OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Impact of smoking on type 2 diabetes mellitus,impaired insulin secretion,and insulin resistance in a Japanese population : The Saku Study
Author(s)	森本, 明子
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59707
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【3】

氏名	森本明子（もりもとあきこ）
博士の専攻分野の名称	博士（保健学）
学位記番号	第　25741　号
学位授与年月日	平成25年1月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	Impact of smoking on type 2 diabetes mellitus,impaired insulin secretion,and insulin resistance in a Japanese population:The Saku Study （喫煙の糖尿病、インスリン分泌不全、インスリン抵抗性への影響：佐久研究）
論文審査委員	（主査） 教授　大野　ゆう子 （副査） 教授　早川　和生　　教授　三上　　洋

論文内容の要旨

【　佐久研究　】佐久研究は、長野県厚生連佐久総合病院の健康診断受診者を対象とした健康診断前向きコホート研究、人間ドック受診者を対象とした人間ドック前向きコホート研究を含む。1990-2005年度までの健康診断のデータを連結し、1990-92年度をベースラインとし、その後14-16年間の糖尿病発症を評価するコホート研究のデータセットを作成した《健康診断前向きコホート研究》。加えて、インスリン分泌不全および抵抗性の評価のため、2006-2010年度の人間ドックのデータを連結した。そして、2006年度をベースラインとし、その後4年間のインスリン分泌不全、抵抗性、糖尿病発症を評価するコホート研究のデータセットを作成した《人間ドック前向きコホート研究》。

【　背景　】2型糖尿病は重篤な合併症を介して生活の質の低下や医療費増大をもたらす。加えて、我が国の主要な死因の一つである循環器疾患の重要な危険因子であり、2型糖尿病予防のための対策が急務となっている。2型糖尿病発症に影響する要因として、これまでに肥満や高脂肪食摂取など多くの要因が報告されている。これら先行研究で報告されている要因の多くは代謝性因子であるが、日本人の2型糖尿病患者は欧米人の2型糖尿病患者に比べ肥満を伴わない場合も多く、代謝性因子以外の要因についても2型糖尿病発症への影響を評価する必要がある。近年、25編の研究をメタアナリシスした報告により、喫煙は2型糖尿病の発症リスクを上昇させることが特定された。加えて、2型糖尿病はインスリン分泌不全と抵抗性の2つの機序により発症するため、そのどちらに喫煙が影響しているのかが明らかになればより具体的な糖尿病予防策に繋がる。

【　目的　】本研究では喫煙の糖尿病発症への影響を評価するため、健康診断前向きコホート研究よりStudy1-3を実施した。加えて、喫煙のインスリン分泌不全および抵抗性への影響を評価するため、人間ドック前向きコホート研究よりStudy4,5を実施した。

【　Study 1：喫煙と肥満度の糖尿病発症への影響　】

〔 **目的** 〕健康診断前向きコホート研究より、肥満度が比較的低く、一方で特に男性の喫煙率が高い日本人集団において、喫煙と肥満度の糖尿病発症への影響をリスク比と人口寄与危険度割合（PAF）により評価した。

〔 **方法** 〕1990-92年度に長野県厚生連佐久総合病院健康管理センターの健康診断を受診した40-69歳の地域住民7160名のうち、糖尿病者などを除外した5872名（男性2070名、女性3802名）を対象に、前向きに2005年度まで追跡した。空腹時血糖値7.0mmol/L（126mg/dl）以上、随時血糖値11.1mmol/L（200mg/dl）以上、HbA_{1c}6.5%（国際標準値）以上、自己申告の糖尿病歴有に1つ以上当てはまる場合を糖尿病発症とした。喫煙状況（非喫煙、禁煙、喫煙）と肥満度（標準体重：BMI18.5-24.9kg/m^2、肥満：BMI25 kg/m^{2}以上）により6群に分類し、糖尿病発症へのリスクを年齢などの交絡因子に加え喫煙状況と肥満度の変化を調整したCox回帰分析を用いて算出した。加えて、算出した各群のハザード比より糖尿病発症への人口寄与危険度割合を算出した。

〔 **結果** 〕ベースライン時での喫煙率は男性で45.5%、女性で2.7%であった。肥満者は男性で26.1%、女性で29.5%であった。10.1年間の平均追跡期間（59111人年）に595名が糖尿病発症となった。男性において、年齢などの交絡因子に加え喫煙状況と肥満度の変化を調整したハザード比（95%信頼区間）は、標準体重の非喫煙者を基準として、標準体重の喫煙者で3.36（2.02-5.60）、肥満の喫煙者で3.93（2.22-6.96）であった。糖尿病発症への人口寄与危険度割合は、喫煙単独が最も高く22.0%、次いで喫煙と肥満で11.2%、肥満単独は2.5%であった。女性において、標準体重の非喫煙者を基準としたハザード比（95%信頼区間）は、肥満の非喫煙者で1.72（1.38-2.15）であった。糖尿病発症への人口寄与危険度割合は、肥満単独が最も高く19.0%であった。

【　Study 2：肥満度別の禁煙の糖尿病発症への影響　】Study 1において、男性では禁煙者も糖尿病発症リスクが高かった。そこで、男性において肥満度別の禁煙の糖尿病発症への影響を評価した。その結果、過体重と肥満の男性において、禁煙3年未満の者と3-5年の者は非喫煙者に比べて有意に糖尿病発症リスクが高かった。一方、標準体重の男性では、禁煙3年未満の者、3-5年の者で有意な糖尿病発症リスクは認められなかった。

【　Study 3：喫煙と食事パターンの糖尿病発症への影響　】健康診断前向きコホート研究より、喫煙と食事パターンの糖尿病発症への影響を評価した。主成分分析の結果、固有値が3.3であった１つの食事パターンを採用し、健康的食事パターンと名付けた。そして、その健康的食事パターン得点により対象者を四分位に分類し、糖尿病発症リスクを算出した。非喫煙者と禁煙者においては、健康的食事パターンは有意に糖尿病発症リスクを減少させた。一方、喫煙者においては、健康的食事パターンは糖尿病リスクの減少に関連していなかった。

【　Study 4：インスリン分泌不全と抵抗性の糖尿病発症への影響　】

〔 **背景・目的** 〕喫煙のインスリン分泌不全と抵抗性への影響を検討するにあたり、その前に日本人集団におけるインスリン分泌不全と抵抗性の2型糖尿病発症への影響を明らかにする必要がある。欧米では多くの2型糖尿病患者がインスリン抵抗性を伴うが、一方で日本の2型糖尿病患者はインスリン抵抗性を伴わない場合も多い。加えて、日本人は欧米人に比べてインスリン分泌が半分以下であることが報告されており、日本人は2型糖尿病発症へのインスリン分泌不全の影響が大きいことが考えられる。しかしながら、日本において地域住民を対象にインスリン分泌を調査した研究はほとんどない。

〔 **方法** 〕2006年度に長野県厚生連佐久総合病院の1泊2日人間ドックを受診した30-69歳の地域住民4318名のうち、糖尿病者などを除外した3039名を前向きに2010年度まで追跡した。日本糖尿病学会の定義より、インスリン分泌指数51.7pmol/mmol（40μU/mg）以下をインスリン分泌不全、HOMA-IR3.0 pmol*mmol（2.5μU*mg）以上をインスリン抵抗性と定義した。そして、インスリン分泌不全と抵抗性の糖尿病発症リスクを、交絡因子を調整したCox回帰分析を用いて算出した。加えて、算出したハザード比より糖尿病発症への人口寄与危険度割合を算出した。

〔 **結果** 〕ベースライン時に、インスリン分泌不全単独の者は31.9%、インスリン抵抗性単独の者は4.6%、インスリン分泌不全と抵抗性の者は0.6%であった。また、インスリン分泌不全単独の者は肥満度や腹囲が低かった。4.0年間（中央値）の追跡期間（10503人年）に204名が糖尿病を発症した。正常を基準としたハザード比（95%信頼区間）は、インスリン分泌不全単独で5.26（3.75-7.38）、インスリン抵抗性単独で4.15（2.31-7.45）、インスリン分泌不全と抵抗性で13.90（5.82-33.22）であった。また、糖尿病発症に対する人口寄与危険度割合は、インスリン分泌不全単独が最も高く54.4%（49.3-58.1）、インスリン抵抗性単独で5.6%（4.2-6.4）、インスリン分泌不全と抵抗性で2.7%（2.4-2.9）であった。

【　Study 5：喫煙のインスリン分泌不全と抵抗性への影響　】

〔 **背景・目的** 〕実験研究において、喫煙は膵β細胞を破壊することが報告されている。一方、横断研究で喫煙者はインスリン抵抗性がより強いことが報告されている。インスリン分泌不全の糖尿病発症への影響が大きいことが明らかになったが、インスリン分泌不全の危険因子は修正不可能な遺伝素因しか特定されていないと言える。

そこで、インスリン分泌不全と抵抗性を75g経口ブドウ糖負荷試験で評価した人間ドック前向きコホート研究より、喫煙のインスリン分泌不全と抵抗性各々への影響を評価した。

〔 **方法** 〕2006年度に長野県厚生連佐久総合病院の1泊2日人間ドックを受診した30-79歳の男性地域住民3005名のうち、糖尿病者、インスリン分泌不全者、インスリン抵抗性者などを除外した1199名を前向きに2010年度まで追跡した。喫煙状況は喫煙、禁煙、非喫煙に分類した。加えて、喫煙者と非喫煙者は1日の喫煙本数と喫煙年数から算出したパック年（1パックは20本）により、0パック年、0.1-20.0パック年、20.1-30.0パック年、30.1パック年以上に分類した。日本糖尿病学会の定義より、インスリン分泌指数51.7pmol/mmol（40μU/mg）以下をインスリン分泌不全、インスリン抵抗性指数（HOMA-IR）3.0 pmol*mmol（2.5μU*mg）以上をインスリン抵抗性と定義した。そして、喫煙のインスリン分泌不全と抵抗性リスクを、年齢などの交絡因子に加え喫煙状況と腹囲の変化を調整したCox回帰分析を用いて算出した。

〔 **結果** 〕2.8年間の平均追跡期間（3403人年）に449名がインスリン分泌不全となった。非喫煙者を基準としたインスリン分泌不全へのハザード比（95%信頼区間）は、年齢、家族歴、飲酒、運動、収縮期血圧、中性脂肪、γ-GTP、腹囲、白血球数、喫煙状況の変化、腹囲の変化を調整後、喫煙者で1.95（1.44-2.63）、禁煙者で1.06（0.84-1.33）であった。加えて、パック年はインスリン分泌不全のリスクと量反応関係があった（*P* for trend <0.001）。一方、3.4年間の平均追跡期間（4092人年）に99名がインスリン抵抗性となった。非喫煙者を基準としたインスリン抵抗性へのハザード比（95%信頼区間）は、喫煙者で1.11（0.67-1.79）、禁煙者で0.95（0.56-1.61）であった。

【　結論　】糖尿病発症のハイリスク群を見落とさないためには、抵抗性や代謝性因子のみならず、分泌不全や非代謝性因子の影響を考える必要がある。非肥満者の糖尿病発症にはインスリン分泌不全が強く関連していることが考えられ、非肥満男性の糖尿病発症予防のためにはインスリン分泌不全を予防するための禁煙支援が重要と考える。

論文審査の結果の要旨

本研究は、喫煙の糖尿病、インスリン分泌不全およびインスリン抵抗性への影響を明らかにすることを目的としたもので、長野県厚生連佐久総合病院における大規模コホートデータベースに基づく研究である。

まず、長野県厚生連佐久総合病院の健康診断受診者について1990-2005年度までの健康診断のデータを連結し、1990-92年度をベースラインとしてその後14-16年間の糖尿病発症を追跡したデータベースを構築し、1990-92年度に40-69歳であった7160名のうち糖尿病者などを除外した5872名（男性2070名、女性3802名）を対象に、前向きに2005年度まで追跡した。このデータベースをもとに喫煙と肥満度の糖尿病発症への影響、肥満度別の禁煙の糖尿病発症への影響、喫煙と食事パターンの糖尿病発症への影響を検討した。その結果、男性では非肥満の非喫煙者と比べ非肥満の喫煙者で3.4倍、肥満の喫煙者で3.9倍、糖尿病発症リスクが上昇する、男性では糖尿病発症への人口寄与危険度割合は非肥満の喫煙者で22.0%ともっとも高い、過体重と肥満の男性において禁煙3年未満の者と3-5年の者は非喫煙者に比べて有意に糖尿病発症リスクが高かったが標準体重の男性では禁煙3年未満の者、3-5年の者で有意な糖尿病発症リスクは認められなかったことなどを明らかにした。

さらに2006年度に長野県厚生連佐久総合病院の1泊2日人間ドックを受診した30-69歳の地域住民4318名のうち、糖尿病者などを除外した3039名を前向きに2010年度まで追跡し、インスリン分泌不全と抵抗性の糖尿病発症への影響ついて検討した（インスリン分泌指数51.7pmol/mmol（40μU/mg）以下をインスリン分泌不全、HOMA-IR3.0 pmol*mmol（2.5μU*mg）以上をインスリン抵抗性と定義）。分泌不全単独、抵抗性単独、両方がみられるものそれぞれについて検討した結果、ベースライン時にインスリン分泌不全単独の者は31.9%、インスリン抵抗性単独の者は4.6%、インスリン分泌不全と抵抗性の者は0.6%であったこと、インスリン分泌不全単独の者は肥満度や腹囲が低いこと、4.0年間（中央値）の追跡期間（10503人年）に204名が糖尿病を発症し、正常を基準としたハザード比（95%信頼区間）はインスリン分泌不全単独で5.26（3.75-7.38）、インスリン抵抗性単独で4.15（2.31-7.45）、インスリン分泌不全と抵抗性で13.90（5.82-33.22）であり、糖尿病発症に対する人口寄与危険度割合は、インスリン分泌不全単独が最も高く54.4%（49.3-58.1）、インスリン抵抗性単独で5.6%（4.2-6.4）、インスリン分泌不全と抵抗性で2.7%（2.4-2.9）であることなどを明らかにした。また、同じデータベースをもとに糖尿病者、インスリン分泌不全者、インスリン抵抗性者などを除外した1199名を前向きに2010年度まで追跡し、喫煙との関係を検討した結果、2.8年間の平均追跡期間（3403人年）に449名がインスリン分泌不全を発症し、非喫煙者を基準としたインスリン分泌不全へのハザード比（95%信頼区間）は、年齢、家族歴、飲酒、運動、収縮期血圧、中性脂肪、γ-GTP、腹囲、白血球数、喫煙状況の変化、腹囲の変化を調整後、喫煙者で1.95（1.44-2.63）、禁煙者で1.06（0.84-1.33）であり、パック年はインスリン分泌不全のリスクと量反応関係があることなどをみいだした（*P* for trend <0.001）。一方、3.4年間の平均追跡期間（4092人年）に99名がインスリン抵抗性を発症し、非喫煙者を基準としたインスリン抵抗性へのハザード比（95%信頼区間）は、喫煙者で1.11（0.67-1.79）、禁煙者で0.95（0.56-1.61）という結果を得た。

本研究により、喫煙率の高い日本人男性において喫煙の糖尿病発症への影響が大きく、喫煙はインスリン分泌不全の可変の危険因子であることが特定できた。これは喫煙のインスリン分泌不全と抵抗性への影響を実証的に検討した点で学術的に高く評価される研究である。また、日本において地域住民を対象にインスリン分泌を調査した研究はほとんどない現状においても貴重な研究成果といえる。

以上より、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考えられる。