

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：82602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659363

研究課題名(和文) インスリンパワーに基づく日本人に適した糖尿病リスクテストの開発と保健指導への応用

研究課題名(英文) Risk prediction for type 2 diabetes and application for counseling guidance by insulin power health examination in a Japanese population

研究代表者

佐田 文宏 (SATA, Fumihiro)

国立保健医療科学院・生活環境研究部・特任研究員

研究者番号：90187154

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：北海道留萌市民を対象とした疾病リスク検出調査の結果を基に、これまで行われた欧米やわが国の先行研究を参考に、2型糖尿病予測因子に関する問診票を作成し、地域住民を対象に、問診票、食物摂取頻度調査等の質問紙調査、インスリン分泌能とインスリン抵抗性を評価するインスリンパワー健診及び体質検査を実施した。インスリンパワー良好群では不良群に比べ、BMIが有意に低く、高血圧の既往の割合が有意に低く、肥満と高血圧の既往はインスリンパワーを弱める要因であること及びインスリンパワーは2型糖尿病への進展を予防する要因であることが示唆された。さらに、バイオマーカー、体質の検討を基に個別化保健指導の確立に取り組んでいる。

研究成果の概要(英文)：We have made an original questionnaire for predictors for type 2 diabetes according to findings of the survey on 1,915 Rumoi citizens to evaluate disease risk and other previous investigations conducted in European and American countries and Japan. We conducted questionnaires of medical history and food intake and health examination including insulin power that evaluate ability of insulin secretion and insulin resistance on 41 volunteers. There were significant lower body mass index (BMI) and lower frequency of previous diagnosis of hypertension in good insulin power group. It was suggested that obesity and hypertension might reduce insulin power and that insulin power might be a preventive factor to develop type 2 diabetes. Moreover, we examined various biomarkers and genetic factors to establish personalized healthcare.

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：健康管理 2型糖尿病 リスク予測 インスリン分泌能 インスリン抵抗性 インスリンパワー 肥満  
高血圧

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、世界の各地域で2型糖尿病患者の著しい増加がみられ、2007年には全世界の糖尿病患者は約2億4千万人に達し、2025年には約3億8千万人に増加することが推定されている。わが国においても、糖尿病が強く疑われる人、可能性が否定できない人の増加は著しく、1997年には約1,370万人だったのが、2007年には約2,210万人へと増加した(平成19年国民健康・栄養調査)(図1)。このような糖尿病の増加は、生活習慣と社会環境の変化に伴うもので、予防対策として、メタボリックシンドロームの診断基準が決められ、平成20年度より特定健診・保健指導の制度が導入された。栄養・運動指導により、一定の効果は認められるが、糖尿病に特化した指導ではないので、糖尿病患者や予備群の増加を食い止めるには至っていない。

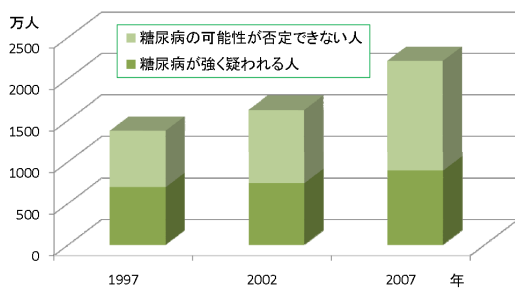


図1 わが国における糖尿病が強く疑われる人(HbA1c $\geq$ 6.1)、可能性が否定できない人(5.6 $\leq$ HbA1c<6.1)の増加(平成19年国民健康・栄養調査)

(2) 欧米では、誰もが利用できる簡便な「糖尿病リスクテスト」が開発され、広く普及している。例えば、ドイツ糖尿病財団(<http://www.diabetesstiftung.de/>)のGesundheitsCheck Diabetes FINDRISK、米国糖尿病学会(<http://www.diabetes.org/>)のDiabetes Risk Testは、紙媒体のものに加え、ウェブ上で直接入力でき、瞬時にリスク評価・保健指導ができるようになっている。また、コホート研究に基づき、精度の高い糖尿病予測関数(スコア)を開発したものとして、QDScore(Hippisley-Cox et al., *BMJ* 2009)、Cambridge risk score(Griffin et al., *Diabetes Metab Res Rev* 2000; Rahman et al. *Fam Pract* 2008)、Framingham offspring risk score(Wilson et al. *Arch Intern Med* 2007)等があり、妥当性が示されている。最近では、臨床データを加えたもの(Wilson et al., *Arch Intern Med* 2007; Nichols et al., *Am J Manag Care* 2008)、遺伝要因をスコア化して加えたもの(Meigs et al., *N Engl J Med* 2008; Lyssenko et al., *N Engl J Med* 2008; Talmud et al., *BMJ* 2010)が報告されている。日本では、このような糖尿病リスクテスト・予測関数はほとんどみられない。

## 2. 研究の目的

我々は、地域住民の健診データに基づき、簡便にメタボリックシンドロームを予測で

きる笹川式メタボ問診票を開発した(特許第4533042号『糖尿病および糖代謝異常を判断する方法』)。今回、糖尿病に特化した簡便な糖尿病リスクテストと精度の高い糖尿病予測関数の開発及びそれらに基づく個別化保健指導の確立を目的としている。

## 3. 研究の方法

(1) 本研究に先立ち実施した「疾病リスク検出調査」(地域住民1,915名参加)と国内外の先行研究を分析し、広く糖尿病予測因子を抽出した。

(2) 留萌市においてボランティア住民41名を対象に、問診票、食物摂取頻度調査等からなる質問紙調査、インスリン分泌能とインスリン抵抗性を評価するインスリンパワー健診を実施し、同時に採血を行った。血液は血漿分離、DNA抽出後、体質検査としてエネルギー代謝に関連するADRB2、ADRB3、UCP1の代表的な3多型を解析した。

(3) インスリンパワーによる2型糖尿病予測の有効性を検証するため、一般健康診断において耐糖能異常の疑いがあり、精査のため75gブドウ糖負荷試験(OGTT)を実施した59名を対象に、2型糖尿病発症との関連を検討した。

(4) 高齢者におけるインスリンパワーと認知症を含む生活習慣病の関連を検討する目的で、アルツハイマー病(AD)患者150名(年齢77.6 $\pm$ 6.5歳)、レビー小体型認知症患者50名(DLB)(年齢79.4 $\pm$ 5.0歳)および279名の地域在住高齢者において、バイオマーカーの検索を行った。

(5) 学童317名を対象に、内臓肥満に関連し、糖尿病発症のマーカーとなる高感度CRPについて有効性を検討した。

(6) 特定健診・保健指導に参加している地域住民159名を対象に、毎日の歩数・体重・血圧等の測定と運動・栄養指導と講話を組み合わせた集中指導群と講話のみの通常指導群を比較し、集中指導の有効性を検討した。

(7) 職域集団3,569名を対象者に、肥満の有無で睡眠時間による糖尿病発症リスクに違いがあるのか検討した。

(8) メタボリック症候群などに関連する遺伝要因を探索することを目指して、動脈硬化症関連SNP62種類を選び、SNP解析を実施した。

(9) これまでに得られた知見を基に、インスリンパワー・遺伝要因を考慮した個別化保健指導を検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 北海道留萌市民 1,915 名を対象とした疾病リスク検出調査の結果を基に、これまで行われた欧米の先行研究(イングランド&ウェルズ、ケンブリッジ、フラミンガム等)やわが国の先行研究(久山町研究、JPHC コホート研究等)を参考に、2 型糖尿病予測因子に関する問診票を作成した。

(2) インスリンパワー良好群(HOMA-R < 1.4 かつ 30 HOMA-β 55)では不良群に比べ、BMI が有意に低く(21.8 vs. 24.6,  $p < 0.05$ )、高血圧の既往の割合も有意に低く( $p < 0.05$ )、カロテン摂取量が有意に多かった( $p < 0.01$ )。一方、体質との関連はみられなかった。これらより、肥満と高血圧の既往はインスリンパワーを弱める要因であることが示唆された。

(3) ROC 解析に基づき、対象者に最も適したインスリンパワー良好群(HOMA-R < 1.7 かつ 33.7 HOMA-β 46.8)と不良群とを設定した。インスリンパワー不良の 2 型糖尿病に対するハザード比(95%信頼区間)は 4.6(1.1~20.2)であり、インスリンパワー良好群と不良群の糖尿病型に進展する期間に有意差が認められた( $p < 0.05$ ) (図 2)。これらより、インスリンパワーは 2 型糖尿病への進展を予防する要因であることが示唆された。

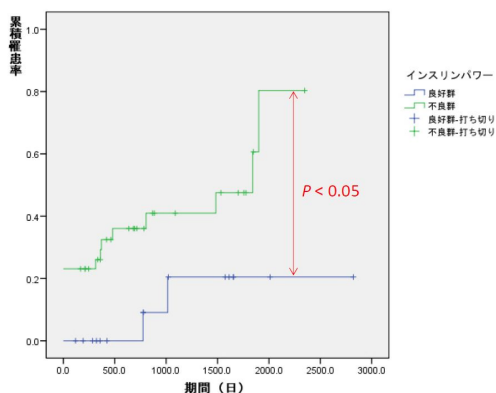


図 2 インスリンパワー良好群・不良群の累積罹患率

(4) ApoE4 およびアネキシン 5 が AD に加えて DLB でも有意に上昇していることが明らかとなった。

(5) 男児では  $r=0.334$ ,  $p < 0.001$  ( $n=162$ )、女子では  $r=0.368$ ,  $p < 0.001$  ( $n=155$ )と有意に関連していた。その他、腹囲、収縮期血圧(男児のみ)、 $\gamma$ -GTP、尿酸、HDL-C に有意に関わっており、小児でもメタボリックの有用な指標となると考えられた。

(6) 毎日の歩数・体重・血圧等の測定と運動・栄養指導と講話を組み合わせた集中指導群では、体重、腹囲、BMI、ヘモグロビン A1c (HbA1c) 中性脂肪が有意に低下し、HDL コレステロールが有意に上昇した。一方、講

話のみの通常指導群では、体重、腹囲、BMI のみが低下した。これらより、集中的な保健指導では、肥満とインスリン抵抗性の改善に効果的であることが示唆された。

(7) 睡眠時間の影響リスク評価のため、交絡要因を聴視したにロジスティック回帰分析を行った。新規糖尿病発症者数は 121 名。肥満群の糖尿病発症率は、非肥満群に比べ有意に高かった。睡眠 > 7 時間を基準とした時、肥満群は、睡眠時間が短くなると発症リスクが有意に高くなった。特に睡眠 5 h の OR は 5.16 (95 % CI: 1.11-23.91) と有意に高かった。非肥満群では、有意な関連はみられなかった。短時間睡眠の肥満者に対して、より重点的な減量指導が有効な糖尿病予防に考えると考えられた。

(8) メタボリック症候群などに関連する各種遺伝子系を探索することを目指して、動脈硬化症関連 SNP62 種類を検討するための採血と SNP 解析を実施した。実施した SNP は、大阪大学山崎らが開発した 2 型糖尿病に関連する遺伝子群に見られる多型を基に選んだ (Diabetes Care 2006;29,2445-2451)。今後、これらの多型と糖代謝能についての検討を実施する予定である。

(9) これまでに得られた知見を総合的に検討し、日本人に適した糖尿病リスク予測法の開発と個別化保健指導法の確立に取り組んでいる。

#### 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 2 件)

Kita T, Yoshioka E, Satoh H, Saijo Y, Kawaharada M, Okada E, Kishi R. Short sleep duration and poor sleep quality increase the of diabetes in Japanese workers with no family history of diabetes. Diabetes Care、査読有、35、2012、313-318

DOI: 10.2337/dc11-1455

Sohma H, Imai S, Takei N, Honda H, Matsumoto K, Utsumi K, Matsuki K, Hashimoto E, Saito T, Kokai Y. Evaluation of annexin A5 as a biomarker for Alzheimer's disease and Dementia with Lewy bodies. Front Aging Neurosci、査読有、5、2013、15/1-7

DOI: 10.3389/fnagi.2013.00015

〔学会発表〕(計 28 件)

笹川裕、多田光宏、小海康夫、佐田文宏、海野聡、白井丙午郎、上野芳経、齊藤忠範、澁佐隆、萩原晋二、濱田修平、岸野宏貴、荻津武大、宮島治也、野田さや香、保木寿文、高橋文彦、大藏美奈子、會田誠。住民健診における生活習慣病高リスク者早期発見法の

考案 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 札幌, 2011 年 5 月 19-21 日.

白井丙午郎, 笹川裕, 濱田修平, 岸野宏貴, 上野芳經, 齊藤忠範, 萩原晋二, 荏津武大, 体重 ( $p < 0.001$ ) 腹囲 ( $p < 0.001$ ) BMI 宮島治也, 野田さや香, 保木寿文, 高橋文彦, 大藏美奈子, 會田誠, 多田光宏, 小海康夫, 佐田文宏, 西條泰明, 加茂憲一, 澁佐隆, 海野聡. 「留萌式メタボ・アンケート」を用いた生活習慣病早期スクリーニング法の開発と検証. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 札幌, 2011 年 5 月 19-21 日.

多田光宏, 笹川裕, 佐田文宏, 小海康夫, 濱田修平, 相馬仁, 花田一臣, 石子智士, 吉田晃敏, 齊藤幹夫. 地域活性化のための多目的オープンフィールド『るもいコホート』における様々な取り組みと成果. 第 2 回日本プライマリケア連合学会, 札幌, 2011 年 7 月 2 日.

多田光宏, 笹川裕, 吉田晃敏, 上野芳經, 齊藤忠範, 澁佐隆, 白井丙午郎, 黒田直秀, 日高輝夫, 海野聡, 小海康夫. 生活習慣病の早期予防を目的とした ICT 活用指導モデル. 第 2 回日本プライマリケア連合学会, 札幌, 2011 年 7 月 2 日.

Sata F, Imai H, Nakao H, Fukuda Y. Effects of a 6-month community-based lifestyle modification program on metabolic parameters and dietary patterns in the rural Japanese over 40 years old. 19th International Epidemiological Association World Congress of Epidemiology, Edinburgh, Scotland, August 7-11, 2011.

佐田文宏, 今井博久, 中尾裕之, 高祖麻美, 成木弘子, 米澤純子. 地域住民を対象とした効果的な保健指導プログラムの検討—栄養指導効果の検証. 第 70 回日本公衆衛生学会総会, 秋田, 2011 年 10 月 18-21 日.

今井博久, 中尾裕之, 佐田文宏, 高祖麻美, 成木弘子, 米澤純子. 全国の市町村国保 50 万人規模による特定保健指導の効果の定量的評価. 第 70 回日本公衆衛生学会総会, 秋田, 2011 年 10 月 18-21 日.

中尾裕之, 今井博久, 佐田文宏, 高祖麻美, 成木弘子, 米澤純子. 地域住民の自己管理能力を向上させる生活習慣介入の効果 - 第 3 報 -. 第 70 回日本公衆衛生学会総会, 秋田, 2011 年 10 月 18-21 日.

成木弘子, 今井博久, 中尾裕之, 佐田文宏, 高祖麻美. 特定保健指導対象者の行動変容を支援する行政保健師の保健指導のあり方に関する検討. 第 70 回日本公衆衛生学会総会, 秋田, 2011 年 10 月 18-21 日.

千葉香織, 今井博久, 中尾裕之, 佐田文宏, 高祖麻美, 成木弘子, 米澤純子, 金光宇. 全国データと比較した特定保健指導の定量的評価. 第 70 回日本公衆衛生学会総会, 秋田, 2011 年 10 月 18-21 日.

佐田文宏, 今井博久, 中尾裕之, 福田吉治. 6 ヶ月間の生活習慣改善プログラムによる 40 歳以上の地域住民の検査値・食生活の変化.

第 25 回公衆衛生情報研究協議会総会・研究会, 和光, 2012 年 1 月 19-20 日.

佐田文宏, 小海康夫, 松木圭代, 山田康博, 大西美穂, 小方崇嗣, 松浦麻乃, 田中裕子, 松田美幸, 梅田治子, 山崎洋子, 江藤亜紀子, 西條泰明, 海野聡, 齊藤幹夫, 浦崎真, 武田浩一, 多田光宏, 笹川裕. インスリンパワー健診に基づく生活習慣病リスク予測の検討—るもいコホートピア・パイロットスタディー—. 第 22 回日本疫学会学術総会, 東京, 2012 年 1 月 26-28 日.

佐田文宏, 小海康夫, 今泉晃広, 松木圭代, 多田光宏, 笹川裕. インスリンパワー健診に基づく 2 型糖尿病リスク予測の検討. 第 82 回日本衛生学会学術総会, 京都, 2012 年 3 月 24-26 日.

佐田文宏, 今井博久, 中尾裕之, 成木弘子, 千葉香織. 6 ヶ月間の生活習慣改善プログラムによる 40 歳以上の地域住民の検査値の変化. 第 71 回日本公衆衛生学会総会, 山口, 2012 年 10 月 24-26 日.

今井博久, 中尾裕之, 佐田文宏, 成木弘子, 千葉香織. 大規模データベースを使用した特定保健指導の介入効果の解析. 第 71 回日本公衆衛生学会総会, 山口, 2012 年 10 月 24-26 日.

中尾裕之, 今井博久, 佐田文宏, 成木弘子, 千葉香織. 特定保健指導効果の地域差の検討. 第 71 回日本公衆衛生学会総会, 山口, 2012 年 10 月 24-26 日.

千葉香織, 今井博久, 中尾裕之, 佐田文宏, 成木弘子, 金光宇, 杉浦立. 東京都 A 区民における特定保健指導効果の時系列解析. 第 71 回日本公衆衛生学会総会, 山口, 2012 年 10 月 24-26 日.

成木弘子, 今井博久, 中尾裕之, 千葉香織, 佐田文宏. 特定保健指導対象者への効果的な保健指導のプロセス的特徴に関する研究. 第 71 回日本公衆衛生学会総会, 山口, 2012 年 10 月 24-26 日.

Sata F, Kokai Y, Imaizumi A, Matsuki Kayo, Tada Mitsuhiro, Sasagawa Y: Risk prediction for type 2 diabetes by insulin power health examination. DOHaD 2012 Satellite Meeting: New Developments in Developmental Epidemiology, Rotterdam, December 6-7, 2012

今井博久, 中尾裕之, 佐田文宏. 特定保健指導における受診勧奨の実態調査. 第 83 回日本衛生学会学術総会, 金沢, 2013 年 3 月 24-26 日.

今井博久, 中尾裕之, 佐田文宏, 福田吉治, 山崎義光, 片山直人, 金藤秀明, 下村伊一郎, 安井洋子, 松久宗英. 岩手県生活習慣改善研究. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 2013 年 5 月 16~18 日.

佐田文宏, 今井博久, 中尾裕之, 成木弘子, 川畑輝子. 6 ヶ月間の生活習慣改善プログラムによる 40 歳以上の地域住民の検査値の 4 年間の変化. 第 72 回日本公衆衛生学会総会, 津, 2013 年 10 月 23-25 日.

23 今井博久, 中尾裕之, 佐田文宏, 成木弘子, 川畑輝子, 横田まい子. 生活習慣病対策の予防から医療への連携システムの検討. 大規模データベースを使用した特定保健指導の介入効果の解析. 第 72 回日本公衆衛生学会総会, 津, 2013 年 10 月 23-25 日.

24 中尾裕之, 今井博久, 佐田文宏, 成木弘子, 川畑輝子. 大規模データによる特定健診受診者の経年変化についての検討. 第 72 回日本公衆衛生学会総会, 津, 2013 年 10 月 23-25 日.

25 成木弘子, 今井博久, 中尾裕之, 佐田文宏, 川畑輝子. 特定保健指導の効果の評価に関する国内文献の動向. 第 72 回日本公衆衛生学会総会, 津, 2013 年 10 月 23-25 日.

26 喜多歳子, 佐藤浩樹, 吉岡英治, 西條泰明, 岸玲子. 肥満の有無による睡眠時間と糖尿病発病の関連. 第 48 回日本成人病(生活習慣病)学会, 東京, 2014 年 1 月 11-12 日.

27 今井博久, 中尾裕之, 佐田文宏, 福田吉治, 山崎義光, 片山直人, 金藤秀明, 下村伊一郎, 安井洋子, 松久宗英. 岩手県における生活習慣改善の介入研究. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪, 2014 年 5 月 12-14 日.

28 中尾裕之, 今井博久, 佐田文宏, 福田吉治, 山崎義光, 片山直人, 金藤秀明, 下村伊一郎, 安井洋子, 松久宗英. 岩手県の生活習慣改善の介入研究. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪, 2014 年 5 月 12-14 日.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.cohortopia.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐田 文宏 (SATA, Fumihiro)

国立保健医療科学院・生活環境研究部・特任研究員

研究者番号: 9 0 1 8 7 1 5 4

### (2) 研究分担者

小海 康夫 (KOKAI, Yasuo)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号: 2 0 1 7 8 2 3 9

西條 泰明 (SAIJO, Yasuaki)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号: 7 0 3 6 0 9 0 6

### (3) 連携研究者

今井 博久 (IMAI, Hirohisa)

国立保健医療科学院・統括研究官

研究者番号: 2 0 3 1 6 6 3 1

中尾 裕之 (NAKAO, Hiroyuki)

国立保健医療科学院・研究情報支援研究センター・特命上席主任研究官

研究者番号: 4 0 3 3 6 2 9 3

江藤 亜紀子 (ETO, Akiko)

国立保健医療科学院・健康危機管理研究部・主任研究官

研究者番号: 5 0 2 9 1 1 2 5