

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590633

研究課題名(和文) 耐糖能障害は悪性新生物罹患の危険因子となりうるか、舟形町疫学研究

研究課題名(英文) Impaired glucose tolerance and the risk of neoplasm: results from a large-scale population-based cohort study in Funagata study

研究代表者

大泉 俊英 (OIZUMI TOSHIHIDE)

山形大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：00344797

研究成果の概要(和文): 耐糖能と悪性新生物発症の関連について検討した。舟形町全住民対象の糖尿病検診の4コホートを対象に悪性新生物と耐糖能との関係をがん登録事業の届出票による悪性新生物発症調査を行い、発症をエンドポイントとして、耐糖能3群について検討した。追跡しえた検診者総数は3984名(男性1779,女性2205)、受診時年齢・男性55.1歳±11.7SD,女性54.1歳±12.8。平均観察期間は164.2±61.7ヶ月、登録がん発症は414例。総悪性新生物発症はNGT群に対しDM群では有意差あり(p=0.0489 Logrank)。耐糖能障害は悪性新生物発症の危険因子であることが示唆された。

研究成果の概要(英文):

We prospectively examined the association between status of glucose tolerance and subsequent risk of cancer in the center-based retrospective study. A total of 3984 general Japanese persons (1779 men and 2205 women) aged over 35 years in Funagata town. A total of 414 cases of newly diagnosed cancer were identified. We observed a increased risk of total cancer with DM compared with normal glucose tolerance group(p=0.0489 Logrank). Patients with DM drawn from the general Japanese population may be at increased risk of total cancer.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学、耐糖能障害、悪性新生物

1. 研究開始当初の背景

悪性新生物は我が国における主要死因を構成している。他方、糖尿病はその患者数の急速な増加とともに、その他の三大死因を構成する虚血性心疾患と脳卒中の重要な危険因子として注目されている。欧米の疫学調査では、糖尿病は膵がん・原発性肝がん・子宮

体がん発症のリスクを1.4-3.4倍上昇させると報告されている。我が国の久山町研究では糖尿病患者におけるがん死亡リスクは男で2.5倍、女で5.2倍になり、糖尿病ががん死亡の有意な危険因子である報告されており、最近でも糖尿病ががん発症の危険因子であるとの発表もなされている。しかし、耐糖能

異常 (IGT) と悪性新生物発症との関連は明確ではない。そこで、私たちが 1990 年から続けている舟形町での全住民を対象とした検診で得られたコホート (第 1 コホート (1990-1992 年受検者)、第 2 コホート (1995-1997 年受検者)、第 3 コホート (2000 年-2002 年) および第 4 コホート (2005-2007 年受検者)) を対象に悪性新生物と耐糖能との関係を検討した。検診参加者は全員、経口糖負荷試験を受けており、耐糖能が正確に評価されている。研究する内容は具体的には以下である。1) エンドポイントを発症として、悪性新生物の発症調査をする。2) 耐糖能による分類を従来の正常 (NGT)、耐糖能障害 (IGT)、糖尿病 (DM) の 3 つに分けて各病態と悪性新生物との関係について調べる、が要点である。

2. 研究の目的

(1) 私たちは 17 年以上にわたり山形県舟形町で 35 歳以上の全住民を対象 (検診対象者数は約 4500 人) に糖尿病検診を行ってきた。本検診では、参加者全員に経口糖負荷試験を行っており、研究対象としての精度は高い。また追跡期間も長い対象者では 17 年あり、十分な追跡検討が可能である。本研究のポイントとして以下の 2 つがあげられる。1) 悪性新生物による死亡ではなく、発症をエンドポイントとしている点である。2) 耐糖能による分類を NGT, IGT, DM と分けて検討すること。これまでの研究は糖尿病と悪性新生物との関係についてのものが多かったが、近年食後過血糖もまた諸疾患の危険因子として認知すべきだと報告されている。これにより、悪性新生物発症の危険因子としての食後過血糖の意義がより明確になると思われる。

(2) 糖尿病と各種疾患との関係を調べる上では、その耐糖能を経口糖負荷試験にて調べてあることが研究の精度を保つ上で重要な点であるが、実際にはこれまでの研究報告では経口糖負荷試験が試行されていない。私達の研究では参加者全員に経口糖負荷試験を行っており、この点で卓越したものと思われる。我が国におけるこの規模での経口糖負荷試験を用いた研究は前述の久山町でのものしかない。調査のエンドポイントとして死亡ではなく、発症を用いる点でも同様の研究としては非常に独創的なものと思われる。

3. 研究の方法

(1) 山形県舟形町での糖尿病検診の 4 つのコホート (第 1 コホート (1990-1992 年受検者)、第 2 コホート (1995-1997 年受検者)、第 3 コホート (2000 年-2002 年) および第 4 コホート (2005-2007 年受検者)) を対象に悪性新生物発症の有無について調査した。対象者は総勢約 4000 名の対象者となる。アンケート

の郵送による調査を検討したが、回収率が低かった場合、本研究の精度の低下が予想されるため、個別の聞き取り調査を行うこととした。個別の聞き取り調査は大変手間がかかるもので、とても私達だけでは行うことは出来ない。幸い、舟形町の協力が得られたので、この調査が可能となった。舟形町健康福祉課の職員を中心とした中核となる人たちに本研究について説明し、聞き取り調査の実際の遂行の仕方の打ち合わせを行い、各町内の班長さんに班員からの聞き取り調査を依頼することが可能となった。各班は約 10 世帯からなり、約 200 班あるため、約 200 人に依頼することとなった。

はじめに舟形町の職員への説明をこちらで十分に行った後に、各班長さんへの聞き取り調査の方法の説明を当方および舟形町の職員にしてもらい、個別の聞き取り調査を行った。

(2) 山形県がん登録事業は 1974 年から開始されて 30 数年を経過している。1990 年以来高水準の精度を維持しており、医療機関からの届出票による登録率は全県で約 80% である。

このがん登録事業に本学倫理委員会の承認を経て、このがん登録事業にまた登録者照会を行い、舟形町糖尿病検診受検者の悪性新生物発症調査を行った。

(3) 悪性新生物発症が、耐糖能障害の原因になることも推定されるため、耐糖能判定後 6 ヶ月以内の悪性新生物発症者は除外した。

4. 研究成果

(1) 4 つのコホートで追跡しえた検診者総数は 3984 名 (男性 1779, 女性 2205)、検診受診時年齢・男性 55.1 歳 ± 11.7SD, 女性 54.1 歳 ± 12.8。平均観察期間は 164.2 ± 61.7 ヶ月、登録された悪性新生物発症は 414 例であった。

(表 1)

表 1 受診者背景

	正常型	境界型	糖尿病	
			糖尿病型	既知糖尿病
例数	3010	581	169	212
年齢 (歳)	54.7 ± 12.0	60.2 ± 11.1*	60.5 ± 10.5 *	65.7 ± 8.4*
男 / 女	1373/1637 †	235/346	78/91	90/122
BMI	23.4 ± 3.2	24.8 ± 3.4 *	25.6 ± 3.6 *	
空腹時血糖値 (mg/dl)	90.4 ± 8.3	101.1 ± 11.5*	132.2 ± 36.9*	
OGTT2 時間血糖値 (mg/dl)	99.6 ± 21.4	151.5 ± 24.19*	252.5 ± 83.8*	

mean ± SD, † : 他群に比し男女分布に有意な差

がある (χ^2 検定 $p < 0.05$)

*: 正常型に比し平均値に有意な差がある (Scheffe's F 検定、 $p < 0.05$)

(2) 総悪性新生物発症において、耐糖能別累積発症率は NGT に対し、IGT では有意差を認めないものの、DM 群では有意差が認められた ($p = 0.0498$ Logrank) (図 1)。年齢、喫煙、飲酒にて補正を行い、ハザード比を求めると、NGT 群に対し総悪性新生物発症は IGT 群 1.159 ($p = 0.898$)、DM 群 1.056 ($p = 0.839$) と有意差は消失した (表 2)。

図 1 悪性新生物累積発症率

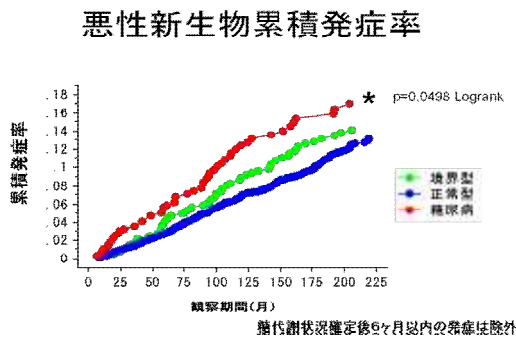


表 2 悪性新生物発症 ハザード比

悪性新生物発症 ハザード比

因子	ハザード比	P値	信頼区間
年齢(/ 歳)	1.049	<0.0001	1.040-1.059
飲酒	0.941	0.270	0.845-1.048
喫煙	1.181	0.086	0.977-1.428
耐糖能(対正常型)			
境界型	1.159	0.898	0.671-1.666
糖尿病	1.056	0.839	0.651-1.460

(3) 男女毎に悪性疾患別の DM 群の年齢補正ハザード比を求めると、男性では前立腺癌の発症が有意に DM 群で低下しており (ハザード比 0.14, $p = 0.029$)、女性で有意差傾向ではあるが、胃癌 (ハザード比 2.72, $p = 0.054$) と大腸癌 (ハザード比 2.91, $p = 0.06$) が DM 群に比較的高頻度に発症が認められた (表 3)。

(4) 地域住民において耐糖能障害は悪性新生物発症の危険因子の可能性が示唆されるが、今後も引き続き同コホートを追跡していく必要性が高いと思われる。

表 3 主な疾患の糖尿病ハザード比 (年齢補正)

主な疾患の糖尿病ハザード比 (年齢補正)

疾患	男性		女性	
	ハザード比	P値	ハザード比	P値
胃癌	1.67	0.21	2.72	0.054
肝癌	2.28	0.22	—	—
白血病	—	—	0.55	0.51
腎癌	—	—	6.50	0.36
前立腺癌	0.14	0.029	—	—
大腸癌	0.71	0.50	2.91	0.06
胆管癌	1.66	0.69	<0.01	0.11
乳癌	—	—	1.41	0.61
肺癌	1.47	0.43	0.48	0.37

—は算定不可を表す

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

Daimon M, Oizumi T, 他 14 名 Association of the clusterin gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 査読有り 2010 Epub ahead of print Sep 16.

Nakagami T, Tajima N, Oizumi T, 他 6 名 Hemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice 査読有り 2010 (87) 126-13

Daimon M, Oizumi T, 他 10 名 Association of the Ser326Cys polymorphism in the OGG1 gene with type 2 DM. Biochemical and Biophysical Research Communications 査読有り 2009 (369) 26-29

Oizumi T, 他 9 名 Impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample--the Funagata study. Metabolism: clinical and experimental 査読有り 2008(57) 333-338

[学会発表] (計 4 件)

大泉俊英 他 9 名 糖尿病検診者における耐糖能と脂肪酸分画測定値の関係と諸相 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 2010 年 5 月 28 日 岡山市

尾上沙璃、大泉俊英他 9 名 当院糖尿病外来における治療実態と血糖コントロールについて 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会 2009 年 5 月 21 日 大阪市

大泉俊英他 9 名 山形県舟形町における糖尿病有病率および耐糖能とヘモグロビン A1c の診断能の関係と諸相 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会 2008 年 5 月 23 日 東京都

大泉俊英 他 9 名 地域住民糖尿病
検診における血清 型コラーゲン架橋
Nテロペプチド測定値とその諸相(山形
県舟形町糖尿病検診より) 第 81 回日本
内分泌学会学術総会 2008 年 5 月 17 日青
森市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大泉 俊英 (OIZUMI TOSHIHIDE)

山形大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 0 0 3 4 4 7 9 7