

図. 男性のエタノール摂取と2型糖尿病発症リスク (BMIによる層別化)
エタノール換算飲酒量 (g/日)
□: 0, □: 0.1-23.0, □: 23.1-46.0, ■: 46.1以上

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、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留意する必要がある。

●日本における飲酒と糖尿病発症との関係 —他のコホート研究の結果では

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。

6,362人の大阪の男性職域コホートを対象にした前向きコホート研究 (Osaka Health Survey)³⁾ では、男性をBMIによって2群に層別化してエタノール摂取と2型糖尿病発症のリスクとの関係を分析している。痩せ型 (BMI ≤ 22.0) の男性ではエタノールを1日あたり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 (0.62-1.26) と有意な傾向は認められなかった]。

別の職域コホート5,636人 (うち男性が72%) による前向きコホート研究⁴⁾ 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人によって解析を行った。BMIによって層別化すると、飲酒の習慣は低BMI群では糖尿病発症リスクに促進的に、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2,953人の男性を対象として平均7年間の追跡調査を行い、110mg/dL以上への空腹時血糖値の上昇を認めた370人によって解析を行ったところ、いわゆるU字型の関連性が、飲酒量と2型糖尿病発症との間に示された⁵⁾。また、久山町研究では、1,075人 (40~74歳、うち男性は38%) の対象者において、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となっていることが見出されている⁶⁾。

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。われわれのものを含め、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、特に痩せ型の男性では注意を要することが明らかとなってくる。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。

(虎の門病院内分泌代謝科 野田 光彦)

□文 献

1. Takahashi Y, Noda M, Tsugane S, et al : Prevalence of diabetes estimated by plasma glucose criteria combined with standardized measurement of HbA1c among health checkup participants on Miyako Island, Japan. *Diabetes Care* 23 : 1092-1096, 2000
2. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0806-4.html>
3. Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, et al : Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 22 : 1432-1437, 1999
4. Watanabe M, Barzi F, Neal B, et al : Alcohol consumption and the risk of diabetes by body mass index levels in a cohort of 5,636 Japanese. *Diabetes Res Clin Pract* 57 : 191-197, 2002
5. Nakanishi N, Suzuki K, Tataru K : Alcohol consumption and risk for development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 26 : 48-54, 2003
6. Kiyohara Y, Shinohara A, Kato I, et al : Dietary factors and development of impaired glucose tolerance and diabetes in a general Japanese population: the hisayama study. *J Epidemiol* 13 : 251-258, 2003

II. 成因と病態生理

2 型糖尿病発症と生活習慣*

野田 光彦**

Key Words : type 2 diabetes, life style

近の展開を紹介する.

2 型糖尿病における遺伝素因と環境因子との関係

はじめに

2 型糖尿病は先天的な遺伝素因に過食や運動不足, 肥満, 加齢などの環境因子が後天性に加わって発症する疾患と考えられる(図 1). 2 型糖尿病に通常濃厚に認められる家族歴は, 糖尿病発症における遺伝素因の重要性を示すものであり, 一方, 疫学研究からは, その発症に環境要因など後天的因子の影響が大きいことも推論される¹⁾. 本稿では, 糖尿病発症の環境的側面に関する最

2 型糖尿病では, 通常濃厚な家族歴が認められ, また, 後述のように一卵性双生児の研究結果からも, その発症に遺伝素因が大きな位置を占めると考えられてきた. その一方で, アメリカ西海岸やハワイなどの日系人と日本在住の日本人との比較研究により, 同じ遺伝的背景を有していても, 動物性脂肪摂取の多いアメリカ在住日系人のほうが, 日本在住の日本人より糖尿病の

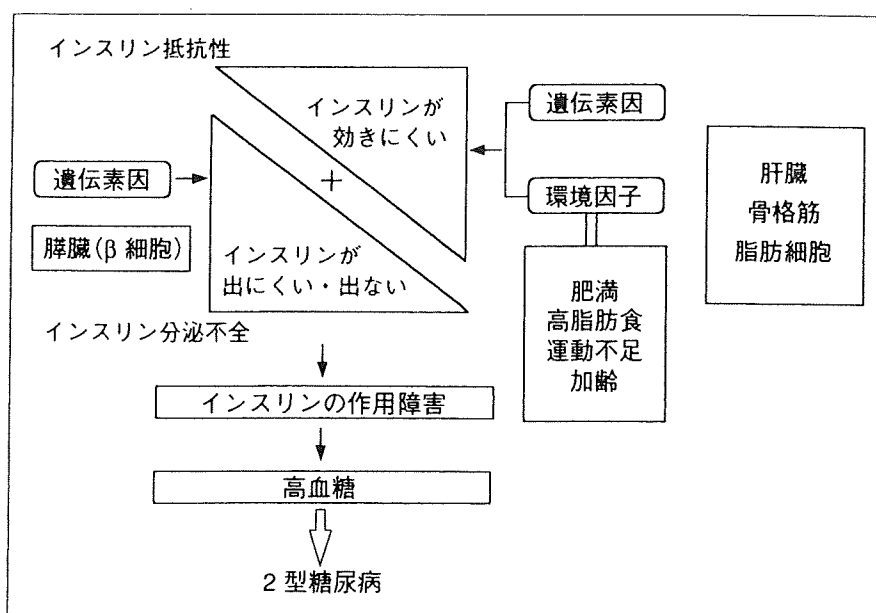


図 1 2 型糖尿病の成因

* Life style as a cause of type 2 diabetes.

** Mitsuhiro NODA, M.D.: 虎の門病院内分泌代謝科[〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2]; Department of Endocrinology and Metabolism, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, JAPAN

発症率が高いことが明らかとなっている。また、わが国において、生活の欧米化に伴って糖尿病の有病率が急激に増加していることから、糖尿病の発症には遺伝素因だけでなく環境因子が大きく影響すると考えられている(図1)。

実際、日本における糖尿病の有病率は近年急速に上昇しており、これは自動車保有台数や脂肪摂取量の増加と軌を一にし、これらが2型糖尿病増加の背景要因である可能性は大きい。

このように2型糖尿病は、個々の症例によってその比率は異なるものの、遺伝素因と環境因子の両要素が加わって発症する疾患であり、インスリン分泌の相対的な低下とインスリン抵抗性の増大とが加わって発症する2型糖尿病において、前者は主に遺伝素因によって、後者は環境因子と遺伝素因とが相携わって惹起される(図1)。遺伝素因に関しては、2型糖尿病では複

数の遺伝因子が組み合わさって発症に寄与するとされ(多因子遺伝)、インスリン分泌不全・抵抗性のそれぞれに、このような遺伝素因の関与が想定される。一方、環境因子としては、肥満、過食、運動不足、ストレスなどがあり、これらはインスリン抵抗性を上昇させる方向に働く。これらの諸点について、次節以降で概観する。

2型糖尿病の成因における環境因子 —前向きコホート研究の結果から

本項では糖尿病発症に関与すると考えられる種々の後天的因子、とくに個々の生活習慣と糖尿病発症との関係について、前向きコホート研究(大人数の集団を対象とした、通常、長期にわたる追跡調査)の結果を中心に概観したい。

1. 運動

運動が2型糖尿病の発症予防に有効であるこ

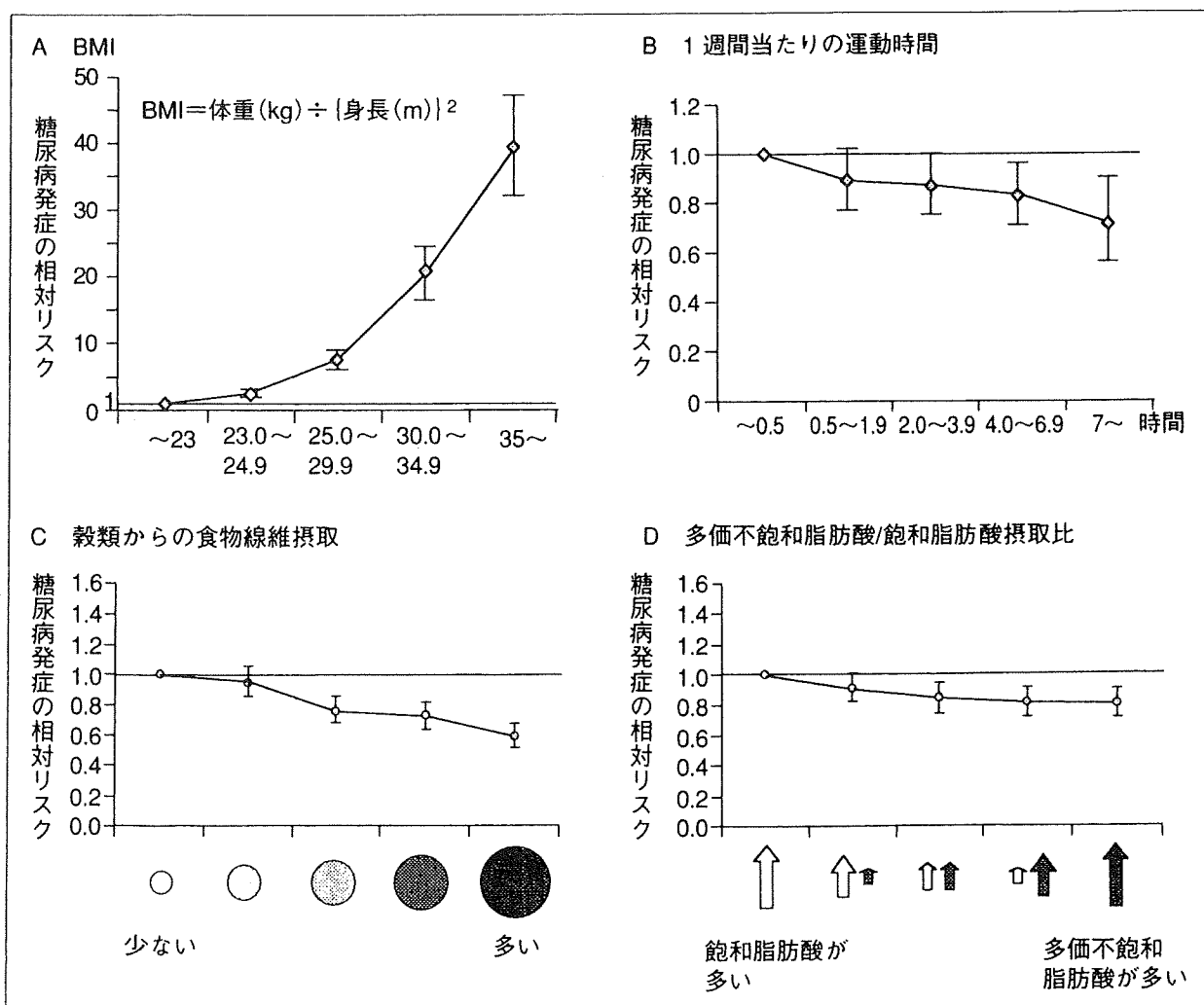


図2 米国におけるNurses' Health Studyの結果から(文献⁴⁾より引用)

表1 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)

	BMI 22未満の群 (n=3,845)		BMI 22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)

(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)

*飲酒量(エタノールに換算したg/日), 95% CI: 95% 信頼区間

表2 日本における糖尿病の危険因子

1. 家族歴	8. アルコール摂取
2. 肥満	(BMI ≤ 22でとくにリスク上昇)
3. 男性であること (米では男女ほぼ同じ, 豪では男:女=1:0.85)	1合程度までならよとの成績も 欧米では予防的であるとの成績もある)
4. 加齢	日本では検証されていないが,
5. 身体活動度の低下	可能性のあるもの
6. 高血圧の既往	食物繊維摂取低下
7. 喫煙 (禁煙でリスク減少)	飽和脂肪酸摂取 ...

追跡調査などの結果によるまとめ。

とは、1990年代の初頭、前向きコホート研究により明瞭に示された。その嚆矢がペンシルバニア大学Alumni Health Studyである²⁾。これは同大学の男子卒業生5,990人を14年間追跡し、質問表により運動状況と糖尿病発症との関係を調査したものである。これによると、運動による予防効果のもっとも高かったのはbody mass index (BMI)、高血圧歴、糖尿病の家族歴によって定義された糖尿病ハイリスク群であった。

米国において12万人以上の看護師を追跡調査しているNurses' Health Study(図2)でも、運動³⁾⁴⁾は糖尿病の家族歴、肥満の有無にかかわらず2型糖尿病の発症リスクを減少させている(図2B)。また、男性を対象とした前向きコホート研究であるPhysicians' Health Studyでも、毎週激しい運動をする群では2型糖尿病の発症率がやはり有意に低かった⁵⁾。Honolulu Heart Programでは、運動によるエネルギー消費が週当たり500kcal増加するごとに、2型糖尿病の発症率が6%ずつ減少するとされている⁶⁾。

2. 食 事

食生活習慣については、主に総エネルギー摂

取、飽和脂肪酸・不飽和脂肪酸の摂取、食物繊維の摂取、摂取食物のglycemic indexに焦点を当てた調査が行われている。

Health Professionals Follow-up Studyでは、質問表によって131項目に及ぶ食品項目の摂取状況が調査され、glycemic loadが大きく食物繊維の少ない食事は、男性での2型糖尿病発症を有意に増加させると結論された。Nurses' Health Studyの結果からは、食物繊維の少ない食事や飽和脂肪酸の摂取が2型糖尿病の発症をより進展させると結論づけられている(図2C, D)⁴⁾。

San Luis Valley Diabetes Studyにおける非糖尿病患者の検討では、空腹時の高インスリン血症については、総脂肪摂取および飽和脂肪酸摂取との間には正の相関が、食物繊維やデンプンの摂取との間には負の相関が認められた。不飽和脂肪酸、ショ糖、ブドウ糖の摂取との間に有意な相関はみられなかった。同研究ではまたimpaired glucose tolerance (IGT)から2型糖尿病への進行と脂肪摂取量との関係について検討し、脂肪摂取40g/日の増加により糖尿病発症への危険は3倍以上になると指摘している。

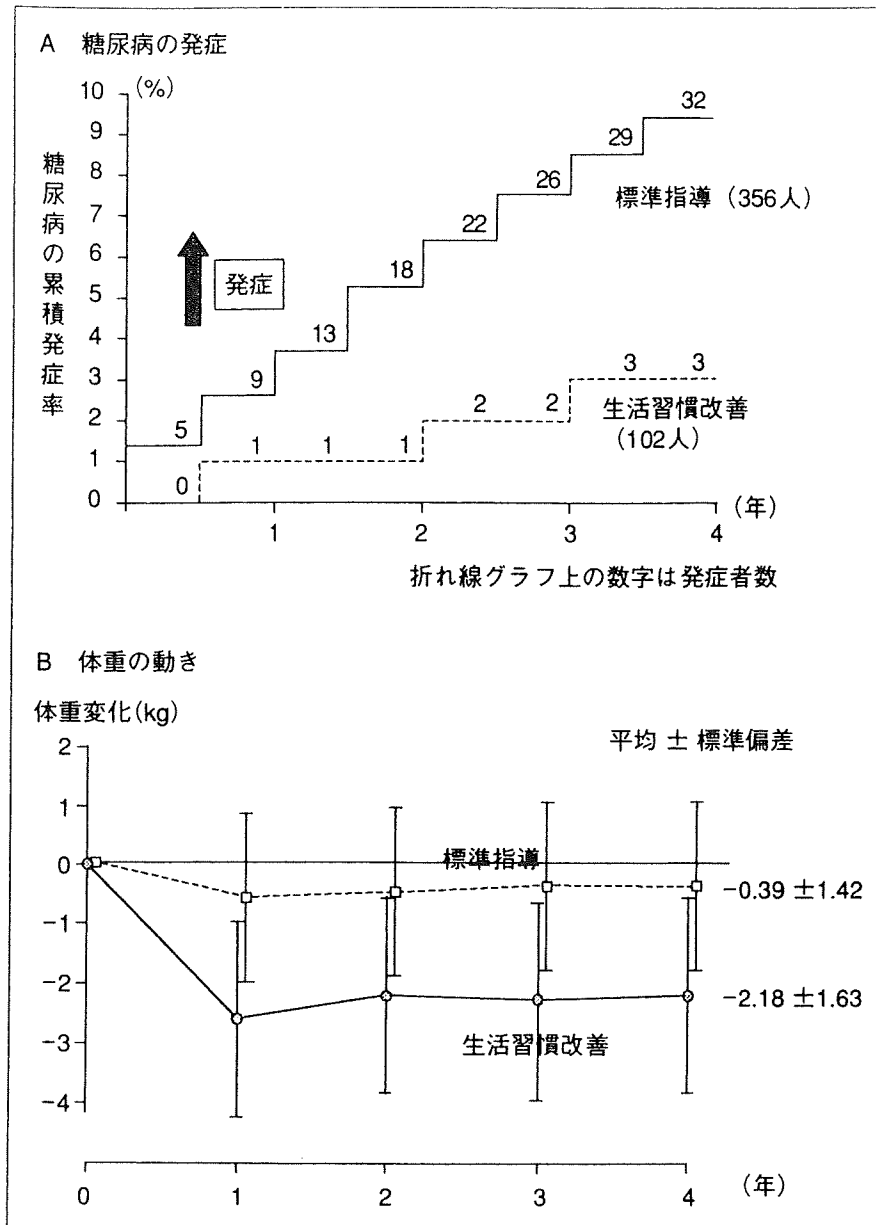


図3 日本の糖尿病予防研究—小坂らによる (文献¹³⁾より引用)

短期的にも、16人の被験者に対し2週間にわたって過剰のエネルギーを、それぞれ脂質と炭水化物とによって与えた過食実験において、前者が後者に比較してより体内に蓄積されやすいとの成績⁷⁾があり、脂質の過剰摂取にはとりわけ注意が払われるべきであろう。

3. アルコール摂取

欧米の疫学的研究の中にはアルコール摂取と糖尿病の発症リスクは無関係というものもあれば、多量の飲酒は糖尿病の発症リスクを促進するというものもある。また、いくつかの前向きコホート研究では、軽度～中等度の飲酒が2型

糖尿病の発症リスクを抑制し、多量の飲酒はリスクを促進するというU字型の関連性を報告するものもある。

たとえば、上述のNurses' Health Studyにおいても、アルコール摂取と糖尿病発症との関連は否定されており、むしろ、アルコール摂取は糖尿病の発症を抑制する結果となっている⁴⁾。また、Health Professionals Follow-up Studyでも、中等度のアルコール摂取について、2型糖尿病の発症との間に負の相関を認めている。

しかし、わが国においては状況が異なるであろう。これら欧米の疫学論文を要約すると、軽

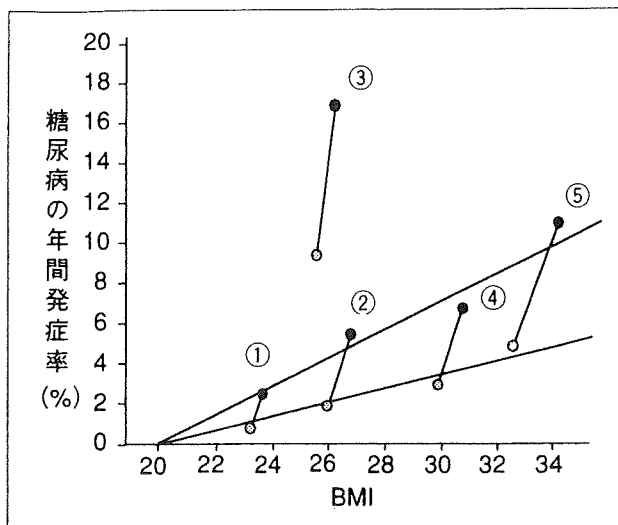


図4 BMIと糖尿病発症率との関係—生活習慣改善による効果—まとめ

- ① 虎の門病院・小坂(日本)
- ② マルメ(スウェーデン)
- ③ 大慶市(中国)
- ④ フィンランド糖尿病予防研究(フィンランド)
- ⑤ 米国糖尿病予防研究(米国)

IGTでBMIが1減ると年間発症率が3ポイント程度減少する。(文献¹³⁾より引用)

度～中等度の飲酒ではインスリン感受性増強作用によって糖尿病の発症リスクを抑制するが、多量の飲酒は糖尿病の発症リスクを促進すると解釈できる。一方、日本人は欧米人とはアルコールを代謝する酵素の多型も異なるため、日本人を対象とした疫学研究が必須であろう。

日本人におけるアルコール摂取と糖尿病の発症リスクとの関連性についての前向きコホート研究をシステマチックレビューすると、それらは5件あり、Tsumuraら⁸⁾とWatanabeら⁹⁾はおおむね痩せ型の人が飲酒すると糖尿病の発症リスクが促進されるが、肥満気味の人には抑制的に働くと報告している。Nakanishiら¹⁰⁾はエタノール摂取量が中等度(23.0～45.9g/day)の場合に糖尿病発症リスクが抑制されるがそれ以外では促進的に働くという、いわばU字型の関連性を報告しているが、肥満度やBMIとの関係については述べていない。Kiyoharaら¹¹⁾は久山町研究において、飲酒量にかかわらずアルコール摂取が男性の糖尿病発症を促進すると報告している。われわれは厚生労働省多目的コホートにおける自己申告の糖尿病発症とアルコール摂取との関係を解析し、23.0g/day以上のエタノール摂取が男

性における2型糖尿病発症の危険因子であることを見出しているが(表1)、とくに、痩せ型(BMIで22以下)の男性においてその影響は大きかった¹²⁾。この際、BMIが22超であっても、有意ではないものの、エタノール摂取が糖尿病発症にやや促進的に働いており¹²⁾、この点には注目する必要がある。

結論として、低BMI群が多い日本人では、総じて、エタノール摂取による糖尿病発症のリスクの促進を警戒すべきであろう。1日のエタノール摂取量23gは日本酒換算でわずか一合(180ml)に過ぎないという点に留意する必要がある。

4. 喫煙

喫煙者のインスリン抵抗性は非喫煙者に比べ有意に高いことが報告されているが、Nurses' Health Study⁴⁾、Health Professionals Follow-up Study、Department of Veterans Affairs Normative Aging Studyにおいても、喫煙は2型糖尿病発症の独立した危険因子である可能性が示されている。日本人におけるいくつかの前向きコホート研究でも、上述のわれわれのもの¹²⁾を含め、喫煙は2型糖尿病の発症率を上昇させることが示されている。

なお、喫煙を中止した後に体重が増加することは種々の調査で明らかにされており、このことは喫煙中止への努力や勧奨を妨げるものではないが、中止後の体重の推移には十分に留意する必要がある。

5. まとめ

以上から、2型糖尿病発症の危険因子をまとめると、表2のようになる。

むすび

IGTに対して介入を行い、その有効性を検証した報告は諸外国においていくつかあり、わが国においても、小坂らは生活習慣への標準的な介入と強力な介入とを比較し、後者において2型糖尿病の発症が有意に抑制されたことを検証している(図3A)¹³⁾。またこの際、後者で体重減少が有意に大きかったことの重要性を指摘している(図3B)¹³⁾。小坂はこれに基づき、BMIの変化と2型糖尿病発症率との関係を図4のようにまとめている。

2002年に行われた厚生労働省による“糖尿病実態調査”によれば、わが国の糖尿病患者数は約740万人程度と推計され、5年前の調査に比べても約50万人増加しているものと推定された。このような状況を考えるとき、慣れ親しんだ生活習慣を是正すること必ずしも容易でないが、これによる“生活習慣病”としての糖尿病対策はもはや喫緊の国民的課題ともいうことができよう。今後は個々人の遺伝素因の違いをより明確にし、その遺伝的背景をも考慮した、いわばオーダーメイドな糖尿病予防戦略についても考慮されるべきであろう。

文 献

- 1) Zimmet PZ. Primary prevention of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988 ; 11 : 258.
- 2) Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, et al. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 147.
- 3) Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991 ; 338 : 774.
- 4) Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 790.
- 5) Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, et al. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 1992 ; 268 : 63.
- 6) Burchfiel CM, Curb JD, Arakaki R, et al. Physical activity and incidence of diabetes : the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1995 ; 141 : 360.
- 7) Horton TJ, Drougas H, Brachey A, et al. Fat and carbohydrate overfeeding in humans : different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 62 : 19.
- 8) Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, et al. Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men : The Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1432.
- 9) Watanabe M, Barzi F, Neal B, et al. Alcohol consumption and the risk of diabetes by body mass index levels in a cohort of 5636 Japanese. *Diabetes Res Clin Pract* 2002 ; 57 : 191.
- 10) Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. et al. Alcohol consumption and risk for development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 48.
- 11) Kiyohara Y, Shinohara A, Kato I, et al. Dietary factors and development of impaired glucose tolerance and diabetes in a general Japanese population : The Hisayama Study. *J Epidemiol* 2003 ; 13 : 251.
- 12) 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 the JPHC study cohort I. *Diabet Med* 2005 ; 22 : 323.
- 13) Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention : a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005 ; 67 : 152.

* * *

