.9	1.05 (0.92-1.20)
5.0-9.9	0.80 (0.68-0.95)
10.0-14.9	0.71 (0.59-0.86)
15.0-29.9	0.64 (0.53-0.78)
30.0-49.9	0.57 (0.45-0.71)
50≧	0.61 (0.43-0.86)

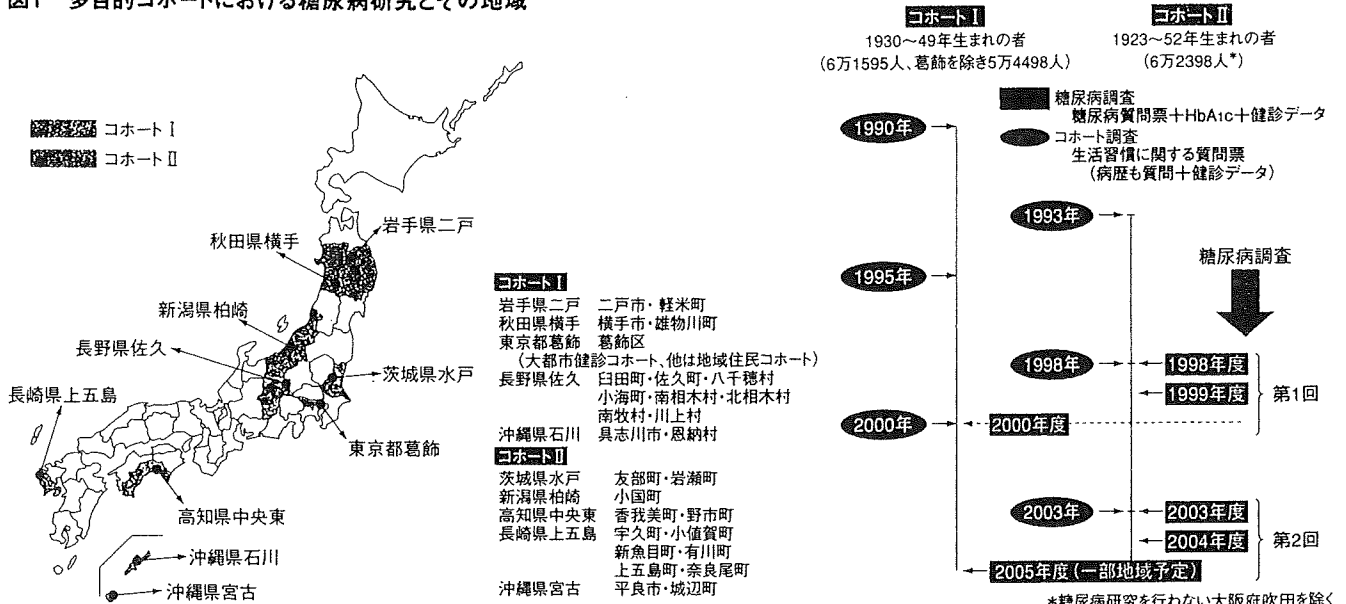
表2 米国女性における飲酒とその後の2型糖尿病発症との関係
Nurses' Health Studyの結果から

1日のエタノール摂取量 (g/日)	その後12年間の糖尿病発症に対する 相対危険度 (カッコ内は95%信頼区間)
なし	1.00
0.1-5.0	0.78 (0.72-0.84)
5.1-10.0	0.56 (0.48-0.65)
10.0<	0.59 (0.52-0.66)

Diabetes 50 : 2390-2395, 2001

N Engl J Med 345 : 790-797, 2001

図1 多目的コホートにおける糖尿病研究とその地域



象として解析を行った。

飲酒歴については、摂取するアルコール飲料の種類と1週間の摂取頻度、および1回の摂取量から、1日のエタノール摂取量を算出した。

(3) 糖尿病の新規発症

ベースライン調査で糖尿病の既往がなかった人のうち、5年後および10年後調査で「糖尿病あり」に分類された人を10年間に新規に糖尿病を発症した人と定義した。10年間の追跡期

間中、1183人(男性703人、女性480人)が糖尿病を新規に発症した。これから、10年間の糖尿病発症率は男性で5.4%(0.63%/年)、女性で3.0%(0.34%/年)と算出され、男性のほうが高かった。実際には、質問票による調査では通常、半数程度の把握率しかないことを私たちは確認しており(Takahashi Y, et al: Diabetes Care 23: 1092-1096, 2000)、この点を勘案すると、年間の発症率は男性1.0~1.4%、女性0.5~0.7%と推定された。

なお、2型糖尿病発症に関する男女間の差異は、厚生労働省が国民栄養調査と並行して行った糖尿病実態調査でも確認されている。

(4) 発症危険因子の解析

上記のようにとらえられた糖尿病の発症について、これに関与しうる危険因子を、年齢、喫煙状況、アルコール摂取、BMI、糖尿病の家族歴、運動習慣、高血圧の既往を説明変数とする多重ロジスティック回帰分析によって検討した。解析は男女別に行った。

その結果、年齢、BMI、糖尿病の家族歴、高血圧の既往は男女ともに糖尿病の発症に有意に関連した。喫煙状況に関しては、過去の喫煙、現在20本/日以上以上の喫煙は男女ともに糖尿病の発症と有意に関連していた。

男性では1日のエタノール摂取量が23g(日本酒換算で1合)以上の群では、糖尿病の発症が有意に上昇していた。一方、女性では飲酒量と糖尿病の発症の間に有意な相関は認められなかった。これは女性の飲酒者が総じて少ないことによると考えられる。

図2 多目的コホートにおける追跡方法と追跡率

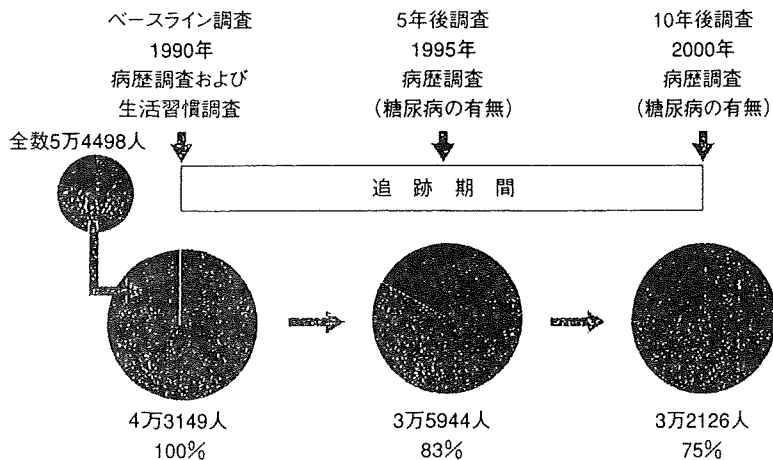


表3 男性における飲酒と糖尿病発症のリスク (BMIによる層別化)
(年齢、BMI、糖尿病の家族歴、高血圧の既往、喫煙状況、運動習慣で調整)

	BMI22未満の群 (n=3,845)		BMI22以上の群 (n=9,068)	
	オッズ比 (95% CI)	傾向性のp値	オッズ比 (95% CI)	
飲酒*	<0.001			
非飲酒者	1.00		1.00	
0 < ≤23.0	1.05 (0.55-2.01)		1.08 (0.86-1.36)	
23.0 < ≤46.0	1.91 (1.05-3.46)		1.19 (0.94-1.50)	
46.0 <	2.89 (1.63-5.11)		1.07 (0.84-1.37)	

*飲酒量(エタノールに換算したg/日) 95% CI: 95%信頼区間

(5) BMIの影響の検討

男性における飲酒量と2型糖尿病発症との関連について、BMIで層別化して解析を行った。これは後述のように、日本人における複数のコホート研究で、2型糖尿病発症に対する飲酒の影響がBMIによって異なるという報告がなされているためである。

表3のように、多目的コホートIにおける私たちの結果でも、BMI22未満の男性では、エタノール摂取 (g/日) は23.1~46.0および46.1以上の群で非飲酒者に比較して有意に糖尿病発症のオッズ比を増加させていた。

一方、BMI22以上の男性では、1日のエタノール摂取量と糖尿病発症との間に有意な関連は認められなかった。ただし、BMI22以上の群でも、飲酒がリスクを減ずる方向には働いていないことに留意する必要がある。

■職域コホートや久山町研究では

日本では企業の健診システムが確立していることから、健診システムを利用した職域コホートによる研究が多い。

男性6362人を対象にした大阪の職域前向きコホート研究 (Osaka Health Survey) では、男性をBMIで2群に層別化し、エタノール摂取量と2型糖尿病発症のリスクとの関係を分析している。やせ形 (BMI ≤ 22.0) 男性ではエタノールを1日当たり

50.1mL以上摂取すると、非飲酒者を1.0として2型糖尿病発症の相対危険度は2.48倍 [95%信頼区間 (以下同じ) 1.31~4.71] に増加していた。

一方、肥満傾向 (BMI ≥ 22.1) の男性では、中等度 (29.1~50.0mL/日) のエタノール摂取による相対危険度は0.58倍 [0.39~0.87] と逆に低下していた (50.1mL/日以上では0.88倍 [0.62~1.26] と有意な傾向は認められなかった)。

すなわち、肥満傾向の男性が中等度に飲酒をすると2型糖尿病の発症が抑制されるが、やせ形の男性が多量に飲酒すると2型糖尿病の発症が促進されるという結果であった。

別の職域コホート5636人 (男性が72%) による前向きコホート研究では、平均5.7年間の経過観察中、空腹時血糖値140mg/dL以上への上昇または2型糖尿病の発症 (自己申告による) を認めた264人の解析を行った。BMIで層別化すると、2型糖尿病発症に対する飲酒の相対危険度は、非飲酒者を1として低BMI群 (≤ 22.0) で3.19 [1.09~9.37]、中等度BMI群 (22.1~24.9) で0.41 [0.23~0.73]、高BMI群 (≥ 25.0) では0.74 [0.44~1.25; 有意差なし] であった。すなわち飲酒の習慣は低BMI群では糖尿病発症リスクを促進し、中等度BMI群では抑制的に働いていた。

さらに別の職域コホートでは2953

人の男性を対象に、平均7年間の追跡調査を行い、空腹時血糖値の110mg/dL以上への上昇を認めた370人の解析を行っている。エタノール摂取量 (g/日) が23.0~45.9の群を1.0とすると、0、0.1~22.9、46.0~68.9、69.0以上の群の相対危険度は、それぞれ1.51 [1.07~2.13]、1.31 [0.93~1.84; 有意差なし]、1.18 [0.87~1.61; 有意差なし]、1.43 [1.01~2.02] であった。この結果はいわゆるU字型の関連性を示していると考えられる。

また、日本の代表的な地域住民コホートの一つである福岡県久山町における研究では、1075人 (40~74歳、男性は38%) の対象者において、5ないし6年の追跡によって、エタノール摂取が男性において独立した耐糖能異常の促進因子であり、10g/日のエタノール摂取の増加によるオッズ比は1.19 [1.08~1.33] であることが見いだされている。

■欧米人とは異なる日本人の結果

日本人では欧米人とはエタノールの代謝や2型糖尿病の発症に関する遺伝的背景が異なる。私たちの解析を含め、以上の研究成果をまとめると、日本人を対象とした疫学研究による結論は欧米人とは異なると考えられ、特にやせ形の男性では注意を要することが明らかとなっている。日本酒換算で1日1~2合以上の常習的な飲酒には留意する必要がある。

MA

【注】

前向きコホート研究とは、多数の集団を対象とした追跡調査のこと。通常5~10年以上、長期にわたり追跡調査する。生活習慣と疾病発症との関係は、大規模な前向きコホート研究、しかも論文として報告された数件以上の大規模前向きコホート研究の結果が集積することで証明されて初めて、信頼性が高いといえる。

Waki K, Noda M, Sasaki S, et al :

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 (in press)

成因

日本人の生活習慣と糖尿病との関係
—特に飲酒との関係について—

飲酒と糖尿病との関係については、常識的にはアルコール摂取が2型糖尿病の発症を助長すると考える人が多いかもしれないが、欧米の前向きコホート研究では、飲酒と糖尿病との関係についてさまざまな結果が導き出されており、また、これまでいくつか報告されている日本の前向きコホート研究においても、得られた成績は必ずしも一致していない。

厚生労働省研究班による多目的コホート(以下、多目的コホート)研究は、生活習慣と癌や循環器疾患などの疾患との関連を明らかにすることを目的として行われている、全国約14万人の地域住民を対象とした長期追跡調査である(班長:津金昌一郎 国立がんセンター がん予防・検診研究センター予防研究部 部長)。対象者は全国11保健所管内の29市区町村の住民140,420人であり、1990年から研究を開始したグループ(コホートI)と、1993年から研究を開始したグループ(コホートII)とからなる。

●多目的コホート研究と糖尿病

われわれは上述のコホートIの「地域住民コホート」の対象者について、質問票による糖尿病の自己申告に基づいて、2型糖尿病の発症要因を明らかにするための解析を以下のように行った。

すなわち、コホートIの「地域住民コホート」対象地域の対象者で1990年に行われたベースラインの質問票調査に回答した43,149人(男性20,665人、女性22,484人)のうち、5年後(1995年)、10年後(2000年)の質問票調査にいずれも回答した者は32,126人(男性14,551人、女性17,575人;追跡率75%)であった。この集団から、ベースライン

調査の質問票の質問事項に基づいて、糖尿病の既往があった1,120人を除き、さらに心疾患や慢性肝疾患の既往のあった者などを解析対象から除外して、最終的に28,893人(男性12,913人、女性15,980人)を対象として解析を行った。

飲酒歴については、摂取するアルコール飲料の種類と1週間の摂取頻度、および1回の摂取量から、1日のエタノール摂取量を算出した。

①糖尿病の新規発症

ベースライン調査で糖尿病の既往がなかった者の中で、5年後調査および10年後調査で「糖尿病あり」に分類された者を10年間に新規に糖尿病を発症した者と定義した。10年間の追跡期間中、新たに1,183人(男性703人、女性480人)が糖尿病を新規に発症した。これから、10年間の糖尿病発症率は男性で5.4%(0.63%/年)、女性では3.0%(0.34%/年)と算出され、男性において発症率が高かった。実際には、質問票による調査では通常、半数程度の把握率しかないことをわれわれは確認しており、このような点を勘案すると、年間の発症率は男性で1.0~1.4%、女性で0.5~0.7%と推定された。なお、2型糖尿病発症に関するこのような男女間の差異は、厚生労働省による糖尿病実態調査²⁾でも確認されている。

②発症危険因子の解析

上記によって捉えられた糖尿病の発症について、これに関与しうる危険因子を、年齢、喫煙状況、エタノール摂取量、BMI(body mass index)、糖尿病の家族歴、運動習慣、高血圧の既往を説明変数とする多重ロジスティック回帰分析によって検討した。解析は男女別に行った。

その結果、年齢、BMI、糖尿病の家族歴、高血圧の既往は男女ともに日本人の糖尿病の発症に有意に関連した。喫煙状況に関しては、過去の喫煙、現在20本/日以上喫煙は男女ともに糖尿病の発症と有意に関連していた。

男性では1日のエタノール摂取量が23g(日本酒換算で1合)以上の群では、糖尿病の発症が有意に上昇していた。一方、女性では飲酒量と糖尿病の発症の間に有意な相関は認められなかった。これは女性の飲酒者が総じて少ないことによると考えられる。

③飲酒との関係についてのBMIの影響の検討

男性における飲酒量と2型糖尿病発症との関連について、BMIで層別化して解析を行った。図に示すように、BMI 22未満の男性ではエタノール摂取(g/日)は、23.1~