

## 183. 血中ビタミン D 濃度と糖尿病発症に関する血清疫学研究

溝上 哲也

\*国立国際医療研究センター 臨床研究センター 疫学予防研究部

Key words : 25-ヒドロキシビタミン D, 2 型糖尿病, コホート内症例対照研究

### 緒言

日光（紫外線）曝露による皮膚がんリスク上昇のため、世界保健機構などから日射への過度な曝露を控えるよう勧告されている。その一方、日光にあたらぬと皮膚でのビタミン D 産生が行われず、小児のクル病や骨粗しょう症など骨疾患の危険性が高まる。近年、ビタミン D は骨疾患以外に、がん、循環器疾患、免疫性疾患、精神疾患などへの関与を支持する知見が集積されつつある [1]。我々はこのようなビタミン D の機能に着目し、食事からのビタミン D 摂取量あるいは血中ビタミン D 濃度が大腸がん [2]、大腸腺腫 [3]、抑うつ状態 [4] といった疾患や病態と関連していることを日本人における疫学調査により明らかにしてきた。

糖尿病との関わりについては、すい臓β細胞にビタミン D 受容体が確認されており、ビタミン D がインスリン分泌の調整に関与していることが示唆される。我々の研究グループは大規模な栄養疫学調査により、食事からのビタミン D の摂取が糖尿病リスクの低下と関連していることをアジア人で初めて報告した [5]。また、ビタミン D の充足指標である血中 25-ヒドロキシビタミン D（以下、25(OH)D と略）が低いとインスリン抵抗性が高まることや [6]、メタボリックシンドロームとの予防的関連も見出している [7]。

血中 25(OH)D 濃度と糖尿病発症に関する前向きコホート研究の成績が欧米の大規模疫学研究から報告されている [8]。しかしながら、欧米人に比べてインスリン分泌能が低いアジア人において血中 25(OH)D との関連を調べた前向き研究の報告はわずか 2 件しかない。これまで欧米で行われた疫学研究の結果は概ねビタミン D の糖尿病への予防的役割を支持するものの、ビタミン D<sub>2</sub>（植物由来）と D<sub>3</sub>（日射・動物由来）の作用の違い、ビタミン D と糖尿病との関連の季節差の存在、前糖尿病から糖尿病への進展におけるビタミン D の関与など解明すべき課題が残されている。大規模な血清疫学解析によりこれらの点を明らかにすることにより、糖尿病予防のためのビタミン D を標的にした効果的かつ効率的な介入の条件設定が可能となる。

我々は、勤労者約 6,000 人分の血清を本人同意のもと凍結保管し、その集団からの糖尿病の発症を追跡している。本研究ではこの血清を用い、コホート内症例対照研究によりビタミン D と糖尿病リスクに関して以下の点を解明する。

1) ベースライン時点の血中ビタミン D<sub>2</sub> 及び D<sub>3</sub> 濃度とその後の糖尿病発症との関連を量的に評価し、糖尿病リスクが低下するカットオフ値の存在を検証する。2) 季節による層化分析によって、ビタミン D と糖尿病との関連がいずれの季節に強いかを明らかにする。3) ビタミン D が前糖尿病から糖尿病への進展リスクを修飾するかを明らかにする。

本コホート内症例対照研究の結果、ベースライン時点の血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度が高いことは既知の糖尿病危険因子とは独立して糖尿病のリスクが低いことと関連していた。この関連は日射量が少ない季節にビタミン D を測定した場合に顕著であった。血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の高値は前糖尿病から糖尿病への進展リスクの低下と関連していた。

## 方 法

### 1. 研究デザイン

関東のある企業において、2008年度の職域健康診断を受診した約6,000人分の血清を本人同意のもと-80℃で凍結保管している。この集団について、毎年の定期健康診断データに基づいて糖尿病発症を追跡した。本研究は本コホートにおいて同定した糖尿病罹患患者とその対照群のベースライン時点の血中ビタミンD値を比較する、コホート内症例対照研究である。本研究計画は国立国際医療研究センター倫理審査委員会で承認を受けた。

### 2. 糖尿病発症者の同定と対照の選択

2013年度までの定期健康診断データにもとづいて、血清コホート集団での新規糖尿病発症者を同定した。空腹時血糖126 mg/dl以上、ヘモグロビンA1c 6.5%以上、糖尿病治療中のいずれかにあてはまる場合を「糖尿病あり」とし、ベースライン以降にこの基準に初めて該当した場合を糖尿病の新規発症例と定義した。症例1名に対し、性・年齢(2歳以内)・採血時期(2週間以内)をマッチさせた対照2名を選択した。ベースライン時に糖尿病の既往や血糖検査にて糖尿病基準を満たすものは除外した。

### 3. 血中ビタミンD濃度の測定及び統計解析

症例および対照の保存血清中の25-ヒドロキシビタミンD濃度(ビタミンD<sub>2</sub>及びD<sub>3</sub>)をLC-MS/MS法にて測定した。これらの値を対照群の4分位で群分けし、条件付きロジスティック回帰モデルにより最低位群に対する最高位群の糖尿病発症のオッズ比およびその95%信頼区間を算出した。交絡要因として肥満度、糖尿病家族歴、喫煙、飲酒、運動を調整した。健診を受けた季節による層化分析を行った。前糖尿病から糖尿病への移行との関連を調べるため、ベースライン時に前糖尿病であった人に限った分析を行った。

## 結 果

### 1. ベースライン時点での両群の特性比較、及び対照群における血中ビタミンDと交絡要因との関連

ビタミンD測定データのそろった人は症例336名、対照668名であった。対照群に比べ追跡期間中に糖尿病に罹患した群はBMI、空腹時血糖、ヘモグロビンA1cの平均値が高く、また高血圧治療中や糖尿病家族歴ありの割合が高かった。対照群においては、25(OH)D<sub>3</sub>が高い人は低い人に比べて年齢が高く、余暇に運動している人や高血圧治療中の人の割合が高い一方、喫煙者、交替制勤務者、日射量が少ない時期に健康診断を受けた人の割合が低かった。

### 2. 血清ビタミンDと糖尿病リスクとの関連

ベースライン時の血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度が高いほどその後の糖尿病発症のリスクが低いという関連がみられた。この関連は、糖尿病リスクに関連する諸要因、すなわち余暇身体活動、仕事上の身体活動、喫煙、飲酒、交替制勤務、睡眠時間、糖尿病家族歴、高血圧治療を調整した後も統計学的に有意であった(表)。多変量モデル(モデル2)において、血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度が最も低い群を基準とした場合の最も高い群の糖尿病のオッズ比(95%信頼区間)は0.58(0.36~0.92)であった(傾向性P=0.032)この関連はBMI調整後、多少弱まり有意ではなくなった(モデル3)。さらにベースライン時点の空腹時血糖を加えても推定値はほとんど変わらなかった(モデル4)。

表1 条件付きロジスティック回帰モデルによる血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度 (4 分位) と糖尿病リスクとの関連

	オッズ比 (95% 信頼区間)				傾向性 P
	Q1 (基準)	Q2	Q3	Q4	
	15.5 ng/mL 未満	15.5~19.5 ng/mL	19.6~24.2 ng/mL	24.3 ng/mL 以上	
症例数/対照数	103/168	77/169	79/161	77/170	
モデル 1†	1.00	0.68 (0.46-1.01)	0.71 (0.48-1.07)	0.63 (0.40-0.98)	0.06
モデル 2‡	1.00	0.68 (0.46-1.02)	0.67 (0.44-1.03)	0.58 (0.36-0.92)	0.03
モデル 3§	1.00	0.74 (0.48-1.14)	0.62 (0.39-0.99)	0.65 (0.40-1.08)	0.08
モデル 4	1.00	0.70 (0.40-1.24)	0.39 (0.20-0.74)	0.62 (0.31-1.27)	0.08
季節別解析					
11月~4月					
症例数/対照数	79/118	38/94	31/74	29/64	
モデル 2‡	1.00	0.51 (0.30-0.84)	0.51 (0.28-0.93)	0.45 (0.23-0.87)	0.01
5月~10月					
症例数/対照数	24/50	39/75	48/87	48/106	
モデル 2‡	1.00	1.19 (0.57-2.50)	1.14 (0.57-2.29)	0.94 (0.44-2.01)	0.70
交互作用 P = 0.16					
前糖尿病					
症例数/対照数	98/98	74/98	75/114	74/108	
モデル 5¶	1.00	0.76 (0.49-1.17)	0.63 (0.40-0.98)	0.63 (0.39-1.02)	0.04

† モデル1: 未調整

‡ モデル2: 余暇の身体活動 (<150、≥150 分/週)、職業上の身体活動 (静的、動的)、喫煙 (非喫煙者、過去喫煙者、喫煙者 1日 20本未満、喫煙者 1日 20本以上)、飲酒 (非飲酒者、飲酒者 1日 23g 未満、飲酒者 1日 23g 以上 46g 未満、飲酒者 1日 46g 以上)、交替勤務、睡眠時間 (<6、6~<7、≥7 時間)、糖尿病家族歴、高血圧治療中を調整

§ モデル3: さらに BMI (kg/m<sup>2</sup>) を調整

|| モデル4: さらに空腹時血糖 (mg/dL) を調整

¶ モデル5: 非条件付きロジスティック回帰分析 (モデル2の調整要因に年齢、性、健診時期を追加)

次に、健康診断を受けた時期によって分けて解析を行った。日射量が少ない時期 (11月~4月) に健康診断を受けた人においてはベースライン時の血清 25(OH)D<sub>3</sub>濃度が高いほど糖尿病リスクが低下していたが (傾向性 P = 0.02)、日射量が多い時期 (5月~10月) に健康診断を受けた人ではそのような関連は認めなかった (傾向性 P = 0.85)。

ベースライン時に前糖尿病であった人に限った分析 (739名) では、血清 25(OH)D<sub>3</sub>濃度が高いほど糖尿病リスクが低下する傾向を認めた (傾向性 P = 0.04)。

## 考 察

血清試料を保存している職域集団においてコホート内症例対照研究の手法でベースライン時点での血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度とその後の糖尿病発症との関連を調べた。その結果、血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度が高いほど糖尿病リスクが低下する傾向を認めた。BMI調整により関連は若干、弱まった。こうした関連は日射量が低い時期にベースラインの健康診断を受診した人に限って認められた。ベースライン時に前糖尿病であった人でも同様に予防的な関連を認めた。本研究は血中ビタミンDと糖尿病発症を調べた、アジアにおける3番目の前向き研究であり、日本では初めての研究である。

血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度が高いほど糖尿病リスクが低下するという結果は、最近のメタアナリシスの結果と一致している。本研究ではBMI調整後に若干、関連性が弱まったが、別のメタアナリシスでBMI調整後の関連減弱が報告されている。ビタミンD不足が肥満を引き起こし、その結果として糖尿病のリスクが高まった可能性もあるため、BMI調整後の推定

値はビタミンDと糖尿病リスクとの真の関連を薄めているのかもしれない。

本研究では、日射量が低い時期に採血した人に限って血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度と糖尿病との予防的関連を認めた。採血した時期で層化して解析を行った先行研究のうちの一つは本研究と同様に日射量が低い時期にのみ関連を認めたが、他の研究は季節による違いは認めなかった。日射量の少ない冬から春先にかけて血中ビタミンD濃度が低下すること、またその時期に血糖が上昇することが知られている。この点については知見が限られているものの、本研究の結果やこうした季節的な変動に関する知見を併せると、冬期にビタミンDを充足しておくことが糖尿病予防に重要であることが示唆されよう。

ベースライン時点で前糖尿病であった人においては、血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度が最も高い群は最も低い群に比べて糖尿病に進展するリスクが37%低下していた。スウェーデンの研究では同リスクは血中ビタミンD高値群では62%も低下していた。前糖尿状態はインスリン抵抗性が高く、インスリン分泌が障害されている。ビタミンDにはこうした糖代謝障害を改善する作用があることが実験研究によって示唆されている。本研究やスウェーデンでの疫学研究のデータは、ビタミンDが前糖尿病から糖尿病への進展に予防的に働くという仮説を支持する。

本研究の強みは、具体的に定義されたコホート集団における前向き研究であること、空腹時血糖とヘモグロビンA1cを毎年測定し、糖尿病発症を把握していること、潜在的に重要な交絡要因を調整していることが挙げられる。本研究の限界もいくつかある。第1は、25(OH)D濃度をベースラインでしか測定していないことである。このため、測定値のばらつきに伴う誤分類を生じるほか、ビタミンDの長期に亘る充足状態を反映していないかもしれない。第2は、25(OH)D<sub>2</sub>濃度がほぼ全員、測定限界値以下であったことである。このため、25(OH)D<sub>2</sub>と糖尿病との関連は明らかにできなかった。第3に、本研究では多くの交絡要因を調整したものの、未調整の要因や残さ交絡によるバイアスの可能性を否定できない。最後に、対象者は日本人労働者であるため、研究結果を背景が異なる集団に一般化するには注意が必要である。

## 共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、国立国際医療研究センター臨床研究センター疫学・予防研究部のシャミマー=アクター室長及び小西満貴データマネージャー、同センター臨床研究推進室の松下由実室長、帝京大学大学院公衆衛生学研究科の桑原恵介講師、日立健康管理センタの林剛司センタ長、中川徹副センタ長、山本修一郎産業医、本多融産業医、埼玉医科大学内分・糖尿病内科の野田光彦教授である。

## 文 献

- 1) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81. doi:10.1056/NEJMra070553. PMID:17634462
- 2) Mizoue T, Kimura Y, Toyomura K, Nagano J, Kono S, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N. Calcium, dairy foods, vitamin D, and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(10):2800-7. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0369. PMID:18843026
- 3) Takahashi R, Mizoue T, Otake T, Fukumoto J, Tajima O, Tabata S, Abe H, Ohnaka K, Kono S. Circulating vitamin D and colorectal adenomas in Japanese men. *Cancer Sci.* 2010;101(7):1695-700. doi:10.1111/j.1349-7006.2010.01575.x. PMID:20507319
- 4) Mizoue T, Kochi T, Akter S, Eguchi M, Kurotani K, Tsuruoka H, Kuwahara K, Ito R, Kabe I, Nanri A. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with increased likelihood of having depressive symptoms among Japanese workers. *J Nutr.* 2015;145(3):541-6. doi:10.3945/jn.114.204115. PMID:25733470

- 5) Kirii K, Mizoue T, Iso H, Takahashi Y, Kato M, Inoue M, Noda M, Tsugane S: Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort. *Diabetologia*. 2009;52(12):2542-50. doi: 10.1007/s00125-009-1554-x. PMID:19823801
- 6) Pham NM, Akter S, Kurotani K, Nanri A, Sato M, Hayabuchi H, Yasuda K, Mizoue T. Serum 25-hydroxyvitamin D and markers of insulin resistance in a Japanese working population. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(12):1323-8. doi:10.1038/ejcn.2012.169. PMID:23093338
- 7) Akter S, Eguchi M, Kurotani K, Kochi T, Kashino I, Ito R, Kuwahara K, Tsuruoka H, Kabe I, Mizoue T. Serum 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome in a Japanese working population: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*. 2017;36:26-32. doi:10.1016/j.nut.2016.02.024. PMID:28336104
- 8) Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, Wareham NJ. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*. 2012;55(8):2173-82. doi:10.1007/s00125-012-2544-y. PMID:22526608