

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 8 日現在

機関番号：32643

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06913

研究課題名(和文)大規模疫学研究による飲酒がインスリン作用に及ぼす影響の解明

研究課題名(英文) Association between alcohol consumption and incidence of impaired insulin secretion and insulin resistance in Japanese

研究代表者

辰巳 友佳子 (Tatsumi, Yukako)

帝京大学・医学部・助教

研究者番号：00757685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：長野県佐久総合病院人間ドック科の2008-2013年度の受診結果を用いて縦断解析を行った。対象者は2008-09年度に受診した糖尿病、インスリン分泌障害、インスリン抵抗性を持たない30-74歳の2100名で、純アルコール摂取量より非飲酒者、少量飲酒者、適量飲酒者、過剰飲酒者の4群(厚生労働省の推奨量に基づく)に分類した。2014年4月までのインスリン分泌障害とインスリン抵抗性の発症リスクを評価したところ、インスリン分泌障害、抵抗性ともに飲酒量が多いほどリスクは有意に上昇し、非飲酒者と比較した過剰飲酒者のリスクはどちらも約1.6倍であった。

研究成果の概要(英文)： This 5-year cohort study included 2100 Japanese aged 30-74 years without type 2 diabetes, impaired insulin secretion or insulin resistance who underwent a medical check-up between April 2008 and March 2009 at Saku central hospital. Alcohol consumption was categorized based on the recommended values by Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan as follows: non-drinker, light drinker, moderate drinker and heavy drinker. The risk of light, moderate and heavy drinker for incidence of impaired insulin secretion and insulin resistance before the end of March 2014 were estimated. As a result, alcohol consumption was positively associated with incidence of both impaired insulin secretion and insulin resistance with significant dose-response. The heavy drinkers had approximately 1.6-fold higher risks for both incidence of impaired insulin secretion compared with non-drinkers.

研究分野：疫学・公衆衛生学

キーワード：飲酒 インスリン分泌障害 インスリン抵抗性 縦断研究

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は血糖降下ホルモン“インスリン”の分泌量低下(インスリン分泌不全)と抹消組織での感受性低下(インスリン抵抗性)を機序に発症する。白色人種や黒色人種と比べると、アジア人種はインスリン分泌量が少ない。¹⁾ 我々は、アジア人は肥満が少ないにもかかわらず糖尿病有病率が欧米に匹敵することに注目し検証を重ねた結果、糖尿病発症者の約2/3が非肥満者であり、非肥満者はインスリン分泌不全、肥満者はインスリン抵抗性を介して糖尿病を発症することを報告した。²⁾ 増加の一途をたどる日本の糖尿病患者数を減少させるために、インスリン分泌量に着目したエビデンスの構築とインスリン分泌量が少ない者に対する糖尿病発症予防対策の確立が不可欠である。

近年、過剰飲酒が糖尿病発症リスクを上昇させると結論付けられたが、³⁾ インスリン分泌障害、インスリン抵抗性それぞれとの関連は明らかになっていない。インスリンは膵臓から血液中に分泌され、肝臓/筋肉/脂肪などで糖を取り込む働きをする。過剰飲酒は膵炎を引き起こすことから、膵臓を障害し、インスリン分泌量を低下させる可能性がある。

これまで飲酒量とインスリン分泌障害、インスリン抵抗性との関連を縦断的に検討した研究はほとんどないため、本研究では飲酒量によるインスリン分泌障害およびインスリン抵抗性の発症リスクを縦断的に検討した。

2. 研究の目的

飲酒量によって将来のインスリン分泌障害とインスリン抵抗性の発症に違いがあるかどうかを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象者

2008年度(ベースライン)にJA長野厚生連佐久総合病院の1泊2日人間ドックを受診した4587名から、糖尿病の者689名(空腹時血糖値126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間後血糖値200mg/dl以上、糖尿病既往歴ありのいずれかに該当する者)、インスリン分泌障害を有する1291名(インスリン分泌指数0.4以下)、インスリン抵抗性を有する185名(homeostasis model

assessment-insulin resistance [HOMA-IR]2.5以上)、循環器疾患既往者103名を除いた2319名のうち、2009-2013年度に一度は同人間ドックを受診した2100名を対象とした。

(2) 人間ドックにおける問診・測定・検査

飲酒量および生活習慣評価

飲酒量は問診票より聴取した飲酒の頻度と1回量より、週当たりの純アルコール摂取量を算出した。厚生労働省が推奨する適量飲酒の上限量(男性140g/週、女性70g/週)およびその2倍量と、先行研究の定義を参考に、対象者を以下4群に分類した。非飲酒者(0g/週)、少量飲酒者(男性:1-139g/週、女性:1-69g/週)、適量飲酒者(男性:140-274g/週、女性:70-139g/週)、過剰飲酒者(男性:275g以上/週、女性:140g以上/週)。

その他の生活習慣も問診票より聴取し、運動習慣は頻度と1回時間より週当たりの運動時間を算出し、0分/週、1-59分/週、60分/週に分類し、喫煙習慣は非喫煙、禁煙、喫煙に分類した。

75g経口ブドウ糖負荷試験・血液検査

本人間ドックでは、1日目の夜から絶食後、2日目の早朝に75g経口ブドウ糖負荷試験を実施した。採血は空腹時、ブドウ糖摂取30分後、60分後、120分後に行い、血糖値は4回とも測定、インスリン値は空腹時と30分後に測定した。これらの測定結果からインスリン分泌能の指標としてインスリン分泌指数、インスリン抵抗性の指標としてhomeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)を算出し、インスリン分泌障害をインスリン分泌指数0.4以下、インスリン抵抗性をHOMA-IR2.5以上とした。算出式は以下。^{4, 5)}

式)インスリン分泌指数=(30分後インスリン値/空腹時インスリン値)/(30分後血糖値/空腹時血糖値)

式)HOMA-IR=空腹時血糖値×空腹時インスリン値/405

空腹時の血液検査結果より、HDLコレステロール40mg/dl未満、LDLコレステロール140mg/dl以上、中性脂肪150mg/dl以上のいずれかに当てはまる場合を脂質異常症と定義した。

身体測定

身長体重は空腹時に病院着を着用して測

定した。Body mass index (BMI) は式) 体重 (kg) ÷ 身長(m)² より算出した。

(3) 追跡

対象者 2100 名の 2009 年 4 月から 2014 年 3 月までの人間ドック受診結果からインスリン分泌障害発症およびインスリン抵抗性発症を追跡した。この間の人間ドック受診回数は、5 回受診が 52.0%、4 回受診が 21.8%、3 回受診が 7.1%、2 回受診が 8.6%、1 回受診が 10.6%であった。

(4) データ解析

飲酒量 4 群の基本属性を正規分布の連続変数については一元配置分散分析、非正規分布の連続変数については Kruskal-Wallis 検定、カテゴリー変数についてはカイ 2 乗検定より比較した。

非飲酒者を基準とした少量飲酒、適量飲酒、過剰飲酒のインスリン分泌障害およびインスリン抵抗性発症に対するリスクを Cox 比例ハザードモデルより算出した。生存時間はインスリン分泌障害、インスリン抵抗性それぞれ独立して算出した。例えば、2008 年 4 月 4 日に受診し、2010 年 5 月 5 日にインスリン分泌障害と診断され、2011 年 6 月 6 日にインスリン抵抗性と診断された場合、インスリン分泌障害に対する生存時間は 2008 年 4 月 4 日から 2010 年 5 月 5 日の期間、インスリン抵抗性発症に対する生存時間は 2008 年 4 月 4 日から 2011 年 6 月 6 日の期間とした。共変量は性、年齢、BMI、喫煙習慣、身体活動、糖尿病家族歴、対数変換インスリン分泌指数 (インスリン分泌障害発症リスク算出時) HOMA-IR (インスリン抵抗性発症リスク算出時) とした。

4. 研究成果

(1) 結果

表 1 に対象者の基本属性を示す。年齢、男性割合、BMI、血糖値、インスリン分泌指数に有意な差が見られたが、飲酒量と量反応関係が見られたのは BMI と 2 時間後血糖値であった。

インスリン分泌障害の追跡期間は中央値: 4.3 年、25-75 パーセンタイル値: 2.1-5.0 年で、807 名が発症した。インスリン抵抗性の追跡期間は中央値: 5.0 年、25-75 パーセンタイル値: 4.1-5.0 年で、191 名が発症し

た。Cox 比例ハザードモデルの結果を図 1 に示す。インスリン分泌障害発症に対するハザード比 (95%信頼区間) は少量飲酒者 1.16 (0.96-1.40)、適量飲酒者 1.35 (1.07-1.70)、過剰飲酒者 1.64 (1.24-2.16) であった (P for trend<0.001)。インスリン抵抗性に対するハザード比は少量飲酒者 1.22 (0.84-1.76)、適量飲酒者 1.42 (0.91-2.22)、過剰飲酒者 1.59 (0.96-2.65) であった (P for trend=0.044)。

(2) 考察

飲酒量とインスリン分泌障害、インスリン抵抗性の関係を縦断的に検討した結果、飲酒量が多いほどインスリン分泌障害、インスリン抵抗性ともに発症リスクが上昇することが明らかになった。

飲酒量とインスリン分泌障害との関連についての先行研究では、インスリン分泌能の指標に空腹時の血糖値とインスリン値から算出される HOMA- β が用いられている。本研究に用いたインスリン分泌指数は糖負荷後のインスリン分泌能を反映する指標であり、糖尿病発症に対する予測能が HOMA- β よりも高いと報告されている。したがって本研究の結果は飲酒が糖尿病に及ぼす影響のメカニズムを知る一助となる。

飲酒量とインスリン抵抗性については、飲酒量が多いほどインスリン抵抗性が下がるという横断研究の結果が散見される。しかし、これは過剰飲酒者では糖尿病発症リスクが上昇するという縦断研究のメタアナリシスの結果とは一致しない。先行研究は横断的研究であるため、健康的な者が多量に飲酒しているという因果の逆転が避けられない。本研究は初めて飲酒量とインスリン抵抗性の関連を縦断的に検討したが、今後さらなる縦断研究の結果をもとに検証する必要がある。

結論として、本研究の結果より、飲酒量が多いほどインスリン分泌障害、インスリン抵抗性ともに将来の発症リスクが上昇したことから、過剰飲酒が糖尿病発症リスクを上昇させる背景には、糖尿病の発症機序であるインスリン分泌障害、抵抗性ともに関連している可能性が示唆された。

<引用文献>

Kodama K, Tojjar D, Yamada S, Toda K, Patel CJ, Butte AJ. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1789-96.

Tatsumi Y, Morimoto A, Miyamatsu N, Noda M, Ohno Y, Deura K. Effect of body mass index on insulin secretion or sensitivity and diabetes. *Am J Prev Med.* 2015;48(2):128-35.

Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(11):2123-32.

Kosaka K, Kuzuya T, Yoshinaga H, Hagura R. A prospective study of health check examinees for the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus: relationship of the incidence of diabetes with the initial insulinogenic index and degree of obesity. *Diabet Med.* 1996;13(9 Suppl 6):S120-6.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.

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)

Tatsumi Y, Nakao YM, Masuda I, Higashiyama A, Takegami M, Nishimura K, Watanabe M, Ohkubo T, Okamura T, Miyamoto Y. Risk for metabolic diseases in normal weight individuals with visceral fat accumulation: a cross-sectional study in Japan. *BMJ Open.* 2017 16;7(1):e013831. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013831. (査読あり)

Tatsumi Y, Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertension Research.* 2017. In press(査読あり)

〔学会発表〕(計 3 件)

辰巳友佳子 他、非肥満者における内臓脂肪面積と循環器病リスク因子との関連. 第 52 回日本循環器病予防学会学術集会. 2016 年 6 月 18 日.

辰巳友佳子 他、正常体重者における内臓脂肪面積と生活習慣の関連. 第 37 回日本肥満学会. 2016 年 10 月 8 日.

Tatsumi Y, et al. Associations between alcohol consumption and incidences of insulin resistance and impaired insulin secretion according to γ -glutamyltranspeptidase levels in Japanese men. 48th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference. 18 September 2016.

〔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

該当なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

辰巳 友佳子 (TATSUMI, Yukako)

帝京大学・医学部・助教

研究者番号: 00757685

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし

(4)研究協力者

大久保 孝義 (OHKUBO, Takayoshi)

宮本 恵宏 (MIYAMOTO, Yoshihiro)

浅山 敬 (ASAYAMA, Kei)

森本 明子 (MORIMOTO, Akiko)

園田 奈央 (SONODA, Nao)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

表1. 基本属性

	純アルコール摂取量 (g/week)				P 値
	非飲酒者	少量飲酒者	適量飲酒者	過剰飲酒者	
		1-139 (men) 1-69 (women)	140-274 (men) 70-139 (women)	≥275 (men) ≥140 (women)	
人数	998	610	330	162	
年齢 ^a	58.5 (9.1)	56.2 (9.6)	58.2 (8.4)	55.7 (8.1)	<0.001
男性割合, %	26.9	60.8	88.5	79.0	<0.001
Body mass index ^a , kg/m ²	22.6 (2.9)	23.0 (2.7)	23.6 (2.6)	23.7 (2.8)	<0.001
空腹時血糖値 ^a , mg/dl	95.8 (7.2)	97.4 (7.3)	99.6 (8.0)	99.6 (7.5)	<0.001
2時間後血糖値 ^a , mg/dl	110.6 (23.2)	113.3 (22.4)	118.1 (23.9)	121.2 (22.7)	<0.001
インスリン分泌指数 ^b	0.83 (0.59-1.38)	0.80 (0.55-1.18)	0.68 (0.52-1.02)	0.76 (0.51-1.04)	<0.001
HOMA-IR ^a	1.09 (0.51)	1.12 (0.53)	1.13 (0.55)	1.14 (0.61)	0.394
脂質異常症, %	38.9	40.5	42.1	40.1	0.752
喫煙習慣, % (非喫煙、喫煙、禁煙)	76.2, 10.2, 13.6	56.2, 12.0, 31.8	29.1, 22.4, 48.5	27.2, 29.6, 43.2	<0.001
運動習慣, % (0, 1-59, ≥60 分/週)	37.2, 32.3, 30.6	35.2, 35.9, 28.9	35.8, 33.6, 30.6	34.6, 32.1, 33.3	0.796
糖尿病家族歴, %	14.3	12.5	13.9	12.3	0.711

^a 平均値 (標準偏差値) ^b 中央値 (25-75 パーセンタイル値)

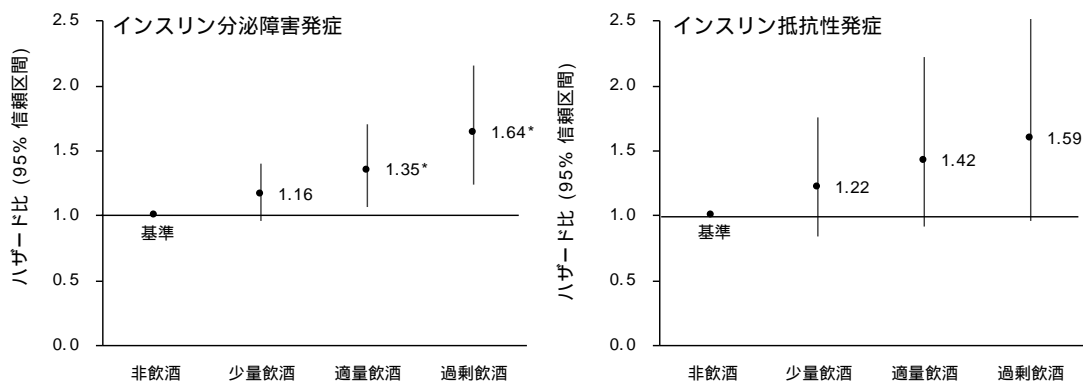


図1. インスリン分泌障害発症およびインスリン抵抗性発症に対する多変量調整後ハザード比
*P<0.05