

喫煙と2型糖尿病リスク

研究分担者 後藤 温 東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座 助教
研究分担者 片野田 耕太 国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センター 室長

研究要旨

2014年の米国 Surgeon General Report で46件のコホート研究のメタアナリシスが実施され、非喫煙に比べて能動喫煙の2型糖尿病リスクに対する相対リスク(RR: relative risk)は1.37 (95% CI, 1.31–1.44)であり、喫煙が2型糖尿病の原因と推察するための「十分な科学的根拠がある」と判断された。その後、2015年のPanらが計84件のコホート研究のメタアナリシスを実施し、RRは1.37 (95% CI, 1.33–1.42)であった。17件の日本国内で実施された研究結果をメタアナリシスしたところ、RRは1.39 (95% CI, 1.27–1.53)であった。国際的には、禁煙後糖尿病リスクは短期的には上昇するが、長期的には低下することが示されている。国内では禁煙によるリスクの低下について疫学研究が蓄積されていないが、長期間経過後にリスクが低下するという報告もあった。生物学的機序については、炎症、酸化ストレス、内皮機能障害による耐糖能の悪化、ニコチンによるインスリン抵抗性の亢進などが示唆されている。以上より、日本人についても「科学的証拠は、喫煙と2型糖尿病リスク発症との因果関係を推定するのに十分である(レベル1)」。日本人については禁煙後の耐糖能の変化についてさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

喫煙と2型糖尿病リスクとの因果関係を評価すること。

B. 研究方法

国内外で実施された研究を収集し、国際的な評価がなされている場合は要約し、国内で実施された研究を対象として、メタアナリシス、系統的レビューを実施する。喫煙と2型糖尿病リスクとの関連、メカニズムなどを考慮して、米国 Surgeon General Report に準じて因果関係の評価を行った。

(倫理面への配慮)

新たなデータは収集せず、すでに発表された研究論文を用いて、検討するため、倫理的問題は生じないものと考えた。

C. 研究結果

(1) 糖尿病

国際的な評価のまとめ

これまでの喫煙と2型糖尿病との間の関連の国際的な評価としては、2014年の米国 Surgeon General Report¹、2015年のPanら²による系統的レビューとメタアナリシスが挙げられる。

1) 2014年の米国 Surgeon General Report¹

喫煙が2型糖尿病の原因と推察するための「十分な科学的根拠がある」として、「1. 科学的証拠は、喫煙と2型糖尿病との因果関係を推定するのに十分である。2. 非喫煙者に比べ、能動喫煙者では2型糖尿病リスクが30-40%高い。3. 喫煙本数と2型糖尿病リスクとの間に量反応関係がある。」と結論付けている。

46件のコホート研究のメタアナリシスが実施され、非喫煙者(never smokers もしくは former smokers)に比した能動喫煙者の2型糖尿病リスクに対する相対リスク(RR: relative risk)は1.37 (95% CI, 1.31–1.44)であった。喫煙本数別の解析では、非喫煙者と比較して、light smokers(概ね喫煙本数20本/日未満)では2型糖尿病のRRは1.25 (95% CI, 1.14–1.37)、heavy smokers(概ね喫煙本数20本/日以上)のRRは1.54 (95% CI, 1.40–1.68)であり、量反応関係が示唆された。非喫煙者と比較して、過去喫煙者の2型糖尿病のRRは1.14 (95% CI, 1.09–1.19)であった。

2) 2015年のPanらによる系統的レビューとメタアナリシス²

Panらは2014年の米国 Surgeon General Report以降に発表された研究結果なども収集し、計84件のコホート研究のメタアナリシスを実施した。現時点で、最も包括的で最新のメタアナリシスである。本メタアナリシスでは、非喫煙者 (never smokers もしくは former smokers) に比べて能動喫煙者の2型糖尿病リスクに対するRRは1.37 (95% CI, 1.33–1.42) で、Surgeon General Reportと同様の結果であった。喫煙本数別の解析では、非喫煙者と比較して、light smokers (概ね喫煙本数10もしくは20/日未満) では2型糖尿病のRRは1.21 (95% CI, 1.10–1.33), moderate smokers のRRは1.34 (95% CI, 1.27–1.41), heavy smokers (概ね喫煙本数20もしくは40/日以上) のRRは1.57 (95% CI, 1.47–1.66)であり、量反応関係が示唆された。非喫煙者と比較した、過去喫煙者の2型糖尿病のRRは1.14 (95% CI, 1.10–1.18)であった。さらに非喫煙と比較して、禁煙後5年未満のRRは1.54 (95% CI, 1.36–1.74), 5-9年で1.18 (95% CI, 1.07–1.29), 10年以上で1.11 (95% CI, 1.02–1.20)であった。

国内の評価のまとめ

2014年の米国 Surgeon General Report¹や2015年のPanらによる系統的レビューとメタアナリシス²には、17件(19比較)³⁻¹⁹の日本国内で実施された研究が含まれていた。17件のうち、13件は、never smokers を対照として、4件は never smokers と former smokers を合わせた群を対照として、能動喫煙と2型糖尿病リスクとの関連を検討していた。国内で実施された研究結果をメタアナリシスした結果、能動喫煙の2型糖尿病リスクに対するRRは1.39 (95% CI, 1.27–1.53)で、研究間の異質性は中等度であった($I^2 = 63.9\%$)。さらに、出版バイアス(Funnel plotが非対称で Egger 検定の P 値=0.003)が示唆された。Trim and fill法で出版バイアスを調整すると、相対リスクがやや減弱した(RR = 1.25; 95% CI, 1.13–1.39)。

国内の研究においても、禁煙後の糖尿病リスク上昇が報告されている^{15,16}。禁煙後経過年数と糖尿病リスクの検討では、5年以上経過するとリスク上昇の減衰がみられた報告¹⁶のほか、9年以上経過後もリスクが上昇していた報告¹⁵がある。

メカニズム

仮に能動喫煙が2型糖尿病リスクを上昇させるとした場合、いくつかのメカニズムが想定されている。まず、能動喫煙は、炎症²⁰、酸化ストレス²¹、内皮機能障害²²を惹起することにより、耐糖能を悪化させるかもしれない。また、2型糖尿病患者を対象とした臨床試験により、ニコチンはインスリン抵抗性を惹起させることが報告されている²³。さらに、ニコチンは膵β細胞のニコチン受容体に作用して、インスリン分泌を低下させることも報告されている²⁴。これらのメカニズムにより、能動喫煙は2型糖尿病リスクを上昇させるかもしれない。一方で、禁煙は一時的に体重増加²⁵や2型糖尿病患者においては血糖コントロール悪化^{26,27}がみられることも報告されており、喫煙と耐糖能との関係はまだ十分に理解されていない。

D. 考察

能動喫煙は約40%の2型糖尿病リスク上昇と関連しており、量反応関係も認められ、2014年の米国 Surgeon General Report¹ではレベル1:科学的証拠は因果関係を推定するのに十分であると評価された。しかし、2015年に発表されたPanらによる系統的レビューでは観察研究から得られたデータの不確実性を考慮し、因果関係には言及されなかったが、生物学機序について、喫煙が腹部肥満、酸化ストレスと炎症を通じてインスリン抵抗性および高血糖につながるということが説明可能であると述べている²。喫煙と肺癌リスク(日本人でのRR 3~5)などと比べると、2型糖尿病リスクとの関連は弱く(RR 1.4)、例えば「健康志向」を考慮することでその関連が説明されるかもしれない。ただ、米国 Surgeon General Report では交絡要因が調整された研究に限っても統合相対リスクは変わらなかった。禁煙後短期的に2型糖尿病リスク上昇がみられるが、長期的には現在喫煙者よりリスクが低下することが示されている。以上のことから、本研究班は、「科学的証拠は、喫煙と2型糖尿病リス

クとの因果関係を推定するのに十分である(レベル1)」と評価した。今後、喫煙と関連する遺伝子多型を用いた研究を行うことのほか、禁煙後の耐糖能変化を解明することにより^{28,29}、喫煙と2型糖尿病との因果関係が明らかになるものと期待される。

E 結論

1. 科学的証拠は、喫煙と2型糖尿病リスクとの因果関係を推定するのに十分である(レベル1)。

引用文献

- 1) U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health;2014.
- 2) Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):958-967.
- 3) Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Replication and extension in a Japanese cohort of male employees. *Am J Epidemiol.* 1997;145(2):103-109.
- 4) Sugimori H, Miyakawa M, Yoshida K, et al. Health risk assessment for diabetes mellitus based on longitudinal analysis of MHTS database. *J Med Syst.* 1998;22(1):27-32.
- 5) Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, et al. Impact of cigarette smoking on the incidence of Type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med.* 1999;16(11):951-955.
- 6) Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Ann Intern Med.* 2000;133(3):183-191.
- 7) Sawada SS, Lee IM, Muto T, Matuszaki K, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes: prospective study of Japanese men. *Diabetes Care.* 2003;26(10):2918-2922.
- 8) Sairenchi T, Iso H, Nishimura A, et al. Cigarette smoking and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged and elderly Japanese men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;160(2):158-162.
- 9) Hayashino Y, Fukuhara S, Okamura T, et al. A prospective study of passive smoking and risk of diabetes in a cohort of workers: the High-Risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) study. *Diabetes Care.* 2008;31(4):732-734.
- 10) Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Heavy smoking raises risk for type 2 diabetes mellitus in obese men; but, light smoking reduces the risk in lean men: a follow-up study in Japan. *Ann Epidemiol.* 2008;18(2):113-118.
- 11) Fukui M, Tanaka M, Toda H, et al. Risk factors for development of diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(1):e15-18.
- 12) Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study. *J Dent Res.* 2011;90(1):41-46.
- 13) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. Two risk score models for predicting incident Type 2 diabetes in Japan. *Diabet Med.* 2012;29(1):107-114.
- 14) Heianza Y, Arase Y, Hsieh SD, et al. Development of a new scoring system for predicting the 5 year incidence of type 2 diabetes in Japan: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 6 (TOPICS 6). *Diabetologia.* 2012;55(12):3213-3223.
- 15) Morimoto A, Ohno Y, Tatsumi Y, et al. Impact of smoking cessation on incidence of diabetes mellitus among overweight or normal-weight

- Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96(3):407-413.
- 16) Oba S, Noda M, Waki K, et al. Smoking cessation increases short-term risk of type 2 diabetes irrespective of weight gain: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One.* 2012;7(2):e17061.
- 17) Teratani T, Morimoto H, Sakata K, et al. Dose-response relationship between tobacco or alcohol consumption and the development of diabetes mellitus in Japanese male workers. *Drug Alcohol Depend.* 2012;125(3):276-282.
- 18) Kaneto C, Toyokawa S, Miyoshi Y, Suyama Y, Kobayashi Y. Long-term weight change in adulthood and incident diabetes mellitus: MY Health Up Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;102(2):138-146.
- 19) Hilawe EH, Yatsuya H, Li Y, et al. Smoking and diabetes: is the association mediated by adiponectin, leptin, or C-reactive protein? *J Epidemiol.* 2015;25(2):99-109.
- 20) Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J258-265.
- 21) Morrow JD, Frei B, Longmire AW, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med.* 1995;332(18):1198-1203.
- 22) U.S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A Report of the Surgeon General. Vol 2. Atlanta, GA2010.
- 23) Axelsson T, Jansson PA, Smith U, Eliasson B. Nicotine infusion acutely impairs insulin sensitivity in type 2 diabetic patients but not in healthy subjects. *J Intern Med.* 2001;249(6):539-544.
- 24) Yoshikawa H, Hellstrom-Lindahl E, Grill V. Evidence for functional nicotinic receptors on pancreatic beta cells. *Metabolism.* 2005;54(2):247-254.
- 25) Aubin HJ, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4439.
- 26) Lycett D, Nichols L, Ryan R, et al. The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(6):423-430.
- 27) Iino K, Iwase M, Tsutsu N, Iida M. Smoking cessation and glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6(3):181-186.
- 28) Sattar N, Sorensen T, Taylor AE, Morris R, Munafo MR. Smoking and diabetes risk: building a causal case with clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):918-920.
- 29) Taylor AE, Davies NM, Munafo MR. Smoking and diabetes: strengthening causal inference. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(6):395-396.

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし