

- conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1999;80:1830-1837.
13. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA*. 2000;283:2552-2558.
 14. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, et al. Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *Int J Cancer*. 2002;99:742-746.
 15. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1293-1300.
 16. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129:504-511.
 17. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005;92:2076-2083.
 18. La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. History of selected diseases and the risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 1991;27:582-586.
 19. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res*. 1997;57:4787-4794.
 20. Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol*. 1998;147:816-825.
 21. Hu FB, Manson JE, Liu S, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:542-547.
 22. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1592-1600.
 23. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, et al. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:546-553.
 24. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:138-147.
 25. Limburg PJ, Anderson KE, Johnson TW, et al. Diabetes mellitus and subsite-specific colorectal cancer risks in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:133-137.
 26. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Diabetes and colorectal cancer incidence in the cohort of Swedish men. *Diabetes Care*. 2005;28:1805-1807.
 27. Gapstur SM, Gann PH, Colangelo LA, et al. Postload plasma glucose concentration and 27-year prostate cancer mortality (United States). *Cancer Causes Control*. 2001;12:763-772.
 28. Hsing AW, Chua S Jr, Gao YT, et al. Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:783-789.
 29. Zhu K, Lee IM, Sesso HD, Buring JE, Levine RS, Gaziano JM. History of diabetes mellitus and risk of prostate cancer in physicians. *Am J Epidemiol*. 2004;159:978-982.
 30. Coker AL, Sanderson M, Zheng W, Fadden MK. Diabetes mellitus and prostate cancer risk among older men: population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2004;90:2171-2175.
 31. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2004;47:1071-1078.
 32. Tavani A, Gallus S, Bertuzzi M, et al. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer in Italy. *Eur Urol*. 2005;47:313-317.
 33. Gonzalez-Perez A, Garcia Rodriguez LA. Prostate cancer risk among men with diabetes mellitus (Spain). *Cancer Causes Control*. 2005;16:1055-1058.
 34. Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol*. 2005;161:147-152.
 35. Talamini R, Franceschi S, Favero A, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C. Selected medical conditions and risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 1997;75:1699-1703.
 36. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26:1752-1758.
 37. Lindblad P, Chow WH, Chan J, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia*. 1999;42:107-112.
 38. Weiderpass E, Ye W, Vainio H, Kaaks R, Adami HO. Diabetes mellitus and ovarian cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2002;13:759-764.
 39. Yamagata H, Kiyohara Y, Nakamura S, et al. Impact of fasting plasma glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care*. 2005;28:789-794.
 40. Hall GC, Roberts CM, Boullis M, Mo J, MacRae KD. Diabetes and the risk of lung cancer. *Diabetes Care*. 2005;28:590-594.
 41. Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, Suzuki G. Relationship between HbA_{1c} and mortality in a Japanese population. *Diabetologia*. 2005;48:230-234.
 42. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414-1431.
 43. Ministry of Health, Labour and Welfare. Actual condition survey report of diabetes mellitus in Japan in 2002 [in Japanese]. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0806-4.html>. Accessed February 4, 2006.
 44. Tsugane S, Sobue T. Baseline survey of JPHC study: design and participation rate: Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases. *J Epidemiol*. 2001;11(6) (suppl):S24-S29.
 45. World Health Organization. *International Classification of Diseases for Oncology*. 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
 46. StataCorp. *Stata Statistical Software, Version 9*. College Station, Tex: StataCorp Corp; 2005.
 47. Le Roith D. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center: insulin-like growth factors. *N Engl J Med*. 1997;336:633-640.
 48. Macaulay VM. Insulin-like growth factors and cancer. *Br J Cancer*. 1992;65:311-320.
 49. Bach LA, Rechler MM. Insulin-like growth factors and diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1992;8:229-257.
 50. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 1995;6:164-179.
 51. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005;6:103-111.
 52. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004;126:840-848.
 53. Acbay O, Celik AF, Gundogdu S. Does *Helicobacter pylori*-induced gastritis enhance food-stimulated insulin release? *Dig Dis Sci*. 1996;41:1327-1331.
 54. Coffey DS. Physiological control of prostatic growth: an overview. In: *Prostate Cancer*. Vol 48. Geneva, Switzerland: International Union Against Cancer; 1979:4-23. UICC Technical Report Series.
 55. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1118-1126.
 56. Andersson B, Marin P, Lissner L, Vermeulen A, Bjorntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care*. 1994;17:405-411.
 57. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L; MRFIT Research Group. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;143:889-897.
 58. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1774-1786.
 59. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*. 1999;20:535-582.
 60. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control*. 1996;7:605-625.
 61. Waki K, Noda M, Sasaki S, et al; JPHC Study Group. 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;22:323-331.
 62. *Diabetes Study Group Report*. Japan: Ministry of Health and Welfare; 1989.
 63. *Diabetes Study Group Report*. Japan: Ministry of Health and Welfare; 1990.
 64. *Diabetes Study Group Report*. Japan: Ministry of Health and Welfare; 1991.
 65. *Diabetes Study Group Report*. Japan: Ministry of Health and Welfare; 1992.
 66. 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 HbA_{1c} among health checkup participants on Miyako Island, Japan. *Diabetes Care*. 2000;23:1092-1096.

▶ 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

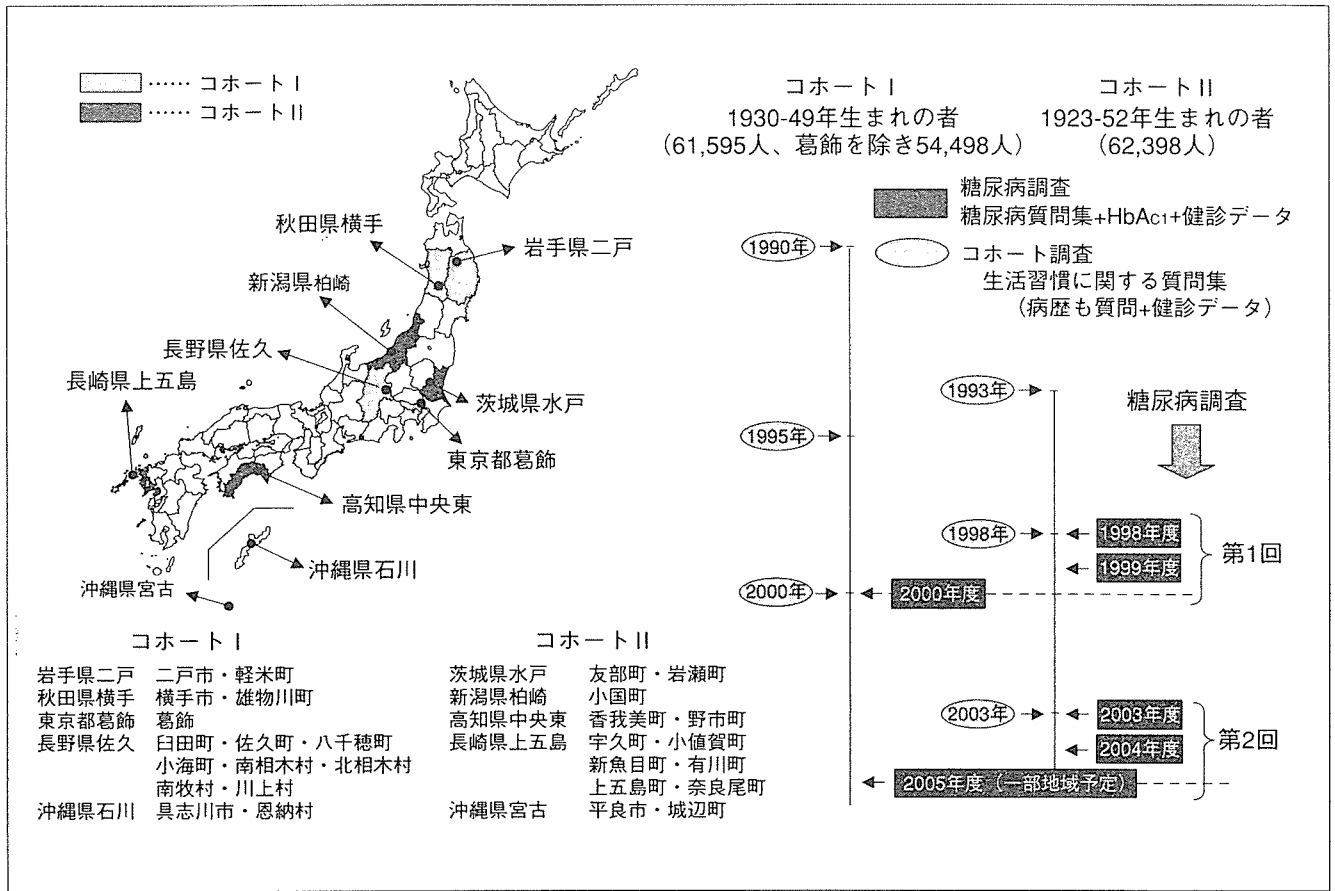


図1. 多目的コホートと糖尿病研究

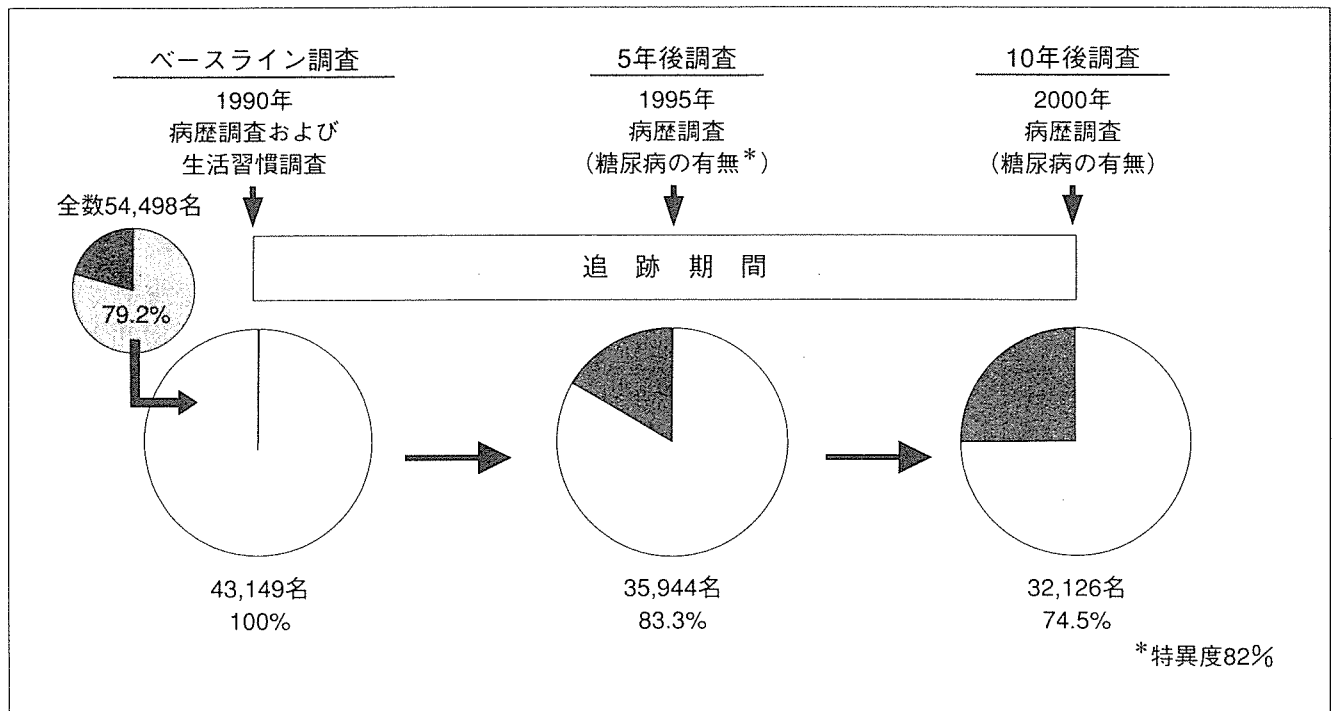


図2. 多目的コホートにおける追跡方法と追跡率

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 (1 kg/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)	傾向性の p 値	BMI22以上の群 (n=9,068)
	オッズ比 (95% CI)		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 (1 kg/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⁸

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)

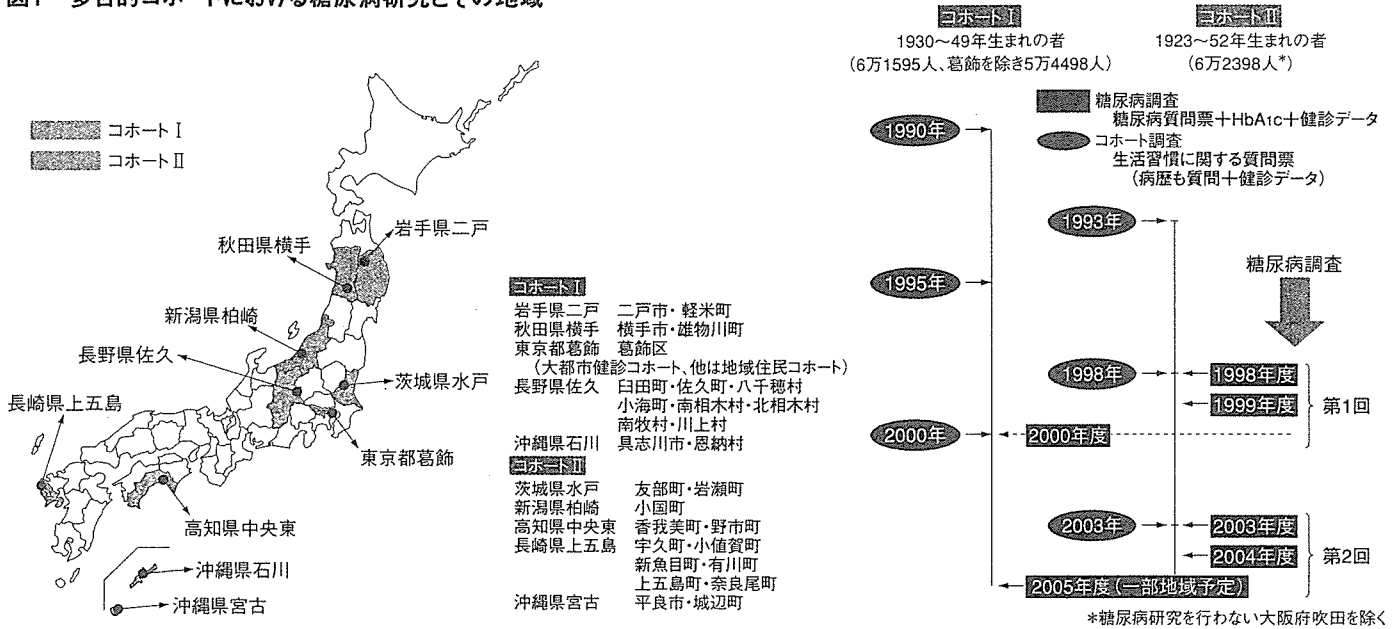
Diabetes 50 : 2390-2395, 2001

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)

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

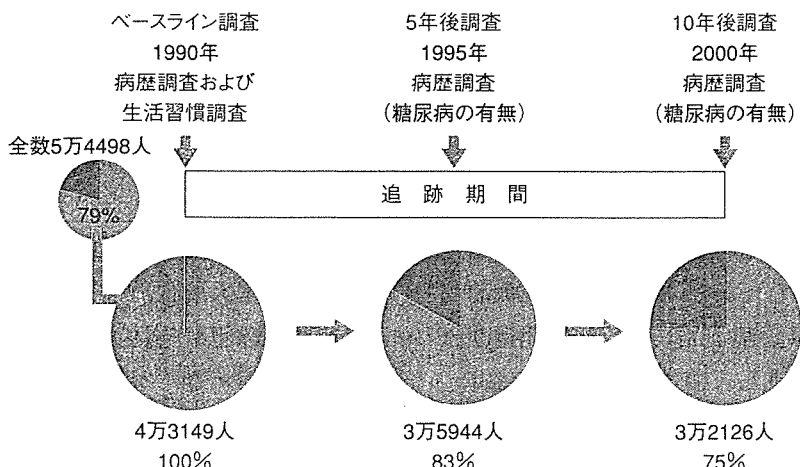


表3 男性における飲酒と糖尿病発症のリスク (BMIによる層別化)
(年齢、BMI、糖尿病の家族歴、高血圧の既往、喫煙状況、運動習慣で調整)

	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。

MM

【注】

前向きコホート研究とは、多人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¹⁾、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~

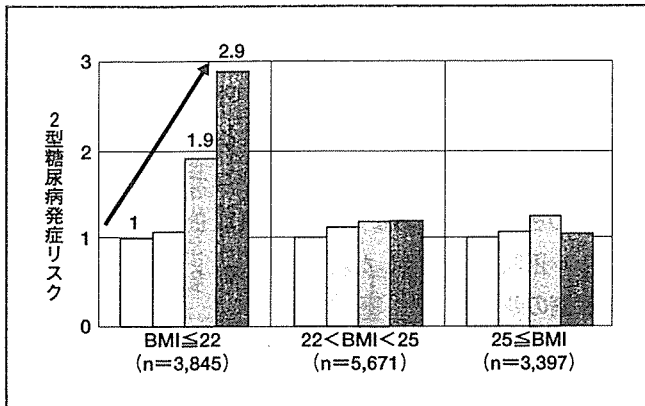


図. 男性のエタノール摂取と2型糖尿病発症リスク (BMIによる層別化)
エタノール換算飲酒量 (g/日)
□: 0, □: 0.1-23.0, □: 23.1-46.0, ■: 46.1以上

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い出されている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)

参考文献

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

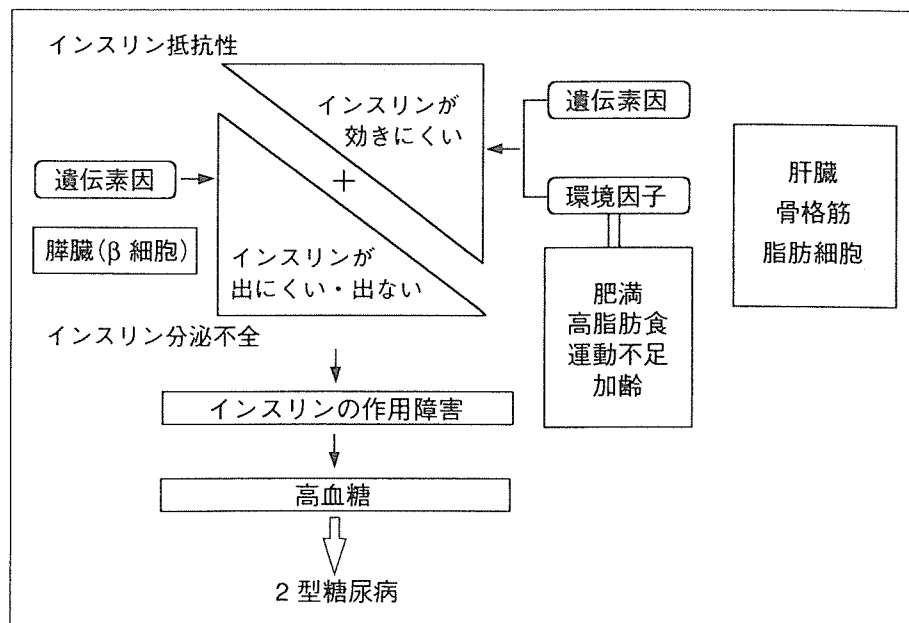


図 1 2 型糖尿病の成因

* 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(多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

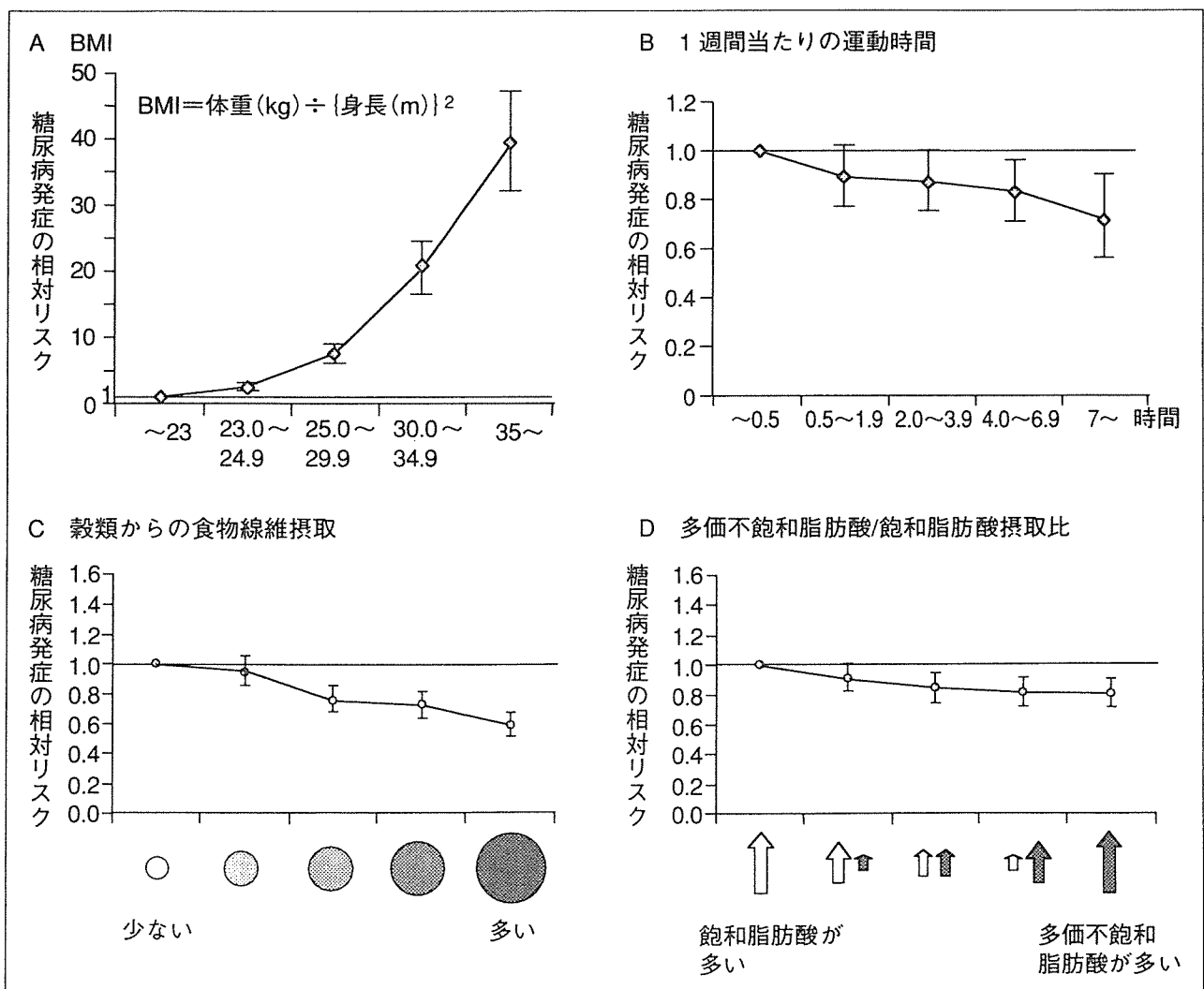


図2 米国におけるNurses' Health Studyの結果から(文献⁴⁾より引用)

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合程度までならよいとの成績も 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。

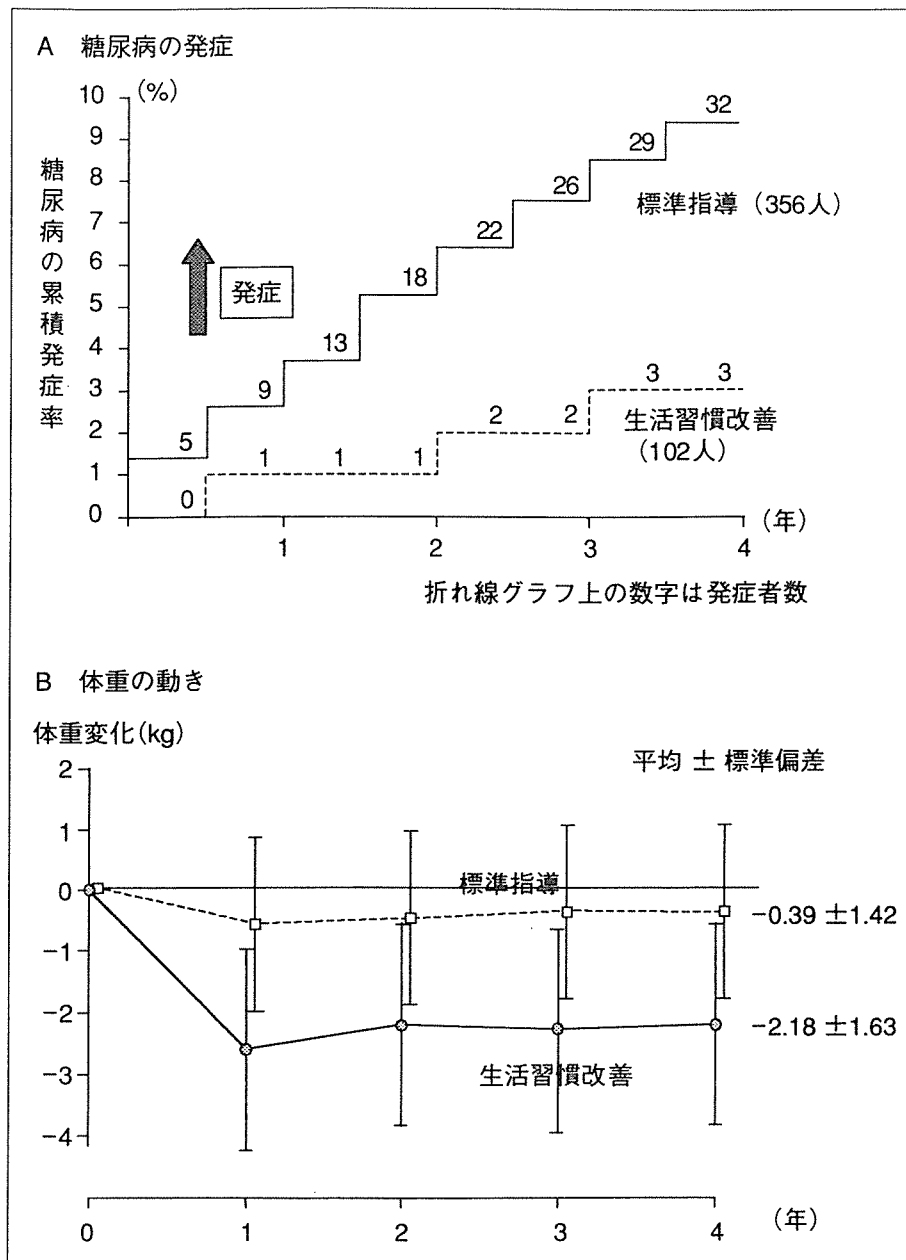


図3 日本の糖尿病予防研究—小坂らによる(文献¹³⁾より引用)

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

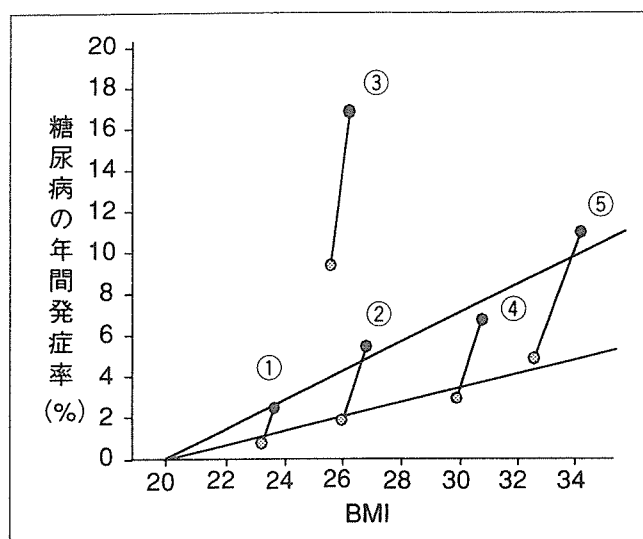


図4 BMIと糖尿病発症率との関係—生活習慣改善による効果—まとめ

- 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テ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々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) Helmrach 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.

* * *

特集

糖尿病と喫煙・アルコール

野田光彦 Noda, Mitsuhiko

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）¹⁻³⁾や Hisayama Study⁴⁾、また Osaka Health Survey⁵⁾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¹⁾（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