

機関番号：82602

研究種目：基盤(C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590640

研究課題名(和文)

能動及び受動喫煙と糖代謝能の指標に関する研究

研究課題名(英文)

Positive smoking, passive smoking, and measures in glucose metabolism

研究代表者

大庭 志野 (OBA SHINO)

国立保健医療科学院・研究情報センター・室長

研究者番号：70397321

研究成果の概要(和文)：

喫煙が糖尿病のリスクを増加することは、近年多くの疫学的な研究により明らかになっている。また、受動喫煙と糖尿病のリスクとの関連についても報告はあるが、こちらは未だ充分とはいえない。このようにたばこ煙への能動的あるいは受動的な曝露について一定の関係が示唆されているが、糖尿病発症にいたるまでのメカニズムは十分に明らかになっていない。本研究においては、能動および受動喫煙が糖代謝能の指標とどのように関連するかを明らかにすることを目的とした。男性においては喫煙習慣やその頻度が糖代謝能の指標と関連することが示唆された。女性においては非喫煙者であっても喫煙する配偶者があることがたばこ煙への曝露が高まることが示唆された。女性においては喫煙習慣や受動喫煙の状況糖代謝能の指標と関連することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：

Previous epidemiological studies implied that smoking is associated with future risk of diabetes. Several but limited number of studies also reported that passive smoking increases the risk of diabetes. Although the association between smoking / exposure to cigarette and risk of diabetes is implied, the mechanism has not been fully studied in the previous studies. The current study is aiming to assess the association between positive / passive smoking and measures in glucose metabolism. Among men, the smoking status and frequency of smoking appears to be associated with several measures of glucose metabolism. Non-smoking women had higher risk of exposure to cigarette smoke from their husbands. It was implied that the exposure as well as positive smoking was associated with several measures in glucose metabolism among women.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	700,000	0	700,000
総計	3,600,000	870,000	4,470,000

研究分野：疫学

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

1. 研究開始当初の背景

(1) 喫煙習慣が糖尿病発症のリスクを増大す

る要因である可能性について、これまで多くの研究が成されてきた。多くの前向きコホート研究により、喫煙習慣が糖尿病の発症と関

連することが示唆されている。本邦における研究の多くは、男性を対象としている(Kawakami N, et al. Am J Epidemiol 1997;145:103-9. Uchimori S, et al. Diabet Med 1999;16:951-955. Nakanishi N, et al. 2000;133:183-191. Sawada S S, et al. Diabetes Care 2003;26:2918-2922)。女性においても2研究が行われているが(Sugimori H, et al. J Med Syst 1998;22:323-331. Waki K, et al. Diabet Med 2005;22:323-331)未だ充分とはいえない。

(2) 近年能動喫煙のみならず、受動喫煙と糖尿病のリスクについてもその関係が着目されており、米国の黒人および白人の青少年の追跡研究では、受動喫煙と耐糖能異常発現との間に関連があると報告されているが(Houston TK, et al. BMJ 2006;332:1064-7)、更なる検討が必要であろう。

(3) 能動喫煙あるいは受動喫煙と糖尿病発症のリスクを論じるには、そのメカニズムについて検討する必要がある。これまでに、比較的少数を対象とした臨床試験等が行われ、喫煙によりインスリン抵抗が増加することが報告されている(Targher G, et al. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3619-24)。喫煙とインスリン抵抗の関係については、喫煙が直接影響を及ぼすという報告の他に、喫煙により体脂肪の分布が皮下脂肪型から腹腔内脂肪型への転換されることにより起るといふ報告がある(Facchini FS, et al. Lancet 1992;339:1128-30, Manson JE, et al. Am J Med 2000;109:538-42)。今後更に喫煙習慣とインスリン抵抗との関連を詳細に調べる必要がある。また、日本人においては、白人と比較してβ細胞機能が弱い傾向にあるという報告もあり、(Nakanishi S, et al. Biomed Pharmacother 2004;58:571-577)、たばこ煙の曝露とβ細胞機能との関連についても検討が必要であろう。

2. 研究の目的

(1) 一般住民の成人男女を対象として、喫煙習慣及び受動喫煙の状況を調べ、それらが糖尿病型とどのように関連するかを検討する。

(2) 更に喫煙習慣や受動喫煙の状況と、インスリン抵抗、インスリン分泌能、その他の糖代謝能の指標とどのように関連するかを検討し、明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 調査対象者は岐阜市の住民基本台帳より40歳から78歳までの男女を無作為に抽出

する。対象となった人には実施施設への来院を依頼し、詳細な背景情報の調査及び身体測定、糖尿病の精密検査を行う。

(2) この検査では糖尿病型を正確に把握するため、空腹時血糖値の測定及び糖負荷試験を行う。糖尿病型の分類は、正常型、糖尿病型、境界型(Impaired Glucose Tolerance)とに分類する(Alberti KG, et al. Diabet Med. 1998;15:539-553)(表1)。空腹時血糖のみより定義される境界型(impaired fasting glucose)については、本研究では対象者が少数のため、検討を行わない。更に、0分時及び30分時のインスリン値を測定し、HOMAインデックスを用いてインスリン抵抗性及びインスリン分泌能を推定する(Matthews DR, et al. Diabetologia. 1985;28:412-9. Jensen CC, et al. Diabetes. 2002;51:2170-8)(図1)。

表1 本研究における糖尿病型の定義

		75g OGTTにおける 静脈血漿中血糖濃度*
正常型	空腹時	<110 mg/dlおよび
	2時間値	<140 mg/dl
糖尿病型	空腹時	≥126 mg/dlまたは
	2時間値	≥200 mg/dlまたは
	これまでに糖尿病と診断された	
境界型(IGT)	2時間値	≥140 mg/d~<200 mg/dl
境界型(IFG)	空腹時	≥110mg/dl~<126mg/dl (IFGのみの対象者は男性5名女性9名のため、検討しない)

図1 インスリン抵抗及びβ細胞機能の指標

$$HOMA-IR = \frac{FI(\mu/ml) \times FPG(mg/dl)}{405}$$

$$HOMA \beta = \frac{FI(\mu/ml) \times 360}{FPG(mg/dl) - 63}$$

$$II = \frac{insulin_{30min}(\mu/ml) - FI(\mu/ml)}{plasma_{glucose}_{30min}(mg/dl) - FPG(mg/dl)}$$

(Matthews DR, et al. Diabetologia. 1985;28:412-9. 及び Jensen CC, et al. Diabetes. 2002;51:2170-8 より)

(3) 対象者の身体測定の結果からBMIを求め、肥満の状態を確認する。また質問票による生活習慣や背景の調査を行う。喫煙習慣については、現在の喫煙、過去の喫煙、更にこれま

での喫煙数を調べ、また受動喫煙の状態については、配偶者の喫煙状況を調べる。また、「この一週間に、あなた以外の誰かがたばこを吸っている車に同乗したことが何日間ありましたか（あなたが運転していた場合も含みます）。」及び、「この一週間に、建物や部屋の中で、あなた以外の誰かがたばこを吸っている所に一緒にいたことが何日間ありましたか。」という質問により、室内及び車内での受動喫煙の週当たりの日数の推定を行う。また、「主に誰がたばこを吸っていたか一つ選んで下さい。」とい質問により、配偶者、配偶者以外の家族、家族以外の知人・友人、他人より選んでもらう。

(4) その他の背景要因として、食習慣やアルコール摂取については信頼性及び妥当性の確認された食物頻度調査票を用いて調べる (Shimizu H, et al. Jpn J Clin Oncol. 1999;29:38-44)。普段の運動量についても同様に信頼性及び妥当性の確認された質問票を用いて調べ、Metabolic equivalents /hour/week に換算する (Suzuki, et al. J Epidemiol 1998;8:152-159, Supplemental material published in J Epidemiol 2002;12:54)。本人の既往歴、糖尿病の家族歴、婚姻の状況、教育歴等についても調べる。

(5) これらの収集されたデータを用いて、喫煙との関連を男女別に検討する。解析には多変量解析の手法を用い、交絡因子となり得る要因の調整を行う。

4. 研究成果

(1) 男女約 1000 人を本研究の解析の対象とした。男性において、喫煙者は年齢が若く、運動量が高い傾向が示唆された。過去喫煙者では現在仕事を持っている人の割合が低い傾向がみられた。非喫煙者においては一日当たりのアルコール摂取量が低い傾向がみられた。女性においては高い割合で、非喫煙者がみられた。そのうち、3 割近くが、喫煙する配偶者を持っていた。その他の背景は男性と類似した傾向がみられた。

(2) 喫煙する配偶者を持つ非喫煙女性のうち、約 6 割が、ほぼ毎日受動喫煙に曝露があると報告した (図 2)。一方、配偶者が喫煙しない非喫煙女性は約 6 割近くが、受動喫煙による曝露は 1 週間中 1 日も無いと報告した (図 3)。

図 2 喫煙する配偶者を持つ非喫煙女性の受動喫煙への曝露の状況

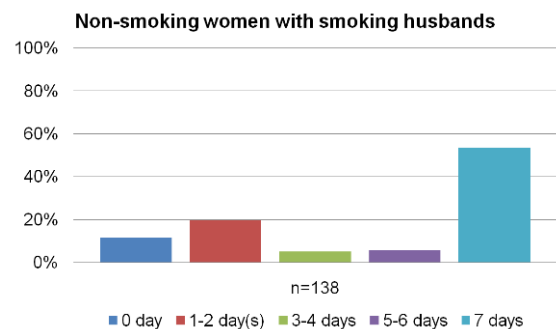
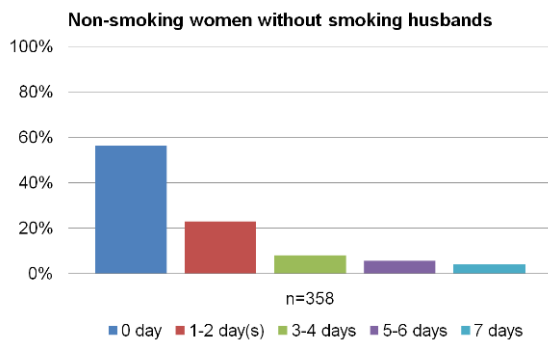
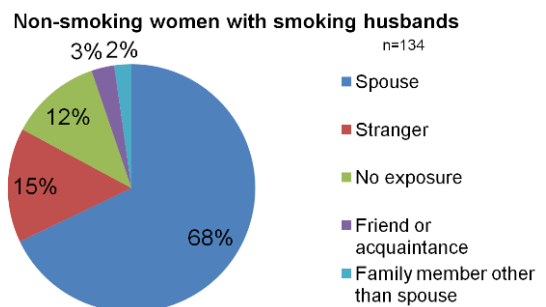


図 3 喫煙する配偶者を持たない非喫煙女性の受動喫煙への曝露の状況



(3) 喫煙する配偶者を持つ非喫煙女性に、主に誰が吸うたばこの煙を浴びていたかを尋ねた。7 割近くの女性が配偶者のたばこへの曝露を報告した (図 4)。

図 4 主に誰がたばこを吸っていたかという問いに対する、喫煙する配偶者を持つ非喫煙女性の回答



これらの結果より、本研究においては喫煙する配偶者を持つ非喫煙女性を受動喫煙有り群と定義した。

(4) 男性においては、過去喫煙者及び現喫煙者において、非喫煙者と比較して糖代謝能の指標との関連が示唆されたが、これは統計学上有意な関連では無かった。男性喫煙者の喫煙量を分類して更なる解析を行うと、喫煙量の増加とともに糖代謝能の指標との関連が一部示唆された。女性においては、現在喫煙する女性および受動喫煙のある女性において、糖代謝能の指標との関連が一部示唆された。

(5) 更に糖尿病の指標それ自体の検討を行うために、空腹時血糖値及びHbA1c値が、糖負荷後の血糖値とどのように関連するかについて解析を行った。この解析においては、測定値のある男女を合わせて解析の対象とした。

(6) 空腹時血糖値及びHbA1c値による糖負荷後2時間の糖尿病型の推定の状況について、receiver operating characteristic 曲線を用いて検討を行った。この解析では、HbA1cの曲線下面積と、空腹時血糖値はどちらも類似して比較的高い値であり、比較的高い精度で糖負荷後2時間値による糖尿病型を推定できることが示唆された。次に同じ解析を年齢層別に行い、比較若い対象者に限定すると、HbA1cの曲線下面積は空腹時血糖値の曲線下面積よりも高い値となり、その妥当性が高まることが示唆された。一方高年齢の対象者においては、HbA1cの曲線下面積と空腹時血糖値の曲線下面積はどちらも類似した値であった。更にBMIを用いて肥満度による層別の解析を行った。BMIが低い対象者及びBMIが高い対象者、いずれの群においてもHbA1cの曲線下面積及び空腹時血糖値の曲線下面積は類似した値であった。

(7) 次に同様の解析方法を用いて空腹時血糖値及びHbA1c値によるImpaired glucose tolerance(糖負荷後2時間後の血糖値140mg/dl)の推定を行った。この解析は糖尿病型に分類される人を除外した男女を対象とした。HbA1cの曲線下面積、空腹時血糖値の曲線下面積のどちらも糖尿病型を推定するための曲線下面積より低い値となった。層別解析においては、糖尿病型の推定のための解析と同様に若年の対象者と高齢の対象者及び、BMIが低い対象者と高い対象者それぞれについて曲線下面積を求めた。いずれの解析においても全対象者における解析と値は大きく変わらなかった。これらのことより、HbA1c値及びFPG値はいずれもImpaired

Glucose Toleranceの推定の精度は糖尿病型の推定と精度よりも低下し、また推定の際には特定の年齢層や肥満度別の層において推定の精度の高まりはみられないことが示唆された。

(8) これまでの糖尿病型及びImpaired Glucose Toleranceの有無の推定の解析について更に調べるために、それぞれの感度、特異度を求めた。その際receiver operating characteristic 曲線から求めたそれぞれの最適なカットオフ値を利用した。若年の対象者においては、高い感度および特異度が得られた。このことより、receiver operating characteristic 曲線を用いた解析と同様に、高齢の対象者においては、糖負荷後血糖値から求める糖尿病を高い精度で推定できることが示唆された。

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2件)

①Oba S, Nagata C, Nakamura K, Takatsuka N, Shimizu H. Self-reported diabetes mellitus and risk of mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer in Takayama: a population-based prospective cohort study in Japan. *J Epidemiol* 2008;18:197-203 査読有

②Oba S, Nagata C, Nakamura K, Fujii K, Kawachi T, Takatsuka N, Shimizu H. Dietary glycemic index, glycemic load, and intake of carbohydrate and rice in relation to risk of mortality from stroke and its subtypes in Japanese men and women. *Metabolism* 2010;59:1574-1582 査読有

[学会発表](計1件)

Oba S, Suzuki E, Yamamoto M, Horikawa Y, Nagata C, Takeda J. "Did you know that passive smoking increases the risk of diabetes?" American Diabetes Association. 69th Scientific sessions. (2009年6月10日-2009年6月14日). New Orleans, USA

[その他]

報道発表 日経メディカル オンライン学会発表ダイジェスト:第69回米国糖尿病学会 「喫煙しない女性であっても夫が喫煙者であれば耐糖能異常を来しやすい」

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大庭 志野 (OBA SHINO)

国立保健医療科学院・研究情報センター・
主任研究官
研究者番号：70397321

(2)研究分担者

永田 知里 (NAGATA CHISATO)
岐阜大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：30283295

山本 眞由美 (YAMAMOTO MAYUMI)
岐阜大学・保健管理センター・教授
研究者番号：40313879

鈴木 英司 (SUZUKI EIJI)
岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：30196795

(3)連携研究者

無し