

# コーヒーと糖尿病の疫学

野田光彦

虎の門病院内分泌代謝科部長



コーヒーを多く飲む人は糖尿病になりにくいという調査結果が蓄積されてきた。

コーヒーと糖尿病発症との関係について、2002年の11月に、コーヒーを多く飲む人は糖尿病になりにくいという結果を、オランダの研究者が前向きコホート研究の分析によってランセット誌に報告した<sup>1)</sup>。これによれば、1万7111人のオランダ人男女を平均約7年間追跡した結果、1日に7杯以上コーヒーを摂取する人では、2型糖尿病の発症に対する相対危険度が1日2杯以下の人の約2分の1になるとの結論であった。

われわれも、「厚生労働省研究班による多目的コホート」の一部である葛飾コホートにおける調査結果から、コーヒーをよく飲む人では血糖値が高いケースが少ないという結果を得て、ランセット誌に correspondence として報告した<sup>2)</sup>。すなわち、われわれはこの地域の健診受診者で糖尿病と診断されていなかった4620人の空腹時血糖値について空腹時高血糖（空腹時血糖値110mg/dl以上）の頻度を調査し、コーヒーを週に1回以上飲む人では、飲まない人に比べ、空腹時高血糖となっているオッズ比が0.614と有意に低下していることを明らかにした<sup>2)</sup>。

本稿では、上述の初報<sup>1)</sup>を契機に公表されたいくつかの疫学調査の結果などを中心に、糖尿病とコーヒー摂取との関係について考究したい。

## コーヒー摂取と2型糖尿病 疫学調査の結果から

コーヒーが糖尿病の発症を抑制する可能性は、上記のように2002年にオランダからその第一報が報告された<sup>1)</sup>。この前向きコホート研究では、コーヒー摂取は糖尿病の発症を減少させたが、フィンランドにおける同様の前向きコホート研究からは、糖尿病発症とコーヒー摂取とのあいだに有意な関係は認められない、とする続報があった<sup>3)</sup>。前述のように、われわれも日本の都市部（葛飾区の一部地域）において、コーヒー摂取者に空腹時高血糖（空腹時の血糖値 $\geq 110$ mg/dlで定義）が少ないとの結果を得ている（表1）<sup>2)</sup>。ちなみに、緑茶、紅茶、ウーロン茶の摂取と空腹時高血糖とのあいだには、有意な関係を認めなかった<sup>2)</sup>。ただこれは、東京都という都市部の一部地域における、しかも断面調査の結果であった。

しかしその後、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米国のグループから報告された<sup>4)</sup>。これによれば、約4万人の男性と約8万5000人の女性の解析によって、カフェイン入りのコーヒーをまったく飲まない人に比べ、1日6杯以上飲む人では、2型糖尿病の発症率が男性で5割、女性で3割低下していたという（図1）。カフェイン

表1 空腹時高血糖とコーヒー摂取等との関係<sup>2)</sup>

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(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

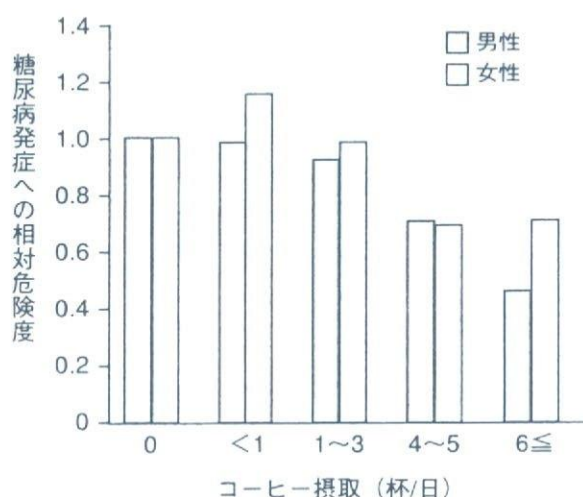
\*: 「なし」週1回未満 [「厚生省研究班による多目的コホート」の暮飾コホートにおける解析結果から]

抜きのコーヒー飲用者でも糖尿病の発症は抑制されるが、カフェイン入りコーヒーを同量摂取する者に比べて2型糖尿病に対する予防効果は少なく<sup>4)</sup>、この結果からは、2型糖尿病の予防にカフェインが効果を有している可能性が示唆されたが、同時に、カフェイン以外の成分にも有効性のある可能性が残された。

さらにその後、スウェーデン人女性<sup>5)</sup>やフィンランド人<sup>6)</sup>においても、コーヒーを多く飲む者において、糖尿病の発症が予防されるという結果が、いずれも前向きコホート研究のデザインによって報告されている。また、九州大学の古野らは、わが国の男性自衛官を対象とした横断研究によって、コーヒー摂取が耐糖能障害(IGT)に対して予防的であると考えられる結果を得ている(後掲のコラム参照)。

現時点までに報告されたコーヒー摂取と2型糖尿病との関係についての報告をまとめると、表2に示すように前向きコホート研究の多く(8件中6件)はコーヒー摂取がその後の糖尿病発症と負相関を示すというものである。出版バイアスを考慮する必要はあるが、少なくともコーヒー摂取と2型糖尿病の発症とが正相関を有するという報告はないことから、コーヒー摂取とその後の糖尿病発症と

図1 コーヒー摂取と糖尿病発症との関係



米国で男性4万2888人、女性8万5056人を、それぞれ12年間、18年間追跡調査した結果。

のあいだには逆転した関係があると考えてよいであろう。

### コーヒー摂取と2型糖尿病の発症 想定される機序

コーヒーが糖尿病の発症を抑制する方向にはたらくとした場合、どのような作用による可能性があるだろうか。コーヒーには、コーヒーや茶類に共通に含まれる①カフェインの

表2 コーヒーの糖尿病予防効果に関する発表論文

1. van Dam RM, Feskens EJ Lancet 360: 1477, 2002	オランダ ○
2. Reunanen A, Heliovaara M, Aho K Lancet 361: 702, 2003	フィンランド △
* Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S Lancet 361: 703, 2003	日本 ○
3. Saremi A, Tulloch-Reid M, Knowler WC Diabetes Care 26 : 2211, 2003	米国 (ピマインディアン) △
4. Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, Thelle D, Johansson S J Intern Med 255 : 89, 2004	スウェーデン ○
5. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Hu FB Ann Intern Med 140 : 1, 2004	米国 ○
6. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Jousilahti P JAMA 291 : 1213, 2004	フィンランド ○
* Agardh EE, Carlsson S, Ahlbom A, Efendic S, Grill V, Hammar N, Hilding A, Ostenson CG J Intern Med 255 : 645, 2004	スウェーデン ○
7. Carlsson S, Hammar N, Grill V, Kaprio J. Int J Epidemiol 33 : 1851, 2004	フィンランド ○
* Yamaji T, Mizoue T, Tabata S, Ogawa S, Yamaguchi K, Shimizu E, Mineshita M, Kono S. Diabetologia 47 : 2145, 2004	日本 ○
8. van Dam RM, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, Heine RJ Diabetologia 47 : 2152, 2004	フィンランド ○

太字：前向きコホート研究，\*：横断研究，○はコーヒー摂取と糖尿病発症に有意な負相関あり，△は有意な相関なし

ほかに、②クロロゲン酸や③マグネシウムが多く含まれる。上述の米国よりの報告からは、カフェインが糖尿病の発症予防に関与している可能性が示唆されるが、コーヒーに含まれるカフェイン以外の成分に糖尿病の発症を抑制するはたらきのある可能性も想定されよう。

#### 1) カフェイン

血糖降下ホルモンであるインスリンの効果は短期的には弱くすることが知られており、実際、カフェインの経口摂取はグルコースの取り込みを減弱させることが報告されている<sup>7)</sup>。また、カフェインはインスリンの分泌をうながすことも知られているが、これにはコーヒー摂取後の通常の中濃度に比べて相当に高いカフェインの濃度が必要である。一方、カフェインが人間において熱産生をうな

がすという現象がすでに19世紀末に気づかれており、また、マウスの実験によって褐色脂肪細胞からの熱の放出がカフェインによって増加することも報告されている。すなわち、コーヒーはエネルギーを熱のかたちで放出することにより、体内への脂肪の蓄積を減少させる可能性がある。

#### 2) クロロゲン酸

抗酸化作用をもち、また、肝臓における糖新生抑制効果も知られている。抗酸化作用と糖尿病に関しては、米国において男性医師を2群に分け、代表的な抗酸化物質の一つであるベータカロテンかプラセボ（偽薬）を12年間にわたって服用させた研究があるが、このスタディでは両群間の糖尿病発症に差はなかった（ただし、野菜の摂取が糖尿病の発症を

減少させることはいくつかのコホート研究で知られており、これは大部分、野菜に含まれる食物繊維の作用と推測されるが、野菜に含まれる抗酸化物質の糖尿病発症抑制効果も完全に否定されたわけではない)。

また、クロロゲン酸については最近、血糖値の上昇に対して抑制的にはたらくGLP-1 (glucagon-like peptide-1) の血中濃度の増加をうながすといった作用も報告されている。ただし、摂取されたクロロゲン酸はその多くが体内で代謝されることが知られており<sup>8)</sup>、ここに記載したような作用をクロロゲン酸が有するにしても、その効果は、摂取量から推定されるよりはさほど大きくないとも考えられる。

### 3) マグネシウム

コーヒー1杯には茶類の1杯の何倍かが含まれている。コーヒーに含まれるマグネシウムはインスリンの働きをよくし、高血圧やブドウ糖の代謝を改善する可能性がある。マグネシウムを多く含むナッツ類が糖尿病の発症を抑制するという報告があるが、ナッツ類には食物繊維も多く含まれるため、それがかならずしもマグネシウムの効果かどうかについては定かでない。とはいえ実際、血液中のマグネシウム濃度が低かったり、マグネシウム摂取量が少なかったりすると糖尿病の発症が多くなることが知られている。ただし、コーヒー中に含まれる程度のマグネシウム量は、一日の総マグネシウム摂取量からみてそれほど大きいものではないので、これによって代謝への影響を及ぼすほどの大きな変化が生じうるか否かについてはかならずしも明らかでない。

なお、心的ストレスは耐糖能を悪化させると考えられ、コラムに述べるようにコーヒ

ー摂取はストレスの軽減につながる可能性もあることから、このような二次的な連鎖がコーヒーによる糖尿病抑止に関与している可能性もなしとしない。

## 1 型糖尿病とコーヒー摂取

1型糖尿病とコーヒー摂取との関係については、かつてフィンランドから1日2杯以上のコーヒーを飲む子どもは1型糖尿病のリスクが高まっているとの報告(症例対照研究)<sup>9)</sup>があったが(これは紅茶についても同様であった<sup>9)</sup>)、その後の続報に乏しい。

なお、前々項で述べた「フィンランドにおいてコーヒー摂取と糖尿病の発症とのあいだに有意な関係が認められなかった」<sup>9)</sup>点について、オランダからの報告<sup>1)</sup>の著者らは、フィンランドにおける観察期間が長期(15.6年)であり、この間に同国におけるコーヒーの飲用方法の主流がポイルドコーヒーからフィルタードコーヒーへと大きく変わったために、ベースライン調査時点でのコーヒーについての嗜好調査の結果がかならずしもその後のコーヒー飲用量を表わしていない可能性を指摘するとともに、フィンランドにおける糖尿病の少なからぬ部分が1型糖尿病(生活習慣との関係がほとんどないと考えられる)であり、これが混在することによって解析の結果が異なった可能性を、その理由として挙げている。

\*

もっとも重要な点は、上記はすべて糖尿病の発症に関する事柄であり、いったん糖尿病が発症して以後、その血糖コントロールに関しては、短期間のコーヒーの投与がかならずしも血糖値を改善する方向のみにははたらか

ない<sup>7)10)</sup> ことにつねに深く留意する必要があるということである。糖代謝に対するコーヒーの作用は、耐糖能やインスリン分泌能の程度によって個々人で大きく異なる可能性があり、今後、その作用機序の解明がまたれるとともに、糖代謝の観点のみから考察する範囲内でも、個々人のコーヒー摂取については、一律でない慎重な対応が必要となるであろうと考える。

〈文 献〉

- 1) van Dam RM, Feskens EJ : Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 360 : 1477-1478, 2002
- 2) Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S : Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 361 : 703-704, 2003
- 3) Reunanen A, Heliovaara M, Aho K : Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 361 : 702-703, 2003
- 4) 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
- 5) Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, Thelle D, Johansson S : Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: A prospective 18-year follow-up study. *J Intern Med* 255 : 89-95,

2004

- 6) 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
- 7) Lee S, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R : Caffeine ingestion is associated with reductions in glucose uptake independent of obesity and type 2 diabetes before and after exercise training. *Diabetes Care* 28 : 566-572, 2005
- 8) Olthof MR, Hollman PC, Buijsman MN, van Amelsvoort JM, Katan MB : Chlorogenic acid, quercetin-3-rutinoside and black tea phenols are extensively metabolized in humans. *J Nutr* 133 : 1806-1814, 2003
- 9) Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, Ylonen K, Lounamaa R, Akerblom HK, Tuomilehto J : Is children's or parents' coffee or tea consumption associated with the risk for type 1 diabetes mellitus in children? Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Eur J Clin Nutr* 48 : 279-285, 1994
- 10) Robinson LE, Savani S, Battram DS, McLaren DH, Sathasivam P, Graham TE : Caffeine ingestion before an oral glucose tolerance test impairs blood glucose management in men with type 2 diabetes. *J Nutr* 134 : 2528-2533, 2004

[のだ・みつひこ／内分泌代謝科]



## 特集

## 糖尿病と喫煙・アルコール

野田光彦 Noda, Mitsuhiro  
虎の門病院内分泌代謝科



本特集の表題に掲げた喫煙とアルコールの摂取は、いずれも嗜好に基づく行動の代表的なものである。このうちアルコール摂取は、糖尿病の病状を、主に血糖コントロールを中心に悪化させ、また喫煙は、主に糖尿病合併症の進展を促進することにより糖尿病の予後悪化させ、いずれも糖尿病の究極的な治療目標に対して致命的な影響を与えうるファクターである。

本特集では、このように糖尿病患者の予後決定因子として重要な意義を有する喫煙・飲酒という生活習慣について、いずれもこの分野に造詣の深い先生方に執筆をお願いした。喜多義邦先生には、糖尿病患者における喫煙の害を、とくに血管合併症の視点から記述していただき、また、喫煙と悪性新生物や呼吸器疾患との関係についても触れていただいた。高橋裕子先生には、いかに禁煙を促すかということを中心に、動機付けの支援やニコチン代替療法、カウンセリングやソーシャルサポートの利用法の紹介とともに、糖尿病患者へのメッセージも含めて記述していただいた。堀江義則先生には、アルコールについての基礎的側面とその代謝臓器である肝臓への影響について、主にはアルコールの体内代謝の視点から論述していただいた。また、下川耕太郎先生らには、アルコールと糖代謝についての臨床的なエビデンスに引き続き、糖尿病患者における飲酒の、血糖コントロール（高血糖・低血糖）などを含めた臨床面への影響について、例を挙げた具体的な記載をしていただいた。また、猪野亜朗先生らには、「血糖コントロール、飲酒のコントロールについての類似点と相違点」と題し、摂食と飲酒とをいずれも“嗜癖行動”という共通の概念で捉えることを基盤に、アルコールの有害使用とアルコール依存症との相違と鑑別、およびこれに基づく対応の差違についても、具体的に述べていただいた。最後に脇 嘉代先生には、2型糖尿病の発症促進因子としての喫煙や飲酒の側面について、厚生労働省研究班による多目的コホート調査のデータを中心に、2型糖尿病の発症予防の側面から記述していただいた。

本特集に寄せられたこれら珠玉の解説群が読者諸賢の血となり肉となることにより、よりよい患者指導のよすがとなることを通じて、本特集の内容を糖尿病患者の予後向上に実際に大きく役立てていただくことができれば、编者としてこの上ない喜びである。

# 喫煙・アルコールと2型糖尿病の発症： 疫学的見地から

脇 嘉代 Waki, Kayo

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科



1. 飲酒, 喫煙と糖尿病発症との関係～多目的コホート研究の結果から～
2. 2型糖尿病発症促進因子としての飲酒
3. 2型糖尿病発症促進因子としての喫煙～喫煙とインスリン抵抗性～

## はじめに

昨今、盛んである EBM (Evidence based medicine) を挙げるまでもなく、患者に生活習慣の改善を指導し、疾患発症のリスクを説明する際には、医療従事者はより信頼性の高い疫学的データに基づいてこれを行うことが重要である。その際、ある疾病の危険因子がその疾病を引き起こすメカニズムが同定されていれば、さらに客観性が増す。

これまで欧米を中心に多数のコホート研究がなされ、糖尿病の発症に関連する危険因子の解明に貢献してきたが、日本でも、一般住民を対象とした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）<sup>1-3)</sup> や Hisayama Study<sup>4)</sup>、また Osaka Health Survey<sup>5)</sup> など企業の検診システムを利用した職域コホートなどにより、糖尿病の発症に関する疫学データが蓄積されつつある。

本稿では多目的コホート研究から得られた喫煙、飲酒と糖尿病の関係を中心に記載する。

## 1. 飲酒, 喫煙と糖尿病発症との関係 ～多目的コホート研究の結果から～

### 1) 厚生労働省研究班による 多目的コホート研究とは

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の罹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<sup>1)</sup>（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）。対象疾患には種々の生活習慣病が含まれ、これまでもわが国における数多くの癌、循環器疾患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 29 市区町村の住

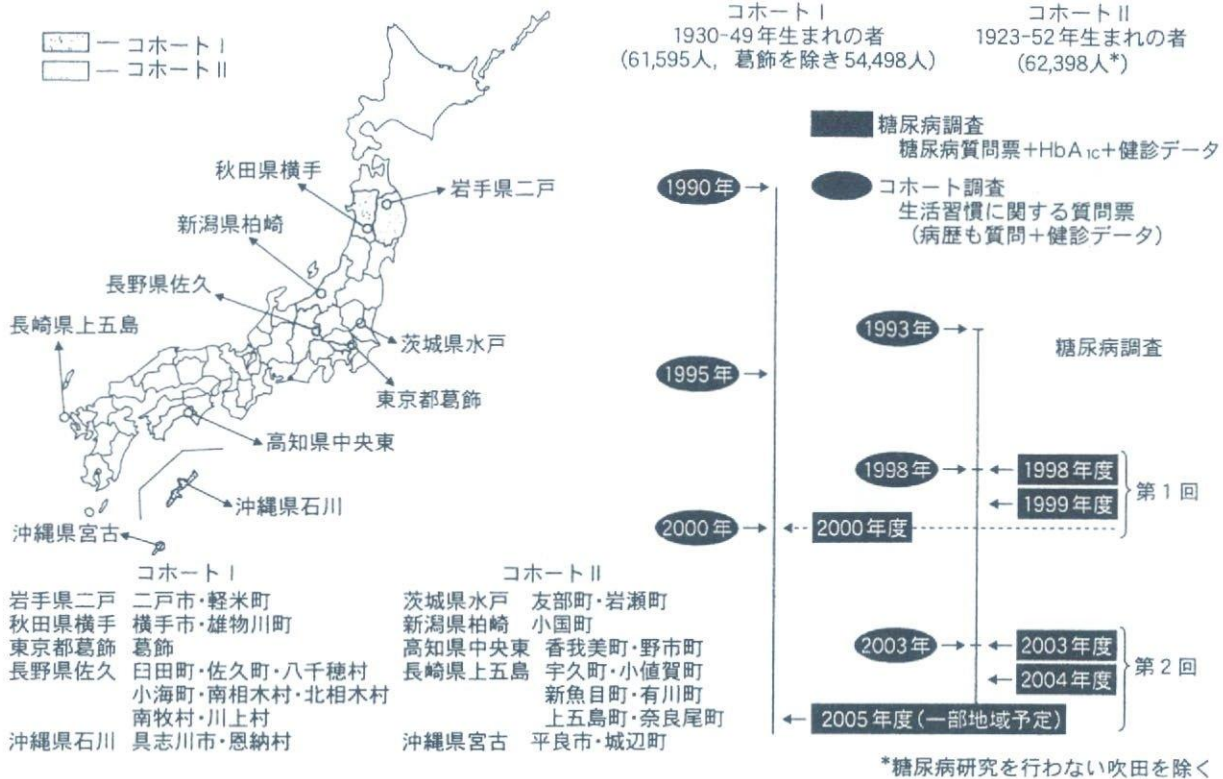


図1 多目的コホートにおける糖尿病研究とその地域

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<sup>1)</sup>(図1)。

1990年から調査を開始したコホートIは61,595人の対象者からなり、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~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歳時および50歳時の健診を受診した者を対象者としている。

## 2) 多目的コホート研究と糖尿病

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<sup>2)</sup>。

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(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



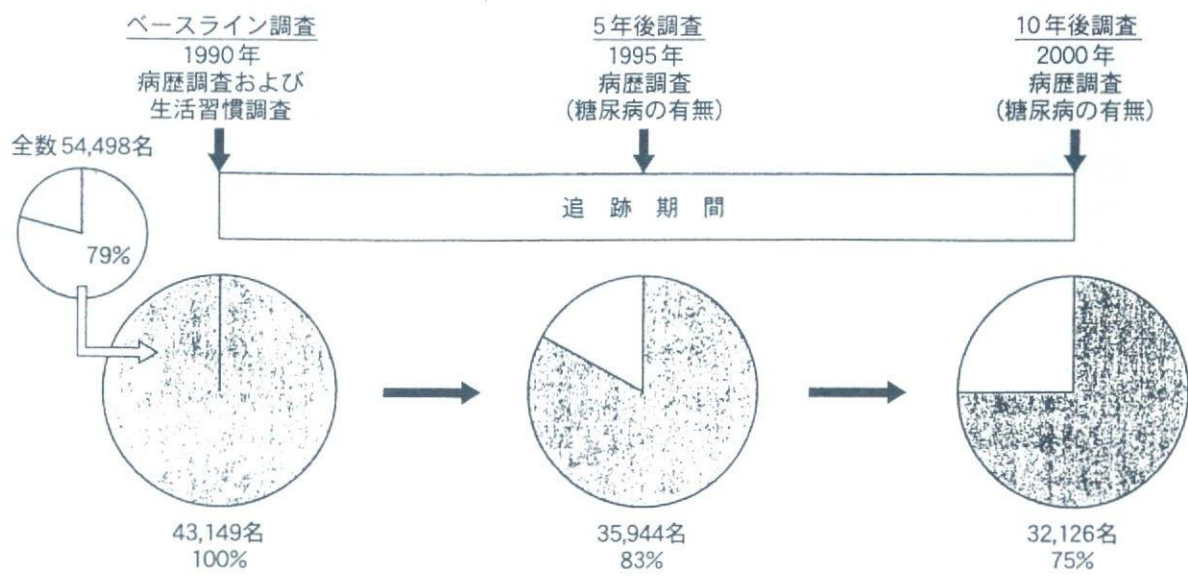


図2 多目的コホートにおける追跡方法と追跡率

ら、1日のエタノール摂取量を算出した。

喫煙歴については、対象者を喫煙状況により、「喫煙歴がない者」、「過去に喫煙していたが現在は喫煙していない者」、「現在喫煙している者」に分類した。「現在喫煙している者」については、一日の喫煙本数により「一日の喫煙本数が20本未満の者」と「一日の喫煙本数が20本以上の者」に分類した。

(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なかで、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、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確認しており<sup>3)</sup>(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<sup>2)</sup>),このようなことを勘案すると、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。

(2) 糖尿病発症に係る危険因子の解析

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糖尿病の発症に有意に関連した。

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) 糖尿病発症と飲酒との関係について

BMIの影響の検討(表1)

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。表1

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)

(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)

	BMI 22 未満の群 (n=3,845)		BMI 22 以上の群 (n=9,068)	
	オッズ比 (95 % CI)		オッズ比 (95 % CI)	
飲酒*	傾向性のP値 <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

表2 喫煙と糖尿病発症のリスク

(年齢, BMI, 糖尿病の家族歴, 高血圧の既往, 飲酒歴, 運動習慣で調整)

	男性 (n=12,913)		女性 (n=15,980)	
	オッズ比 (95 % CI)		オッズ比 (95 % CI)	
喫煙歴				
非喫煙者	1.00		1.00	
現在の喫煙者				
1-19 本/日	1.14	(0.87-1.50)	1.07	(0.62-1.86)
20 本以上/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)

95 % CI : 95 %信頼区間

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, 23.1~46.0 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。

#### (4) 糖尿病発症と喫煙との関係についての検討 (表2)

喫煙と糖尿病の関係については, 男女ともに「喫煙歴がない者」に比較して, 「過去に喫煙していたが現在は喫煙していない者」では有意に糖尿病発

症のリスクが高かった。「現在喫煙している者」のうち, 「一日の喫煙本数が20本未満の者」では「喫煙歴がない者」との間に有意差が認められないものの, 「一日の喫煙本数が20本以上の者」では「喫煙歴がない者」に比べて有意に糖尿病の発症が増加していた。

## 2. 2型糖尿病発症促進因子としての飲酒

### 1) アルコールとインスリン分泌

慢性的なアルコール摂取は, 膵臓からのインスリンの分泌を低下させることがわかっている<sup>6)</sup>。

また、日本人ではインスリンの分泌低下は耐糖能障害が認められる人において将来の糖尿病の発症と深く関連していることがこれまでに報告されている<sup>7)</sup>。

これらの事実は、多目的コホートの男性で認められたアルコール摂取と糖尿病の発症の関連性を説明する理由の一部と考えられる。また、BMI 22未満の痩せ型の人では特にインスリン分泌の低下が糖尿病の発症に関係していると考えられているが、本研究の結果とあわせて考えると、この群での中等度以上のアルコール摂取はインスリン分泌をさらに低下させ、その結果、糖尿病の発症のリスクをさらに高めるといえる。

## 2) 欧米人と日本人での違い

一方、これまでの欧米の疫学研究では、アルコール摂取は2型糖尿病の発症と無関係というものもあれば、多量の飲酒が糖尿病の発症リスクを促進するというものもある。また、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り、必ずしも本研究結果とは一致しない。

これらの結果の違いを検討する際には、個々の研究デザインの違いを考慮しなくてはならないが、日本人と欧米人ではアルコール代謝が異なることがその一因と考えられる。エタノールの代謝酵素である、アルコール脱水素酵素 (ADH) およびアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の遺伝子は人種や民族により多型が存在することが確認されている<sup>8)</sup>。このうち ALDH 2 の酵素活性をもたない多型性変異は東洋人にのみ認められ、アルコールの代謝および飲酒量に極めて重要な影響を与えていることが報告されている<sup>9)</sup>。

以上から、アルコール摂取と糖尿病の発症の関係が、日本人と欧米人では異なるのは、両人種でのアルコール代謝の違いが一端を担っていると考えられる。

## 3) 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～

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)<sup>5)</sup> 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 $\leq$ 22.0) の男性ではエタノールを1日あたり50.1 ml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 $\geq$ 22.1) の男性では、中等度 (29.1-50.0 ml/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 [50.1 ml/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]。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、痩せ型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。

また、日本の代表的な地域住民コホートの一つである久山町における研究では、1,075人 (40～74歳、うち男性は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、10 g/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<sup>4)</sup>。

## 3. 2型糖尿病発症促進因子としての 喫煙～喫煙とインスリン抵抗性～

喫煙はインスリン抵抗性の指標であり<sup>9)</sup>、糖負荷試験では血糖値を上昇させ<sup>10,11)</sup>、糖尿病を発症させる<sup>12-14)</sup>ことが報告されている。また、喫煙者では非喫煙者に比較して糖負荷試験後に血中インスリン濃度が上昇し、インスリンの持続投与によっても血糖値が上昇するという報告もある<sup>15)</sup>。多目的コホートで認められた、現在の喫煙は糖尿病の発症のリスクを高めるといえる結果は、喫煙によ

るインスリン抵抗性の上昇により一部は説明されると考えられる。喫煙がインスリン抵抗性を引き起こすメカニズムについてはこれまでのところ明らかになっていないが、ニコチンや一酸化炭素による直接的な作用である可能性も指摘されている<sup>15)</sup>。

喫煙がインスリン抵抗性を上昇させるのであれば、過去に喫煙していても、ある期間の禁煙後には糖負荷試験でのインスリン値および血糖値は非喫煙者の値に近づくと予想される。しかしながら、過去に喫煙していた人の糖負荷試験後の血糖値は、現在喫煙している人と非喫煙者のほぼ中間であったと報告されている<sup>16)</sup>。したがって、喫煙は糖尿病の発症に、禁煙後もある程度長期にわたって影響を及ぼしていると考えられる。

#### まとめ

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。本研究結果を含め、特に飲酒と糖尿病の発症については、日本人を対象とした疫学研究による結論は欧米人を対象としたこれまでの報告とは異なると考えられ、とりわけ痩せ型の男性では注意を要することが明らかとなった。

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。また、喫煙については、過去、現在を問わず、喫煙歴がある者は喫煙歴がない者に比較して糖尿病の発症のリスクが上がることを示された。さらに、現在喫煙中の者では、一日の喫煙本数が20本以上の者は注意を要する。

#### 謝辞

研究の指導を賜った虎の門病院 内分泌代謝科部長 野田光彦先生、東京大学大学院 糖尿病・代謝内科教授 門脇 孝先生、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 津金昌一郎先生をはじめとする諸先生方に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 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 (津金昌一郎・編), マイライフ社, 2004.
- 2) Waki, K., Noda, M. 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. *Diabetic Med*, 22 : 323~331, 2005. (in press)
- 3) Takahashi, Y., Noda, M. et al. : Prevalence of diabetes estimated by plasma glucose criteria combined with standardized measurement of HbA<sub>1c</sub> among health checkup participants on Miyako Island, Japan. *Diabetes Care*, 23 : 1092~1096, 2000.
- 4) Kiyohara, Y., Shinohara, A. 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.
- 5) Tsumura, K., Hayashi, T. 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.
- 6) Sereny, G., Endrenyi, L. et al. : Mechanism and significance of carbohydrate intolerance in chronic alcoholism. *Metabolism*, 27 : 1041~1046, 1978.
- 7) Kadowaki, T., Miyake, Y. et al. : Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 26 : 44~49, 1984.
- 8) Sun, F., Tsuritani, I. et al. : Contribution of genetic polymorphisms in ethanol-metabolizing enzymes to problem drinking behavior in middle-aged Japanese men. *Behav Genet*, 32 : 229~236, 2002.
- 9) Krotkiewski, M., Bjorntorp, P. et al. : Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J. Clin. Invest.*, 72 : 1150~1162, 1983.
- 10) Fujioka, S., Matsuzawa, Y. et al. : Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, 36 : 54~59, 1987.
- 11) Sparrow, D., Borkan, G.A. et al. : Relationship of fat distribution to glucose tolerance. Results of computed tomography in male participants of the Normative Aging Study. *Diabetes*, 35 : 411~415, 1986.
- 12) Ohlson, L.O., Larsson, B. et al. : Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia*, 31 : 798~805, 1988.
- 13) Chan, J.M., Rimm, E.B. et al. : Obesity, fat distribu-

- tion, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*, 17 : 961~969, 1994.
- 14) Hartz, A.J., Rupley, D.C. et al. : The association of girth measurements with disease in 32, 856 women. *Am. J. Epidemiol.*, 119 : 71~80, 1984.
- 15) Facchini, F.S., Hollenbeck, C.B. et al. : Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*, 339 : 1128~1130, 1992.
- 16) Janzon, L., Berntorp, K. et al. : Glucose tolerance and smoking : a population study of oral and intravenous glucose tolerance tests in middle-aged men. *Diabetologia*, 25 : 86~88, 1983.