

飲酒と糖尿病：壮年期男子勤労者における検討

ナカニシ ノリエキ ヨシダ ヒロシ ニシナ カズエ オカモト ミツハル
 中西 範幸*1 吉田 寛*2 仁科 一江*2 岡本 光明*2
 リ マクオ ヨシオ タタラ コウゾウ
 李 文娟*2 松尾 吉郎*2 多田羅 浩三*3

目的 飲酒が糖尿病の発症に及ぼす影響を明らかにするため、飲酒と糖尿病発症との関連性について検討した。

方法 1994年5月に定期健康診断を受診し、空腹時血糖値が109mg/dl以下を示した者で糖尿病と高血圧の治療歴がなく、循環器疾患の既往を有しない35～59歳男子事務系勤務者2,953人を観察コーホートに設定し、2001年5月までの7年間に於ける糖尿病の発症を調査した。糖尿病の診断は空腹時血糖値が110～125mg/dlをIFG (impaired fasting glucose)、空腹時血糖値が126mg/dl以上、あるいは糖尿病用剤服薬を2型糖尿病とした。

結果 飲酒状況別にIFG、2型糖尿病の発症率をみると、アルコール摂取が「23～45g/H」の飲酒者で発症率は最も低く、飲酒と発症率との間にはU型の関連がみられた。アルコール摂取が「23～45g/日」の飲酒者を1.0とする年齢、糖尿病の家族歴、body mass index、喫煙、定期的運動、アラニンアミノトランスフェラーゼを調整したIFG、2型糖尿病発症のハザード比をみると、非飲酒者、アルコール摂取が「23g未満/H」「46～68g/日」「69g以上/H」の飲酒者のハザード比はそれぞれ1.46(95%信頼区間(CI)：1.03-2.07)、1.30(95%CI：0.93-1.83)、1.17(95%CI：0.86-1.59)、1.40(95%CI：0.99-1.99)であった(2次の曲線性の検定：p=0.026)。2型糖尿病発症と飲酒との関連においても同様の傾向がみられたが、多変量解析においては2次の曲線性は有意ではなかった(p=0.105)。糖尿病の危険因子の有無別に飲酒状況とIFG、2型糖尿病発症との関連をみると、糖尿病の家族歴「あり」の者、喫煙者を除くいずれの危険因子の群においてもIFG、2型糖尿病発症の多変量調整ハザード比は「23～45g/日」のアルコール摂取者で最も低く、飲酒とIFG、2型糖尿病発症との間にはU型の関連がみられた。

結論 アルコール摂取が「23～45g/H」の中等度飲酒者の糖尿病の発症リスクは最も低く、飲酒と糖尿病発症との間にはU型の関連性を有することが示された。

キーワード 飲酒、impaired fasting glucose、2型糖尿病、男子勤務者、コーホート研究

I 緒言

2型(インスリン非依存性)糖尿病はインスリン抵抗性とインスリンの分泌障害を原因とする疾患であり、網膜症、腎症、神経障害などの合併症を引き起こし、脳卒中、虚血性心疾患な

どの動脈硬化性疾患の発症と進展を促進することが知られている。わが国において2型糖尿病を有する者は1995年には630万人と推計されており、2025年には850万人に増加することが予測されている¹⁾。2型糖尿病発症の危険因子として年齢、糖尿病の家族歴、肥満、運動不足、喫

*1 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学助教授 *2 同大学院生 *3 同教授

煙が明らかにされており²⁾⁻⁷⁾、最近の疫学調査から肝機能、胆管機能の指標であるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) も2型糖尿病発症の独立した危険因子となることが報告されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。飲酒と2型糖尿病発症との関連については、アルコールはインスリンの分泌とインスリン感受性に影響を及ぼすことから¹¹⁾⁻¹²⁾、飲酒は2型糖尿病発症の危険因子となることが考えられる。しかし、飲酒と2型糖尿病発症との関連性を検討した成績からは、正の量・反応関係を報告するもの¹³⁾⁻¹⁴⁾、量・反応関係をみとめなかったとするもの²⁾⁻¹⁵⁾、負の量・反応関係を報告するもの¹⁶⁾、またUおよびJ型の関連性を報告するものがあり⁶⁾⁻¹⁷⁾⁻¹⁹⁾、まだ一致した成績は得られていない。

本研究は、飲酒が糖尿病の発症に及ぼす影響を明らかにするため、職域における定期健康診断で得られた成績を用いて、7年間にわたる飲酒と糖尿病発症との関連性について検討を行ったものである。

II 対象と方法

(1) 調査対象

大阪市に本社を有するA事業所において1994年5月から2001年5月までの7年間にわたり糖尿病の発症調査を実施した。調査対象は1994年5月において35～59歳男子事務系勤務者3,681人(受診率99.6%)である。対象者の選定のため、糖尿病と高血圧の治療歴を問診により調査し、血糖値の測定のため空腹時の状態で採血を行った。血糖値は血液化学検査受託機関である(株)ファルコバイオシステムズ東京においてOlympus AU-5000 (1994年)、Olympus AU-5200 (1995～2001年)を用いてGIDH酵素比色法により測定した。血糖値は内部精度管理により測定値の品質管理が行われ、1994年から2001年の定期健康診断時における血糖値の月平均値の正確度と精密度は精度管理上望ましいとされる3%以内であった。糖尿病の診断はアメリカ糖尿病協会 (ADA)²⁰⁾の診断基準に準拠して行い、

空腹時血糖値が109mg/dl以下を正常、空腹時血糖値が110～125mg/dlをIFG (impaired fasting glucose)、空腹時血糖値が126mg/dl以上、あるいは糖尿病用剤服薬を2型糖尿病とした。3,681人の中から、IFGの者(175人)、2型糖尿病の者(282人)、降圧剤服薬中の者(253人)、脳卒中・虚血性心疾患の既往を有する者(32人)、663人を本研究の対象から除いた。さらに、観察期間において定期健康診断の連続未受診者65人も対象から除き、2,953人を観察コーホートに設定した。本研究対象者の年齢構成から観察期間に発症した糖尿病は2型糖尿病と考えられ、糖尿病用剤の服用を開始した者39人は2型糖尿病の発症とした。

(2) 調査項目

1994年5月の定期健康診断における調査項目は、問診、身体計測、血圧測定、血液検査などである。糖尿病の家族歴、喫煙、飲酒、運動の状況については問診により調査し、両親、兄弟のいずれかに糖尿病を有する者を糖尿病の家族歴「あり」とした。喫煙状況については、タバコを「現在吸っている」「以前は吸っていた」「吸ったことがない」の設問を設け、「現在吸っている」「以前は吸っていた」と回答した者には1日当たりの喫煙本数を聞き取った。飲酒状況は1週間の飲酒頻度と1回当たりの飲酒量を聞き取り、1日当たりのアルコール摂取量(日本酒1合=純アルコール23g)を算出し、アルコールを「飲まない」、アルコール摂取が「23g未満/日」「23～45g/日」「46～68g/日」「69g以上/日」に5区分した。運動については1週間における実施頻度について聞き取りを行った。身長と体重は靴を脱いだ室内着の状態で測定し、体重は測定値から1kgを引いた値を用いて、body mass index (BMI) を体重/身長² (kg/m²) により算出した。血圧測定は、少なくとも5分間の安静座位の後、コロトコフのI音とV音を収縮期血圧、拡張期血圧として測定した。血液検査においては、血清総コレステロール、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロール、 γ -GTP、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

表1 飲酒状況別にみた30～59歳男子事務系勤務者の特性*

	飲酒状況†					P 値
	飲まない (n=421)	23g未満/日 (n=534)	23～45g/日 (n=698)	46～68g/日 (n=881)	69g以上/日 (n=419)	
年 齢 (歳)	47.4 (6.3)	45.7 (6.2)	46.0 (6.3)	46.6 (5.9)	47.1 (5.3)	<0.001
B M I (kg/m ²)	23.3 (2.8)	23.2 (2.7)	23.1 (2.4)	23.3 (2.6)	23.7 (2.6)	0.011
糖 尿 病 の 家 族 歴 (%)	6.7	9.2	7.7	7.4	9.8	0.358
喫 煙 者 (%)	45.4	42.5	46.4	54.6	63.5	<0.001
週1回以上の定期的運動 (%)	42.0	52.4	51.6	56.8	54.7	<0.001
収 縮 期 血 圧 (mmHg)	124.9 (14.9)	124.4 (14.5)	124.5 (13.5)	128.5 (13.8)	130.6 (14.3)	<0.001
拡 張 期 血 圧 (mmHg)	75.0 (11.3)	76.2 (10.5)	76.2 (10.4)	78.5 (10.5)	80.1 (10.5)	<0.001
空 腹 時 血 糖 (mg/dl)	89.8 (6.7)	89.7 (6.3)	89.5 (6.1)	90.1 (6.4)	90.0 (6.5)	0.447
総コレステロール (mg/dl)	194.5 (31.7)	193.6 (31.9)	190.1 (30.7)	193.1 (32.0)	195.3 (31.3)	0.053
HDLコレステロール (mg/dl)	49.8 (11.6)	52.1 (11.8)	54.3 (11.4)	56.0 (13.6)	57.2 (14.0)	<0.001
γ - G T P (IU/l)	25.6 (30.1)	27.4 (27.1)	30.5 (28.9)	41.4 (33.4)	61.3 (56.3)	<0.001
A S T (IU/l)	22.1 (9.6)	21.2 (8.3)	21.6 (7.4)	22.5 (7.5)	27.2 (15.5)	<0.001
A L T (IU/l)	23.8 (16.9)	24.0 (16.1)	23.6 (14.1)	23.3 (12.9)	27.1 (15.8)	<0.001

注 *数字は平均値(標準偏差)および%を示す。

†純アルコールとしてグラム値に換算。

(AST), ALTをOlympus AU-5000を用いて測定した。

(3) 分析方法

飲酒状況別にみたコーホート設定時の特性の差については一元配置分散分析と χ^2 検定を用いて検討した。7年の観察期間におけるIFG, 2型糖尿病の発症, 転勤, 退職などによる観察打ち切りを調査し, 各対象者ごとに観察期間を人年により算出した。人年当たりでみたフォローアップ率は92.6%である。飲酒状況と糖尿病発症との関係は, コックスの比例ハザードモデルを用いて検討し, アルコール摂取が「23～45g/日」の飲酒者を1.0とする非飲酒者, アルコール摂取が「23g未満/日」「46～68g/日」「69g以上/日」の飲酒者の年齢調整と多変量調整ハザード比を算出した。多変量解析における独立変数として, 年齢, 糖尿病の家族歴, BMI, 喫煙, 定期的運動, ALTを用い, 年齢, BMI, ALTは分布をもとに5等分し, 最も低いカテゴリーを1, 最も高いカテゴリーを5とした。また, 糖尿病の家族歴は「なし」を1, 「あり」を2とし, 喫煙はタバコを「吸わない」を1とし, 喫煙者においては1日当たりの喫煙本数の分布をもとに4等分し, 最も低いカテゴリーを2, 最も高いカテゴリーを5とした。定期的運動は「ほとんどしない」「週1回」「週2回以上」にそれ

ぞれ1, 2, 3を投入した。糖尿病発症のハザード比の非線型性の検定は飲酒状況のそれぞれのカテゴリーにおける中央値を1次, 2次項の変数としてモデルに投入して行った。

すべての統計分析において, $P=0.05$ を有意水準とし, 統計計算はSPSS 10.0J for Windowsにより行った。

III 結 果

表1に飲酒状況別にみたコーホート設定時の対象者の特性を示す。年齢, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, HDLコレステロール, γ -GTP, AST, ALTの平均値, 喫煙者, 定期的な運動を「週1回以上」している者の割合は飲酒状況別にみた5群間に有意な差をみとめた。HDLコレステロール, γ -GTP, 収縮期血圧, 拡張期血圧の平均値, 喫煙者, 「週1回以上」の定期的運動をしている者の割合はいずれもアルコールの摂取量が高くなるに伴い有意に増加を示した。一方, ASTとALTの平均値は, 非飲酒者と「69g未満/日」の飲酒者間では有意な差をみとめず, 表には示さないが肝疾患の既往, 治療中の者の割合は飲酒状況別にみた5群間で有意な差をみとめなかった ($P=0.161$)。

表2に飲酒状況別にみた7年間における糖尿病発症率とハザード比を示す。飲酒状況別に

表2 飲酒状況別にみた7年間における糖尿病発症率とハザード比

	飲酒状況*					P値†
	飲まない (n=421)	23g未満/日 (n=534)	23~45g/日 (n=698)	46~68g/日 (n=881)	69g以上/日 (n=419)	
IFG, および2型糖尿病 発症率(人年)	63	67	66	107	67	
観察年	2 491	3 251	4 282	5 386	2 461	
発症率(1,000人年)	25.3	20.6	15.4	19.9	27.2	
年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.58 (1.12-2.23)	1.34 (0.95-1.88)	1.00 -	1.27 (0.93-1.72)	1.71 (1.22-2.41)	0.001
多変量調整ハザード比‡ (95%信頼区間)	1.46 (1.03-2.07)	1.30 (0.93-1.83)	1.00 -	1.17 (0.86-1.59)	1.40 (0.99-1.99)	0.026
2型糖尿病 発症率(人年)	27	34	28	47	32	
観察年	2 599	3 372	4 426	5 601	2 602	
発症率(1,000人年)	10.4	10.1	6.3	8.4	12.3	
年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.62 (0.95-2.75)	1.56 (0.95-2.57)	1.00 -	1.30 (0.82-2.08)	1.89 (1.14-3.14)	0.020
多変量調整ハザード比‡ (95%信頼区間)	1.54 (0.94-2.55)	1.41 (0.83-2.39)	1.00 -	1.16 (0.72-1.85)	1.43 (0.85-2.40)	0.105

注 *純アルコールとしてグラム値に換算。

† 2次の曲線性の検定。

‡ コーホート設定時の年齢, 糖尿病の家族歴, BMI, 喫煙, 定期的運動, ALTを調整したハザード比。

表3 糖尿病の危険因子の有無別, 飲酒状況別にみた7年間におけるIFG, 2型糖尿病の発症率とハザード比*

	発症率 (1,000人年)	飲酒状況†					P値‡
		飲まない (n=421)	23g未満/日 (n=534)	23~45g/日 (n=698)	46~68g/日 (n=881)	69g以上/日 (n=419)	
年齢(歳)							
50未満	19.4	1.52(1.01-2.28)	1.14(0.76-1.69)	1.00(-)	1.11(0.77-1.58)	1.15(0.76-1.74)	0.118
50以上	24.5	1.57(0.81-3.05)	1.88(0.97-3.63)	1.00(-)	1.41(0.77-2.58)	2.24(1.18-4.26)	0.050
糖尿病の家族歴							
なし	19.8	1.49(1.03-2.16)	1.31(0.90-1.89)	1.00(-)	1.22(0.88-1.69)	1.45(1.00-2.09)	0.029
あり	30.9	1.49(0.52-4.24)	1.30(0.53-3.15)	1.00(-)	0.82(0.33-2.05)	0.92(0.34-2.51)	0.671
BMI(kg/m ²)							
25未満	17.6	1.63(1.08-2.46)	1.28(0.85-1.94)	1.00(-)	1.05(0.72-1.53)	1.37(0.89-2.20)	0.020
25以上	31.0	1.19(0.62-2.28)	1.33(0.73-2.44)	1.00(-)	1.41(0.82-2.44)	1.36(0.75-2.48)	0.755
タバコ							
吸わない	16.7	2.15(1.23-3.77)	1.83(1.05-3.17)	1.00(-)	1.71(1.01-2.89)	2.51(1.40-4.51)	0.003
吸う	24.8	1.16(0.74-1.82)	1.06(0.68-1.65)	1.00(-)	0.94(0.64-1.37)	1.01(0.66-1.54)	0.570
定期的運動							
ほとんどしない	21.1	1.44(0.90-2.31)	1.31(0.81-2.11)	1.00(-)	1.06(0.67-1.68)	1.23(0.81-2.19)	0.126
週1回以上	20.3	1.51(0.90-2.55)	1.31(0.81-2.13)	1.00(-)	1.28(0.84-1.96)	1.39(0.85-2.26)	0.163
ALT(IU/l)							
38未満	18.7	1.51(1.03-2.22)	1.22(0.84-1.79)	1.00(-)	1.13(0.80-1.58)	1.45(0.99-2.13)	0.015
38以上	35.3	1.21(0.53-2.77)	1.58(0.71-3.49)	1.00(-)	1.42(0.67-3.03)	1.16(0.52-2.59)	0.767

注 *数字はコーホート設定時の年齢, 糖尿病の家族歴, BMI, 喫煙, 定期的運動, ALTを調整した多変量調整ハザード比(95%信頼区間)を示す。

† 純アルコールとしてグラム値に換算。

‡ 2次の曲線性の検定。

IFG, 2型糖尿病発症率をみると, アルコール摂取が「23~45g/日」の飲酒者で発症率は最も低く, 飲酒状況と発症率との間にはU型の関連がみられた。アルコール摂取が「23~45g/日」の飲酒者を1.0とする年齢, 糖尿病の家族歴, BMI, 喫煙, 定期的運動, ALTを調整したIFG, 2型糖尿病発症のハザード比をみると, 非

飲酒者, アルコール摂取が「23g未満/日」「46~68g/日」「69g以上/日」の飲酒者のハザード比はそれぞれ1.46 [95%信頼区間 (CI): 1.03-2.07], 1.30 (95% CI: 0.93-1.83), 1.17(95%CI: 0.86-1.59), 1.40(95%CI: 0.99-1.99)であった(2次の曲線性の検定: P=0.026)。2型糖尿病の発症率をみると, アルコ

ール摂取が「23~45g/日」の飲酒者で発症率は最も低く、飲酒状況と発症率との間にはU型の関連がみられたが、年齢、糖尿病の家族歴、BMI、喫煙、定期的運動、ALTを調整した多変量解析においては2次の曲線性は有意ではなかった ($P=0.105$)。

表3に糖尿病の危険因子の有無別、飲酒状況別にみた7年間におけるIFG、2型糖尿病の発症率と年齢、糖尿病の家族歴、BMI、喫煙、定期的運動、ALTを調整したハザード比を示す。糖尿病の家族歴「あり」の者、喫煙者を除いて、いずれの糖尿病の危険因子の群においてもIFG、2型糖尿病の多変量調整ハザード比はアルコール摂取が「23~45g/日」の飲酒者で最も低く、飲酒状況とIFG、2型糖尿病発症との間にはU型の関連がみられた。50歳以上の者、糖尿病の家族歴「なし」の者、BMI「25kg/m²未満」の者、非喫煙者、ALT「38IU/l未満」の者においてはそれぞれ50歳未満の者、糖尿病の家族歴「あり」の者、BMI「25kg/m²以上」の者、喫煙者、ALT「38IU/l以上」の者に比べて、飲酒とIFG、2型糖尿病発症との間により強い関連がみられた。なお、飲酒状況と年齢、糖尿病の家族歴、BMI、喫煙、定期的運動、ALTとの間にはいずれにおいても有意な交互作用はみとめなかった。

IV 考 察

7年間における糖尿病の発症を飲酒状況別に調査した本研究から、年齢、糖尿病の家族歴、BMI、喫煙、運動、ALTを調整したIFG、2型糖尿病発症のハザード比は、アルコール摂取が「23~45g/日」の中等度飲酒者で最も低く、飲酒状況と糖尿病発症との間にはU型の関連がみられた。本研究の成績は、飲酒と2型糖尿病発症との間にU、J型の関連性を報告した先行研究の成績と一致するものであり^{6)17)~19)}、中等度の飲酒はIFG、2型糖尿病発症のリスクを低下させる可能性を示唆するものである。疫学研究からは、飲酒と死亡率との間にはUあるいはJ型の関連が報告されており²¹⁾²²⁾、この要因とし

ては少量、あるいは中等度のアルコール摂取の脂質代謝²³⁾²⁴⁾、血液の凝固・線溶系²⁵⁾²⁶⁾に対する抗動脈硬化作用による虚血性心疾患の発症と死亡の抑制が考えられている。さらに本研究の成績は、中等度のアルコール摂取がIFG、2型糖尿病発症のリスクを低下させることにより、虚血性心疾患の発症と死亡の抑制に寄与している可能性を示唆するものである。

糖尿病の危険因子の有無別にみた検討からは、糖尿病の家族歴「あり」の者、喫煙者を除いて、いずれの群においても飲酒状況とIFG、2型糖尿病の発症との間にはU型の関連がみられ、アルコール摂取が「23~45g/日」の中等度飲酒者でIFG、2型糖尿病の発症は最も低かった。そして、IFG、2型糖尿病発症に対する「23~45g/日」のアルコール摂取の効果は、糖尿病の家族歴「なし」の者、非肥満者、非喫煙者、肝機能障害「なし」の者でより顕著であり、アルコール摂取が「46g以上/日」の飲酒者においては、糖尿病の家族歴「あり」の者、喫煙者でのIFG、2型糖尿病発症のハザード比は低い値を示した。しかし、糖尿病の遺伝的素因を有する者、肥満者、喫煙者、肝機能障害「あり」の者において飲酒とIFG、2型糖尿病発症との関連が弱かったこと、またアルコール摂取が「46g以上/日」の飲酒者において糖尿病の遺伝的素因を有する者、喫煙者のIFG、2型糖尿病発症のハザード比が糖尿病の遺伝的素因を有しない者、非喫煙者に比べて低かったことは、飲酒が糖尿病の危険因子を有する者においてIFG、2型糖尿病発症のリスクを低下させることを意味するものではない。表3に示すように、糖尿病の家族歴「あり」の者、肥満者、喫煙者、肝機能障害「あり」の者はそれぞれ糖尿病の家族歴「なし」の者、非肥満者、非喫煙者、肝機能障害「なし」の者に比べてIFG、2型糖尿病発症は高率を示した。そして、アルコール摂取が「23~45g/日」の中等度飲酒者においてIFG、2型糖尿病発症率をみると、糖尿病の家族歴「あり」の者では32.9/1,000人年、「なし」の者では13.9/1,000人年であり、肥満者、非肥満者ではそれぞれ23.3/1,000人年、13.6/1,000人年、喫煙者、非喫煙

者ではそれぞれ23.2/1,000人年, 9.2/1,000人年, 肝機能障害「あり」の者, 「なし」の者ではそれぞれ25.3/1,000人年, 14.4/1,000人年であった。飲酒がIFG, 2型糖尿病発症に及ぼす影響が糖尿病の遺伝的素因, 肥満, 喫煙, 肝機能障害により覆い隠されたと考えるのが妥当であろう。

中等度の飲酒が糖尿病発症のリスクを低下させるメカニズムはまだ十分には解明されていないが, 中等度のアルコール摂取が糖尿病のリスクを低下させること, また多量のアルコール摂取がリスクを高めることは, 生物学的には説明が可能である。中等度のアルコール摂取はインスリンの感受性を高め, 抵抗性を弱めることが報告されており¹¹⁾¹²⁾, 2型糖尿病の者のみならず正常血糖の者においても中等度のアルコールの静脈注射後にインスリン分泌が増加し, 糖代謝が亢進することが示されている²⁷⁾²⁸⁾。こうしたインスリンの分泌の増加は, アルコール摂取の刺激に伴う胃腸の分泌促進物質によるインスリンの分泌の亢進, あるいは胃腸・膵系の細胞から放出される向副腎皮質ペプチドのインスリン生成効果によると考えられる^{29)~31)}。一方, アルコールの多量摂取はインスリン仲介のブドウ糖吸収を低下させ, アルコール依存者では耐糖能が低下していること³²⁾, また糖代謝障害のほかにも多量飲酒に伴うカロリーの過剰摂取, 肥満, 膵炎, 肝機能障害などにより糖尿病が誘発されることが報告されている^{8)~10)33)}。こうした病態は, アルコールが膵臓の島細胞に及ぼす直接の毒性効果, あるいはインスリン分泌の抑制, インスリン抵抗性の亢進によると考えられるが^{32)~35)}, アルコール摂取に伴う体部の脂肪分布の異常も反映しているとも考えられる¹³⁾。さらに, in vitroの研究からは, 膵β細胞(Langerhans島の中心的細胞)へのアルコールの曝露はインスリンの分泌の低下を引き起こすこと³⁶⁾³⁷⁾, またアルコール代謝物の2,3-ブタンジオールや1,2-プロパンジオールは脂肪細胞の代謝を抑制し, 糖代謝を障害することが報告されている³⁸⁾。このように, 中等度のアルコール摂取は糖尿病発症のリスクを低下させ, 一方, 多量

のアルコール摂取はリスクを高めることにより, 飲酒と糖尿病発症との間にはU型の関連性がみられたと考えられる。

本研究には留意すべきいくつかの問題点がある。まず第1に, 本研究では糖尿病を診断する際, 経口糖負荷試験を用いず, 空腹時血糖値のみを用いて糖尿病を判定しており, 糖尿病の発症を過小評価している恐れがあり, 正確性, 再現性に関する問題も考えられる。本調査対象者(3,681人)の空腹時血糖とヘモグロビン(Hb)A_{1c}の分布から, 空腹時血糖値が110mg/dl, 126mg/dlのカットオフ値はそれぞれHbA_{1c}値の5.9%, 6.5%に一致しており, HbA_{1c}値が5.9%未満の者で, 糖尿病, 高血圧の治療歴がなく, 循環器疾患の既往を有しない3,140人を観察コーホートとして, 7年間における高HbA_{1c}値の発症をみると, HbA_{1c}値が5.9~6.4%, および6.5%以上の発症率はいずれもアルコール摂取が「23~45g/日」の飲酒者で発症率は最も低く, 飲酒状況と発症率との間にはU型の関連をみとめた(2次の曲線性の検定: いずれも $P < 0.001$)。アルコール摂取が「23~45g/日」の飲酒者を1.0とする年齢, 糖尿病の家族歴, BMI, 喫煙, 定期的運動, ALTを調整したHbA_{1c}値が5.9%以上の高HbA_{1c}値発症のハザード比をみると, 非飲酒者, アルコール摂取が「23g未満/日」「46~68g/日」「69g以上/日」の飲酒者のハザード比はそれぞれ1.64 (95%CI: 1.17-2.29), 1.54 (95%CI: 1.11-2.14), 1.29 (95%CI: 0.95-1.75), 1.58 (95%CI: 1.13-2.20)であった(2次の曲線性の検定: $P = 0.005$)。以上の結果は, 空腹時血糖を用いて分析した結果と一致するものであり, 本研究の観察期間においてみとめた空腹時血糖値の上昇は糖尿病の進展を反映したものと考えられる。なお, ADAの診断基準は空腹時血糖値が126mg/dl以上を2型糖尿病とし, 随時血糖値, および75g経口糖負荷試験(日常診療での経口糖負荷試験は推奨されていない)の2時間値が200mg/dlも2型糖尿病と定義しているが, 疫学調査においては空腹時血糖値を用いた診断が勧告されている²⁰⁾。ADAの診断基準を用いることにより, 疫学調査におい

てはより廉価に、また容易に糖尿病の診断が可能となり、異なった集団における糖尿病調査の相互比較が可能となったといえる。

第2に、本研究では自己申告をもとに問診票を用いてアルコール摂取量の評価を行っており、アルコール摂取の正確性が問題となる。しかし、本研究の成績から、アルコールの生物学的指標である γ -GTP、HDLコレステロールは自己申告にもとづくアルコール摂取量と正の強い線形の関連をみとめており、自己申告によるバイアスは大きくはないと考える。

最後に、本研究では内臓脂肪の指標となるウェストヒップ比、あるいは空腹時インスリンレベルなどの交絡因子が含まれていないことである。ウェストヒップ比の増加に伴う内臓脂肪型肥満はインスリン抵抗性と関連しており³⁹⁾⁴⁰⁾、内臓脂肪型肥満の者ではインスリン抵抗性から耐糖能の低下や高インスリン血症を示す者が多いことが報告されている⁴¹⁾⁴²⁾。今後、ウェストヒップ比、あるいは空腹時インスリンレベルなどの因子を含めて飲酒と糖尿病発症との関連を検討する必要がある。

本研究には上記に示すいくつかの問題点はあるが、男子事務系勤務者を対象としてアルコール摂取が糖尿病発症に及ぼす影響を検討した本研究の成績は、中等度のアルコール摂取者の糖尿病の発症リスクは最も低く、飲酒と糖尿病発症との間にはU型の関連性を有することを示すものである。しかし、本研究の成績は明らかに健康な中高年男子を対象としたものであり、糖尿病の発症予防のために飲酒を勧奨することは行うべきではない。

謝辞

本研究の一部は、公益信託日本動脈硬化予防研究基金により行った。

文 献

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1414-31.
- Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130(6): 1101-8.
- Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, et al. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325(3): 147-52.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122(7): 481-6.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 537-44.
- Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, et al. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310(6979): 555-9.
- Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, et al. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Ann Intern Med* 2000; 133(3): 183-91.
- Ohlson LO, Larsson B, Bjorntorp P, et al. Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia* 1988; 31(11): 798-805.
- Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 732-7.
- Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(6): 1889-95.
- Facchini F, Chen YD, Reaven GM. Light-to-moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1994; 17(2): 115-9.
- Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP Jr, et al. Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation* 1993; 88(5): 2190-7.
- Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. A prospective population-based study alcohol use and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; 132(5): 902-9.
- Kao WH, Puddey IB, Boland LL, et al. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2001; 154(8): 748-57.
- Hodge AM, Dowse GK, Collins VR, et al. Abnormal glucose tolerance and alcohol consumption

- in three populations at high risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1993 ; 137(2) : 178-89.
- 16) Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, et al. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med* 2000 ; 160(7) : 1025-30.
 - 17) Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, et al. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995 ; 310(6979) : 560-4.
 - 18) Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, et al. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2000 ; 23(1) : 18-22.
 - 19) Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ, et al. Alcohol consumption and the incidence of type II diabetes. *J Epidemiol Community Health* 2002 ; 56(7) : 542-8.
 - 20) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997 ; 20(7) : 1183-97.
 - 21) Friedman GD, Klatsky AL. Is alcohol good for your health? *N Engl J Med* 1993 ; 329(25) : 1882-3.
 - 22) Pearson TA, Terry P. What to advise patients about drinking alcohol. The clinician's conundrum. *JAMA* 1994 ; 272(12) : 967-8.
 - 23) Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al. Alcohol and blood lipids. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Lancet* 1977 ; 2(8030) : 153-5.
 - 24) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977 ; 62(5) : 707-14.
 - 25) Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, et al. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *BMJ* 1979 ; 1(6157) : 153-6.
 - 26) Veenstra J, Wierik E, Kluft C. Alcohol and fibrinolysis. *Fibrinolysis* 1990 ; 4(suppl 2) : 64-8.
 - 27) McMonagle J, Felig P. Effects of ethanol ingestion on glucose tolerance and insulin secretion in normal and diabetic subjects. *Metabolism* 1975 ; 24(5) : 625-32.
 - 28) Metz R, Berger S, Mako M. Potentiation of the plasma insulin response to glucose by prior administration of alcohol. An apparent islet-priming effect. *Diabetes* 1969 ; 18(8) : 517-22.
 - 29) Shapiro H, Wruble LD, Estes JW. Pancreatic secretion stimulated by the action of alcohol on the gastric antrum. *Am J Dig Dis* 1968 ; 13(6) : 536-9.
 - 30) Unger RH, Ketterer H, Dupre J, et al. The effects of secretin, pancreozymin, and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetized dogs. *J Clin Invest* 1967 ; 46(4) : 630-45.
 - 31) Sussman KE, Vaughan GD, Timmer RF. An in vitro method for studying insulin secretion in the perfused isolated rat pancreas. *Metabolism* 1966 ; 15(5) : 466-76.
 - 32) Yki-Jarvinen H, Nikkila EA. Ethanol decreases glucose utilization in healthy man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 61(5) : 941-5.
 - 33) Avogaro A, Tiengo A. Alcohol, glucose metabolism and diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1993 ; 9(2) : 129-46.
 - 34) Shelnut JJ, Reichard GA, Skutches CL, et al. Ethanol causes acute inhibition of carbohydrate, fat, and protein oxidation and insulin resistance. *J Clin Invest* 1988 ; 81(4) : 1137-45.
 - 35) Yki-Jarvinen H, Koivisto VA, Ylikahri R, et al. Acute effects of ethanol and acetate on glucose kinetics in normal subjects. *Am J Physiol* 1988 ; 254(2) : E175-80.
 - 36) Tiengo A, Valerio A, Molinari M, et al. Effect of ethanol, acetaldehyde, and acetate on insulin and glucagon secretion in the perfused rat pancreas. *Diabetes* 1981 ; 30(9) : 705-9.
 - 37) Holley DC, Bagby GJ, Curry DL. Ethanol-insulin interrelationships in the rat studied in vitro and in vivo : evidence for direct ethanol inhibition of biphasic glucose-induced insulin secretion. *Metabolism* 1981 ; 30(9) : 894-9.
 - 38) Lomeo F, Khokher MA, Dandona P. Ethanol and its novel metabolites inhibit insulin action on adipocytes. *Diabetes* 1988 ; 37(7) : 912-5.
 - 39) Kissebah AH, Videlund N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 ; 54(2) : 254-60.
 - 40) Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, et al. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983 ; 72(3) : 1150-62.
 - 41) Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin North Am* 1989 ; 73(1) : 111-38.
 - 42) Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992 ; 41(7) : 826-34.