

特集 メタボリックシンドロームと糖尿病 —日本人の健康増進のために—

IV. 日本人のエビデンス：日本人の疫学研究より

## 舟形スタディ

大門 真

山形大学大学院 医学系研究科 内科学第三講座 准教授

筆者らは、1979年より、山形県舟形町と共同で35歳以上の全住民を対象とした糖尿病検診（舟形スタディ）を行っている。本研究では、受検者全員に糖負荷試験を行って糖尿病の診断を確実にし、また、断面での関連解析のみならず、追跡調査を行うことで疾患発症との関連も調べている。本稿では、本研究より得られた種々の結果から、①メタボリックシンドローム (MetS) と密接に関連するアディポネクチン (Adipo) の血清値と2型糖尿病 (糖尿病) 発症、加齢、体重減少との関連、および② MetS とその構成因子のひとつである高血糖、すなわち糖尿病の前段階、予備軍と考えられている耐糖能障害 (IGT) および空腹時高血糖 (IFG) と、糖尿病および大血管障害発症との関係、の2つについて概説する。

## 舟形スタディの概要

糖尿病の有病率、発症率、その合併症と関連するリスクの解析などを一般住民レベルで明らかにすることを目的とした糖尿病コホート研究である。1979年より山形県舟形町と共同で35歳以上の全住民を対象として行っている。本検診は、舟形町の3地区を年に1地区ごとに順番に廻り、3年で全地区の検診を終え (1サイクル)、2年間のインターバルを置き、この検診を繰り返すというデザインで行われている。すなわち、各地区は5年ごとに追跡調査されることになる (図1)。1990年より参加者全員に糖負荷試験を施行しており、耐糖能の評価が正確になされている。したがって、1990年以降の参加者を1サイクルごとにコホートとして追跡調査の対象としている。追跡調査では、糖尿病、大血管障害、痛など、種々の疾患の発症、およびそれによる死亡 (死因調査) と関連するリスク因子の解析を行っている。

## 血清アディポネクチン値の意義

MetSは、肥満を主体とし、高血糖、血圧上昇、脂質異常というリスク因子が重積する疾患である。その病態の中心として考えられている肥満と、これら種々のリスク因子を結ぶ因子として、脂肪組織から分泌されるいくつかの物質が挙げられており、“アディポカイン”と総称される。なかでも Adipo は、TNF- $\alpha$  と並んで代表的な因子であり、血中に多量に存在する。Adipo はインスリン抵抗性を減弱させ、末梢のみならず中枢神経系にも働きかけてエネルギー代謝を亢進させ、また、脂肪代謝に影響を及ぼすなどの種々の作用を発揮する。したがって、血清アディポネクチン値は、糖尿病など種々の病態と密接に関連していると思われ、実際これまでに、筆者らの報告も含めて非常に多くの報告がなされている。本稿では、世界の先駆けとなった筆者らの報告について紹介する。

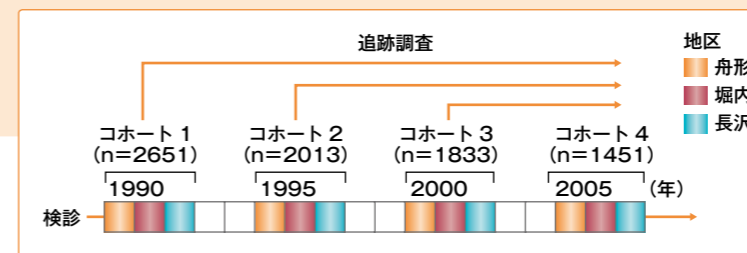


図1 舟形スタディの流れ  
3年ですべての地区の検診を終了した。これをひとつのコホートとして追跡調査している。現在コホート4までを終了している。

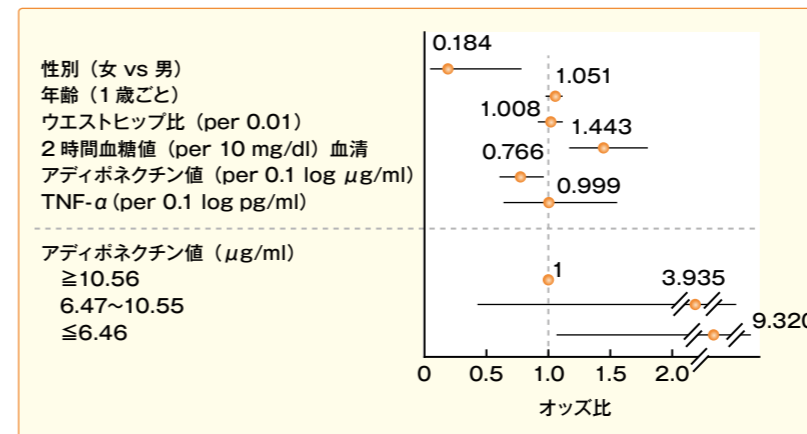


図2 血清アディポネクチン値と糖尿病の発症リスク (文献2改変)  
正常耐糖能者が5年後に糖尿病となっているリスクについて、多重ロジスティック回帰分析によって解析した。垂直の実線はオッズ比 (OR) を、水平の実線はその95% CIを示す。

## 低血清アディポネクチン値は糖尿病発症のリスク因子

筆者らが本研究を始めた段階では、血清アディポネクチン値の低値が糖尿病のリスク因子であることは、高い (約50%) 糖尿病有病率を持つ米国ピマ・インディアンという特殊な群を対象として行われた症例対照研究 (case-control study) <sup>1)</sup> での報告のみであった。そこで、一般住民を対象とした追跡調査より、このことが一般的な事象であるかを検討した<sup>2)</sup>。

2002年に、第2コホート (1995~1997年受検者) 参加者の保存血清のアディポネクチン値を測定し、その値と5年後の追跡調査時の糖尿病発症との関連を調べた。第2コホートの参加者のうち978名が5年後にも検診を受けており (追跡率、54.6%)、この方たちを対象に、血清アディポネクチン値と耐糖能の5年後の変化、すなわち糖尿病発症との関連について調べた (コホート研究)。5年後の経過観察で正常耐糖能 (NGT) から糖尿病になった群では、NGTのままであった群に比べて血清アディポネクチン値が有意に低かった ( $7.29 \pm 2.35$  vs.  $9.13 \pm 2.35$ ,  $p = 0.009$ )。また、多重ロジスティック解析により種々の因子で補正 (性別、年齢、ウエストヒップ比、糖負荷2時間後血糖値、血

清アディポネクチン値およびTNF- $\alpha$  を独立因子とした) しても、低血清アディポネクチン値 (0.1 log  $\mu\text{g/ml}$  高値あたりオッズ比 [OR] 0.776,  $p = 0.029$ ; 3分割の低値群 [ $\leq 6.46 \mu\text{g/ml}$ ] vs. 高値群 [ $\geq 10.56 \mu\text{g/ml}$ ] のOR 9.320, CI 1.046~83.1,  $p = 0.046$ ) は、5年後の、NGTから糖尿病発症への有意な独立したリスク因子であった (図2)。

低血清アディポネクチン値が糖尿病発症のリスク因子であるというエビデンスは、ピマ・インディアンという特殊な群での研究から始まり、一般的な日本人での研究 (舟形スタディ)、さらにはドイツ人、フランス人およびインド人での研究など種々の研究において、現在では一般的な事象であることが確立している。

## 血清アディポネクチン値の加齢に伴った増加

上述の研究において、ベースラインでの血清アディポネクチン値と年齢との関連を調べたところ、耐糖能の違いによらず有意な正相関が認められた (図3)。また、ベースラインの値と5年後の追跡調査での値を比べてみると、5年後のほうが有意に血清アディポネクチン値が増加しており (図4-A)、同一人物での前後での変化でも、男女とも75%以上で増加していた (図4-B) <sup>3)</sup>。すなわち、血清アディポネクチン値は、加齢に伴って増加すると考え