

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860443

研究課題名(和文) 糖尿病予防におけるビタミンD-カルシウムの相互作用に関するコホート研究

研究課題名(英文) A prospective cohort study of the interactive effects of vitamin D and calcium for diabetes prevention.

研究代表者

丸山 広達 (Maruyama, Koutatsu)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20627096

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、5年間のコホート研究を実施し、ビタミンDに関連する生活習慣や、ビタミンDとカルシウム摂取による糖尿病・インスリン抵抗性の予防効果について明らかにすることを目的とした。コホート研究のベースラインデータを用いた分析の結果、ビタミンD摂取量が多いほど、高齢でまた野菜類や魚介類摂取量が高いこと、女性で1合/日未満の飲酒量の者は、ビタミンD摂取量が高いほどインスリン抵抗性指標が良好であること、乳類摂取量が高いほど血圧が低いことが認められた。5年間の追跡調査の結果、カルシウム摂取量が多い群(上位50パーセントイル群)では、ビタミンD摂取量が高いほど高血糖発症率が低くなることが認められた。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study was to examine the lifestyles associated with vitamin D intake and also to examine the preventive effects of vitamin D as well as calcium intake on incidence of glucose abnormality. Our present cross-sectional study showed that persons with higher vitamin D intake were older and had higher mean intakes of vegetables and fishes. We also found that women with higher vitamin D intake were likely to have better results on makers of insulin resistance and those with higher dairy product intakes were likely to have lower levels of systolic and diastolic blood pressure. These results were more evident among women with small amount of alcohol drink (<1 go/day). Furthermore, the results from our prospective 5-year followed-up study showed that higher vitamin D intake at baseline was associated with reduced incidence of high blood glucose among persons who had higher intake of calcium.

研究分野：疫学・予防医学

キーワード：ビタミンD カルシウム 耐糖能異常 糖尿病 コホート研究

## 1. 研究開始当初の背景

わが国の食生活は、1960年台からの高度経済成長期から、食の欧米化・多様化が進み、循環器疾患や透析等主要生活習慣病の危険因子である糖尿病が、わが国においても増加傾向(糖尿病が疑われる者:2002年男性13.7%、女性:7.0% → 2010年男性17.4%、女性9.6%)にあることから、わが国ではメタボリックシンドロームの概念を導入した特定健診・保健指導といった一次予防対策によりその改善に取り組んでいる。

また、食の欧米化・多様化は、魚類は漸減傾向につながり、カルシウムも一時期増加傾向を示したものの、現在は維持ないしは漸減傾向であり、また魚類やカルシウムは高齢者の方が壮年者よりも摂取量が多い(国民健康・栄養調査)。特にカルシウム摂取は、骨粗鬆症(Welten DC et al. J Nutr 1995)や、糖尿病(Pittas et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007)、高血圧(Iso H et al. Am J Epidemiol. 1991)、脳卒中(Umesawa M et al. Stroke.2006 & 2008)といった生活習慣病予防に寄与するため、積極的な摂取が望まれているが、平成22年度国民健康・栄養調査によれば、男女ともその平均摂取量は、厚生労働省が策定した食事摂取基準の推奨量(生活習慣病一次予防のための摂取量)に達していない。

ビタミンDはカルシウムの体内吸収を促進している栄養素であり、食事(主に魚類)からの摂取とともに、紫外線を浴びることで体内で生合成される。したがって、食事からのビタミンDを把握するだけでは、必ずしも体内のビタミンD過不足による疾病リスクの把握はできない。また、ビタミンDは酸化ビタミンの1つであり、糖尿病等の生活習慣病予防効果が確認されている。さらに、血中ならびに食事性ビタミンDが高いほど、カルシウム摂取による糖尿病等生活習慣病の予防効果が高いことが報告されつつある(Pittas et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007)。

したがって、日本人において、ビタミンDは、今後の糖尿病をはじめとする生活習慣病予防に重要なビタミンであると考えられるが、血中ならびに食事性ビタミンD、カルシウム摂取を同時把握し、糖尿病との関係を見た疫学研究は日本のみならず国際的にもほとんどない。

そこで、日常生活に支障のない健常者を対象に、栄養や運動、睡眠、その他の社会心理要因等に加え、血中、ならびに食事性ビタミンD、カルシウム摂取量の把握、さらに糖尿病検査の標準方法である75g糖負荷試験により詳細に調査することで、血中ならびに食事性ビタミンDに関わる食生活・その他生活習慣等の背景要因を確認し、さらにビタミンDとカルシウムとの複合的な糖尿病・インスリン抵抗性への予防効果について、横断研究に加えコホート研究により検討することは、わが国の糖尿病対策、特に効果的な栄養教育・健康情報の発信に大きく資するものである。

## 2. 研究の目的

本研究では、一般地域住民約2,000人を対象に、栄養調査によるビタミンD、カルシウム摂取量、運動や睡眠など、その他生活習慣、75g糖負荷試験による糖尿病の判定等の詳細な健診・調査を実施し、横断調査ならびに5年間の追跡調査を実施し、ビタミンDに関連する生活習慣や、食事性ビタミンDとカルシウム摂取による糖尿病・インスリン抵抗性の予防効果について明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象・デザイン・倫理

本研究は、申請者らが2009年度から、愛媛県東温市地域住民を対象として詳細健診を行っている疫学研究である、「東温スタディ」において実施した。本研究では、2009~2012年に30~79歳の一般住民男女2,033名にベースライン調査を行った。また2009-2010年の受診者については、5年後にあたる2014-15年に同じ項目について調査を行った。

本研究報告では、2009~2012年までのベースラインデータを用いた横断研究の結果と、2009-10年と2014-15年に2回受診し測定データが有効であった788名のデータを用いて行ったコホート研究の結果の2つに分けて報告する。

なお本研究は、愛媛大学大学院医学系研究科ならびに順天堂大学医学部の倫理委員会の承認を得て実施した。

### (2) 栄養調査

妥当性の確認されている半定量的食物摂取頻度法FFQg(高橋,他. 栄養学雑誌. 2001)を用いて、ベースライン調査時に習慣的な栄養素、食品群別摂取量を評価した。また我々も当該研究集団35名(男性14名、女性21名)を対象に、食事調査の標準的方法である7日間分の食事記録と比較し、その妥当性が疫学研究に用いるに十分であることを確認している(Higuchi K, et al. Nutrition. 2015)。

本研究では、ビタミンDやカルシウム摂取量それぞれエネルギー摂取量と相関があることを想定し、FFQgによって評価した栄養素摂取量を直接用いず、自然対数変換後回帰分析を用いた残差法によりエネルギー摂取量を調整した値を用いた。血中のビタミンD濃度については、現在も測定中であるものの、本報告に間に合わなかったため、掲載していない。

### (3) 生活習慣

生活習慣問診票において、喫煙習慣、飲酒習慣を、疫学調査用の身体活動量調査質問紙Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Physical Activity Questionnaire (JALSPAQ)を用いて、身体活動量(Metabolic equivalents : Mets・時/日)を算出した。

(4) 耐糖能異常ならびに循環器疾患危険因子  
本研究では、受診者は10時間以上の絶食後、空腹時に採血を実施し、総コレステロール、LDL-、HDL-コレステロール、中性脂肪、血清高感度C反応性たんぱく(CRP)、ならびに75g糖負荷試験を行い、空腹時、負荷後1時間、2時間の血糖値ならびにインスリン値を測定し、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR (Homeostatic model assessment 指数)、インスリン感受性の指標である Matsuda 指数 (Matsuda Index) を算出した。さらに、日本のメタボリックシンドロームの基準に従い耐糖能異常 (空腹時血糖 110mg/dL 以上または服薬)、ならびに日本糖尿病学会の基準に従い糖尿病 (空腹時血糖 126mg/dL 以上または2時間値 200mg/dL 以上または治療中) を定義した。身長、体重を実測し、Body mass index (BMI) を算出した。また、安静時血圧を測定した。さらに、医師が健診の場において服薬状況の確認を確認した。

#### (5) 解析

##### ① ビタミンD・カルシウム摂取量と耐糖能異常・循環器疾患危険因子についての横断研究

2009~2012年に参加した2,033名のベースラインデータについて横断的解析を行った。FFQgで推定したエネルギー摂取量調整後のビタミンD、カルシウム摂取量、ならびに主要供給源である魚介類、乳類摂取量の性別四分位に対して、性・年齢を調整因子とした共分散分析、回帰分析により、各生活習慣、栄養素摂取量との関連を分析した。

また、性別、年齢、喫煙・飲酒習慣の有無、身体活動量、エネルギー摂取量、総食物繊維摂取量 (エネルギー調整後)、各疾患の治療状況の有無等を調整因子とした、共分散分析、回帰分析によりビタミンDやカルシウム摂取量等と耐糖能異常や循環器疾患危険因子との関連を分析した。

##### ② ビタミンD・カルシウム摂取量と耐糖能異常発症や変化・循環器疾患危険因子の変化についてのコホート研究

ベースライン時のビタミンD、カルシウム摂取量と、5年間の耐糖能異常や循環器疾患危険因子の変化との関連を分析するため、ベースライン時のビタミンD、カルシウム摂取量を独立変数、調整因子を性別、年齢、喫煙・飲酒習慣の有無、身体活動量、エネルギー摂取量、総食物繊維摂取量 (エネルギー調整後)、各疾患の治療状況の有無等を共変数とした共分散分析、回帰分析、ロジスティック回帰分析により解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) ビタミンD・カルシウム摂取量と耐糖能異常・循環器疾患危険因子についての横断研究

##### ① ビタミンD摂取量と生活習慣との関連

ベースライン調査時のビタミンD摂取量を性別4分位に分け、それぞれの対象特性(生活習慣)との関連を性、年齢を調整した平均値・割合を求めて分析した結果、ビタミンD摂取量が多いほど、高齢でエネルギー摂取量、穀類、肉類、乳類、菓子類、油脂類摂取量が少なく、総食物繊維、野菜類、豆類、魚介類、卵類摂取量が多いことがわかった(表1)。

表1. ビタミンD摂取量四分位別対象特性

	Q1(低)	Q2	Q3	Q4(高)	傾向性
対象者数, 人	502	504	503	504	
男性, %	24.9	25.1	24.9	25.1	
年齢, 歳	48.1	55.4	61.4	64.7	<0.01
現在喫煙者, %	8.6	12.5	10.8	12.2	0.16
現在飲酒者, %	57.7	58.4	54.7	57.2	0.82
身体活動量, Mets・時/日	35.2	35.5	35.6	35.7	0.18
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.4	23.3	23.3	23.1	0.18
エネルギー摂取量, kcal	1,905	1,898	1,929	1,842	0.03
総食物繊維摂取量, g	12.2	12.9	13.5	13.9	<0.01
穀類(めし、ゆで麺等), g	386.5	371.5	376.0	360.4	<0.01
緑黄色野菜, g	73.3	81.7	91.0	101.2	<0.01
その他の野菜, g	118.3	139.2	150.1	162.8	<0.01
豆類, g	50.1	58.5	66.3	78.1	<0.01
魚介類, g	31.2	59.3	80.9	125.1	<0.01
肉類, g	69.0	67.6	65.2	64.2	0.02
卵類, g	29.1	31.7	31.8	32.8	<0.01
乳類, g	160.3	152.2	151.3	142.1	0.02
菓子類, g	78.4	71.7	60.3	53.4	<0.01
油脂類, g	13.4	13.3	12.6	11.9	<0.01

性・年齢調整平均値・割合

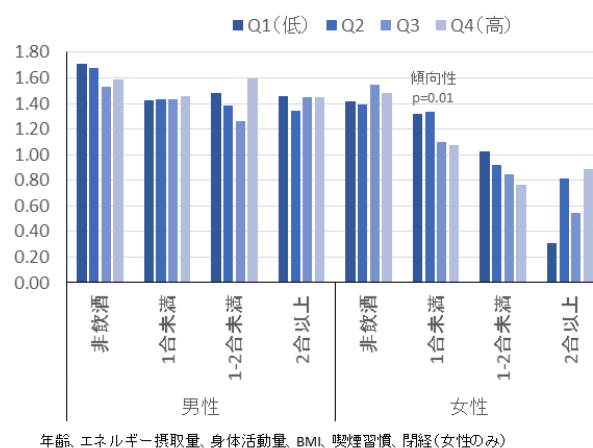
男性 Q1:-5.2, Q2:5.2-7.7, Q3:7.8-10.4, Q4:10.4+ μg

女性 Q1:-5.5, Q2:5.5-7.6, Q3:7.6-10.0, Q4:10.0+ μg

##### ② ビタミンD摂取量とインスリン抵抗性指標との関連

ベースライン時のビタミンD摂取量とインスリン抵抗性との関連を分析した結果、全体としてその関連を認めることはなかったが、性別、飲酒量別に分析すると、女性の1合未満の群でビタミンD摂取量が多いほどHOMA-IRが低いことが認められた(図1)。

図1. 飲酒量別ビタミンD摂取量四分位別HOMA-IR多変数調整平均値

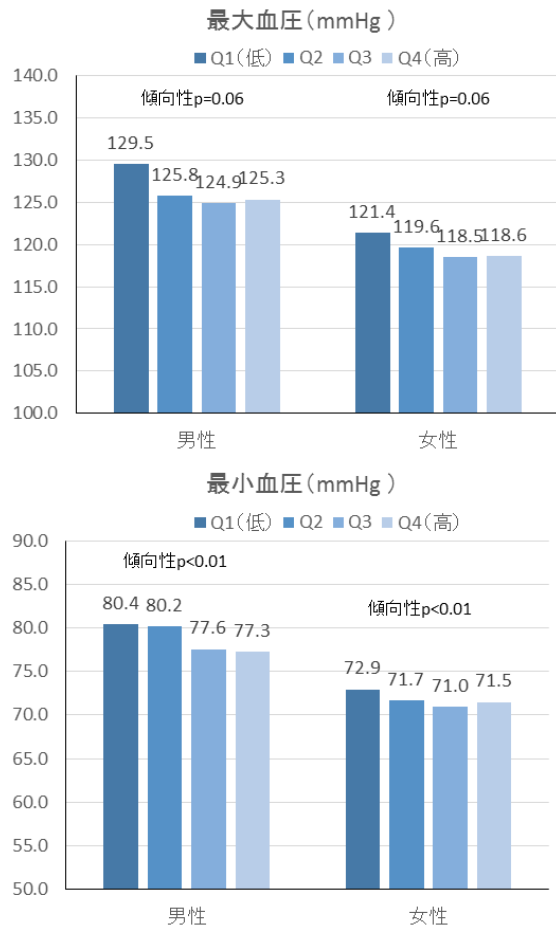


##### ③ カルシウム・乳製品摂取量と高血圧との関連

ベースライン調査時のカルシウムならびに主要供給源である乳類摂取量を性別4分位に分け、血圧値との関連を分析した結果、男

女とも総じてカルシウム摂取量との関連は認められなかったが、乳類についてはその摂取量が多いほど血圧値が低いことが認められた (図2)。

図2. 乳製品摂取量四分位別血圧値の多変量調整平均値



(2) ビタミン D・カルシウム摂取量と耐糖能異常発症や変化・循環器疾患危険因子の変化についてのコホート研究

① ビタミン D・カルシウム摂取量の 5 年間の変化

ベースライン、5 年後調査をともに受診した者を対象として、ベースラインと 5 年後調査時のビタミン D、カルシウム摂取量をそれぞれ比較した結果、ビタミン D は男女とも、カルシウムは男性で、その変化は認められなかったが、女性のカルシウム摂取量は 5 年間で有意に増加した (図 3)。

② ビタミン D・カルシウム摂取量の 5 年間の耐糖能異常発症との関連

ベースライン、5 年後調査をともに受診した者を対象として、ベースライン時のビタミン D と高血糖 (空腹時血糖 110mg/dL 以上または治療中) 発症との関連を分析した結果、ベースライン時のカルシウム摂取量が多い群 (上位 50 パーセンタイル) においては、ビタミン D 摂取量が多いほど、高血糖発症が

抑制される結果が認められた (図 4)。

図3. ビタミンD、カルシウム摂取量の5年間の変化

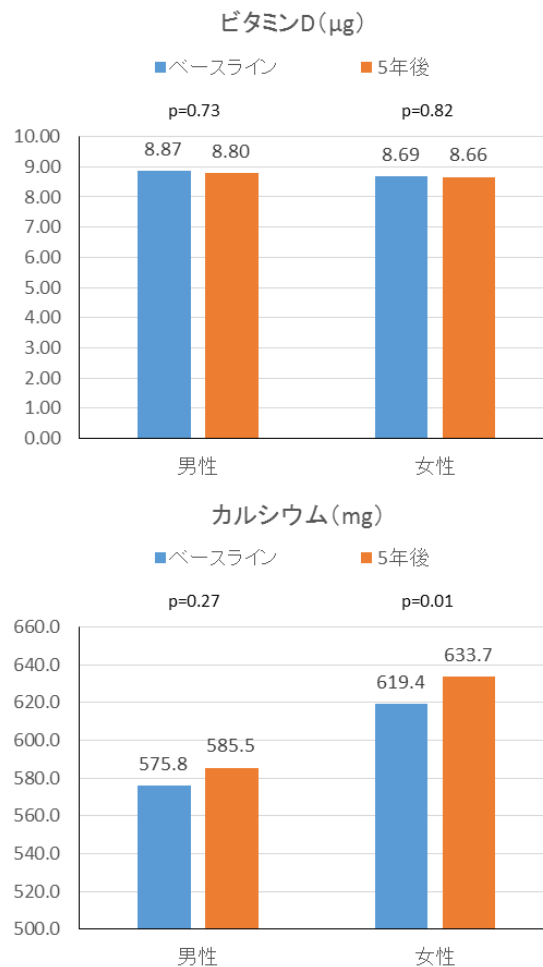
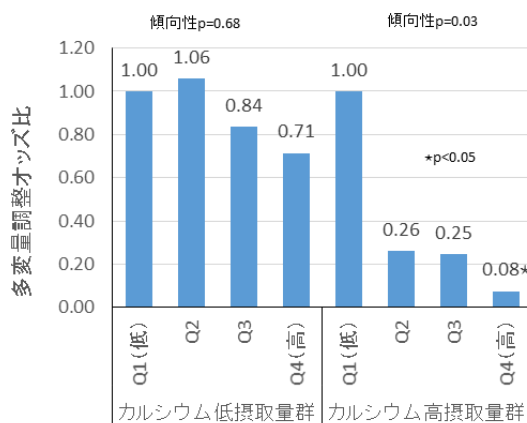


図4. カルシウム摂取量別ビタミンD摂取量四分位別高血糖発症の多変量調整オッズ比



性、ベースライン時の年齢、エネルギー摂取量、身体活動量、BMI、飲酒喫煙習慣、空腹時血糖値

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

- ① Maruyama K, Nishioka S, Miyoshi N, Higuchi K, Mori H, Tanno S, Tomooka K, Eguchi E, Furukawa S, Saito I, Sakurai S, Nishida W, Osawa H, Tanigawa T. The impact of masticatory ability as evaluated by stimulated salivary flow rates on obesity in Japanese: The Toon Health Study. Obesity (Silver Spring). 2015;23:1296-302.

〔学会発表〕(計 2 件)

- ① 丸山広達, 他. ビタミン D 摂取とインスリン抵抗性・感受性との関連: 東温スタディ. 第 60 回日本栄養改善学会学術総会. 2013 年 9 月 13 日. 兵庫県神戸市.
- ② 丸山広達, 他. カルシウム・乳製品と血圧との関係におけるビタミン D 摂取の相互作用について: 東温スタディ. 第 1 回日本栄養改善学会四国支部学術総会. 2014 年 5 月 17 日. 徳島県徳島市.

〔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

東温スタディホームページ

<http://www.toon-study.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

丸山 広達 (MARUYAMA, Koutatsu)

順天堂大学大学院医学研究科・助教

研究者番号: 20627096