

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回の摂取量が

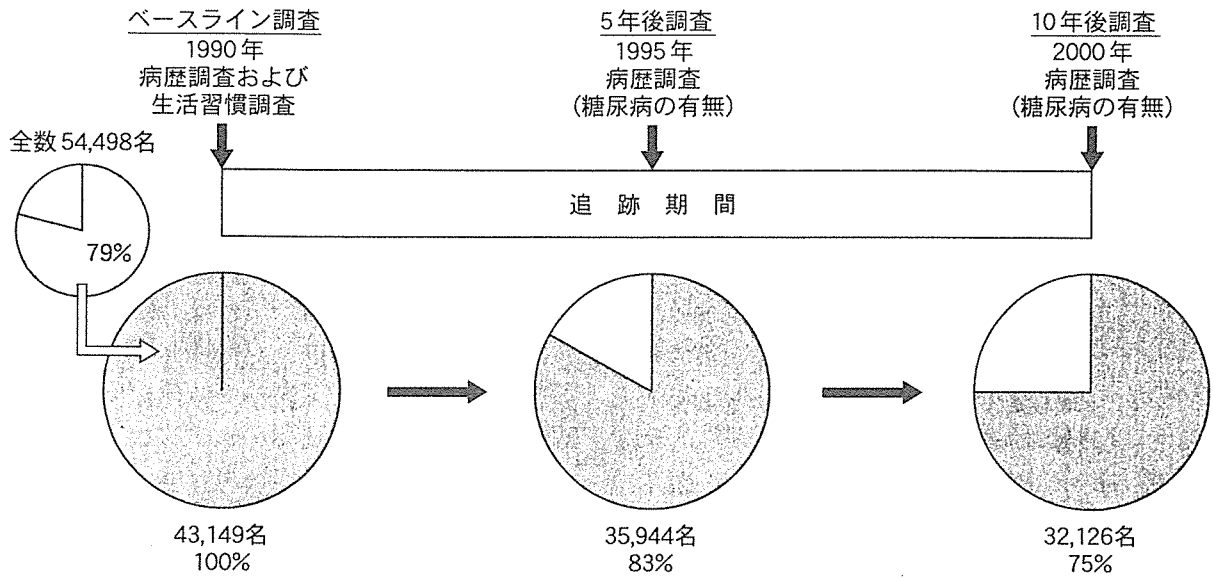


図2 多目的コホートにおける追跡方法と追跡率

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) 糖尿病発症に関係する危険因子の解析

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>8)</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 ≤ 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 ≥ 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 pro-  
spective 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 com-  
bined 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. Import-  
ance 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) Janson, 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.

# 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い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 $\geq 110\text{mg/dℓ}$ 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

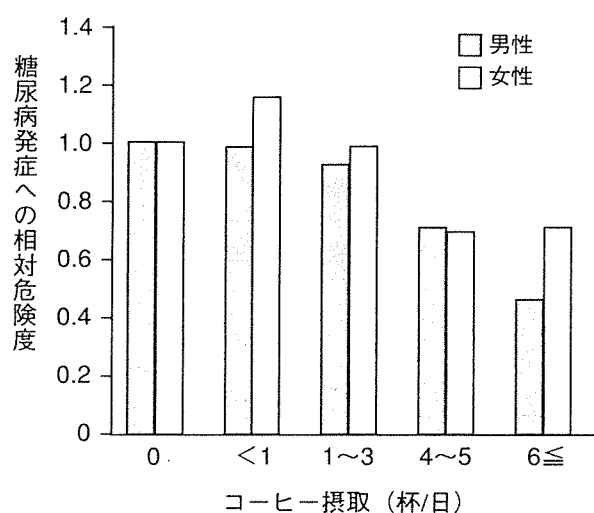
\*: 「なし」週1回未満 [「厚生省研究班による多目的コホート」の葛飾コホートにおける解析結果から]

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、コーヒーを多く飲用する者において、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を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血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>9)</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効きをよくし、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, Kadawaki 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②

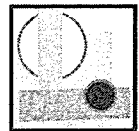
メタボリックシンドロームとどう向き合うか

## メタボリックシンドローム 予防策の今日

昨年(2004)の4月、メタボリックシンドロームの診断基準が8学会合同で発表されました。そこで、メタボリックシンドロームの現状を踏まえ、予防策がどうあるべきか今後の展開を探ってみたいと思います。

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 **松下由実**

国立国際医療センター内分泌代謝科、臨床検査部長 **野田光彦**



### メタボリックシンドローム の現状

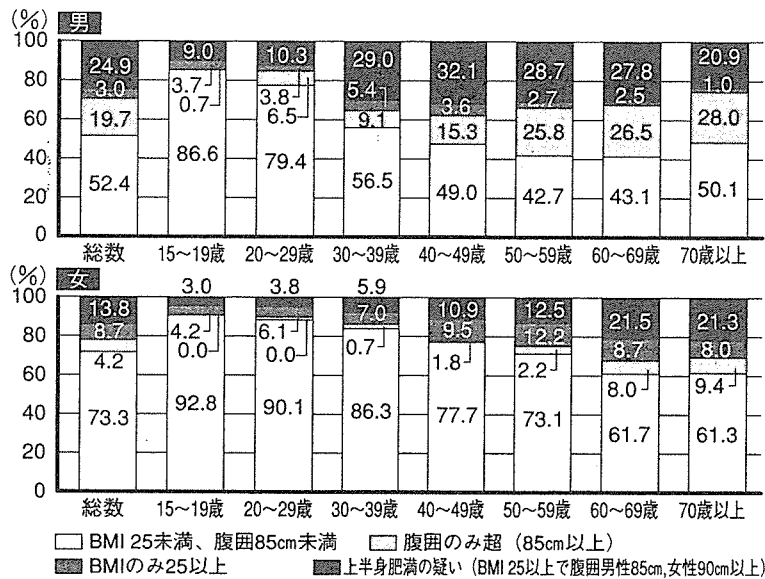
2005年4月に、日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準(8学会合同)が発表された。日本におけるメタボリックシンドロームの概念は、肥満を基盤に耐糖能異常(糖尿病を含む)、脂質代謝異常(高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症)、血圧高値を来し、その状態が継続することにより、心血管疾患を発症するという流れを想定したものである。すなわち、日本の診断基準では肥満を必須項目とし、加えて、耐糖能異常、脂質代謝異常、血圧高値のうちの2つ以上をもつ人をメタボリックシンドロームと定義し、心血管疾患を未然に防ぐための生活習慣改善指導などを可能にするべく、その基準が作成された。

#### ①わが国における肥満

2003年の国民健康・栄養調査(2002年までは国民栄養調査)において、肥満の指標として初めて「腹囲」(立位、臍高部での周囲長)の測定が行なわれた。それ以前は、肥満者の頻度はBMI (body mass index) のみによって、報告されていた。このデータが日本の全国民を対象とした「腹囲」測定初めての報告といえる。これによれば、「上半身肥満」が疑われる者(BMIが25以上であり、腹囲が男性85cm以上、女性90cm以上の者)の割合は、15歳以上の男性では24.9%、女性では13.8%であった。上半身肥満の疑いは、男性では30~60歳代では約30%と高く、女性では男性より若干低かったものの、60歳代、70歳以上では約20%であった(図1)。

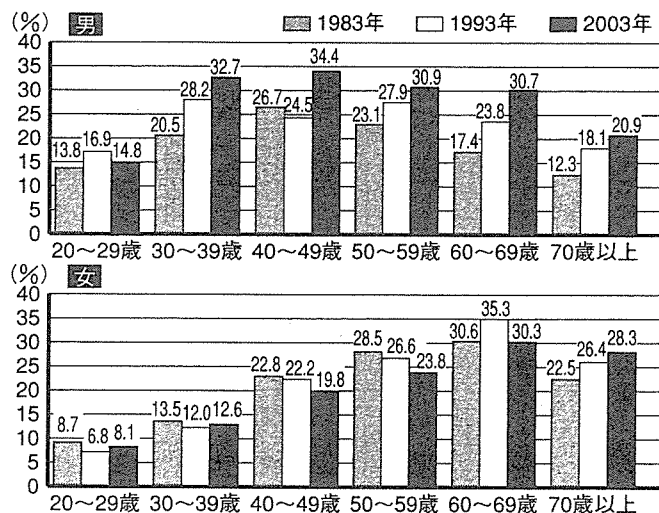
上述のように、2003年から

図1 BMIと腹囲計測による肥満の状況 (文献2より引用)



「腹囲」が測定され、それ以前のデータがないため、BMIによる判定を用いて、肥満者 (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) の割合の年次推移 (図2) をみると、30~60歳代の男性の増加が目立っているが、女性では40~60歳代では減少しており、70歳代のみ

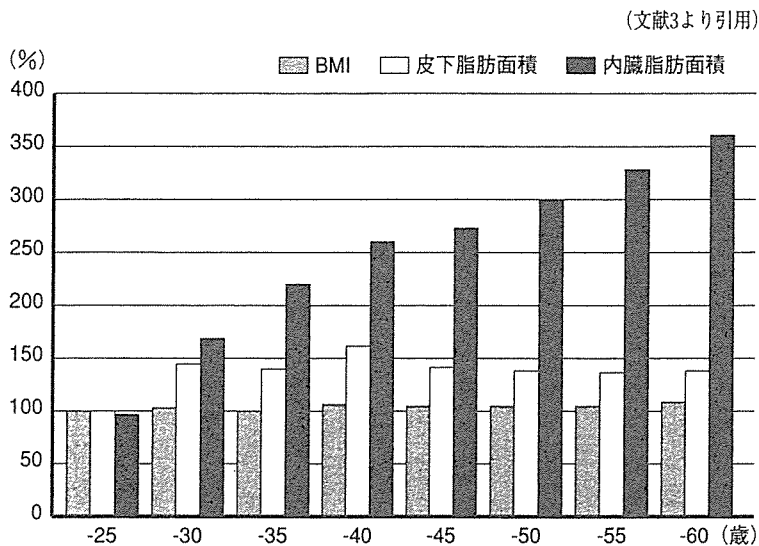
図2 肥満者の (BMI  $\geq$  25) の割合 (文献2より引用)



で増加している。<sup>2)</sup> 25歳以下のBMI、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積をそれぞれ100とし、それらの変化と年齢との関係を見た報告では (図3<sup>3)</sup>、BMIと皮下脂肪面積は加齢に伴って大きくは変わらないが、内臓脂肪面積は加齢に伴って増加するとの

結果がある。したがって、若年期からの生活習慣が重要であると考えられる。  
小坂は、WHO (World Health Organization) 基準による耐糖能区別のBMIを民族ごとに集計したものを報告しているが (図4<sup>4)</sup>、これによると、日本人はほかの諸民族に比しBMIがあまり大きくなって (小太り) 糖尿病になり得ることが見て取れる。  
②肥満の環境要因  
肥満はエネルギー摂取量が消費量より大きくなった状態が持続したときに生じるわけで、すなわち、エネルギーバランスの崩れが肥満の原因といつてよい。エネルギー摂取量の年次変化を国民健康・栄養調査結果<sup>2)</sup> でみると、一日当たりのエネルギー摂取量は、1975年までは上昇して2226 kcalに達したが、その後は

図3 年齢に伴うBMI、皮下、内臓脂肪面積の変化



減少傾向がみられ、2003年には1920 kcalまで低下している。一方、肥満には、エネルギーの総摂取量だけではなく、その内容も重要とされる。3大栄養素摂取量を、一日当たりのエネルギー摂取量が最大となった1975年と2003年とで比べ

てみると、脂質の摂取は55.2gからいったんは59.9gまで増加(1995年)したもののその後は54.0gへと減少し、たんぱく質は81.0gから71.5gへ減少、また、炭水化物は335gから270gへと大幅に減少している。このように、摂取エネルギー量の減少により、3大栄養素摂取量も減少しているが、さらに細かくみると、

図4 2型糖尿病の男女別有病率とWHO基準による区分別BMI (文献4より引用)

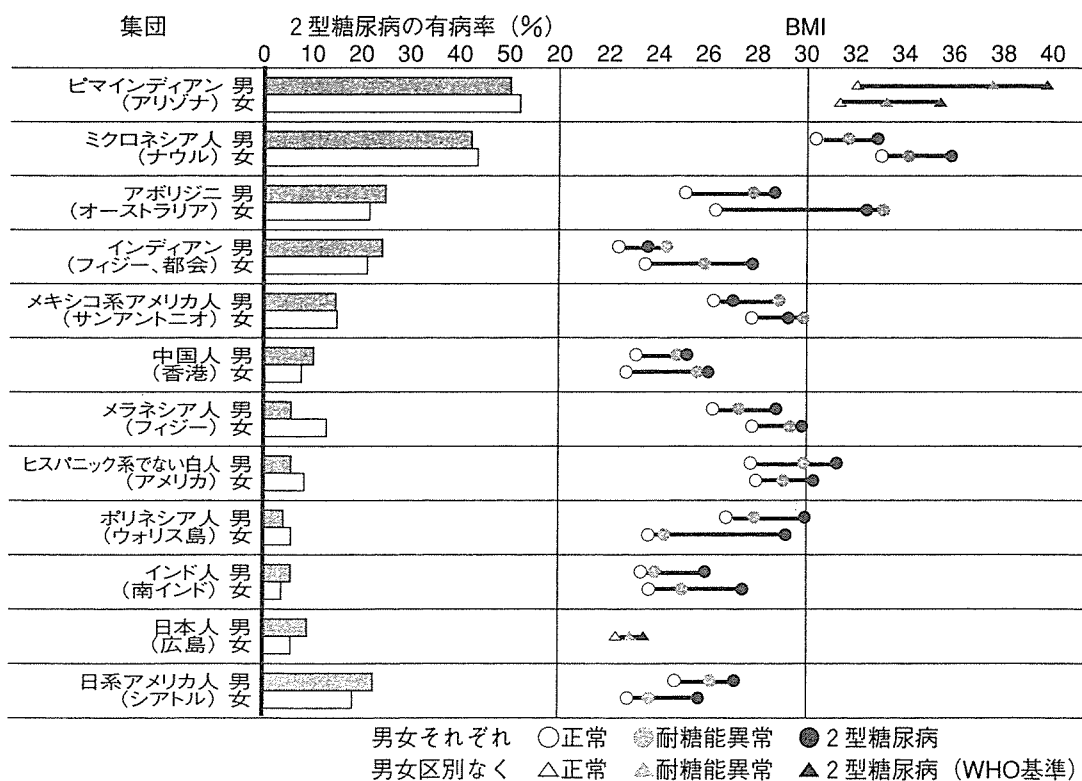


表1 人種固有のウエスト周囲径 (IDFによる)

国/人種グループ		ウエスト周囲径
ヨーロッパ人 アメリカではNCEP-ATPⅢの基準 (男性102cm、女性88cm)が臨床目 的で使われるであろう	男性	94cm以上
	女性	80cm以上
南アジア人	男性	90cm以上
	女性	80cm以上
中国人	男性	90cm以上
	女性	80cm以上
日本人	男性	85cm以上
	女性	90cm以上
南・中央アメリカ人	より明確なデータが得られるまで、 南アジア人の勧告を使用	
サハラ以南のアフリカ人	より明確なデータが得られるまで、 ヨーロッパ人の勧告を使用	
地中海東岸と中東 (アラブ) の人々		

(文献5より引用)

動物性脂質は20・9gから27・1gへとかなり上昇していた。さらに、エネルギーの栄養素別摂取構成比では、脂質エネルギー比は22・3%から25・0%へ増加、たんぱく質エネルギー比は14・6%から15・0%へとほぼ横ばい、炭水化物エネルギー比は63・1%から60・0%へとやや減少の傾向が認められる。以上

から注目されるのは、動物性脂質摂取量の増加であろう。

身体活動量に関しては、1997年と2003年の調査における一日当たりの歩数を比較すると、男性は8202歩から7575歩、女性は7282歩から6821歩へと減少している。交通機関の発達や、自動車保有台数の増加により、体を動かすことが少なくなったこともその大きな要因の一つと考えられよう。

③メタボリックシンドロームにおける肥満

IDF (International Diabetes Federation) によるメタボリックシンドロームの診断基準は、ウエスト周囲径の基準値として民族ごとに固有の値を提示している(表1)。これによれば、日本人のウエスト周囲径のカットオフ値は、冒頭で述べたわが国の8学会基準にも準拠し、男

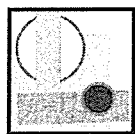
性85cm以上、女性90cm以上となっている。これとは対照的に、ほかの民族で男性のカットオフ値が女性より大きくなっており、わが国の基準は男女の関係が他民族とは逆転している。米国のNCEP-ATPⅢ (National Cholesterol Educational Program-Adult Treatment Panel III) の基準でも、腹囲に関しては、やはり男性でより大きいカットオフ値が採用されており、この場合も日本とは逆になっている。

日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準ではウエスト周囲径が必須項目とされ、カットオフ値も示されたわけであるが、その最適な値については今後さまざまな研究を通じて明らかにされるべきであるとも指摘されている。メタボリックシンドローム診断の第一の意義は、心血管疾患のリスクファクターが重

積し、リスクの高いものをスクリーニングすることにある。

私たちは、そのようなリスクファクターの重積している者を感度よく検出できるウエスト周囲径について、人間ドック受診者692名(男性408名、女性284名)を対象に検討してみた<sup>6)</sup>。NCEP-ATPIII<sup>6)</sup>が規定したメタボリックシンドロームのリスクファクターのうち、それらの2つ以上をもつ人をリスクファクター重積者と定義した。ウエスト周囲径のカットオフ値をさまざまに変化させ、リスクファクター重積者を検出する感度・特異度につきROC曲線をプロットしたところ、リスクファクター重積者を検出するウエスト周囲径のカットオフ値として感度+特異度が最も高くなる値は、男性85cm、女性78cmであった。感度を80%に設定すると、男性83cm、女性

では73cmとなった。日本のメタボリックシンドロームの新基準のウエスト周囲径の測定位置は臍レベルとなっており、今回、私たちが用いた測定位置(肋骨弓下縁と腸骨上縁の midpoint)とは異なっている点には注意が必要であるが、感度よくリスクファクター重積者を拾い上げるためには、とくに女性において、新基準のカットオフ値(90cm)が高すぎる可能性が示されたものと考ええる。

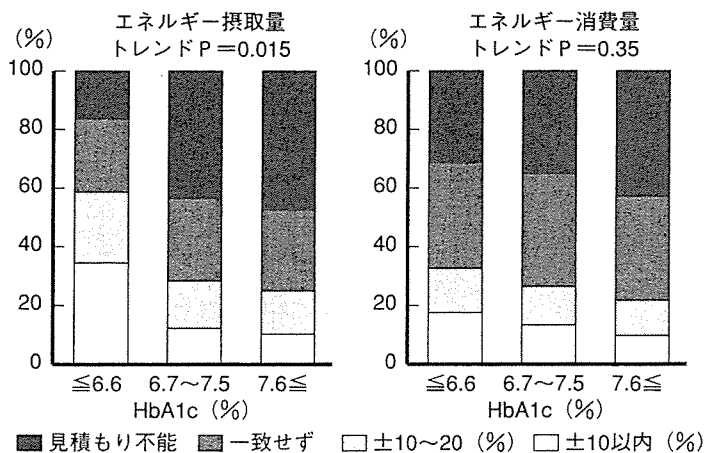


### メタボリックシンドローム 予防策の今後の展開

筆者の一人である松下らは、摂取エネルギー量と消費エネルギー量を見積もる能力と、糖尿病のコントロール状況との関係を調べることを目的に、2型糖尿病患者を対象に調査を行った。その結果、摂取エネルギー量を見積もることができない人

は、糖尿病のコントロール状況が悪いことが示された。同様の傾向は、有意差はみられなかったものの、消費エネルギー量の見積もり能力と糖尿病のコントロールとの間にも認められた(図5<sup>7)</sup>)。すなわち、エネルギー摂取量、消費量の的確な見積も

図5 エネルギー摂取量とエネルギー消費量を見積もる能力と糖尿病コントロール状態との関係 (文献7より引用)





りが、食事などの適正な自己管理につながると考えられる。管理栄養士によるこのような患者教育の有効性、必要性も念頭に置く必要性があるであろう。

米国における糖尿病予防研究では、非糖尿病で空腹時と経口糖負荷の後に血糖値が上昇する3234人を、プラセボ群、メトフォルミン投与群、ライフスタイル変容プログラム群（少なくとも7%の体重減少、1週間に少なくとも150分の身体活動）にランダムに割り付け、平均2・8年にわたって追跡した。その結果、糖尿病の罹患率は、プラセボ群では11・0/1000人年、メトフォルミン群では7・8/1000人年、ライフスタイル変容群では4・8/1000人年であった。プラセボ群に比べてライフスタイル変容群では58%、メトフォルミン群では31%

の糖尿病の罹患率の減少が認められた。すなわち、3年間の追跡で、ライフスタイル変容群では6・9人に一人、メトフォルミン群では13・9人に一人の発症を予防できたわけであり、ライフスタイル変容群の効果がより高いという結果であった。

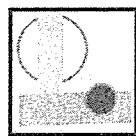
生活習慣病は環境と遺伝子との相互作用により発症する。安静時代謝量に影響する遺伝素因として、いくつかの肥満関連遺伝子多型が報告されている。

例えば、PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ) の12番目のアミノ酸であるプロリンがアラニンに変わった多型をもつ人は脂質の蓄積に関して有利に働き、わが国でも、エネルギー蓄積型のPro型（通常型）はAla型に比べて肥満しやすく、2型糖尿病を発症しやすいことが確認されている。<sup>10,11)</sup>

一方、 $\beta_3$ アドレナリン受容体については、その64番目のアミノ酸に関して、エネルギー消費型のTrp型、蓄積型のArg型があることが知られている。Arg型が肥満・2型糖尿病の発症と関係していると報告され、日本においても同様の報告があるが、必ずしも一致した見解が得られているわけではない。筆者の一人である松下らは、生活習慣病発症に及ぼす遺伝素因とライフスタイルの相互作用に関して、日本の一つの地域の住民を対象に、この遺伝子多型と肥満との関係を、食事摂取量、身体活動量を考慮しつつ解析した。過去10年間の体格の変化、および20歳時からの体格の変化を縦断的に勘案すると、「遺伝・環境素因の交互作用」は認められず、今後、より詳細な検討が必要と考える。

以上のような検討は、テーラーメ

イドな食事療法や運動療法につながるものであり、今後の進展が期待される。



## 管理栄養士への提言

メタボリックシンドロームの基盤に生活習慣があることは論を待たない。栄養・運動・休養、この3つの基本に留意すること、まずはこれが重要である。個々人にあつた栄養指導、また、食事摂取パターンが形成される若年期からの食教育も重要である。今後、メタボリックシンドローム増加阻止における管理栄養士の役割は大きい。栄養のプロフェッショナルとしての、幅広い年齢層への啓発が期待される。

### 参考文献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会  
メタボリックシンドロームの定義と診断基準 日本  
内科学会雑誌 2005;94(4):794-809.
  - 2) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyouchosa2-01/index.html>
  - 3) 藤川明義、麦谷耕一、岩根幹能ほか：肥満と起因・関連する各種病態と成立機序—高血圧—日本  
臨床 2003; 61 (増刊6) : 448-452
  - 4) 小坂樹徳 糖尿病とNIDDMの有病率とBMI  
—文献に基づいて国際比較 糖尿病学 1995 (小坂樹  
徳、赤沼安夫編) p.123-167 診断と治療社 1995.
  - 5) [http://www.widforj.org/webdata/docs/MetSyndrome\\_PINAL.pdf](http://www.widforj.org/webdata/docs/MetSyndrome_PINAL.pdf)
  - 6) Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, et al. A  
proposal for cutoff point of waist circumference for  
the diagnosis of metabolic syndrome in the Japan-  
ese population. Diabetes Care 2006 in press.
  - 7) Matsushita Y, Yokoyama T, Homma T, et al.  
Relationship between the ability to recognize ener-  
gy intake and expenditure, and blood sugar con-  
trol in type 2 diabetes mellitus patients. Diabetes  
Res Clin Pract 2005; 67: 220-226.
  - 8) Diabetes Prevention Program Research Group.  
Reduction in the incidence of type 2 diabetes with  
lifestyle intervention of metformin. N Eng J Med  
2002; 346: 393-403.
  - 9) Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, et al.  
Interaction between a peroxisome proliferators-  
activated receptor gamma gene polymorphism  
and dietary fat intake in relation to body mass.  
Hum Mol Genet 2003; 12: 2923-2929.
  - 10) Hara K, Okada T, Tobe K, et al. The Pro12Ala  
polymorphism in PPAR gamma2 may confer resis-  
tance to type 2 diabetes. Biochem Biophys Res  
Commun 2000; 271: 216-216.
  - 11) Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. The  
Pro12→Ala substitution in PPAR-gamma is associ-  
ated with resistance to development of diabetes in  
the general population: possible involvement in  
impairment of insulin secretion in individuals with  
type 2 diabetes. Diabetes 2001; 50: 891-894.
  - 12) Matsushita Y, Yokoyama T, Yoshitake N, et al.  
The Trp(64)Arg polymorphism of the beta(3)-  
adrenergic receptor gene is not associated with  
body weight or body mass index in Japanese: a  
longitudinal analysis. J Clin Endocrinol Metab 2003;  
88: 5914-5920.
- 松下由実 (まつした・ゆみ)  
東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代  
謝内科。医学博士。2004年東京医科歯  
科大学大学院修了。研究テーマは、糖尿  
病・肥満に関する疫学研究と遺伝解析、メ  
タボリックシンドロームなど。
- 野田光彦 (のだ・みつひこ)  
1978年東京大学大学院工学系研究科修  
士課程修了84年東京大学医学部医学科卒業。  
虎の門病院内分泌代謝科部長等を経て、2  
005年より現職。日本糖尿病学会評議員、  
糖尿病診療ガイドライン策定委員会委員、  
日本内分泌学会代議員、日本病態栄養学会  
評議員等を務める。編著書に『症例から学  
ぶEBM時代の糖尿病診療』(医学書院)な  
どがある。

## 悪性腫瘍と糖尿病

### 1. 糖尿病と悪性腫瘍： 因果関係を証明するための研究方法

津金昌一郎\* 野田 光彦\*\*

〔糖尿病合併症 20 (2) : 119~121, 2006〕

#### はじめに

糖尿病患者は、「がんになりやすいのか?」、なりやすいとしたら「どの部位のがんになりやすいのか?」について、両者の関連を検討するための方法論について概説するとともに、いくつかのエビデンスを紹介する。

#### 1. 糖尿病とがん：因果関係を証明するための方法

「悪性腫瘍と糖尿病」という本シンポジウムのテーマを病因論的にとらえると、“がん患者が糖尿病になりやすい”，あるいは，“糖尿病患者ががんになりやすい”という2つの因果の方向が想定される。また，両者に因果関係はない場合でも，ある共通の要因ががんにも糖尿病にも原因となっていることによる“見かけ上の関連”などが想定される。喫煙，飲酒，肥満，低身体活動度などは，がんと糖尿病のいずれにおいても確実なリスク要因(すなわち，交絡要因)であるので，糖尿病患者にがんが，がん患者に糖尿病が，多く発生することは当然予想される。この場合は，糖尿病患者には，これらの要因との関連が強い部位のがんが，より多く発生することが推測される。また，糖尿病患者に対する医療機関での継続的かつ注意深いフォローアップががんの発見率を上げることによる見かけ上の罹患率の増加(すなわち，バイアス)も無視できない。

最も知りたいことは，糖尿病という疾患やその基礎になる病態自体が，他の要因とは独立にがんのリスクを上げるのか否かということである。メカニズム的には，たとえば，糖尿病によるインスリン抵抗性が，組織・臓器へのインスリン負荷量を増やし，腫瘍細胞やその芽を増殖し，がんの発生リスクを高めるといった可能性があるか否かである。その因果関係を解明するためには，糖尿病患者を対象に無作為化比較試験を実施し，治療群において，悪性腫瘍の発生が抑えられることを証明する必要があるが，現実的とはいえない。

症例対照研究は，がん患者と健康な対照に，過去の糖尿病歴を調査して比較することになるが，例えば，対照に人間ドック受診者という健康志向が強い集団を選択した場合は，糖尿病歴保有者が少なく，見かけ上，がん患者に糖尿病歴が多くなる可能性がある(選択バイアス)。また，がん患者と健康な対照では，過去の糖尿病歴に対する思い出し方に差異が生じる可能性もある(思い出しバイアス)。

より信頼性の高い手法としては，大規模コホート研究に基づき，偶然やバイアスを最小にして，可能性のある交絡要因を推計学的に補正しながら，空腹時血糖，経口糖負荷試験，そしてHbA1cなどによる客観的糖尿病指標

\* 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 \*\* 国立国際医療センター内分泌代謝科・臨床検査部

を用いて、糖尿病とその後のがん発生との関連についてエビデンスを示す方法があり、有用である (Figure 1)。そして、血中インスリンや IGF (insulin-like growth factor) などのバイオマーカーの情報を取り入れたり、動物実験や試験管内実験などによりメカニズムに関する裏打ちを補強したりすることにより、因果関係を確立してゆくことが現実的かつ最善の方法である。

**糖尿病とがん罹患・死亡の疫学研究：国内外のエビデンス**

糖尿病と複数の部位のがんと関連を前向きコホート研究において検証した代表的な研究を紹介する。

40～64 歳の英国公務員男性 1 万 8 千人を 25 年間追跡したコホート研究では、ベースライン時点で 50g 糖負荷試験を行い糖尿病に関する状態を評価し、975 名が耐糖能異常、188 名が糖尿病と診断されている<sup>1)</sup>。追跡期間中、2158 名ががんで死亡した。正常群と比較して、耐糖能異常群と糖尿病群のがん死亡リスクを、可能性のある交絡要因を補正して計算すると、各々、1.0 倍と 0.7 倍であり、統計的有意な差は認められなかった (Table 1)。部位別では、糖尿病群において、肝がんと膵がんのリスクが 9.2 倍と 4.0 倍と統計的有意に高かった。さらに、既にかんであったために糖尿病になった、即ち、因果の逆転の可能性を検証するために、追跡初期 10 年のがん死亡例を除いて計算すると、肝がんのリスクが 4.7 倍と大きく減少したが、膵がんは 3.3 倍と変わらなかった。糖尿病患者に見られた肝がん死亡リスクの上昇は、肝がんや先行する慢性肝炎・肝硬変という状態が、糖尿病の原因となった可能性を示唆する。一方、膵がんについては、そのリスク上昇が糖尿病によってもたらされた可能性を否定出来ないであろう。

30～95 歳の国民健康保険受給者約 130 万人 (男性 83 万人、女性 47 万人) を 10 年間追跡した韓国のコホート研究では、ベースライン時点の空腹時血糖値が用いられている<sup>2)</sup>。追跡期間中、男性 2 万 1 千人と女性 6 千人が、がんで死亡し、男性 3 万 8 千、女性 1 万 6 千のがんが診断された。喫煙と飲酒を調整して、空腹時血糖値 90mg/dl 未満群に対するリスクを計算すると、血糖値が高くなるに伴い、全てのがんによる死亡リスクが男女共に増加し、140mg/dl 以上群では、男性 1.3 倍、女性 1.2 倍と統計的有意に高かった。部位別では、膵がんが最も関連が強く、男性 1.9 倍、女性 2.1 倍であった。空腹時血糖値 90mg/dl 未満群に対する糖尿病群 (126mg/dl 以上、または、糖尿病治療中) のがん罹患リスクも同様の傾向にあり、男性 1.2 倍、女性 1.3 倍と統計的に有意に高かった (Table 2)。対象者数が大規模であるために検出力が大きく、偶然の結果である可能性は低いですが、何らかの交絡やバイアスの余地は否定出来ない。

2 つのコホート研究ともに、膵がんとの関連が示されているが、2 型糖尿病と膵がんの関連について、17 の症例対照研究と 19 のコホート研究から、糖尿病 (自己申告、カルテ情報、経口糖負荷試験などにより定義) と膵がん (総計 9220 症例) との関連をメタ分析した研究が報告されている<sup>3)</sup>。要約リスクは、1.82 倍 (95% 信頼区間: 1.66-1.89) で、診断時期との間隔が 4 年未満の研究では 2.05 倍であったのに対し、5 年以上では 1.54 倍、10 年以上でも 1.51

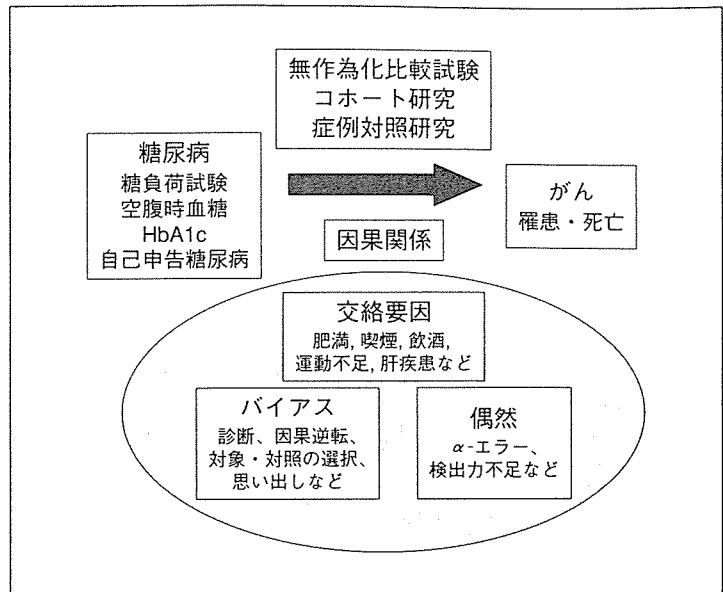


Figure 1 Diabetes and Cancer: causality vs. chance, bias, confounding.