

令和元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

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等-一般-003）」2019年度分担研究報告書

5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 山田美智子 所属 放射線影響研究所臨床研究部
研究協力者 立川佳美 所属 放射線影響研究所臨床研究部

研究要旨

動脈硬化性疾患の危険因子として糖尿病は重要な位置を占める。糖尿病はさまざまな遺伝素因を基盤に環境因子が関与して発生し、近年の2型糖尿病の増加は循環器疾患対策において重要な課題となっている。2型糖尿病の発生にはインスリン作用の場である筋肉、肝臓、脂肪組織などでのインスリン抵抗性が原因としてあげられ、加齢や肥満・過食・運動不足等の生活習慣が要因とされている。肥満が糖尿病の危険因子であることは周知の事実であるが、新規発生の糖尿病で必ずしも肥満を認めるわけではない。アジア人は白人と比較して、肥満は少ないにもかかわらず2型糖尿病のリスクが高く、また近年、肥満者ならび非肥満者の各々で「代謝的に正常な群」と「代謝的に不健康な群」が存在することが報告されている。

1994-96年に年齢48-79歳で健診に参加した糖尿病の既往のない2,087名を2008-11年まで追跡し、非肥満群1596名から151名の新規糖尿病発生を認めた。年齢、性、喫煙歴、飲酒歴、放射線量を調整し、追跡開始時のBMI、メタボリックシンドローム(MetS)リスク因子保有数、脂肪肝、糖尿病の家族歴、体重変動が糖尿病発生に及ぼす影響を検討した。非肥満群における糖尿病新規発生はBMI増加、脂肪肝有、家族歴有、MetSリスク因子2個ならびに3個以上、5.0kg以上の体重増加に有意に関連していた。非肥満の高齢者でこれらのリスク因子を有する場合には、肥満者と同様に生活習慣の改善の指導が重要である。

A. 研究目的

循環器疾患対策において糖尿病罹患の高リスク群を検討することは、重要であると考えられる。この研究の主たる目的は、固定集団における縦断的追跡により、日本人における糖尿病発生の危険因子の実態を明らかにすることである。肥満は、糖尿病罹患のリスク因子の一つとして、

よく知られているが、糖尿病を新規に発生した者で必ずしも肥満を認めるわけではない。さらに近年、肥満者ならび非肥満者の各々で「代謝的に正常な群」と「代謝的に不健康な群」が存在すること、「代謝的に不健康な」非肥満群でも心血管疾患や糖尿病のリスクが高いことが報告されている。アジア人は白人と比較して、肥満は少ないにもかかわらず2型糖尿病のリスク

が高いが、肥満と代謝異常の組み合わせによる糖尿病発生への影響の違いについて、アジア人でのエビデンスは少ない。日本では多くの糖尿病有病率データが得られているが、同一コホート集団を20年以上にわたり追跡した縦断的調査に基づく発生率の報告はほとんどない。放射線影響研究所の成人健康調査（被爆者とその対照からなる約2万人の集団）は1958年に開始され、広島・長崎で2年毎の健診による追跡を行い、身体計測、理学所見、医療情報、検査結果等の情報をデータベース上に保存している。追跡開始から現在まで、高い健診受診率を維持し、1986年からは血糖値を測定している。

1994-96年の追跡開始時に糖尿病既往のない健診受診者を2年毎の健診で追跡し、肥満・代謝異常・脂肪肝の有無、生活習慣（喫煙・飲酒）、調査期間中の体重変化、糖尿病の家族歴が糖尿病発生に及ぼす影響を検討した。

B. 研究対象と方法

本年度の研究では、1994-96年に年齢48-79歳（平均年齢63歳）で健診に参加した糖尿病の既往のない広島・長崎在住の2,087名（男性675名、女性1,412名）を対象とし、糖尿病の新規発生を2008-11年まで追跡した。（前年度の対象者数は1,403名、追跡期間は約6年延長した。）追跡開始時の肥満の有無は肥満度指数（BMI）のカットポイントを用いて、25kg/m²以上を肥満有とした。代謝異常についてはAHA/NHLBIメタボリックシンドローム診断基準（腹部肥満を除く）の4項目の保有数で0個、1個、2個、3個以上の4群に分けた。脂肪肝の診断は腹部超音波検査所見に基づく。喫煙歴、飲酒歴、糖尿病の家族歴は問診調査から情報を得た。調査期間中の体重変化は5.0kg以上の減少、2.5kg以上-5.0kg未満の減少、2.5kg未満の増減、2.5kg以上-5.0kg未満の増加、5.0kg以上の増加の5群に分けた。

糖尿病の診断は空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL、随時

血糖値 ≥ 200 mg/dL、医師による糖尿病の診断、糖尿病の治療中とし、研究協力者がレビューを行って診断を確定した。年齢、性、喫煙歴、飲酒歴、放射線量を調整したロジスティクス回帰モデルに基づき、各リスク因子に対する糖尿病発生のオッズ比を求めた。

（倫理面での配慮）

文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠して行われ、放射線影響研究所の倫理委員会の承認を得ている。研究者は対象者の個人情報への漏洩を防ぐための細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

① 非肥満群における糖尿病発生のリスク因子調査期間中に非肥満群1596名から151名の新規糖尿病発生を認めた。各リスク因子に対する糖尿病発生のオッズ比を表1に示す。BMI増加、脂肪肝有、家族歴有、MetSリスク因子2個ならびに3個以上、5.0kg以上の体重増加で有意な糖尿発生の増加が認められた。

② 肥満群における糖尿病発生のリスク因子調査期間中に肥満群491名から90名の新規糖尿病発生を認めた。BMI増加、家族歴有、MetSリスク因子3個以上で有意な糖尿発生の増加が認められた。

D. 考察

近年、肥満者ならびに非肥満者の各々で「代謝的に正常な群」と「代謝的に不健康な群」が存在すること、「代謝的に不健康な」非肥満群でも心血管疾患や糖尿病のリスクが高いことが報告されているが、¹アジア人でのエビデンスは少ない。今回の解析では非肥満者であっても内臓脂肪の蓄積が示唆される病態（脂肪肝、MetSリスク集積）を有している場合は糖尿病発生リスクの上昇が確認された。前年度の研究で肥満と代謝異常（MetSリスク因子2個以上）の組み合わせによる糖尿病発生リスクの違いについ

て解析し、「代謝的に不健康な非肥満」群でも糖尿病のリスクが高いことを報告した。本年度は対象数を増加し、期間を延長して「代謝的に不健康な非肥満」群での糖尿病対策の必要性が再確認できた。図 1 は出生コホートならびに男女別に糖尿病と肥満（25kg/m² 以上）の頻度を示す。糖尿病の頻度は調査全期間を通じて増加しているが、肥満の頻度は年齢の増加と共に不変あるいは減少に転じている。前年度の研究で調べた肥満と代謝異常の組み合わせの構成は「代謝的に不健康な非肥満」群が調査対象者の約 2 割を占め、「代謝的に正常な肥満」群や「代謝的に不健康な肥満」群より多かった。この事実も「代謝的に不健康な非肥満」群への対応の必要性を支持する。今後は MetS リスク因子保有数だけでなく、因子毎の影響の違いについても検討が必要であろう。

日本人における壮年期の体重増加がメタボリックシンドロームのリスクファクター、リスクファクターの集積、メタボリックシンドロームの発生に影響することが報告されている。^{2,3} 前年度は老年期の体重増加がメタボリックシンドロームの増加に関連することを報告した。今年度の解析では非肥満者であっても体重 5.0kg 以上の増加で糖尿病発生が有意に増加しており、糖尿病対策において肥満に加えて、体重変動の重要性を示している。

糖尿病の家族歴は非肥満群、肥満群の両方で糖尿病発生の重要なリスク因子であった。成人健康調査の家族歴情報は長期のコホート調査期間中に実施された複数回の問診調査に基づいており、家族歴のもれが比較的少ないと思われる。アジア人は白人と比較して、肥満は少ないにもかかわらず 2 型糖尿病のリスクが高いことが知られており、非肥満者であっても代謝的に不健康な場合は、将来の糖尿病発生リスクを考慮して生活習慣の改善を指導することが重要である。

E. 結論

非肥満者であっても内臓脂肪の蓄積が示唆される病態（脂肪肝、MetS リスク集積）を有する場合や糖尿病家族歴を有する場合は、将来の糖尿病発生リスクを考慮し、生活習慣の改善を指導することが重要と考える。

参考文献

1. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA, Haffner SM. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:462-468.
2. Toga S, Fukkoshi Y, Akamatsu R. Relationship between weight gain and metabolic syndrome in non-obese Japanese adults. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2016, 10, 63-67.
3. Yatsuya H. Pathophysiologic mechanisms of obesity and related metabolic disorders: an epidemiologic study using questionnaire and serologic biomarkers. *Journal of epidemiology*. 2007, 17, 141-146.

F: 健康危機情報 なし

G: 研究発表

学会発表

1. 糖尿病と脂肪肝、肝線維化との関連 立川佳美、大石和佳、高畑弥奈子、山田美智子、米田真康 第 62 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2019 仙台

2. Diabetes risk for non-obese subjects in a Japanese population. Tatsukawa Y, Yamada M, Ohishi W, Hida A, Yoneda M. 102nd Annual Meeting of the Endocrine Society 2020 San Francisco, USA

論文発表

1. Yamada M, Landes RD, Hida A, Ishihara K,

Krull KR. Effects of demographic variables on subjective neurocognitive complaints using the Neurocognitive Questionnaire (NCQ) in an aged Japanese population. Int J Environ

Res Public Health 2019; 16(3):421-30.
doi:10.3390/ijerph16030421

H:知的所有権の取得状況 なし

表1. 糖尿病発生のリスク因子

	非肥満群		肥満群	
	オッズ比	P	オッズ比	P
糖尿病発症者数/対象者数	151/1,596		90/491	
BMI (+1kg/m ²)	1.12 (1.01-1.24)	0.04	1.18 (1.03-1.36)	0.02
脂肪肝あり	2.78 (1.62-4.77)	<0.001	1.57 (0.89-2.75)	0.12
糖尿病家族歴あり	2.74 (1.81-4.15)	<0.001	3.53 (2.01-6.20)	<0.001
MetSリスク因子 0個	1.00		1.00	
1個	1.80 (1.01-3.22)	0.05	1.74 (0.65-4.66)	0.27
2個	3.22 (1.74-5.96)	<0.001	2.28 (0.84-6.17)	0.11
3個以上	3.38 (1.68-6.80)	<0.001	3.10 (1.10-8.77)	0.03
体重変動 2.5kg未満の増減	1.00		1.00	
5.0kg以上の増加	1.80 (0.92-3.54)	0.09	1.47 (0.51-4.22)	0.48

*年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、放射線量で調整

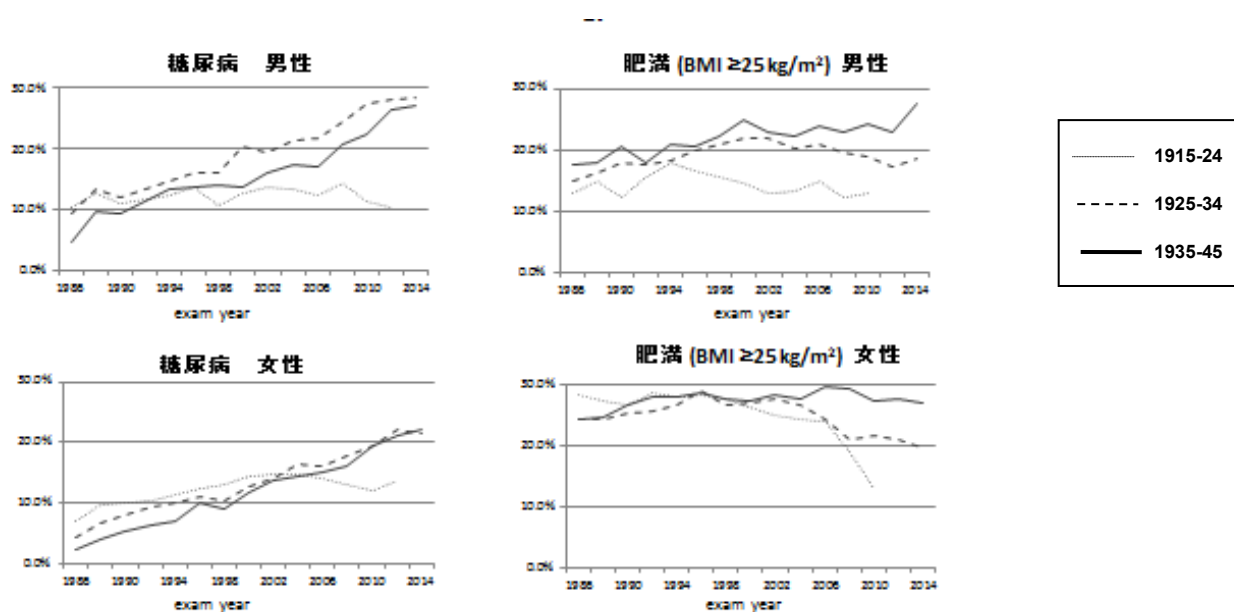


図1. 出生コホートならびに男女別の糖尿病と肥満(BMI≥25kg/m²)の頻度

論文の要約

○Yamada M, Landes RD, Hida A, Ishihara K, Krull KR. Effects of demographic variables on subjective neurocognitive complaints using the Neurocognitive Questionnaire (NCQ) in an aged Japanese population. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(3):421-30. doi:[10.3390/ijerph16030421](https://doi.org/10.3390/ijerph16030421)

要約

目的：主観的な神経認知症状の訴えを評価する質問票である Neurocognitive Questionnaire (NCQ) を用いて、日本の高齢者集団における主観的な神経認知症状と人口統計学的要因の関係について調べた。

方法：放射線影響研究所成人健康調査において、2011年（初回調査）と2013年（第2回調査）に実施された郵便調査に返信した非被曝者を解析対象とした。初回調査でNCQの25項目全てに答えた503人（平均年齢73.3±5.8才、66-89才）で、探索的因子分析を行った。いずれかの調査で少なくとも1つの有効な因子スコアが利用可能な全データ(N=649)を用いて、特定された因子に対する人口統計学的要因の影響について評価した。

結果：探索的因子分析により20項目からなる4つの因子が特定され、メタ認知、感情的調節、動機付け/組織化、処理速度と名付けられた。感情的調節では年齢に伴って訴えが直線的に増加し、その他の因子では年齢に伴って二次関数的な増加が観察された。全ての因子において低い教育歴で訴えの頻度が増したが、年齢と教育歴の交互作用は有意でなかった。

結論：日本語版NCQを用いた今回の研究で、年齢増加と低い教育歴が主観的な神経認知症状の訴えの増加に関連していた。興味深いことに、主観的な神経認知症状の訴えと人口統計学的要因の関連パターンは客観的な認知能と人口統計学的要因の関連に類似していた。

