

## 厚生省厚生科学研究費健康科学総合研究事業

### 分担研究報告書

厚生省多目的コホート班との共同研究による糖尿病実態および発症要因の研究

分担研究者 大橋靖雄（東京大学医学系研究科教授）

研究要旨：HbA1cの継時データにより糖尿病発症を推定する場合の推定バイアスについて基礎的検討を行う。

#### A. 研究目的

本研究の目的の一つは、大規模コホート研究において HbA1c の継時データを測定することにより糖尿病発症の推定を行うことである。大規模コホートを対象とするため、尿糖、血糖、HbA1c 等のスクリーニングを行い改めて精査を経て診断を確定することは避けたい。一方で、1 回の測定による推定精度には不安がある。推定精度について十分な検討がこれまでなされていないことから、基礎的な検討を始めることとした。

#### B. 研究方法と計画

数理的モデルに基づく解析的な方法を採用した。数値による例示のためには、国民栄養調査にともなう行われた平成9年のHbA1cの測定結果を用いた。

#### C. 研究結果

性・年齢を限定した均質な集団と考えられる母集団を想定し、この母集団におけるHbA1cの分布関数を $F(\cdot)$ 、密度関数を $f(\cdot)$ とする。対象者個々のある時点におけるHbA1cの測定値は対象者の真の値+生理的変動+測定誤差

のように分解することが（モデルとして）可能である。ここに「真の値」とは安定した状態で繰り返し、バイアスの無い測定方法によって測定された値の平均値である。生理的変動と測定誤差は1個人について繰り返し測定を行うか、他の方法による繰り返し測定を行わない限り通常分離不可能である。ここではこの確率分布関数を $D(\cdot)$ 、密度関数を $d(\cdot)$ とする。平均は0とする。 $D$ については正規分布を想定するのが通常であろう。

HbA1cによる発症判定の閾値を $z0$ とする。国民栄養調査においては、糖尿病発症については6.1、疑いについては5.6という値が採用された。真値が閾値を超える確率は当然 $1-F(z0)$ で与えられるが、誤差を伴う測定値が閾値を超える確率は一般には（正確には単峰型の分布 $F$ に関しては中央値より大きな閾値に対して）これより大きくなる。すなわち、その確率は

$$\int (1-F(z0-u)) d(u) du$$

となる（積分範囲は実数全域）。誤差分布 $D$ の変動が相対的に小さければ、（平均が0であることから）Taylor展開により、上式を

$$(1-F(z0)) - f(z0) \sigma^2 \quad (1)$$

で近似できる。ただし $\sigma^2$ は誤差分散である。

ここでFがlocation-scale型の分布族であるとしてscaleの尺度として分散  $\tau^2$  を用い、基準分布F0により

$$F(z) = F_0((z - \mu) / \tau)$$

と書けるとすると、式(1)の第2項は

$$\text{定数} \times (\sigma / \tau)^2$$

となる。すなわちバイアスは(少なくとも近似的には)分散比に比例するという直観的にも納得できる結果となる。とくに正規分布を想定すれば、Fの平均を  $\nu_0$ 、正規分布の分布関数を  $\phi$  としてして、真値に基づく発症率は

$$1 - \Phi((z_0 - \nu_0) / \tau) \quad (2)$$

誤差を含む場合は

$$1 - \Phi((z_0 - \nu_0) / (\sigma^2 + \tau^2)^{1/2}) \quad (3)$$

となる。式(2)と(3)の差すなわちバイアスは、近似の範囲で(1)と一致する。

約6000例を対象とした平成9年度の国民栄養調査によると、50歳以上のHbA1cの平均値は男女とも5.2-5.4、標準偏差は0.8-1.2であった。この中間の値として平均を5.3、標準偏差を0.9として(2)、(3)に基づいてバイアスを計算すると以下ようになる。

発症率のバイアス (平均5.3、標準偏差0.9)

	閾値 5.6	6.1
真の発症率	36.9%	18.7%
$\sigma$ 0.05	0.02%	0.04%
0.10	0.08	0.15
0.20	0.30	0.57

十分な根拠はないものの、生理的変動の標準偏差は(少なくとも短期的には)0.05-0.10程度であろう。また、測定にバイアスが存在しない限り、現在のHPLCの測定誤差も同程度以下であろう。従って、上記の0.05はほぼ理想的な状態、0.20はきわめて悲観的な設定と言え、現実的な

範囲では誤差の影響は軽微であると結論できる。

#### D. 考察

上記の検討から、純粋な測定誤差・生理的変動は発症率推定に際してほぼ無視できることが判ったものの、長期に渡る標準化すなわち長期に渡る測定バイアスの制御は依然として問題である。(ランダム誤差として平均化されないためバイアスの評価にはこれまでのモデルは使えない。)標準化用サンプルの確保とこれによる較正、標準ラボを用いた2重測定の一部実施等の方法を検討すべきである。

#### E. 研究発表

行方 令、村上義孝、橋本修二、大橋靖雄、岡本悦司 他：日本における疾病の将来予測と医療経済予測に関する研究—虚血性心疾患、脳血管疾患、糖尿病、肺がんについて—。厚生指 標 45(1):12-18, 1998.

片桐あかね、橋本修二、大橋靖雄他：半定量的食物摂取頻度調査の再現性と妥当性の検討。日本公衆衛生雑誌 45:1127-1136, 1998.

分担研究報告書

厚生省多目的コホート班との協同による  
糖尿病実態及び発症要因の研究

脳卒中登録の悉皆性の検討

分担研究者 上 島 弘 嗣

(滋賀医科大学福祉保健医学講座)

厚生省科学研究費補助金（厚生省健康科学総合研究事業）

分担研究報告書

厚生省多目的コホート班との共同による糖尿病実態及び発症要因の研究  
：脳卒中登録の悉皆性の検討

糖尿病の循環器疾患発症の危険度を明らかにするためには、循環器疾患の発症登録の精度を検討する必要がある。厚生省コホートにおける循環器疾患発症登録がどの程度の精度で実施できているか判断するため、登録精度の指標を明らかにし、それによる検討が必要である。そこで、既に実施している地域における登録成績より登録精度の検討をおこなった。その結果、登録精度の指標となるのは、罹患率、罹患率の男女比、致命率、平均罹患年齢罹患、等であり、これらの指標を他の悉皆的に実施されている地域での登録成績と比較することにより、登録の悉皆性を検討できる。

分担研究者 上島 弘嗣 滋賀医科大学福祉保健医学講座教授

#### A.目的

糖尿病は脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患の発症要因と考えられているが、わが国での実態は明らかではない。厚生省の多目的コホートは、糖尿病の有病率とその程度、および糖尿病の循環器疾患発症に与える影響を検討する上で、貴重な調査資料となっている。

糖尿病の循環器疾患発症の危険度を明らかにするためには、循環器疾患の発症登録の精度を検討する必要がある。厚生省コホートにおける循環器疾患発症登録がどの程度の精度で実施できているか判断するためには、登録精度の指標を明らかにし、それによる検討が必要である。

我々は、日本滋賀県高島郡において、

脳卒中の罹患率と発症後の生命予後および機能予後を明らかにする目的で1988年より脳卒中の発症登録と登録患者の生命および機能予後に関する追跡調査を実施している。そこでここでは、滋賀県高島郡における脳卒中の罹患率と急性期死亡割合を明らかにするとともに、この登録システムの悉皆性について検討し、脳卒中登録のあり方を考える。

#### B.対象と方法

1989年1月から1992年12月までに発症した脳卒中の登録データを用いた。この登録システムではCTを用いて脳卒中の病型に関する情報をた。

滋賀県高島郡は、東側には琵琶湖が

あり、西側は比良山系に接している。郡内を走る幹線道路は1つであり、移動は限られている。人口は52,780人で変動は少なく、65歳以上人口の割合は1990年の時点で約18%である。

高島郡には南端に位置する公立病院（ベッド数261）と北端に位置する私立病院（ベッド数72）がある。この地域の救急患者は年間約1300例あり、そのうち98%が高島郡内の2医療機関に搬送される。残りのほとんどの症例は郡外の高度医療機関（大津日本赤十字病院および滋賀県立成人病センター）に搬送される。

登録対象者は、滋賀県高島郡に居住し、1989年1月後に高島郡内の2医療機関と郡外の2高度医療機関に脳卒中を発症し入院した者である。

脳卒中の登録は十分にトレーニングされた医師および専任の調査員が行った。また、登録作業は前述の医療機関において原則的に3ヶ月に1回の調査を行った。

脳卒中の診断基準はWHO MONICA Projectに準じた厚生科学研究の3A-1 Study on long-term follow-up monitoring system of cardiovascularの基準を用いた。すなわち、発症時に典型的な神経症状を示し、しかも24時間以上症状が持続した者を脳卒中と定義した。なお、一過性虚血発作（TIA）の症例は本登録から除外した。脳卒中の発症から28日

以内に死亡した症例を急性期死亡と定義した。脳卒中の病型診断は、臨床症状に加えてComputed Tomography（CT）の成績も合わせて行った。

脳卒中の登録時の調査項目として発症日時、発症時の状況および症状、発症時の神経症候の進行の程度、初診時の臨床所見（血圧値、心房細動の有無、意識レベル、神経学的機能障害の有無）、既往歴、家族歴、飲酒および喫煙の有無、早期リハビリテーションの有無（1週以内）、急性期の死亡の有無とその死因（4週以内）、急性期の再発の有無、CT所見を記載した。なお、既往歴には発症時に始めて診断された疾患も含めた。発症時に診断すべき疾患として脂質代謝異常、腎機能障害を定めた。脂質代謝異常の診断基準は、血清総コレステロール値が220mg/dl以上とした。腎機能障害の診断基準は、間隔をあけて2回以上測定し、血清クレアチニン値が2.0mg/dl以上とした。

脳卒中の登録患者のうち、退院時に生存が確認されている者について、発症から1年毎に死亡小票に基づいた死亡の確認を行った。

悉皆性の検討方法としては、以下の点を検討した。まず、高島郡全域の救急搬送の記録をもとに、脳卒中を発症したと思われる症例の性、年齢、そして搬送された医療機関に関する情報を入手し、登録を行っていない医療機関へ搬送された割合を求めた。なお、我

が国では公的な救急搬送システムは、その全ての需要に対して機能している。

つぎに、死亡小票を用いて登録を行っていない医療施設での登録の漏れを推定した。脳卒中を原死因とする死亡を脳卒中死亡症例の登録を行っている医療機関、登録を行っていない医療機関そして医療機関以外の死亡に分類してそれぞれ登録症例と一致する割合を求めた。次に、脳卒中死亡例の最も多かった医療施設において、登録症例と一致しなかった脳卒中死亡例全数について診療記録をもとに登録基準に当てはまる症例数（漏れの数）を計数して登録漏れの割合を求めた。この割合を登録非実施医療機関での登録漏れ推定値とした。

なお、脳卒中を原死因とする死亡は、原死因の発症が1989年1月1日から1992年12月31日にあり、しかも原死因の発症から1年未満に死亡した者とした。また、死亡小票の閲覧は総務庁の許可を得た。

年齢別罹患率を以下の手順で求めた。まず、調査対象期間（この場合4年間）の総発症数を調査対象期間で割り年平均発症数を求めた。次に、年平均発症数を年齢階級別人口で割ることによって求めた。この年齢別罹患率を用いて年齢調整罹患率および年齢調整死亡率を求めた。計算に必要な高島郡の人口は国勢調査の年にあたる1990年の人口を用いた。

また、年齢調整罹患率の計算に際し、瀬木の世界人口を用いた。年齢調整致命率は、登録症例に占める28日以内の死亡症例の割合を求め、世界人口を用いて計算した。

統計学的検討は、比率については $\chi^2$ 検定を用いた。

## C. 結果

### 1) 登録数と罹患率

1989年1月1日から1992年12月31日までに登録された脳卒中は男性217例、女性156例、計373例であった。CTの実施率は93.0%であった。CTを実施しなかった26例のうち8例が24時間以内の死亡例であった。

脳卒中の年齢調整罹患率は、男性が人口10万人当たり117.0、女性が61.3であり、男は女の1.9倍であった。病型別にみると、脳梗塞では男は女の2.3倍であり、脳出血では1.5倍、くも膜下出血ではほぼ同じであった。

WHO MONICA Projectの成績と比較するために、35歳以上65歳未満の脳卒中の罹患率を求めた。男性は人口10万人当たり164.4、女性は80.4であり、男は女の2倍であった。病型別にみると、脳梗塞では男は女の2.4倍であり、脳出血では2.1倍、そしてくも膜下出血では1.2倍であった。

### 2) 致命率

全年齢階級の年齢調整致命率は、脳卒中全体では4.1%であった。病型別に

比較すると、脳梗塞を1としたときの脳出血の年齢調整致命率は2.7倍であり、くも膜下出血では約11倍であった。

35歳以上64歳未満での年齢調整致命率は、脳卒中全体では11.3%であり、病型別の年齢調整致命率は全年齢階級での結果と同様にくも膜下出血で高率であった。脳梗塞を1としたときのくも膜下出血の年齢調整致命率は約15倍であった。

### 3)高島郡内の救急搬送例

1989年1月から1990年12月までの高島郡内の救急搬送例は2600例あり、年平均1300例であった。このうち脳卒中様症状を呈した症例は123例であった。脳卒中様症状を呈した症例のうち、高島郡内の登録対象医療機関へ搬送された症例は112例、郡外の登録対象医療機関へ搬送された症例は6例であった。したがって、脳卒中様症状を呈した123例のうち118例(95.9%)が登録対象医療機関へ搬送されていた。

### 4)死亡小票の脳卒中死亡症例と登録症例との一致

死亡小票から得られた脳卒中死亡例と本登録症例とが一致した症例数とその死亡数に対する割合を求めた。脳卒中死亡数のうち発症登録症例と一致した症例は37.6%であった。これを死亡場所別にみると、発症登録を行っている医療機関で死亡した症例では73.8%、

発症登録を行っていない医療機関では12.8%、自宅で死亡した症例では6.7%、老人ホームで死亡した症例では33.3%であった。

登録対象医療施設以外の脳卒中死亡例について、最も死亡数の多かった1医療機関で診療記録を全数閲覧した。登録対象期間内に脳卒中を発症した症例は11.1%であり、その他は本研究の診断基準に合致しなかった。

死亡場所別の死亡時年齢の平均値は、男性では登録医療施設で死亡した群が $67.0 \pm 12.0$ 歳、登録医療施設以外の医療施設で死亡した群が $74.7 \pm 8.7$ 歳、自宅で死亡した群では $78.3 \pm 11.2$ 歳であり、分散分析の結果、有意差が認められた( $p < 0.01$ )。女性では、登録医療施設で死亡した群が $75.1 \pm 16.9$ 歳、登録医療施設以外の医療施設で死亡した群が $80.6 \pm 7.9$ 歳、自宅で死亡した群では $84.5 \pm 10.3$ 歳、特別養護老人ホームで死亡した群では $81.4 \pm 10.2$ 歳であり有意差が認められた( $p < 0.05$ )。

### D.考 察

滋賀県は日本のほぼ中央に位置し、気候はほぼわが国の平均的な水準にある。また、わが国の1990年の人口統計から、滋賀県の65歳以上人口の割合は12.9%と全国の13.1%とほぼ等しかった。滋賀県の総死亡および脳血管疾患による粗死亡率(人口10万人あたり)もそれぞれ682.0および97.5

であり、全国値の総死亡の 674.1 および脳血管疾患の 96.2 に近かった。我々は、滋賀県の地理的な特性と人口統計上の特性から滋賀県における脳卒中の罹患率はおそらくわが国の平均に近い値を示すものと考え、同地域において 1989 年 1 月 1 日から 1992 年 12 月 31 日までに発症した脳卒中の登録を行った。

地域の罹患率を示す場合、発症登録の悉皆性が問題となる。登録の悉皆性は網羅的な患者発見のためのシステムと診断精度の高さが必要である。登録の悉皆性を低下させる要因として確定診断のつかない突然死による登録からの漏れ、脳卒中患者の登録対象地域外の医療機関への搬送による漏れ、そして我が国においては脳卒中発症者の家庭や老人ホームにおける療養および死亡による漏れが考えられる。

1989 年から 1990 年の 2 年間の高島郡全域において、脳卒中様症状を呈し救急システムによって搬送された症例は 123 例あった。そのうち我々が登録を行っている郡内の医療機関へ搬送された症例は 91.1%であった。また、高島郡の中心から郡外の最も近い高度医療機関までの搬送に要する時間は 50 分程度かかり、緊急性の高い疾患の郡外への搬送は考えにくい。これらのことから脳卒中患者の郡外への流出は少ないと考えられた。しかし、救急システムによって郡外に搬送された症例や

このシステム以外のアクセスによって郡外へ流出することも考えられる。我々は脳卒中発症登録の悉皆性の低下を防ぐために、郡内にある 2 つの救急治療室を備えた地域の機関病院だけでなく、隣接する 4 つの高度医療機関も登録の対象とした。その結果、高島郡内の脳卒中様症状を呈した救急搬送症の 95.9%が我々の登録対象とした全ての医療機関に搬送されることとなった。残りの 4.1%の搬送症例は脳卒中に対応する高度の診断設備を持たない医療機関へ搬送された。

なお、我々の登録システムに組み込まれている医療機関に搬入された脳卒中様症状を呈した 118 例のうち、我々の脳卒中の診断基準に当てはまり、登録された症例は 72 例 (61.0%) であった。

救急搬送システム以外に高島郡外の登録を行っていない医療機関へ流出した症例、また脳卒中を発症し医療機関以外で療養している症例については我々の脳卒中の診断基準に基づく発症の確認や発症時の詳細について知ることはできない。しかし、死亡小票のシステムを用いることによって脳卒中の発症を推測することが可能である。

死亡小票の調査から、高島郡内で 1989 年 1 月から 1992 年 12 月までに脳卒中を発症し、しかも発症から 1 年以内に死亡した症例は男女合わせて 194 例であった。我々が発症登録を行

っている医療機関から死亡小票システムに脳卒中死亡として登録された症例は 84 例あり、このうち我々の脳卒中の診断基準に基づいて登録された発症例は 73.8%であった。我々はこれらの医療施設において、脳卒中患者が入院すると考えられる全診療科の診療記録を調査し、先の診断基準にそって厳密に登録を行っている。すなわち、我々の脳卒中発症登録の登録症例と一致しなかった 26.2%の脳卒中死亡症例は本研究の脳卒中の診断基準に合致しなかった症例である。次に、登録対象医療施設以外の医療施設（老人病院）で死亡した症例と登録症例との一致した割合は男女合計で 6.7%であった。しかし、最も死亡数の多かった医療施設において脳卒中死亡症例を診療記録を用いて調査したところ、1989 年 1 月以前にすでに脳卒中を発症していた者そして死亡原因となった脳卒中が我々の診断基準に合わなかった者は 88.9%であったことから、登録対象医療施設以外の医療施設における登録の漏れは 41 例の 11.1%、4 例と推定される。

この結果より、登録対象医療施設以外の医療施設での登録の漏れは 11.1%であると推定された。この推定値を用いて、医療施設に入院した脳卒中初発例をこの登録システムで把握できた割合を推定する。推定に用いられる式は以下のように定義した。すなわち、

（登録された症例） / （登録すべき全症例）

である。まず登録された症例は  $62+6=68$  例である。登録すべき全症例は、登録された 68 例に登録を行っていない医療施設で登録もれと推定された症例を加えたものとなる。すなわち、

$$62+6+(47-6) \times 0.11=73$$

となり、上式に代入すると、94%となる。

この結果から、医療施設での登録によって把握できた脳卒中は、全脳卒中入院症例の 94%と推定できた。

わが国の脳卒中の罹患状況を明らかにする目的で行われた研究は、九州（日本列島の南西部）の久山町スタディー、そして秋田（日本列島の東北部）における脳卒中の登録研究がある。これらの研究の脳卒中罹患率と我々の脳卒中罹患率とを比べると、滋賀県高島郡の脳卒中罹患率は、久山町スタディーに比べて男女ともに高く、秋田の成績に比べて男女ともに低かった。我々の脳卒中の発症登録において数%程度の漏れが考えられたが、この漏れを考慮しても滋賀県高島郡における脳卒中の罹患率は我が国のほぼ平均的であると考えられる。

#### E. 結論

厚生省の多目的コホート研究における脳卒中、心筋梗塞の登録においても、

ここで検討したような登録精度を参照して登録の精度を推定することが必要である。その指標となるのは、罹患率、罹患率の男女比、致命率、平均罹患年齢罹患、等であり、他の悉皆的に実施されている地域での登録成績と比較することにより、登録の悉皆性を検討できると考える。

#### F.分担研究者

岡山 明、喜多義邦、門脇 喬（滋賀医科大学福祉保健医学講座）

