

19980756

平成10年度厚生科学研究費補助金

健康科学総合研究事業

脳卒中の危険因子としての糖尿病の疫学研究

別紙 2

2. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書

厚生科学研究費補助金（健康科学研究事業）
総括研究報告書

脳卒中の危険因子としての糖尿病の疫学研究

主任研究者 藤島正敏 九州大学医学部第二内科教授

研究要旨 地域住民および循環器疾患基礎調査の受診者の追跡調査では、糖尿病および高血糖は脳卒中（特に脳梗塞）発症および死亡の有意な危険因子となる。しかし、その影響には地域差があり、脳卒中の病型によっても違いがある。糖尿病患者の追跡調査成績によれば、年齢、男性に加えて血圧値、空腹時血糖値、脂質代謝異常、尿蛋白が脳卒中発症・死亡に影響しており、これら危険因子の違いが糖尿病と脳卒中の関係にみられる地域差の要因の1つである可能性がある。また、血糖値およびヘモグロビンA1c値より推計した糖尿病の有病率は男性8.4-10.7%、女性4.2-5.9%で、男女差が認められる。今後、各地の追跡研究のデータを統合するとともに、患者対照研究の成績をメタ・アナリシスの手法を用いて詳細に検討する必要がある。

分担研究者

- 岡山 明（滋賀医科大学福祉保健医学講座助教授）
島本 和明（札幌医科大学医学部第二内科教授）
嶋本 喬（筑波大学社会医学系地域医療学教授）
伊藤千賀子（広島原爆障害対策協議会健康管理センター所長）
佐々木 陽（大阪府立成人病センター特別嘱託医）
日高 秀樹（三洋電機連合健康保険組合保健医療センター所長）
鈴木 一夫（秋田県立脳血管研究センター疫学研究部）
田中 平三（東京医科歯科大学難治疾患研究所社会医学研究部門（疫学）教授）
柘山幸志郎（琉球大学医学部第三内科教授）
加藤 丈夫（山形大学医学部第三内科教授）
林 邦彦（群馬大学医学部保健学科医療基礎学）

A. 研究目的

わが国の脳卒中死亡率は、1970年代前半より高血圧治療の普及とともに一貫して減少傾向にある。しかし、脳卒中は死に至らずとも片麻痺、言語障害、知的機

能障害など身体機能に著しい障害を残す。特に日本人は脳卒中のリスクが他の民族に比べて高く、脳卒中は寝たきりや痴呆の最大の原因となっている。一方、近年わが国では、食生活を含む生活習慣の欧米化によって、肥満、糖尿病、高脂血症など代謝異常が大幅に増えて脳卒中の病態を変化させている。なかでも糖尿病は、その患者数の急速な増加とともに、今後高血圧に代わる脳卒中の重要な危険因子として注目される。将来、人口の高齢化および生活習慣の欧米化がさらに進めば、わが国の脳卒中の有病率、受療率は上昇し、死亡者数も増加する可能性が高い。

本研究では、全国を網羅する形で選出された地域・職域の集団において、糖尿病と脳卒中の関係を疫学的手法により検討する。これらの地域の成績を統合することにより、国民レベルにおいて両疾病の現状、実態を明らかにする。

B. 研究方法

本年度は、各分担研究者の担当する対象集団の調査スタイル、研究の進行状況に合わせて、糖尿病と脳卒中の関係について各自独自のアプローチで研究を遂行した。①藤島は、1988年に75gOGTTを受けた40歳以上の福岡県久山町住民2,424名を8年間追跡し、アメリカ糖尿病協会（ADA、1997年）の新基準に基づく耐糖

能レベルと脳梗塞発症の関係を検討した。②岡山は、1980年の循環器疾患基礎調査受診者のうち9,768名を14年間追跡した成績より、随時血糖値が脳卒中死亡に及ぼす影響を調査した。③島本は、1977年に50g OGTTを受けた北海道端野・壮瞥町の住民1,819名（平均年齢51歳）を18年間追跡し、耐糖能異常が生命予後に及ぼす影響を分析した。④嶋本は、東北、関東、四国、近畿の4農村、1都市近郊において住民健診を受診した10,532名（40-69歳）を平均15年間追跡し、健診時の血糖値とその後の脳卒中発症の関連を検討した。⑤伊藤は、1969-97年にOGTTを受けた広島市民17,615名（平均年齢63.4歳）を対象として1997年まで追跡し、糖尿病と心血管系疾患死亡の関係に加え、糖尿病例における虚血性心疾患および脳血管障害死亡に与えるLDL-cholesterol値の影響を検討した。⑥佐々木は、初診時35歳以上のインスリン非依存糖尿病患者1,850名を平均7.9年間追跡し、糖尿病患者における脳卒中の罹患状況ならびにその危険因子を分析した。⑦日高は、1980-83年に滋賀県愛東町の成人病健診を受診した住民1,730名を対象に18年間追跡し、OGTT負荷後尿糖陽性者の生命予後を調査した。⑧鈴木は、秋田県5町村の住民5,026名について、血糖値（ ≥ 126 mg/dl）あるいはヘモグロビン（Hb）A1c（ $\geq 7\%$ ）の値より糖尿病有病率を推計した。⑨田中は、新潟県S市のモデル地区住民1,239名において、HbA1c値（ $\geq 6\%$ ）より糖代謝異常の頻度を調べた。⑩柗山は、1997年度に人間ドックを受診した沖縄県人9,914名について、空腹時血糖（ ≥ 126 mg/dl以上）、HbA1c値（ $\geq 7.0\%$ ）、糖尿病治療歴より糖尿病の有病率を推計した。⑪加藤は、1995-97年に75g OGTTを受けた脳卒中の既往のない山形県舟形町住民102名を対象として、脳MRI検査で発見された無症候性脳梗塞と耐糖能異常の関連を検討した。⑫林は、観察的疫学研究にメタ・アナリシスを応用するに当たっての問題点と限界を検討した。

C. 研究結果

①久山町における脳梗塞発症と糖尿病の疫学研究に関する研究（藤島）

ADA新基準に基づく糖尿病の有病率は男性15.0%、女性9.7%、impaired glu-

cose toleranse (IGT)はそれぞれ18.5%、18.8%であった。糖尿病群における年齢調整後の脳梗塞発生率は、男女とも正常群に比べ有意に高かったが、IGTの発生率には有意差はなかった。多変量解析では、男性において糖尿病は脳梗塞発症の有意な独立した危険因子となった。

②日本人の代表集団を用いた血糖値の脳卒中死亡に及ぼす影響に関する研究（岡山）

114mg/dl以下の血糖値を基準にすると、男性では130-149mg/dlの血糖レベルにおける脳卒中死亡の相対危険度は2.22倍、150mg/dl以上は1.92倍といずれの群でもそのリスクは有意に高かった。年齢を30-74歳に限ると、両者の関係はさらに明瞭となり、130-149mg/dlの血糖レベルの相対危険度は3.17倍、150mg/dl以上は4.96倍であった。女性でも同様の関係があり、114mg/dl以下に比べて、115-129mg/dlの相対危険度は2.46倍、130-149mg/dlは2.95倍、150 mg/dl以上は4.01倍であった。しかし、30-74歳の年齢に限ると死亡率との関連は明らかではなかった。多変量解析でも、血糖値は脳卒中死亡の独立した有意な危険因子となった。

③耐糖能異常の生命予後に及ぼす影響（島本）

初年度の耐糖能分類の内訳は、正常耐糖能885名、境界型糖尿病798名、糖尿病113名であった。18年間の累積生存率は、耐糖能異常レベルが高いほど有意に低下した。耐糖能異常群の死因の第1位は悪性新生物で、以下心疾患、脳卒中の順であった。男性の耐糖能異常群では、正常群に対する総死亡の相対危険（年齢調整）は1.43で有意に高かった。また、耐糖能異常群の脳・心血管累積死亡率も正常群に比べて有意に高かった。

④老人保健事業の基本健診における血糖値とその後の脳卒中発症の関連（嶋本）

老健法の判定基準による糖尿病域の高血糖では、年齢調整後の全脳卒中発生率が男女とも正常域、境界域に比べて高い傾向を示したが有意差はなかった。多変量解析でもこの傾向に変わりなかった。一方、虚血性心疾患の発生率は糖尿病域で有意に高かった。

⑤糖尿病患者の原死因の分析－脳血管障害とLDL-cholesterol値との関連－（伊藤）

糖尿病は、虚血性心疾患および脳血管障害死亡の有意な危険因子となった。糖尿病患者では、LDL-cholesterol値とともに虚血性心疾患死亡率が上昇した。一方、低LDL-cholesterolレベルでは脳血管障害死亡率の上昇がみられることから、LDL-cholesterol値は100-159mg/dlに管理することが望ましいと考えられた。

⑥経過観察による脳卒中疾患の罹患率と危険因子（佐々木）

初診時に脳血管疾患の既往歴のあった者は24例で、これを除いた集団からの脳血管疾患（脳死または脳卒中発作）の発生率（1,000人年対）は男10.9、女7.1で男性に高く、男女とも加齢とともに著明に上昇した。言語障害・歩行困難、手足のしびれ感などの自覚症状を有する群は、脳血管疾患発生率が有意に高かった。また、多重ロジスティック・モデルによる検討では、性、年齢に加え、初診時の収縮期血圧、空腹時血糖値、蛋白尿が脳血管疾患発症の有意な独立した危険因子となった。

⑦地域住民における耐糖能異常の生命予後への影響—愛東町study—（日高）

初回受検時に、OGTT1時間後の尿糖が陽性であった住民の18年間の粗累積死亡率は22.3%、尿糖陰性者は11.2%であった。受検時40-64歳の住民に限ると、年齢・性を調整した累積死亡率は尿糖陽性者20.8%（14.5-26.9）、尿糖陰性者11.0%（9.2-12.7）で、尿糖陽性者の生命予後が悪かった。女性でその傾向が強かった。

⑧地域における糖尿病の実態と研究デザインに関する研究（鈴木）

糖尿病が疑われる者は7.2%で、男性の頻度が高かった（男性9.7%、女性5.9%）。さらに、秋田県の脳卒中発症登録から得られた脳卒中発症率の期待値をこの集団に当てはめると、男女合わせて糖尿病患者362名から年間1名の割合で脳梗塞が発症すると推定された。

⑨ヘモグロビンA1cと脳卒中に関する症例対照研究（田中）

耐糖能異常者の割合は、男性10.7%、女性4.5%で男性の方が大きかった。年齢階級別に男女を比較しても同様の成績であった。また、高齢者の方が若年者よりも耐糖能異常者の割合が大きかった。

⑩集団検診受診者中の糖尿病有病率とそ

の予後追跡に関する研究（柘山）

糖尿病の有病率は6.8%（男性8.4%、女性4.2%）で、加齢とともに増加した。糖尿病患者では収縮期血圧が有意に高く、拡張期血圧が低かった。

⑪無症候性脳梗塞と糖尿病—山形県舟形町糖尿病検診の研究より—（加藤）

年齢、高血圧、高脂血症、喫煙習慣の頻度は、正常、IGT、糖尿病の3群間で有意差はなかった。MRI画像所見の病巣部位、大きさ、数などを考慮して求めた脳虚血スコアも各群間で有意差は認めなかった。脳虚血スコアが3.0以上を無症候性脳梗塞群として、その危険因子をロジスティック解析で検討したところ、年齢、高血圧が有意な危険因子となったが、耐糖能異常、高脂血症、肥満は有意な危険因子とならなかった。

⑫観察的疫学研究におけるメタ・アナリシスの応用とその事例（林）

メタ・アナリシスは、多くの問題点や限界はあるものの、様々な領域の観察的疫学研究に用いられている。わが国の糖尿病と脳卒中の関連を明らかにするに当たり、国内での疫学研究をメタ・アナリシスによって検討することも有用である。また、インスリン測定ではアッセイ法を配慮した分析が重要である。

D. 考察

①（藤島）ADAの新基準によれば、糖尿病の頻度が従来のWHO基準（1985年）に比べて1-2%増加した。IGTであった者の一部が、新基準では糖尿病に移行したと考えられる。また、1961年に設定した久山町研究初期の第1集団の追跡調査では、耐糖能異常は女性で脳梗塞発症の有意な危険因子となったが、男性では有意な危険因子とならなかった。一方、本研究の成績では、最近糖尿病は男性の方で脳梗塞のより強いリスクになることがうかがえる。従って、最近の日本人では、脳梗塞に与える糖尿病の影響は特に男性で増大し、その男女差が変化していることが示唆される。

②（岡山）本研究は、国民のランダムサンプルを対象にした、わが国最初の前向き追跡研究である。近年、脂肪摂取量の増加など食生活が変化したことが、耐糖能異常の増加に関連している可能性が高い。従って、脳卒中の予防には、生活習

慣の適正化がより重要になったと考えられる。

③ (島本) 本研究の耐糖能異常群では、脳・心血管の累積生存率が正常耐糖能群に比べ有意に低かった。しかし、脳・心血管死亡をさらに脳血管死と心臓死に分けた場合、耐糖能異常群では男性心臓死において有意な生存率の低下を認められたが、脳血管死については有意な関連はなかった。これは、脳血管疾患に対する治療の著しい進歩に加え、致命的脳血管疾患の発症が高血圧管理によって減少したことによると考えられる。

④ (嶋本) 本研究の成績では、耐糖能異常は脳卒中発症の危険因子とならなかった。しかし、脳卒中を脳梗塞、脳出血、くも膜下出血の病型別に、さらに脳梗塞を血栓と塞栓、皮質枝系と穿通枝系の病型に分けた場合、耐糖能異常の影響に違いがある可能性が高い。今後、脳卒中を病型に分けてさらに検討する必要がある。

⑤ (伊藤) 原死因の検討では、糖尿病群では非糖尿病群に比し虚血性心疾患が有意に多いが、全体からみると脳血管疾患死亡の比率が高い。糖尿病では、動脈硬化の促進、高血圧、高脂血症、高血糖による蛋白の糖化やインスリン抵抗性も動脈硬化を促進することから、脳血管疾患の発作後、長期にわたり次第に生活活動を低下させて、肺炎等の感染症で死亡する症例も少なくないと思われる。従って、今後脳血管疾患の後遺症のある症例も含めて分析する必要があると考えられる。

⑥ (佐々木) 当研究の糖尿病患者における脳血管疾患発生率は、米国フラミンガム研究の糖尿病患者に比べ高かった。一方、虚血性心疾患の発生率はフラミンガム研究の方が約2倍高かった。これは、わが国と欧米との間には、糖尿病の血管合併症の特性に違いがあることを示唆している。危険因子の解析では、性、年齢に加えて収縮期血圧、空腹時血糖値、蛋白尿が脳血管疾患と有意に関連した。同様の成績は、欧米の疫学調査でも認められる。

⑦ (日高) この研究では、糖尿病のスクリーニングとして糖負荷後の尿糖を用いた。糖尿病・耐糖能異常は血中ブドウ糖濃度で定義されることから、尿糖陽性を厳密には耐糖能異常者として取り扱うことはできない。しかし、一般に尿糖は血漿ブドウ糖濃度170-180mg/dlより出現

することから、本研究における負荷1時間後の尿糖陽性者の大部分は、糖尿病患者とともに、日本糖尿病学会の診断基準(1982年)の耐糖能境界型や、WHO基準(1998年)のimpaired fasting glucoseを有する者を含むと考えられる。したがって、本研究結果は、軽度の耐糖能異常を有する一般住民では死亡のリスクが約2倍高いことを示すと解釈できる。

⑧ (鈴木) 糖尿病は地域検診でもありふれた疾患であると考えられる。年齢に依存して有病率が高くなることから、今後高齢者が増えれば糖尿病患者も増加すると予想される。しかし、観察集団が5,000人の研究デザインでは、1-2年の観察期間で糖尿病と脳卒中発症の関係を解析することは困難である。従って、コホート研究で糖尿病と脳卒中の関係を短期間に明らかにするには、多くの地域が参加する共同研究が不可欠といえよう。

⑨ (田中) 新潟県S市のモデル地区における糖代謝異常の割合は、全ての年齢層で男性の方が高かった。厚生省が1998年に発表した糖尿病実態調査の概要と比較すると、男性ではほぼ同様であったが、女性ではむしろ低かった。

⑩ (終山) 本研究における糖尿病有病率は男性の方が有意に高いが、50才以上では女性でも10%近くになった。われわれの糖尿病の診断基準は、従来わが国で採用されてきたものと若干異なるが、確実な糖尿病をとらえていると思われる。耐糖能異常、または境界域の糖尿病患者はさらに多いことが予測される。また、糖尿病群で拡張期血圧が低下していることより、すでにこの群では動脈硬化が進行している可能性が高い。このことが、脳卒中、心筋梗塞等の合併症を惹起する一因となっていると思われる。

⑪ (加藤) 本研究で、耐糖能異常と無症候性脳梗塞の間に明らかな関連が認められなかった理由として、対象者の糖尿病群は罹病期間が平均4.5年と短いことや、代謝状態が比較的良好(HbA1cの平均値が6.8%)であったことが挙げられる。今後、罹病期間の長いIGTや糖尿病患者における検討が必要である。

⑫ 観察的疫学研究におけるメタ・アナリシスの応用とその事例(林)

観察的疫学研究に基づいたメタ・アナリシスは介入研究の場合に比べて、問

題点が多い。しかしながら、研究デザイン、データ収集法、混入が予想されるバイアスなどに十分配慮すれば、概括的関連性や研究間変動の要因などの探索に応用可能と考えられる。

E. 結論

①(藤島)最近の地域住民では、糖尿病は脳梗塞発症の有意な危険因子となるが、その影響には男女差が存在する。②(岡山)随時血糖値の上昇とともに脳卒中死亡のリスクは上昇し、血糖値は脳卒中死亡の独立した有意な危険因子となる。③(島本)耐糖能異常は、総死亡および脳・心血管死亡の有意な危険因子となる。④(嶋本)老人保健法の判定基準による糖尿病域の高血糖と、全脳卒中発生率の間には有意な関連は認めない。⑤(伊藤)糖尿病は脳血管障害死亡の有意な危険因子となる。一方、低LDLcholesterolレベルでは脳血管障害死亡率の上昇がみられる。⑥(佐々木)糖尿病患者では、男性、年齢、収縮期血圧、空腹時血糖値、蛋白尿が脳血管疾患発症の有意な独立した危険因子となる。⑦(日高)OGTT後に尿糖陽性を示す者は、生命予後が約2倍不良である。⑧(鈴木)秋田県5町村における糖尿病有病率は、男性9.7%、女性5.9%と推定される。⑨(田中)新潟県S市モデル地区では、耐糖能異常者の割合は男性の方が高い(男性10.7%、女性4.5%)。⑩(柗山)沖縄県の間人ドック受診者では、糖尿病有病率は男性8.4%、女性4.2%と推定される。⑪(加藤)山形県舟形町住民では、無症候性脳梗塞と耐糖能異常の間には有意な関連はない。⑫(林)メタ・アナリシスは観察的疫学研究においても応用可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 藤島正敏, 他: 心血管病のリスクとしての耐糖能異常—久山町研究—. 糖尿病 41(suppl 2): A45-A47, 1998.
2. 藤島正敏: 高齢者の心血管病—久山町研究から—. 日老医誌 36: 16-21, 1999.
3. 高木 覚, 斉藤重幸, 島本和明: 北海道農村部における耐糖能異常の生命予後に及ぼす影響—端野・壮瞥研究(18年間の前向循環器疫学調査)から—. 糖尿病 41: 257-265, 1998

4. 高木 覚, 斉藤重幸, 島本和明, 他: 高齢者高血圧の脳・心血管合併症と長期予後—北海道循環器疫学調査の成績より—. 血圧 5: 749-754, 1998
 5. 坂本賢一, 斉藤重幸, 島本和明, 他: 高齢者における動脈硬化危険因子集積の意義: 端野・壮瞥研究より. 日老医誌 35: 382-388, 1998
 6. 斉藤重幸, 島本和明: 老年者糖尿病の生命予後と機能予後. 糖尿病 41: 793-795, 1998
 7. 斉藤重幸, 島本和明, 他: 糖尿病の頻度と生命予後—端野町・壮瞥町研究および循環器疾患基礎調査成績(NIPPON DATA90)解析成績より—. 日循協誌 33: 140-145, 1998
 8. 高木陽一, 斉藤重幸, 島本和明, 他: 高血圧の進展に関わる耐糖能異常の役割—端野町・壮瞥町研究より—. 日老医誌 35: 830-837, 1998
 9. 岡山 明: 生活習慣病予防の健康・栄養教育, 臨床栄養 Vol.93 1998.
 10. 岡山 明, 上島弘嗣, 喜多義邦: 健康度評価による禁煙指導 日本醫事新報 No. 3891 1998.
 11. Ito C, et al: Study on proinsulin levels in IGT and normal group. Report 1: correlation between development of NIDDM and proinsulin levels. Recent Advances on the Pathogenesis and Management of Diabetes Mellitus: 319-324, 1998.
 12. Okumura K, Iseki K, Wakugami K, Kimura Y, Muratani H, Ikemiya Y, Fukiyama K: Low serum cholesterol as a risk factor for hemorrhagic stroke in men - A community-based mass screening in Okinawa, Japan. Jpn Circ J 1999;63:53-58.
- ##### 2. 学会発表
1. 藤島正敏, 他: 心血管病のリスクとしての耐糖能異常—久山町研究—. 「糖尿病の分類と診断」に関するシンポジウム, 1998年6月発表
 2. 篠原規恭, 清原 裕, 加藤 功, 岩本廣満, 清水治樹, 谷崎弓裕, 藤島正敏: 糖尿病の新しい基準と心血管病発症のリスク: 久山町. 第63回日本循環器学会学術集会, 1999年3月発表
 3. Saitoh S, Shimamoto K, et al: Frequency of impaired glucose tolerance

in cases of hypertension in general Japanese population and its effect on life prognosis, 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Amsterdam, 1998

4. Sakamoto K, Saitoh S, Shimamoto K et al: Is hypertension a predictive factor of the occurrence and progression of impaired glucose tolerance, 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Amsterdam, 1998

5. 齊藤重幸, 島本和明, 他: 高齢者耐糖能異常の生命予後と機能予後に関する検討—NIPPON DATA90 解析成績より—, 第41回日本糖尿病学会年次学術集会, 1998年発表

6. 加藤丈夫, 他: 無症候性脳梗塞と糖尿病—山形県舟形町糖尿病検診の研究より—, 第42回日本糖尿病学会年次学術集会, 1999年5月発表予定, 第40回日本神経学会総会, 1999年5月発表予定

7. 日高秀樹, 他: 地域住民における耐糖能異常の累積死亡率への影響—愛東Study 18年の観察—, 第42回日本糖尿病学会年次学術集会, 1999年5月発表予定

8. 伊藤千賀子, 他: 糖尿病患者の原死因の分析—虚血性心疾患死亡とLDL-cholesterol値との関連—, 第41回日本糖尿病学会年次学術集会, 1998年発表

9. 大城さおり, 戸澤雅彦, 井関邦敏, 池宮喜春, 柗山幸志郎: 人間ドック受診者の糖尿病と血圧の年令階級別関連. 日本内科学会総会講演会, 1999年3月発表

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

別紙3

3. 厚生科学研究費補助金分担研究報告書

厚生科学研究費補助金（健康科学研究事業）
分担研究報告書

久山町における脳梗塞発症と糖尿病の疫学研究に関する研究

主任研究者 藤島正敏 九州大学医学部第二内科・教授
共同研究者 清原 裕 同 科 ・講師
篠原規恭 同 科 ・研究生

研究要旨

1988年に、75g経口糖負荷試験を受けた40～79歳の久山町住民2,424名を8年間追跡し、アメリカ糖尿病協会（ADA, 1997年）の新基準に基づく耐糖能レベルと脳梗塞発症の関係を検討した。ADA新基準による糖尿病の有病率は男性15.0%、女性9.7%、impaired glucose tolerance (IGT)はそれぞれ18.5%、18.8%であった。糖尿病群における年齢調整後の脳梗塞発症率は、男女で正常群に比べ有意に高かったが、IGTの発症率には有意差はなかった。多変量解析では、男性において糖尿病は脳梗塞の有意な独立した危険因子となった（相対危険：3.8, 95%信頼区間：1.5-9.6）。空腹時血糖値のレベル別にみると、女性では脳梗塞発症率がimpaired fasting glucoseのレベルから有意に上昇した。

A. 研究目的

近年、わが国では、生活様式の欧米化に伴い、肥満とともに耐糖能異常が大幅に増え、糖尿病が動脈硬化性疾患に与える影響も増大していることが指摘されている。一方、1997年にアメリカ糖尿病協会（ADA）より糖尿病の新しい診断基準が発表された。この新基準では、糖尿病の診断に際して空腹時血糖値が重視され、糖尿病診断の空腹時血糖の基準値が、従来のWHO基準の140mg/dlに比べ、126mg/dlのより低いレベルに修正された。

そこで本稿では、福岡県久山町の最近の住民を対象とした追跡調査において、新基準に基づく耐糖能異常が脳卒中発症に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

1961年に開始された久山町の疫学研究は、脳卒中および虚血性心疾患の前向き追跡研究である。この研究では、追跡対象集団における脳卒中発症者および住民中の危険因子レベルを把握するために、研究開始より2-5年毎に40歳以上の全住民を対象に住民検診を行っている。1988年の成人検診では、従来の検診項目に加えて40～79歳の受診者2,587名（当該年齢人口の80.2%）に75g経口糖負荷試験を行った。この検診受診者から、脳卒中および心筋梗塞の既往歴を有する者を除いた2,424名を本研究の対象とした。

経口糖負荷試験は、12時間以上の空腹後の朝食前に行った。ADAの新基準に従

って、空腹時<126mg/dlかつ糖負荷後2時間の血糖値140-199mg/dlをimpaired glucose tolerance (IGT)、空腹時 \geq 126mg/dlまたは2時間血糖値 \geq 200mg/dlを糖尿病と判定した。

脳卒中発症例は、臨床症候、画像診断および剖検所見より、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血に分けた。ほぼ全例に頭部CTあるいはMRIを行い、脳卒中の発症およびその病型を確認した。この集団を1988年11月1日から1996年10月31日までの8年間追跡した結果、脳卒中97例の発症をみた。脳卒中の内訳は、脳梗塞64例、脳出血19例、クモ膜下出血14例だった。また、追跡期間中に死亡した対象者188名のうち147名（78.2%）を剖検し、死因を確認するとともに臓器病変を検索した。追跡期間中に脱落例はなかった。

交絡因子として、追跡開始時の年齢、収縮期血圧、心電図異常〔ミネソタコード3-1（左室肥大）または4-1, 2, 3（ST低下）〕、総コレステロール、HDLコレステロール、body mass index、喫煙、飲酒を解析に用いた。

C. 研究結果

ADA新基準に基づく糖尿病の有病率は男性15.0%、女性9.7%、IGTはそれぞれ18.5%、18.8%であった。

耐糖能異常が脳梗塞発症に及ぼす影響を検討するために、対象者を耐糖能のレベル別に分けて、脳梗塞発症率を男女別に比較した。

男性の脳梗塞発症率（対1,000人年）は正常群2.2, IGT群4.3, 糖尿病群6.1, 女性はそれぞれ3.5, 2.1, 6.8で, 男女とも糖尿病群の発症率は正常群に比べて有意に高かった ($p < 0.05$) (図1).

脳梗塞発症に対する耐糖能異常の相対危険を, Cox比例ハザードモデルにより年齢, 収縮期血圧, 心電図異常, 総コレステロール, HDLコレステロール, body mass index, 喫煙, 飲酒を調整して求めた. その結果, 男性では正常群に対するIGT群の相対危険は1.5 (95%信頼区間: 0.6-4.2), 糖尿病群は3.8 (1.5-9.6)で, 糖尿病は脳梗塞の有意な独立した危険因子となった ($p < 0.05$) (図2). 一方, 女性の耐糖能異常の相対危険はそれぞれ0.5 (0.2-1.3), 1.7 (0.8-3.8)で, 両者は有意な危険因子とならなかった.

対象者を, ADAの基準に従って空腹時血糖値110mg/dl未満の正常群, 110-125mg/dlのimpaired fasting glucose (IFG)群, 126mg/dl以上の糖尿病群に分けて, 脳梗塞発症率を検討した (図3). その結果, 女性ではIFG群および糖尿病群の発症率が正常群に比べて有意に高かったが, 男性では糖尿病群の発症率が正常群に比べて高い傾向があるものの有意差はなかった. さらに負荷後2時間の血糖レベル別にみると, 男女とも血糖値が高くなるほど発症率は上昇し, 女性では200mg/dl以上, 男性では240mg/dl以上の血糖レベルと最低値レベルの間に有意差を認めた (図4).

D. 考察

ADAは, 糖尿病網膜症に関する欧米の疫学調査の成績や, 糖負荷試験による空腹時血糖値と2時間値の関係から, 2時間値の200mg/dlに対応する空腹時血糖値は120-126mg/dlとし, 今回の新しい診断基準の根拠にしている. これまでのWHO基準 (1985年) に基づく久山町の糖尿病有病率は, 男性13.2%, 女性8.9%, IGTはそれぞれ19.6%, 女性19.4%であったが, それに比べて今回のADA新基準では糖尿病の有病率が1-2%増加した. 1988年の久山町における断面調査では, 2時間値に対応する空腹時血糖値は118mg/dlで, 欧米人の成績に比べると若干低めのレベルにあった. このことより, WHO基準ではIGTであった者の一部が, 新基準では糖尿病に移行したと考えられる.

空腹時および負荷後2時間の血糖レベル別にみると, 女性の脳梗塞発症率は男性に比べ, より低い血糖レベルから有意

に上昇した. これは, 女性は高血糖に対する動脈硬化進展の感受性が男性より高いことを示唆している. 一方, 多変量解析によって, ADA基準による耐糖能異常のレベル別に脳梗塞のリスクをみると, 糖尿病は男性で脳梗塞発症の有意な独立した危険因子となったが, 女性では有意な関連はなかった. 1961年に設定した久山町研究初期の第1集団の追跡調査では, 耐糖能異常は女性で脳梗塞発症の有意な危険因子となったが, 男性では明らかな関連はなかった. 従って, 最近の日本人では, 脳梗塞に与える糖尿病の影響の男女差が変化し, 男性のリスクがより増大していることが示唆される.

久山町の第1集団 (1961年代) に比べ, 1974年に設定した第2集団 (1970年代) では, 降圧治療の普及によって脳卒中発症率は大幅に減少した. 一方, 本研究の対象となった最近の集団 (第3集団) では, 降圧治療がさらに普及したにもかかわらず, 脳卒中発症率の低下は認められず, ほぼ横這いとなっている. その要因として, 最近の久山町住民では糖尿病をはじめとする代謝異常が大幅に増えて, 脳卒中に対する高血圧管理の予防効果を減弱させていることがあげられる. 今後, 日本人の脳卒中 (特に脳梗塞) を予防するうえで, 糖尿病の管理がより重要になったといえる.

E. 結語

最近の地域住民では, 糖尿病は脳梗塞の有意な危険因子となるが, その影響には男女差が存在することが示唆される.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 藤島正敏, 他: 心血管病のリスクとしての耐糖能異常—久山町研究—. 糖尿病41 (suppl 2): A45-A47, 1998.
2. 藤島正敏: 高齢者の心血管病—久山町研究から—. 日老医誌36: 16-21, 1999.

2. 学会発表

1. 藤島正敏, 他: 心血管病のリスクとしての耐糖能異常—久山町研究—. 「糖尿病の分類と診断」に関するシンポジウム, 1998年6月発表
2. 篠原規恭, 清原 裕, 加藤 功, 岩本 廣満, 清水 治樹, 谷崎 弓裕, 藤島正敏: 糖尿病の新しい基準と心血管病発症のリスク: 久山町研究. 第63回日本循環器学会学術集会1999年3月発表

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

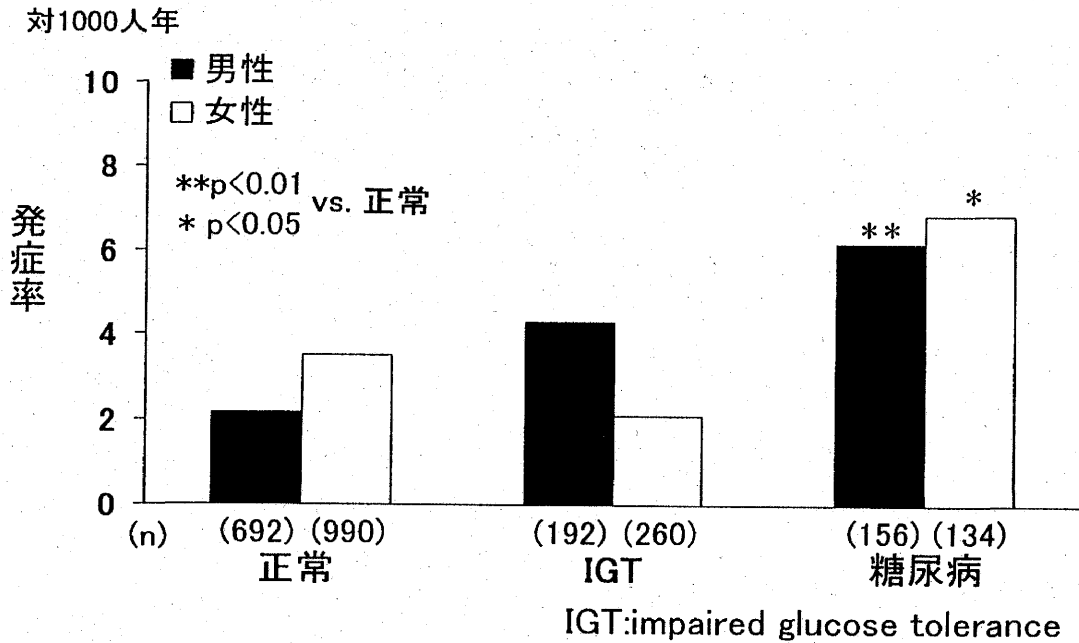
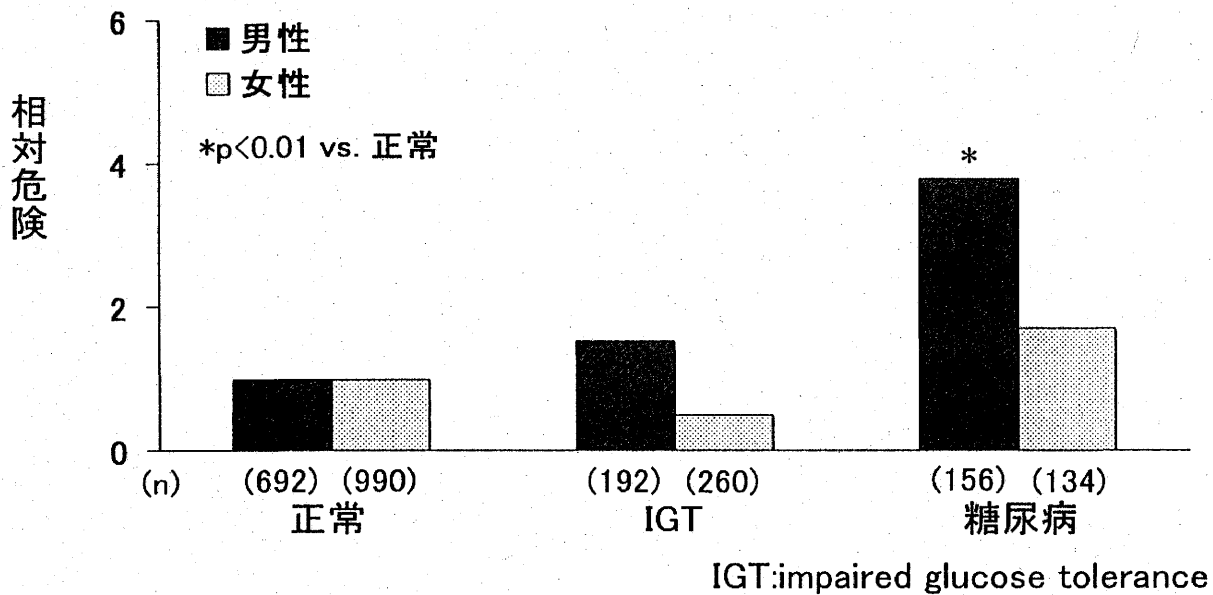


図1. 耐糖能レベル別の脳梗塞発症率
久山町男女 2,424名, 40-79歳, 1988-96年, 年齢調整



† 年齢, 収縮期血圧, 心電図異常, 総コレステロール, HDLコレステロール, BMI, 飲酒, 喫煙

図2. 耐糖能レベル別にみた脳梗塞発症の相対危険
久山町男女 2,424名, 40-79歳, 1988-93年, 多変量調整 †

対1000人年

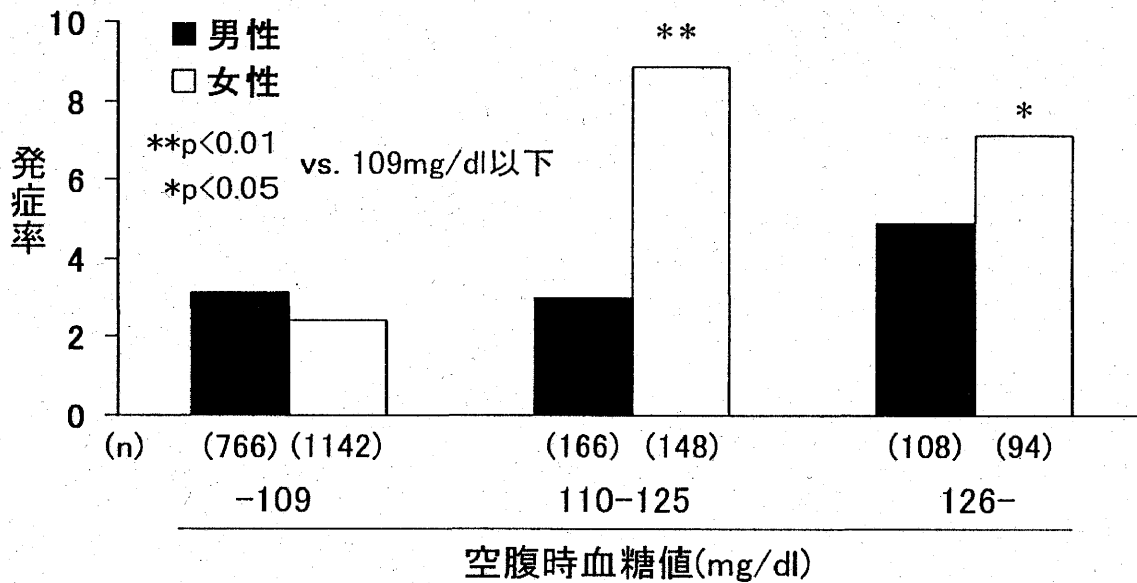


図3. 空腹時血糖レベル別の脳梗塞発症率
久山町男女 2,424名, 40-79歳, 1988-96年, 年齢調整

対1000人年

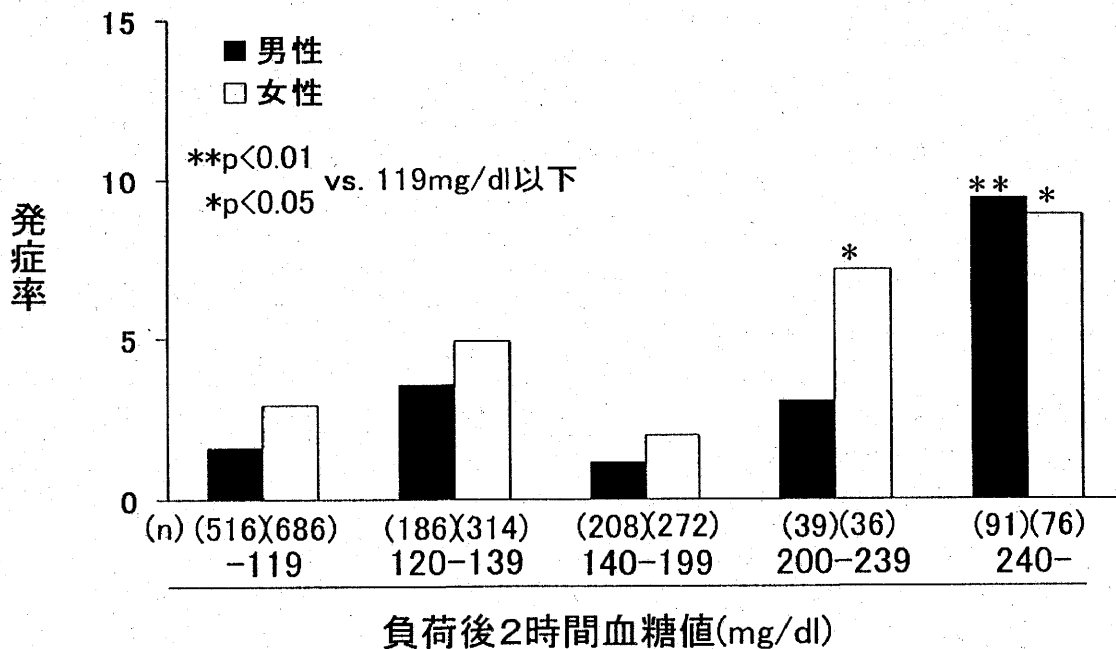


図4. 負荷後2時間血糖レベル別の脳梗塞発症率
久山町男女 2,424名, 40-79歳, 1988-96年, 年齢調整

日本人の代表集団を用いた血糖値の脳卒中死亡に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 岡山 明 滋賀医科大学 福祉保健医学講座 助教授

研究要旨

1980年循環器疾患基礎調査受診者を対象とした長期追跡研究により、わが国初めての国民の代表標本による前向き調査が実施され、血液検査所見や生活習慣の循環器疾患による死亡をはじめ14年後の日常生活動作能力に及ぼす生活習慣、健康診断結果の影響が明らかにされてきた。

本報告では、耐糖能異常を随時血糖で評価し、脳卒中死亡に及ぼす影響を人年法及び主な循環器疾患の危険因子を調節した多変量解析を用いて検討したので報告する。

A. 研究目的

糖尿病が循環器疾患の発症・死亡に大きな影響を与えることはよく知られている。老人保健法に基づく基本健康診査で新たに導入された血糖値が脳卒中や虚血性心疾患死亡にどのような影響を与えるかを明らかにすることは、健康診断結果を活用するために重要である。

B. 研究方法

I 対象と方法

1980年に厚生省により実施された第4回循環器疾患基礎調査受診者を追跡対象とした。調査対象者は同年度国民栄養調査対象者と同一で、対象地区は全国300カ所である。本調査ではこれら調査対象者13,771名のうち実際に調査を実施できた10,553名について当時の調査名簿に基づいて追跡調査を実施した。この研究は平成6年度厚生省老人保健事業推進費用等補助金による「脳卒中などによる寝たきり・死亡の健康危険度評価システム開発事業—1980年循環器疾患基礎調査追跡研究班員、協力研究者として快諾いただいた多くの保健所、その他の協力研究者の尽力によって達成されたものである。追跡調査の方法の詳細は平成6年度報告書に既に報告されている。

調査名簿、調査地区名簿に基づいて現在調査地区を管轄する保健所を同定した。保健所から回答があったものの内、現在65歳以上の生存者で現在も調査地区に在住している人については引き続いて日常生活動作の実態調査を依頼した。

追跡調査開始時に対象者の住所及び生年月日が不完全であったため以下の要領で住所を確定した。確定作業は各保健所及び調査事務局で実施した。

死亡者については、総務庁の許可を得て、1980年

から1994年までの人口動態統計テープを使用して地区、性別、生年月日、死亡年月日をキーとして死因（簡単分類）の同定作業を行った。ADL調査は循環器疾患基礎調査を実施した保健所に依頼して実施した。ADL調査は、食事、排泄、入浴、衣服の着脱、屋内歩行、屋外歩行の6項目について実施し、自立度を自立、要部分介助、全面介助の3区分に分け判定した。また、80歳まで元気で活動できるかの要因を明らかにする観点から、非自立には死亡者を含めた。

本報告書では平成8年3月31日現在、死亡、転出、在籍が確定したもの9768名（92.9%）について解析した。死因は死亡者1357名のうち、人口動態統計テープと照合できたもの1327名を解析対象とした。

次に1980年追跡開始時に調査された循環器疾患の代表的な危険因子と総死亡および各死因とのあいだの関連を求めた。解析対象の危険因子として、最大血圧値、最小血圧値、血清コレステロール値、喫煙習慣、飲酒習慣、肥満度の指標であるBody Mass Index (BMI, kg/m^2)および随時血糖値を用いた。死因には、虚血性心疾患、脳卒中を用いた。従来の研究で明らかに関係が認められていない場合には、解析を省略した場合もある。なお、危険因子に欠損値が認められた例があり、それらを解析から除外したために、各解析における解析対象例数は解析対象例総数とは必ずしも一致していない。

解析は、単変量解析の場合、危険因子の程度に応じて対象者を数群に区分し、各群のあいだでの死亡率の違いを検討した。解析方法は5歳階級毎に人年法により観察人年を求め、死亡数を観察人年で割って年齢階級別死亡率を求めた。更に1985年標準人口を用いて年齢調整死亡率を求めた。また基準となるカテゴリーにおける死亡率に対する各カテゴリーの年

年齢階級別相対危険度を求めMantel-Haenszel法により年齢調整相対危険度を求めた。この相対危険度を比較することで因子のカテゴリ別の死亡確率を比較した。

C. 研究結果

1 結果

(1) 追跡率-全体

調査で明らかになったものは男性4295名、女性5473名となった。

年齢階級別にみると、30~40歳が一番低く、男性85.9%、女性85.0%であった。年齢階級の上昇とともに追跡率は向上し、51~60歳が男女ともに最も追跡率が高かった。しかし、これより上は年齢階級とともに追跡率が低くなった。30~40歳の年齢階級は、以下に示す転居者率が一番高い階級であることから、14年間に転居した者が多い結果として追跡率が低くなった可能性がある。高齢者で追跡率が低くなった理由としては、追跡初期の死亡者の把握が充分でない可能性がある。在籍（循環器疾患基礎調査実施時と同一の住居にいる）と判明したのは男3177人（74.0%）、女4343人（79.4%）であった。性年齢階級別に見ると、全ての年齢階級において女性の方が在籍者率が高かった。その差も70歳までは高齢になるにつれて大きくなっていった。在籍者率が一番高かったのは、男女共に41~50歳台であった。

(2) 主要死因の年齢階級死亡率

この14年間で認められた死亡者は総計1354人であった。うち男性は723人（16.8%）、女性は631人（11.5%）であった。全ての年齢階級で男性の方が死亡率が高かった。

死亡者全体（1357名）のうち死因の同定できたものは1322名（97.4%）であった。死亡原因が同定されなかった主な原因は、死亡は確認できたが住民票・除票の保存期間を経過しており生年月日が同定できないためであった。一部に生年月日、死亡年月日、死亡地が明らかになっても人口動態統計と照合の出来ない例があった。

照合の出来た1329例についてまとめると30-69歳の壮年群では、総死亡が男性410名、女性321名であった。男女とも悪性新生物による死亡が総死亡の38%をしめた。ついで脳卒中（男性：16.8%、女性：14.6%）虚血性心疾患（男性：5.6%、女性：7.8%）となった。全年齢で検討すると悪性新生物（男性：31.4%、女性：27.4%）が最も多く、ついで脳卒中（男性：18.8%、女性：19.0%）、虚血性心疾患（男性：5.8%、女性：7.1%）となった。以上のことから脳卒中、虚血性心疾患は単独の死因として大きな比

重を占めることが確認された。

2 個々の危険因子と脳卒中死亡率との関係

生活習慣、健康診断成績の脳卒中死亡に及ぼす影響について男女別、年齢階級別危険因子の検討を行う際には、脳卒中の既往のないものについて検討した。脳卒中の既往のあるものは対象者のうち62名であった。このうち死亡して脳卒中と原死因が記録されたものは25名であった。

(1) 随時血糖（図 I-1.2、表 I-1.2）

男性では随時血糖値と脳卒中死亡とは随時血糖値130 mg/dl以上の群で有意に相対危険度が上昇した。114 mg/dl以下を基準とすると130-149 mg/dlで相対危険度2.22倍（95%信頼区間：1.35-3.66）、150 mg/dl以上で相対危険度1.92倍（95%信頼区間：1.17-3.15）と上昇した。年齢を30-74歳に限ると、随時血糖値と脳卒中死亡の関係はさらに明瞭であり、130-149 mg/dlで相対危険度3.17倍（95%信頼区間：1.07-9.43）、150 mg/dl以上で相対危険度4.96倍（95%信頼区間：1.88-13.07）と上昇した。

女性でも随時血糖値と脳卒中死亡の関係は有意に関連しており115-129 mg/dlで相対危険度2.46倍（95%信頼区間：1.26-4.81）、130-149 mg/dlで相対危険度2.95倍（95%信頼区間：1.51-5.76）、150 mg/dl以上で相対危険度4.01倍（95%信頼区間：2.00-8.02）と上昇した。30-74歳に年齢を限ると死亡率との関連は明かではなかった。

(2) 最大血圧

治療状況を考慮しないで脳卒中既往者を除外した解析で男性の場合、最大血圧値が高いほど死亡率の増加は顕著であった。相対危険度は110-119mmHgを基準にすると最大血圧値が160-179mmHgで6.51（95%信頼区間：2.41-17.58）、180mmHg以上の群で7.33（95%信頼区間：2.56-21.2）であった。血圧が110mmHg未満の群ではむしろやや相対危険度は増加したが有意な差は得られなかった。30-74歳に限ると血圧の低い群からの脳卒中死亡は観察されなかった。

女性でも男性と同様に最大血圧値が高いほど死亡率が増加する顕著な傾向が認められた。相対危険度は相対危険度は110-119mmHgを基準にすると最大血圧値が140-159mmHgで3.25（95%信頼区間：1.34-7.85）、160-179mmHgで4.08（95%信頼区間：1.69-9.88）、180mmHg以上の群で6.00（95%信頼区間：2.59-13.92）であった。年齢を30-74歳に限定すると相対危険度は大きくなるが、信頼幅が大きく160-179mmHgで4.69（95%信頼区間：1.03-21.27）、180mmHg以上の群で13.32（95%信頼区間：3.59-49.4）で有意な差を得た。女性では男性と異なり高齢群で、血圧の低い群の死亡率が高くなる傾向

は認めなかった。

(3) 喫煙

男性では、全年齢では喫煙と脳卒中死亡の関係は明瞭な関係は観察されなかった。年齢を30-74歳に限定すると非喫煙者に対して禁煙者では相対危険度は8.71倍（以前1-20本）及び6.36倍（以前21本以上）であり、喫煙者では20本以下の喫煙者で相対危険度7.71（95%信頼区間：1.22-48.86）、21本以上で9.07（95%信頼区間：1.86-44.33）と高値を示した。

女性でも全年齢では明瞭な関係は観察されなかったが、年齢を30-74歳に限定すると喫煙者の群で相対危険度3.08（95%信頼区間：1.45-6.53）と高値を示した。禁煙群では非喫煙群と比較して大きな差は観察されなかった。

(4) 飲酒

男性での飲酒習慣と脳卒中死亡の相対危険度との関係では、非飲酒者と比較して大きな差は認められなかった。これは年齢を限っても同様であった。女性では飲酒習慣をもつものが少なく、関係は明かではなかった。

III 重回帰分析による解析結果

死亡とその要因に関する解析はCoxによる比例ハザードモデルを使用した重回帰分析によって行った。分析に用いた独立変数は、年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、血圧（収縮期血圧）、血清総コレステロール値、肥満度（Body Mass Index）、随時血糖であった。新規発症による死亡の危険度を明らかにするため脳卒中、虚血性心疾患の既往を持つものはそれぞれの解析対象から除外した。

脳卒中死亡255例の内、脳卒中の既往を持たない死亡例は224例であった。採用した全ての独立変数の内の中で年齢がもっとも係数が大きく、生命予後を最も強く決定する要因であった。男女はダミー変数を用いて計算したがP値は大きくはモデル内では有意ではなかった。これは飲酒・喫煙習慣などの共線性により、変数間の競合があった可能性がある。年齢について、最大血圧がもっともP値が小さく脳卒中死亡と最も密接な関係があった。更に同一の血圧値でも治療中のものは、有意に脳卒中死亡の確率が高くなった。血清総コレステロール値は脳卒中死亡と負の関係にあることが示されたがその関係は有意ではなかった。随時血糖は高いほど脳卒中死亡が起こり易く、脳卒中死亡に有意に関連していることが明らかになった。喫煙者は非喫煙者より有意に脳卒中死亡を起こしやすいことが明らかになった。飲酒は脳卒中死亡と明らかな関係は観察されなかった。

しかし本調査では非飲酒、時々飲酒、毎日飲酒の3区分のみであるので、飲酒群に適正飲酒と過量飲酒群が含まれており影響が相殺された可能性がある。肥満度（BMI）も脳卒中死亡と負の関係にあったが有意ではなかった。

随時血糖が200 mg/dlのものでは15年間に脳卒中で死亡する確率は5%となった。発症は死亡の2倍程度であることを考慮すると10人に1名は脳卒中発症の可能性があると考えられる。喫煙の脳卒中死亡に及ぼす影響を検討した結果では非喫煙者に比較して40本以上の喫煙者では約4倍脳卒中になりやすいことが示された。

また血圧の治療状況は他の共変量を考慮しても、有意に脳卒中発症に関連していた。同じ血圧であっても、治療中のものはそうでないものに比較して1.7倍脳卒中になりやすいことが明かとなった。従って、若いときから血圧を生活習慣によってコントロールし高血圧となって降圧剤を服用しなくともよい血圧水準を保つことで脳卒中の死亡の確率がかなり低くなることが示されたといえる。

D. 考察

本研究は、わが国最初の国民のランダムサンプルに対する前向きな追跡調査となった。しかも、ライフスタイルに関する調査、既往歴、血圧をはじめとする理学的検査所見、血液化学所見を総合して、14年間の脳卒中死亡に与える影響の要因を調査した。耐糖能異常や高血圧、喫煙習慣が脳卒中死亡にとって、重要な危険因子であることが明らかとなった。

飲酒習慣と脳卒中死亡率の関係においては、明瞭な関係は示されなかった。これは、本調査では飲酒量が明らかでないので、安易に結論付けはできないが、少なくとも、脳卒中死亡率に関しては、大量飲酒が危険因子である可能性は否定できない。肥満度に関しては男女とも、肥満は明瞭な危険因子ではなかった。一般に国民の肥満度は欧米に比して低く、糖尿病、高脂血症、高血圧者などを除けば、高齢者の軽度の肥満は健康に障害を与える肥満に該当しないとも考えられる。

本研究においては、若年期からの耐糖能異常を生じさせない生活環境要因が最も重要であることが明らかとなった。さらに、近年の食生活の変化による脂肪摂取量の増加が耐糖能異常の増加に関連している可能性が高く、生活習慣の適正化が重要であると考えられた。

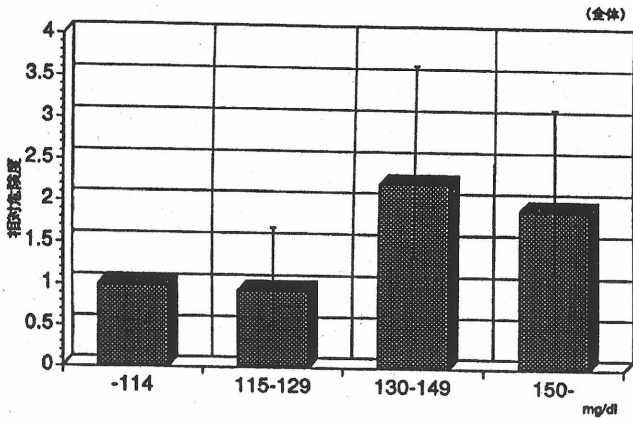


図 I-1 血糖値レベルと脳卒中死亡の相対危険度 (男性)

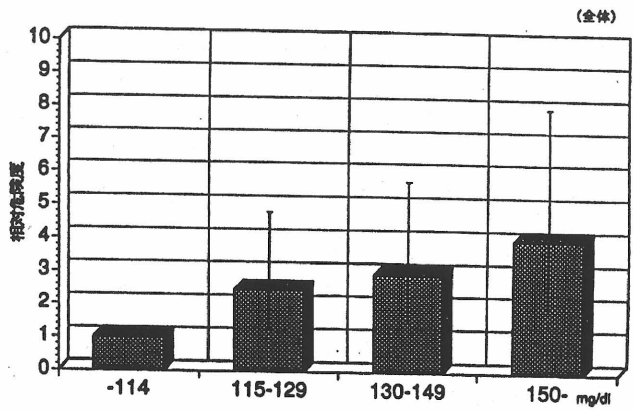


図 I-2 血糖値レベルと脳卒中死亡の相対危険度 (女性)

表 II-1 Cox比例ハザードモデルを用いた脳卒中死亡の要因分析

Variable	係数	S.E.	p-value	Exp(B)
年齢 (歳)	0.1279	0.0078	0.0000	1.14
性別	0.0723	0.1972	0.7139	1.08
降圧剤の服用の有無	0.5306	0.1514	0.0005	1.70
最大血圧(mmHg)	0.0132	0.003	0.0000	1.01
血清総コレステロール(mg/dl)	-0.0022	0.0021	0.2874	1.00
血糖値 (mg/dl)	0.0046	0.0012	0.0001	1.00
BMI(kg/m ² m)	-0.0175	0.0221	0.4293	0.98
喫煙量カテゴリー	0.4504	0.1224	0.0002	1.57
禁煙の有無	0.3625	0.2266	0.1096	1.44
飲酒量カテゴリー	0.0292	0.1026	0.7758	1.03
禁酒の有無	0.0405	0.3037	0.8939	1.04

F. 研究発表

1. 論文発表

岡山 明：生活習慣病予防の健康・栄養教育、臨床栄養 Vol.93 1998.

岡山 明、上島弘嗣、喜多義邦：健康度評価による禁煙指導 日本醫事新報 No.3891 1998.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

表 I-1 人年法による性・年齢階級、および随時血糖別にみた年齢調整脳卒中死亡率 (NIPPON DATA)

	随時血糖(mg/dl)				計
	<math>< -114</math>	115-129	130-149	150-	
男性					
年齢調整死亡率 (対10万人)					
30-74	22.26	40.01	68.67	122.19	54.99
All	78.88	84.38	157.72	169.57	112.75
65-	378.83	390.24	708.28	515.35	486.59
RR					
30-74	1.00	1.86	3.17	4.96	
CI		0.57	1.07	1.88	
		6.03	9.43	13.07	
All	1.00	0.93	2.22	1.92	
CI		0.52	1.35	1.17	
		1.69	3.66	3.15	

* 高血圧剤服薬を問わない集団で、追跡期間中に脳卒中で死亡した群。

表 I-2 人年法による性・年齢階級、および随時血糖別にみた年齢調整脳卒中死亡率 (NIPPON DATA)

	随時血糖(mg/dl)				計
	<math>< -114</math>	115-129	130-149	150-	
女性					
年齢調整死亡率 (対10万人)					
30-74	32.66	24.26	46.44	50.30	37.77
All	34.03	69.07	87.33	101.72	74.27
65-	71.62	335.07	313.78	450.41	302.77
RR					
30-74	1.00	0.77	1.51	1.88	
CI		0.27	0.59	0.66	
		2.21	3.88	5.34	
All	1.00	2.46	2.95	4.01	
CI		1.26	1.51	2.00	
		4.81	5.76	8.02	

* 高血圧剤服薬を問わない集団で、追跡期間中に脳卒中で死亡した群。

耐糖能異常の生命予後に及ぼす影響

—端野・壮瞥町研究：18年間の前向循環器疫学調査成績から—

(分担研究者) 島本和明 (札幌医科大学医学部内科学第二講座教授)

研究要旨 耐糖能異常者の生命予後を知る目的で、無作為抽出した住民 1996 名(平均年齢 51.1 ± 6.3 歳)を対象に 1977 年より 18 年間にわたり前向き疫学調査を継続した。1995 年 8 月 31 日までに追跡し得た 1819 名(追跡率 91%)を対象に解析した。耐糖能型の判定は経口ブドウ糖負荷試験によった。初年度の耐糖能分類の内訳は正常耐糖能(NGT)885 名、境界型糖尿病(BDM)798 名、糖尿病(DM) 113 名であった。18 年間の死亡者は 256 名で、その累積生存率は NGT, BDM, DM の順に有意に低下した。耐糖能異常群の死因の第 1 位は悪性新生物で、以下心疾患、脳血管疾患であった。Cox 比例ハザードモデルによる解析で男性で年齢補正した耐糖能異常群の総死亡リスク比は 1.43 と有意に高かった。脳・心血管死を end-point とした累積死亡率も耐糖能異常群で NGT に比して有意に高率であった。

A. 研究目的

本邦では人口構成の高齢化に伴い動脈硬化性疾患およびこれに起因する成人型心・血管疾患の予防医学、臨床医学上の重要性が増大している。糖尿病は動脈硬化性疾患の重要な危険因子で我が国の有病率は近年急速に増加している。欧米では糖尿病における生命予後の検討が種々報告されているが、本邦と欧米諸外国では 1 型糖尿病(IDDM)と 2 型糖尿病(NIDDM)との比率の相違と、他のリスクファクターの集積程度に相違があり、欧米の糖尿病での生命予後がそのまま日本人にあてはまるか否かは今だに明らかではない。

そこで本研究では 1977 年より 18 年間にわたり継続している前向き循環器疾患疫学調査の成績から耐糖能異常の生命予後を調査し、心臓疾患死、脳血管疾患死、および悪性腫瘍死における耐糖能異常の影響を検討した。

B. 研究方法

1977 年に北海道常呂郡端野町で、1978 年より同有珠郡壮瞥町で開始した前向き循環器疾患疫学調査から検討を行った。調査対象は両地区で無作為的に抽出した端野町 996 名(男 475 名、女 521 名、平均年齢 51.1 ± 6.3 歳) 壮瞥町 1000 名(男 469 名、女 531 名、平均年齢 51.1 ± 6.3 歳)で、初年度に以下の検討を行った。問診、座位随時血圧(SBP)、身長、体重、血清総コレステロール値、中性脂肪値、尿酸値、50 g ブドウ糖負荷試験、胸部レ線、心電図検査、および耐糖能型は初年度検査の 50 g ブドウ糖負荷試験における検査成績を 75 g ブドウ糖負荷試験に換算して判定した。判定基準は 1982 年の日本糖尿病学会基準を用いて、正常耐糖能(NGT)、境界型糖尿病(BDM)、糖尿病(DM)に分類した。又問診により得られた情報から経口糖尿病薬服用者あるいはインスリン薬物療法者は DM に分類した。血圧分類は、随時血圧値を用い WHO 基準に従い分類した。即ち収縮期血圧 160mmHg 以上あるいは拡張期血圧 95mmHg

以上を高血圧(HT), 収縮期血圧 140mmHg 以下かつ拡張期血圧 90mmHg 以下を正常血圧(NT)とし、いずれにも属さない者を境界域高血圧(BHT)とした。また、降圧薬服用者は HT に分類した。今回は 1995 年 8 月末までの予後調査で追跡し得た 1819 名(追跡率 91.1%)を解析対象とした。生死の情報は、地元の保健婦の把握及び家族へのアンケート調査より得た。また全住民の住民票取得による生死の確認も行った。死因は死亡時の入院病院の医師、あるいは死亡確認をした主治医に調査票を送付しこれを回収(回収率 100%)することにより生死および死亡原因の確定をした。

C. 研究結果

初年度の耐糖能分類の内訳は NGT 群 885 名(49.3%)、BDM 群 798 名(44.4%)、未治療糖尿病群 86 名(4.8%) 糖尿病治療群 27 名(1.5%)で、糖尿病治療、未治療両群をあわせた DM 群は 113 名(6.3%)であった。初年度より 1995 年 8 月末日までの確認しえた生存者は 1563 名であり、死亡者は 256 名であった。18 年間の耐糖能分類別の累積生存率は NGT, BDM, DM の順に低下し NGT 群に対して BDM 群及び DM 群では有意(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.001$)に低率であった。しかしながら BDM と DM 群間では累積生存率に統計学的な差異を認めず、以下の検討は BDM 及び DM 群を合わせた耐糖能異常群として解析した。男性では耐糖能異常群は NGT 群に対して有意に($P < 0.001$)累積生存率が低値だが、女性では両群間に有意差を認めなかった。死因別の統計では耐糖能異常群、NGT 群ともに死因の第 1 位は悪性新生物で、以下心疾患、脳血管疾患であった。これは BDM、DM 群のそれぞれでも同様である。

脳・心血管死を end-point とした累積生存率では耐糖能異常群の累積生存率は NGT に比較

して有意($p < 0.05$)に低値であった。また心臓死を end-point とした累積生存率は男性では NGT 群に対して耐糖能異常群で有意($p < 0.05$)に低値だが、女性では両群間に有意な差異を認めなかった。悪性新生物による死亡を end-point とした累積生存率は男性では NGT 群に比して耐糖能異常群で有意($p < 0.05$)に低値であった。しかし、女性では両群間に有意差を認めなかった。Cox 比例ハザードモデルを用いた年齢調整総死亡リスク比は男性では年齢を補正しても NGT 群に対し耐糖能異常群ではリスク比で 1.43 (95%CI:1.02~2.00)高いことが示された。更に男性では心臓死、悪性腫瘍死に於いて有意差こそ認めないものの、それぞれリスク比が 1.67、1.62 と耐糖能異常が心臓死、悪性腫瘍死のリスクを増加させる傾向を認めた。女性では総死亡、心臓死、脳血管死、悪性腫瘍死のいずれにおいても有意なリスクの上昇を認めなかった。

D. 考察

本研究での糖尿病において生命予後が低下するという結果はこれまでの内外の報告と一致する。本調査では、耐糖能異常群の死因の第 1 位は悪性腫瘍であり第 2 位が心疾患、第 3 位が脳血管疾患であった。これは正常耐糖能群でも同様で、平成 5 年国民人口動態調査による日本人の死因は悪性新生物(27.0%)、心疾患(20.4%)、脳血管疾患(14.3%)の順であり今回の成績と軌を一にしいる。本調査での死亡は調査地域において本邦の疾病構造と死亡原因が直接反映される結果と考えられる。脳・心血管死を end point とした累積生存率は NGT 群に対して耐糖能異常群において有意に低下した。しかし、これを更に脳血管死と心臓死に分けて性別に検討すると、男性心臓死において有意な累積生存率の低下を認めたが、男女の脳血管疾患死及び女性の心臓死においては累積生存率の差異を認めない。

脳血管疾患は、その死亡率は昭和 45 年を境に減少しており近年の脳血管疾患発症急性期治療の著しい進歩に加え致死性脳血管疾患の発症が高血圧の管理の改善に伴い減少したためと推定される。しかし、脳血管疾患の有病者はその受療率の大きな増加と人口構造の高齢化からむしろ増加傾向にあると考えられる。今後本研究においても脳血管疾患発症と脳血管疾患発症後の機能予後における耐糖能異常の関与を検討する必要があると思われる。心臓死を end point とした検討では男性では NGT に比し耐糖能異常群において有意に累積生存率の低下がみられたのに対して女性ではこれらの中に有意差をみなかった。この原因として今回、女性約 1000 人の 18 年間の検討では心臓死は 14 人と少なく、統計学的有意差を検出するのは難しいためと考えられる。

本研究では男性で悪性腫瘍死が耐糖能異常群では NGT 群に比し有意に多いことが示された。耐糖能異常者に悪性腫瘍死が多い理由としては耐糖能異常に合併する免疫能低下や、糖尿病の発症の背景にある食生活との関係も窺われる。今回の検討ではその原因を同定できないが今後の検討課題と考えられる。

E. 結論

耐糖能異常の生命予後を 1966 名の 18 年間の追跡より検討した。死亡者は 256 名で、累積生存率は NGT, BDM, DM の順に有意に低下した。耐糖能異常群の死因の第 1 位は悪性新生物で、以下心疾患、脳血管疾患であった。男性で年齢補正した耐糖能異常群の総死亡、脳・心血管死、悪性腫瘍のリスク比は正常者に比較して有意に高かった。日本人でも糖尿病、耐糖能異常は生命予後を劣悪化し脳・心血管死、悪性腫瘍死に与える影響は大きい。

F. 研究発表

1. 論文発表

①北海道農村部における耐糖能異常の生命予後に及ぼす影響—端野・壮警研究 (18 年間の前向循環器疫学調査) から—、高木 覚、斉藤重幸、島本和明、糖尿病 41, 257-265, 1998

②高齢者高血圧の脳・心血管合併症と長期予後—北海道循環器疫学調査の成績より—、高木 覚、斉藤重幸、島本和明ら、血圧 5, 749-754, 1998

③高齢者における動脈硬化危険因子集積の意義：端野・壮警研究より、坂本賢一、斉藤重幸、島本和明ら、日老誌 35, 382-388, 1998

④老年者糖尿病の生命予後と機能予後、斉藤重幸、島本和明、糖尿病 41, 793-795, 1998

⑤糖尿病の頻度と生命予後—端野町・壮警町研究および循環器疾患基礎調査成績 (NIPPON DATA 90) 解析成績より—、斎藤重幸、島本和明ら、日循協誌 33, 140-145, 1998

⑥高血圧の進展に関わる耐糖能異常の役割—端野町・壮警町研究より—、高木陽一、斉藤重幸、島本和明ら、日老医誌 35, 830-837, 1998

2. 学会発表

①Frequency of impaired glucose tolerance in cases of hypertension in general Japanese population and its effect on life prognosis, Saitoh S, Shimamoto K, et al., 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 1998

②Is hypertension a predictive factor of the occurrence and progression of impaired glucose tolerance. Sakamoto K, Saitoh S, Shimamoto K et al., 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Amsterdam, 1998

③高齢者耐糖能異常の生命予後と機能予後に関する検討-NIPPON DATA90 解析成績より—、斉藤重幸、島本和明ら、第 41 回 日本糖尿病学会年次学術集会、1998