

## 審査の結果の要旨

氏名 脇 嘉代

本研究は日本人の中年一般住民の2型糖尿病の発症に関連する危険因子を明らかにするため、厚生労働省多目的コホートを対象に前向きコホート研究を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 10年間の追跡期間中、1,183名が新たに糖尿病を発症した。最初の5年間に発症した者は521名（男性317名、女性204名）、その後の5年間に発症した者は662名（男性386名、女性276名）であった。女性に比較して男性において、糖尿病を発症した者が多く認められた。
2. 糖尿病の発症別にみたベースラインにおける2型糖尿病の発症に関わる危険因子の比較では男女とも10年間に糖尿病を発症した群は発症しなかった群に比較して、年齢（男性:P=0.002、女性:P<0.001）およびBMI（男性:P<0.001、女性:P<0.001）は有意に高かった。喫煙状況については糖尿病を発症した群は発症しなかった群に比較して喫煙歴をより多く有し（男性:P=0.012、女性:P<0.001）、糖尿病の家族歴（男性:P<0.001、女性:P<0.001）および高血圧の既往歴（男性:P<0.001、女性:P<0.001）がより多く認められた。また、男性においては糖尿病を発症した群は発症しなかった群に比較してアルコールを中等度以上に摂取（エタノール量に換算すると23.0g/日以上）の飲酒）することが認められた（P=0.046、傾向性のP値=0.007）。
3. 多重ロジスティック回帰分析の結果では、年齢（男性:オッズ比1.02、95%信頼区間1.01-1.01 女性:オッズ比1.02、95%信頼区間1.01-1.04（1歳あたり））、BMI（男性:オッズ比1.17、95%信頼区間1.14-1.20 女性:オッズ比1.17、95%信頼区間1.14-1.21（1kg/m<sup>2</sup>あたり））、糖尿病の家族歴（男性:オッズ比2.00、95%信頼区間1.60-2.49 女性:オッズ比2.69、95%信頼区間2.12-3.43）、

高血圧の既往歴（男性:オッズ比 1.34、95%信頼区間 1.10-1.62 女性:オッズ比 1.79、95%信頼区間 1.44-2.22）は男女とも糖尿病の発症と有意な関連が認められた。喫煙状況に関しては過去の喫煙、および現在 20 本/以上の喫煙は男女とも糖尿病の発症と有意に関連していた。男性では非喫煙者に比較して過去の喫煙はオッズ比 1.35（95%信頼区間:1.08-1.69）、現在 20 本/日未満の喫煙はオッズ比 1.14（95%信頼区間:0.87-1.50）、現在 20 本/日以上喫煙はオッズ比 1.37（95%信頼区間:1.11-1.69）であった。また、女性では非喫煙者に比較して過去の喫煙はオッズ比 2.77（95%信頼区間:1.67-4.61）、現在 20 本/日未満の喫煙はオッズ比 1.07（95%信頼区間:0.62-1.86）、現在 20 本/日以上喫煙はオッズ比 2.94（95%信頼区間:1.57-5.50）であった。

4. 喫煙者を対象にした生涯の喫煙量と糖尿病発症のリスクについて検討では、2 型糖尿病の発症に関わると考えられている既知の危険因子を調整した結果、男性では非喫煙者に比較して 0.1-20 pack-year ではオッズ比 1.12（95%信頼区間:0.88-1.42）、20.1-30 pack-year ではオッズ比 1.35（95%信頼区間:1.06-1.71）、30.1-40 pack-year ではオッズ比 1.36（95%信頼区間:1.05-1.76）、40.1 pack-year 以上ではオッズ比 1.53（95%信頼区間:1.19-1.97）であった（傾向性の P 値<0.001）。また、女性では非喫煙者に比較して 0.1-20 pack-year ではオッズ比 1.70（95%信頼区間:1.17-2.49）、20.1-30 pack-year ではオッズ比 4.33（95%信頼区間:2.00-9.39）、30.1 pack-year 以上ではオッズ比 1.29（95%信頼区間:0.29-5.69）であった（傾向性の P 値<0.001）。生涯の喫煙量が増加するほど糖尿病の発症のリスクが高まり、用量反応関係が認められた。

また、過去の喫煙者を対象にした禁煙してからの年数と糖尿病の発症のリスクの検討では男性では非喫煙者に比較して、禁煙して 2 年未満の人はオッズ比 2.07（95%信頼区間:1.27-3.22）、禁煙して 2 年以上 5 年未満の人はオッズ比 1.58（95%信頼区間:1.06-2.29）、禁煙して 5 年以上 10 年未満の人はオッズ比 1.32（95%信頼区間:0.94-1.83）、禁煙して 10 年以上の人はオッズ比 1.09（95%信頼区間:0.81-1.46）であった。女性では非喫煙者に比較して、禁煙して 2 年未満の人はオッズ比 5.62（95%信頼区間:2.04-13.22）、禁煙して 2 年以上 5 年未満の人はオッズ比 3.38（95%信頼区間:0.96-9.05）、禁煙して 5 年以上 10 年未満の人はオッズ比 3.93（95%信頼区間:1.32-9.49）、禁煙して 10 年以上の人は

オッズ比 1.14 (95%信頼区間:0.28-3.10) であった。男女とも禁煙して 2 年未満の人は禁煙して 2 年以上の人に比較して糖尿病を発症するリスクが高いことがわかった。

5. 2 型糖尿病の発症に対するアルコール摂取の影響についての検討では男性では 1 日のエタノール摂取量が 23g 以上の群ではオッズ比 1.26 (95%信頼区間:1.02-1.56) であり、2 型糖尿病の発症と有意な関連が認められた。また、BMI22 未満の人と BMI22 以上の人に層別化して行った検討では、BMI22 未満の人では非飲酒者に比較して一日のエタノール摂取量が 0.1g 以上 23.0g 以下の人はオッズ比 1.05 (95%信頼区間:0.55-2.01)、一日のエタノール摂取量が 23.1g 以上 46.0g 以下の人はオッズ比 1.91 (95%信頼区間:1.05-1.3.46)、一日のエタノール摂取量が 46.1g 以上の人はオッズ比 2.89 (95%信頼区間:1.63-5.11) であった。一日 23.1g 以上のエタノール摂取は BMI22 未満の人において 2 型糖尿病の発症と有意に関連していることが認められた。BMI22 以上の人では非飲酒者に比較して一日のエタノール摂取量が 0.1g 以上 23.0g 以下の人はオッズ比 1.08 (95%信頼区間:0.86-1.36)、一日のエタノール摂取量が 23.1g 以上 46.0g 以下の人はオッズ比 1.19 (95%信頼区間:0.94-1.50)、一日のエタノール摂取量が 46.1g 以上の人はオッズ比 1.07 (95%信頼区間:0.84-1.37) であった。BMI22 以上の人では一日のエタノール摂取量と 2 型糖尿病の発症に有意な関連は認められなかった。

以上、本論文は日本人の中年一般住民を対象に 2 型糖尿病の発症に関連する危険因子をはじめて明らかにした。本研究はこれまでにない大規模コホートであり、生活習慣と糖尿病の発症の関連について重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。