

200926015A

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

多施設コホートを基盤とした  
糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と  
脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22(2010)年3月

研究代表者 吉 政 康 直

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と  
脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22(2010)年3月  
研究代表者 吉 政 康 直

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの  
発症要因と脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究  
吉政 康直 -----1

## II. 分担研究報告

1. 75 g 経口糖負荷試験による耐糖能レベルが  
悪性腫瘍死におよぼす影響  
清原 裕 -----7
2. ブドウ糖負荷試験により判定される血糖カテゴリと  
循環器死亡との関連  
斎藤 重幸・大西 浩文・島本 和明 -----17
3. ウエスト周囲径と総死亡・循環器疾患死亡との関連  
斉藤 功 -----23
4. 都市部一般住民を対象とした糖尿病・メタボリックシンドロームの  
発症要因と脳卒中・心筋梗塞の発症に関する研究  
小久保 喜弘 -----27

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----31

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----37

# I. 總括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
総括研究報告書

多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と  
脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する研究

研究代表者 吉政 康直  
国立循環器病センター動脈硬化代謝内科部門 部長

研究の要旨

本研究は、代謝病の重積するメタボリックシンドロームおよび糖尿病が循環器疾患のハイリスクであることを検証するとともに、これらの疾患の早期診断、および予防の包括的な方法を確立することを目的としている。一地域では、求める危険度の信頼区間が大きく、生活習慣を群分けして解析するためにはさらに大きなサンプル数を要し、吹田市（都市部）、久山町（郊外）、端野・壮瞥町（農村部）の3地域では、ベースライン時に糖負荷検査が実施され、ウェスト周囲径が測定されているとともに、動脈硬化に関する検査を精密に実施し、8千人程になるため、本研究に最も適した循環器病コホートと考えられる。

施設OGTTのデータ（吹田4,963名、久山2,487名、端野壮瞥町1,938名の合計9,388名）を作成し、糖尿病型、境界型（IFG、IGT）とベースラインから2006年末までの間に亡くなった死因別（総死亡、循環器病死亡、がん死亡）との関係を解析した。正常群を基準として、IFG、IGT、糖尿病型の全死亡に対する調整ハザード比は1.1（0.9-1.3）、1.2（1.0-1.4）、1.7（1.4~2.0）倍であった。また、女性のIFG、IGT、糖尿病型の全死亡に対する調整ハザード比は1.4（1.0-1.8）、1.5（1.1-2.0）、2.2（1.6~3.1）倍であった。循環器病死亡のリスクは、IFG+IGT群では1.66、DM群では1.81と有意であった。悪性腫瘍死のリスクはIFG群1.75、糖尿病群1.65でいずれも有意に高かった。喫煙は糖尿病や境界型の死亡のリスクをさらに上げることが分かった。

分担研究者

清原 裕 九州大学医学研究院  
環境医学 教授  
斎藤 重幸 札幌医科大学医学部  
第二講座 教授  
河野 雄平 国立循環器病センター  
腎臓高血圧部門 部長  
宮本 恵宏 国立循環器病センター  
動脈硬化代謝内科部門 医長  
小久保 喜弘 国立循環器病センター  
予防検診部門 医長

A. 研究目的

近年、車社会、ストレス社会、飽食、脂肪摂取過剰状態を背景に、肥満の割合が増加している。特に内臓脂肪型肥満を基盤に境界型糖尿病、脂質代謝異常、高血圧、脂肪肝などの病態が一個人に集積することが明らかにされ、メタボリックシンドロームの概念が新しく提唱された。平成16年国民健康・栄養調査によると、男性の25.7%、女性の10.0%がメタボリックシンドローム

を有し、メタボリックシンドロームを基盤に発症する動脈硬化性疾患のさらなる増加が懸念される。我が国の循環器病で死亡する割合は、平成17年の人口動態統計で30.4%と増加している。また、平成16年度国民生活基礎調査によると、寝たきりとなった原因の35%が脳血管疾患であり、循環器病のADLに与える影響は深刻なものである。従って、循環器疾患の1次予防、2次予防に関して新たな戦略を構築することの重要性は論を待たない。しかし、糖尿病やメタボリックシンドロームと脳卒中と心筋梗塞の発症および死亡に関するに前向き研究はほとんどなされていないため、これらの疾患の早期診断、および予防の包括的な方法を確立することを目的としている。

しかし、一地域では、求める危険度の信頼区間が大きく、生活習慣を群分けして解析するためにはさらに大きなサンプル数を要し、またメタボリックシンドロームは最近の概念であるため、それを診断するためのデータの蓄積が不十分である。しかし、吹田市（都市部）、久山町（郊外）、端野・壮瞥町（農村部）の3地域でおこなわれている循環器病コホート研究では、ベースライン時に糖負荷検査が実施され、またウェスト周囲径が測定されているとともに、動脈硬化に関する検査が精密に実施されている。さらに、対象者数は8千人程になるため、本研究に最も適した循環器病コホートと考えられる。

その成果から、メタボリックシンドロームの早期診断は何かを確立でき、メタボリックシンドロームの有効な予防方法を提示することができ、脳卒中や心筋梗塞の発症を減らす具体的方法が提示することができ、国の政策立案に十分貢献でき、国民の保健・医療・福祉の向上につながるようにすることを目的とする。

## B. 研究方法

吹田・久山町・端野・壮瞥町研究の統合データにおける糖負荷検査と総死亡との関係に関する研究：糖負荷統合研究

吹田市、久山町、端野・壮瞥町研究の対象者9,390名（男性4,222名、女性5,168名）のベースライン時健診と75g糖負荷検査の結果を用いて、平均観察期間13.2年の追跡研究を行った。

原死因の把握のために、厚生労働省大臣官房統計情報部長宛てに指定統計調査調査票の使用申請を行い、平成20年3月19日に内諾を頂き、平成20年4月より、データの統合と併せて、原死因の把握を行った。高度先駆的医療・研究専門委員会に申請し（平成19年9月）、承認の後、倫理委員会に申請し、平成19年9月27日に承認を受けた（申請書番号 M19-30）。また、それぞれの地域の分担研究者間で申し合わせ書をかかわした。

糖負荷は、空腹時に75g糖液を服用させて負荷2時間後に血糖を測定した。糖尿病の病型は、空腹時血糖100mg/dl未満、かつ負荷2時間後血糖値140mg/dlを正常型、空腹時血糖100mg/dl以上126mg/dl未満、かつ負荷2時間後血糖値140mg/dl以上200mg/dl未満を境界型、空腹時血糖126mg/dl以上または負荷2時間後血糖値200mg/dl以上を糖尿病型とした。

## C. 研究結果

(1) 75g経口糖負荷試験と全死亡とのコホート研究

114,300人年の追跡の間に、1,427名の死亡が確認された。正常群を基準として、IFG、IGT、糖尿病型の全死亡に対する調整ハザード比は1.1 (0.9-1.3)、1.2 (1.0-1.4)、1.7 (1.4~2.0)倍であった。また、女性のIFG、IGT、糖尿病型の全死亡に対する調整ハザード比は1.4 (1.0-1.8)、1.5 (1.1-2.0)、2.2

(1.6~3.1)倍であった。男性の糖尿病型の全死亡に対する調整ハザード比は1.5 (1.2-1.9)倍であった。また、HOMA指数1.5未満を基準として、HOMA指数2.5以上の群の男女合計の全死亡調整ハザードは1.2 (1.0-1.4)と有意に高かった。

糖尿病正常群で非喫煙群を基準に、全死亡のハザード比は、耐糖能正常で喫煙群が1.6 (1.3-2.0)、IFGで非喫煙群が1.1 (0.9-1.3)、IFGで喫煙群が1.8 (1.4-2.3)、IGTで非喫煙群が1.3 (1.1-1.6)、IGTで喫煙群が1.8 (1.4-2.3)、糖尿病型で非喫煙群が1.7 (1.4-2.2)、糖尿病型で喫煙群が2.9 (2.2-3.8)であった(喫煙と糖尿病カテゴリー別の全死亡における交互作用 $P=0.60$ )。また、血圧と糖尿病カテゴリー別の全死亡における交互作用 $P=0.08$ であった。生活習慣要因、生活習慣病(高血圧、脂質異常)で糖尿病カテゴリー別と全死亡との関係において交互作用は見られなかったが、要因を有している場合には、糖尿病と全死亡との関連が高い結果となることから、糖尿病で他の要因を有している場合、全死亡のリスクを下げるために、生活習慣要因や生活習慣病を改善する必要があることが分かった。

#### (2) 75g経口糖負荷試験と循環器死亡とのコホート研究

統合データ9321名から心血管疾患(CVD)既往者と糖尿病治療中の者を除外した8926名を対象とし、正常群、IFG単独群( $100 \leq \text{FPG} \leq 125 \text{mg/dl}$ )、IGT単独群( $140 \leq \text{負荷後2時間血糖値} \leq 199 \text{mg/dl}$ )、IFG+IGT群、DM群( $126 \text{mg/dl} \leq \text{FPG}$ かつ/または $200 \text{mg/dl} \leq \text{負荷後2時間血糖値}$ )に分けた。エンドポイントはCVD死亡とし、各血糖カテゴリーのCVD死亡リスクを検討した。Cox比例ハザードモデルによるハザード比は、IFG+IGT群では1.66、DM群では1.81と有意なリスクと

して採択された。男女別に検討を行うと男性ではDM群で1.88、女性ではIFG単独群で1.75、IFG+IGT群で1.85であった。以上より、糖尿病のみならず負荷後の指標を含む境界群がCVD死亡リスクとなることから、負荷前と負荷後の組み合わせによって評価することが重要であると考えられた。

#### (3) 75g経口糖負荷試験と悪性腫瘍死亡とのコホート研究

端野・層別町、吹田市、久山町の3集団を統合した追跡調査において、75g経口糖負荷試験で判定した耐糖能レベルと悪性腫瘍死の関係を検討した。総計で8,602人を平均12.3年追跡し、568例の悪性腫瘍死をみた。空腹時血糖値を $<100$ 、 $100-109$ 、 $110-125$ 、 $126 \leq \text{mg/dl}$ のレベルに分けると、

$<100 \text{ mg/dl}$ のレベルを基準とした悪性腫瘍死の多変量調整後の相対危険は $110-125 \text{mg/dl}$ で1.64、 $126 \leq \text{mg/dl}$ で1.41といずれも有意に高かった( $p < 0.05$ )。一方、負荷後2時間血糖値のレベルと悪性腫瘍死との間に明らかな関連はなかった。WHOの診断基準別に検討すると、多変量調整後の悪性腫瘍死の相対危険はIFG群1.75、糖尿病群1.65でいずれも有意に高かった( $p < 0.05$ )。部位別に検討すると、膵癌のリスクが糖尿病群で、肝臓癌のリスクがIFG群と糖尿病群で有意に上昇した。

#### D. 考察

糖尿病の病型別に分類すると、1コホートで解析は大変厳しいものとなる。さらに生活習慣を合わせた解析には、さらに大きなデータが必要である。そこで、今回、吹田研究、久山町研究、端野・壮警町研究を統合することにより、統計的検出力を上げて、対象者の少ない、特に境界型で関連性があるのかどうか解析することが可能となる。糖尿病の病型別にみた場合、男性の糖

尿病型、女性の境界型と糖尿病型は全死亡のリスクとなった。このことから、血糖値のコントロールをすることにより、死亡率が上がりにくくなる。

また、喫煙により、糖尿病と死亡との関係がより強くなることが分かった。今回は交互作用のP値が有意ではなかったものの、全体のリスクを上げることに喫煙が働いていることがわかった。そのため、糖尿病や境界型の喫煙はさらに死亡のリスクを上げるため生活習慣の改善で禁煙指導する必要があることが分かった。

糖尿病が悪性新生物のリスクであることがこのコホート研究で明らかとなり、今後の検討が必要とされた。

#### E. 結論

9千名の一般住民の糖負荷検査のコホート解析の結果から、男性の糖尿病型、女性の境界型と糖尿病型は全死亡のリスクである。さらに喫煙がそのリスクを上げるため、糖尿病、境界型の血糖コントロールと同時に禁煙指導を進めていく必要がある。

倫理委員会で研究計画の変更申請を行い、厚生労働省大臣官房統計情報部長宛てに指定統計調査調査票の使用申請を行い、平成20年12月31日までの原死因を確定して、統計的件出力を上げ、さらに解析を進めて、行政の資料としうる成果を上げていく。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. Saitoh S. Uric acid and left ventricular hypertrophy. *Circ J*. 73:624-625, 2009.
2. Akasaka H, Katsuya T, Saitoh S, Sugimoto K, Ohnishi H, Congrain A, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T, Shimamoto K. A promoter polymorphism of Lamin A/C gene is an

independ genetic predisposition to arterial stiffness in Japanese general population (The Tanno-Sobetsu study). *J Atheroscler Thromb*. 16: 404-409, 2009.

3. Kinoshita M, Ohnishi H, Maeda T, Yoshimura N, Takeoka Y, Yasuda D, Kusano J, Mashimo T, Saitoh S, Shimamoto K, Teramoto T. Increased serum apolipoprotein B48 concentration in patients with metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 16:517-522, 2009.
4. O'Seaghdha CM, Perkovic V, Lam TH, McGinn S, Barzi F, Gu DF, Cass A, Suh I, Muntner P, Giles GG, Ueshima H, Woodward M, Huxley R and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure is a major risk factor for renal death: an analysis of 560 352 participants from the Asia-Pacific region. *Hypertension*. 54:509-515, 2009.
5. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Kubo M, Tanizaki Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama Study. *Stroke*. 40:1187-1194, 2009
6. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 2010, in press
7. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome compared to impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care*. 32:2288-2293, 2009.
8. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, Hata J, Tanizaki T, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y: Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by Helicobacter pylori infection: a population-based cohort study *Gastroenterology*. 136:1234-1241, 2009.



9. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke*. 40:382-388, 2009.
10. Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama Study. *J Hypertens* .27:2437-2443, 2009.
11. Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 2009, in press
12. Matsushita T, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Ashikawa K, Liang B, Hata J, Doi Y, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y: Lack of association between variations of *PDE4D* and ischemic stroke in the Japanese population. *Stroke* .40:1245-1251, 2009.
13. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 2009, in press
14. Nakashima Y, Kiyohara Y, Doi Y, Kubo M, Iida M, Sueishi K: Risk factors for coronary atherosclerosis in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Pathol Res Pract*. 205:700-708, 2009.
15. Song J, Sumiyoshi S, Nakashima Y, Doi Y, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Overexpression of heme oxygenase-1 in coronary atherosclerosis of Japanese autopsies with diabetes mellitus: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 202:573-581, 2009.
16. Kokubo Y, Toyoda K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Yamamoto H, Nagatsuka K. Impact of Blood Pressure Category on Carotid Artery Intima-Media Thickness with and without Higher C-reactive Protein in a General Urban Japanese Population: The Suita Study. *Stroke*. 2010;41. (in press)
17. Kokubo Y, Makino H, Okamura T, Miyamoto Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Furukawa Y, Yamamoto H, Yoshimasa Y. The Relationship of Oral Glucose Tolerance Test with All-cause and Stroke Mortality in a General Urban Japanese Cohort: The Suita Study. *Stroke*. 2010;41. (in press)
18. Furukawa Y, Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Kawanishi K, Okayama A, Date C. The Relationship between Waist Circumference and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. *Stroke*. 2010;41. (in press)
19. Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Makino H, Miyamoto Y, Furukawa Y, Yoshimasa Y. The Relationships of Oral Glucose Tolerance Test with All-cause Mortality, Cardiovascular Diseases, and Cancers Mortality in a Prospective Urban Japanese Population: The Suita Study. *Circulation*..120:S398-399, 2009.
20. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2009 Sep 12. [Epub ahead of print]
21. Kokubo Y, Kamide K. High-normal blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *Circ J*73:1381-5, 2009.

22. Watanabe M, Okamura T, Kokubo Y, Higashiyama A, Okayama A. Elevated serum creatine kinase predicts first-ever myocardial infarction: a 12-year population-based cohort study in Japan, the Suita study. *Int J Epidemiol.* 2009 Jun 25. [Epub ahead of print]
23. Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A. Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease. *Circ J*73:2258-2263, 2009.
24. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita Study. *Atherosclerosis*.203:587-592, 2009.
25. Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke*.40:2674-2679, 2009.

## II. 分担研究報告

## 75g 経口糖負荷試験による耐糖能レベルが悪性腫瘍死におよぼす影響

清原 裕（九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授）

### 研究要旨

端野・層別町、吹田市、久山町の3集団を統合した疫学調査において、75g 経口糖負荷試験によって判定した耐糖能レベルと悪性腫瘍死の関係を検討した。3集団を統合した8,633名を対象として平均12.3年間追跡した結果、584名（男性396名、女性188名）の悪性腫瘍死をみた。空腹時血糖値レベル別に検討すると、性、年齢、body mass index、血清総コレステロール、喫煙で多変量調整した相対危険は、空腹時血糖値99mg/dl以下と比べ、110-125mg/dlのレベルで1.6( $p < 0.001$ )、126mg/dl以上のレベルで1.5( $p = 0.02$ )と有意に高かった。一方、糖負荷後2時間血糖値レベルと悪性腫瘍死のリスクとの間に有意な関係は認めなかった。WHOの耐糖能レベル別に検討すると、多変量調整後の悪性腫瘍死の相対危険は、正常耐糖能と比べIFGで1.7( $p < 0.001$ )、糖尿病で1.7( $p < 0.001$ )と有意に上昇したが、IGTでの上昇は認めなかった。部位別に検討すると、膵癌のリスクが糖尿病群で、肝臓癌のリスクがIFG群と糖尿病群で有意に高かった。以上より、わが国の地域住民の大規模統合研究における検討によると、糖尿病のみならず空腹時血糖値110mg/dl以上の軽度上昇も悪性腫瘍死の有意な危険因子であることが明らかとなった。

### A. 研究目的

厚生労働省の国民健康・栄養調査によれば、わが国での糖尿病の有病率は年々増加の一途を辿り、2007年には890万人に達するといわれている。一方、悪性腫瘍はわが国の死因の第1位であり、その患者数も増加している。多くの悪性腫瘍の危険因子は未だ明らかではないが、近年高血糖または糖尿病と悪性腫瘍死の関係を検討した疫学研究的成績が散見されるようになってきた。しかしこれまでのところ、その成績は一致していない。その原因の一つに、これらの研究では、糖負荷試験を使って糖尿病が正確に定義されていない事があげられる。そこで本研究では、端野・層別町、吹田市、久山町の3集団を統合した疫学調査において、75g 経口糖負荷試験で判定した耐糖能レベルと悪性腫瘍死の関係を検討する。

### B. 研究方法

端野・層別町、吹田市、久山町の3集団の住民8,633名に75g 経口糖負荷試験を行い、平均12.3年間追跡した。この間に死亡した1,495名のうち、悪性腫瘍死は584名（男性396名、女性188名）であった。人年法を用いて年齢調整死亡率を算出した。また調整因子として、性、年齢、body mass index、血清総コレステロール、喫煙を用い、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。

### 倫理面の配慮

本研究は2省合同の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して行われた。本研究は、健診受診者を対象とした疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ることはない。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐ

うえて細心の注意を払い、その管理に責任を負った。

## C. 研究結果

### 1. 空腹時血糖レベルと悪性腫瘍死の関係

まず対象者を空腹時血糖値のレベルで99以下、100-109、110-125、126以上mg/dlの4群に分けて、悪性腫瘍死との関係について検討した。その結果、年齢調整後の悪性腫瘍の死亡率は、空腹時血糖値99mg/dl以下のレベルに比べ、110-125mg/dlのレベルから有意に上昇した(図1)。これを性、年齢、body mass index、血清総コレステロール、喫煙で多変量調整した相対危険は、空腹時血糖値99mg/dl以下のレベルを基準とすると110-125mg/dlのレベルで1.6(95%信頼区間, 1.3-2.1;  $p < 0.001$ )、126mg/dl以上のレベルで1.5(95%信頼区間, 1.1-2.1;  $p = 0.02$ )と有意に高かった(図2)。

### 2. 75g 経口糖負荷後2時間血糖レベルと悪性腫瘍死の関係

次に対象者を75g 経口糖負荷後2時間血糖値のレベルで119以下、120-139、140-199、200以上mg/dlのレベルに分けて、同様の検討を行った。その結果、糖負荷後2時間血糖レベルと年齢調整後の悪性腫瘍死亡率の間に有意な関連は認めなかった(図3)。多変量調整後の相対危険で検討しても、同様の成績であった(図4)。

### 3. 耐糖能レベル(WHO基準)と悪性主要死の関係

空腹時血糖値と負荷後2時間血糖値のいずれのレベルが、悪性腫瘍死に影響を及ぼしているのかを明らかにするために、WHO基準に基づいた耐糖能レベルと悪性腫瘍死の関係を検討した。その結果、正常耐糖能に比べ、impaired fasting glycemia(IFG)と糖尿病のレベルで、悪性腫瘍の死亡率の

有意な上昇を認めた(図5)。この関係は、前述の交絡因子で調整しても変わらなかった(IFG:相対危険=1.7; 95%信頼区間, 1.3-2.4;  $p < 0.001$ ; 糖尿病:相対危険=1.7; 95%信頼区間, 1.3-2.2;  $p < 0.001$ ) (図6)。一方、impaired glucose tolerance(IGT)と悪性腫瘍死亡率の間に有意な関連はなかった。

### 4. 血糖値のレベルと部位別の悪性腫瘍死の関係

最後に悪性腫瘍のうち、わが国での死亡原因の上位である肺癌、大腸癌、胃癌、肝臓癌、膵癌について、血糖レベルとそれぞれの死亡リスクとの関係を検討した。

空腹時血糖値レベル別にみると、膵癌による死亡の相対危険は126mg/dl以上のレベルで(相対危険=2.8, 95%信頼区間, 1.0-7.6,  $p = 0.04$ , 図7)、肝臓癌による死亡の相対危険は110mg/dl以上のレベルから有意に上昇した(110-125mg/dl:相対危険=3.7, 95%信頼区間, 2.0-6.8,  $p < 0.001$ , 126mg/dl以上:相対危険=3.0, 95%信頼区間, 1.3-6.8,  $p = 0.007$ , 図8)。さらにWHO基準に基づいた耐糖能レベルで検討すると、肝臓癌による死亡の相対危険は、IFGと糖尿病でのみ有意な上昇を認めた(IFG:相対危険=3.8, 95%信頼区間, 1.8-8.2,  $p < 0.001$ , 糖尿病:相対危険=5.1, 95%信頼区間, 2.9-9.0,  $p < 0.001$ , 図9)。その他の腫瘍では、血糖レベル上昇と有意な関連は認められなかった。

## D. 考察

### ①本研究のまとめ

空腹時血糖値レベル別に検討すると、悪性腫瘍死のリスクは、性、年齢、body mass index、血清総コレステロール、喫煙で調整後も110mg/dl以上のレベルから有意に高

かった。一方、負荷後2時間血糖値と悪性腫瘍死の関連は認められなかった。さらに1998年のWHO診断基準で耐糖能レベルを定義すると、糖尿病のみならず軽度の耐糖能異常であるIFGも悪性腫瘍死の独立した有意な危険因子であった。

#### ②糖尿病と悪性腫瘍死

これまでに糖尿病と悪性腫瘍死の間の関係を検討した報告はいくつかあるが研究結果は一致していない。韓国の研究では糖尿病は、悪性腫瘍死の危険因子であったが、Whitehall study、米国シカゴの研究では、有意な危険因子ではなかった。これらの結果が異なる原因は明らかではないが、集団や民族の違いに加え、糖尿病の定義が異なることがあげられる。本研究では、耐糖能レベルを決定する標準的な方法である75g経口糖負荷試験を用い、糖尿病は悪性腫瘍の独立した危険因子であることを明らかにした。

#### ③耐糖能異常と悪性腫瘍死

糖尿病に至る以前の耐糖能のレベルが、悪性腫瘍死に与える影響については未だ明らかになっていない。空腹時血糖値レベルを用いた韓国の大規模研究の報告によると、男性では悪性腫瘍のリスクが空腹時血糖90-99mg/dlのレベルから上昇することが示された。一方、本研究では空腹時血糖値の110mg/dl以上のレベルで悪性腫瘍死のリスクは増大したが、この差は統計学的なパワーの違いで生じたものかもしれない。さらに、われわれは、空腹時と糖負荷後2時間の血糖値を同時に考慮したWHO基準に基づいた耐糖能レベルの検討では、糖尿病のみならずIFGでも悪性腫瘍死のリスクが上昇することを初めて明らかにすることができた。

#### ④機序

血糖値が悪性腫瘍死に及ぼす影響の機序は明らかではないが、これまでにいくつかの仮説が提唱されている。その一つには、高血糖状態が長期間持続すると最終糖化産物(AGE)が蓄積し、AGE受容体を介して酸化ストレスを増進させ、DNAを損傷し細胞を癌化させるという説がある。その他には、高血糖そのものが酸化ストレスを増進しDNA障害し癌化を導くという説や、インスリン抵抗性状態が成長因子の一つである高インスリン血症をもたらし、悪性腫瘍の成長を促進するという説がある。一方、本研究結果によると、膵癌及び肝臓癌のリスクは、空腹時血糖値の上昇によって有意に高まった。膵癌ではインスリン分泌障害により、また肝臓癌では肝臓でのインスリン抵抗性が亢進することにより、血糖値が上昇することが考えられ、因果の逆転の可能性も捨てきれない。いずれにしても、75g経口糖負荷試験で定義された血糖レベルは、悪性腫瘍死の予測に有用な情報をもたらすと考えられる。

#### F. 健康危険情報

空腹時血糖値の110mg/dl以上のレベルの上昇は悪性腫瘍死に関連する可能性がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Kubo M, Tanizaki Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama Study. *Stroke* 40:1187-1194, 2009

2. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome compared to impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 32:2288-2293, 2009
  3. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, Hata J, Tanizaki T, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y: Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study *Gastroenterology* 136:1234-1241, 2009
  4. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 40:382-388, 2009
  5. Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama Study. *J Hypertens* 27:2437-2443, 2009
  6. Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 32:1119-1122, 2009
  7. Matsushita T, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Ashikawa K, Liang B, Hata J, Doi Y, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y: Lack of association between variations of *PDE4D* and ischemic stroke in the Japanese population. *Stroke* 40:1245-1251, 2009
  8. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 55:1-4, 2009
  9. Nakashima Y, Kiyohara Y, Doi Y, Kubo M, Iida M, Sueishi K: Risk factors for coronary atherosclerosis in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Pathol Res Pract* 205:700-708, 2009
  10. Song J, Sumiyoshi S, Nakashima Y, Doi Y, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Overexpression of heme oxygenase-1 in coronary atherosclerosis of Japanese autopsies with diabetes mellitus: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 202:573-581, 2009
2. 学会発表
1. 清原 裕. 変貌する日本人の生活習慣病の現状と課題: 久山町研究. 第63回日本栄養・食糧学会大会<特別講演>, 長崎市, 2009.5
  2. 清原 裕. わが国における生活習慣病および脳卒中発症の動向 脳卒中予防と生活習慣病. 第18回日本脳ドック学会総

- 会<シンポジウム>, 東京, 2009. 6
3. Kiyohara Y. Non-HDL cholesterol and the risk of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. 第 41 回日本動脈硬化学会総会・学術集会<Symposium>, 下関市, 2009. 7
  4. 清原 裕. 変貌する生活習慣病の現状と課題:久山町研究. 第 50 回日本人間ドック学会学術大会<シンポジウム>, 東京, 2009. 9
  5. 清原 裕. 糖尿病の合併症と予防 :疫学の視点から. 食育健康サミット 2009<基調講演>, 東京, 2009. 10
  6. 清原 裕. 大血管障害(脳梗塞と虚血性心疾患). 第 47 回日本糖尿病学会九州地方会<教育講演>, 北九州市, 2009. 10
  7. 清原 裕. 高血圧と脳卒中の疫学 脳卒中と高血圧. 第 32 回日本高血圧学会総会<シンポジウム>, 大津市, 2009. 10
  8. 清原 裕. メタボリックシンドロームと臓器障害に関する疫学. 第 24 回糖尿病合併症学会<シンポジウム>, 岡山市, 2009. 10
  9. 清原 裕. わが国のメタボリックシンドロームの実態と課題. 第 6 回日本循環器看護学会学術集会<シンポジウム>, 福岡市, 2009. 11
  10. 清原 裕. 日本人の栄養と疾病の現状と課題:久山町研究. 第 8 回日本健康・栄養システム学会九州地方会<シンポジウム>, 宮崎市, 2009. 11
  11. 清原 裕. 高血圧と認知症の疫学研究より. 第 28 回日本認知症学会学術集会<シンポジウム>, 仙台市, 2009. 11

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

#### I. 研究協力者

土井康文 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学)



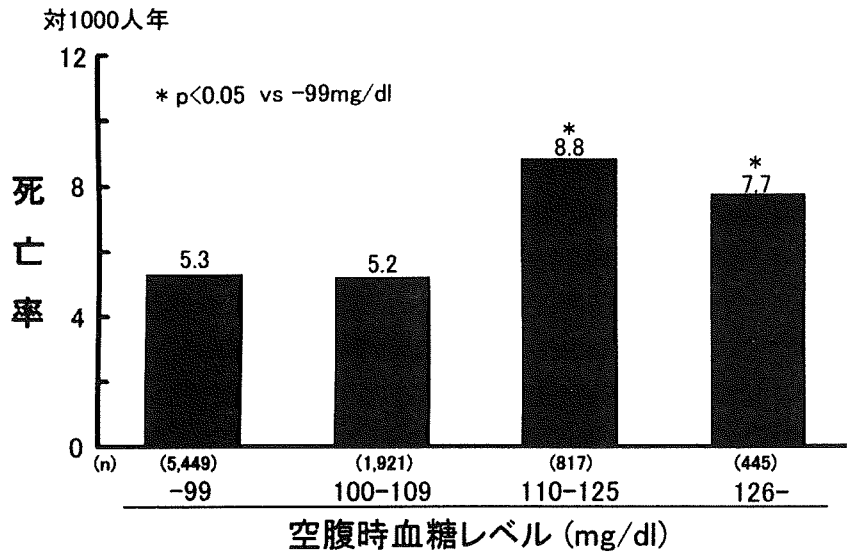
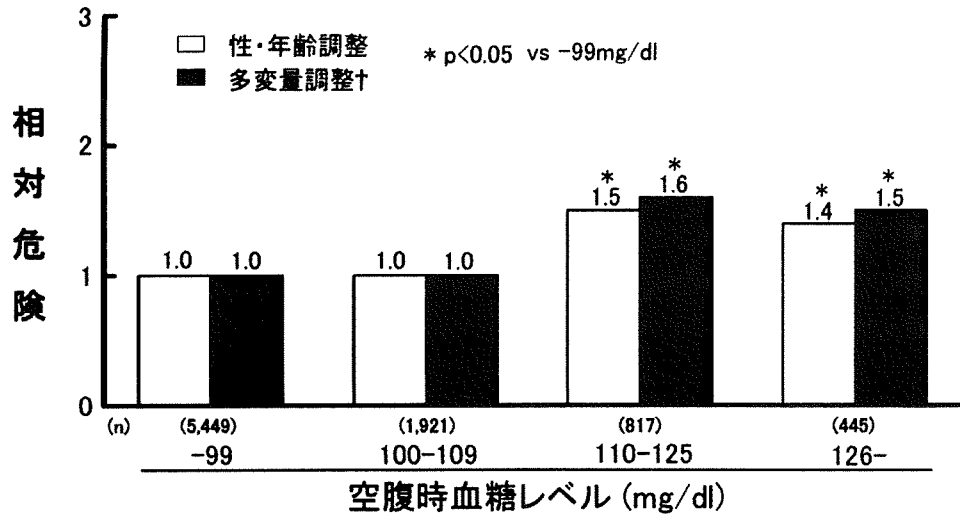


図1 空腹時血糖レベル別に見た悪性腫瘍の死亡率  
3集団の住民8,633名, 平均12.3年間追跡, 性・年齢調整



†性、年齢、BMI、総コレステロール、喫煙

図2 空腹時血糖レベル別に見た悪性腫瘍死の相対危険  
3集団の住民8,633名, 平均12.3年間追跡

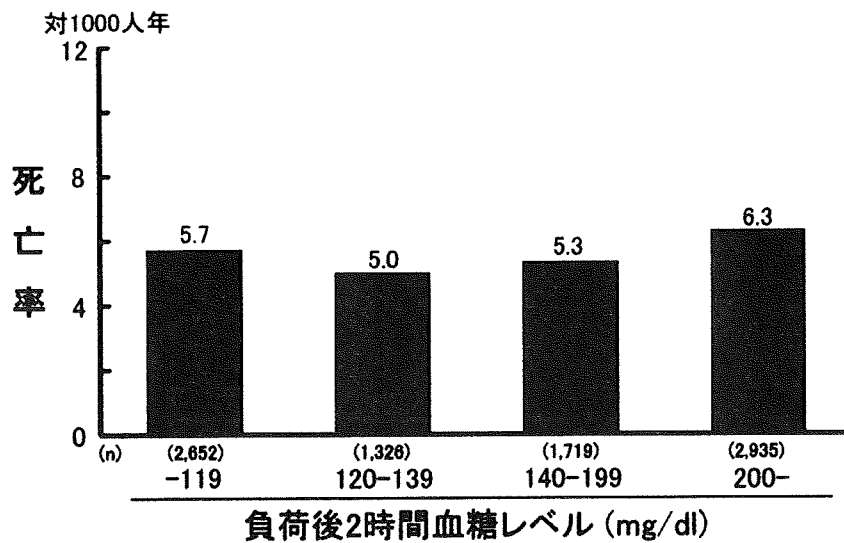
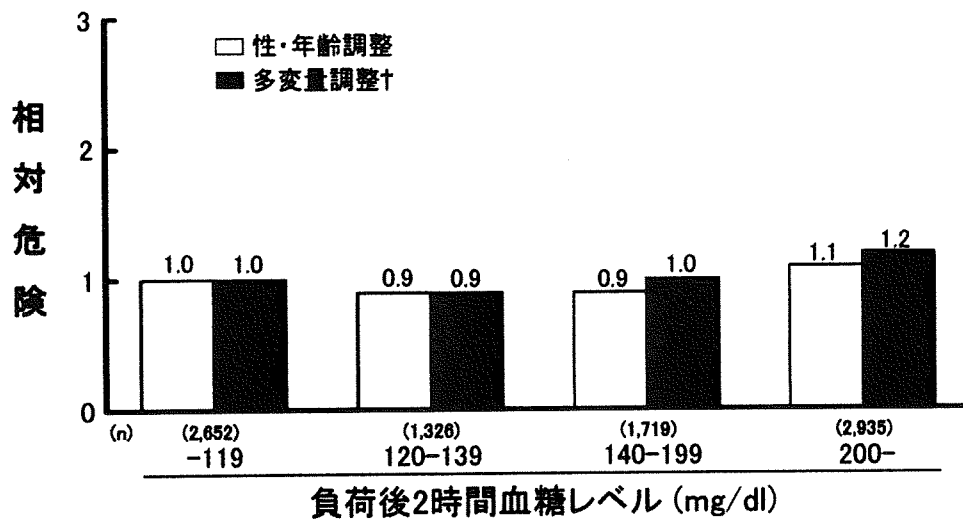
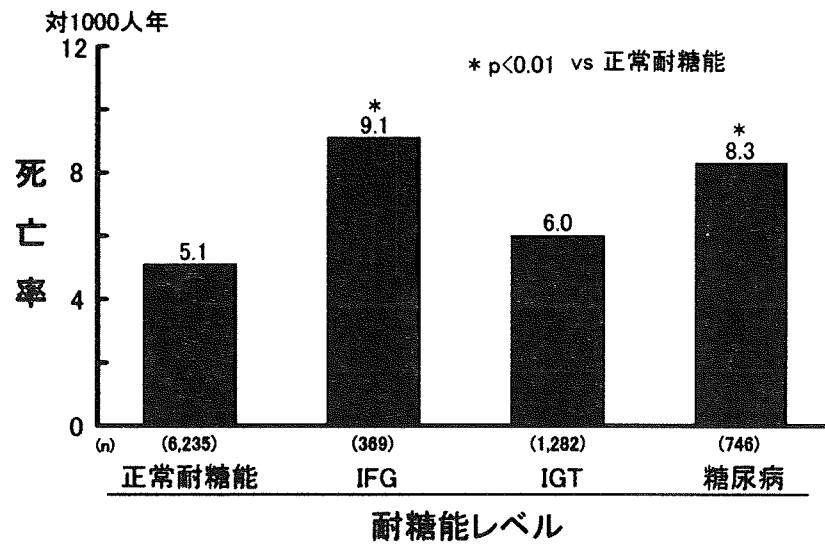


図3 負荷後2時間血糖レベル別にみた悪性腫瘍の死亡率  
3集団の住民8,633名, 平均12.3年間追跡, 性・年齢調整

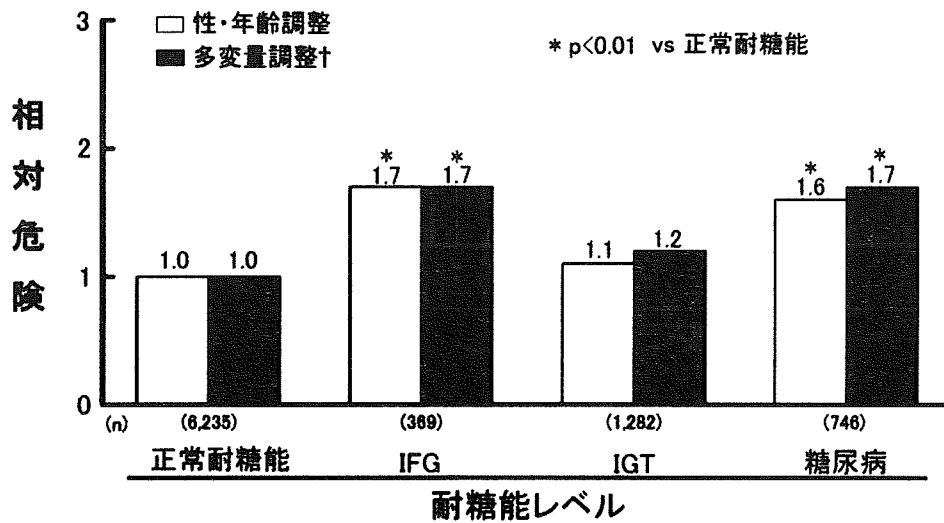


†性、年齢、BMI、総コレステロール、喫煙

図4 負荷後2時間血糖レベル別にみた悪性腫瘍死の相対危険  
3集団の住民8,633名, 平均12.3年間追跡



**図5 耐糖能レベル別(WHO分類)にみた悪性腫瘍の死亡率**  
3集団の住民8,633名, 平均12.3年間追跡, 性・年齢調整



†性、年齢、BMI、総コレステロール、喫煙

**図6 耐糖能レベル別(WHO分類)にみた悪性腫瘍死の相対危険**  
3集団の住民8,633名, 平均12.3年間追跡

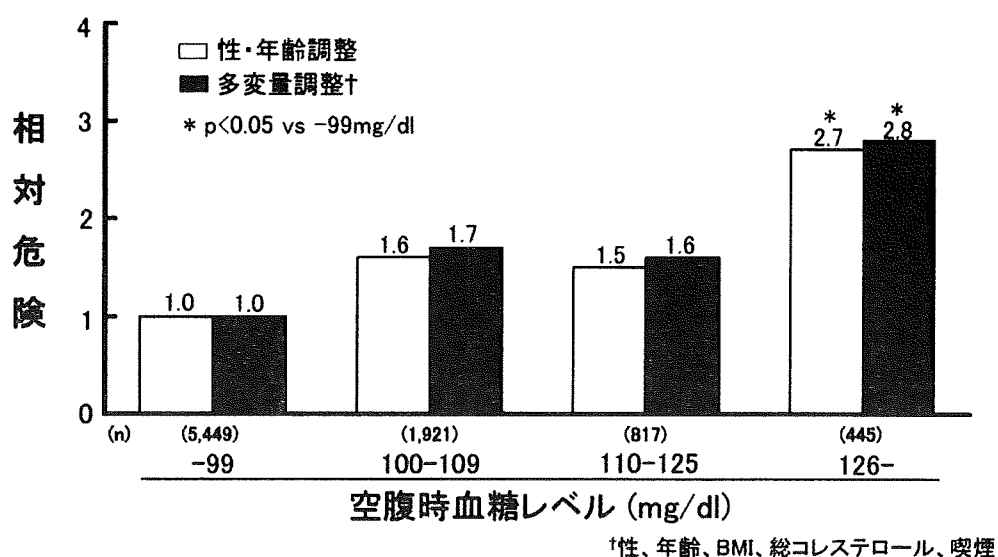


図7 空腹時血糖レベル別に見た膵癌による死亡の相対危険  
3集団の住民8,633名, 平均12.3年間追跡

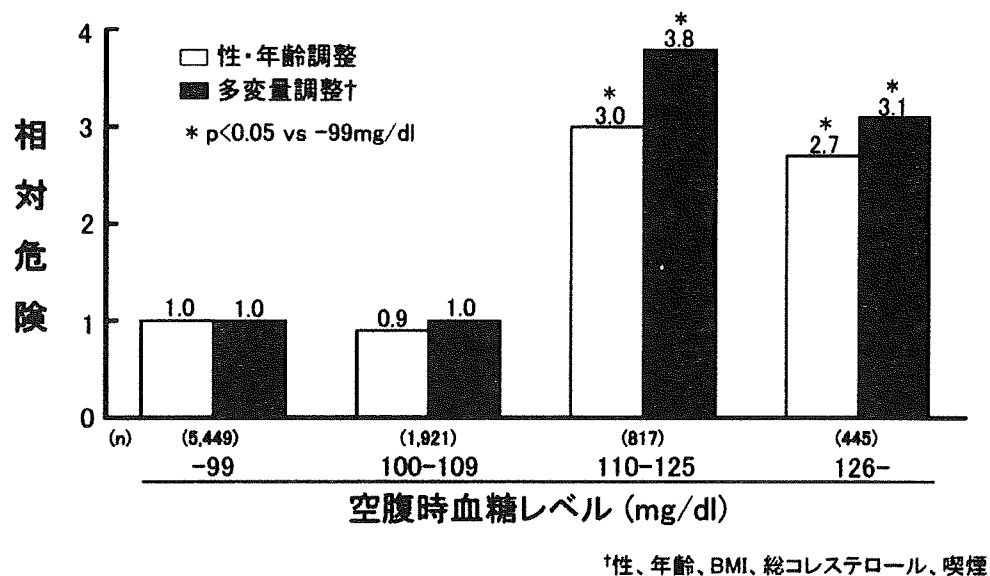


図8 空腹時血糖レベル別に見た肝臓癌による死亡の相対危険  
3集団の住民8,633名, 平均12.3年間追跡