

令和4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リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」 分担研究報告書

4. 日本人における糖尿病発生の経時変化ならびに都市や出生コホートの影響：  
放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 立川 佳美 所属 放射線影響研究所臨床研究部 副部長  
研究協力者 山田美智子 所属 放射線影響研究所臨床研究部 主任研究員  
研究協力者 栗栖 智 所属 放射線影響研究所臨床研究部 主任研究員

### 研究要旨

糖尿病は動脈硬化性疾患の主要なリスク因子であり、動脈硬化性疾患の予防の観点からも糖尿病に対する対策は重要である。日本では戦後、生活習慣などの変化により糖尿病の有病率が増加してきたことは知られているが、糖尿病の発生率の経時変化ならびに背景因子について調べた研究は少ない。広島・長崎で行っている健診調査に1969年～2015年の期間中に2回以上参加した9,131人を対象とし、糖尿病発生の長期にわたる経時変化ならびに性、都市、出生コホートによる違いを検討した。糖尿病発生率は追跡期間を通して増加していた。男性の方が糖尿病発生は多く、広島、長崎の都市差による検討では、糖尿病発生に明らかな都市差はみられなかった。若い出生コホートの方が糖尿病発生は多く、若年期からの生活習慣と社会環境による影響が示唆された。多変量調整ハザード比によるリスク因子の解析結果では、家族歴は糖尿病の強いリスク因子であった。

#### A. 研究目的

放射線影響研究所では、広島・長崎の被爆者とその対照から成る約2万人の成人健康調査集団を設定して、1958年から2年に1回の健診を通じて追跡調査を行っている。現在の対象者の年齢は75歳以上で、基礎疾患を有する割合が高い。高齢化ならびに新型コロナウイルス(COVID-19)感染症の流行の影響により、受診者数は減少しているが、感染予防対策を講じて健診を実

施している。成人健康調査では、各健診時に既往歴、身体計測、検査結果、服薬情報等の情報が取得され、得られた臨床・疫学情報はデータベースに保管されている。この60年以上にわたり蓄積された膨大な臨床・疫学データを利用することにより、日本人集団の長期の疾患発生の実態を評価することができる。

糖尿病は心血管疾患や脳卒中などの循環器疾患のリスク因子である。日本では戦後の生活習慣と社会環境の変化に伴い、糖尿

病有病率は増加してきた。また、糖尿病受療率には都道府県による差が存在することも知られている。しかし、長期にわたる糖尿病発生率について検討した報告は少ない。

この研究の主たる目的は、長期追跡データを用い、糖尿病発生の長期にわたる経時変化ならび性、都市、出生コホートによる違いならびにリスク因子について検討することである。

## B. 研究対象と方法

本年度の研究では、放射線影響研究所の成人健康調査受診者のうち、追跡開始時

(1969年のオートアナライザーによる血清血糖測定開始)に糖尿病の既往があった者、追跡開始から2015年までに2回以上の受診がない者、放射線量が不明の者を除いた9,131人(男性3,194人、女性5,937人)を対象とし、糖尿病の新規発生を2015年まで追跡した。血糖検査は、1986年6月以前は尿糖陽性者や糖尿病家族歴のあるものに対し、実施していたが、1986年7月以降は受診者全員に血糖値を測定している。長期追調査のため、血糖測定方法ならびに診断基準は時期により異なる。

糖尿病の診断は1)空腹時血糖値1999年5月以降 $\geq 126$  mg/dL(1999年4月まで $\geq 140$  mg/dL)、2)随時血糖値 $\geq 200$  mg/dL、3)75g糖負荷試験2時間値 $\geq 200$  mg/dL(50g糖負荷試験では $\geq 180$  mg/dL)、4)医師による糖尿病の診断、5)糖尿病の治療中のいずれかを有する場合とした。喫煙、飲酒については追跡期間中の複数の質問票、問診情報を用いたが、家族歴は初診時の情報のみを用いた。1969年から2015年まで追跡し、糖尿病発生ケースでは、糖尿病と診断された健診日とその一つ前の健診日との中間日

を糖尿病の発生日として用いた。

統計解析はCox比例ハザードモデルを用い、診断基準の改訂時期、血糖測定基準に基づく時期も考慮した。出生コホートの影響の検討には、ポアソン回帰モデルを用いた。出生コホートは人数がそれぞれ等しくなるように分けた。

(倫理面での配慮)

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)」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

追跡期間中に1,417名、男性606名、女性811名が新たに糖尿病を発生した。糖尿病発生率は追跡期間を通して増加していた。男性の方が糖尿病発生は多く、広島、長崎の都市差による検討では、糖尿病発生に明らかな都市差はみられなかった(表1)。糖尿病の家族歴は明らかな糖尿病発生のリスク因子であり(ハザード比(HR)1.55[95%信頼区間(CI):1.35-1.77])、喫煙と糖尿病発生率との間にも正の関連が示唆されたが、ハザード比は1.15[95%CI:0.98-1.36])であり、その関連性は家族歴と比べると小さい。飲酒歴は明らかな糖尿病のリスク因子ではなかった。

糖尿病発生への出生コホートによる違いについて、ポアソン回帰モデルを用いて検討した。どのコホートにおいても糖尿病の発生は85歳頃までは増加していた。出生コホートによる検討では、若い出生コホートの方が糖尿病発生は多かった。(図1)

## D. 考察

糖尿病は動脈硬化性疾患の主要なリスク因子であり、動脈硬化性疾患の予防の観点からも糖尿病に対する対策は重要である。日本を含めた多くの国々で糖尿病の有病率は増加してきたことはよく知られているが<sup>1,2</sup>、多くは有病率調査であり、糖尿病の病因や病態に関する理解を深めることが可能な糖尿病の発生率を調べた研究は少ない。本研究では、糖尿病発生率においても追跡期間を通して増加していることが確認された。他の疫学研究と同様に、男性は女性より糖尿病発生が多く、糖尿病の家族歴は糖尿病の主要なリスク因子であった<sup>3</sup>。また、喫煙が糖尿病のリスク因子であることは知られているが、本検討では、喫煙と糖尿病リスクとの間には示唆的な関連のみがみられた。本研究で用いたコホート集団の男性の喫煙率は、調査開始時は非常に高く、その後の長期追跡期間中に大幅に低下した。今回の検討では、追跡期間中に得られた複数の状況を考慮したため、喫煙と糖尿病との明らかな関連が検出できなかったのかもしれない。

出生コホートの影響を調べた研究については、若い出生コホートの方が糖尿病発生は多かった。同様のコホート効果は米国の国民健康・栄養調査 (NHANES) のデータを用いた糖尿病有病率研究でも認められている<sup>4</sup>。戦後の生活習慣などの変化がコホート効果に影響したと考える。

今回の検討では、ベースライン時の肥満度指数 (BMI) を含め肥満については評価できていない。肥満は糖尿病の主要なリスク因子であり、戦後、BMI は大きく変化している。今後は追跡期間中の体重や BMI

の変化などの情報も考慮に入れて検討することが必要と考える。

## E. 結論

糖尿病発生率は追跡期間を通して増加していた。男性の方が糖尿病発生は多く、広島、長崎の都市差による検討では、糖尿病発生に明らかな都市差はみられなかった。家族歴は強い糖尿病のリスク因子であった。若い出生コホートの方が糖尿病発生は多く、若年期からの生活習慣と社会環境による影響が示唆された。

## F. 健康危機情報

なし

## 参考文献

1. Kawamori R. Diabetes trends in Japan. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18 Suppl 3:S9-13. doi:10.1002/dmrr.296
2. Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, Hu FB. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 2009;301:2129-40, 2009.
3. Waki K, Noda M, Sasaki S, Matsumura Y, Takahashi Y, Isogawa A, et al. Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I. *Diabet Med*. 2005;22:323-31.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tatsukawa Y, Cordova K, Yamada M, Ohishi W, Imaizumi M, Hida A, et al. Incidence of Diabetes in the Atomic Bomb Survivors: 1969-2015. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):

e2148-e55.

- 2) Cologne J, Sugiyama H, Hamasaki K, Tatsukawa Y, French B, Sakata R, et al. Chromosome aberrations among atomic-bomb survivors exposed in utero: updated analysis accounting for revised radiation doses and smoking. *Radiat Environ Biophys.* 2022;61(1):59-72.
  - 3) Ishihara K, Kato N, Misumi M, Kitamura H, Hida A, Yamada M. Radiation Effects on Late-life Neurocognitive Function in Childhood Atomic Bomb Survivors: A Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Radiat Res.* 2022;197(4):403-7.
  - 4) 山田美智子 放射線影響研究所の成人健康調査における認知機能研究について長崎医学会雑誌 2022 (December); 97(Special issue):212-8
2. 学会発表
    - 1) 日本人における糖尿病発生の経時変化ならびに都市や出生コホートの影響立川佳美、山田美智子、栗栖 智、大石和佳、飛田あゆみ、Richard Sposto、米田真康、第 33 回日本疫学会学術総会 2023 年 2 月、浜松
    - 2) The results of a reappraisal of congenital malformations and perinatal deaths among the children of atomic bomb survivors. Sakata R, Tatsukawa Y, Yamada M. 68th Annual Meeting of the Radiation Research Society 2022/10, Hawaii, USA
    - 3) 放射線影響研究所の成人健康調査における認知機能研究について 山田美智子、第 62 回 原子爆弾後障害研究会 2023 年 6 月 長崎

#### H:知的所有権の出願・登録助教

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録なし
3. その他 なし

表 1. 糖尿病発生に対する多変量調整ハザード比

	ハザード比 (95% 信頼区間)	P
女性 (vs. 男性)	0.67 (0.58-0.77)	<0.001
長崎 (vs. 広島)	0.96 (0.83-1.10)	0.454
<b>喫煙歴</b>		
現喫煙 (vs. 非喫煙)	1.15 (0.98-1.36)	0.09
過去喫煙 (vs. 非喫煙)	1.10 (0.92-1.30)	0.32
<b>飲酒歴</b>		
現飲酒 (vs. 非飲酒)	1.00 (0.87-1.14)	0.96
過去飲酒 (vs. 非飲酒)	1.16 (0.89-1.52)	0.28
糖尿病家族歴あり (vs. なし)	1.55 (1.35-1.77)	<0.001

性、都市、喫煙・飲酒歴、糖尿病家族歴、放射線量、健診集団（1958年開始コホート、1977年開始拡大コホート）で調整

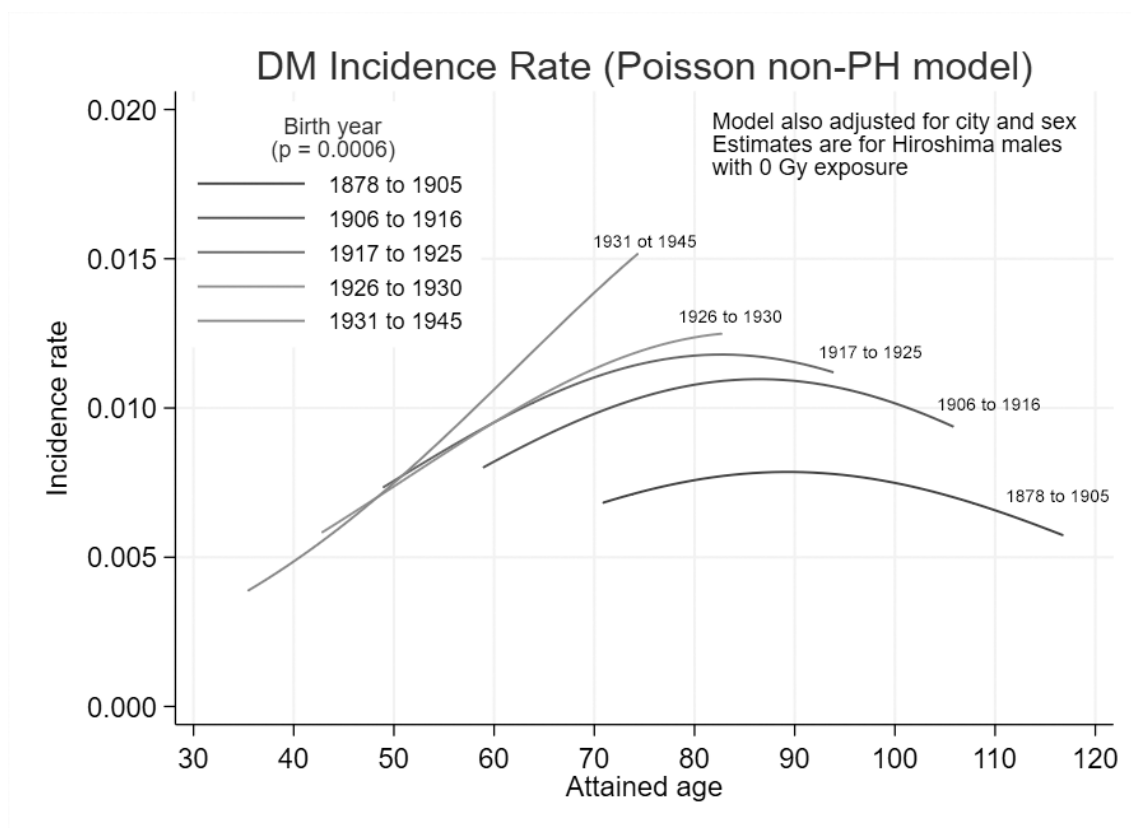


図 1. 糖尿病発生への出生コホートの影響