

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590794

研究課題名(和文)耐糖能異常および脂質代謝異常と死因 とくに悪性新生物死の関連の疫学研究

研究課題名(英文)Relationship between cause of death and glucose intolerance or lipid disorder

研究代表者

中西 修平(Nakanishi, Shuhei)

広島大学・大学病院・病院助教

研究者番号：70372183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：本研究対象者として、過去の日系米人医学調査を2回以上受診し、糖尿病の診断が初回受診時についていない者475名を解析対象とした。そのうち313名は生存が確認され、39名は近況を把握できず、123名が死去、うち77名は何らかの死因を聴取できた。悪性腫瘍が死因と判断されるものは16名にとどまり、現時点では耐糖能および脂質代謝異常と特定の死因あるいは死亡割合の上昇といったエンドポイントの間に有意な関係を認めなかった。しかし現時点では悪性腫瘍と生活習慣病に「関連なし」との結論を得るには統計学的パワーが弱いと考えられるため、今後も継続的に検診時に近況を把握し、予後調査の精度を上げてゆく必要がある。

研究成果の概要(英文)：Study subjects were 475 Japanese Americans who were enrolled our examinations at least twice and were denied diabetes at the first examination by 75g oral glucose tolerance test. In this study, we found 313 subjects were alive, 123 subjects were died. Among them, 77 subjects were revealed the cause of death, 16 subjects were diagnosed cancer, and 39 subjects were unknown for dead or alive. In conclusion so far, we did not find the relationship between glucose intolerance, hyperlipidemia and cancer death. However, it is difficult to conclude that there is no relationship between them, because of lack of statistical power. Accordingly, we need to proceed this research more precisely in the future.

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・健康医学

キーワード：生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

1) 糖尿病患者の死因に関する現状

糖尿病患者の死因と平均寿命に関する研究は少ない。しかし平成 19 年発表の「糖尿病の死因に関する委員会報告」では、死因の第 1 位は悪性新生物であり、その割合は年々増加傾向である。また、研究代表者は日本人において HbA1c と総死亡・悪性新生物による死亡の間に正の関連が認められ、糖尿病患者においては更に増加する事を既に報告した (Diabetologia, 2005)。すなわち耐糖能異常は悪性新生物死と関連する可能性がある。しかし本論文は 75 グラム経口ブドウ糖負荷試験 (75gOGTT) を行ったものではなく、成長因子としても作用する血清インスリン量との関連も不詳である。また海外の研究では BMI や血清 HDL コレステロールと悪性腫瘍の関連を示唆した報告があり、これら生活習慣病が悪性新生物の発症に関与している可能性がある。

2) 日系米人の特徴

研究代表者は、広島大学大学院分子内科学教室が過去 30 年間以上に亘って継続してきた米国ハワイ (1970 年～) およびロサンゼルス (1978 年～) 在住の日系米人医学調査の結果を用いて、日系米人はインスリン抵抗性が高い集団である事、糖尿病の有病率・発症率がともに高率であり、動脈硬化性疾患による死亡が増加することを報告してきた (Biomed Pharmacother 2004)。これらは日系米人の生活習慣が高度に欧米化し、高脂肪食、高単純糖質食や身体活動度の低下に伴い生じたものと理解される (Atherosclerosis, 1993)。本調査成績は厚生労働省が先に打ち出した健康日本 21 政策にも引用された。以上から、悪性腫瘍の発生に、高インスリン血症・耐糖能異常や脂質代謝異常が関与することを仮説とし、遺伝的に差がないが環境因子が異なる事が示されている日系米人のデータを用いて悪性腫瘍と死因を検討することは、日本人の耐糖能異常者および脂質代謝異常者の死因特に悪性腫瘍死に関し、日本人にいち早く警鐘を鳴らす事が可能となり、生活習慣病に対する治療戦力を考える上で極めて有用なデータを得る事が可能となる。すなわち公衆衛生学上きわめてインパクトの高い、日本の生活習慣病研究の発展に貢献する基礎データとなると考えた。

2. 研究の目的

研究代表者および研究分担者は、日本人の近未来モデルであるハワイ・ロサンゼルス在住の日系米人医学調査において、高度に欧米化した環境因子に晒されてきた日系米人は 2 型糖尿病の発症率が高率であり、動脈硬化性疾患による死亡が日本人の 2 - 3 倍に達することを報告してきた。本研究目的は本医学調査を基盤に、2 型糖尿病や脂質異常症と、現時点では十分に関係が明らかにされていない

悪性腫瘍との関連を疫学的に検討する事である。すなわち悪性腫瘍が、糖尿病における細小血管合併症・大血管合併症に次ぐ“第三の合併症”となり得るか検討すると同時に、激増する高脂血症と悪性腫瘍の関連も明らかにすることで、我が国の悪性腫瘍予防疫学に資する事を目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、準備段階、実施・データ収集段階、解析・評価段階に分け、その研究期間を通じて、研究協力者との綿密なミーティングを行い、新たな発想が生かす工夫、弾力的発展的な計画の運用や練り直しなどを適宜行うこととした。

平成 23・24 年度：

準備段階：日系人コミュニティとの打ち合わせ・スタッフ公募・マニュアル作成。検診物資のリストを作成すると同時に現地調達部分と日本からの輸送部分の決定と購入、検診スタッフのうち看護師、管理栄養士、検査技師の募集・確保、スタッフ間での調査内容・手順の打ち合わせを行い、医学調査手順マニュアルを作成した。検診物資の調達は現地監修医師と連携し、現地で行うこととした。また現地で採取・凍結保存した血液検体は宅配便業者に委託して空輸する手段を整えた。過去の受診者に対しては住所や電話番号がデータベースにあるため、現地県人会と協力し郵送や電話連絡により受診を促すこととした。死亡が確認された場合は家族及び知人から情報収集を行い、データベースの充実を図ることとした。日系人コミュニティは現在でも各人の繋がりが強いため、県人会メンバーの協力を得ながら可能な限り滞在中に必要な問診および情報収集を完了させることとした。

- 1 実施・データ収集段階：ハワイ島ヒロおよびコナにおける日系米人を対象とした医学調査ならびに予後調査を (平成 24 年 7 月 22 日～8 月 12 日) 上述の計画通り実施した。対象者全員に倫理審査委員会の承認を得た同意文書への署名を得た上で、詳細な問診 (現病歴、特に悪性新生物に関する家族歴および既往歴、身体活動度に関するアンケート) とともに、身体計測 (身長、体重、ウエスト周囲径、ヒップ周囲径、体脂肪率の測定を含む) 血圧測定、心電図、超音波検査による頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) および腹部の皮下脂肪厚、内臓脂肪厚を測定した。さらに管理栄養士による栄養摂取状況の聞き取り調査 (24 時間思い出し法) によって、個々の対象者の 1 日の総カロリー摂取量、炭水化物、蛋白質、脂質の摂取割合、コレステロール、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、塩分、食物繊維の摂取量を算出した。また問診にて糖尿病発症の確認されていない対象者には全例 75gOGTT を実施し、得られた血清はすべて凍結状態のまま日本へ空輸した。

平成 25 年度：

- 2実施・データ収集段階：ロサンゼルス地区における日系米人を対象とした予後調査を実施(平成25年6月13日~19日)した。現地県人会との日程が整わず医学調査は翌年度以降に延期し、予後調査のみ行った。滞在期間が限られているため、県人会の定例会に出席し、本研究のデータ収集につき依頼した。

解析・評価段階：日本人との比較、統計解析、結果発表を行なう。

4. 研究成果

平成24年にハワイ島、平成25年にロサンゼルスへ渡米し、日系米人の予後調査を行った。調査期間の制約から、過去の検診受診者の近況を全て把握する事は困難であった。以下にその成果について報告する。

死因に関する調査：本研究対象者として、過去の日系米人医学調査を2回以上受診し、糖尿病の診断が初回受診時についていない者475名を対象とした。そのうち313名は本調査時に生存が確認され、39名は各県人会員の調査でも近況を把握できず、123名が死去、うち77名は何らかの死因を聴取できた。悪性腫瘍が死因と判断されるものは16名にとどまった。近況を把握できなかった原因としては、転居後の住所が把握できていないケースが大半であり、電話および郵送にて本人確認が出来ない状況であった。

統計学的な解析では、現時点では耐糖能および脂質代謝異常と特定の死因あるいは死亡割合の上昇といったエンドポイントの間に有意な関係を認めるに至っていないが、「関連なし」との結論を得るには統計学的パワーが弱いと考えられるため、今後も継続的に検診時に受診者および家族、友人の近況を把握し、対象者の予後調査自体の精度を上げてゆく必要がある。

生活習慣病としての慢性閉塞性肺疾患(COPD)と耐糖能指標との関連：ハワイ島における本研究は調査時に同時に行った生活習慣病に関連するアンケートや血液生化学データが保存されているため、日系米人の予後に関する多面的な解析が可能である。近年COPDと動脈硬化性疾患との関連を示唆する報告がみられ、耐糖能の悪化を惹起する可能性がある。そのため、日系米人に対しCOPD質問票を用いて、COPDと耐糖能異常、動脈硬化指標との関連を検討した。その結果、質問票のスコアが高い群は糖負荷試験120分の血糖値が有意に高く、スコア自体が頸動脈IMTと正相関を認めた。すなわち、COPDは耐糖能や動脈硬化とも関連している可能性があり、日系米人の予後を考えるうえでCOPDを一つの尺度として考慮する必要が示唆された。本研究の成果は日本糖尿病学会中国四国地方会第51回総会にて発表した。

食行動と内臓脂肪の関連：また、ハワイ島における調査時の質問票にはThe Dutch Eating Behaviour Questionnaire(DEBQ食行動質問票)も含めた。生活習慣病の基盤となるインスリン抵抗性や肥満の理解に食行動の把握は重要であり、生命予後を左右する因子となり得ると考えたためである。そこで本質問票による各尺度と腹部超音波で得られた腹膜前脂肪厚と皮下脂肪厚の関連を検討したところ、腹膜前脂肪厚のみ抑制的摂食尺度や情動的摂食尺度との関連を認めた。さらに男女別に検討すると、女性は男性より情動的摂食尺度が有意に高値であり、かつ上述の2指標が腹膜前脂肪厚と関連したのは女性のみであり、男性では情動的摂食尺度のみ関連を認めた。生活習慣病と強く関係する内臓脂肪の指標である腹膜前脂肪厚と食行動に関連があり、皮下脂肪厚とは認めなかった事、またその関連には性差が関与する可能性が示唆された結果であり、生活習慣病の根本に影響を及ぼすと考えられる食行動の特徴が、日系米人の生活習慣病やそれに関連する予後を考えるうえで重要な因子となり得ると考えられた。本研究の成果は第56回日本糖尿病学会年次学術集会および日本糖尿病学会中国四国地方会第51回総会にて発表した。

日系米人の肥満者割合と糖尿病有病率の推移：日系米人の予後を生活習慣病の視点で考えるうえで、肥満者割合や糖尿病の有病率を把握する事は重要である。そこで92年、98年、02年、07年と今回の12年のハワイにおける日系米人のデータを使用し、1990年代と2000年代の比較を年齢階級別に試みた。その結果、男性では肥満者割合も糖尿病有病率もほぼ全ての年齢階級で増加したが、女性では59歳以下では増加し、60歳以上では減少した。我々は過去に日系米人は日本と比較して糖尿病有病率は2~3倍と報告しているが、未だ有病率は高いまま推移している事が示唆された。本研究の成果は第57回日本糖尿病学会年次学術集会にて発表した。

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0件)

〔学会発表〕(計4件)

1. 門前裕子, 米田真康, 大野晴也, 前田修作, 大久保博史, 久保田益亘, 岸本瑠衣, 志和麻実, 毛利麻衣子, 一町澄宜, 長野学, 小武家博, 沖健司, 中西修平, ハワイ在住日系米人における肥満者割合と糖尿病有病率の時代推移, 第57回日本糖尿病学会年次学術集会, 2014年5月22日-24日, 大阪

2. 毛利麻衣子, 久保田益亘, 前田修作, 平野雅俊, 大久保博史, 大野晴也, 沖健司, 米田真康, 栗屋智一, 中西修平, 日系米人にお

ける食行動と内臓脂肪の関連の男女別検討，
日本糖尿病学会中国四国地方会第 51 回総会，
2013 年 11 月 15 日 - 16 日，岡山

3. 一町澄宜，小武家博，長野学，毛利麻衣子，門前裕子，岸本瑠衣，志和麻実，久保田益巨，志和亜華，大久保博史，前田修作，大野晴也，沖健司，米田真康，粟屋智一，中西修平，COPD 質問票と耐糖能指標との関連について - ハワイ・ロサンゼルス・広島スタディより，日本糖尿病学会中国四国地方会第 51 回総会，2013 年 11 月 15 日 - 16 日，岡山

4. 毛利麻衣子，小武家博，長野学，門前裕子，志和麻実，久保田益巨，岸本瑠衣，志和亜華，前田修作，米田真康，粟屋智一，中西修平，日系米人における食行動と内臓脂肪との関連，第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会，2013 年 5 月 16 日 - 18 日，熊本

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中西 修平 (Nakanishi Shuhei)
広島大学・病院・病院助教
研究者番号：7 0 3 7 2 1 8 3

(2) 研究分担者

米田 真康 (Yoneda Masayasu)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院
(医)・特任助教
研究者番号：3 0 5 0 8 1 3 0