

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患総合研究事業
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

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

(H16-循環器(生習)-019)

(H17-循環器(生習)-019)

(H18-循環器等(生習)-028)

平成16年度～18年度 総合研究報告書

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 国立国際医療センター 内分泌代謝科・臨床検査部

井 上 真奈美 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

大 橋 靖 雄 東京大学大学院医学系研究科 生物統計学

上 島 弘 嗣 滋賀医科大学 福祉保健医学講座

小久保 喜 弘 国立循環器病センター 予防検診部

佐 藤 真 一 大阪府立健康科学センター 健康度測定部

目次

I. 総合研究報告

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

-----3

資料 -----19

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----23

III. 研究成果の刊行物・別刷 -----25

<付>質問票

■ <付> 質問票

平成 15 年度（コホートⅡ）

- 1) 沖縄県宮古福祉保健所 平良市・城辺町 案内
- 2) 沖縄県宮古福祉保健所【平良市】
- 3) 沖縄県宮古福祉保健所【城辺町】
- 4) 高知中央東保健所【野市町】
- 5) 高知中央東保健所【香我美町】
- 6) 茨城県水戸保健所【岩瀬町】

平成 16 年度（コホートⅡ）

- 7) 茨城県水戸保健所【友部町】
- 8) 柏崎地域振興局健康福祉部（柏崎保健所）・【小千谷総合病院】
- 9) 柏崎地域振興局健康福祉部（柏崎保健所）・【小国町】

平成 17 年度（コホートⅡ）

- 10) 上五島保健所【宇久町】
- 11) 上五島保健所【新上五島町奈良尾地区】

平成 17 年度（コホートⅠ）

- 12) 秋田県総合保健事業団【横手市・雄物川町】
- 13) 平鹿総合病院【横手市・雄物川町】
- 14) 岩手県二戸保健所【二戸市】
- 15) 岩手県二戸保健所【軽米町】
- 16) 長野県佐久保健所【長野厚生連健康管理センター・佐久総合病院】
- 17) 沖縄県中部保健所【具志川市】
- 18) 沖縄県中部保健所【恩納村】

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

総合研究報告書

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 教授

研究要旨 平成 10 年度より、「厚生労働省多目的コホート」班との共同研究により継続している、全国 10 ヶ所の保健所単位の地域住民コホート研究においてベースラインから 5 年後の糖尿病調査を平成 15 年度から 17 年度にかけて実施した。さらに「厚生労働省多目的コホート」班のもつ約 10 万人のデータをもとに、自己申告糖尿病から推定される糖尿病発症率の算出、糖尿病をエンドポイントとした発症要因の解析、さらには糖尿病と発癌との関連について解析を実施した。その結果、喫煙が男女とも糖尿病の発症リスクであること、非肥満男性において飲酒が糖尿病の発症リスクであること、糖尿病が発癌リスクを上昇させること、などが明らかとなった。生活習慣の適切な管理が糖尿病の一次予防に重要であるとともに、糖尿病の予防が発癌予防につながる可能性が示された。

分担研究者

野田光彦

国立国際医療センター 臨床検査部長

井上真奈美

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 室長

大橋靖雄

東京大学大学院医学系研究科生物統計学科 教授

上島弘嗣

滋賀医科大学福祉保健医学教室 教授

小久保喜弘

国立循環器病センター 集団検診部 厚生労働技官

佐藤真一

大阪府立健康科学センター 健康度測定部 部長

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、また、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。さらには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、糖尿病対策は生活習慣病の大きなテーマである。本研究では糖尿病の実態を、コホート調査により、生活習慣との関係や、循環器疾患、脳卒中や発癌に対するリスクとしての視点から分析し、さらに、糖尿病の発症率を明らかにする。

具体的目標として

- (1)糖尿病の発症率、有病率、有病率の推移
- (2)糖尿病の虚血性心疾患や脳卒中、癌に対する発症因子としての関与
- (3)糖尿病発症への生活習慣、家族歴、肥満の関与
- (4)糖尿病有病者の通院実態
- (5)これらの地域差

等を明らかにする。

B. 研究方法

本研究は二つのスキームに大別される。

スキーム1：糖尿病をエンドポイントとし、発症率と発症要因を検討する。

◆平成10・12年度に質問票及びHbA1c、血糖値の測定による調査を行い（ベースライン調査）、糖尿病有病率を把握した。有病率は50歳以上では男性約13%、女性約7%であった。

◆5年後（平成15・17年度）に再度同様の調査を行い、これにより糖尿病の発症率を把握する。糖尿病の発症は両調査間におけるHbA1c・血糖値の変化と糖尿病に関する質問票によって定義する。

◆これらを用い生活習慣等との関係を分析する。

対象地域は沖縄県宮古、高知県中央東、茨城県水戸、長崎県上五島、新潟県柏崎、岩手県二戸、長野県佐久（以上の地域において既に平成10・12年度に調査を施行している）の7コホート（実際の健診受診者数は計約22,500人であった；糖尿病5年累積発症率を5%、繰り返し健診受診率を75%とすると約2万人が必要）であり、各々5年後（平成15・17年度）に2回目調査として再度同様の調査を行う（5年後調査）。

研究を開始した（平成10年）当初の予測より健診受診者は減少しているが、上記の7コホートで目標受診者数に十分達すると考えられた。しかし、より十分な被験者数を確保するため、秋田県横手、沖縄県中部（旧石川）（これらの地域では既に平成12年度に調査を施行している）において追加調査を施行する。

スキーム2：糖尿病を曝露要因とし、大血管合併症の調査を主目的とする。

◆スキーム1の対象地域を含む全10コホート（健診方法の異なる吹田を除く）において調査を行った。東京都葛飾では50歳時の節目健診によるため、平成12・15年度の各年度に分けて同じ調査を施行した。

◆これにより約2万7千人（平成14年度までに26,868人を調査している）とな

る総対象数に対し、糖尿病の虚血性心疾患、脳卒中等の危険因子としての意義を「厚生労働省多目的コホート研究」班の疾患登録システムによる罹患データを用い前向きコホート研究にて解析する。

平成15・17年度に上記のスキーム1の2回目の調査をすべて施行した。平成15年度：沖縄県宮古、高知県中央東、茨城県水戸（岩瀬町）、計約8,500人。平成16年度：茨城県水戸（友部）、新潟県柏崎、計約3,500人。平成17年度：長野県佐久、岩手県二戸、秋田県横手、沖縄県中部（旧石川）、長崎県上五島。

平成18年度は、15・17年度の調査（5年後調査）の集約・分析およびベースライン調査、5年後調査間の差による糖尿病発症率の検討、およびこれと生活習慣との関係について分析を継続している。

また、特に運動習慣に関する質問票によって実際の運動量を正しく推定できるかどうかに関する妥当性研究を平成15-16年度に実施した。調査は①過去に行ったものと同一の質問票による調査を2度にわたって実施することにより、質問票の再現性について検討する。この際、24時間行動記録票および運動加速度計（ライフコーダー）による評価も同時に行い、それらの変動についても検討する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。対象地域として東京都葛飾区（20人）、沖縄県宮古保健所地区（38人）、長野県佐久保健所地区（30人）、新潟県柏崎保健所地区（22人）を選択し、各個人について計2回調査した。

（補足）糖尿病の発症率および発癌との関連に関する研究方法：厚生労働省多目的コホート班との共同研究

厚生労働省多目的コホート班が実施している地域住民に対する前向き研究は、コホートIとコホートIIとに大別される。

コホート I は 1) 地域住民コホートとして、岩手県二戸保健所管内二戸市および軽米町、秋田県横手保健所管内横手市および雄物川町（現在両者は合併し横手市となっている）、長野県佐久保健所管内の南佐久郡 8 市町村（臼田町、佐久市、小海町、川上村、南牧村、南相木村、北相木村、八千穂村[現在臼田町は佐久市に合併]）、沖縄県石川保健所管内の具志川市（現うるま市）、恩納村、および 2) 大都市健診コホートとして東京都葛飾区葛飾保健所管内の葛飾保健所管内を対象とした。地域住民コホート対象地域における対象者は平成元年 12 月 31 日現在で 40 歳以上 60 歳未満のもの全員を住民基本台帳より抽出して対象者とした。また、大都市コホートである葛飾区については、平成 2 年より 6 年までの 5 年間に、区が実施する 40 歳および 50 歳の節目健診を受診したもの全員を対象とした。これにより地域住民コホート約 55000 名、大都市健診コホート約 15000 名が対象となった。

コホート II は、地域住民コホートとして、茨城県水戸保健所管内の友部町（現 笠間市）、岩瀬町（現 桜川市）、新潟県長岡保健所管内の小国町（現 長岡市）、高知県高知中央東保健所管内の野市町、香我美町（いずれも現 香南市）、長崎県上五島保健所管内の宇久町（現 佐世保市）、小値賀町、新魚目町（現 上五島町）、有川町（現 上五島町）、上五島町、奈良尾町（現 上五島町）、沖縄県宮古保健所管内の平良市（現 宮古島市）、城辺町（現 宮古島市）、また大都市健診コホートとして、大阪府吹田保健所管内吹田市を対象とした。対象者は、地域住民コホートについては、平成 4 年 12 月 31 日現在で 40 歳以上 70 歳未満のもの全員

を、住民基本台帳より抽出して対象者とした。一方大都市健診コホートについては、2 つの集団に分かれた。一つは国立循環器病センター計画検診対象者で、平成元年 4 月 1 日から平成 4 年 4 月 1 日にわたって、吹田市住民基本台帳から性、および 10 歳階級の年齢で層別化して任意に抽出した、抽出時点で 30 歳以上 70 歳未満の者のうち、平成 5 年 4 月 1 日現在もなお、吹田市に住民票があることを確認できたものを対象者とした。もう一つの集団は、平成 5 年度吹田市総合健康診査の対象者（40 歳および 50 歳の節目健診）のうち、個々の誕生日の時点で吹田市に住民票があることが確認できたものを対象とした。

調査方法については、ベースライン調査として対象者全員に共通自記式質問票「健康づくりアンケート」を、郵送や保健推進委員などの住民組織への依頼などの手段を用いて、対象者全員に対して配布した。健康づくりアンケートは健康状態、喫煙、飲酒、食生活内容、職業、睡眠などのライフスタイル等を詳細に問うものである。これを配布と同様の手段を用いて回収し、記入不備については本人への問い合わせにより補充した。

これらのアンケート調査はベースライン調査、5 年後調査、10 年後調査として、コホート I では 1990 年、1995 年、2000 年に、コホート II では 1993 年、1998 年、2003 年にそれぞれ実施しているが、本研究に用いたのはベースライン調査における糖尿病の罹患状況・生活習慣等のアンケート結果である。

糖尿病の既往の把握については、ベースライン調査の疾患既往に対する質問事項の

なかで

- ① 医師から糖尿病と言われたことがあるか
- ② 糖尿病薬を内服しているか

という質問のいずれかもしくは両方に「はい」と答えたものを糖尿病の既往ありと判断した。なお、本質問事項によって確かに糖尿病の既往があるということの陽性予測力は 94%であるという結果をすでに得ている (Waki K, et al. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 323-331)。

対象者の追跡について、死亡やコホート対象地域からの転出入・転居について自治体の住民登録情報を利用し、保健所単位で毎年データを収集した。

がん罹患の登録については、各コホート対象地域の主要病院におけるがん罹患の申告、各自治体が本研究と別にがん登録システムを有している場合にはその情報、死亡票、対象者本人のアンケート (ベースライン等から罹患を把握し、死亡票やアンケートから把握した罹患については診療にあたった医療機関に登録を依頼する等によりがん登録を実施した。収集したがん登録票の内容は、

- ① 発症年月日
- ② 診断年月日
- ③ 診断方法
- ④ 診断名 (原発部位)
- ⑤ 組織型
- ⑥ 進展度 (TNM 分類)
- ⑦ 転帰

が含まれている。さらに臓器・組織型をコード化してデータベース化した。コード化は International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition に拠

った。

がん罹患登録については調査開始時より継続しており、本研究においては 2003 年 12 月 31 日までの登録データを使用した。追跡期間中に複数の臓器に原発性の癌が生じて複数の登録がなされている場合には、もっとも早い診断日をもって癌の発症として扱った。

(倫理面への配慮)

健診データの使用に関しては本調査の主旨、秘密保持の厳守等を説明の上、研究目的での健診データの使用と HbA1c 測定に関し本人自署の同意を得た。個人情報の管理を厳重に行い、個人同定可能な情報(名前、生年月日、住所等)は解析ファイル等では除外した。疫学研究に関する倫理指針 (平成 16 年 12 月 28 日改正) に基づいて実施した。本研究は国立がんセンターの倫理委員会の承認をえて実施しており、倫理上問題ないものと判断している。

C. 研究結果

1) 平成 15-17 年度調査健診受診者における糖尿病の有病率

保健所単位の解析により、以下の結果を得た。ただし、HbA1c レベルの異常低値 (< 3.0%) や血糖の異常低値 (< 40mg/dl) を除外した。

現在までに判明している分では、保健所別糖尿病有病率は 50 代男性: 8.4% - 15.0%、50 代女性: 3.4% - 9.3%、60 代男性: 12.8% - 18.5%、60 代女性: 3.5% - 12.0%、70 代男性: 14.8% - 20.4%、70 代女性: 3.6% - 12.8% と地域により差があった。特に上五島保健所管内の女性の有病率が低く (3% 台)、離島であり漁業中心の地域であることを考慮すると、何らかの食生活習慣が関与していることが示唆され、更なる解析が必要である。

2) コホート I 対象地域における 10 年間の糖尿病発症率および糖尿病発症要因の解析

この解析においては、二戸保健所・横手保健所・佐久保健所・石川保健所のデータを

使用した。

ベースライン調査(1990年)において、「健康づくりアンケート」に回答した年齢40-59歳の男性20665名、女性22484名のうち、5年後調査と10年後調査のアンケートの両方に回答したのは男性14551名、女性17575名であった。このなかからベースラインの時点で①糖尿病(男742名、女378名)②心血管疾患(男257名、女213名)③慢性肝疾患(男215名、女96名)④腎疾患(男性214名、女性332名)⑤癌(男205名、女484名)のいずれかのあるものを除外した。また、身長・体重など解析に必要な項目に対する回答のないもの298名も除外した。最終的に解析対象となったのは、男性12913名、女性15980名の合計28893名である。

糖尿病の発症が観察期間中のどの時点であったかまでは把握できないため、3回のアンケートとも回答したもののみを対象とし、また解析法としてはロジスティック回帰モデルを使用した。

多変量調整に使用した変数は以下のとおりである。

- ① 身長・体重(自己申告)から算出したBMI
- ② 運動習慣
- ③ 喫煙習慣(現在もしくは過去に吸っていたか否か・本数)
- ④ エタノール摂取(酒の種類・量・頻度)
- ⑤ 高血圧治療の有無
- ⑥ 糖尿病の家族歴

このうち、運動習慣については、余暇におけるスポーツの頻度を質問しており、本解析においては、週一回以上のスポーツを行っている場合に運動習慣ありと定義した。

喫煙状況については、喫煙したことのないもの、禁煙したもの、現在吸っているものにまず分類し、現在吸っているものでは1日20本未満と20本以上の2群に分けた。エタノール摂取量の推定は、以下のようにしておこなった。

日本酒1合あたり：23g

焼酎または泡盛1合あたり：36g

ウイスキーまたはブランデー1杯：10g

ワイングラス1杯：6g

ビール大瓶1本：23g

これらを1回の飲酒量と週あたりの頻度で掛け合わせて算出した。これによって平均的アルコール摂取量が妥当に算出できることがすでに示されている(Tsugane S, et al. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1201-1207)。

これを用いて、飲酒状況を全く飲まないか稀にしか飲まない人、および飲酒者にわけ、飲酒者をさらにエタノール摂取量の3分位点で分けて合計4群に分けた。

高血圧の有無については、医師の診断を受けたことがあるか降圧薬を投与されているかいずれかもしくは両方を「はい」と答えた場合に高血圧ありと定義した。この場合の高血圧とは、当時の日本の高血圧診断基準に照らして、収縮期血圧140mmHg以上もしくは拡張期血圧90mmHg以上によって診断されたもしくは投薬を受けたものとみなした。

まず、自己申告糖尿病による糖尿病の推定発症について、以下の表を示す。

年齢はベースライン調査時のものである。

年齢階級	地域	男性		女性	
		発症者／全体	%	発症者／全体	%
40-49	全体	309／6404	4.8	191／7698	2.5
	二戸	80／1471	5.4	52／1951	2.7
	横手	80／1835	4.4	47／2230	2.1
	佐久	90／1900	4.7	47／2069	2.3
	石川(沖縄)	59／1198	4.9	45／1448	3.1
50-59	全体	394／6509	6.1	289／8282	3.5
	二戸	92／1386	6.6	71／1939	3.7
	横手	98／1889	5.2	91／2650	3.4
	佐久	118／1955	6.0	81／2251	3.6
	石川(沖縄)	86／1279	6.7	46／1442	3.2
全体		703／12913	5.4	480／15980	3.0

われわれはすでに沖縄県宮古保健所管内における有病率調査において、糖尿病有病率（これは自己申告だけでなく、空腹時血糖もしくは随時血糖の診断基準と、HbA1cの診断基準を併用して計算した）を報告しているが（Takahashi Y, et al. Diabetes Care 2000; 23: 1092-1096）、45-64歳までの群については男性が女性の約2倍の有病率を示している。今回の研究結果では、少なくとも中年層では男性が女性の約2倍の糖尿病発症率を呈しており、男性であることが一つのリスクになることがうかがえる。また、地域が東北、関東甲信越、沖縄と南北にわたっているが、発症率に大きな地域差は認められなかった。

次に糖尿病発症者とそうでないものとの、ベースラインの特徴および単変量による解析を示す。

解析は男女別に行った。喫煙状況や飲酒状況について、明らかに男女差があり、特に飲酒状況については男女別にカテゴリー設定を設ける必要があったからである。

まず男性に関する結果表を次ページ以降に示す。

4 地域全体における頻度と、各地域ごとに

おける頻度をまず計算した。

地域差において興味深いのは、沖縄県石川保健所のサブコホートはその他の地域に比べて①BMIが大きい②喫煙したことのないものが多い③ほとんど酒を飲まないものが多い④週1回以上運動するものの頻度が多い⑤高血圧の頻度が少ない⑥糖尿病の家族歴を有するものが少ないという特徴を有し、かつ前述の糖尿病発症率はその他の地域と大きな違いがないことである。単変量解析において、BMIすなわち肥満度は糖尿病発症と正の相関、喫煙歴についても正の相関、飲酒についても正の相関を示しているが、BMIが他の地域に比べて大きいにもかかわらず糖尿病の発症率が本州なみであるということには、糖尿病発症に関与する生活習慣を有する人が少ないことを示唆する。

このBMIが大きいということは、すでに発表した沖縄県宮古保健所地域での有病率調査でも同様であった。

因子	地域	男性		P 値
		非糖尿病	糖尿病発症	
年齢 (平均)	全体	49.4	50.1	0.002
	二戸	49.0	49.8	
	横手	49.5	50.0	
	佐久	49.5	50.1	
	石川 (沖縄)	49.4	50.5	
BMI (kg/m ²)	全体	23.4	25.0	<0.001
	二戸	23.5	25.2	
	横手	23.2	24.8	
	佐久	23.1	24.4	
	石川 (沖縄)	24.4	25.9	
喫煙状況 (%)				0.012
非喫煙者	全体	25.2	21.3	
	二戸	27.8	25.0	
	横手	23.2	22.5	
	佐久	21.3	15.4	
	石川 (沖縄)	31.5	24.1	
現在 20 本/日未満	全体	15.2	13.2	
	二戸	16.7	15.7	
	横手	15.9	10.7	
	佐久	15.6	14.4	
	石川 (沖縄)	11.9	11.7	
現在 20 本/日以上	全体	36.7	38.7	
	二戸	38.6	41.3	
	横手	38.3	39.3	
	佐久	38.8	39.9	
	石川 (沖縄)	29.2	33.1	
禁煙者	全体	22.8	26.7	
	二戸	17.0	18.0	
	横手	22.6	27.5	
	佐久	24.3	30.0	
	石川 (沖縄)	27.4	31.0	
エタノール摂取 (%)				0.046
ほとんど飲まない	全体	31.4	27.9	
	二戸	34.8	29.7	
	横手	21.8	14.0	
	佐久	28.0	22.6	
	石川 (沖縄)	47.2	50.3	
0-23 g/日	全体	25.9	24.0	
	二戸	23.4	25.0	
	横手	24.6	20.8	
	佐久	28.7	25.0	
	石川 (沖縄)	26.4	25.5	

男性におけるベースラインデータ

因子	地域	男性		P 値
		非糖尿病	糖尿病	
23-46 g/日	全体	22.4	24.8	0.588
	二戸	20.5	21.5	
	横手	27.6	34.8	
	佐久	25.2	27.4	
	石川 (沖縄)	12.4	12.4	
46 g/日以上	全体	20.3	23.3	
	二戸	21.3	23.8	
	横手	26.1	30.3	
	佐久	18.1	25.0	
	石川 (沖縄)	14.0	11.7	
週一回以上運動 (%)	全体	17.2	16.4	
	二戸	11.7	13.6	
	横手	15.4	17.4	
	佐久	19.4	13.0	
	石川 (沖縄)	22.6	22.8	
糖尿病の家族歴 (%)	全体	8.2	15.1	<0.001
	二戸	10.4	18.6	
	横手	8.6	12.4	
	佐久	8.2	17.3	
	石川 (沖縄)	5.0	11.0	
高血圧あり (%)	全体	15.0	22.5	
	二戸	15.7	26.7	
	横手	18.1	26.4	
	佐久	13.6	20.2	
	石川 (沖縄)	11.6	15.9	

男性におけるベースラインデータ (続き)

さらに次ページ以降に同様の解析を女性のデータについて示す。

女性の地域比較において、やはり沖縄県石川保健所地域が異なった傾向を示し、男性同様に他の地域と比べて BMI が大きい傾向を呈した。さらに興味深いのは、男性では同地域の非喫煙者が他と比べて多かったのに対し、女性ではむしろ他と比べて非喫煙者が少なく、糖尿病を発症した女性の中に占める喫煙者の割合が他の地域と比べて突出して高かったことである。飲酒者の少ないこと、運動習慣を持つ人が他の地域と比べて佐久について多いことが見て取れるが、糖尿病の家族歴を持つものはやはり他の地域と比べて少なかった。

なぜ沖縄で女性喫煙者が比較的多いのかに

ついては、現段階のところ明らかでない。また運動習慣については、女性では東北地方の 2 箇所と比べて佐久・沖縄で運動習慣を持つ女性が多く、二極化していた。二戸、横手、佐久はいずれも冬には相当の降雪があり、単に季節性の問題では運動習慣の違いは説明しがたいと考えられる。

因子	地域	女性		P 値	
		非糖尿病	糖尿病発症		
年齢 (平均)	全体	49.6	50.8	<0.001	
	二戸	49.3	50.3		
	横手	49.9	51.5		
	佐久	49.7	51.3		
	石川 (沖縄)	49.2	49.9		
BMI (kg/m ²)	全体	23.5	25.6	<0.001	
	二戸	23.6	25.6		
	横手	23.2	25.1		
	佐久	23.1	25.2		
	石川 (沖縄)	24.2	26.7		
喫煙状況 (%)	非喫煙者	全体	94.6	90.8	<0.001
		二戸	95.6	93.5	
		横手	96.0	93.5	
		佐久	92.7	92.2	
		石川 (沖縄)	93.6	81.3	
	現在 20 本/日未満	全体	3.1	2.9	
		二戸	2.8	0.8	
		横手	2.3	2.9	
		佐久	4.5	3.9	
		石川 (沖縄)	2.9	4.4	
	現在 20 本/日以上	全体	1.0	2.5	
		二戸	0.7	1.6	
		横手	0.8	1.5	
		佐久	1.1	0.8	
		石川 (沖縄)	1.6	7.7	
禁煙者	全体	1.3	3.8		
	二戸	1.0	4.1		
	横手	0.9	2.2		
	佐久	1.7	3.1		
	石川 (沖縄)	1.9	6.6		
エタノール摂取 (%)	ほとんど飲まない	全体	89.8	3.8	0.824
		二戸	91.9	4.1	
		横手	87.2	2.2	
		佐久	87.0	3.1	
		石川 (沖縄)	95.7	6.6	
	0-4.9 g/日	全体	3.0	3.1	
		二戸	2.2	1.6	
		横手	3.7	3.6	
		佐久	4.4	5.5	
		石川 (沖縄)	0.9	1.1	

女性におけるベースラインデータ

因子	地域	女性		P 値
		非糖尿病	糖尿病	
4.9-11.5 g/日	全体	4.1	3.3	0.528
	二戸	3.3	2.4	
	横手	5.1	4.4	
	佐久	5.1	3.9	
	石川 (沖縄)	1.8	2.2	
11.5 g/日以上	全体	3.1	2.7	
	二戸	2.6	2.4	
	横手	3.9	3.6	
	佐久	3.6	3.1	
	石川 (沖縄)	1.6	1.1	
週一回以上運動 (%)	全体	14.2	15.2	
	二戸	8.0	11.4	
	横手	11.8	12.3	
	佐久	20.4	19.5	
	石川 (沖縄)	17.3	18.7	
糖尿病の家族歴 (%)	全体	8.1	18.8	<0.001
	二戸	8.7	25.2	
	横手	8.4	16.7	
	佐久	8.9	21.1	
	石川 (沖縄)	5.9	9.9	
高血圧あり (%)	全体	13.9	29.0	
	二戸	15.1	34.2	
	横手	15.3	31.2	
	佐久	13.1	23.4	
	石川 (沖縄)	11.5	26.4	

女性におけるベースラインデータ (続き)

さらに、ロジスティック回帰モデルを用いて男女別に多変量調整後リスク比を算出した。リスク比について、年齢は1歳あがると、BMIは1 kg/m²上昇するごとのリスク上昇を表す (次ページ表)。

説明変数	男性		女性	
	リスク比	95%CI	リスク比	95%CI
年齢 (1歳ごと)	1.02	1.01-1.04	1.02	1.01-1.04
BMI (1ごと)	1.17	1.14-1.20	1.17	1.14-1.21
喫煙状態				
非喫煙者	1.00	(Referent)	1.00	(Referent)
現在 20 本未満	1.14	0.87-1.50	1.07	0.62-1.86
現在 20 本以上	1.37	1.11-1.69	2.94	1.57-5.50
禁煙者	1.35	1.08-1.69	2.77	1.67-4.61
アルコール摂取				
ほとんどのまない	1.00	(Referent)	1.00	(Referent)
男：0-23 女：0-4.9	1.08	0.87-1.34	1.15	0.68-1.95
男：23-49 女：4.9-11.5	1.26	1.02-1.56	0.81	0.48-1.35
男：49 以上 女：11.5 以上	1.25	1.00-1.56	0.78	0.44-1.40
糖尿病の家族歴あり	2.00	1.60-2.49	2.69	2.12-3.43
運動習慣あり	0.90	0.73-1.12	1.06	0.82-1.37
高血圧あり	1.34	1.10-1.62	1.79	1.44-2.22

上記のように、年齢、BMI は男女とも糖尿病の危険因子となることが確認された。また、高血圧についても BMI と独立して糖尿病の危険因子となり、メタボリックシンドロームの観点から、必ずしも肥満していなくとも高血圧があれば糖尿病発症リスクとなり、動脈硬化性疾患のハイリスクとなる可能性が示唆される。この点については現在、コホート I の一部地域で実施したウエスト周囲径とヒップ周囲径を用いて解析を進めている。

さらに、本研究において、喫煙者が少なからず結果の得られなかった女性の喫煙問題について、男性と同様に喫煙が糖尿病の危険因子となることが判明した。特に、ベースラインの段階で禁煙していてもその後の糖尿病へのリスク比は現在 20 本以上喫煙しているひとと同様であった。これは男女に共通して認められた所見である。禁煙の効果すなわちその後の糖尿病の発症に及ぼす影響については、現在検討中である。女性は男性に比べて糖尿病の発症率が低かったわけであるが、喫煙の影響については男性に比べてより影響が強くなる可能性が本研究から示唆され、その効果は年齢、BMI、糖尿病の家族歴、飲酒、高血圧の有無と独

立した効果であることが示唆された。

飲酒の効果については男女で結果が異なり、男性のみで中等度以上の飲酒が糖尿病の発症リスクとなることが示された。女性については、飲酒量の多い女性のごくわずかであり、男性並みの飲酒量のカテゴリーをつくることは適切でなかった。男性並みの飲酒が女性において影響しないとは本結果からは断定できない。

上記の解析は、BMI を連続変数として多変量解析したものであるが、BMI が飲酒による糖尿病の発症リスクにどう影響するかを検討したところ、ベースラインの時点で肥満があるすなわち BMI25 kg/m² 以上の男性では飲酒量が増加しても糖尿病の発症リスクは有意な上昇を示さなかった。一方、BMI22 以下の標準もしくははやせ型の男性においては、飲酒による糖尿病発症リスクが上昇し、特にエタノール換算で 49g/日以上の場合にリスク比が 2.89 と著しく上昇することが判明した。

アルコール	BMI ≤ 22 (N=3845)		22 < BMI ≤ 25 (N=5671)		BMI > 25 (N=3397)	
	リスク比	(95%CI)	リスク比	(95%CI)	リスク比	(95%CI)
まれ	1.00	(Referent)	1.00	(Referent)	1.00	(Referent)
0-23.0	1.05	0.55-2.01	1.12	0.80-1.56	1.08	0.79-1.48
23.0-46.0	1.91	1.05-3.46	1.16	0.83-1.61	1.24	0.89-1.71
46.0-	2.89	1.63-5.11	1.17	0.83-1.66	1.03	0.73-1.44

3) 糖尿病を曝露要因とした、発癌とのかわり

対象者は外国人を除外し、出生情報の誤ったものなどを除いてコホート I、II あわせて 133084 人であった。ベースラインアンケートに回答したのは 106326 人（回答率 79.9%）であった。また、追跡期間内に 7879 人が死亡し、8197 人がコホート対象地域外に転出、4 名が参加を撤回し、228 名が追跡不能となった。前述の質問票で使用した事項への記載が不完全だったもの 6224 名を除外して、最終的に解析対象となったのは 97771 名（男性 46548 名、女性 51223 名）であった。

1048474 人・年の追跡期間（平均追跡期間は 10.7 年）において、全体で 6422 名の癌発症を同定した（うち、男性 3907 名 女性 2555 名）。多変量調整は Cox 比例ハザードモデルを用いた。

3-1) 男性について

癌全体でみると、年齢・地域調整（保健所単位）後の「糖尿病既往なし」に対する「糖尿病既往あり」の、発癌に関するハザード比は 1.30 (95%信頼区間 (CI) : 1.17-1.45) であり、さらに上記に加えて脳卒中の既往、虚血性心疾患の既往、喫煙、エタノール摂取量、BMI、余暇の運動頻度、緑色野菜、コーヒー摂取頻度を調整した場合のハザード比は 1.20 (95%CI : 1.09-1.37) であった。追跡開始後 5 年以内の癌の診断は、実

際には追跡開始以前に癌に罹患していて診断が遅れていた可能性がある。そこで追跡開始後 5 年以内の癌発症を除外して解析した場合にはハザード比は 1.16 (95%CI : 1.00-1.35) であった。これらは全て統計学的に有意であった。ただし、肝癌においては一般的には C 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス感染の問題が大きく、また膵癌については、従来膵癌が発症した結果として耐糖能の悪化もしくは糖尿病を発症するケースが知られている。これらのことから、肝癌と膵癌を除いた男性全例での解析では、多変量調整後ハザード比は 1.18 (95%CI : 1.04-1.33) と低下はするものの統計学的には有意であった。これらのことから、男性においては糖尿病が癌の発症のリスク因子であることが示唆された。

部位別にみると、肝癌、腎癌、膵癌、結腸癌に有意なリスク上昇を示した。

3-2) 女性について

癌全体では、年齢・地域調整（保健所単位）後の「糖尿病既往なし」に対する「糖尿病既往あり」の、発癌に関するハザード比は 1.24 (95%CI : 1.01-1.50) であり、脳卒中の既往、虚血性心疾患の既往、喫煙、エタノール摂取量、BMI、余暇の運動頻度、緑色野菜、コーヒー摂取頻度を調整した場合のハザード比は 1.21 (95%CI : 0.99-1.47) であった。また、追跡開始後 5 年以内の癌発症を除外して解析した場合にはハザード比は 1.23 (95%CI : 0.95-1.59) であった。すなわち、女性については年齢と地域のみが多変量調整であれば有意であったが、その他生活習慣の項目を含めた多変

量調整後には有意なリスク上昇を示さなかった。ただし、部位別にみると、肝臓・胃癌に有意なリスク上昇が認められ、肝臓に対するハザード比は 1.94 (95%CI: 1.00-3.73)、胃癌についてはハザード比 1.61 (1.02-2.54) であった。

4) 都市コホートにおけるコーヒー摂取と空腹時高血糖の関係 (横断研究)

大都市コホートの中の葛飾区節目健診受診者は、対象者のほとんどが空腹時採血者であり、検査データによって耐糖能異常を定義できる。そこで、ベースライン調査で行われた葛飾区節目健診受診者 (40 歳または 50 歳) のうち、糖尿病といわれたことがあるもしくは現在糖尿病治療中であるものを除いた男性 1916 名、女性 2704 名について、空腹時高血糖 (110 mg/dl 以上) に関連する生活習慣要因として、コーヒーなどの嗜好飲料との関連を横断的に調査した。その結果、①コーヒー摂取の習慣があるものは、そうでないもの (「めったに飲まない」) に比べて空腹時高血糖の頻度が 0.614 と有意に低かった ($p < 0.001$) ②緑茶、紅茶、ウーロン茶の摂取習慣はそのような関係を認めなかった ③推定カフェイン摂取量は空腹時高血糖の頻度と有意に逆相関した ($p = 0.012$) ④その効果のほとんどはコーヒーからのカフェイン摂取によると推定された。

5) 運動習慣に関する質問票の妥当性研究現在解析中である。

D. 考察

1) 糖尿病の発症率とその地域差について
前述のごとく、全ての地域において男性の糖尿病発症率は女性の約 2 倍であった。ロジスティック回帰モデルにおいて、男女の性差を除けば年齢の効果は同様であるとして年齢調整を行って解析したが、われわれが沖縄県宮古保健所管内において自己申告だけでなく血糖値と HbA1c を併用して有病率調査をした際、45-64 歳においては男性の有病率が女性の約 2 倍であったが、65 歳以上の場合には男性と女性の有病率差は小さくなった (男性 12.4% 女性 10.5% Takahashi Y, et al. Diabetes

Care 2000; 23: 1092-1096)。この現象がいかなる理由によるのかについては、糖尿病が死亡リスクに与える影響すなわち男性がより低年齢で糖尿病を発症しやすく女性に比して糖尿病患者の余命が短いために高齢者においては男女の有病率差が小さくなるという可能性、女性において閉経がインスリン抵抗性に与える影響の結果として中年女性では糖尿病発症率が小さいが閉経後の高齢層では糖尿病発症率が急増する可能性など、未解決の問題がある。今後はコホート II を含めたより高齢層も含めた発症率解析を、検査の値を併用することで正確に把握していく必要がある。また、今回の解析においては食事摂取内容については考慮されていない。本州の住民に比べて沖縄県民の BMI が大きい傾向は、宮古保健所における解析でも同様であったが、糖尿病発症率は、特に女性において本州の住民に比べて高くはなかった。沖縄県民の生活習慣と本州住民の生活習慣との違い、特に食生活について、BMI が大きいにも拘らず糖尿病発症が他の地域と同様であることの原因となる差がないかを今後検討していく必要があるだろう。

1) 糖尿病の発症に寄与する生活習慣について

喫煙が糖尿病発症の危険因子となることのメカニズムについては、タバコの成分がインスリン抵抗性に与える影響などが示唆されているが、まだ十分にメカニズムが解明されたとはいえない。また、本研究においては、間接喫煙については考慮しなかった。コホートの質問事項としては、間接喫煙の問題についても回答を得ている。本研究で女性のリスク比がかなり高い値を示した点で、今後はこういった問題についても検討していく必要があるだろう。

飲酒について、その他の因子とともに多変量解析すると、BMI と独立した危険因子とみなされたが、BMI によって層別して解析するとやせ型の場合にエタノール摂取量が関連することが示された。BMI によって、エタノール摂取の与える影響が異なるのは、すでに Osaka Health Survey において示されているが、その研究においては中等度の

エタノール摂取が標準 BMI22 以上の男性においてむしろ糖尿病予防的に働くこと、やせ型男性の多量エタノール摂取は糖尿病のリスクに働くことが示された(Tsumura K, et al. *Diabetes Care* 1999; 22: 1683-1687)。本研究では後者の所見については一致しているが、糖尿病予防的に関与するエタノール摂取量は見出されなかった。海外のコホート研究では、中等度までのエタノール摂取は糖尿病予防的効果があるとするものがあり、やはり自己申告糖尿病だけではなく検査によって糖尿病を診断していくことが今後の正確なリスク評価に必要と思われる。

2) 糖尿病と発癌の問題について

従来糖尿病が癌の危険因子となるか否かについては多くの報告があるが、必ずしも一致した見解を見ていない。人種による遺伝的背景の違い、環境因子への曝露の違い、多くの対象者に対してブドウ糖負荷試験を実施することの現実的な困難さのために診断がしばしば自己申告 (Self-Report) とならざるを得ない研究のセッティングも影響している可能性がある。今回の解析結果は糖尿病の診断が自己申告によっているが、癌の発症については地域保健所単位での詳細な癌登録によるものであり、またサンプルサイズが 97771 名と非常に大きい点に優位性があると考えられる。今後、糖尿病調査において実施した HbA1c を血糖と併用した糖尿病の診断を用いることによって、より厳密な意味での糖尿病患者、糖尿病でない者とを前向きに比較研究することが可能となる。日本国内では、例えば地域住民対象前向きコホート研究として有名な久山町研究において、空腹時血糖レベルが高く、かつ *H.pylori* 菌陽性の場合に胃癌のリスクが上昇したと報告しており、空腹時血糖が糖尿病域まで達していなくても高血糖がピロ

リ菌感染による胃癌のリスクを高めることを示唆している (Yamagata H, Kiyohara Y, Nakamura S, et al. *Diabetes Care* 2005; 28: 789-794)。われわれの研究のセッティングからすれば、「糖尿病」というカテゴリーで検討するだけでなく、慢性的高血糖への曝露を反映すると考えられる HbA1c の値の高いものと発癌の関連を検討するなど、今後の課題として考えられる。

過去の研究は患者-対照研究が多いが、最近大規模前向き研究の結果がいくつか発表されている。

例えば、米国において 467922 名の男性と 588321 名の女性とからなる大規模前向きコホート研究により、男女とも結腸癌と膵癌が糖尿病と関連すると報告した (Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1160-1167)。

しかし肝癌については、男性では有意な関連を示したが女性では有意な関連を示さなかったという。また、女性では乳癌との関連が有意であったと報告しているが、これは本研究の結果と異なっている (本研究の結果では、乳がんに対するハザード比は 0.83 [95%CI : 0.44-1.57])。同論文では、糖尿病の定義を「医師による診断」としており、自己記入式の質問票に拠っている点ではわれわれの研究と類似している。結腸癌や乳癌の増殖を促進するサイトカインとして Insulin-like growth factor-I (IGF-I) が知られており、疫学的に IGF-I の血中レベルが結腸・直腸癌に相関したとの報告もあるが、慢性的高インスリン血症が IGF-I の局所分泌を促しオートクリン・パラクリンの機序によって腫瘍増殖に関連する可能性があるが、その仮説に立てばインスリン

抵抗性を主体とした 2 型糖尿病を呈する米国人と、インスリン抵抗性よりもインスリン分泌低下が目立つ日本人女性とでは乳癌の発症に対する糖尿病（高インスリン血症のレベル）の影響が異なっているのかもしれない。

厚生労働省多目的コホート班よりごく最近、日本人男性において血中 C ペプチドレベルと大腸癌の発症が相関し、血中 IGF-I との相関はみられなかったという興味深い nested case-control study の結果が報告された (Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, et al. *Int J Cancer* 2007; 102: 2007-2012)。男性の結腸癌と糖尿病との関係はわれわれの研究でも示されたわけだが、糖尿病の前駆状態ではインスリン抵抗性が主体で、その後相対的にインスリン分泌低下が生じて糖尿病を発症するという 2 型糖尿病発症の経過に関する現在の考え方からすれば、高 C ペプチド血症の意味するところの高インスリン血症が糖尿病と発癌との関連を説明する一つのメカニズムとなるであろう。

われわれの研究では糖尿病との関連を余り強調されてこなかった腎癌についても、男性において糖尿病との関連が示された。過去の研究においては、腎癌と糖尿病とが関連するというものと否定的な結果のものがあり、また患者-対照研究のセッティングで行われたものが多い。海外の前向きコホート研究においては、例えばスウェーデンの大規模コホート研究において、男女とも腎癌のリスクが上昇すると報告された (Lindblad P, Chow WH, Chan J, et al. *Diabetologia* 1999; 42: 107-112)。しかし、糖尿病、年齢、誕生年、性別以外に生活習慣を調整して解析されたわけではなく、医

療機関を受診したひとが対象であった。われわれの研究は発癌と関連する生活習慣をいくつか調整している点が強みである。糖尿病と発癌の関連について人種差のある可能性を先に述べたが、同じアジア民族では韓国において大規模前向きコホート研究の結果が出されている (JAMA 2005; 293: 194-202)。そのなかでは、空腹時血糖 126mg/dl または糖尿病の治療を受けたものを糖尿病と定義した場合に糖尿病が有意な死亡リスク因子となるのは男性では胃癌、結腸癌/直腸癌、肝癌、膵癌、膀胱癌であり、女性では肝癌、膵癌、乳癌、子宮頸癌であった。われわれの研究と韓国の研究とにおいて、一致しているのは男女とも糖尿病が肝癌のリスクになるという点であり、この点で 米国の大規模コホート研究と異なっている。韓国、日本とも肝炎ウイルス感染が少なくないが、われわれの研究でも上述の韓国の研究でも肝炎ウイルス感染の影響を完全には除外できていない。最近注目されている非アルコール性脂肪性肝炎がインスリン抵抗性と関連することが注目されているが、今後の課題である。女性における乳癌については、韓国の研究においては有意な相関が見出されたがわれわれの研究ではリスク上昇を見なかった。前述のように慢性的な高インスリン血症が乳癌のリスクを上昇する可能性があるが、われわれの研究においては空腹時血糖を糖尿病の定義に用いていない点で、インスリン分泌の低下する前段階の軽症糖尿病レベルを捉えていないために乳癌に対する影響を過小評価した可能性がある。本研究班が HbA1c を用いた糖尿病の定義によって追跡調査することにより、より精密な解析が可能となるかもしれない。

E. 結論

厚生労働省多目的コホート班との共同研究によって、同研究班の前向きコホート研究地域（コホート I、コホート II）における糖尿病の実態調査を実施した。また、自己記入式アンケートの結果を利用して、10 年間における糖尿病の発症率について検討し、中高年における糖尿病発症は男性が女性の

約 2 倍であることが判明した。地域差は明らかかなものではなかった。また、糖尿病が男性において発癌の危険因子となることが示され、女性においてもその傾向を認めた。さらに、生活習慣と糖尿病との関連について、喫煙、飲酒と糖尿病との関連を明らかにした。以上、当初の研究目的 1-5 に相当する結果を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 Medicine* 22: 323-331, 2005.
- 2) Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S; for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group: Diabetes Mellitus and the Risk of Cancer: Results from a Large-scale Population-based Cohort Study in Japan. *Arch Intern Med* 166: 1871-1877, 2006.
- 3) 野田光彦, 津金昌一郎: 厚生労働省研究班による多目的コホートにおける糖尿病研究. *栄養学レビュー* 12: 69-74, 2004.
- 4) 野田光彦: 糖尿病トピックス 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. *メディカル朝日* 33 (10月号): 76-78, 2004.
- 5) 野田光彦: 海外文献紹介 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—. *Diabetes Frontier* 15: 755-756, 2004.
- 6) 野田光彦: 2型糖尿病発症と生活習慣. *内分泌・糖尿病科* 20(Suppl. 2): 112-117, 2005.
- 7) 野田光彦: 糖尿病と喫煙・アルコール. *プラクティス* 22: 149, 2005.
- 8) 脇 嘉代: 喫煙・アルコールと 2 型糖尿病の発症: 疫学的見地から. *プラクティス* 22: 181-187, 2005.

9) 野田光彦: コーヒーと糖尿病の疫学. *からだの科学* 244: 34-38, 2005.

10) 松下由実, 野田光彦: メタボリックシンドローム予防策の今日. *食生活* 100: 76-82, 2006.

11) 津金昌一郎, 野田光彦: 糖尿病と悪性腫瘍: 因果関係を証明するための研究方法. *糖尿病合併症* 20: 119-121, 2006.

12) 野田光彦: 体質からみた肥満とやせ. *日本体質医学会雑誌* 69: 99-102, 2007.

2. 学会発表

1) Fujii H, Noda M, Yamamoto S, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S. Validity of Self-administered Physical Activity Questionnaires in the Japan Public Health Center-based prospective Study (JPHC Study). Sixth International Conference on Dietary Assessment Methods. April 27-29, 2006 (Copenhagen).

2) 津金昌一郎 野田光彦. 糖尿病と悪性腫瘍: 因果関係を証明するための研究方法. 第 20 回糖尿病合併症学会 2005 年 10 月 8 日 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究資料 1 運動質問票のバリデーション研究のための患者向け説明書

行動記録票の記入方法

あなたの一日の行動を 15 分毎に記入してください。身体の動かし方がわかるように姿勢（座って、中腰で、しゃがんで、歩きながらなど）と行動の種類（歩く、自転車、運転、入浴、食事、休息、睡眠、仕事、運動の中身など）を書いてください。

（注意!!）「記録票」は 0 時から始まりますが、記入を始めた時刻のページから書き始めてください。夜中の 0 時以降は新しい「記録表」に書いていただくことになります。

例)

時間	基本行動内容(主な行動)	姿勢	空欄	特に強い行動内容	姿勢	持続時間	空欄
(午前 8 時) 0-15 分	テレビを見る	座る					
15-30 分		座る		急ぎ足歩行	歩く	3 分	
30-45 分	自動車を運転						
45-60 分				階段を登る	歩く	1 分	
(午前 8 時) 0-15 分	ゆっくり歩く	歩く					
15-30 分	仕事（機械組み立て）	中腰で					
30-45 分	（同上）			10kg 程度のものを運ぶ	歩く	3 分	