

分担研究報告書  
ヘモグロビンA1C と脳卒中に関する 症例対照研究

その1. 地域住民における糖代謝異常の頻度

分担研究者 田中 平三

研究協力者 小久保 喜弘、横山 徹爾

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)

**研究要旨** 耐糖能異常と脳卒中との関連を明らかにして、脳卒中の一次予防に役立てるために、症例対照研究を行う。本年度は、新潟県 S 市地域住民における糖代謝異常の頻度を調べた。HbA1C 6.0%以上の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。年齢階級別に男女比較しても同様であった。また、高齢者の方が若年者よりも耐糖能異常の者の割合が大きかった。

A. 目的

新潟県 S 市では、1990 年代に入るまで脳卒中死亡率は減少し続けていたが、最近の数年間には微増の傾向にあることが S 市の人口動態統計から示唆されている。この背景には、わが国におけるライフ・スタイルの近代化と、それに伴って、これまで比較的対策が不十分だった糖尿病等の新しい脳卒中リスク・ファクターの重要性が増してきたことがあるのかもしれない。

耐糖能異常が循環器疾患のリスク・ファクターであることは、いくつかの疫学研究において報告されており、また、近年のわが国では耐糖能異常が非常に増加していることから、本研究では S 市における耐糖能異常がどの程度脳卒中の発症を規定しているか、さらに脳卒中の発症リスクをどの程度予測可能かを分析し、HbA1C を集団検診に導入して脳卒中の一次予防をはかることが有用であるか否かを検討する。

B. 方法

対象は新潟県 S 市 A-I-Y-M 地区 (モデル地区) 基本健康診査受診者 1239 名。2K-EDTA 管(2ml)、NaF-EDTA 管(1.8ml)を用いて受診者全員から静脈採血を行い、空腹時または随時血糖(Glu-DH 酵素法)と、HbA1C(HPLC 法)の測定を実施した。

C. 結果

S 市モデル地区健康診査受診者 1239 名中、男性は 372 名(空腹時採血 45 名、随時採血 327 名)、女性は 867 名(空腹時採血 110 名、随時採血 757 名)で、平

表 1. 対象の性・年齢構成

	男性(人(%))	女性(人(%))	総数(人(%))
20-29 歳	4(1.1)	17(2.0)	2(1.7)
30-39 歳	15(4.0)	35(4.0)	50(4.0)
40-49 歳	33(8.9)	125(14.4)	158(12.8)
50-59 歳	28(7.5)	138(15.9)	166(13.4)
60-69 歳	120(32.2)	299(34.5)	419(33.8)
70-79 歳	142(38.2)	224(25.8)	366(29.5)
80-89 歳	30(8.1)	29(3.3)	59(4.8)
総数	372(100.0)	867(100.0)	1239(100.0)

表 2. 対象の血糖、血清脂質、血圧

	男性(n=372)	女性(n=867)
年齢	65.6±12.4	61.3±12.7
血糖(mg/dl)		
空腹時	100.2±16.6 (n=45)	96.4±17.1 (n=110)
随時	123.2±40.9 (n=327)	110.9±27.1 (n=757)
HbA1C(%)	5.45±0.81	5.23±0.56
TC(mg/dl)	189.4±34.4	211.6±34.0
HDL(mg/dl)	54.4±15.5	57.9±14.9
飲酒(%)	74.0	14.4
喫煙(%)	43.9	2.9
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	22.82±2.89	23.06±3.03
SBP(mmHg)	137.0±16.8	133.4±17.2
DBP(mmHg)	74.4±10.6	72.6±10.0

値は平均値±SD

均年齢と標準偏差は、男性 65.6±12.4 歳、女性 61.3±12.7 歳であった (表 1,表 2)。空腹時血漿血糖値は、男性では 110mg/dl 未満が 34 名(75.6%)、110 以上 140mg/dl 未満が 9 名(20.0%)、140mg/dl 以上が 2 名(4.4%)、女性では 110mg/dl 未満が 97 名(88.2%)、110 以上 140mg/dl 未満が 11 名(10.0%)、140mg/dl 以上が

2名(1.8%)であった(表3-1)。また、随時血漿血糖値は、男性では140mg/dl未満が264名(80.7%)、140以上200mg/dl未満が47名(14.4%)、200mg/dl以上が16名(4.9%)、女性では140mg/dl以下が675名(89.2%)、140以上200mg/dl未満が69名(9.1%)、200mg/dl以上が13名(1.7%)であった(表3-2)。

表3-1. 空腹時血漿血糖値男女別分布

	男性 人(%)	女性 人(%)
110mg/dl 未満	34(75.6)	97(88.2)
110 以上 140 未満	9(20.0)	11(10.0)
140mg/dl 以上	2(4.4)	2(1.8)

表3-2. 随時血漿血糖値男女別分布

	男性 人(%)	女性 人(%)
140mg/dl 未満	264(80.7)	675(89.2)
140 以上 200 未満	47(14.4)	69(9.1)
200mg/dl 以上	16(4.9)	13(1.7)

HbA1C 値(%)は、男性(364名)では5.6未満が253名(69.5%)、5.6以上6.0未満が72名(19.8%)、6.0以上が39名(10.7%)、女性(854名)では5.6未満が742名(86.9%)、5.6以上6.0未満が74名(8.7%)、6.0以上が38名(4.4%)であった(表4-1、4-2)。HbA1C(%)6.0以上の者の割合は、男性で10.7%、女性で4.5%と、男性における割合の方が大きかった。また、男

表4-1. 男性年齢階級別のHbA1Cカテゴリー分類

	5.6 未満	5.6~6.0	6.0 以上
20-29 歳	4(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
30-39 歳	15(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
40-49 歳	23(71.9)	8(25.0)	1(3.1)
50-59 歳	18(69.2)	3(11.5)	5(19.2)
60-69 歳	83(70.3)	23(19.5)	12(10.2)
70-79 歳	91(65.5)	32(23.0)	16(11.5)
80-89 歳	19(67.9)	6(21.3)	5(17.8)
総数 人(%)	253(69.5)	72(19.8)	39(10.7)

表4-2. 女性年齢階級別のHbA1Cカテゴリー分類

	5.6 未満	5.6~6.0	6.0 以上
20-29 歳	17(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
30-39 歳	34(97.1)	0(0.0)	1(2.9)
40-49 歳	119(96.0)	4(3.2)	1(0.8)
50-59 歳	123(89.8)	8(5.8)	6(4.4)
60-69 歳	250(85.0)	30(10.2)	14(4.8)
70-79 歳	176(80.4)	29(13.2)	14(6.4)
80-89 歳	23(82.1)	3(10.7)	2(7.2)
総数 人(%)	742(86.9)	74(8.7)	38(4.5)

女とも高齢者ほどHbA1C 6.0%以上の者の割合が増加する傾向が認められ、特に男性で顕著であった。

血糖値とHbA1C 値の平均値(度数分布(図1-3)は、正規分布というよりも対数正規分布に近似しているようであるが、本解析では対数変換しなかった。)は、男女とも

表5-1. 男性年齢階級別の血糖値HbA1C 値

	空腹時血糖 (mg/dl)	随時血糖 (mg/dl)	HbA1C(%)
20-29 歳	81.0	115.0±4.2	4.87±0.46
30-39 歳	86.8±1.7	102.5±25.0	4.95±0.35
40-49 歳	106.5±4.8	109.8±34.8	5.23±0.50
50-59 歳	111.5±23.3	119.9±32.5	5.60±1.24
60-69 歳	96.5±11.6	130.5±52.4	5.51±0.95
70-79 歳	102.4±22.2	121.7±33.5	5.47±0.60
80-89 歳	111.0±26.1	129.5±38.2	5.61±0.88
総数	100.2±16.6	123.2±40.9	5.45±0.81

値は平均値±SD

表5-1. 女性年齢階級別の血糖値HbA1C 値

	空腹時血糖 (mg/dl)	随時血糖 (mg/dl)	HbA1C(%)
20-29 歳	86.9±9.0	86.5±10.4	4.72±0.24
30-39 歳	87.8±7.2	95.0±14.6	4.85±0.46
40-49 歳	89.5±5.9	103.6±21.9	4.97±0.36
50-59 歳	98.4±23.3	106.5±20.0	5.20±0.43
60-69 歳	105.2±26.9	112.3±52.4	5.31±0.61
70-79 歳	95.3±11.0	117.6±30.0	5.36±0.64
80-89 歳	107	113.9±30.6	5.31±0.41
総数	96.4±17.1	110.9±27.1	5.23±0.56

値は平均値±SD

図1. 空腹時血糖値の男女別度数分布グラフ

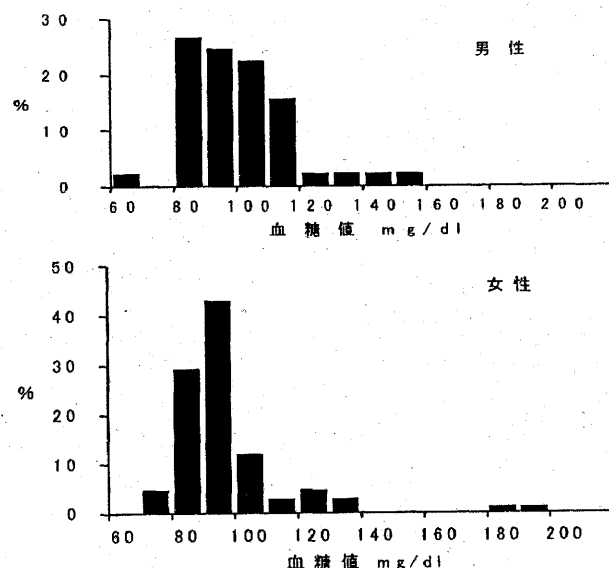
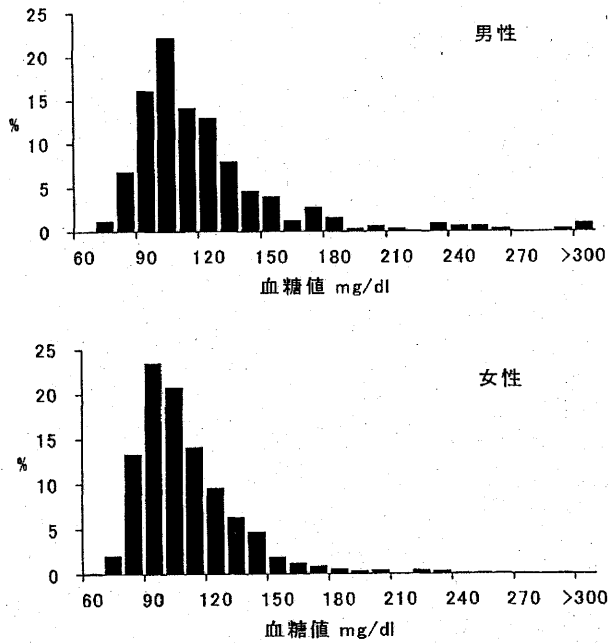


図2. 随時血糖値の男女別度数分布グラフ

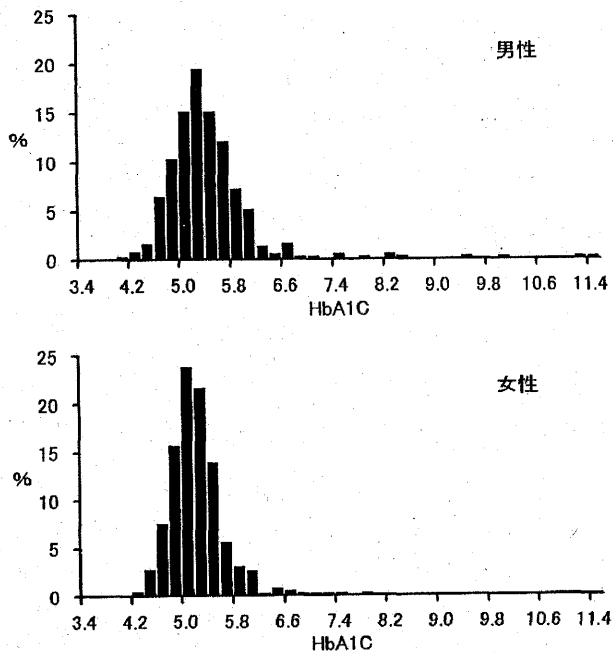


D. まとめ

新潟県 S 市モデル地区の基本健康診査において、HbA1C 6.0%以上の者の割合は男性の方が女性よりも大きく、血糖値と HbA1C の平均値ほどの年齢層でも男性の方が高いことが分かった。また、HbA1C 6.0%以上の者の割合は、男女ともに高齢者ほど大きいことが分かった。また、糖代謝異常の割合は、厚生省が平成 10 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。

次年度以降は、脳卒中新規発症者についても調査・解析を行う予定である。

図3. HbA1C(%)値の男女別度数分布グラフ



に 60 歳までは年齢とともに高くなっていったが、60 歳以降では顕著な年齢差は認められなかった(表 5-1、5-2)。また、男女間で比較すると、空腹時・随時血糖値及び HbA1C 値の平均値は 40 歳以上で男性の方が幾分高い傾向にあった。

厚生科学研究費補助金（糖尿病健康科学総合研究事業）  
分担研究報告書

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

分担研究者 柗山 幸志郎 琉球大学医学部第三内科教授

1997年度（1997年4月1日～1998年3月31日）の沖縄県総合保健協会の人間ドック受診者 9,914名（男 6,163, 女 3,751）について糖尿病の有病率を調査した。

糖尿病の診断は 1.空腹時血糖が 126mg/dl 以上、または 2.ヘモグロビン A1c (HbA1c) が 7.0%以上、または 3.糖尿病治療中の者とした。

糖尿病の有病率は男 8.4%(515人)、女 4.2%(158人)で 1,000人対の有病率は 67.9であった。有病率は加齢と共に増加した。

糖尿病患者では有意に収縮期血圧の上昇および拡張期血圧の低下が認められた。

A. 研究目的

本年度は人間ドック受診者集団を対象に有病率および糖尿病に関する因子を検討した。さらに次年度より糖尿病、非糖尿病と診断された群につき、生命予後および脳卒中の発症の有無について調査するための体制を整備することを目的とした。

B. 研究方法

沖縄県総合保健協会(Okinawa General Health Maintenance Association)の人間ドック受診者について調査した。同協会では 1983年度の検診から受診者の氏名、性、生年月日、検査日、住所コード、身長、体重、血圧、検尿、血液生化学検査データをコンピュータに入力している(OGHMA registry)。調査期間は 1997年4月1日から 1998年3月31日までの1年間で総数 9,914名（男 6,163, 女

3,751）である。年令、性別の受診者数を図1に示した。受診者の年令は 18.89才で、全員午前中に同協会にて診察および諸検査を受けた。また、生活習慣（喫煙、飲酒、運動）、治療歴、既往歴、家族歴に関する質問に解答した。

糖尿病の診断は、空腹時血糖が 126mg/dl 以上、またはヘモグロビン A1c (HbA1c) が 7.0%以上、または糖尿病の治療を受けている者とした。

糖尿病を目的変数、年令、BMI (Body mass index)、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロールを独立変数としてロジスティック分析を行った。

C. 研究結果

図2に年令、性別の糖尿病有病率を示した。糖尿病は男性 515人（全体の 8.4%）、女性 158人（全体の 4.2%）で、有病率（1,000人対）は 67.9であった。

年齢階級別では40才未満23.5、40才代57.8、50才代93.4、60才以上96.9と男女共に加齢につれて増加した。

ロジスティック分析の結果、収縮期血圧は40才以上の全ての群において有意に糖尿病で高値であった。補正オッズ比は1.03(40才代)、1.02(50才代)、および1.02(60才以上)であった。逆に拡張期血圧は、補正オッズ比が0.96(40才代)、0.97(50才代)、および0.96(60才以上)と糖尿病患者において有意に低値であった。表1に糖尿病と診断された群について治療の有無別に背景因子を比較した。糖尿病では、未治療群が多いことが伺われる。また、治療群においても血糖値のコントロールは充分ではない。

#### D. 考察

糖尿病の有病率は男性において有意に高く、50才以上では女性でも10%近くになった。

我々の糖尿病の診断基準は従来我が国で採用されてきた方法と若干異なるが、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と予測される。

糖負荷による経時的血糖値の測定は検診には実施困難である。アメリカ糖尿病学会では空腹時血糖126mg/dl以上あれば糖尿病と診断している。今回の人間ドック受診者は比較的健康的に関心のあるグループと考えられるので、一般住民の全体像を必ずしも反映していない可能性がある。入院症例ではもっと多いのでは、と考えられる。

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すでに進行している。このことが、脳卒中、心筋梗塞等の続発症を惹起する一因となっていると思われる。

沖縄県総合保健協会の人間ドック受診者は、ほぼ2年に1回は9割近くが再び受診している。同協会の医師、職員および地域の保健婦等と協力して予後を追跡することが可能である。プライバシーの保護に留意しながら、同協会を通じて密接な協力関係を築き、調査をすすめる予定である。

#### E. 結論

糖尿病の有病率は人口千人対で67.9であった。

糖尿病患者集団では収縮期血圧が高く、拡張期血圧が低くなっており動脈硬化が進行していると考えられる。

糖尿病症例では未治療例が多い。また治療を受けている群でもコントロール不良が多い。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Serum cholesterol and risk of end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Clin Exp Nephrol* 1988;2:18-24

2) Wakugami K, Iseki K, Kimura Y, Okumura K, Ikemiya Y, Muratani H, Fukiyama K. Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J*

1998;62:7-14.

3) 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) 大城さおり、戸澤雅彦、井関邦敏、池宮喜春、終山幸志郎。人間ドック受診者の糖尿病と血圧の年齢階級別関連。日内会誌 88 (臨時増刊号): 182, 1999

表 1

治療の有無別にみた糖尿病患者の背景因子

因子	DM治療群 (n= 186)	DM未治療群 (n= 465)	p value
性別 (男性 %)	71.5%	78.4%	NS
年齢 (歳)	53.0 (9.0)	53.0 (9.2)	NS
B M I (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 (3.6)	25.9 (3.5)	0.003
収縮期血圧 (mmHg)	127.3 (17.5)	132.9 (19.8)	0.008
拡張期血圧 (mmHg)	77.4 (10.5)	80.1 (11.6)	0.006
総コレステロール (mg/dl)	219.4 (43.3)	217.9 (43.4)	NS
血糖値 (mg/dl)	170.2 (58.0)	157.5 (40.9)	0.001
HbA1c (%)	7.3 (2.0)	6.5 (1.5)	<0.001

BMI : Body-Mass Index

Mean (SD)

図 1

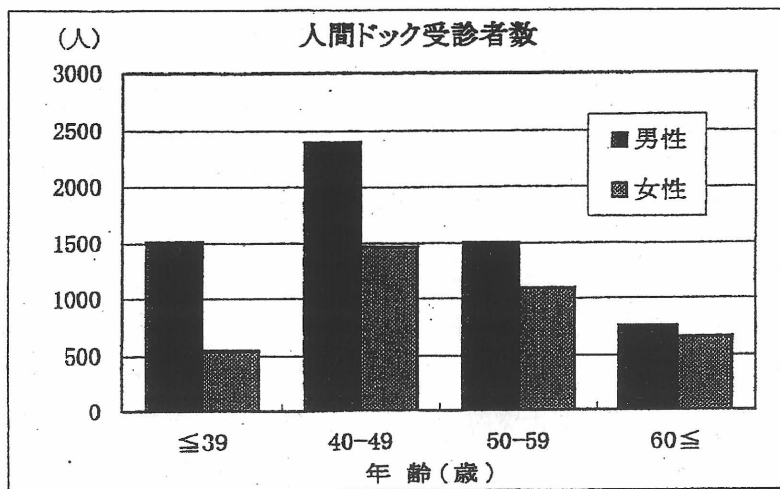
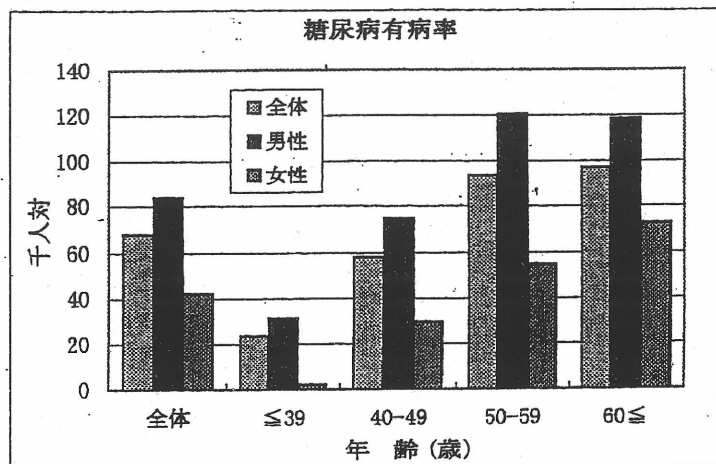


図 2



厚生省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  
分担研究報告書

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—

分担研究者：加藤丈夫 山形大学医学部第三内科教授

研究協力者：江口英行 同助手

斎藤 保 同医員

**研究要旨** 糖尿病は脳梗塞の危険因子であるとされているが、無症候性脳梗塞に関しては年齢、高血圧、喫煙、血清脂質などの古典的危険因子は関与しているものの、耐糖能異常については一定の見解が得られていない。脳 MRI 検査にて発見される無症候性脳梗塞と耐糖能異常との関連を明らかにするために、1995年～97年に山形県舟形町で35才以上の全住民を対象に行われた75gブドウ糖負荷試験（OGTT）を一次検査とした糖尿病検診を受け、耐糖能を確認し得た住民の中で、脳卒中の既往のない102人について検討した。脳虚血病変はMRI画像所見の病巣部位、大きさ、数などを考慮してスコア化した。OGTTの判定でそれぞれ正常、耐糖能障害、糖尿病の各群間には年齢、高血圧、高脂血症の合併頻度、喫煙習慣に差を認めなかったが、各耐糖能群の脳虚血スコアは大きな差を認めなかった。脳虚血スコアが3.0以上を無症候性脳梗塞あり群として、3.0未満の無症候性脳梗塞なし群との間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であり、耐糖能異常、高脂血症、肥満などは有意ではなかった。以上から、今回の断面調査では、無症候性脳梗塞の危険因子として高血圧が強いインパクトを持つことが示された。

A. 研究目的

糖尿病は脳梗塞の危険因子であるとされているが<sup>1)</sup>、無症候性脳梗塞に関しては年齢、高血圧、喫煙、血清脂質などの古典的危険因子は関与しているものの、耐糖能異常については一定の見解が得られていない。無症候性脳梗塞の追跡調査によると、無症候性脳梗塞があると、脳卒中発症率が長期的には軽症脳梗塞既往群に近くなり、無症候性脳梗塞の存在が症候性再発の大きな危険因子である可能性が高い。従って、無症候性の段階で早期に発見して症候性脳卒中を予防することが重要な課題である。

山形県舟形町では1995～97年に35才以上の全住民を対象に糖尿病検診を行った。その中で耐糖能別に性、年齢をマッチさせた計102名について1998年

に脳MRIを撮影して、脳虚血病変と耐糖能およびその他の危険因子の関連を検討した。

B. 研究方法

山形県舟形町は山形県北部に位置した農村地帯である。舟形町は舟形、堀内、長沢の三地区に分かれているが、1995～97年に1年毎に1地区の住民台帳から把握した35歳以上の全住民を対象に75gブドウ糖負荷試験（OGTT）を一次検査とする検診を行った。保健婦が把握している寝たきり等で受診できないもの、および既に糖尿病であることが確認されており何らかの薬物治療を受けているものは除外した。検診の受診率は49.8%であった<sup>2)</sup>。

検診は空腹時に採血を行い、血糖（FPG）、ヘモ

グロビン A1c (HbA1c)、総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG) などを測定した。ブドウ糖服用の2時間後に採血し、血糖を測定した。この間に糖尿病の家族歴などに関する問診、身長と体重の測定、ウエスト / ヒップ比の測定を行った。OGTT の結果の判定は 1985 年 WHO の基準に従った。

1995~97 年の糖尿病検診で耐糖能を確認したも  
 のの中で、1998 年までに脳卒中の既往がない受診者  
 に脳 MRI 検査を呼びかけ、102 名から参加の同意を  
 得た。脳 MRI は T1 強調像、T2 強調像、FLAIR 法に  
 て撮影し、同時に病歴聴取、血圧測定などの一般内  
 科的診察、神経内科医による神経学的診察を行った。  
 脳 MRI 上の虚血性病変を定量化するためのスコア  
 を山形大学医学部放射線科の協力を得て表 1 のごと  
 く作成し、複数の神経放射線科専門医が被験者情報  
 なしに読影して脳虚血スコアを評定した。

表 1. 脳 MRI による虚血性病変の定量化 (スコア)

スコア	脳 MRI 所見
0	変化なし
1	軽症 白質：5mm 未満のもの 5mm 以上 10mm 未満のものが 5 個以下 白質以外：5mm 未満のもの
2	中等度 白質：5mm 以上 10mm 未満のものが 6 個以上 10mm 以上のもの 白質以外：5mm 以上 10mm 未満のもの
3	高度 白質：瀰漫性変化 白質以外：10mm 以上のもの

## C. 研究結果

### 1. 対象者の背景

耐糖能別には正常耐糖能 (NGT) 32 名、耐糖能障  
 害 (IGT) 31 名、糖尿病 (DM) 39 名の計 102 名に脳  
 MRI を施行した。各耐糖能別の臨床背景を表 2 に示  
 す。各群で年齢、高血圧の有無、喫煙習慣に差は見  
 られなかったが、DM 群では NGT 群に比し肥満で、  
 高中性脂肪血症が認められた。また、当然ながら空  
 腹時血糖、HbA1c は耐糖能が悪化するに従い高値を

表 2. 耐糖能別の臨床背景

	NGT n=32	IGT n=31	DM n=39
年齢 (歳)	62±8	65±8	63±9
収縮期血圧 (mmHg)	139±22	144±17	139±22
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8±2.9	25.2±2.9	26.6±3.7*
TC (mg/dl)	204±35	212±38	216±30
TG (mg/dl)	95±64	130±60	182±185*
FPG (mg/dl)	93±10	107±18*	127±25*
HbA1c (%)	5.3±0.4	6.0±0.6*	6.8±0.9*
高血圧	37.5%	41.9%	48.7%
高脂血症	9.4%	9.7%	15.4%
喫煙習慣	12.5%	19.4%	15.4%

\* p<0.05 vs NGT

表 3. 脳虚血の頻度および部位

	NGT	IGT	DM
脳虚血病巣を認めた例	26 (81%)	25 (81%)	29 (74%)
皮質下	22 (69%)	22 (71%)	22 (57%)
深部白質	20 (63%)	18 (58%)	20 (51%)
被核	13 (41%)	14 (45%)	15 (39%)
視床	4 (13%)	2 (6%)	4 (10%)
橋	4 (13%)	3 (10%)	5 (13%)
小脳	0	0	1 (3%)
スコアの合計	2.4±2.3	2.4±1.9	2.3±2.1

示した。

### 2. 耐糖能別の MRI による脳虚血頻度と部位

耐糖能別に脳虚血病変を有する頻度およびその部  
 位を表 3 に示した。ごく軽度の虚血病変を一カ所以  
 上でも認めた頻度は、NGT 群で 81%、IGT 群で 81%、  
 DM 群で 75%であった。脳虚血病変を細かく部位別  
 に検討すると、表 3 に示すごとく各耐糖能群間には  
 大きな差は認められなかった。部位別の脳虚血スコ  
 アの合計の平均 (±標準偏差) は NGT 群で 2.4±2.3、  
 IGT 群で 2.4±1.9、DM 群で 2.3±2.1 であり、耐糖能  
 と脳虚血スコアとの間には有意な関連は認められな  
 かった。

### 3. 無症候性脳梗塞の危険因子

脳虚血スコアを目的変数として、年齢、収縮期血  
 圧、HbA1c、TC、Body Mass Index (BMI) を説明変  
 数とした重回帰分析を行った結果、表 4 に示すごと  
 く年齢のみが有意なリスクファクターであった。次



に脳虚血スコアが 3.0 以上を無症候性脳梗塞あり、3.0未満の無症候性脳梗塞なしと仮定して、無症候性脳梗塞に関する種々の危険因子についてロジスティック分析を行った結果を表5に示す。年齢、高血圧ありが有意なリスクファクターであり、高血圧ありの無症候性脳梗塞のリスクは高血圧なしの 2.62 (95%信頼区間：1.02~6.74) であった。ここでも IGT、DM などの耐糖能異常は無症候性脳梗塞の危険因子ではなかった。

#### D. 考察

1998年に発表された厚生省の報告では、糖尿病が強く疑われる人は全国で690万人と推定されており増加の一途をたどっている。生命予後の改善とともに合併症はむしろ増加していると考えられるが、なかでも脳血管障害は Quality of life を著しく阻害する重要な因子である。症候性の脳血管障害が発症する以前にそのハイリスク者を予知することは必ずしも容易ではないが、最近の診断機器性能の向上により、自覚症状も神経学的徴候をも示さない無症候性脳梗塞が画像として把握できるようになり、特に MRI の T2 強調画像と FLAIR 法の併用は検出感度が高いとされている。この無症候性脳梗塞は脳血管障害の症候性再発のリスクファクターである可能性が高く、無症候性の段階で症候性脳卒中が起こるのをいかに予防するかが重要な課題である。

今回の検討では耐糖能異常と脳 MRI による脳虚血病変の関係を断面的に調査した。各耐糖能群間には年齢、高血圧の有無は差がなく、主に高血糖の程度が異なった集団と考えられるが、脳虚血病変の頻度も病変の大きさ、範囲を考慮した脳虚血スコアも、耐糖能異常との明らかな関連は認められなかった。

無症候性脳梗塞の頻度は、その定義の仕方や対象とする母集団、診断機器の性能によって大きく変わる。MRI を用いた検討では、ADL が良好な病院受診者 76 名を対象とした研究があり、糖尿病群における MRI 異常頻度は、糖尿病のない高血圧群および、糖

表4.脳虚血スコアの関連因子

説明変数	偏回帰 係数	標準 誤差	標準化 係数	t	p
年齢 (歳)	0.094	0.024	0.387	3.84	0.0002
収縮期血圧 (mmHg)	0.014	0.010	0.142	1.42	0.159
HbA1c (%)	-0.180	0.212	-0.080	-0.85	0.399
TC (mg/dl)	0.002	0.005	0.040	0.44	0.663
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.017	0.059	0.027	0.28	0.777

脳虚血スコアに対する重回帰分析

表5.無症候性脳梗塞の危険因子

危険因子	オッズ比 (95%信頼区間)	p
年齢 ( $\Delta 1$ 歳)	1.12 (1.04~1.20)	0.002
性 (男 / 女)	0.56 (0.21~1.51)	0.25
高血圧 (あり / なし)	2.62 (1.02~6.74)	0.046
IGT	1.04 (0.33~3.36)	0.942
DM	0.91 (0.29~2.88)	0.876
高脂血症 (あり / なし)	2.73 (0.61~12.14)	0.187
BMI ( $\Delta 1$ kg/m <sup>2</sup> )	1.00 (0.86~1.18)	0.965
喫煙習慣 (あり / なし)	0.41 (0.10~1.71)	0.222

脳虚血スコア 3.0 以上を無症候性脳梗塞とした場合のロジスティック解析

尿病も高血圧もない正常群における頻度よりも有意に高率であった<sup>3)</sup>。また、脳血管障害の既往のない糖尿病群 22 名、高血圧群 16 名、糖尿病・高血圧合併群 27 名、および糖尿病、高血圧ともない正常群 27 名について無症候性脳梗塞を検討した報告では、無症候性脳梗塞の平均個数は、それぞれ 1.2 $\pm$ 1.9 個、1.3 $\pm$ 1.6 個、2.8 $\pm$ 5.1 個、0.2 $\pm$ 0.5 個であり、糖尿病群は正常群よりも有意に無症候性脳梗塞が多かった<sup>4)</sup>。

本研究において、耐糖能異常と無症候性脳梗塞との関連が認められなかった理由として、今回検討した糖尿病群の罹病期間が平均 4.5 $\pm$ 4.8 年と短く、また、表 2 に示すごとく平均 FPG は 127mg/dl、平均 HbA1c 6.8%と代謝状態も比較的良好な集団であったことが考えられる。今後、罹病期間の長い IGT、DM の検討も必要であるが、耐糖能異常に陥ってから血管病変を確立するには長期暴露が必要であるとすれば、追跡調査が必要である。

次に、無症候性脳梗塞の画像診断基準の問題であるが、今回の研究では T1 強調画像、T2 強調画像の

ほかに FLAIR 法も併用したため診断感度が高く、梗塞巣の径が 3mm 以下の小病変も軽度の虚血病巣と診断したため、NGT 群でも高頻度に無症候性脳梗塞を認めたと考えられる。また、白質の瀰漫性病変に関して脳血管性病変と特定することには議論もあり、今後、診断基準を再検討して耐糖能異常との関連をみる予定である。

一方、高血圧は無症候性脳梗塞の有力な危険因子であり、加齢とともに強いインパクトを持つことが確認された。脳虚血スコアに対する重回帰分析では収縮期血圧は有意な危険因子とならなかったのは、既に高血圧と診断されて内服による高血圧治療を受けている者の頻度が高いため、収縮期血圧値が修飾されている可能性が考えられた。

#### E. 結論

脳 MRI を用いた無症候性脳虚血病変の程度と耐糖能の間には明らかな関連は認められなかった。高血圧は有力な危険因子であることが確認された。

#### F. 研究発表

1. 論文発表：準備中
2. 学会発表：第 42 回日本糖尿病学会年次学術集会（横浜市）、第 40 回日本神経学会総会（東京）にて発表予定。

#### G. 参考文献

- 1) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease, the Framingham study. JAMA 241: 2035-2038, 1979;
- 2) 富永真琴: 山形県舟形町における糖尿病発症の危険因子に関する検討. 平成 9 年度生活習慣病班研究報告書 pp. 15-18, 1998
- 3) 宇高不可思、伏見尚子、亀山正邦: 糖尿病性合併症—各論—脳血管障害. 日本臨床 49: 85-91, 1991
- 4) 師田晴子ほか: 糖尿病患者における SILENT STROKE 及び知的機能に関する臨床的検討. 第 17 回日本脳卒中学会抄録集 pp. 148, 1992

## 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

林邦彦\*, 坂本なほ子\*\*

\* 群馬大学医学部保健学科医療基礎学

\*\* 国立国際医療センター研究所地域保健医療研究部

**要約：**メタ・アナリシスは、従来から無作為化臨床試験など介入的研究に基づいたものが多く、研究デザイン、研究対象、研究課題に多様性をもつ観察的疫学研究における応用には、様々な議論がある。そこで、観察的疫学研究におけるメタ・アナリシスの応用に対する注意点と限界をまとめるとともに、コホート研究について実施されたメタ・アナリシスの最近の事例を検討した。その結果、多くの注意点や限界はあるものの観察的疫学研究においてもメタ・アナリシスは応用可能であること、また様々な領域の観察的疫学研究に既に用いられていることが分かった。それらの事例のなかには、インスリン値と心血管系疾患の発生に関する一般住民を対象としたコホート研究のメタ・アナリシスの報告もあった。その研究結果から、わが国の糖尿病と脳卒中の関連を検討するメタ・アナリシスを考えるにあたっては、国内での疫学研究に基づいた分析が必要であり、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ことが示唆された。

### 1. はじめに

疫学が対象とするさまざまな健康課題において、ひとつの疫学研究では統計学的検出力が不十分であったり、研究間で結果が異なっているために、明確な結論を得られないことは、決して稀ではない。このような場合には、少しでも合理的な結論に近づくために、既存の研究結果を利用するメタ・アナリシス (meta-analysis) と呼ばれる分析が行われることがある。

無作為化比較臨床試験など介入的研究の結果に基づいたメタ・アナリシスは、さまざまな領域の治療法や予防法の評価において多くの成果をもたらしてきた。しかしながら、観察的疫学研究

は無作為化臨床試験に比べて、研究間で研究デザインやデータ収集法が異なることや、各研究において考慮すべきバイアスの種類や大きさも異なることが多い。従って、観察的疫学研究におけるメタ・アナリシスの応用については、多くの議論がある。

そこで、本分担研究では、コホート研究を中心とした観察的疫学研究に基づくメタ・アナリシスについて、その問題点と限界を考察し、最近の観察的疫学研究におけるメタ・アナリシスの事例を検討した。

## 2. メタ・アナリシスの目的と定義

既存の研究結果を二次的に検討分析する系統的なレビューには、overview、quantitative synthesis、pooling など、さまざまな呼び方があるが、1976年に心理学者 Glass が造った「メタ・アナリシス」という語<sup>1)</sup>が、現在は広く使われている。しかし、その概念や手法開発の歴史は決して新しいものではなく、1932年の Fisher による p 値の併合や、1937年の Cochran による z 値の重み付け併合まで遡ることができる<sup>2)</sup>。また、疫学的因果推論で有名な 1964年の米国公衆衛生局長諮問委員会「喫煙と健康」報告<sup>3)</sup>でも、既存の7つのコホート研究から喫煙者の癌のリスクについて概括的推定値を導いており、メタ・アナリシスによる検討の事例といえるであろう<sup>4)</sup>。

Chalmers は、メタ・アナリシスを、「同様の課題について実施された研究について、各研究の質や対象を吟味することにより相反する結果の解釈を行い、主たる評価項目における検出力、サブ・グループ解析における検出力、効果の大きさの推定精度を上げ、また新たな研究仮説を生み出すことができる、新しいタイプの研究」と定義している<sup>5)</sup>。このように、メタ・アナリシスは、既存の研究の結果についての系統的な検討や分析を意味する広い定義を持つが、時には複数の研究データを併合する場合に用いられる「統計手法」として狭く定義付けられることもある<sup>6)</sup>。

従来から、メタ・アナリシスは主に無作為化臨床試験などの介入的研究に応用されてきた。例えば、急性心筋梗塞における血栓溶解薬などの治療法の評価に用いられてきた。観察的疫学研究に比べて、課題、デザイン、対象などが研究間で統一されている介入的研究であっても、メタ・アナリシスの応用については幾つかの問題点が指摘されている。例えば、1) 公表結果を用いたメタ・アナリシスでは出版バイアス (publication bias: ネガティブな結果の研究は公表されにくい) が避けられない、2) 公表論文だけではメタ・アナリ

シスに必要となるデータの記載がなされていない、また表示バイアス (presentation bias: 著者にとって興味のない、もしくはネガティブな部分の解析結果は論文中に表示されない) が生ずる可能性がある、3) メタ・アナリシスの対象となる研究を選択する際に標準的な基準がない、4) 各研究もしくは研究論文の質が均一ではない等の点である<sup>4), 7)</sup>。このような問題に対処するため、研究の質評価における標準化や公表論文以外の研究データの渉猟法などが試されている。

## 3. 観察的疫学研究におけるメタ・アナリシスの留意点

観察的疫学研究におけるメタ・アナリシスの応用については議論すべき点が多いので、安易に行うべきではない、という見解について、1993年に開催された第26回疫学研究学会では、広範に議論が行われた<sup>8)</sup>。

ここでの議論の結果を要約すると、1) 観察的疫学研究においてもメタ・アナリシスの手法は応用可能ではあるが、関連性の推定において過度に期待してはいけない。2) 観察的疫学研究に基づいたメタ・アナリシスは、概括的指標の推定よりも、研究間の比較やパターンの差異を見つけ出すことに使用すべきである。その結果、問題としている関連性について単一の研究結果よりも深い洞察が得られ、将来の研究企画に重要な示唆を与えることとなる。3) メタ・アナリシスの分析対象とする研究の選択において、質の評価スコアを用いるべきではない。質の評価スコアによる選択は新たなバイアスを招く可能性が高い。

最終的には、一般的な注意点とともに、上記の点に留意して実施されれば、観察的疫学研究にもメタ・アナリシスは応用可能と結論された。

## 4. コホート研究の結果にメタ・アナリシスを応用した例

最近のコホート研究におけるメタ・アナリシス

の応用例を、医学文献データベース MEDLINE にて検索した。epidemiology、meta-analysis、cohort の 3 語を検索語として、論文のタイトル、要旨、キーワード中に、これら 3 語を含む論文を 1996～1998 年のデータベースから検索した。56 論文が抽出されたが、そのうちコホート研究に基づいたメタ・アナリシスが実施された原著論文 27 報を検討した。

これらのメタ・アナリシスによる研究が対象とした領域は、産業衛生における化学物質曝露や電磁場曝露と疾病を扱ったものが 6 研究、ホルモン補充療法や経口避妊薬などでのホルモン曝露と疾病を扱ったものが 5 研究、コーヒー・アルコール消費を含む栄養疫学が 5 研究、周産期のリスクに関するものが 3 研究、糖尿病とその他の疾患の関連についてが 2 研究、HIV などの感染症が 2 研究、喫煙に関するものが 2 研究、その他 2 研究であった。

このように、コホート研究に基づいたメタ・アナリシスは、この 3 年間のみでも数多くなされ、様々な領域の疫学研究に応用されていることが分かった。本研究班の課題である糖尿病と心血管系疾患発生の関連について検討したメタ・アナリシスは Ruige らの 1 報告<sup>9)</sup>であった。

## 5. 糖尿病と心血管系疾患の関連における観察的疫学研究のメタ・アナリシスの例

彼らは、医学文献データベース MEDLINE と Embase を用いて、一般住民対象のコホート研究もしくはネステッド・ケース・コントロール研究の報告 22 論文を抽出しメタ・アナリシスにより、インスリン測定値と心筋梗塞・冠動脈心疾患・心電図異常との関連を検討した。

22 論文から 17 研究が同定され、そのうち、メタ・アナリシスの対象として記載が不十分なものには、著者にデータの請求を行った。その結果、情報不足のため 5 研究を解析から除かざるを得ず、17 研究中 12 研究が分析対象となった。

そして、公表論文に基づくメタ・アナリシスであるため出版バイアス (publication bias) を排除できないといった限界はあるものの、メタ回帰分析を行い、インスリンのレベルと心血管系疾患との間に、弱い統計学的に有意な関連を見出している (表 1)。また、この関連を修飾する要因として、民族グループとインスリン測定のアッセイ法をあげている。

表 1. インスリンと心血管系疾患との関連におけるメタ・アナリシス結果 (Ruige et al., 1998)

	研究数	リスク比 (95%CI)	
		固定効果モデル	変量効果モデル
空腹時インスリン			
全研究	10	1.17 (1.09-1.26)	1.18 (1.08-1.29)
非白人	3	1.16 (1.02-1.33)	
白人	7	1.18 (1.08-1.29)	1.21 (1.06-1.39)
非 SIA	6	1.16 (1.06-1.27)	
SIA	1	2.31 (1.20-4.46)	
非空腹時インスリン			
全研究	7	1.16 (1.06-1.27)	1.25 (1.03-1.51)
非白人	3	1.04 (0.93-1.16)	
白人	4	1.42 (1.23-1.65)	1.43 (1.23-1.66)
非 SIA	3	1.40 (1.21-1.62)	
SIA	1	5.31 (1.43-19.7)	

この報告で示された知見は、わが国での糖尿病と脳卒中の関連についてのメタ・アナリシスを考えるにおいても以下のように示唆に富んでいる。まず、民族グループ差異が関連を修飾したことから、海外での報告や知見をわが国にそのまま外挿することの危険が示され、わが国で実施されたコホート研究に基づいた検討の重要性が窺がえる。また、公表論文の結果に基づくメタ・アナリシスにおいては、出版バイアスと表示バイアスの影響を排除するために、論文著者へのデータ請求などの労力が必要となることが分かった。最後に、インスリン測定値を用いた研究のメタ・アナリシスでは、研究間におけるアッセイ法の差異に特別の配慮が重要であることが分かった。

## 6. まとめ

観察的疫学研究に基づいたメタ・アナリシスは、介入研究の場合にくらべて、注意すべき点が多い。しかしながら、研究デザイン、データ収集方法、混入が予想されるバイアスなどに十分配慮すれば、概括的関連性の推定や、研究間変動の要因などの探索に応用可能である。

また、糖尿病と脳卒中の関連を検討するメタ・アナリシスでは、国内での疫学研究に基づいた分析が必要であり、またインスリン測定ではアッセイ法に配慮した分析が重要であることが示唆された。

## 7. 参考文献

- 1) Glass GV: Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Research* 5: 3-8, 1976.
- 2) Dickersin K, Higgins K, Meinert CL: Identification of meta-analyses —The need for standard terminology—. *Controlled Clinical Trials* 11: 52-66, 1990.
- 3) Surgeon General: Smoking and health. US Government Printing Office, Washington, 1964.
- 4) Wong O, Raabe GK: Application of meta-analysis in reviewing occupational cohort studies. *Occup Environ Med* 53: 793-800, 1996.
- 5) Chalmers TC: Meta-analysis of in clinical medicine. *Transaction of the American Clinical and Climatological Association* 99: 144-150, 1987.
- 6) Greenland S: Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiologic Reviews* 9: 1-30, 1987.
- 7) Thacker SB: Meta-analysis - A quantitative approach to research integration. *JAMA* 259: 1685-1689, 1988.
- 8) Tucker K.: The use of epidemiologic approaches and meta-analysis to determine mineral element requirements. *J Nutr* 126: 2365S-2672S, 1996.
- 9) Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM.: Insulin and risk of cardiovascular disease — A meta-analysis —. *Circulation* 97: 996-1001, 1998.

