

平成24年度厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
研究分担報告書

低HDL コレステロール血症にともなう異常リポ蛋白解析  
研究分担者 武城英明 (千葉大学大学院医学研究院)

**研究要旨** メタボリックシンドロームは糖尿病や冠動脈疾患のハイリスクな病態であり、迅速で効果的な予防がもてられている。メタボリックシンドロームの特徴的な脂質異常症であり診断にも有用な低HDL血症は動脈硬化の主要なリスクファクターである。HDLの産生を制御する主要な酵素にレシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) があり、その機能異常は低HDL血症を引き起こす。近年、外国で低HDL血症の約3割がLCAT遺伝子のヘテロ接合体であり動脈硬化のリスクファクターとなることが報告されたことから、LCATの機能異常による低HDL血症を評価する解析法を確立することがメタボリックシンドロームの病態を把握するために有用になる可能性がある。このような背景から、LCAT遺伝子異常とその病態・リポ蛋白異常との関連について、LCAT欠損症または異常症検体のゲルろ過による分画とその脂質組成を解析した。健常人との比較、および食事療法の効果を解析することによりLCAT異常にともなう特異的な異常リポ蛋白分画を見出した。健常人、部分欠損型、完全欠損型の三者間に相違が認められたことからゲルろ過によるこの脂質分画解析は機能や程度の異なるLCAT異常に伴う脂質異常の評価法として応用できると考えられた。メタボリックシンドロームの病態と合併症の進展における低HDL血症を評価するために有用と考えられる。

#### A. 研究目的

メタボリックシンドロームは糖尿病や冠動脈疾患のハイリスクな病態であり、迅速で効果的な予防がもてられている。メタボリックシンドロームの特徴的な脂質異常症であり診断にも有用な低HDL血症は動脈硬化の主要なリスクファクターである。HDLの産生を制御する主要な酵素にレシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) があり、その機能異常は低HDL血症を引き起こす。近年、外国で低HDL血症の約3割がLCAT遺伝子のヘテロ接合体であり動脈硬化のリスクファクターとなることが報告されたことから、LCATの機能異常による低HDL血症を評価する解析法を確立することがメタボリックシンドロームの病態を把握するために有用になる可能性がある。

このような背景から、LCATの機能改善がメタボリックシンドロームにおける糖尿病や動脈硬化発症リスクを低減させる可能性がある。私たちは、我が国および海外の施設と共同で家族性LCAT欠損症のリポたんぱく解析を進めてきた。LCAT欠損症は現在まで100種類ほどの遺伝子変異が存在し、その病態は患者により様々である。本症における腎機能障害や冠動脈疾患の発症には、LCAT異常による低HDL血症とともに異常リポ蛋白が産生されることが関与すると報告されている。したがって、LCAT異常にともなう異常リポ蛋白を同定し、臓器障害の変化と関わるリポ蛋白を解析することができれば、メタボリックシンドロームにおける低HDL血症の意義を明らかにすることにつながる。

本研究は、これまでに解析したLCAT欠損症患者血清

検体を用い、そのリポ蛋白解析を実施し、その臓器障害である腎機能と関連したリポ蛋白を同定することを目的とした。

## B & C. 研究方法と結果

### 1. 用いた症例

今回の解析に用いた症例は、国内4症例（千葉大、自治医大、北里大、大阪大）、オランダ5症例（アムステルダム大学アカデミックメディカルセンター）であり、それに健常人の4検体を加えた合計13検体で実施した。LCAT欠損症例の内訳は家族性LCAT欠損症（FLD）5症例、魚眼病（FED）4症例である。いずれも血清におけるLCAT $\alpha$ 活性は健常人の1~2%程度であった。また、リポ蛋白二次元電気泳動とApoAIウェスタンブロット解析においてHDLの著しい成熟障害が認められた。

### 2. 患者血清リポ蛋白のサイズによる分画解析

腎機能障害を合併しないFED症例と健常人を対照としてFLD症例のリポ蛋白異常を解析した（図1）。LCAT欠損症の病態とリポ蛋白異常との相関を検討するため、リポ蛋白の粒子サイズに着目し、それぞれの血清検体をゲル濾過で20個に分画し、それぞれの分画における総コレステロール（TC）、遊離コレステロール（FC）、トリグリセリド（TG）、リン脂質（PL）の定量を行った。その結果FLDに特徴的なリポ蛋白異常として、フラクシオン11~16にFCとPLに富んだ不均一なサイズのリポ蛋白が認められた。FLD、FEDに共通して、すなわちLCAT欠損に共通してLDL分画のピークが9から8になっている、すなわちLDLの粒子サイズが健常人に比べて大きいことがわかった。

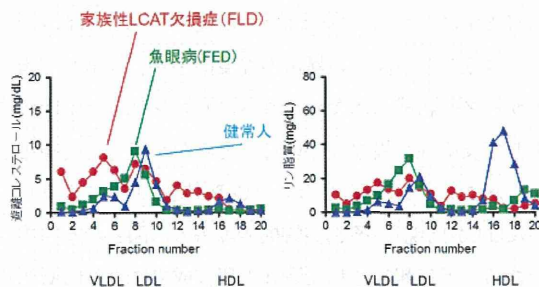


図1 FLD、FED、健常人のゲルろ過分画パターンと比較分画後、それぞれのフラクシオンについて総コレステロール、トリ

グリセリド、遊離コレステロール、リン脂質の濃度を測定した。図には遊離コレステロール（左）とリン脂質（右）の結果を示した。

### 3. 臓器障害に関連したリポ蛋白の解析

同じ変異（C313Y）を持ちながら、主要な臓器障害である腎不全の合併症例と非合併症例について2と同様の解析を行い、粒子サイズの大きな分画（VLDL、LDL相当分画）において、明瞭な相違を認めた（図2）。

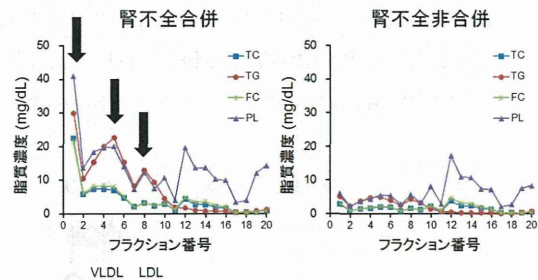


図2 腎不全合併、非合併症例の比較

C313Y変異を有する姉妹症例についてリポ蛋白ゲル濾過分画解析を実施した。

次に、C313Yとは異なる変異を有する患者について脂肪食制限による食事療法の効果について検討した。その結果、粒子サイズの大きな分画（VLDL、LDL相当分画）においてリポ蛋白の減少を認めた（図3）。

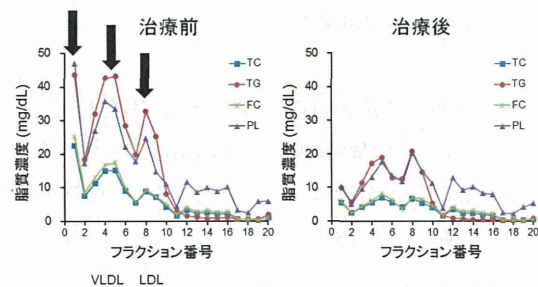


図3 FLD患者における脂肪制限食によるリポ蛋白プロフィールの変化

C74Y変異を有する症例について食事療法前後でリポ蛋白ゲル濾過分画解析を実施し比較した。

以上の解析から、腎機能障害の発現には、フラクシオン11までに認められる比較的サイズの大きいリポ蛋白が関与することが示唆された。

#### 4. 家族性LCAT欠損症に認められるリポ蛋白異常

以上の結果を元に、FLD、FED、健常人において粒子サイズの大きな分画に図4のような相違が認められることが考えられた。

この結果、フラクシオン11までのフラクシオンについて、健常人では5と9にピークを持つリポ蛋白粒子(それぞれVLDLとLDL)が存在しているのに対して、腎機能障害を合併しない病態であるFEDでは8にピークを持ち、それまでのフラクシオンにははっきりとしたピークが認められないこと、腎機能障害を合併するFLDでは、5と8にピークを持つ粒子が存在していることが分かった。

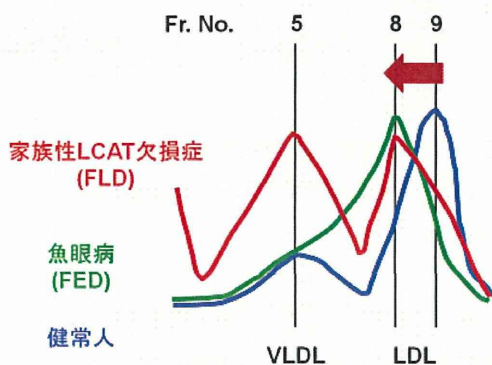


図4 FLD、FEDにおけるリポ蛋白サイズの異常

FLD、FED、健常人の解析より、健常人におけるVLDL、LDL分画付近について比較し、その傾向を図示した。

#### 5. LDL粒子の異常とLCATに対する反応性解析

腎不全でその量の変動し、LCAT異常によりサイズ異常が生じるLDL分画についてそのサイズと脂質組成をさらに検討した(図5)。

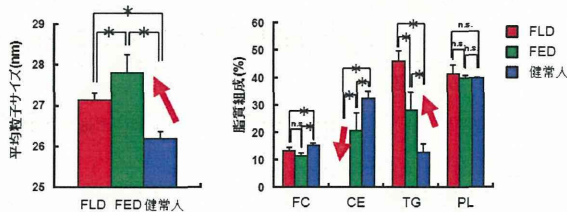


図5 FLD、FEDにおけるLDLの異常

FLD、FED、健常人の解析より、LDLの平均粒子サイズ、脂質組成を比較解析した。

詳細なサイズ解析の結果、健常人でLDLが検出されるフラクシオンに存在するリポ蛋白のサイズが、FED>FLD>健常人であること、さらにその脂質組成はFLDではCEが低値であり、TGが高値であった。

このFLD、FEDの間でサイズ、組成に違いの認められたLDLについてリコンビナントLCATの反応性を評価した。その結果FLDの異常LDLではCEの出現とPLの減少が観察され、リコンビナントLCATに反応すると考えられたが、FEDの異常LDLはリコンビナントLCAT添加に対して反応しなかった(図6)。

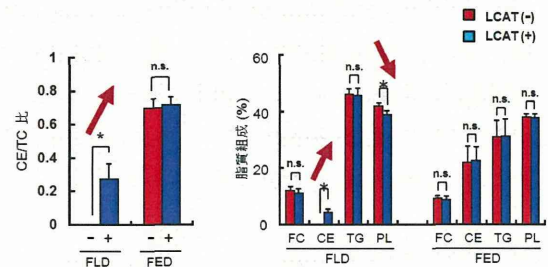


図6 FLD、FEDにおけるLDLのrLCATに対する反応性

FLD、FEDの血清にrLCATを添加反応させ、反応前後の脂質組成を比較した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、千葉大学大学院医学研究院の規定に従い、国で定められている、ヒト生体由来細胞を用いた実験、組換えDNA実験、動物取り扱いに関する指針に従い、千葉大学で開催される各委員会にて実験許可を受けて実施した。

#### DおよびE. 考察および結論

LCAT欠損症検体のゲル濾過分画による解析により、LCAT異常にともなう特徴的なリポ蛋白プロファイルの変化を同定した。LCATの異常の程度により、異常リポ蛋白のサイズや組成は異なり、さらにリコンビナントLCATに対して反応性が異なっていた。そのなかで、臓器障害を引き起こしている症例では、LCATの機能不全により特徴的なLDLが出現し、それが腎機能障害の原因となる可能性がある。近年報告された海外の研究結果によりLCAT欠損症ヘテロ接合体の頻度が高いこと、低HDLコレステロール血症の主要な原因となることが示されている。メタボリック

クシンドロームの低HDL血症を呈する病態の一因としてLCATの部分的な機能異常が関わる可能性が考えられ、このことがメタボリックシンドロームにおける動脈硬化のリスク増大に結びつく可能性がある。LCAT機能の解析はメタボリックシンドロームの病態と合併症の進展における低HDL血症を評価するために有用と考えられる。今後は低HDL血症を検索の対象としてLCAT解析を行う予定である。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) Fukaya Y, Kuroda M, Aoyagi Y, Asada S, Kubota Y, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Satoh K, Bujo H. Platelet-rich plasma inhibits the apoptosis of highly adipogenic homogeneous preadipocytes in an in vitro culture system. *Exp Mol Med.* 2012;44:330-339.
- 2) Takahashi M, Bujo H, Shiba T, Jiang M, Maeno T, Shirai K. Enhanced circulating soluble LR11 in patients with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:187-192.
- 3) Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Tsuboi S, Miyazaki T, Yokoyama T, Yokoyama K, Shimada K, Kurata T, Jiang M, Bujo H, Daida H. Increased circulating soluble LR11 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta.* 2013;415:191-194.

## H. 知的財産権の出願、登録状況

特記事項なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takahashi M, Bujo H, Shiba T, Jiang M, Maeno T, Shirai K.	Enhanced circulating soluble LR11 in patients with diabetic retinopathy.	Am J Ophthalmol.	154(1)	187-192	2012
Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, Okada T, Ohta T, Bujo H, Watanabe M, Wakatsuki A, Yamashita S.	Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan.	J Atherosclerosis Thromb.	19(11)	1019-1026	2012
Harada-Shiba M, Arai H, Okamura S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Ishibashi S, Yamashita S.	Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia.	J Atherosclerosis Thromb.	19(12)	1043-1060	2012
Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Tsuboi S, Miyazaki T, Yokoyama T, Yokoyama K, Shimada K, Kurata T, Jiang M, Bujo H, Daida H.	Increased circulating soluble LR11 in patients with acute coronary syndrome.	Clin Chim Acta.	415	191-194	2013

## 富山職域コホート研究

中川秀昭、櫻井勝、中村幸志、森河裕子、長澤晋哉（金沢医科大学・公衆衛生学）  
三浦克之（滋賀医科大学・公衆衛生学）

### 研究要旨

富山職域コホートは、富山県にある企業の従業員を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患のリスクの評価や、リスクと就業状態の関連等の検討を行っている。

今回、メタボリックシンドロームと深く関連する糖尿病の発症に影響を及ぼす因子として食事速度に注目し、前向き観察研究でこれらの関連を検討した。35～55歳の非糖尿病の男性2,050名を7年間追跡し、177例の新規糖尿病発症を観察した。食事速度が速いほど糖尿病発症リスクが高くなる傾向であった（年齢、糖尿病家族歴、生活習慣、高血圧・脂質異常症の有無を調整）。しかし、さらにBody Mass Indexを調整すると食事速度と糖尿病発症リスクの有意な正の関連がみられなくなった。ベースラインでの断片的検討で食事速度と肥満保有の間には正の関連があったため、食事速度が速いことは肥満になることを介して糖尿病の危険因子である可能性が示唆された。糖尿病予防のためにはゆっくり食することが重要であるかもしれない。

### A. 研究目的

富山県にある企業の従業員を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患のリスクの評価や、リスクと就業状態の関連等の検討を行っている。

### B. 研究方法

#### コホートの概要

富山県にあるアルミ製品製造業企業の黒部事業所及び滑川事業所従業員を対象としたコ

ホートである。1980年以降、研究者が産業医として従業員の健康管理を25年にわたり行っている。コホート規模は約8,000人で、男女比は約2対1である。

本コホートは職域コホートであるため、従業員全体が毎年95%以上の受診率で健診を受診しており、各種検査値の高い率での経年追跡が可能である。また現業系従業員では転勤が少なく、また、途中退職も比較的小さいため長期の追跡が可能である。

本コホート研究グループは本事業所での産業医活動を通して、詳細なエンドポイント発生の把握を実施している。すなわち、在職中の脳卒中、虚血性心疾患、悪性新生物、精神

疾患等の発症および死亡の把握、健診データ追跡による在職中の高血圧、糖尿病、高脂血症等の発症の把握である。また、一般に職域コホートでは定年退職後の疾患発症の追跡が困難であるが、本コホートでは退職後も近隣に在住するものがほとんどのため、1990年以降退職者については郵送による退職後健康調査を毎年実施し、生活習慣病の治療状況、脳血管疾患・心疾患の発症および死亡を追跡している。在職中および退職後の脳心事故発症者については同意を得た上で、医療機関での医療記録調査を実施している。

以上より、本コホートの特色としては、(1) 地域ではコホート設定が困難な青壮年期の男性を多く含むコホートであること、(2) 青壮年期男性のライフスタイルや危険因子に影響が大きいと考えられる職業面での要因について詳細な情報が収集されていること、(3) 各種危険因子の経年推移が高い追跡率で把握されていること、が挙げられる。

## C. 研究結果

### 研究の成果

Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H. Self-reported speed of eating and 7-year risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Metabolism* 61(11):1566-1571, 2012.

【目的】糖尿病の危険因子である肥満やインスリン抵抗性は食事速度が速いことと関係している。本研究は日本人中年男性労働者集団における食事速度と糖尿病発症リスクとの関連を検討することを目的とした。

【方法】対象は北陸のアルミ製品製造事業所

に勤務し、2003年の健康診断を受診して自記式食事歴法質問票(DHQ)に回答した35-55歳の糖尿病(空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$ 、 $\text{HbA1c-NGSP} \geq 6.5\%$ または治療中)のない男性2,050名であった。7年間の追跡期間中の毎年の健康診断を通じて糖尿病の発症を把握した。

まず、食事速度によって対象者を3群(遅い、普通、速い)に分けて、ベースライン時に肥満( $\text{Body Mass Index} \geq 25\text{kg/m}^2$ )を有する割合を比較した。ロジスティック回帰分析を用いて、遅い群を基準とした各群の肥満保有の多変量調整オッズ比を算出した。多変量調整モデルには年齢、糖尿病家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、高血圧の有無、脂質異常症の有無を共変量として投入した。

次に、食事速度の3群間で糖尿病発症リスクを比較した。Cox比例ハザードモデルを用いて、遅い群を基準とした各群の糖尿病発症の多変量調整ハザード比を算出した。多変量調整モデルには年齢、糖尿病家族歴、 $\text{Body Mass Index}$ 、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、高血圧の有無、脂質異常症の有無を共変量として投入した。

### 【結果】

遅い群を基準とした肥満保有の多変量調整オッズ比(95%信頼区間)は、普通群で1.73(1.17-2.57)、速い群で3.07(2.08-4.53)であり、食事速度が速いほど肥満保有リスクが高くなる傾向であった(傾向性検定 $p < 0.001$ )(図1)。

7年間で177例の新規糖尿病発症を観察した(発症率15.6/1,000人年)。

遅い群を基準として、年齢、糖尿病家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、高血圧の有無、脂質異常症の有無を調整した糖尿病発症のハザード比(95%信頼区間)は、普通群で1.68(0.93-3.02)、速い群で1.97(1.10-3.55)であり、食事速度が速いほど糖尿病発症リスクが高くなる傾向であった(傾向



性検定  $p = 0.030$ ) (図2)。しかし、さらに Body Mass Index を調整したハザード比は普通群で 1.43 (0.79-2.58)、速い群で 1.47 (0.82-2.66) であり、食事速度と糖尿病発症リスクの有意な正の関連がみられなくなった (傾向性検定  $p = 0.357$ )。

【結論】 中年男性労働者集団において、食事速度が速いことは肥満になることを介して糖尿病の危険因子である可能性が示唆された。食事速度は意識して適正化することが可能であり、糖尿病予防のためにはゆっくり食べることが重要であるかもしれない。

#### D. まとめ

富山職域コホートでは、職域の特徴を生かしたコホート研究を、引き続き継続して展開していく予定である。現在、働き盛りの中年労働者の生活習慣、職業的要因と循環器疾患危険因子との関連を検討中であり、今後横断研究、縦断研究として肥満・メタボリックシンドロームの疫学に関する研究の成果を発表していく。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H. Self-reported speed of eating and 7-year risk of type 2 diabetes

mellitus in middle-aged Japanese men. *Metabolism* 61(11):1566-1571, 2012.

2) Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Nagasawa S, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H. Serum gamma-glutamyltransferase and the risk of hyperuricemia: a 6-year prospective study in Japanese men. *Horm Metab Res* 44(13):966-974, 2012.

3) Nakamura K, Sakurai M, Morikawa Y, Miura K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H. Overtime work and blood pressure in normotensive Japanese male workers. *Am J Hypertens* 25(9):979-985, 2012.

4) Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Yoshita K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H. Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia: a 6-year prospective study in Japanese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22(11):989-996, 2012.

##### 2. 学会発表

1) 森河裕子, 中村幸志, 櫻井勝, 長澤晋哉, 中川秀昭, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知. 仕事要因と多量飲酒習慣の関連の年齢層別検討. 第55回日本産業衛生学会北陸甲信越地方会総会 (2012年10月, 金沢)

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)  
なし



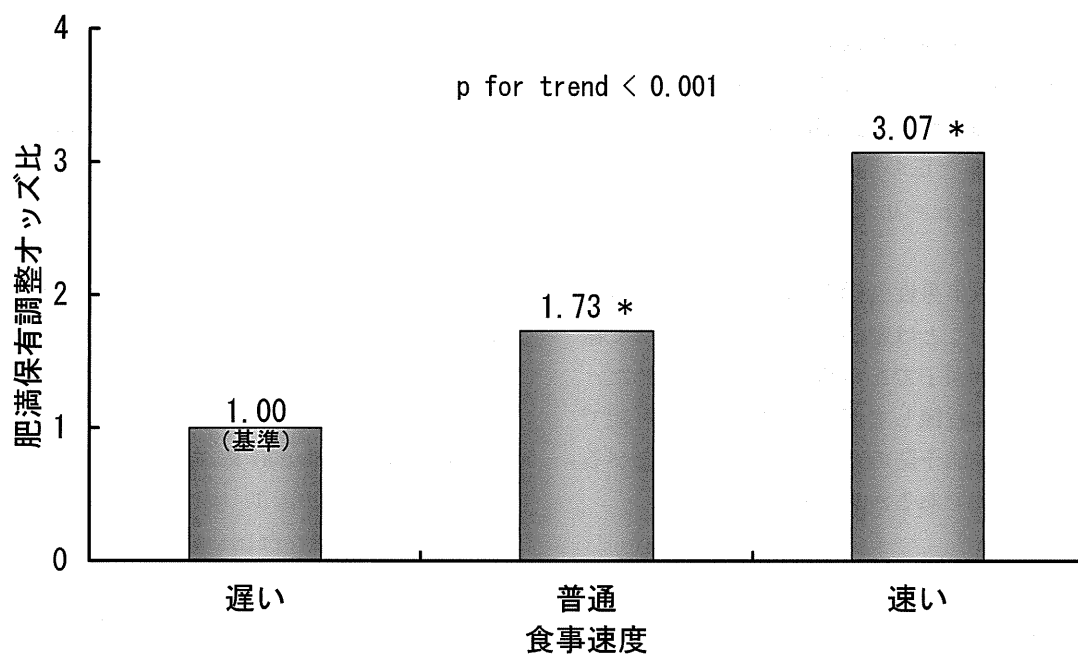


図1. 中年男性労働者集団における食事速度と肥満保有リスク

\*  $p < 0.05$  (vs 遅い)

オッズ比は、ロジスティック回帰モデルを用いて計算し、年齢、糖尿病家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、高血圧の有無、脂質異常症の有無で調整した。

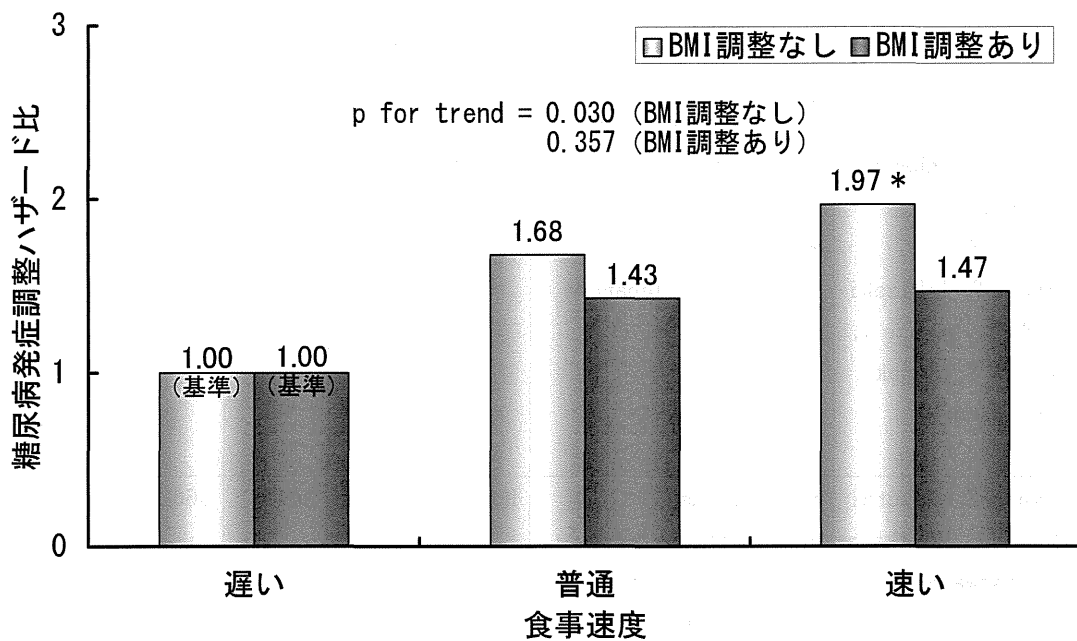


図2. 中年男性労働者集団における食事速度と糖尿病発症リスク

\*  $p < 0.05$  (vs 遅い)

ハザード比は、Cox 比例ハザードモデルを用いて計算し、年齢、糖尿病家族歴、Body Mass Index、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、高血圧の有無、脂質異常症の有無で調整した。

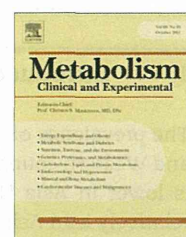
研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H.	Self-reported speed of eating and 7-year risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men.	Metabolism	61(11)	:1566-1571	2012
Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Nagasawa S, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H.	Serum gamma-glutamyltransferase and the risk of hyperuricemia: a 6-year prospective study in Japanese men.	Horm Metab Res	44(13)	966-974	2012
Nakamura K, Sakurai M, Morikawa Y, Miura K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H.	Overtime work and blood pressure in normotensive Japanese male workers.	Am J Hypertens	25(9)	979-985	2012
Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Yoshita K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H.	Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia: a 6-year prospective study in Japanese men.	Nutr Metab Cardiovasc Dis	22(11)	989-996	2012

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

# Metabolism

[www.metabolismjournal.com](http://www.metabolismjournal.com)

## Self-reported speed of eating and 7-year risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men

Masaru Sakurai<sup>a,\*</sup>, Koshi Nakamura<sup>a</sup>, Katsuyuki Miura<sup>b</sup>, Toshinari Takamura<sup>c</sup>,  
Katsushi Yoshita<sup>d</sup>, Shin-ya Nagasawa<sup>a</sup>, Yuko Morikawa<sup>a</sup>, Masao Ishizaki<sup>e</sup>,  
Teruhiko Kido<sup>f</sup>, Yuchi Naruse<sup>g</sup>, Yasushi Suwazono<sup>h</sup>, Satoshi Sasaki<sup>i</sup>, Hideaki Nakagawa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Epidemiology and Public Health, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

<sup>b</sup> Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

<sup>c</sup> Department of Disease Control and Homeostasis, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan

<sup>d</sup> Department of Food Science and Nutrition, Graduate School of Human Life Science, Osaka City University, Osaka, Japan

<sup>e</sup> Department of Social and Environmental Medicine, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

<sup>f</sup> School of Health Sciences, College of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

<sup>g</sup> Department of Community and Geriatric Nursing, Toyama University, Toyama, Japan

<sup>h</sup> Department of Occupation and Environmental Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

<sup>i</sup> Department of Social and Preventive Epidemiology, School of Public Health, the University of Tokyo, Tokyo, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 2 February 2012

Accepted 3 April 2012

#### Keywords:

Cohort study

Eating speed

Epidemiology

Incidence

Type 2 diabetes

### ABSTRACT

**Objective.** This cohort study investigated the association between eating speed and the incidence of type 2 diabetes in middle-aged Japanese men.

**Materials/Methods.** Participants were 2,050 male employees of a metal products factory in Japan. We measured self-reported categorical eating speed. The incidence of diabetes was determined in annual medical examinations over a 7-year period. The association between eating speed and the incidence of diabetes adjusted for multiple variables (age, family history of diabetes, smoking, alcohol drinking, habitual exercise, and presence of hypertension and hyperlipidemia) was evaluated using Cox proportional hazards models.

**Results.** The prevalence of obesity (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) across the categories of eating speed (slow, medium, and fast) was 14.6, 23.3, and 34.8%, respectively, and a faster eating speed was associated with a higher prevalence of obesity. During the study, 177 participants developed diabetes. Crude incidence rates (/1,000 person-years) across the three categories of eating speed were 9.9, 15.6, and 17.3, respectively. Multivariate-adjusted hazard ratios (95% CI) across the categories were 1.00 (reference), 1.68 (0.93–3.02), and 1.97 (1.10–3.55), respectively, and eating speed was associated with the risk of diabetes (*p* for trend = 0.030). After further adjustment for BMI, a significant association was not observed.

**Conclusions.** Eating speed was associated with the incidence of diabetes. Since these associations were not significant after adjusting for BMI, eating speed may act via its effect on body weight. Eating speed is a controllable risk factor, and eating slowly could be an acceptable lifestyle intervention for the prevention of diabetes mellitus.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Abbreviations: BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; JDS, the Japan Diabetes Society; NGSP, the National Glycohemoglobin Standardization Program; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; DHQ, diet history questionnaire.

\* Corresponding author. Department of Epidemiology and Public Health, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan. Tel.: +81 76 286 2211; fax: +81 76 286 3728.

E-mail address: [m-sakura@kanazawa-med.ac.jp](mailto:m-sakura@kanazawa-med.ac.jp) (M. Sakurai).

0026-0495/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2012.04.005>



## 1. Introduction

The prevalence of type 2 diabetes mellitus is similar in Asian and Western countries even though the prevalence of obesity is lower in Asia [1]. The high incidence of diabetes in the relatively lean Asian population may be explained, in part, by the presence of more abdominal fat in Asians as compared with white people of similar body mass index (BMI) [2,3]. Non-obese Asians who have low pancreatic beta cell function are also at high risk for diabetes [4–6]. Dietary factors, such as higher dietary glycemic index in Asian compared to Western people [7–14], may also be associated with a higher risk of diabetes [14].

Similar to a high glycemic index diet, fast eating speed is associated with postprandial hyperglycemia [15]. Recent epidemiological cross-sectional studies and longitudinal studies showed that eating speed is associated with obesity [16–21] and insulin resistance [22]. Fast speed of eating may cause diabetes mellitus by postprandial hyperglycemia, obesity, and insulin resistance; however, no studies have investigated the association between eating speed and the incidence of diabetes mellitus.

In this cohort study of middle-aged Japanese men, we examined the relationship between eating speed and 7-year incidence risk of diabetes mellitus.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Participants

The study participants were employees of a factory that produces zippers and aluminum sashes in Toyama Prefecture, Japan. Detailed information on the study population has been previously reported [6,12,14]. The Industrial Safety and Health Law in Japan requires that employers conduct annual health examinations for all employees. A test for diabetes mellitus was conducted during annual medical examinations between 2003 and 2010. In 2003, 2,275 (89%) of 2,543 male employees aged 35–55 years received health examinations and responded to the diet survey. Of these 2,275 potential participants, 225 (10%) were excluded: 165 were diabetic or had high fasting plasma glucose ( $\geq 126$  mg/dL) or high glycated hemoglobin (HbA1c) levels ( $\geq 6.5\%$ ) at the time of the baseline examination, 13 had a total daily energy intake below 500 kcal or above 5,000 kcal, and 47 did not participate in consecutive follow-up annual health examinations. Thus, 2,050 participants were included in the present study.

### 2.2. Data collection

The annual health examination included a medical history, physical examination, anthropometric measurements, and the measurement of fasting plasma glucose, fasting insulin, HbA1c, and serum lipid levels. Height was measured without shoes to the nearest 0.1 cm using a stadiometer. Weight was measured with participants wearing only light clothing and no shoes to the nearest 0.1 kg using a standard scale. BMI was calculated as  $\text{weight/height}^2$  ( $\text{kg/m}^2$ ). Blood pressure was

measured using a mercury sphygmomanometer after the subject rested for 5 min in a seated position. All measurements were taken by trained staff.

Plasma glucose levels were measured enzymatically using an Abbott glucose UV test (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA), and plasma insulin levels were determined by radioimmunoassay (Shionogi Co., Tokyo, Japan). HbA1c was measured by high-velocity liquid chromatography using a fully automated hemoglobin A1c analyzer (Kyoto Daiichi Kagaku, Kyoto, Japan). Quality control of the HbA1c measurements was performed using the standard certified by the Japan Diabetes Society (JDS), and values of HbA1c were converted to the values of the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) using the formula provided by JDS;  $\text{HbA1c (NGSP)} = \text{HbA1c (JDS)} + 0.4$  [23]. Total cholesterol and triglycerides were measured using an enzymatic assay. HDL-cholesterol was measured using direct methods. Insulin resistance was calculated by the homeostasis model assessment (HOMA) method using the formula:  $\text{HOMA-IR} = \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting plasma glucose (mg/dL)} / 405$  [24].

A questionnaire was used to collect information about smoking, alcohol drinking, habitual exercise, family history of diabetes, medical history of hypertension, dyslipidemia, diabetes, and the use of antidiabetic medication. Dietary habits, total energy intake (kcal/day), and total fiber intake (g/day) were assessed using a self-administered diet history questionnaire (DHQ) [25]. The DHQ was developed to estimate the dietary intakes of macronutrients and micronutrients for epidemiological studies in Japan. A detailed description of the methods used for calculating dietary intakes and the validity of the DHQ have been reported previously [25–27]. Estimates of dietary intake for 147 food and beverage items, energy, and nutrients were calculated using an ad hoc computer algorithm developed for the DHQ that was based on the Standard Tables of Food Composition in Japan [28]. In the DHQ, the speed of eating was self-reported by the answer to the question; “How fast is your rate of eating (speed of eating)?” chosen from five semi-quantitative categories; “very slow,” “relatively slow,” “medium,” “relatively fast,” and “very fast.” The validity and reproducibility of the self-reported speed of eating data using the DHQ have been reported previously [17,19]. Self-reported speed of eating showed a high level of agreement with that reported by a friend; the percentages of exact and adjunct categories of answers (for example, very fast and fast were regarded as agreed) were 46% and 47%, respectively, which indicated high levels of agreement between self- and friend-reported rates of eating [17]. Repeatability for self-reported eating speed was assessed by repeating the questionnaire survey after 1 year, and the  $\kappa$  statistics were 0.63 in men and 0.67 in women [19].

### 2.3. Diagnosis of diabetes

Fasting plasma glucose and HbA1c were measured during the annual medical examinations. According to the definition of the American Diabetes Association [29] and the JDS [23], the diagnosis of diabetes was confirmed by at least one of the following observations: 1) a fasting plasma glucose concentration of  $\geq 126$  mg/dL, 2) a HbA1c (NGSP) of  $\geq 6.5\%$ , or 3) treatment with insulin or an oral hypoglycemic agent.



## 2.4. Statistical analysis

Since the numbers of participants who reported their speed of eating as "very slow" or "very fast" were small ( $n=19$  and  $155$ , respectively), we divided the participants into three categories of speed of eating as follows: slow (very slow and relatively slow), medium, and fast (relatively fast and very fast).

The mean values at baseline examination, such as age, BMI, blood pressure, plasma glucose levels, and serum lipids, in each category of eating speed were determined. The mean of metabolic parameters adjusted for age and BMI in each category of eating speed were calculated through an analysis of covariance. Fasting insulin, HOMA-IR, and triglycerides were converted logarithmically for analysis. We calculated the adjusted rate ratios for the prevalence of obesity ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) according to the three categories of eating speed using a multiple logistic regression analysis.

We calculated the crude incidence rates and HRs for diabetes according to the three categories of eating speed. The Cox proportional hazard model was used to calculate HRs. Adjustment for possible confounders was performed sequentially: for age (Model 1); plus family history of diabetes (no, yes), alcohol consumption determined by the DHQ (nondrinker, occasional, consumed  $<20 \text{ g/day}$ , consumed  $\geq 20 \text{ g/day}$ ), smoking status (never, ex-smoker, or current smoker), habit-

ual exercise (no, yes), treatment of hypertension (no, yes), and treatment of dyslipidemia (no, yes) (Model 2); plus each of several stipulated variables (Models 2A-2D). Statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 12.0); Tokyo, Japan). A  $p$ -value of  $<0.05$  was deemed statistically significant.

## 3. Results

### 3.1. Baseline examination

The mean participant age at baseline was 45.9 years and the mean BMI was  $23.4 \text{ kg/m}^2$  (Table 1). Eating speed was associated with metabolic abnormalities; the participants who ate faster were younger and had a higher BMI, higher blood pressure, higher insulin resistance, higher triglycerides, and lower HDL-cholesterol. However, these cross-sectional associations between eating speed and metabolic abnormalities were not significant after adjustment for age and BMI.

The prevalence of obesity across the three categories of eating speed is shown in Table 2. The age-adjusted rate ratios of obesity in the medium and fast eating speed groups were 1.7 and 3.0, respectively (Model 1), and were significantly higher compared to the slow group. These

**Table 1 – Baseline characteristics of study participants according to speed of eating categories in 2,050 Japanese men.**

	All (n=2,050)	Speed of eating			p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
		Slow (n=239)	Medium (n=921)	Fast (n=890)		
Age	45.9±6.0	47.0±6.0	46.5±6.0	45.1±5.9	< 0.001	
Height (cm)	169.5±6.0	169.0±6.4	169.1±6.0	170.1±5.8	< 0.001	
Weight (kg)	67.4±9.4	63.5±9.0	66.3±8.7	69.6±9.6	< 0.001	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±2.9	22.2±2.8	23.1±2.8	24.0±2.8	< 0.001	
Systolic blood pressure (mmHg)	122.1±16.7	120.7±16.9	121.0±16.4	123.6±16.8	0.002	0.115
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.1±12.0	78.2±12.0	78.4±11.7	80.0±12.1	0.008	0.163
Fasting plasma glucose (mg/dL)	92.6±9.6	91.3±9.6	92.7±9.4	92.9±9.8	0.091	0.375
HbA1c (%)	5.4±0.4	5.4±0.4	5.4±0.4	5.4±0.4	0.297	0.306
Plasma insulin (μU/mL)	5.0 (3.0-7.0)	4.0 (3.0-6.0)	5.0 (3.0-7.0)	5.0 (3.0-8.0)	< 0.001	0.161
HOMA-IR	1.12 (0.70-1.69)	0.89 (0.63-1.41)	1.12 (0.70-1.62)	1.18 (0.77-1.80)	< 0.001	0.395
Total cholesterol (mg/dL)	207.2±33.6	204.3±31.2	207.3±33.6	207.8±34.3	0.368	0.819
Triglycerides (mg/dL)	102 (69-152)	88 (61-132)	98 (68-147)	106 (73-167)	< 0.001	0.161
HDL-cholesterol (mg/dL)	58.1±14.6	61.7±16.0	58.5±14.6	56.6±14.0	< 0.001	0.155
Total energy intake (kcal/day)	2201±611	2208±607	2175±594	2226±628	0.201	
Dietary fiber intake (g/day)	10.9±4.4	11.3±4.5	10.8±4.4	10.9±4.3	0.249	
Family history of diabetes (%)	13.5	16.3	12.4	13.9	0.252	
Smoking status (%)					< 0.001	
Nonsmoker	26.0	23.8	29.8	22.8		
Ex-smoker	19.7	22.6	15.6	23.0		
Current smoker	54.3	53.6	54.6	54.2		
Alcohol drinking (%)					0.181	
Never	16.8	18.8	16.6	16.5		
Occasional	10.3	5.4	10.3	11.6		
Drinking $<20 \text{ g/day}$	30.4	29.3	31.2	30.0		
Drinking $\geq 20 \text{ g/day}$	42.4	46.4	41.9	41.9		
Habitual exercise - Yes (%)	27.3	26.8	28.2	26.5	0.702	
Medical treatment - Hypertension (%)	5.8	5.0	6.9	4.7	0.110	
Medical treatment - Dyslipidemia (%)	4.1	0.8	4.1	4.9	0.018	

Data are mean±standard deviation, median (interquartile range), or %.

<sup>a</sup> One-way analyses of variance for continuous variables and chi-squared test for categorical variables.

<sup>b</sup> One-way analyses of covariance after adjusting for age and body mass index.



**Table 2 – Prevalence and adjusted rate ratio of obesity according to speed of eating categories in 2,050 Japanese men.**

	Speed of eating			P for trend
	Slow	Medium	Fast	
Prevalence of obesity (%)	14.6	23.3	34.8	
Rate ratio of obesity				
Model 1	1.00 (reference)	1.78 (1.21-2.63)	3.16 (2.15-4.64)	<0.001
Model 2	1.00 (reference)	1.73 (1.17-2.57)	3.07 (2.08-4.53)	<0.001

Model 1, adjusted for age; Model 2, adjusted for age, family history of diabetes, smoking, alcohol drinking, habitual exercise, and presence of hypertension and hyperlipidemia at baseline.  
Multiple logistic regression models were used for the analyses.

associations were similar even after further adjusting for lifestyle factors (Model 2).

**3.2. Follow-up study**

During the 7-year follow up (11,311 person-years, mean follow-up time was 5.5±1.8 years), we documented 177 cases of diabetes (15.6/1,000 person-years). Among these, 97 diagnoses were based on high fasting plasma glucose levels, 79 were based on high HbA1c, and one participant had been treated with hypoglycemic medication.

The crude incidence rates (per 1,000 person-years) across the categories of eating speed from slow to fast were 9.9, 15.6, and 17.3, respectively (Table 3). In the age-adjusted model (Model 1), speed of eating was significantly associated with the incidence of diabetes (p for trend=0.028), and the age-adjusted HR for the fast eating speed group was significantly higher as compared with the slow eating speed group. Further adjustments for a family history of diabetes, smoking, alcohol intake, habitual exercise, the presence of high blood pressure, and dyslipidemia at baseline (Model 2) did not affect the HRs. The relationships remained significant even after additional adjustments for dietary factors (Models 2B) and for HbA1c at baseline (Model

2C). However, the relationships were not significant after further adjustment for BMI (Model 2A).

**4. Discussion**

This study investigated the association between speed of eating and the incidence of type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. The results indicated that self-reported speed of eating was associated with the incidence of diabetes, and faster speed of eating was associated with a higher risk. The associations between eating speed and the incidence of diabetes were not significant in models with additional adjustment for BMI. Eating speed was reported to be associated with body weight [16–21], and eating speed may affect the incidence of diabetes through its effect on body weight. Eating speed is controllable, and eating slowly would be an easy and acceptable target for lifestyle intervention to prevent type 2 diabetes mellitus.

In this study, the fast speed of eating group had a significantly higher risk of diabetes in age-adjusted models or models adjusted for lifestyle factors, such as smoking, alcohol drinking, and habitual exercise. In models with additional adjustment for BMI, the associations between

**Table 3 – Incidence and adjusted hazard ratio of type 2 diabetes according to speed of eating categories in 2,050 Japanese men.**

	Speed of eating			P for trend
	Slow	Medium	Fast	
N	239	921	890	
Number of incident cases	13	80	84	
Person-years of follow-up	1308	5120	4850	
Incidence rate (/1,000 person-years)	9.9	15.6	17.3	
Hazard ratio (95%CI)				
Model 1	1.00 (reference)	1.64 (0.91 - 2.95)	1.96 (1.09 - 3.51)	0.028
Model 2	1.00 (reference)	1.68 (0.93 - 3.02)	1.97 (1.10 - 3.55)	0.030
Model 2A; Body mass index	1.00 (reference)	1.43 (0.79 - 2.58)	1.47 (0.82 - 2.66)	0.357
Model 2B; Total energy intake, dietary fiber intake	1.00 (reference)	1.69 (0.94 - 3.05)	1.98 (1.10 - 3.56)	0.030
Model 2 C; HbA1c	1.00 (reference)	1.56 (0.86 - 2.82)	1.92 (1.06 - 3.47)	0.027
Model 2D; Fasting plasma glucose	1.00 (reference)	1.43 (0.79 - 2.56)	1.71 (0.95 - 3.10)	0.069

Model 1, adjusted for age; Model 2, adjusted for age, family history of diabetes, smoking, alcohol drinking, habitual exercise, and presence of hypertension and hyperlipidemia at baseline.  
Models 2A-2D, adjusted for Model 2 variables+each stipulated variable.  
The Cox proportional hazard model was used for the analyses.



eating speed and the incidence of diabetes were not significant. Body weight has also been reported to be associated with speed of eating [16–21]. A fast eating speed might be associated with diabetes through its effects on body weight gain in a causal pathway, and adjustment for BMI could be an over-adjustment. Furthermore, higher BMI itself is a strong risk factor for type 2 diabetes, and it may be difficult to detect the effects of other risk factors beyond obesity.

In our baseline examination, fast eating was associated with a higher BMI and higher prevalence of obesity, which is consistent with previous studies [16–21]. Difference in total energy intake could be one of the mechanisms underlying the relationship between eating speed and BMI. Fast eating may cause overeating before the stomach senses fullness due to a lack of satiety in the hypothalamic system [30]. However, in our study and a previous study that evaluated eating speed and total energy intake [18,22], a linear trend between eating speed and total energy intake was not observed although eating speed was linearly associated with BMI. A previous study indicated that relative under-reporting of energy intake increased with increasing BMI [31,32], which may have affected our results. Furthermore, eating speed was associated with BMI even after adjustment for total energy intake [18], indicating that total energy intake may explain only part of the relationship between eating speed and BMI. Another potential mechanism underlying the association is insulin resistance. A fast eating speed could lead to a higher blood glucose/insulin response. This increased response may cause insulin resistance, which was associated with abdominal fat gain in a prospective study [33].

A previous study showed a significant positive association between eating speed and HOMA-IR in middle-aged Japanese men even after adjustment for BMI [22]. In our baseline examination, the variables associated with insulin resistance, such as triglycerides, fasting insulin, and HOMA-IR, were associated with eating speed in univariate models but not in BMI-adjusted models, and the association between eating speed and insulin resistance beyond obesity was controversial. The associations between eating speed and body weight have been evaluated by longitudinal studies [20,21] as well as cross-sectional studies [16–19], and the overall evidence indicates that fast speed of eating would cause body weight gain. However, in the present and in a previous study, the association between eating speed and insulin resistance was evaluated cross-sectionally, and we could not evaluate the relationships beyond body weight changes. Laboratory studies have demonstrated that fast eating, or rapid nutrient delivery, increased serum insulin levels and decreased glucose disappearance rate [15], which supports the hypothesis that fast eating may directly affect insulin resistance. Further study is needed to evaluate how the risk factors for diabetes related to eating speed, such as obesity, insulin resistance, and postprandial glucose metabolism, would affect one another and cause type 2 diabetes.

The strengths of this study include a relatively large sample size, and the fact that it was the first study to examine the relationship between eating speed and the incidence of diabetes. Moreover, several previous cohort studies used information on incidence of diabetes collected from self-administered questionnaires, whereas our conclusions are based on more reliable data obtained from annual medical

examinations and fasting blood glucose and HbA1c. There were some limitations to this study. First, the eating speed was self-reported, and it may not have reflected the objective speed of eating. However, some previous reports have shown that the validity and reproducibility of eating speed data as assessed by DHQ are good [17,19]. Furthermore, many participants in the present study could compare their speed of eating to those of other people because they usually ate lunch together at the staff canteen. Second, the sample included only people who were employed. Poor health may exclude some individuals from working; thus, the prevalence of diabetes may be lower in our sample than in the general Japanese population. Third, we did not determine whether the diabetes that developed was type 1 or type 2. However, the study participants were middle-aged men and, as the condition was detected in an annual medical check-up, with relatively mild diabetes being found, it is most likely that the cases were type 2 diabetes. Furthermore, this study was observational; an interventional study may provide us with additional information on the causal relationship between eating speed and diabetes mellitus.

In conclusion, the speed of eating was associated with incidence of type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. The speed of eating is a controllable risk factor, and eating slowly could be an acceptable lifestyle intervention for the prevention of type 2 diabetes mellitus.

---

### Author contributions

M.S. collected the data, performed the analysis, and wrote the manuscript; K.N., K.M., M.I., Y.M., T.K., N.Y., and H.N. collected the data, contributed to the Discussion, and reviewed/edited the manuscript; T.T., K.Y., S.-Y.N., Y.S., and S.S. contributed to the Discussion and reviewed/edited the manuscript.

---

### Funding

This research was supported by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Health and Labor Sciences research grants, Japan (H18-Junkankitou[Seishuu]-Ippan-012, H19-Junkankitou [Seishuu]-Ippan-012, H19- Junkankitou [Seishuu]-Ippan- 021, H20-Junkankitou [Seishuu]-Ippan-013, H22- Junkankitou [Seishuu]-Ippan-005, H23-Junkankitou [Seishuu]-Ippan-005); a Grant-in-Aid from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan for Scientific Research (B) (20390188); and the Japan Arteriosclerosis Prevention Fund.

---

### Conflict of interest

None.

---

### REFERENCES

- [1] Yoon KH, Lee JH, Kim JW, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006;368:1681–8.



- [2] Park YW, Allison DB, Heymsfield SB, Gallagher D. Larger amounts of visceral adipose tissue in Asian Americans. *Obes Res* 2001;9:381–7.
- [3] He Q, Horlick M, Thornton J, et al. Sex and race differences in fat distribution among Asian, African-American, and Caucasian prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2164–70.
- [4] Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5-Year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes Care* 1995;18:747–53.
- [5] Matsumoto K, Miyake S, Yano M, et al. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in non-obese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care* 1997;20:1562–8.
- [6] Sakurai M, Miura K, Takamura T, et al. J-shaped relationship between waist circumference and subsequent risk for Type 2 diabetes: an 8-year follow-up of relatively lean Japanese individuals. *Diabet Med* 2009;26:753–9.
- [7] Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997;277:472–7.
- [8] Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997;20:545–50.
- [9] Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560–6.
- [10] Stevens J, Ahn K, Juhaeri J, Houston D, Steffan L, Couper D. Dietary fiber intake and glycemic index and incidence of diabetes in African-American and white adults: the ARIC study. *Diabetes Care* 2002;25:1715–21.
- [11] Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2004;80:348–56.
- [12] Nakashima M, Sakurai M, Nakamura K, et al. Dietary glycemic index, glycemic load and blood lipid levels in middle-aged Japanese men and women. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:1082–95.
- [13] Oba S, Nagata C, Nakamura K, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and intake of carbohydrate and rice in relation to risk of mortality from stroke and its subtype in Japanese men and women. *Metabolism* 2010;59:1574–82.
- [14] Sakurai M, Nakamura K, Miura K, et al. Dietary glycemic index and risk of type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Metabolism* 2012;61:47–55.
- [15] Jenkins DJ, Wolever TM, Ocana AM, et al. Metabolic effects of reducing rate of glucose ingestion by single bolus versus continuous sipping. *Diabetes* 1990;39:775–81.
- [16] Takayama S, Akamine Y, Okabe T, et al. Rate of eating and body weight in patients with type 2 diabetes or hyperlipidemia. *J Int Med Res* 2002;30:442–4.
- [17] Sasaki S, Katagiri A, Tsuji T, Shimoda T, Amano K. Self-reported rate of eating correlates with body mass index in 18-y-old Japanese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1405–10.
- [18] Otsuka R, Tamakoshi K, Yatsuya H, et al. Eating fast leads to obesity: Findings based on self-administered questionnaires among middle-aged Japanese men and women. *J Epidemiol* 2006;16:117–24.
- [19] Maruyama K, Sato S, Ohira T, et al. The joint impact on being overweight of self reported behaviors of eating quickly and eating until full: cross sectional survey. *BMJ* 2008;337:a2002.
- [20] Gerace TA, George VA. Predictors of weight increases over 7 years in fire fighters and paramedics. *Prev Med* 1996;25:593–600.
- [21] Tanihara S, Imatoh T, Miyazaki M, et al. Retrospective longitudinal study on the relationship between 8-year weight change and current eating speed. *Appetite* 2011;57:179–83.
- [22] Otsuka R, Tamakoshi K, Yatsuya H, et al. Eating fast leads to insulin resistance: Findings in middle-aged Japanese men and women. *Prev Med* 2008;46:154–9.
- [23] The Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetol Int* 2010;1:2–20.
- [24] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.
- [25] Sasaki S, Yanagibori R, Amano K. Self-administered diet history questionnaire developed for health education: a relative validation of the test-version by comparison with 3-day diet record in women. *J Epidemiol* 1998;8:203–15.
- [26] Sasaki S, Ushio F, Amano K, et al. Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J Nutr Sci Vitaminol* 2000;46:285–96.
- [27] Okubo H, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Ishikawa-Takata K, Okazaki H, Tabata I. Validation of self-reported energy intake by a self-administered diet history questionnaire using the doubly labeled water method in 140 Japanese adults. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:1343–50.
- [28] Science and Technology Agency. Standard tables of food composition in Japan 5th ed. . Tokyo: Printing Bureau of the Ministry of Finance; 2005 (in Japanese).
- [29] Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–97.
- [30] Sakata T, Yoshimitsu H. Homeostatic maintenance regulated by hypothalamic neuronal histamine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17:51–6.
- [31] Zhang J, Temme EH, Sasaki S, Kesteloot H. Under- and Overreporting of energy intake using urinary cations as biomarkers: relation to body mass index. *Am J Epidemiol* 2000;152:453–62.
- [32] Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Arakawa M. Characteristics of under- and over-reporters of energy intake among Japanese children and adolescents: The Ryukyus Child Health Study. *Nutrition* 2012;28:532–8.
- [33] Boyko EJ, Leonetti DL, Bergstrom RW, Newell-Morris L, Fujimoto WY. Low insulin secretion and high fasting insulin and C-peptide levels predict increased visceral adiposity. 5-year follow-up among initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes* 1996;45:1010–5.

分担研究者 齊藤 功 愛媛大学大学院医学系研究科健康科学・基礎看護学 教授

#### 研究要旨

愛媛県0市において1999年～2011年までの心筋梗塞と脳卒中の罹患率と死亡率の推移、ならびにエンドポイントを2011年末までに延長し、1996年～98年に設定したコホート研究を行った。男女とも虚血性心疾患、脳卒中の罹患率・死亡率はいずれも減少しており、罹患率よりも死亡率の減少割合が大きかった。高血圧、糖尿病、喫煙は循環器疾患ならびに総死亡に対する有意な危険因子であった。この10年間、男性の喫煙率は約10%減少、また女性の血圧レベルの有意な低下を認め、循環器疾患罹患率の減少に寄与していると思われた。糖尿病のハザード比は約2倍であり他の要因よりも大きかった。今後、糖尿病の有病率が増えてきた場合に当地域において大きな健康課題になることが予想された。

#### A. 研究目的

我々は愛媛県0市において1996年～98年に設定したコホートと、2009年～2011年に新規に設定したコホートについて危険因子の分析を行い、また、同地域において詳細な循環器疾患の発症と死亡率の動向を観察してきた。

今年度はこれまでの成果をまとめ、罹患・死亡率の動向と危険因子の動向から、同地域における1次予防の効果とこれからの健康課題について報告する。

#### B. 研究方法

愛媛県0市（人口約5万人）での循環器疾患発症調査から、1999年～2011年までの心筋梗塞と脳卒中の罹患率の推移、ならびに1999年～2008年までの虚血性心疾患、脳卒中（国際疾病分類[ICD-10]：虚血性心疾患[I20-I25]、脳血管疾患[I60-I69]）の死亡率の推移を検討した（40歳以上）。

心筋梗塞と脳血管疾患の発症は、WHO モニカ基準に基づき市内主要病院において把握した。率の傾向性の検定は、ポアソン回帰分析を用い、年齢調整済み年間変化率を算出した。

同地域の発症率調査が2011年末まで終了したことから、1996年～98年のベースライ

ンデータについて、2011年末までに延長したコホート研究を行った。さらに、危険因子について、コホート1とコホート2のベースライン調査の比較を行うことにより、危険因子の動向について把握した。

#### C. 研究結果

表1に虚血性心疾患と脳卒中の罹患率と死亡率のそれぞれの年間変化率を示した。虚血性心疾患罹患率の変化率は、男性が-4.97%（95%信頼区間：-9.89～0.21）、女性が-5.41%（-11.25～0.81）であった。また、死亡率の変化率は、それぞれ-9.74%（-13.76～-4.96）、7.73%（-12.29～-2.94）であった。脳血管疾患罹患率の年間変化率は、男性が-5.29%（-7.98～-2.51）、女性が-4.81%（-7.81～-1.72）、死亡率は、それぞれ-10.64%（-13.65～-7.53）、-7.35%（-10.28～-4.31）であった。

表2に脳卒中、虚血性心疾患、及びこれらを合わせた循環器疾患罹患と総死亡に対する各要因のハザード比と集団寄与割合（PAF）を示した。いずれも、高血圧、糖尿病、喫煙の影響が大きく、また、肥満や高脂血症の影響は小さかった。

表3に各危険因子に関して（40～74歳）、1996-98年と2009-11年のベースラインの比較を行った。ウエストは男性ではやや増加、

女性ではほぼ横ばいであった。血圧レベルは、男性で横ばい、一方女性では減少の傾向にあった。服薬を含む高血圧の割合でみると、男性では有意に増加していた。喫煙率は、男性で10%近く減少した。

#### D. 考察

地域での病院調査に基づき、最近10年間の循環器疾患罹患率、死亡率の動向を推計した。結果、男女とも虚血性心疾患、脳卒中のいずれも減少しており、減少の幅は、罹患率よりも死亡率の割合が大きかった。

人口動態統計は、その死亡診断にかかる精度の問題から、健康指標としての使用には疑問視されることも指摘されるが、今回の結果から罹患率の動向と死亡率の動向に乖離はなく、人口動態統計の動向はほぼ罹患率の動向を反映している可能性があった。

コホート研究の結果は、循環器疾患あるいは死亡に対して肥満のリスクとしての影響はほとんどなかった。むしろ、死亡に対しては非肥満のリスクの方が高く、これは従来の結果と一致していた。

また、糖尿病は、循環器疾患罹患、あるいは総死亡のいずれに対しても有意な危険因子であった。糖尿病のPAFは6%前後で必ずしも大きくはなかったが、今後、糖尿病の有病率が増えてくる傾向があれば、対策としてより重要な因子になることが予測された。

また、高血圧、喫煙も循環器疾患罹患あるいは総死亡にかかる有意な危険因子であった。喫煙率は、男性でこの10年間に約10%減少しており、罹患率あるいは死亡率の減少に大きく影響していると思われた。一方、女性では血圧レベルが有意に低下しておりこの血圧レベルの低下は虚血性心疾患や脳卒中の動向に寄与している可能性が示唆された。

男性の喫煙率の減少、女性の血圧レベルの低下は罹患率の動向に寄与している主な要因であると考えられた。今後、同地域において糖尿病の有病率が増えた場合には、疾病の罹患にかかる寄与割合は増え、今後の大きな健康課題になることが推察された。

#### E. 健康危機情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Saito I, et al. Prospective study on waist circumference and risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Circ J* 2012;76:2867-74.

##### 2. 学会発表

齊藤功, 森浩実, 山内加奈子, 加藤匡宏, 谷川武. 地域住民の自律神経系機能とウエスト周囲長に関する研究. *日本公衆衛生雑誌* 2012; 59 (10) :266.

森浩実, 齊藤功, 丸山広達, 江口依里, 吉村加奈, 淡野桜子, 丸山皆子, 加藤匡宏, 谷川武. 地域住民における家族構成と首尾一貫感覚の関連. *日本公衆衛生雑誌* 2012; 59 (10) :409.

##### 研究協力者

加藤匡宏 愛媛大学大学院教育学研究科

山内加奈子 愛媛大学教育実践センター

谷川 武 愛媛大学大学院医学系研究科

森 浩実 愛媛大学大学院医学系研究科

白石恒子 大洲市保健センター

表 1 虚血性心疾患と脳卒中の罹患率・死亡率の推計年間変化率

	男性		女性	
	罹患率	死亡率	罹患率	死亡率
	1999-2011	1999-2008	1999-2011	1999-2008
虚血性心疾患	-4.97% (-9.89, -0.21)	-9.47% (-13.76, -4.96)	-5.41% (-11.25, 0.81)	-7.73% (-12.29, -2.94)
脳卒中	-5.29% (-7.98, -2.51)	-10.64% (-13.65, -7.53)	-4.81% (-7.81, -1.72)	-7.35% (-10.28, -4.31)

表 2 1996-98 年のコホート研究における循環器疾患発症と総死亡のハザード比

	脳卒中 n=244			虚血性心疾患 n=83			循環器疾患 n=322			総死亡 n=767		
	HR	95%CI	PAF	HR	95%CI	PAF	HR	95%CI	PAF	HR	95%CI	PAF
性	0.55	0.40-0.76		0.40	0.24-0.67		0.51	0.39-0.67		0.59	0.50-0.71	
年齢	1.10	1.08-1.11		1.08	1.06-1.11		1.09	1.08-1.11		1.12	1.11-1.13	
肥満	0.93	0.69-1.25	-2.0	0.98	0.59-1.65	-0.4	0.95	0.74-1.24	-1.2	0.80	0.67-0.95	-5.1
高血圧	1.55	1.19-2.03	22.8	0.88	0.56-1.38	-6.5	1.38	1.09-1.73	16.4	1.26	1.08-1.46	11.9
糖尿病	2.23	1.48-3.37	6.0	2.48	1.23-4.99	6.0	2.27	1.59-3.25	5.9	2.03	1.59-2.60	4.5
高脂血症	0.96	0.72-1.28	-1.4	1.05	0.65-1.70	1.7	0.98	0.76-1.25	-0.8	0.82	0.69-0.97	-6.2
喫煙	1.35	0.94-1.92	4.7	1.66	0.92-2.97	8.4	1.41	1.04-1.92	5.5	1.67	1.38-2.02	8.9
飲酒	0.89	0.64-1.24	-3.7	0.43	0.23-0.77	-28.5	0.75	0.56-1.00	-9.3	0.93	0.78-1.12	-2.2

表 3 1996-98 年と 2009-11 年のベースラインの比較 (40-74 歳)

		1996-98 年	2009-11 年	P 値
		n=4,060	n=3,600	
男性	BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.2	23.6	0.004
	ウエスト, cm	82.0	84.1	<0.001
	最大血圧, mmHg	133.5	132.6	0.195
	最小血圧, mmHg	79.5	80.0	0.249
	高血圧, %	46.1%	50.9%	0.008
	糖尿病, %	7.8%	7.9%	0.97
	喫煙率, %	36.7%	25.3%	<0.001
女性	BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.3	22.7	<0.001
	ウエスト, cm	80.8	80.9	0.561
	最大血圧, mmHg	131.4	128.5	<0.001
	最小血圧, mmHg	76.7	74.7	<0.001
	高血圧, %	41.4%	41.9%	0.680
	糖尿病, %	3.9%	5.1%	0.061
	喫煙率, %	2.7%	2.9%	0.775