

平成11年度厚生科学研究費補助金  
健康科学総合研究事業 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

# 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 九州大学大学院医学系研究科病態機能内科学教授

研究要旨 1. 個別研究：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（耐糖能異常）は総死亡、脳卒中（とくに脳梗塞）、虚血性心疾患の有意な危険因子となったが、その影響には地域差が認められた。症例対照研究の成績では、耐糖能異常は脳梗塞の有意な危険因子であったが、とくにラクナ梗塞および粥状動脈硬化に起因する脳梗塞と関連が強かった。しかし、糖尿病と無症候性脳梗塞の間には有意な関連を認めなかった。糖尿病患者の追跡調査によれば、高血圧が脳卒中死亡の最も強い危険因子となったが、耐糖能レベルの影響は弱かった。また、地域住民の高齢者では、高インスリン血症/インスリン抵抗性が総死亡、虚血性心疾患発症の有意な危険因子となったが、脳梗塞とは有意な関連は認めなかった。糖尿病の関連因子として、肥満、高脂血症、高血圧、喫煙が取り上げられた。

2. 共同研究 (Diabetes Stroke Collaboration Study; DISC Study)：経口糖負荷試験を受けて追跡中の全国5つの地域コホート（端野・壮瞥町、舟形町、新潟、広島市、久山町）計16,374名について、追跡開始時の糖負荷前後の血糖値およびヘモグロビンA1cを初め、他の動脈硬化の危険因子、追跡期間中の死亡例とその死因の情報を登録した。各コホートのデータにはそれぞれ特徴的な点があるものの、年齢などについて層化や選択的な統合を行うことにより、メタ解析/メタ回帰分析が可能と考えられた。

分担研究者  
島本 和明（札幌医科大学医学部第二内科教授）  
岡山 明（岩手医科大学衛生学公衆衛生学教授）  
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部長）  
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助教授）

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

各分担研究者は、糖尿病と脳卒中の関係について個別に研究を行い、班全体でその成績を集約した。また、共同研究として経口糖負荷試験(OGTT)を受けた各地の集団を統合して、糖尿病と脳卒中の多施設大規模前向き追跡研究(Diabetes Stroke Collaboration Study, DISC study)を組織した。

### 1. 個別研究

①藤島は、福岡県久山町の60歳以上の高齢者1,097名を1988年から5年間追跡した成績より、高インスリン血症およびインスリン抵抗性と脳梗塞・虚血性心疾患発症との関係を検討した。②島本は、1991-92年にOGTTを受けた60歳以上の北海道端野町・壮瞥町の住民のうち降圧薬および糖尿病治療薬の投与を受けていない592名を1999年まで追跡し、インスリン抵抗性と生命予後の関係を検討した。③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、随時血糖値が病型別脳卒中死亡に及ぼす影響を検討した。④嶋本は、東北2農村の住民を対象として実施した50g OGTTの男性受診者1,162名(30-69歳)を追跡し、OGTTの成績とその後の脳卒中発症の関連を検討した。⑤伊藤は、75g OGTTを受けた広島市在住の原爆被爆者3,139名(平均年齢59.1歳)を平均12.4年追跡し、耐糖能異常が脳卒中および虚血性心疾患死亡に与える影響を検討した。⑥佐々木は、1960-74年に受診した2型糖尿病患者1,939名を平均14.9年間追跡し、糖尿病患者における脳卒中および虚血性心疾患死亡とその危険因子の関係を分析した。⑦日高は、1980-83年に滋賀県愛東町の成人病健診を受けた住民1,730名を対象に19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、秋田県で1994年から1998年までに脳卒中を発症した10,449名を対象群、秋田県5町村で1997年の健診を受けた脳卒中の既往のない住民4,856名を対照群として、

糖尿病と脳卒中の症例対照研究を行った。⑨田中は、新潟県S市のモデル地区において、40-79歳の脳卒中患者214名と人間ドック受診者から無作為抽出した同年代の健常者419名を対照として症例対照研究を行った。⑩終山は、1997年度に人間ドックを受診した沖縄県人9,914名の断面調査において、糖尿病(空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$ 以上、HbA1c値 $\geq 7.0\%$ 、糖尿病治療歴あり)の規程因子を検討した。⑪加藤は、1995-97年に75g OGTTを受けた脳卒中既往歴のない山形県舟形町住民188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。

### 2. 共同研究

DISC Studyでは、OGTTを受けて追跡中の全国5つの地域コホート(端野・壮瞥町、舟形町、新潟、広島市、久山町)計16,374名について、追跡開始時のOGTT前後の血糖値およびヘモグロビンA1cを初め、他の動脈硬化の危険因子、追跡期間中の死亡例とその死因の情報を登録した。⑫林は、DISC Studyのデータを集計した。そして、収集した情報をコホート間で比較し、これらデータを統合可能か否か検討した。

## C. 研究結果

### ①高齢者におけるインスリン抵抗性と脳・心血管病の関係に関する疫学的研究(藤島)

高インスリン血症の有無別に脳・心血管病の発症率を年齢調整して検討すると、女性で高インスリン血症群の虚血性心疾患発症率が非高インスリン血症群に比べ有意に高かった。多変量解析でも高インスリン血症は、他の危険因子と独立して虚血性心疾患の有意な危険因子となった。また、インスリン抵抗性症候群の構成因子である高インスリン血症、肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧の合併数が増加するにしたがい、虚血性心疾患発症率は有意に上昇した。一方、高インスリン血症およびインスリン抵抗性症候群の集積と脳梗塞発症の間には明らかな関係は認めなかった。

### ②高齢者におけるインスリン抵抗性の生命予後に与える影響—端野壮瞥研究75g OGTTによる検討—(島本)

追跡開始時の断面調査では、インスリ

ン抵抗性がある群は動脈硬化の危険因子が集積していることが示唆された。さらに8年間の追跡調査では、インスリン抵抗性がある者は、ない者に比べ他の危険因子で補正しても総死亡率が4.02倍有意に高かった。

③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）

対象者を血糖値90mg/dl未満から150mg/dl以上までの5群に分けて脳梗塞死亡のリスクを検討すると、男性では血糖レベルの上昇とともに脳梗塞のリスクは有意に上昇した。また、女性では150mg/dl以上の最高値群でそのリスクが有意に高かった。脳出血のリスクは男女とも最高値群で有意に高かった。多変量解析で年齢、最大血圧、血清コレステロール、喫煙を調整すると、血糖値は男女で脳梗塞の有意な危険因子となった。同様に、女性では血糖値と脳出血の間にも有意な関連が認められた。

④病型別にみた脳卒中の発生と糖代謝異常の関連（嶋本）

糖尿病域では、年齢調整後の全脳卒中および脳梗塞発症リスクは正常域および境界域に比べ高くなかった。脳内出血の相対危険度のみが3.1と有意に高値を示した。しかし、血圧、血清コレステロール、BMI、喫煙量、飲酒量を調整すると、その有意性は消失した。

⑤耐糖能障害と脳血管疾患死亡との関連について—虚血性心疾患死亡と比較した検討—（伊藤）

耐糖能異常のレベルが高いほど、脳血管疾患および虚血性心疾患の粗死亡率は男女で上昇する傾向にあった。年齢、血圧、BMI、脂質、喫煙、飲酒をCox比例ハザードモデルで調整すると、糖尿病は女性において虚血性心疾患の有意な危険因子となった。しかし、糖尿病と脳血管疾患の間には有意な関連は認めなかった。

⑥糖尿病患者における虚血性心疾患および脳血管死亡とその危険因子—15年間にわたる経過観察による検討—（佐々木）

追跡期間中に880例（45.4%）が死亡した。生死不明は59例（3.0%）だった。初診時の血糖レベル別に見ると、血糖値が高いほど脳血管疾患および虚血性心疾患死亡率は上昇したが、虚血性心疾患のみ統計学的に有意な関連が認められた。

多変量解析では、虚血性心疾患死亡には収縮期血圧、心電図虚血性変化、血清コレステロール、糖尿病網膜症が、脳血管疾患には年齢、収縮期血圧が有意な危険因子となった。

⑦地域住民における耐糖能異常者の予後—愛東町study19年間の観察—（日高）

追跡期間中に対象者のうち199名が死亡した。性・年齢調整死亡率は耐糖能異常群が約2倍有意に高かった。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析では、年齢、性（男性）とともに耐糖能異常が独立した有意な危険因子となった。また、同地域における死因調査およびアンケート調査によれば、脳血管障害115例および虚血性心疾患117例の発症例を捉えた。

⑧ケース・コントロールスタディによる脳卒中危険因子としての糖尿病の評価（鈴木）

年齢階級別に病型別脳卒中に対する糖尿病のオッズ比をみると、脳梗塞に対するリスクは加齢とともに減少し、男性では70歳未満で、女性では80歳未満で有意な危険因子となった。しかし、糖尿病とくも膜下出血および脳出血の間には有意な関連はなかった。脳梗塞をさらに病型別に分けて分析すると、糖尿病はラクナ梗塞と粥状硬化による梗塞と有意に関連したが、心房細動を合併した脳塞栓症とは明らかな関連はなかった。

⑨ヘモグロビンA1cと脳卒中に関する症例対照研究、その2. 症例対照研究による耐糖能異常と脳卒中との関連（田中）

耐糖能異常（ヘモグロビンA1c $\geq$ 6.0%）は、脳梗塞、なかでもCT分類では皮質枝型脳梗塞、病型分類では脳血栓、ラクナに対して有意な危険因子となった。また、男女別に見ると、耐糖能異常は女性でのみ脳梗塞、皮質枝型脳梗塞、脳血栓のリスクとなった。

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）

糖尿病の有病率は男性8.4%、女性4.2%）で、どの年齢層でも男性の方が高く、50歳以上では10%を越えていた。糖尿病の規程因子は男性、年齢の他に肥満、高脂血症、高血圧、喫煙であった。

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）

全対象者の約80%に脳虚血病変を認めた。MRI画像所見より部位別病変の大き

さ、数を考慮して求めた脳虚血スコアは、正常耐糖能1.8、耐糖能障害2.1、糖尿病2.0、既知糖尿病2.0で、有意差はなかった。耐糖能異常、年齢、性別、高血圧、高脂血症などを説明変数として多変量解析を行った結果、脳虚血スコアに対し年齢と高血圧が有意な関連因子となったが、耐糖能異常については有意な関連は認めなかった。

⑫糖尿病と脳卒中の多施設大規模前向き研究（DISC研究）における合併可能性の検討（林）

男女の割合をみると、秋田のコホートは94%が男性、広島は男女比は1:0.81と男性が多かったが、その他のコホートは1:1.3と女性が多かった。追跡開始時の平均年齢は49-61歳であった。血糖レベルは広島市で高く、端野・壮瞥町および舟形町で低かった。しかし、他の集団の血糖分布は近似し、ヘモグロビンA1cとの相関も同じ様に強かった。追跡期間は4.9-16.6年とばらつきが見られた。死亡例のうち循環器疾患（ICD10のI00-I99）の割合は、28-43%と均一であった。

#### D. 考察

①（藤島）わが国のみならず欧米の疫学研究でも、インスリン抵抗性と虚血性心疾患の関係については一定の結論は得られていない。久山町の高齢者では、高インスリン血症あるいはインスリン抵抗性は虚血性心疾患発症の有意な危険因子となった。この調査間の違いは、人種差に加えて、対象者選択の方法や他の危険因子の影響の違いによって生じた可能性がある。

血清インスリン値と脳卒中の関係を検討した疫学調査は少ない。フィンランドKuopioの高齢者を対象とした追跡研究では、血清インスリン値は脳卒中発症の有意な危険因子となった。一方、久山町の高齢住民では、血清インスリン値と脳梗塞発症の間には明らかな関係は認めなかった。この成績の違いは、脳動脈硬化の分布に人種差があることに加えて、脳動脈の大きさや部位によって、高インスリン血症あるいはインスリン抵抗性に対する感受性が違うことに起因すると思われる。

②（島本）インスリン抵抗性と動脈硬化危険因子の集積の間には、密接な関連が

認められた。インスリン抵抗性は血圧値、血糖値、脂質など動脈硬化の危険因子で補正しても生命予後の有意な予測因子となった。したがって、高齢者では従来の動脈硬化の危険因子だけでなく、インスリン抵抗性もその1つとして考慮し、管理する必要がある。

③（岡山）随時血糖を指標とした耐糖能異常は、脳梗塞死亡と有意に関連しており、更に脳出血との関連も示唆された。わが国では血圧が低下傾向にあることから、脳卒中死亡に及ぼす耐糖能異常の影響は今後更に強くなる可能性がある。一方、近年糖尿病調査などから明らかのように、耐糖能異常は増加傾向にあり、その対策が必要であると考えられる。④

（嶋本）OGTTの成績をもとにした耐糖能異常は脳卒中（脳梗塞）発症の危険因子とならなかった。本研究では、ベースライン時に服薬中の糖尿病患者はOGTTの対象から除かれており、今後これらの者を加えて再検討する予定である。また、この集団はわが国の中でも在来型の生活環境、生活習慣の影響が比較的遅くまで残った集団と考えられ、都市化の進んだ集団とは異なる成績となる可能性がある。⑤

（伊藤）今回の検討から、日本人では耐糖能異常は脳血管死亡より虚血性心疾患死亡との関連が強いことが示唆される。近年、日本人の脳血管障害死亡率低下の背景には、その発症率の低下だけでなく、医療や社会環境の変化に伴い脳血管疾患の重症度が低下したことが存在すると考えられつ。したがって、死亡統計が必ずしも脳血管疾患の頻度を正確に反映していない可能性がある。⑥（佐々木）本報告では、糖尿病患者における脳血管障害死亡例は虚血性心疾患死亡例より多く、欧米の成績と異なっていた。脳血管障害または虚血性心疾患と耐糖能との関係がしばしば論議されるが、非糖尿病群を含めた対象では、糖尿病患者におけるこれら疾患の死亡率は明らかに増加する。しかし、糖尿病患者だけに限ると、耐糖能の影響は必ずしも大きくないと考えられる。

⑦（日高）耐糖能異常の生命予後を人年法で検討した結果、死亡率は約2倍高かった。比例ハザードモデルによる多変量解析でも、耐糖能異常は生命予後の有意な危険因子であった。⑧（鈴木）糖尿病は、高血圧とともに脳梗塞の独立した有

意な危険因子となった。脳梗塞の原因に添った分類で相対危険度をみると、ラクナ梗塞と粥状硬化による梗塞が糖尿病と関連していた。⑩（柗山）現在、人間ドック受診後2年が経過した。糖尿病群、非糖尿病群からの脳卒中発症者の実態を明らかにするために発症の登録を進めていく計画である。⑪（加藤）本研究では、耐糖能異常と無症候性脳梗塞の間に明らかな関連は認めなかった。その理由として、対象者糖尿病群の罹病期間が平均4年と短いこと、住民検診から選んだ対象者であるため代謝状態が比較的良好（ヘモグロビンA1c平均値6.8%）であったこと、さらに耐糖能異常は高血圧に比べ無症候性脳梗塞に与える影響が小さい可能性があること、が挙げられる。⑫（林）広島市のコホートは尿糖陽性者を母集団にしていることから、血糖値および他の危険因子のレベルが高かった。集団によって、対象者の設定が若干違うものの、データを統合して解析することは可能と考えられる。

#### E. 結論

- ①（藤島）久山町の高齢者では、インスリン抵抗性は虚血性心疾患の危険因子となったが、脳梗塞とは関連がなかった。
- ②（島本）高齢者では、インスリン抵抗性は生命予後の有意な危険因子となった。インスリン抵抗性も考慮に入れた動脈硬化危険因子の管理が望ましい。
- ③（岡山）随時血糖値の上昇は、脳出血および脳梗塞の危険因子となった。
- ④（嶋本）糖尿病は脳卒中および虚血性心疾患の有意な危険因子とならなかった。
- ⑤（伊藤）耐糖能異常は高血圧、加齢、高脂血症と関連した。耐糖能異常は虚血性心疾患死亡の有意な危険因子であったが、脳血管障害死亡の危険因子とならなかった。
- ⑥（佐々木）糖尿病患者では、収縮期血圧、心電図虚血性変化、血清コレステロール、糖尿病網膜症が虚血性心疾患死亡と密接に関連し、脳血管障害死亡には高血圧が有意な危険因子となった。
- ⑦（日高）OGTT後に尿糖陽性を示す者は、死亡率が2倍高かった。
- ⑧（鈴木）糖尿病は脳梗塞の危険因子となるが、ラクナ梗塞と粥状硬化による梗塞でその傾向が強かった。しかし、高齢者ではその関係は認めなかった。
- ⑨（田中）耐糖能異常は脳

血栓、ラクナ梗塞の有意な危険因子であった。この関係は女性でのみ認められた。⑩（柗山）沖縄県の間ドック受診者では、糖尿病有病率は男性8.4%、女性4.2%であった。肥満、高血圧、高脂血症、喫煙が糖尿病の有意な関連因子であった。⑪（加藤）脳MRIを用いた検診による無症候性脳梗塞の研究では、無症候性脳梗塞に対し、年齢と高血圧が有意な独立した危険因子となったが、耐糖能異常との間には有意な関連は認めなかった。⑫（林）各地域のコホートのデータにはそれぞれ特徴的な点があるものの、年齢などについて層化や選択的な統合を行うことにより、メタ解析/メタ回帰分析が可能と考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 清原 裕、藤島正敏：心血管病危険因子としてのインスリン抵抗性。日老医誌 34:360-364,1997
2. 清原 裕、中山敬三、岩本廣満、加藤功、上田一雄、藤島正敏：一般住民における肥満の頻度の時代的推移と肥満度が生命予後に及ぼす影響：久山町研究。肥満研究 4:12-16,1998
3. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Hirakata H, Fujishima M: Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: the Hisayama study. Kidney Int 55:2450-2456,1999
4. 高木 覚、齊藤重幸、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
5. 青山真也、齊藤重幸、高木 覚、島本和明：高インスリン血症と心血管疾患危険因子との関連。糖尿病 42: 495-502,1999
6. Takagi S, Shimamoto K, et al: Relationship between blood pressure level and mortality rate: an 18-year study conducted in two rural communities in Japan. J Hypertens 18:139-144,2000
7. Nakagawa H, Morikawa Y, Okayama A, et al: Trends in blood pressure and urinary sodium and potassium excre-

tion in Japan: reinvestigation in the 8th year after the Intersalt study.

J Human Hypertens 13:735-741, 1999

8. Ito C, et al: Study on proinsulin levels in IGT and normal groups. Report 1: correlation between development of NIDDM and proinsulin levels. Recent Advances on the Pathogenesis and Management of Diabetes Mellitus: 319-324, 1998.

9. 伊藤千賀子: 広島市の被爆者集団における肥満の頻度、疾病罹患率と予後。肥満研究 4:33-37, 1998

10. 伊藤千賀子: HbA1C値と血糖値の関連。糖尿病 41:63-64, 1998

11. 伊藤千賀子: 耐糖能の大動脈脈波速度 (Pulse wave velocity, PWV) に及ぼす影響。日本臨床生理学雑誌 29:143-149, 1999

12. 佐々木陽, 他: 2型糖尿病患者における虚血性心疾患および脳血管疾患の死亡率とその危険因子—平均15年間にわたる経過観察による検討—。糖尿病 (投稿中)

13. 佐々木陽, 他: 糖尿病患者における虚血性心疾患および脳血管疾患による死亡率とその危険因子—平均15年間にわたる経過観察による検討—大阪糖尿病研究—糖尿病合併症 (投稿中)

14. Tanihara S, Ojima T, Nakamura Y, Yanagawa H, Yoshiike N, Nakayama T, Tanaka H, and the Japan Lifestyle Monitoring Study Group: Association between health-related knowledge and the awareness of blood pressure readings. J Epidemiol 9:245-253, 1999

15. 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.

16. Iseki K, Kimura Y, Wakugawa K, Okumura K, Muratani H, Ikemiya Y, Fukiyama K: Comparison of the effect of blood pressure on the development of stroke, acute myocardial infarction, and end-stage renal disease. Hypertens Res (in press)

17. 齊藤 保, 江口英行, 加藤丈夫: 無症候性脳梗塞と糖尿病および無症候性脳梗塞と知的機能の関係について。

山形県対脳卒中治療研究会会誌 3:18-22, 2000

## 2. 学会発表

1. 清原 裕: 心血管病危険因子としてのインスリン抵抗性。第38回日本老年医学会シンポジウム「老年疾患とインスリン抵抗性」, 1996年6月発表

2. 清原 裕: 地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連—久山町研究—。第4回日本糖尿病合併症学会シンポジウム「糖尿病における動脈硬化の治療ガイドライン」, 1999年10月発表

3. 林 義人, 島本和明, 他: 耐糖能障害の有無別に見た血圧値の生命予後に与える影響。第63回日本循環器学会総会・学術集会, 1999年3月発表

4. 滝沢英毅, 島本和明, 他: 高レプチン血症はインスリン抵抗性高血圧の発症因子である: 一般住民 (端野・壮瞥研究) における血圧値と血中レプチン濃度の関係。第22回日本高血圧学会総会, 1999年10月発表

5. 佐々木陽, 他: 糖尿病患者における虚血性心疾患および脳血管疾患による死亡率とその危険因子。平均15年間にわたる経過観察による検討—大阪糖尿病研究—。第4回日本糖尿病合併症学会シンポジウムI「糖尿病における動脈硬化の治療ガイドライン」, 1999年10月発表

6. 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

7. 日高秀樹, 他: 職域で把握された糖尿病患者の医療機関別の管理状況—アンケート調査と定期検診結果の解析—。第43回日本糖尿病学会年次学術集会, 2000年5月発表予定

8. Tanaka H, Date C: Life-style, risk factors and stroke: A longitudinal study in a Japanese community. The 15th International Scientific Meeting of International Epidemiological Association, Firenze, Italy, September 2, 1999

9. Yokoyama T, Nakayama T, Kokubo Y,



Chowdhury AH, Yoshiike N, Matsumura Y, Yanagi M, Date C, Tanaka H: Dietary intake and serum concentration of vitamin C were inversely associated with subsequent incidence of stroke in a Japanese rural community. The 15th International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association, September 2, 1999, Florence, Italy

10. 横山徹爾, (伊達ちぐさ), 吉池信男, 小久保喜弘, 松村康弘: 食事性ミネラル摂取量と脳卒中に関する疫学研究. 第25回日本医学会総会シンポジウム「ミネラル栄養と健康」, 1999年4月発表

11. 田中平三: 地域を基盤にした循環器疾患の栄養疫学. 第53回日本栄養・食糧学会大会学会賞受賞講演, 1999年5月発表

12. 小久保喜弘, Anisul Haque Chowdhury, 伊達ちぐさ, 吉池信男, 横山徹爾, 田中平三: 脳卒中病型別にみた耐糖能異常と脳卒中との関係. 第70回日本衛生学会総会, 2000年3月発表

13. Kokubo Y, Chowdhury AH, Date C, Yoshiike N, Yokoyama T, Matsumura Y, Sakuma R, Sobue H, and Tanaka H: Serum lipids before and after stroke. 第10回日本疫学会学術総会, 2000年1月発表

14. 小久保喜弘, Chowdhury AH, 横山徹爾, 吉池信男, 伊藤ちぐさ, 田中平三: 脳卒中病型別にみたりポ蛋白(a)と脳卒中との関連. 第34回日本成人病学会 2000年1月発表

15. 横山徹爾, 中山健夫, 小久保喜弘, 高嶋隆行, 斎藤京子, Anisul Haque Chowdhury, 陳建国, Htay Lwin, 田中平三, 他: 日常生活の身体活動と脳卒中・虚血性心疾患発生リスク-20年追跡コホート研究-. 第9回日本疫学会学術集会総会, 1999年1月発表

16. 大城さおり, 戸澤雅彦, 井関邦敏, 池宮喜春, 柘山幸志郎: 人間ドック受診者の糖尿病と血圧の年齢階級別関連. 第96回日本内科学会講演会, 1999年発表

17. 戸澤雅彦, 瀬底正吾, 大城さおり, 井関邦敏, 池宮喜春, 柘山幸志郎: 高血圧の家族歴、肥満、糖尿病、高脂血症の集族と高血圧の関連. 第22回日本高血圧学会総会, 1999年発表

18. The 2nd China-Japan Hypertension Symposium. Comparison of the effect of blood pressure on the development of stroke, acute myocardial infarction, and end-stage renal disease. 1999

19. 齊藤 保, 江口英行, 加藤丈夫: 無症候性脳梗塞と糖尿病. 第42回日本糖尿病学会年次学術集会, 1999年5月発表

19. 齊藤 保, 江口英行, 加藤丈夫: 無症候性脳梗塞と糖尿病. 第40回日本神経学会総会, 1999年5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

#### H. 研究協力者

清原 裕 (九州大学大学院医学系研究科病態機能内科学講師)

## 分担研究報告書

高齢者におけるインスリン抵抗性と脳・心血管病の関係に関する疫学的研究

主任研究者 藤島正敏 九州大学大学院医学系研究科病態機能内科学・教授  
共同研究者 清原 裕 同 科 講師

**研究要旨** 福岡県久山町の60歳以上の高齢者1,097名を1988年から5年間追跡し、高インスリン血症およびインスリン抵抗性と脳梗塞および虚血性心疾患（IHD）発症との関係を検討した。

追跡開始時の断面調査の成績では、高インスリン血症を有する者は、肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧の頻度が有意に高かった。高インスリン血症の有無別に脳・心血管病の発症率を年齢調整して検討すると、女性で高インスリン血症群のIHD発症率が非高インスリン血症群に比べ有意に高かった。多変量解析でも高インスリン血症は、他の危険因子と独立してIHDの有意な危険因子となった。また、インスリン抵抗性症候群の構成因子である高インスリン血症、肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧の合併数が増加するにしたがい、IHD発症率は有意に上昇した。一方、高インスリン血症およびインスリン抵抗性症候群の集積と脳梗塞発症の間には明らかな関係は認めなかった。

以上の成績から、わが国の高齢者ではインスリン抵抗性がIHDの危険因子であることが示唆された。

#### A. 研究目的

近年、インスリン抵抗性が動脈硬化性疾患の危険因子として注目を集めている。この考えのもとにReavenのシンドロームXをはじめとするいくつかのリスク重積症候群の概念が提唱されている（Reaven GM, Diabetes 1988;37:1595-607）。すなわち、インスリン抵抗性あるいは代償性の高インスリン血症を基盤に肥満、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常など動脈硬化の危険因子が集積し、虚血性心疾患（IHD）をはじめとする動脈硬化性疾患の発生につながると考えられている。

一方、加齢とともにインスリン感受性は低下することから、高齢者では心血管病の発生にインスリン抵抗性が重要な役割を演じている可能性がある（Fink RI, et al, J Clin Invest 1983;71:1523-1535.）。しかし、疫学研究の分野では、高齢者について両者の関係を検討した報告はまれである。そこで本報告では、わが国の高齢者におけるインスリン抵抗性と心血管病の関係を明らかにするために、福岡県久山町の高齢住民の追跡調査において、インスリン抵抗性の指標である高

インスリン血症、およびインスリン抵抗性症候群が心血管病発症に及ぼす影響を検討した。

#### B. 研究方法

1988年に、久山町の成人健診を受診した者から、脳卒中および心筋梗塞の既往歴を有する者、およびインスリン治療中の者を除いた60歳以上の1,097名（当該年齢人口の約80%）を本研究の対象とした。このうち1,033名（95%）に75g経口糖負荷試験（OGTT）を施行した。

インスリン抵抗性症候群の定義を示す。

- 1) 高インスリン血症：空腹時インスリン値 $\geq 11 \mu\text{U/ml}$ （インスリン値の分布の90%tile値）。
- 2) 肥満：body mass index $\geq 26.4 \text{kg/m}^2$
- 3) 耐糖能異常：WHO基準（1985年）のIGTまたは糖尿病、あるいは空腹時血糖値 $\geq 110 \text{mg/dl}$ 以上（OGTTを受けなかった64名）。
- 4) 脂質代謝異常：HDL-コレステロール $\leq 40 \text{mg/dl}$ または中性脂肪 $\geq 150 \text{mg/dl}$ 。
- 5) 高血圧：収縮期血圧 $\geq 140 \text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 90 \text{mmHg}$ 、あるいは現在降圧

薬服用。

追跡期間中に対象者のうち102例が死亡し、83例(81%)を剖検して死因を確認するとともに臓器病変を検索した。

この集団を1988年から5年間追跡した結果、24例のIHDと37例の脳梗塞(CI)の発症をみた。追跡期間中の脱落例はいなかった。

インスリン抵抗性の指標として高インスリン血症を用いたが、リスクの重積と心血管病の関係を検討する際は、高インスリン血症はインスリン抵抗性症候群の1構成因子として、他の肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧と合わせて分析に用いた。

### C. 研究結果

#### 1. インスリン抵抗性症候群の頻度

高インスリン血症の頻度は男性9.3%、女性9.8%だった。肥満の頻度は男性5.3%、女性12.3%、耐糖能異常はそれぞれ45.4%、40.1%、脂質代謝異常は37.8%、32.8%だった。高血圧者は男女の半数(男性52.8%、女性51.1%)に達していた。しかし、収縮期血圧の平均値は男女とも138mmHg、拡張期血圧は男性78mmHg、女性75mmHgと、いずれも低かった。男性の24.7%、女性の27.4%が降圧薬を服用しており、高血圧管理の普及によって血圧レベルが低下したと考えられる。

その他の危険因子の頻度をみると、心電図異常(左室肥大またはST低下)は、男性の22.0%、女性の18.0%に認められた。高コレステロール血症( $\geq 220\text{mg/dl}$ )の頻度は男性22.5%、女性48.3%で、女性は男性の2倍以上であった。逆に、飲酒者は男性に多く(男性51.8%、女性6.4%)、喫煙頻度も同様の傾向を示した(46.7%、6.7%)。

#### 2. 高インスリン血症の関連因子

対象者を高インスリン血症の有無で2群に分けて、インスリン抵抗性症候群の他の構成因子の頻度を比較した(図1)。高インスリン血症群では男性の13.8%、女性の44.5%に肥満を認め、非高インスリン血症群のそれぞれ4.3%、8.8%に比べて3-5倍頻度が高かった。高インスリン血症群の耐糖能異常の頻度は男性85.3%、女性69.6%で、非高インスリン血症群(41.4%、36.8%)に比べて2倍高かった。また、脂質代謝異常の頻度も高インスリン血症群の方が非高インスリン血症群より高かった(男性75.9% vs 31.9%、女性60.0% vs 29.8%)。高血圧の頻度も

同様の傾向にあった(男性95.0% vs 51.2%、女性67.9% vs 48.9%)。つまり、これらの因子は、高インスリン血症、あるいはその背景にあるインスリン抵抗性と密接に関連することがうかがえる。

#### 3. 高インスリン血症と心血管病発症率

インスリン抵抗性が心血管病発症に及ぼす影響を検討するために、高インスリン血症の有無により対象者を2群に分けて、IHD発症率を男女別に比較した(図2)。高インスリン血症群では男女ともIHD発症率が高く、とくに女性では非高インスリン血症群との間に有意差を認めた。これは、女性の非高インスリン血症群における発症率が男性に比べても有意に低いことに起因していた。つまり、非高インスリン血症群では、女性は男性に比べてIHDのリスクが低いのに対し、高インスリン血症群ではこの女性の優位性が消失すると考えられる。

同様に、CI発症率について検討したが、高インスリン血症群の発症率は男女とも高い傾向にあったが有意差は得られなかった。

さらに、年齢、性、喫煙、高インスリン血症、body mass index、腹囲/腰囲比、血清コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖値、収縮期血圧、心電図異常、飲酒を用いて、IHDおよびCI発症に対する危険因子の多変量解析を行った(表)。その結果、IHDに対して年齢、男性、喫煙に加えて、高インスリン血症が独立した有意な危険因子として取り上げられた。一方、CIに対しては年齢のみが有意な危険因子となった。

#### 4. インスリン抵抗性症候群と心血管病発症率

リスクの集積が心血管病の危険因子になるか否かを検討するために、高インスリン血症を含めたインスリン抵抗性症候群の構成因子の合併数で対象者を層別して、IHDおよびCIの発症率を比較した(図3)。

IHDの発症率は、危険因子の合併数が増加するに従い上昇したが、とくに危険因子が4つ以上の群において発症率は急峻に増加し、危険因子のない群に比べて6倍の高さとなった。一方、CI発症率と危険因子の合併数との間には一定の関連は認めなかった。

### D. 考察

わが国では、IHDとインスリン抵抗性の関係を検討した追跡調査はなく、散見

される欧米の疫学研究でも一定の結論は得られていない。とくに高齢者に関する疫学調査は欧米でもまれで、その実状は明らかではない。米国 Rancho Bernardo の50-89歳の地域住民1,243名を5年間追跡した成績(Ferrara A, et al, Am J Epidemiol 1994;140:857-869)と、フィンランド Kuopio の住民から抽出した65-76歳の高齢者1,069名を3.5年追跡した成績(Kuusisto J, et al, Circulation 1995;91:831-837)では、いずれも追跡開始時の血清インスリン値と追跡期間中のIHDの間に明らかな関連は認めない。

これに対して、久山町の高齢者では、高インスリン血症はIHD発症の有意な危険因子となった。そしてそのリスクは、インスリン抵抗性の増大とともに飛躍的に増加した。この調査間の違いは、人種差に加えて、対象者選択の方法や他の危険因子の影響の違いによって生じた可能性がある。前述の欧米の追跡調査では、対象者から糖尿病患者を除いているのに対し、久山町の集団では糖尿病例が含まれている。糖尿病はインスリン抵抗性と密接に関連する病態であることから、糖尿病を除いた欧米の報告はインスリン抵抗性が軽い集団を対象にしているといえる。このような集団では、血清インスリン値とIHDの間に明かな関係を見出しにくいことが示唆される。

血清インスリン値と脳卒中の関係を検討した疫学調査は少ない。前述のフィンランド Kuopio の高齢者を対象とした追跡研究(Kuusisto J, et al, Stroke 1994;25:1157-1164.)では、血清インスリン値は脳卒中発症の有意な危険因子となった。一方、久山町の高齢住民では、血清インスリン値とCI発症の間には明らかな関係は認めなかった。この成績の違いは、脳動脈硬化の分布に人種差があることに加えて、脳動脈の大きさや部位によって、高インスリン血症あるいはインスリン抵抗性に対する感受性が違うことに起因すると思われる。

高血圧、糖尿病、肥満のない日本人CI患者をそのタイプ別に分けてインスリン感受性を調べたShinozakiらの報告(Shinozaki K, et al, Stroke 1996;27:37-43)では、アテローム血栓性脳梗塞を有する者は、対照例、ラクナ梗塞例、脳塞栓例に比べてインスリン感受性が有意に低下し、代償性の高インスリン血症のレベルが高かった。つまり、インスリン抵抗性は脳動脈のなかでも比較的太い血管

の動脈硬化と強く関連することが示唆される。一方、欧米の白人は脳底部から頭蓋外の頭頸部の動脈硬化が強いのに対し、日本人は脳深部の細動脈硬化が強いことが特徴とされている。久山町のCI例をタイプ別にみた検討でも、ラクナ梗塞の頻度はアテローム血栓性梗塞や脳塞栓よりも高かった。このような日本人の脳動脈硬化の特徴が、久山町の高齢者において、血清インスリン値とCIの間に有意な関連を認めなかった要因と推測される。

## E. 結論

久山町の高齢者では、インスリン抵抗性はIHDの危険因子であるが、脳梗塞とは関連がなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 清原 裕、藤島正敏：心血管病危険因子としてのインスリン抵抗性。

日老医誌 34:360-364, 1997

2. 清原 裕、中山敬三、岩本廣満、加藤功、上田一雄、藤島正敏：一般住民における肥満の頻度の時代的推移と肥満度が生命予後に及ぼす影響：久山町研究。

肥満研究 4:12-16, 1998

3. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Hirakata H, Fujishima M: Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: the Hisayama study. Kidney Int 55:2450-2456, 1999

2. 学会発表

1. 清原 裕：心血管病危険因子としてのインスリン抵抗性。第38回日本老年医学会シンポジウム「老年疾患とインスリン抵抗性」, 1996年6月発表

2. 清原 裕：地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連—久山町研究—。第4回日本糖尿病合併症学会シンポジウム「糖尿病における動脈硬化の治療ガイドライン」, 1999年10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

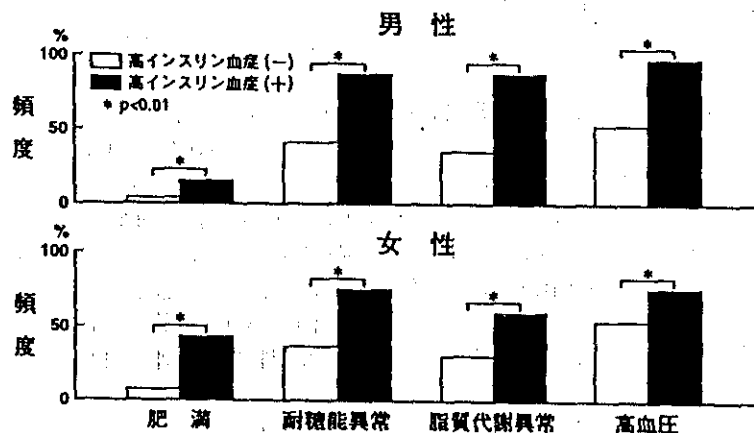


図1. 高インスリン血症の有無と心血管病の危険因子の頻度. 年齢調整, 久山町男女1,097名, 60歳以上, 1988年

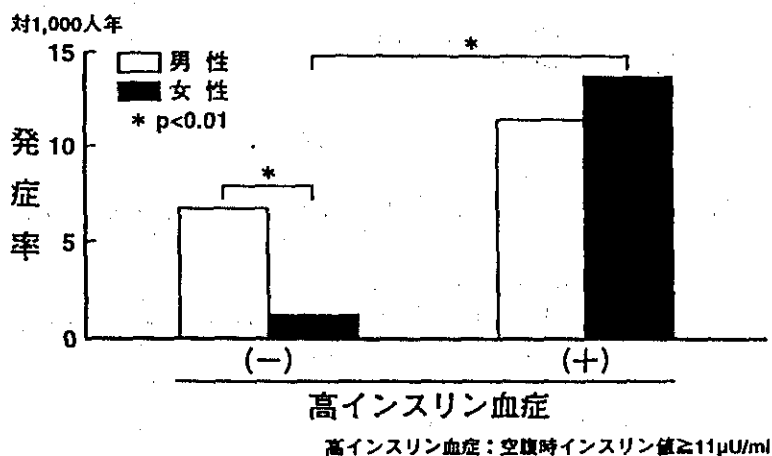


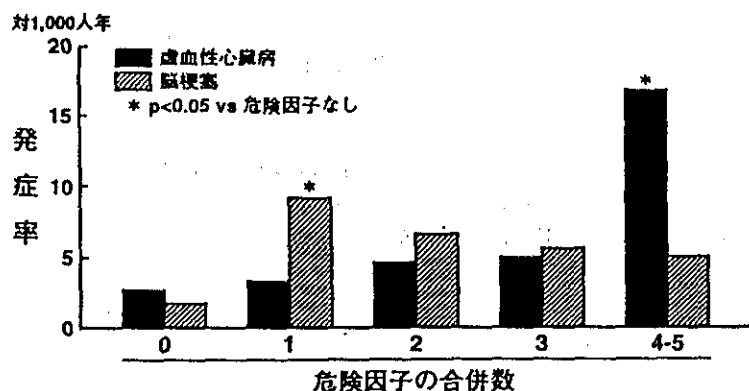
図2. 高インスリン血症の有無と虚血性心疾患発症率. 年齢調整, 久山町男女1,097名, 60歳以上, 1988-93年

表. 心血管病の危険因子の相対危険  
多変量解析, 久山町1,097名, 1988-93年

| 危険因子             | 虚血性心疾患    | 脳梗塞       |
|------------------|-----------|-----------|
| 年齢 <sup>a)</sup> | **<br>2.0 | **<br>1.9 |
| 男性               | *<br>2.7  |           |
| 喫煙               | *<br>2.5  |           |
| 高インスリン血症         | **<br>3.8 |           |

a) 1標準偏差上昇のリスク, \*\*p<0.01, \*p<0.05

注) 有意ではなかったその他の因子: BMI, 腹囲/腰囲比, 血清コレステロール, HDL-コレステロール, 中性脂肪, 空腹時血糖値, 収縮期血圧, 心電図異常, 飲酒



インスリン抵抗性症候群の構成因子: 肥満, 耐糖能異常, 脂質代謝異常, 高血圧, 高インスリン血症

図3. インスリン抵抗性症候群の構成因子の合併数と虚血性心疾患および脳梗塞発症率. 性・年齢調整, 久山町男女1,097名, 60歳以上, 1988-93年

厚生省科学研究補助金（厚生省健康科学総合事業）

分担研究報告書

高齢者におけるインスリン抵抗性の生命予後に与える影響

—端野・壮瞥町研究75gOGTTによる検討—

島本和明（札幌医科大学内科学第二講座教授）

### 研究要旨

インスリン抵抗性は高血圧、糖尿病、脂質代謝異常を集積させ、動脈硬化の著しい進展を招くと考えられている。そこでインスリン抵抗性と生命予後との関わりについて教室で継続している疫学調査である端野・壮瞥町研究の成績からインスリン抵抗性の生命予後に与える影響を検討した。初年度断面調査よりインスリン抵抗性群は動脈硬化危険因子が集積していることが示された。さらに8年間の追跡調査の結果からインスリン抵抗性がある者は、それが無い者と比較して他の危険因子で補正しても4.02倍有意に死亡率が高かった。高血圧などの危険因子の管理においてはインスリン抵抗性を考慮に入れる必要性が窺われた。

#### A. 研究目的

インスリン抵抗性は、インスリン効果の発現を得るのに通常量以上のインスリンを必要とする状態である。インスリン抵抗性を原因として高血圧、糖尿病、脂質代謝異常が集積し、動脈硬化の著しい進展を招くという病態概念（インスリン抵抗性症候群）が提唱されている<sup>1</sup>。そしてインスリン抵抗性は高血圧などの動脈硬化危険因子との関連からその意義が様々に検討されてきたが、インスリン抵抗性と生命予後との関連性についての検討は充分になされていない。そこで教室で継続中の前向き疫学調査である端野・壮瞥町研究の成績から、生命予後への影響を検出しやすいと考えられる高齢者において、インスリン抵抗性の生命予後に与える影響を検討した。

#### B. 研究方法

##### 1 初年度断面調査

調査対象は1991年度の端野町と92年度の壮瞥町の住民検診受診者2,143名のうち、60歳以上の高齢者は1,088名で、これらからインスリン抵抗性に影響を与えると考えられる降圧薬、糖尿病治療薬投与中の者496名を除いた592名（男性293名、女性299名、60～91歳、平均年齢 $67.1 \pm 5.6$ 歳）を解析対象とした。解析対象592名全例に身長、体重、座位随時血圧、早朝空腹時の血糖値、総コレステロール値、中性脂肪値の測定に加えて75g経口糖負荷試験（75gOGTT）が施行された。インスリン抵抗性の判定は教室既報の方法<sup>2</sup>により75gOGTTの2時間インスリン値が $64.0 \text{ mU/L}$ 以上をインスリン抵抗性あり（IR）とし、 $64.0 \text{ mU/L}$ 未満をインスリン抵抗性なし

(NR)とした。

## 2 生命予後判定のための追跡調査

1999年8月末日で追跡調査を完了した。生死に関する情報は地元で保健衛生活動を行っている保健婦から得た。さらに住民票による生死の確認も行った。

### (倫理面への配慮)

解析は老健法に基づいて行っている住民検診から得たデータであり、糖負荷試験に際しては事前に書面で連絡を行い、検査当日にインフォームドコンセントを得た後に施行されている。また、検査データはID番号により管理され、本研究目的以外で使用されることはなく、個人のプライバシーは保護されている。

## C. 研究結果

### 1 初年度断面調査結果

IR群は52名(男性26名、女性26名)、NR群は540名(男性267名、女性273名)で年齢、body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧値、空腹時血糖値、総コレステロール値、中性脂肪値はNR群に比しIR群で有意に高かった。(年齢:  $67.0 \pm 5.5$  vs  $67.9 \pm 5.7$  歳, BMI:  $22.9 \pm 2.9$  vs  $25.4 \pm 3.5$   $\text{kg/m}^2$ , 収縮期血圧:  $130.6 \pm 19.8$  vs  $138.2 \pm 19.4$  mmHg, 拡張期血圧:  $75.7 \pm 10.0$  vs  $78.6 \pm 8.0$  mmHg, 空腹時血糖:  $89.8 \pm 13.3$  vs  $94.1 \pm 10.4$  mg/dl, 総コレステロール:  $193.1 \pm 31.8$  vs  $204.1 \pm 39.4$  mg/dl, 中性脂肪:  $125.5 \pm 80.7$  vs  $184.5 \pm 129.6$  mg/dl, それぞれNR群 vs IR群)

### 2 追跡調査結果

追跡対象者592名のうち102名は登録後の転居のため生死を確認できなかった。予後を追跡し得たのは残りの490名(追跡率82.8%)である。粗死亡率はNR群が6.2%であったのに対してIR群は21.1%と有意( $\chi^2$  値: 11.4,  $p < 0.005$ )に高値であった。さらにコックス比例ハザードモデルを用いて生命予後に影響を与えらる交絡因子を考慮に入れてインスリン抵抗性の生命予後に与える影響を検討した。共変量として年齢、BMI、収縮期血圧値、空腹時血糖値、総コレステロール値を投入した。これらの危険因子で補正してもIRはNRに比較して4.02倍(95%CI: 1.82~8.90)有意に死亡率が高かった。年齢については1歳につき1.09倍(95%CI: 1.03~1.15)有意に死亡率が上昇した。またBMI、収縮期血圧値、空腹時血糖値、総コレステロール値は有意な因子としては採択されなかった。

## D. 考察

インスリン抵抗性は、インスリン効果の発現を得るのに通常の量以上のインスリンを必要とする状態である。そしてインスリン抵抗性を原因として脂質代謝異常、高血圧、糖尿病といった危険因子が集積し、動脈硬化の著しい進展を招くという概念がインスリン抵抗性症候群である。本研究でも高齢者において断面調査でインスリン抵抗性群は非抵抗性群と比べて血圧値、血糖値、脂質値は何れも有意に高く、本研究からもインスリン抵抗性と動脈硬化危険因子の集積は関連が高いと考えられる。さらにインスリン抵抗性は血圧値、血糖値、脂質値という動脈硬化



危険因子で補正しても有意な生命予後の予測因子となった。したがって高齢者の診療においては血圧値、血糖値、脂質値といった従来の動脈硬化危険因子だけではなくインスリン抵抗性も動脈硬化危険因子の一つとして考慮に入れて管理する必要があることが窺われた。本研究の限界として、本研究は初年度の断面調査時における危険因子とその後の生命予後について検討したものであり、危険因子の経時的な変化については検討されていない。今後、インスリン抵抗性の有無別に動脈硬化危険因子の経時的な変化を観察し、これがどう生命予後に関与するかを検討できればインスリン抵抗性が生命予後に与える影響をより明確にできるものと思われる。また、本研究ではインスリン抵抗性に影響を与えると考えられる降圧薬、糖尿病薬を投与中の者は検討から除外している。すなわち本研究は動脈硬化のリスクがより高いと考えられる中等症から重症の高血圧および糖尿病は除外された検討であるともいえる。今後の課題として動脈硬化危険因子の経時的な変化を検討するのに加えて、その重症度も考慮に入れた検討が必要と思われる。

## E. 結論

高齢者の診療においてはインスリン抵抗性も考慮に入れた動脈硬化危険因子の管理が望ましいと思われる。

### (参考文献)

- 1 DeFronzo RA, et al: Insulin resistance- a multifacted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension,

dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14: 173, 1991.

- 2 老松寛, 島本和明ら: インスリン抵抗性の簡便な臨床的評価法に関する検討—本態性高血圧症例での検討—; *糖尿病 in press*, 2000

## F. 研究発表

### 1 論文発表

- ①高木 寛、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・壮警研究(18年間の前向循環器疫学調査)から—; *糖尿病* 41(4), 257-265, 1998
- ②青山真也、斉藤重幸、高木 寛、島本和明: 高インスリン血症と心血管疾患危険因子との関連; *糖尿病* 42(7), 495-502, 1999
- ③Takagi S, Shimamoto K, et al: Relationship between blood pressure level and mortality rate: an 18-year study conducted in two rural communities in Japan. *Journal of Hypertension* 18: 139-144, 2000.

### 2 学会発表

- ①耐糖能障害の有無別に見た血圧値の生命予後に与える影響: 林 義人、島本 和明ら; 第63回日本循環器学会総会・学術集会、平成11年3月27日～29日、東京

②滝沢英毅、島本和明ら：高レプチン血症はインスリン抵抗性高血圧の発症因子である：一般住民（端野・壮瞥研究）における血圧値と血中レプチン濃度の関係；第22回 日本高血圧学会総会、平成11年10月21日～23日、高松

厚生科学研究費補助金（厚生省健康科学総合研究事業）  
分担研究報告書

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 岩手医科大学 衛生学公衆衛生学教授

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への影響が明らかにされてきた。

本報告では、脳卒中の病型別死亡に及ぼす影響について随時血糖で評価し、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。

また、近年糖尿病の増加傾向が報告されており、耐糖能異常との関連を明かにするとともに、適切な対策を行うためにも、量的な影響評価が重要となる。

一方脳卒中の中でも国民の血圧レベルが低下するにしたがって脳出血死亡率が低下しており相対的に脳梗塞の割合が多くなってきている。このことから脳卒中の病型別の検討を行い、今後の脳卒中死亡への影響を検討することも重要である。

平成11年度は脳卒中全体への検討を行った平成10年度に引き続き脳卒中の病型別分析によりどのような型に影響しているかを検討した。

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。保健所から回答のあったものの内、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、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、自立度を完全自立、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。

解析対象の危険因子として、最大血圧値、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<sup>2</sup>) および随時血糖値を用いた。死因には脳卒中の型別 (脳梗塞、脳出血) 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

表1. 脳卒中の病型別観察死亡数(1980年から14年間の追跡 NIPPON DATA 80, 年齢30-79歳)

|          | 死亡数 |    |     |
|----------|-----|----|-----|
|          | 男   | 女  | 計   |
| 脳出血      | 27  | 22 | 49  |
| 脳梗塞      | 62  | 36 | 98  |
| その他/分類不能 | 19  | 33 | 52  |
| 全体       | 108 | 91 | 199 |

のあいだでの死亡率のちがいを検討した。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ー別の死亡率を比較した。

更に、coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析により循環器疾患の他の危険因子を考慮した場合の関連を検討した。

## C. 研究結果

### II 結果

表1に病型別の観察死亡数を示した。脳卒中を既往に持たない人の中での脳卒中死亡全体では男性108人、女性91名であった。脳出血は男女合計で49人であり男女で大きな差はなかった。脳梗塞は98人で、男性は女性の約2倍の死亡数を認めた。逆に、その他/分類不能は全体で52名のうち33名を女性が占めていた。1980年から1994年まではICD 9が使用されているが簡

表2. 随時血糖区分別の男女別脳出血による死亡の相対危険度

|           | 血糖値(mg/dl) |        |         |         |      |
|-----------|------------|--------|---------|---------|------|
|           | <90        | 90-109 | 110-119 | 120-149 | 150- |
| 男性        |            |        |         |         |      |
| 相対危険度     | 1          | 1.76   | 2.31    | 0.39    | 3.41 |
| 95%信頼区間上限 | -          | 4.84   | 7.98    | 3.31    | 11.3 |
| 下限        | -          | 0.64   | 0.67    | 0.05    | 1.03 |
| 女性        |            |        |         |         |      |
| 相対危険度     | 1          | 4.05   | 3.17    | 3.4     | 9.06 |
| 95%信頼区間上限 | -          | 16     | 16.2    | 19.9    | 39.9 |
| 下限        | -          | 1.02   | 0.62    | 0.58    | 2.06 |

表3. 随時血糖区分別の男女別脳梗塞による死亡の相対危険度

|           | 血糖値(mg/dl) |        |         |         |      |
|-----------|------------|--------|---------|---------|------|
|           | <90        | 90-109 | 110-119 | 120-149 | 150- |
| 男性        |            |        |         |         |      |
| 相対危険度     | 1          | 4.58   | 7.36    | 6.75    | 13.3 |
| 95%信頼区間上限 | -          | 31.1   | 47.58   | 38.5    | 59.3 |
| 下限        | -          | 0.67   | 1.14    | 1.2     | 2.8  |
| 女性        |            |        |         |         |      |
| 相対危険度     | 0.18       | 1      | 1.76    | 0.7     | 41.3 |
| 95%信頼区間上限 | 1.52       | -      | 3.68    | 2.31    | >100 |
| 下限        | 0.02       | -      | 0.84    | 0.21    | 4.35 |

単死因にはくも膜下出血がその他として分類されているためと考えられた。

表2及び3に血糖値90mg/dl未満を基準とした脳出血及び脳梗塞に対する随時血糖値別の相対危険度を示した。脳出血の男性では血糖値が高いほど脳出血の相対危険度は高い傾向を示した。血糖が90-109mg/dlの群では1.8倍であったが有意ではなかった。血糖が150mg/dlの群では相対危険度が3.4倍と有意に高い値を示した。女性でも同様に血糖が高いと相対危険度が高くなる傾向を示した。血糖値が150mg/dl以上では相対危険度が9.1と有意に高い値を示した。

脳梗塞の男性では血糖が高くなるにつれ、相対危険度が上昇して血糖値が110-119mg/dlの群で4.6倍、120-149mg/dlの群で6.8倍、150mg/dl以上の群で13.3倍と有意に高い値を示した。女性では90mg/dl未満の群でほとんど死亡者がみられなかったことから、90-109mg/dlを基準とした。110-119mg/dlの群