

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 3月 31日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590592

研究課題名（和文） 悪性新生物と動脈硬化性疾患の発症リスクにおける耐糖能異常の関与の疫学検討

研究課題名（英文） Significance of impaired glucose tolerance as the risk factor of malignant neoplasms and cardiovascular disease: A cohort study

研究代表者

斎藤 重幸 (SAITOH SHIGEYUKI)

札幌医科大学・保健医療学部・教授

研究者番号：60253994

研究成果の概要（和文）：地域住民を対象とした前向きコホート研究より、耐糖能異常(IGT)の悪性新生物(NEO)と心血管疾患(CVD)の共通の危険因子としての意義を検討した。1986・7年に地域住民、1989人を平均23.5年間の追跡し、この間のNEO、CVDの発症・死亡を登録した。IGTでは非IGTに比しNEO、CVDの死亡リスクをそれぞれ2.16倍、2.05倍増加させた。DMはNEO、CVDの共通の危険因子であり、IGTの管理予防はNEOとCVDの両者の予防に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：By means of a cohort study, we evaluated the association between impaired glucose tolerance (IGT) and the occurrence of malignant neoplasms (NEO) and cardiovascular diseases(CVD). In 1986・1987, inhabitants of 1,989 people were randomly selected and followed for 23.5 years, and the onset and death of both NEO and CVD were registered over this period. As a result, we observed the risk of the NEO and CVD become 2.16 and 2.05, respectively, in comparison with non-IGT in IGT. IGT was a common risk factor of both NEO and CVD, and the possibility that the management of IGT contributed to the prevention of NEO and CVD in the same way.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：耐糖能異常

1. 研究開始当初の背景
わが国の死因の3分の2は種々悪性新生物と心

筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患で占められており、日本人の生命予後を延伸するために

はこれらの疾患の予防は最優先課題の一つと考えられる。また、わが国の進行する高齢社会では生命予後ばかりでなく、生活の質

(QOL) や日常生活活動 (ADL) レベルの維持も喫緊の課題であり、QOLやADLの低下の防止法や悪性新生物や心血管疾患の予防法の開発は極めて重要である。わが国の現状をみると平成18年にはがん対策基本法が成立し、また平成20年度からは心血管疾患、生活習慣病対策の一つとして特定健診・特定保健指導が開始となり、悪性新生物や、血管疾患への対策が施策として実施されているところである。しかし、これらの対策は悪性新生物と心血管疾患はそれぞれ独立して行われているのが現状であり、両者に個々に独立して効果的な予防対策を行うためには大きな費用とマンパワーを必要とすると考えられる。

心血管疾患の発生には高血圧や糖尿病、脂質異常症などの危険因子が知られており、またそれらの危険因子の上流には食生活や運動習慣などの生活習慣が大きく影響していることは広く知られている。またこれらの生活習慣・環境因子は、内臓脂肪蓄積型肥満、インスリン抵抗性、酸化ストレスなどの病態を形成することが明らかになされつつあり、その細胞生物学的、分子生物学的理解も進んでいる。一方、近年、悪性新生物の背景に生活習慣が関与することが明らかにされ、肥満や耐糖能異常、酸化ストレスと種々の悪性新生物の発症・進行との関連が報告されはじめている。これは、わが国での食習慣、運動習慣などの欧米化が各悪性新生物の属息状況に変化を与えていることは既に知られた事実であり、少数ではあるが、介入研究により、減量や食事摂取の改善、抗酸化食品服用など生活習慣の改善によって一部の悪性新生物が予防可能であるとする報告がみられるようになっている。喫煙が循環器疾患と悪性新生物に共

通する危険因子であることは周知であるが肥満、インスリン抵抗性、耐糖能異常、酸化ストレスなども両者に共通するリスクと考えられる。しかしながら、これらの悪性新生物と生活習慣病の関連に関する知見の多くは欧米の成績により得られたものであり、日本人での検討は少ないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では日本人一般住民における、悪性新生物、動脈硬化性疾患への耐糖能異常とこれに関連する、肥満、インスリン抵抗性、酸化ストレスなどのリスクの特性を明らかにし、悪性新生物と動脈硬化性心血管疾患のリスクの異同を整理することで共通の予防戦略を構築することを目的とする。本研究の成果は、日本人一般住民における心血管疾患、悪性新生物の予防法の構築に資することとなり、本邦における健康寿命、生命予後延伸を図り、医療経済面でも予防対策上のマンパワーの面でも大きなメリットがあると考えられる。

3. 研究の方法

本研究では北海道端野・壮瞥町において1977年から開始されている前向きコホート研究（端野・壮瞥町研究）の住民健診・疾患登録を継続しデータベースの構築から2つの解析を行った。

(1) 耐糖能異常の悪性新生物と心血管疾患危険因子について

1986年と1987年に40歳から64歳までの住民が無作為抽出した1989人（男908人、女1081人；平均年齢 60.3 ± 12.3 歳）について、身長、体重、血圧、喫煙習慣や飲酒習慣を調査し、早朝空腹時に血液生化学諸量を評価した。また、ブドウ糖負荷試験では負荷前、負荷後60分、負荷後120分の血糖を測定した。これにより日本糖尿病学会基準により、正常型、境界型（耐糖能異常）、糖尿病型に分類した。さらに対象者の生死と死因が2007年12月末

まで追跡調査された。Cox比例ハザードモデルを用いて悪性新生物と心血管疾患死亡について耐糖能異常の有無による年齢を調整したハザード比 (HR) とその95%信頼区間を計算した。トレンド検定にはそれぞれのクオータイルの中央値を用いた。

(2) 耐糖能異常と喫煙の合併による悪性新生物と心血管疾患リスクの上昇について

対象は1994年の端野・壮瞥町健診受診者1908名(男性794名(平均年齢60.3±12.4歳)、女性1114名(平均年齢59.3±12.0歳))である。1994年度の健診データより糖尿病の有無(空腹時血糖値(FPG) ≥ 126mg/dlまたは糖尿病治療中の者)を判定し、また喫煙状況に関しては問診により確認した。対象を糖尿病も喫煙歴もない正常群、喫煙単独群、糖尿病単独群、糖尿病+喫煙群の4群に分けた。エンドポイントは全がん死亡とし、2007年12月までの最大14年間の追跡を行った。死亡情報に関しては地元の保健師による確認が行われ、死因に関しては死亡診断書による確認および主治医への確認が行われている。Kaplan-Meier法による累積生存曲線を描いて各群の全がん死亡に対する累積生存率を比較し、Cox比例ハザードモデルを用いて種々の交絡要因で調整した各群の全がん死亡に対するハザード比を算出した。

両解析ともに、全員から追跡調査のインフォームド・コンセントが得られた。悪性新生物や心血管疾患に関する既往歴が調査された。インフォームド・コンセントが得られた者について、病院での病歴調査を行い、悪性新生物の初回診断日、が部位や組織型などを確認した。統計処理にはSPSSを使用し、有意水準は5%とした。

4. 研究成果

(1) 耐糖能異常の悪性新生物と心血管疾患危険因子について

調査対象者の観察期間の中央値は23.5年であり、612人が追跡期間中に死亡していたが、そのうち225人が悪性新生物死亡、197名心血管疾患死亡であった。以下は観察期間が5年未満であった者を除いて解析した。悪性新生物死亡では初年度調査時の総タンパク、アルブミン、総コレステロール、トリグリセライドレベルと悪性新生物死亡の年齢調整ハザード比、およびその95%信頼区間はいずれも有意ではなかった。同様に尿酸、収縮期血圧値、拡張期血圧値・BMIのレベルと悪性新生物の年齢調整ハザード比もいずれも有意ではなかった。一方、心血管疾患では同様の年齢調整のモデルで、収縮期血圧値、拡張期血圧値は有意な変数として採択された。正常耐糖能に比して耐糖能異常+糖尿病で悪性新生物死亡の年齢調整ハザード比は2.16(95%信頼区間CI: 1.16~3.88)、心血管疾患死亡では2.05(95%CI: 1.08~4.11)であった。60分、120分の負荷後血糖レベルの4分位では血糖レベル上昇とともに、悪性新生物、心血管疾患死亡のリスクが上昇した。

(2) 耐糖能異常と喫煙の合併による悪性新生物と心血管疾患リスクの上昇について

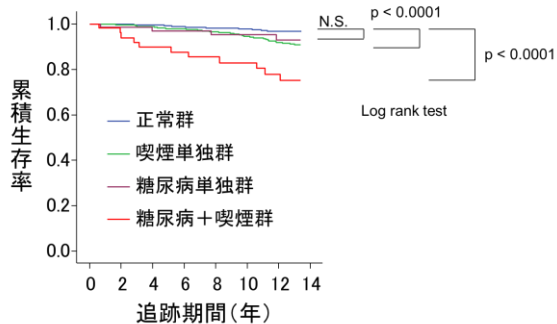
対象者の糖尿病と喫煙の各群の初年度対象背景を表1に示す。

糖尿病と喫煙の各群における悪性新生物死亡率は、正常群で1000人年当たり2.5であるのに対して、喫煙単独群では6.8、糖尿病単独群では5.6であり、糖尿病+喫煙群では21.5とさらに高い結果であった。Kaplan-Meier法による累積発症曲線(図)を描くと、正常群と比較して喫煙単独群、糖尿病+喫煙単独群において有意に累積生存率は低値を示し、糖尿病+喫煙群が最も低い生存率を示した。Cox比例ハザードモデルにおいては、年齢、性別、BMI、飲酒、総コレステロール値で調整後の全悪性新生物死亡

	正常群 (n = 1125)	喫煙単独群 (n = 661)	糖尿病単独群 (n = 68)	糖尿病+喫煙群 (n = 52)
Age (year)	59.6 ± 11.6	58.8 ± 13.2*	66.1 ± 8.9 *	65.3 ± 10.8*
Men (%)	16.4	82.3 [#]	22.1	96.2 [#]
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 3.0	23.2 ± 3.2	24.6 ± 3.5 *	23.6 ± 3.4
SBP (mmHg)	136.8 ± 21.3	132.5 ± 19.0 *	144.5 ± 20.3 *	137.5 ± 18.3
DBP (mmHg)	78.8 ± 10.4	77.7 ± 9.5	77.2 ± 7.6	79.4 ± 9.4
T.chol (mg/dl)	196.7 ± 32.1	184.9 ± 33.1 *	200.2 ± 32.8	187.0 ± 35.5
TG (mg/dl)	118.6 ± 68.7	143.9 ± 112.6 *	162.7 ± 160.9 *	162.2 ± 135.1 *
HDL-C (mg/dl)	57.4 ± 13.4	52.9 ± 13.5 *	53.1 ± 14.2 *	54.0 ± 16.4
FPG (mg/dl)	93.7 ± 9.2	94.3 ± 11.0	151.3 ± 54.5 *	145.1 ± 50.3 *
糖尿病治療 (%)	0	0	50.0	69.2

表1 糖尿病と喫煙の各群の初年度対象背景

Kaplan-Meier法による糖尿病と喫煙の各群の全悪性新生物死亡に対する累積生存曲線



に対するハザード比は、正常群を1とすると、喫煙単独群で 2.43 (95%CI: 1.35~4.37)、糖尿病単独群で 1.65 (95%CI: 0.58~4.68)、糖尿病+喫煙群で 6.04 (95%CI: 2.69~13.54) であった。同様に検討を心血管疾患死亡について行くと正常群を1とすると、喫煙単独群で 1.86 (95%CI: 0.82~4.00)、糖尿病単独群で 2.04 (95%CI: 0.98~6.86)、糖尿病+喫煙群で 4.04 (95%CI: 2.69~13.54) であった。初年度の時点での担癌状態の可能性を除外するために3年以内の死亡者を除外した検討においても同様の結果が得られた。以上より、耐糖能異常では心血管疾患と同時に悪性新生物の死亡リスクの上昇があることが確認された。耐糖能異常と悪性新生物の関連性についての生物学的機序としていくつかの可能性が指摘されている、耐糖能低下ではインスリン抵抗性の増大からインスリンあるいはインスリン様成長因子 (IGFs) レベルが上昇していると考えられ、それらの物質が

悪性新生物の増殖リスクを高めている可能性がある。また耐糖能低下状態によって生じる免疫学的、代謝的、あるいは、ホルモン環境の変化が、悪性新生物のリスクを高めている可能性がある。さらに単核細胞中の8-ヒドロキシデオキシグアノシン濃度の測定から、耐糖能異常者は非耐糖能異常者と比べて酸化的ストレスを強く受けやすことが示されている。またこれらの悪性新生物と耐糖能異常の関連を示す可能性は、耐糖能異常者での動脈硬化進展を介する心血管疾患のリスクにも通じるものである。どのような条件でガン化がおり、動脈硬化が進展するかについてはヒトでの検討が乏しく今後の検討が待たれるところである。

悪性新生物が耐糖能障害を起こす可能性も指摘される。膵がん、肝細胞ガンなどでは臓器の悪性新生物が原因となって耐糖能異常を誘発することは知られている。しかしながら、今回の検討では観察期間5年未満の悪性新生物死亡を除いた解析結果から、悪性新生物が原因となり耐糖能障害が発症した症例は極めて少ないと結論する。耐糖能異常と悪性新生物・心血管疾患リスクとの関連性が喫煙習慣や飲酒習慣などによって交絡を受けた結果である可能性も示唆される。今回の解析には運動習慣や食生活習慣の項目が含まれておらず、今後これらを含めた解析が必要である。

また、喫煙単独でも悪性新生物死亡リスクとなったが、糖尿病者の喫煙は喫煙単独よりもさらに悪性新生物死亡リスクを高めるという結果であった。糖尿病においては大血管障害の予防のみならず、悪性新生物死亡予防の観点からも禁煙指導が重要である可能性が示唆された。

今後、耐糖能異常、糖尿病者の管理では、大血管障害のみならず、悪性新生物も考慮した管理が必要とされる。

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)

- ① Misumata K, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Ohnishi H, Akasaka H, Miura T. Effects of hypertension on longitudinal trends in blood pressure and plasma metabolic profile: Mixed-effects model analysis. Hypertens. 査読あり 60、2012、1124-1130
- ② Miyazaki Y, Furugen M, Akasaka H, Saitoh S, Mitsumata K, Miura T. Atherogenic lipid profiles relates to postprandial hyperglycemia and hyperinsulinemia due to whole body insulin resistance in prediabetic subjects. J Diabetes Mellitus. 査読あり、3、2012、272-278
- ③ Furugen M, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Furukawa T, Miyazaki Y, Shimamoto K, Miura T. Matsuda-DeFronzo insulin sensitivity index is a better predictor than HOMA-IR of hypertension in Japanese: the Tanno-Sobetsu study. J Hum Hypertens. 査読あり、26、2012、325-333
- ④ Oguro R, Kamide K, Katsuya T, Akasaka H, Congrains A, Arai Y, Hirose N, Saitoh S, Ohishi M, Miura T, Rakugi H. A single nucleotide polymorphism of the adenosine deaminase, RNA-specific gene is associated with the serum triglyceride level, abdominal circumference, and serum adiponectin concentration. Exp Gerontol. 査読あり、2012、47、183-187

[学会発表] (計 2 件)

- ① 大西浩文、斎藤重幸、地域一般住民における ALT、 γ -GPT の組み合わせによる新規糖尿病の発症予測に関する検討. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 19-21 日、札幌
- ② 糖尿病が心血管病死亡に与える影響. 平川洋一郎、土井康文、清原裕、斎藤重幸、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 19-21 日、札幌

[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

斎藤 重幸 (SAITOH SHIGEYUKI)
札幌医科大学・保健医療学部・教授
研究者番号：60253994

(2) 研究分担者

大西 浩文 (OHNISHI HIROHUMI)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号：20359996

島本 和明 (SHIMAMOTO KAZUAKI)
札幌医科大学・学長
研究者番号：40136940

(3) 連携研究者