

では相対危険度が1.8倍であった。さらに150mg/dl以上の群では相対危険度が41.3倍と高い値を示した。以上から血糖との関連が脳出血死亡と脳梗塞死亡のいずれにもかつ男女とも認められたが、関連の強さは脳梗塞の方が脳出血より大きいと考えられた。

単変量の解析結果に続いて、他の脳卒中の危険因子を考慮した場合の随時血糖の危険因子について検討した。

表4には、脳卒中の他の危険因子を考慮した場合の随時血糖と脳出血死亡との関連を示した。考慮した危険因子は年齢、最大血圧、血清総コレステロール値、喫煙習慣であった。喫煙習慣は喫煙本数を4群にカテゴリー化した。

表4. 多変量解析による随時血糖と脳出血との関連

	男性		女性	
	係数	p値	係数	p値
年齢	0.117	<0.001	0.074	<0.001
最大血圧	0.258	<0.001	0.263	<0.001
血清総コレステロール	-0.002	ns	0.002	ns
喫煙習慣	-1.7	ns	58	ns
血糖値	0.0045	ns	0.088	0.013

たものを用い、過去の喫煙習慣を考慮しなかった。その他の危険因子については、数値をそのまま連続変数としてあつかった。

脳出血の危険因子は男性では血圧がもっとも強く喫煙、血清総コレステロール、血糖値は有意ではなかった。女性では血圧に加え血糖値が有意であった。脳出血死亡では他の変数を考慮した解析の場合には、女性のみで関連が認められた。

表5. 多変量解析による随時血糖と脳梗塞との関連

	男性		女性	
	係数	p値	係数	p値
年齢	0.177	<0.001	0.18	<0.001
最大血圧	0.016	0.0062	0.069	<0.001
血清総コレステロール	<0.001	ns	-0.005	ns
喫煙習慣	0.44	0.04	0.55	ns
血糖値	0.061	0.0141	0.0093	0.033

表5には脳梗塞死亡について他の危険因子を考慮した分析結果を示した。考慮した危険因子は脳出血と同様であった。男性では、最大血圧、喫煙および随時血糖が有意に関

連していた。

女性では最大血圧および血糖値が関連しており、喫煙習慣は関連が認められなかった。

脳出血、脳梗塞死亡のいずれについても男女とも血清総コレステロール値は関連を示さなかった。

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をもちいて、脳卒中死亡に及ぼす、随時血糖値の影響を明らかにするものである。昨年度は脳卒中全体の死亡に対する耐糖能異常の影響を明らかにし、耐糖能異常が脳卒中死亡に有意に関連していることを示した。

2年目である本年度は、更に解析を進め脳卒中の型を脳出血および脳梗塞に区分して、単変量解析および重回帰分析を行った。

その結果、脳出血死亡についての単変量解析では血糖値が150mg/dl以上の群で男女とも有意に死亡の相対危険度が上昇していることが明らかになった。脳卒中の主要な危険因子を考慮した場合には男性では有意ではなく、女性のみで有意な関連がみられた。従来我が国の報告では脳出血と耐糖能異常との関連はみられたとの報告はない。世界的にみても耐糖能異常と脳出血との関連は明確ではない。今回我々の検討では関連がみられたが、死亡診断書の精度が十分でない場合も考えられる。しかし、脳出血等は血管の着尺生徒関連しているとの考え方もあり、脳出血死亡と関連がみられる可能性も否定できない。今後はさらに観察期間を延長した場合など多彩な解析を行う必要があると考えられる。

また、本研究では脳梗塞単独での死亡への影響を検討した。単変量解析の結果では脳出血と比較して、血糖値と脳梗塞との関連は明確であり、血糖値が高いほど用量依存的に脳梗塞の死亡率が高くなる傾向がみられた。多変量解析の結果でも同様であり、男女どちらも最大血圧とともに随時血糖が有意の危険因子として認められた。このことから、随時血糖が高いことが脳梗塞死亡の有意な危険因子であることが明らかになった。喫煙は男性では有意であったが女性では関連は明らかではなかった。これは女性では喫煙率が低いことが関連し

ている可能性が考えられた。

従来我が国では血清総コレステロール値が低い場合には脳出血を来しやすいとの報告があったが、今回の解析では脳梗塞、脳出血のいずれについても血清総コレステロール値との関連は認められなかった。血清総コレステロール値は近年持続的に上昇しており、血清総コレステロールの低い集団が少なくなってきたことと関連している可能性がある。

随時血糖を指標にした耐糖能異常は、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。脳梗塞は脳卒中の主要な部分を占めており、血圧の低下傾向などからこれから更に割合が増えると考えられているので、脳卒中死亡に及ぼす耐糖能異常の影響も更に強くなる可能性が考えられる。一方近年糖尿病調査などから明らかなように耐糖能異常の有所見率は持続的に上昇傾向にあり、耐糖能異常に対する対策が必要であると考えられる

E. 結論

脳卒中死亡に及ぼす影響を型別に検討したところ、脳出血死亡では単変量解析で男女とも、他の危険因子を考慮した場合でも女性で有意な関連が認められた。脳出血では男女とも随時血糖値が高くなるほど死亡率が上昇しており明瞭な用量依存性が認められた。更に重回帰分析でも同様の結果が認められた。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakagawa H, Morikawa Y, Okayama A, Fujita Y et al. Trends in blood pressure and urinary sodium and potassium excretion in Japan: reinvestigation in the 8th year after the Intersalt study. *J Human Hypertens.* 13 735-741 1999

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

共同研究者

上島弘嗣 (滋賀医科大学福祉保健医学)

病型別にみた脳卒中の発生と糖代謝異常の関連

分担研究者 嶋本 喬 筑波大学 社会医学系 教授

「研究要旨」

脳卒中発生の危険因子としての糖代謝異常の意義を明らかにするため、東北2農村の住民を対象として実施された50g経口糖負荷試験の受診者（男30-69歳 合計1,162人）を調査し、糖負荷試験の成績とその後の脳卒中発症の関連を検討した。糖尿病域では、年齢調整すると全脳卒中及び脳梗塞の発生率は正常域、境界域に比べて高い傾向を示さず、脳内出血のみ相対危険度が3.1と高値を示した。しかし、血圧、血清総コレステロール値、BMI、喫煙量、飲酒量も調整すると、脳内出血も有意ではなくなった。比較のために同時に検討した虚血性心疾患においても例数が少ないためか、やはり糖尿病域で高値を示すものの有意ではなかった。

A. 研究目的

昨年度の研究においては、老人保健事業における検診成績の中から血糖値とその後の脳卒中、虚血性心疾患発生の関連を、4農村、1都市近郊住民について調査した。その結果、虚血性心疾患の発生率は他の危険因子を調整した多変量調整においても、糖尿病域で有意に高値を示すのに対し、全脳卒中、脳出血、脳梗塞の何れにおいても糖尿病域と正常域の間に有意差を認めなかった。しかし、老人保健事業の血糖値は随時血糖であるため、これらの成績のみでは結論を下しにくい。

本年度は東北住民（男子）に対して特定集落で悉皆的に経口糖負荷試験を実施した成績をベースラインとし、その後の脳卒中の発生状況を調査し、両者の関連の有無を検討した。しかし、我々の地域集団のみでは糖負荷試験の実施数は必ずしも十分に多くはないので、本研究班の班員の共同による大規模前向き追跡研究にも参加した。

B. 研究方法

対象集団はすでに30～35年にわたり、循環器疾患の疫学研究を実施している秋田県のI町（人口6千人）と、同じく同県のH市I地区（人口3千人）で、循環器検診受診者のうち、男30～69歳（受診時）で、糖尿病服薬中の者を除いて50g糖負荷試験を実施した。なお、糖負荷試験は両地区とも循環器検診の受診率の高い地区を選んで悉皆的に実施した。ベースラインとなる循環器検診及び糖負荷試験の成績はI町では1973-85年、H市I町では1973-80年であり、I町では811人、H市I町では351人が受診した。

また、I町では1997年末、H市I町では1987年末まで追跡調査を行い、脳卒中及び虚血性心疾患の発症を把握した。脳卒中発症者の把握は、主治医よりの届け出、国保レセプト、死亡票、救急搬送記録、健診記録、住民へのアンケート等を情報源とした。次いで患者又は家族への訪問による発症状

況の調査、CT、MRIの所見を含む主治医の診療録の確認等によって、一定の診断基準に基づいて、脳卒中か否か、又病型についての診断を確定した

(1)。CTによる病型の確認は全脳卒中の82%に実施し得た。虚血性心疾患(心筋梗塞、労作性狭心症)についても、同様の情報源により把握し、患者または家族への訪問による発症状況の調査、心電図、酵素の所見を含む主治医の診療録の確認を行い、一定の診断基準に基づいて診断した(2)。50g糖負荷試験の成績により、糖代謝のカテゴリーを1)正常域、2)境界域、3)糖尿病域に3分類したが、その分類はWHOの基準によった。

C. 研究結果

成績を表に示す。ベースライン時の糖負荷試験の成績は正常域477人、境界域325人、糖尿病域360人であり、追跡人年はそれぞれ6403人年、4549人年、5012人年であった。また各々の群からの脳卒中発生数は39人、24人、33人と各群とも分析に十分な数字であったが、病型別にみると、最も多い脳梗塞でも29人、15人、9人となり、病型別の検討には必ずしも十分な例数は得られなかった。又、虚血性心疾患の発生は脳卒中より少なく、各7人、4人、10人とどまった。

糖負荷試験の成績と全脳卒中発生との関連をみると、境界域、糖尿病域とも正常域に比し、相対危険度はむしろ1よりも低値であったが有意ではなかった。そして、このことは年齢調整のみの場合でも、年齢の他に従来から危険因子として知られているBMI、喫煙、飲酒、血圧、血清総コレステロールの多変量調整をしても同様の結果で

あった。病型別に最も多くを占める脳梗塞も同じ結果であった。しかし、脳出血のみは異なった成績を示し、糖尿病域で相対危険度は3.10(年齢調整のみ)、2.49(多変量調整)と高値を示したが、例数が少ないためか、多変量調整の結果は有意ではなかった。虚血性心疾患も糖尿病域で相対危険度は1より大であったが有意ではなかった。

D. 考察及び結論

糖負荷試験の成績をもとにした糖代謝異常と脳卒中(脳梗塞)の発症との関連については、全般的にみて糖代謝異常が脳卒中(脳梗塞)の大きな危険因子となっているとは結論しえない成績であった。しかし、ベースライン時に糖尿病(服薬中)の者は糖負荷試験の対象から除かれており、今後これらの者を糖尿病域に加えて再検討し、結論を下したい。また、この対象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も存在する。次年度は、他の危険因子を合併する者の割合などにより、農村、都市の比較を行い、これらの諸点を明らかにしたい。

E. 研究発表

今回は分析途中の中間報告であるため、学会発表、論文発表は行っていない。

F. 文献

1. 山海知子、他. CT所見を中心とした脳卒中の疫学的研究—農村集団における病型別にみた発生割合の検討.

2.Kitamura A, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. Circulation 1994;89:2533-9.

共同研究者
磯 博康 筑波大学社会医学系
飯田 稔 大阪府立成人病センター
集検1部
高桑 克子 秋田県衛生科学研究所

表 50gOGTT所見と循環器疾患の発症との関連

	50gOGTT		
	正常域	境界域	糖尿病域
N at risk	477	325	360
人年	6403	4549	5012
全脳卒中			
n	39	24	33
年齢調整RR	1.0	0.82 (0.49-1.36)	0.87 (0.54-1.38)
多変量調整RR*	1.0	0.79 (0.47-1.35)	0.78 (0.48-1.28)
脳内出血			
n	5	5	13
年齢調整RR	1.0	1.39 (0.40-4.80)	3.10 (1.10-8.78)
多変量調整RR*	1.0	1.31 (0.36-4.75)	2.49 (0.84-7.37)
くも膜下出血			
n	5	3	1
年齢調整RR	1.0	0.83 (0.20-3.49)	-
多変量調整RR*	1.0	0.69 (0.15-3.09)	-
脳梗塞			
n	29	15	9
年齢調整RR	1.0	0.68 (0.36-1.26)	0.63 (0.35-1.12)
多変量調整RR*	1.0	0.61 (0.31-1.18)	0.60 (0.32-1.11)
虚血性心疾患			
n	7	4	10
年齢調整RR	1.0	0.90 (0.20-4.01)	1.60 (0.47-5.51)
多変量調整RR*	1.0	0.87 (0.18-4.26)	1.37 (0.35-5.46)

*年齢、BMI(四分位)、喫煙区分、アルコール摂取区分、
血圧区分(正常、境界域、高血圧)、血清総コレステロール値(4分位)を調整。

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—

広島原爆障害対策協議会 健康管理・増進センター 蓼原 太、(所長)伊藤千賀子、

研究要旨 耐糖能障害が脳血管疾患 (以下 CVD) 死亡の危険因子か否かについて、虚血性心疾患 (以下 IHD) 死亡と比較しながら検討した。対象は広島市在住の原爆被爆者で 75g ブドウ糖負荷試験 (以下 OGTT) を受診した 80 才未満の 3,139 症例 (男性 1,734 例、女性 1,405 例、平均年齢 59.1 ± 9.6 才) である。追跡方法は被爆者検診記録および被爆者手帳の管理台帳により生死を追跡し、死亡例は、死亡小票に基づいて原死因とその他の身体的特徴を調査した。成績：1) 平均 12.4 年の追跡の結果、死亡は 650 例 (IHD 死亡：75 例、CVD 死亡：81 例) であった。2) 耐糖能異常は CVD 死亡とは関連なく IHD 死亡と強く関連していた。3) 多変量解析では、年齢と収縮期血圧は CVD 死亡と IHD 死亡の両者に強く関連し、特に収縮期血圧に関しては CVD 死亡のうち脳内出血と強く関連していた。4) 空腹時血糖値と喫煙と IHD または CVD の既往歴は IHD 死亡との関連を認め、総コレステロールは IHD 死亡と関連傾向を認めるも、CVD 死亡との関連はいずれも認めなかった。5) 性差では男性が CVD 死亡、特に脳梗塞死亡と強く関連し、IHD 死亡との関連はみられなかった。6) 飲酒は CVD 死亡の中で脳梗塞死亡に抑制的に関連していた。以上より、耐糖能異常は高血圧、加齢、高脂血症と関連し、IHD 死亡の独立した危険因子であった。CVD 死亡の独立した危険因子としては年齢、高血圧、男性であり、喫煙、総コレステロールと同様、耐糖能障害の CVD 死亡への影響は明らかでなかった。

A. 研究目的

脳血管疾患 (以下 CVD) の危険因子は多くの疫学調査で明らかになってきているが、人種、食生活、環境要因の影響のため欧米における危険因子が必ずしも本邦の疫学調査で確認された危険因子と一致していない。特に糖尿病は、本邦において高齢人口の増加に加えて生活様式とくに食生活の欧米化により増加が著しく、CVD の危険因子として台頭しつつあるがその関連は未だ明確とはいえない。そこで我々は耐糖能障害を中心に CVD 死亡と関連する危険因子を 虚血性心疾患 (以下 IHD) 死亡との関連と比較しながら検討した。

B. 研究方法

1. 対象

対象は原爆被爆者で耐糖能異常の精査目的

で当施設で 1982 年 1 月から 1989 年 12 月までにブドウ糖負荷試験 (以下 OGTT) を受けた 80 才未満の 3,139 例 (男性 1,734 例、女性 1,405 例) である。初診時の平均年齢 (S.D.) は $59.1(9.6)$ 才であった。

2. 方法

75g OGTT を受ける基準として、原爆検診受診時の随時尿糖陽性者 ($\geq 50\text{mg/dl}$)、または高血糖者および耐糖能低下が疑われるもの (食後 0.5~1.0 時間値 $\geq 150\text{mg/dl}$ 、1.5~2.0 時間値 ≥ 140 、2.5~3.0 時間値 ≥ 130 、3.5 時間以上または空腹時値 ≥ 110) とした。OGTT の判定は 1999 年日本糖尿病学会の診断基準に従って、空腹時血糖値 (以下 FPG) $\geq 126\text{mg/dl}$ 、または 2 時間値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、を糖尿病、FPG 値 $< 110\text{mg/dl}$ かつ 2 時間値

表1. 耐糖能別の臨床背景

Parameter	Normal (n=1,096)	Borderline (n=873)	Diabetes (n=1,170)
Age (years)	57.9 ± 9.5	58.6 ± 9.7	60.5 ± 9.4 **
Systolic blood pressure (mmHg)	132.6 ± 18.6	139.2 ± 20.1 **	143.4 ± 20.0 **
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.0 ± 11.1	80.2 ± 11.7 **	81.8 ± 11.5 *
Total cholesterol (mg/dl)	212.4 ± 39.7	218.1 ± 40.4 **	229.8 ± 47.3 **
Triglyceride	122.7 ± 74.1	145.3 ± 91.9 **	181.0 ± 124.8 **
HDL cholesterol (mg/dl)	63.0 ± 17.0	59.5 ± 16.6 **	55.0 ± 15.9 **
Fasting plasma glucose (mg/dl)	95.7 ± 7.4	107.2 ± 10.2 **	154.6 ± 49.4 **
Fasting immuno reactive insulin (μ u/dl)	6.9 ± 5.4	8.7 ± 5.6 **	11.2 ± 7.2 **
Body mass index (kg/m ²)	22.0 ± 3.0	23.1 ± 3.3 **	24.2 ± 3.5 **
Smoking habitus	48.7%	51.3%	40.9% *
Drinking habitus	44.1%	48.3%	36.1% *

Each value is indicated as mean ± S.D. **p<0.001; Normal vs Borderline, #p<0.001, #p<0.01; Borderline vs Diabetes.

<140mg/dl) を正常型、いずれにも属さないものを境界型とした。早朝空腹時の血清を用い、Immunoreactive Insulin (以下 IRI) 値、血清総コレステロール、血清トリグリセライド (以下 TG)、血清 HDL コレステロール (以下 HDL-C) を測定した。肥満度には Body Mass Index (体重(kg)/(身長(m))²、以下 BMI) を用いた。

方法としては、原爆検診時の個人票および原爆手帳管理台帳から 1999 年 9 月までの生死、中途転出を確認した。原死因は広島大学原爆放射線医学研究所の被爆者人口データを用いて原死因を第 9 回修正国際疾病傷害死因分類 (ICD-9) コードで分類し 410 から 414 までのコードを IHD 死亡、430 から 438 までのコードを CVD 死亡とした。また CVD は致命率が比較的低いことから、より多くのエピソードを拾うために死亡診断書の原死因の項目以外や、その他の身体的特徴の項目に ICD-9 コード 430 から 438 の病名の記載がある症例を加え、訂正した CVD 死亡 (以下、C-CVD 死亡) とした。最後に CVD 死亡において、ICD-9 コードより脳梗塞 (434)、脳内出血 (431) の原死因別の危険因子も検討した。

統計解析には SAS 統計パッケージを用いて、平均値の差の検定は t 検定及び分散分析、群間の比率の差の検定には χ^2 検定、性・年齢の調整をした IHD 死亡率、CVD 死亡率は対象全体の性・年齢構成を合わせた直接法にて算

出し、その有意差検定及び相対危険度は Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。p<0.05 を統計学的に有意差ありとした。なお、0.05 < p < 0.1 は傾向ありとした。

なお、本研究にあたり個人のプライバシーには十分配慮し、個人名は特殊な ID 番号に変換し、倫理面に十分注意を払った。

C. 研究結果

1. 臨床所見

登録症例 3,139 例中、1999 年 9 月までの追跡終了時に 3,043 例(96.9%)の生死が確認され、転出で追跡が中断された症例は 96 例(3.1%)で平均追跡期間は 12.4 年であった。追跡期間中の死亡は 650 例(20.7%)であった。OGTT で糖尿病型と診断された症例は 1,096 例、境界型と診断された症例は 873 例、正常型と診断された症例は 1,170 例であった。登録症例の臨床的背景では年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、TG、HDL-C、BMI、FPG、空腹時 IRI は耐糖能低下に伴って高く有意差を認めた (表 1)。650 例の死亡に関して原死因の内訳は、悪性新生物が 228 例(35.1%)で最も多く、CVD は 81 例(12.5%)、IHD は 75 例(11.5%)であった。

CVD 死亡の粗死亡率は 2.1/1,000 人年でその病型の内訳は脳梗塞が 56.3%と最も多く、ついで脳内出血 27.5%、くも膜下出血 7.5%、その他 7.5%であった。IHD 死亡の粗死亡率は 1.9/1,000 人年でその内訳は急性心筋梗塞

92.0%、狭心症 4.0%、陳旧性心筋梗塞 1.3%、その他 2.6%であった。

2. 耐糖能別有病率

登録時にすでに CVD または IHD の既往があるものを 136 例認めた。耐糖能別の CVD、IHD の有病率は CVD では正常型が 2.0%、境界型が 2.4%、糖尿病型が 2.3%であった。IHD ではそれぞれ 1.0%、1.4%、1.9%であり、耐糖能低下とともに有病率が上昇する傾向がみられた。

3. 耐糖能別粗死亡率

登録した 3139 症例を対象に OGTT による耐糖能別にみた CVD 粗死亡率は、男性では正常型が 2.0/1,000 人年、境界型が 2.4/1,000 人年、糖尿病型が 2.3/1,000 人年、女性では正常型が 1.6/1,000 人年、境界型が 1.6/1,000 人年、糖尿病型が 2.2/1,000 人年であり、耐糖能低下による影響はほとんどみられなかった。また C-CVD 死亡と判定されたものは 118 例であった。C-CVD 死亡と耐糖能の関連をみると男性では正常型が 2.8/1,000 人年、境界型が 3.2/1,000 人年、糖尿病型が 4.2/1,000 人年、女性ではそれぞれ 1.8/1,000 人年、2.8/1,000 人年、3.1/1,000 人年であり、男女とも耐糖能低下による粗死亡率の上昇がうかがえたが有意ではなかった (図 1)。IHD の粗死亡率は、男性では正常型が 1.0/1,000 人年、境界型が 1.6/1,000 人年、糖尿病型が 2.8/1,000 人年、女性ではそれぞれ 0.7/1,000 人年、1.9/1,000 人年、3.5/1,000 人年であり、女性で耐糖能低下とともに上昇する傾向がみられた (図 2)。

4. 耐糖能別相対危険度

CVD 死亡と IHD 死亡に対する耐糖能低下の、年齢・血圧・BMI・脂質・喫煙歴・飲酒歴を調整した相対危険度を Cox 比例ハザードモデルを用いて求めた。対象は CVD また

は IHD の既往歴のあるものを除いた 3,003 例とした。CVD 死亡では耐糖能による影響はほとんどみられなかったが、IHD 死亡では、糖尿病型で有意に高値であった ($p < 0.05$)。男女別で検討した場合には、IHD 死亡では女性で有意に糖尿病型で高値であった ($p < 0.05$) (図 3)。

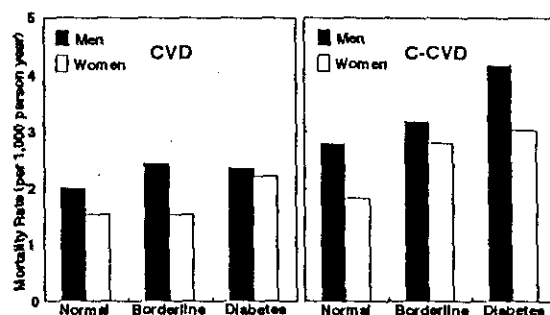


図1 耐糖能別のCVD,C-CVDの粗死亡率

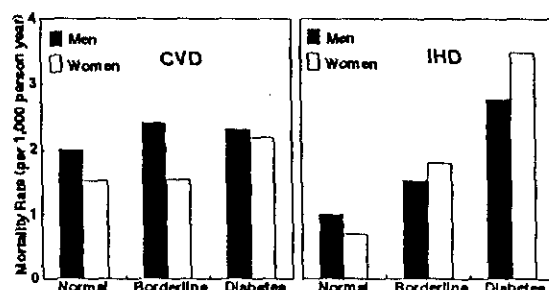


図2 耐糖能別CVD、IHDの粗死亡率

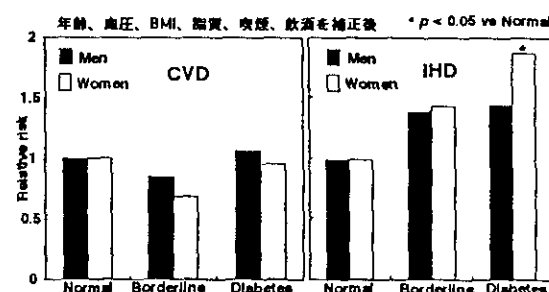


図3 CVD,IHD死亡の耐糖能別相対危険度

5. 各危険因子の相対危険度

他の危険因子の相対危険度を Cox 比例ハザードモデルを用いて求めたところ (表 2)、年齢と収縮期血圧は CVD 死亡と IHD 死亡の両方に強く関連する危険因子であった。CVD 死亡だけと関連を認めた危険因子は、男性で

表2. Cox 比例ハザードモデルによるCVD死亡とIHD死亡の相対危険度

Parameter	CVD (event=81)			C-CVD (event=118)			IHD (event=75)		
	Risk ratio	p	95% C.I.	Risk ratio	p	95% C.I.	Risk ratio	p	95% C.I.
Age (per 10 years)	3.22	0.0001	2.43 - 4.27	3.66	0.0001	2.88 - 4.66	3.20	0.0001	2.37 - 4.33
Sex (Male vs Female)	2.12	0.02	1.15 - 3.90	2.52	0.0003	1.52 - 4.18	1.00	N.S.	0.52 - 1.93
Systolic blood pressure (per 10 mmHg)	1.19	0.001	1.07 - 1.33	1.17	0.0007	1.07 - 1.28	1.14	0.02	1.02 - 1.27
Fasting plasma glucose (per 10 mg/dl)	0.99	N.S.	0.93 - 1.06	1.00	N.S.	0.95 - 1.06	1.08	0.0008	1.03 - 1.13
Total cholesterol (per 10 mg/dl)	0.98	N.S.	0.93 - 1.03	1.02	N.S.	0.97 - 1.06	1.05	0.09	0.99 - 1.10
Boby mass index (kg/m ²)	0.98	N.S.	0.91 - 1.05	0.99	N.S.	0.93 - 1.05	1.02	N.S.	0.95 - 1.10
Smoking habitus	1.01	N.S.	0.57 - 1.77	0.89	N.S.	0.56 - 1.41	2.54	0.004	1.36 - 4.77
Drinking habitus	0.59	0.06	0.34 - 1.02	0.77	N.S.	0.49 - 1.20	0.63	N.S.	0.35 - 1.14
Past history of CVD or IHD	0.73	N.S.	0.27 - 2.01	0.86	N.S.	0.40 - 1.86	2.60	0.004	1.35 - 4.96

表3. Cox 比例ハザードモデルによる病型別のCVD死亡の相対危険度

Parameter	Cerebral infarction (event=45)			Cerebral hemorrhage (event=23)		
	Risk ratio	p	95% CI	Risk ratio	p	95% CI
Age (per 10 years)	5.50	0.0001	3.53 - 8.56	2.06	0.004	1.26 - 3.38
Sex (Male vs Female)	3.03	0.005	1.39 - 6.58	1.79	N.S.	0.55 - 5.80
Systolic blood pressure (per 10 mmHg)	1.09	N.S.	0.95 - 1.26	1.33	0.005	1.09 - 1.62
Fasting plasma glucose (per 10 mg/dl)	1.03	N.S.	0.95 - 1.11	0.89	N.S.	0.74 - 1.07
Total cholesterol (per 10 mg/dl)	1.01	N.S.	0.94 - 1.09	1.01	N.S.	0.91 - 1.12
Boby mass index (kg/m ²)	1.03	N.S.	0.94 - 1.13	0.88	0.09	0.77 - 1.02
Smoking habitus	0.85	N.S.	0.40 - 1.80	1.53	N.S.	0.51 - 4.61
Drinking habitus	0.45	0.04	0.21 - 0.97	0.40	0.08	0.14 - 1.12
Past history of CVD	2.51	N.S.	0.77 - 8.25	2.05	N.S.	0.27 - 15.73

飲酒(抑制的に)は関連傾向を認めた。逆に IHD 死亡だけと強く関連していた危険因子は、喫煙と FPG であり、総コレステロールは傾向を認めた。

CVD 死亡についてさらに脳梗塞と脳内出血の病型に分けてそれぞれの危険因子との関連をみると(表3)、収縮期血圧は脳内出血に強く、男性と飲酒(抑制的に)は脳梗塞により強く関連していた。

D. 考察

脳卒中の危険因子

国際脳卒中協会(National Stroke Association)は、広く確認されている脳卒中の危険因子として高血圧、心筋梗塞、心房細動、糖尿病、脂質異常、偏心性頸動脈狭窄をあげ、さらに生活習慣因子として、喫煙、飲酒、身体的活動度、食生活をあげている。今回我々は、3,139例の日本人症例において死亡診断書に基づいてCVD死亡と関連する危険因子をIHD死亡と関連と比較しながら検討を行った。

耐糖能異常

耐糖能異常は久山町のデータで脳卒中の発症と有意な関連を報告されている。今回の原死因による検討では、IHD死亡もCVD死亡も粗死亡率は耐糖能の低下に伴い上昇していたが、耐糖能低下に伴い年齢、収縮期血圧、脂質異常、BMIなども上昇していた。それらの交絡因子の影響を取り除くため、Cox比例ハザードモデルを用いて解析すると、IHD死亡はOGTTによる耐糖能低下や、FPGと有意な関連がみられたが、CVD死亡では有意な関連がみられなかった。今回の検討から日本人での耐糖能異常はCVD死亡よりIHD死亡との関連がより強いと考えられる。またCVDのエピソードを死亡診断書からできるだけ拾うために原死因以外の項目にCVDの記載があるケースも含めて検討した結果においても有意ではなかった。

近年日本人のCVD死亡率の低下の背景にはCVD発生率の低下だけでなく、医療や社会環境の変化に伴いCVDの重症型が減少し

たことが考えられ、死亡統計が必ずしも CVD の頻度を正確に反映していない可能性が考えられる。

高血圧

日本人の脳卒中死亡が減少してきた原因の 1 つに CVD の最大の危険因子といわれる高血圧に対する降圧療法の進歩があげられる。この集団においても収縮期血圧は年齢とともに IHD 死亡と CVD 死亡の両方に強く関連していた。特に CVD との関連が強く、なかでも脳出血死亡と関連を認めた。

性差と年齢

性差においては、IHD 死亡に有意差がみられなかったが、CVD 死亡では男性の相対危険度は 2.12 倍であった。IHD の年齢調整発症率は女性で低いことが知られているが今回の検討では IHD 死亡に差はみられなかった。このことは、発症率の性差と致命率の性差の相互作用によって死亡率に差がでたものと考えられる。特に糖尿病を合併した女性での IHD の致命率が高いと言われており、本集団における糖尿病の有病率が高いことの影響もうかがえられる。

年齢は IHD 死亡と CVD 死亡のいずれにおいても強い危険因子である。IHD における死亡年齢は男性 70.5 才、女性 78.7 才と女性が高齢であったが、CVD における死亡年齢は男性 75.0 才、女性 77.3 才とほとんど差を認めなかった。

飲酒と喫煙

CVD 発作者に多量飲酒者が多いことや、多量飲酒後に CVD 発作を起こしている症例が多いことはよく知られているが、軽度から中等度の飲酒は、男性において CVD のリスクを低下させる報告がある。この集団では、男性の飲酒者の平均アルコール摂取量は 42g であり、全飲酒者のうち 1 合以下の割合が 28%、

2 合以下の割合が 78%であり、同様に女性の飲酒者の平均アルコール摂取量は 23g、1 合以下が 63%、2 合以下が 96%であり、ほとんどが軽度から中等度のアルコール摂取であった。今回の検討において示されたことは、軽度から中等度の飲酒が脳梗塞死亡に対してリスクを低下させると考えられた。

喫煙は今回の検討では IHD 死亡と強い関連を認めるが、CVD 死亡とはあきらかな関連を示さなかった。多くの疫学調査で喫煙は IHD の危険因子であるが、CVD との関連は、本邦においても欧米においても明確ではない。冠動脈造影や病理学的知見でも喫煙と冠動脈硬化の関連を認める研究が多くあるが、脳底動脈や脳内の小動脈については病理学的に検討した成績でも関連を認めていない。

総コレステロール

世界中の 45 の疫学研究をメタアナリシスで検討した報告においても総コレステロールは脳卒中の危険因子とならない。今回の検討においても CVD 死亡と関連はみられなかった。IHD 死亡では、総コレステロールは喫煙、高血圧ほど強い関連はないが、危険因子としての傾向を認めた。

E. 結論

75gOGTT 受診者 3,139 例の平均 12.4 年の前向き追跡調査の結果、耐糖能異常は高血圧、加齢、高脂血症と関連し、CVD 死亡の独立した危険因子でないが、IHD 死亡の独立した危険因子であった。CVD 死亡の独立した危険因子としては年齢、高血圧、男性であり、耐糖能障害の CVD 死亡への影響は、喫煙、総コレステロールと同様明らかでなかった。

F. 研究発表

- 1) C. Ito Y. Shibata (1998) Study on proinsulin levels in IGT and normal groups. Report I : correlation

- between development of NIDDM and proinsulin levels Recent Advances on the Pathogenesis and Management of diabetes Mellitus : 319-324.
- 2) 伊藤千賀子 (1998) 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 日本肥満学会誌 4 : 33-37.
 - 3) 伊藤千賀子 (1998) I G T の natural history Diabetes Journal (糖尿病と代謝) 26 : 10-16. 伊藤千賀子 (1998) 糖尿病患者におけるインスリン分泌能とインスリン抵抗性 BIO Clinica 13 : 315-319.
 - 4) 伊藤千賀子 (1998) インスリン非依存型糖尿病の疫学 総合臨床 47 : 1819-1824.
 - 5) 伊藤千賀子 (1998) 糖尿病患者の高血圧血圧 5 : 813-819.
 - 6) 伊藤千賀子 (1998) 空腹時と 2-hPG の関連と合併症からみた O G T T 判定基準 糖尿病 41 : Suppl. 2 A33- A36.
 - 7) 伊藤千賀子 (1998) HbA1c 値と血糖値の関連 糖尿病 41 : Suppl. 2 A63- A64.
 - 8) 伊藤千賀子 (1999) I G T の管理の根拠と実際の進め方 医学のあゆみ 188 : 529-534.
 - 9) 伊藤千賀子 (1999) 糖尿病の基準値設定の根拠と診断のプロセス PRACTICE プラクティス 16 : 270-276.
 - 10) 井上典子、伊藤千賀子 (1999) 動脈硬化の指標としての大動脈脈波速度と加速度脈波の検討 日本臨床生理学会雑誌 29 : 161-166.
 - 11) 伊藤千賀子 (1999) 耐糖能の大動脈脈波速度 (Pulse wave velocity, PWV) に及ぼす影響 日本臨床生理学会雑誌 29 : 143-149.
 - 12) 伊藤千賀子 (1999) 糖尿病の診断基準の設定根拠 内分泌・糖尿病科 9 : 123-132.
 - 13) 伊藤千賀子 (1999) 糖尿病の新しい診断基準と病型分類 からだの科学 210 : 88-93.

分担研究報告書

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

分担研究者 佐々木 陽 大阪府立成人病センター客員医師
研究協力者 清水 孝郎 大阪府立成人病センター臨床検査科医長

研究要旨 糖尿病患者における虚血性心疾患 (CHD) および脳血管疾患 (CVD) による死亡の発生状況と関連する危険因子について検討した。対象は当センターを 1960-74 年に受診した 2 型糖尿病患者 1,939 名で、1993 年末まで平均 14.9 ± 6.6 年間観察した。この間の転帰は生存 1,000 例 (51.6%)、死亡 880 例 (45.4%) で、生死不明は 59 例 (3.0%) であった。このうちから、CHD 死亡 111 例、CVD 死亡 128 例がみられた。危険因子との関係は、死亡率、Odds 比および多重 Logistic Model によって検討した。死亡率による検討では、CHD 死亡は空腹時血糖値、収縮期血圧、高血圧分類、心電図虚血性変化、血清 Cholesterol 値、糖尿病性網膜症、蛋白尿、治療方法との関係が有意であった。一方、CVD 死亡に関しては収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧分類、蛋白尿、治療方法との関係がみられた。また、多重 Logistic Model による解析では、CHD 死亡は収縮期血圧、心電図虚血性変化、血清 Cholesterol 値、糖尿病性網膜症と、また CVD 死亡は年齢以外では収縮期血圧との関係が有意であった。

A. 研究目的

糖尿病患者の合併症として多発する虚血性心疾患および脳血管疾患は、糖尿病患者の生命予後を左右する最も大きな因子であり、その危険因子の解明が重要な課題である。われわれはかねてよりわが国の糖尿病患者における虚血性心疾患および脳血管疾患の危険因子に注目し、当センター登録糖尿病患者の追跡調査によりその発症ならびに死亡に関する危険因子について報告してきた。今回は 15 年間にわたる経過観察の結果を解析したので、その成績を報告する。

B. 研究方法

調査対象は 1960-74 年に受診した 2 型糖尿病患者で、1993 年末まで経過観察を行った 1,939 名である。平均観察期間は 14.9 ± 6.6 年で、追跡終了時の転帰は生

存 1,000 例 (51.6%)、死亡 880 例 (45.4%)、生死不明は 59 例 (3.0%) であった。今回の検討の対象は生死不明の 59 例を除く 1,880 例である。880 例の死亡のうち、虚血性心疾患 (第 8 回 ICD 分類 410-414, 以下 CHD) 死亡は 111 例 (12.6%)、脳血管疾患 (430-438, 以下 CVD) 死亡は 128 例 (14.5%) であった。

登録糖尿病患者の生死の追跡方法ならびに死因の確認は次のようにして行った。

①登録患者の来院状況の調査、②1 年以上の来院中断者へのアンケート調査、③アンケートに回答のないものに対する住民登録の照会、④所在不明者に対する本籍地照会で、死亡例については死亡診断書写しを取り寄せ、協議の上死因を決定した。

CHD 死亡もしくは CVD 死亡に関与する危険因子の評価には、初診時因子と死亡との関係を検討した。解析方法としては、単

変量解析では各初診時因子についてサブグループに分け 1,000 人年対死亡率および Odds 比(相対危険)を計算した。また、多変量解析は多重 Logistic Model を用いた。なお、死亡率の差の検定には Z-test, Odds 比には 95 %信頼区間を用いた。

なお、本研究においては個人の死亡診断書の写しを使用した。これらは研究終了後すべて廃棄した。

C. 研究結果

1. 性・年齢別 CHD 死亡率および CVD 死亡率

観察期間中の全死亡数は 880 例で、そのうち CHD は 111 例、1,000 人年対死亡率 3.97, CVD は 128 例、同じく 4.67 であった。両死因による性別・初診時年齢別死亡率(図 1)は、いずれも年齢の増加とともに顕著に上昇する。性差は CHD 死亡においては 55 歳未満の各群では男 > 女であるが、55 歳を超えると男 < 女となる。一方、CVD 死亡では常に男 > 女であった。

2. CHD 死亡および CVD 死亡と初診時因子との関係

(1) 死亡率(1,000 人年対)による観察

初診時に観察された各種の因子のうち、どのような因子が CHD 死亡もしくは CVD 死亡の増加に寄与しているかについて検討した。図 2 は CHD 死亡率および CVD 死亡率と初診時の各種因子との関係を示す。まず、CHD 死亡に関しては、空腹時血糖値、収縮期血圧、高血圧分類、心電図虚血性変化、血清 Cholesterol 値、糖尿病性網膜症、蛋白尿、治療方法において、各項目の数値の高い群あるいは有所見群に死亡率の有意の上昇が認められた。なお、血清 Cholesterol 値に関しては死亡率の有意の上昇がみられたのは 260mg/dl 以上群であり、220-259mg/dl 群では有意の増加はみられなかった。また、治療方法においては食事、経口薬、インスリン治療の順に死亡率が有意に上昇した。これに対して、BMI、拡張期血圧、血清 Triglycerides 値との関係は明かではなかった。

一方、CVD 死亡に関しては、収縮期血

圧、拡張期血圧、高血圧分類、蛋白尿、治療方法との関係が有意であった。ただし、拡張期血圧に関しては 95-109 mmHg 群では死亡率の有意の増加がみられたが、110 mmHg 以上群では少数例のため有意水準に達しなかった。また、BMI と死亡率との間に一定の傾向がみられなかった。心電図虚血性変化、血清 Cholesterol 値、血清 Triglycerides、糖尿病性網膜症との関係は有意ではなかった。

(2) Odds 比による検討

表 1 は初診時因子のサブグループ別に Odds 比とその 95 %信頼区間を示したものである。まず、CHD 死亡については、空腹時血糖値、収縮期血圧、高血圧分類、心電図虚血性変化、血清 Cholesterol 値、糖尿病性網膜症、蛋白尿、治療方法において Odds 比の有意の上昇がみられた。なお、血清 Cholesterol 値に関しては死亡率による観察と同じく、260mg/dl 以上群で初めて有意となり、220-259mg/dl 群では有意水準に達しなかった。BMI、拡張期血圧、血清 Triglycerides 値では Odds 比の増加は有意ではなかった。

一方、CVD 死亡に関して Odds 比の有意の増加がみられたのは、収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧分類、蛋白尿、治療方法であった。ただし、拡張期血圧の場合は死亡率の検討におけると同じく、95-109 mg/dl 群では Odds 比は有意であるが、110 mg/dl 以上群では少数例のため有意水準に達していない。空腹時血糖値、BMI、心電図虚血性変化、血清 Cholesterol 値、血清 Triglycerides 値、糖尿病性網膜症では Odds 比の有意の増加はみられなかった。

(3) 多重 Logistic Model による検討

次に、初診時因子と CHD 死亡もしくは CVD 死亡との関係を定量的にみるために、多重 Logistic Model による検討を行った(表 2)。まず、CHD 死亡については、有意の関係がみられたのは、年齢に加えて収縮期血圧、心電図虚血性変化、血清 Cholesterol 値および糖尿病性網膜症であった。単変数解析で関連性の示唆された空腹時血糖値、糖尿病性網膜症、蛋白尿、治療方法との関係は多変量解析では有意でなか

った。一方、CVD 死亡に関しては有意の関係が認められたのは年齢を除けば収縮期血圧だけであり、単変数解析で有意の関係のみられた蛋白尿、治療方法との関係は有意ではなかった。

D. 考察

われわれは、1993 年に今回と同じ対象者について、平均 9.4 年間の追跡における CHD 死亡および CVD 死亡に関する危険因子を検討し、その結果を報告した。今回の報告では前回に比し CHD 死亡例、CVD 死亡例はともに増加したが、増加の割合は CHD 死亡の方が大きく、合併症としての比重は以前よりは大きくなっている。しかし、実数ではなお CVD 死亡数の方が大きく、これは欧米の成績とは大きく異なる点である。なお、CHD の年齢別死亡率において 55 歳台以上で性比が逆転するのは他の報告とも一致するところである。

今回のわれわれの検討では、CHD 死亡に対する危険因子として有意であったのは、多変量解析では収縮期血圧、心電図虚血性変化、血清 Cholesterol 値および糖尿病性網膜症であり、さらに単変量解析では空腹時血糖値、蛋白尿、治療方法との関係が示唆された。一方、CVD 死亡に対しては収縮期血圧との関係が有意であり(多変量解析)、さらに蛋白尿、治療方法との関係も示唆された(単変量解析)。これらの危険因子に関しては前回の報告とほぼ同様な結果であった。

Stamlerらは MRFIT Study において、心血管疾患死亡率の危険因子として血清コレステロール、喫煙、収縮期血圧の 3 因子を取り上げ、いずれも有意の関係のあることを観察しているが、これらの因子は重複が多くなるほど死亡率が高くなることを見いだしている。これらの危険因子の影響は非糖尿病群においても同様であるが、糖尿病の場合、同じ危険因子に対して非糖尿病群をはるかに上回る死亡率を示している。以上の成績は、今回のわれわれの報告と基本的には異なるところはない。

CHD または CVD 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

対象では糖尿病群における CHD または CVD 死亡率は明らかに増加する。しかし、糖尿病群だけに限ると、耐糖能の影響は必ずしも大きくはないことが報告されている。今回の報告では、空腹時血糖値を <140, 140-199, 200+ (mg/dl) の 3 群に分け、それぞれ死亡率、Odds 比を検討した。その結果、CHD 死亡については空腹時血糖値との関係が示唆される成績をえたが、CVD 死亡については空腹時血糖値との関係は全くみられなかった。以上の事実からみて、大血管障害に対する耐糖能の影響は非糖尿病群を含めた対象ではその差は大きくなるが、糖尿病群のみに限った場合、その差はそれほど大きくないことが確認された。

E. 結論

2 型糖尿病患者における CHD 死亡および CVD 死亡の発生状況とその危険因子を 15 年にわたる経過観察成績から検討した。CHD 死亡の危険因子としては、収縮期血圧、心電図虚血性変化、血清 Cholesterol 値、糖尿病性網膜症との関係が密接であり、CVD 死亡に関しては高血圧がとくに強い影響をもつことが見いだされた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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)
- 2) 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 14(2), 2000 (投稿中)

2. 学会発表

- 1) 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」, 平成 11 年 10 月 29 日, 大津市

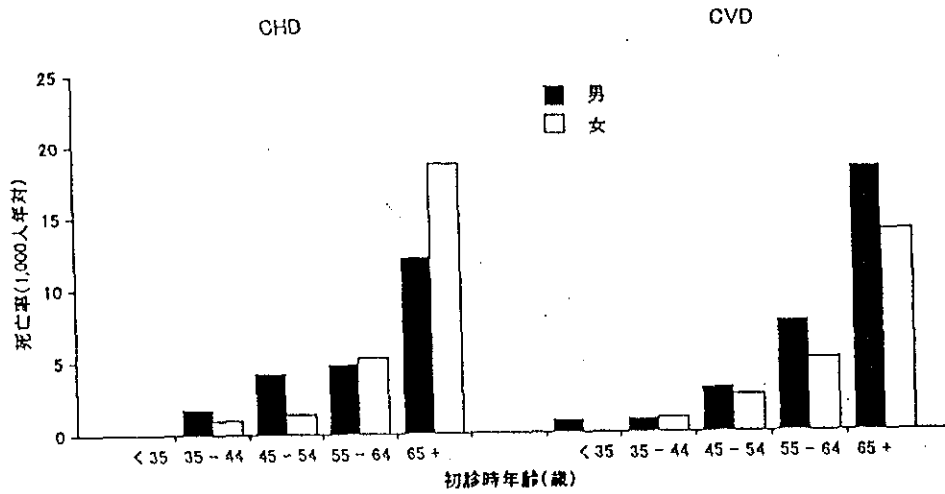


図1 性別・初診時年齢別 CHDおよびCVD死亡率

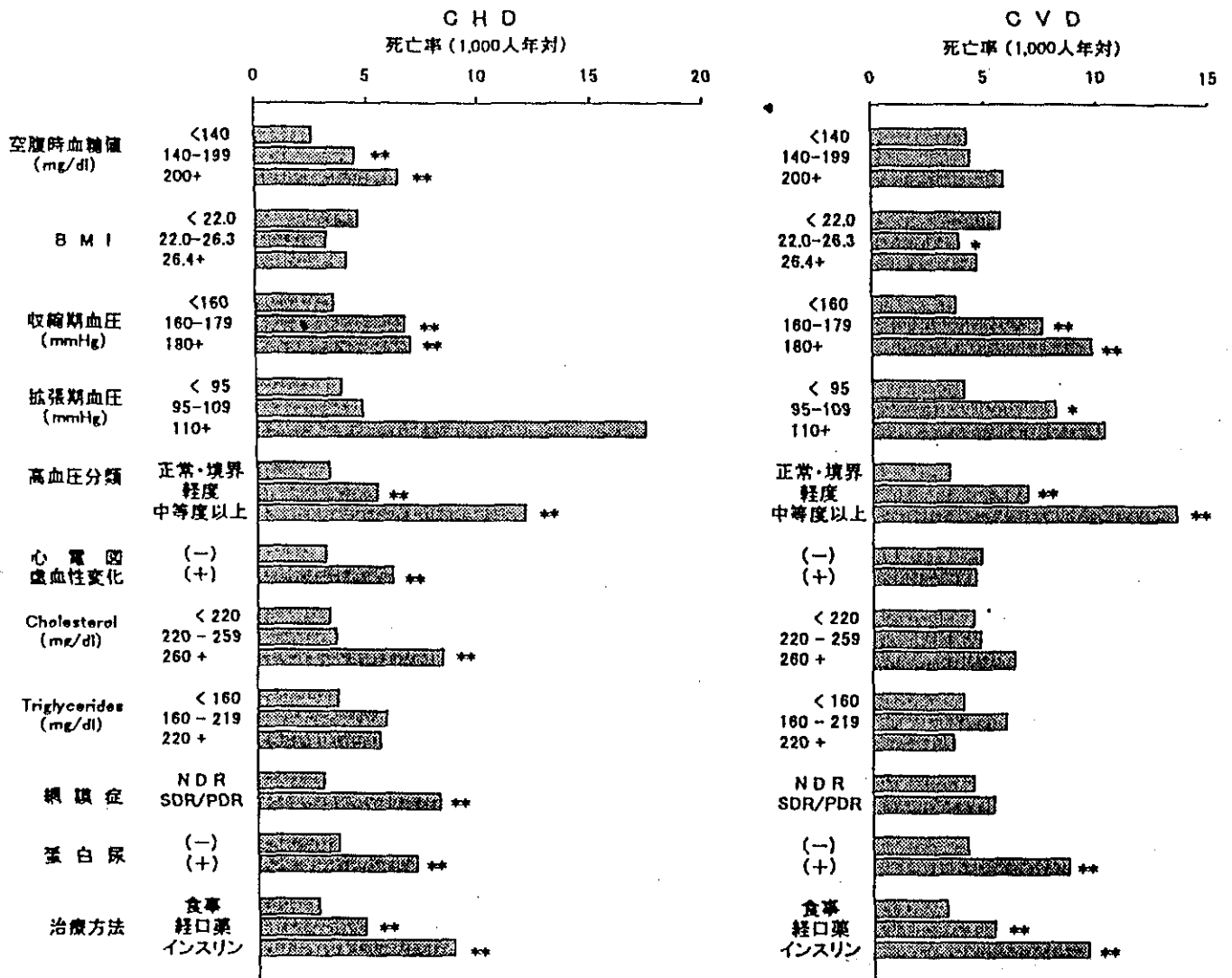


図2 初診時因子別にみた CHDおよびCVD死亡率

* p < 0.05, ** < 0.01

表1 初診時因子別にみたCHDおよびCVD死亡のOdds比

初診時因子	例数	C H D		C V D	
		Odds比	95%信頼区間	Odds比	95%信頼区間
空腹時血糖値 (mg/dl)	<140	784	1	1	
	140-199	670	1.6920	1.0623 - 2.6950	0.9694 0.6410 - 1.4662
	200+	426	2.0383	1.2388 - 3.3536	1.0824 0.6805 - 1.7143
B M I (kg/m ²)	< 22.0	690	1	1	
	22.0-26.3	806	0.7465	0.4791 - 1.1633	0.7149 0.4776 - 1.0701
	26.4+	323	0.9545	0.5561 - 1.6327	0.8028 0.4768 - 1.3619
収縮期血圧 (mmHg)	<160	1499	1	1	
	160-179	239	2.0217	1.2403 - 3.2955	2.7787 1.7971 - 4.2965
	180+	89	2.6776	1.3666 - 5.2464	3.3553 1.8159 - 6.1997
拡張期血圧 (mmHg)	< 95	1570	1	1	
	95-109	213	1.5515	0.7777 - 2.3486	1.9716 1.2289 - 2.1630
	110+	33	1.6640	0.4982 - 5.5579	2.1416 0.7377 - 6.2172
高血圧	正常・境界	1399	1	1	
	軽度	328	1.6345	1.0245 - 2.6078	2.4150 1.5979 - 3.6501
	中等度以上	100	2.8369	1.5103 - 5.3289	3.2525 1.7886 - 5.9143
心電図 虚血性変化	(-)	1222	1	1	
	(+)	394	2.3775	1.5685 - 3.6647	1.2075 0.7946 - 1.8349
Cholesterol (mg/dl)	< 220	1081	1	1	
	220 - 259	462	1.2644	0.7412 - 1.9569	1.1282 0.7340 - 1.734
	260 +	230	3.0294	1.8826 - 4.8749	1.3968 0.8309 - 2.3482
T G (mg/dl)	< 160	1010	1	1	
	160 - 219	207	1.5840	0.8966 - 2.7922	1.5723 0.9179 - 2.6932
	220 +	181	1.4841	0.8061 - 2.7325	0.8140 0.3968 - 1.6699
糖尿病性網膜症	N D R	1249	1	1	
	SDR/PDR	337	2.5792	1.6732 - 3.9757	1.1448 0.7251 - 1.8076
蛋白尿	(-)	1550	1	1	
	(+)	246	1.6719	1.0254 - 2.7262	1.8070 1.1537 - 2.8300
治療方法	食事	868	1	1	
	経口薬	744	1.8811	1.2028 - 2.8938	1.8057 1.2109 - 2.6927
	インスリン	130	2.1363	1.0587 - 4.3108	1.9511 1.0001 - 3.8067

表2 初診時因子とCHDおよびCVD死亡の関係—Logistic Modelによる解析

初診時因子	C H D			C V D		
	Coefficient	S.E.	t	Coefficient	S.E.	t
性別	-0.25645	0.13624	-1.88	-0.22925	0.13141	-1.74
年齢	0.46682	0.15656	2.98 **	0.79196	0.15125	5.24 **
空腹時血糖値	-0.04665	0.13809	-0.34	0.18373	0.11421	1.61
B M I	0.11318	0.13890	0.81	-0.15907	0.13065	-1.22
収縮期血圧	0.28295	0.13373	2.12 *	0.37582	0.12497	3.01 **
心電図虚血性変化	0.27614	0.11145	2.48 *	0.03675	0.11076	0.33
血清Cholesterol値	0.38056	0.12883	2.95 **	0.13811	0.13075	1.06
血清Triglycerides値	0.04537	0.11798	0.38	0.03471	0.11911	0.29
糖尿病性網膜症	0.38677	0.11480	3.37 **	-0.20268	0.12932	-1.57
蛋白尿	-0.07767	0.11875	-0.65	-0.00573	0.11513	0.05
治療方法	0.15525	0.13229	1.17	0.22324	0.12275	1.82

* p < 0.05 ** p < 0.01

地域住民における耐糖能異常者の予後
—愛東 Study 19年間の観察—

分担研究者 日高秀樹 三洋電機連合健保

耐糖能異常の一般住民における予後への影響を検討した。1980—83年に成人病検診を受検した一地域住民を対象に19年間の追跡調査を行い、死因は保健所への届け入れより調査し、健在者には現状における健康状態に関するアンケート調査を行った。1999年7月までに死亡227名、転居者55名、消息不明者は18名であった。耐糖能異常は糖液を負荷し、1時間後の尿糖陽性をもって定義した。観察開始時点で住民の約80%を把握できている40—64歳を対象に解析を行うと、耐糖能異常群は年齢、肥満度には差を認めないものの男性が多く、血圧・血清トリグリセライドが有意に高く、喫煙者・飲酒者が多かった。人年法で解析すると性・年齢訂正死亡率は耐糖能異常群が約2倍高かった。比例ハザードモデルによる解析では、死亡には年齢、性、耐糖能異常が有意の因子として選択された。死因・アンケートによるイベント調査では、脳血管障害115、虚血性心疾患117が経過中に発生したと集計された。QOLを含めた解析は進行中である。職域では糖尿病患者の通院・治療状況を調査し、現状の三次予防の水準が必ずしも十分でないことを明らかにした。

A. 研究目的

耐糖能異常(糖尿病)の循環器疾患とくに脳卒中への影響を検討する目的で地域住民の経過観察研究を行った。また、職域における糖尿病患者の管理状況と循環器疾患の実態を予備的に調査した。

B. 研究方法

地域住民の対象は1980—83年に滋賀県愛東町において住民検診を受けた1730名である。1999年7月までの健在を住民票にて、死因を保健所への届け入れより調査し、健在者にはアンケート調査を行った。未回答者94名へは、再調査・電話による聞き取り調査を行って8名の拒否者を除く住民より回答を得た。平行して、平成8—10年度の住民検診・介護保健施行前調査より確認を行った。調査は1999年7月で締切った。この時点で生存者1430名、死亡227名、転居者55名、不明者は18名である。解析対象は観察開始時点の年齢が40歳以上65歳未満であった居住者に限定し、転居後死亡した対象も除外した。耐糖能異常は食後に50g以上の糖負荷1時間後の尿糖陽性をもって判定した。

職域における調査は定期健康診断において糖尿病が「要治療」「治療中」と判定された対象にアンケート調査を行った。

<倫理面への配慮>

すべての成績は個人名のない状態で解析を行った。データの入力にさいしてもコード化して行うなど個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

観察開始時40—64歳の地域住民を耐糖能異常(負荷後尿糖陽性)の有無別にその特徴を表1に示した。耐糖能異常群は男性が多く、血圧・血清トリグリセライドは有意に高かった。飲酒・喫煙者も多かったが、女性における喫煙・飲酒習慣は極めて低頻度であった。観察期間中の死亡は耐糖能異常群で42例(25.5%)と対照の12.4%に比して多かった。

人年法による検討では表2に示すように死亡率は70歳以降に急増し、50—79歳、60—79歳の性年齢訂正死亡率は耐糖能異常群で約2倍高かった。比例ハザードモデルによる解析を行うと、死亡のリスクとして年齢、性、耐糖能異常が選択された。解析の打ち切り(Censor)時点を75歳として解析しても結論は不変であ

った。また、血圧を観察開始時点の実測値、高血圧の基準として収縮期血圧を 130、140mmHg、拡張期を 85、90mmHg としても結論は不変であった。喫煙はリスクとして抽出されたが、このとき性は有意の因子とならないことから、性別の喫煙率の違いが結果に反映したものと考えられた。喫煙と飲酒の影響に関してはより大きな集団を用いた検討が必要と思われる。

地域に居住し健在である住民を対象としたアンケート調査により、脳卒中の既往は 90 例、虚血性心疾患は 99 例が報告された。対象を観察開始時 40-64 歳に限定した予備的解析では、脳卒中の危険因子として年齢、高血圧が選択された。

職域において糖尿病を「要治療」・「治療中」と判定された対象へのアンケート調査では定期的な通院を行っていないものが少なからず存在した。また、合併症の評価は十分ではなかった。通院しない理由の多くは「個人的理由」であり、今後の医療機関におけるガイドラインの活用と、患者教育の重要性が示された。

D. 考察

耐糖能異常の予後への影響を地域住民の経年的観察から検討した。耐糖能異常者では累積死亡率のみでなく、人年法を用いて解析しても約 2 倍死亡率が高かった。比例ハザードモデルを用いて死亡に対するリスクを耐糖能異常は独立した因子であった。

この地域住民の 18 年間の粗累積死亡が耐糖能異常(負荷後尿糖陽性)者では 22.3%であり、対照の 11.2%に比して約 2 倍大きいことを昨年報告した。今回の解析では、人年法を用いて 19 年間の成績の解析を行った。方法を変えて検討しても、耐糖能異常が予後不良であることが確認された。また、比例ハザードモデルを用いて検討すると、耐糖能異常は独立した危険因子として選択され、生命予後に重要であることが示された。

地域住民を対象としたアンケートでは脳卒中の既往は 90 例、虚血性心疾患は 99 例が見出された。予備的検討では、このリスクとして耐糖能異常は選択されなかった。今後、アンケートによる本人の「健康状態」、痴呆の有無、治療中の疾患などに関する検討を行い、耐糖能異常の QOL への影響についても解析する。

職域においては、糖尿病を要治療・治療中と判定された対象者にアンケート調査を行い、通院状況・合併症の評価などを行った。この分野の我が国の取り組みは極めて遅れている。米国を中心とする欧米の報告では、患者の治療(三次予防)水準は十分でないといわれている。健康保険制度の整った我が国においても同様であり、今後の重要な課題と考えられた。これらが糖尿病患者の脳卒中と関連するか否かについては今後の結果を待ちたい。

E. 結論

耐糖能異常の一般住民における予後への影響を地域の住民を対象に 19 年間の追跡調査・アンケート調査から検討した。観察開始時点で住民の約 80%を把握できている 40-64 歳を対象に解析を行うと、性・年齢訂正死亡率は耐糖能異常群が約 2 倍高かった。比例ハザードモデルによる解析では、死亡には年齢、性、耐糖能異常が有意の因子として選択された。職域では糖尿病患者の通院・治療状況を調査し、現状の三次予防の水準が必ずしも十分でないことを明らかにした。耐糖能異常(糖尿病)はわが国住民の生命予後へ大きな影響をもつ疾患として重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表: なし
2. 学会発表

- 1) 日高秀樹ほか 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 年間の観察—第 42 回日本糖尿病学会年次学術集会 1999 年 5 月
- 2) 日高秀樹ほか 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(予定)

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究協力者:

前川 聡、柏木厚典(滋賀医科大学第 3 内科)

表 1: 耐糖能異常者の特徴(観察開始時 40—64歳)

	尿糖 陽性	尿糖 陰性	p
対象	165	1267	
年齢	52.9 ± 6.5	52.9 ± 6.5	0.103
性別(M/F)	120/45	523/744	0.000
肥満度(BMI)	22.9 ± 3.3(164)	22.6 ± 2.9(1263)	0.203
収縮期血圧	143 ± 20(165)	137 ± 20(1262)	0.000
拡張期血圧	82 ± 13	79 ± 12	0.002
総コレステロール	183 ± 36(156)	180 ± 32(1243)	0.378
トリグリセライド	131 ± 75(156)	180 ± 32(1243)	0.000
HDL コレステロール	54 ± 14(98)	56 ± 13(742)	0.258
喫煙	49.6%	27.3%	0.000
飲酒	54.8%	37.7%	0.001
高血圧(130/85)*	132	834	0.000
高血圧(140/90)	105	642	0.002
高血圧(160/95)	62	374	0.034
死亡	42	157	0.000

* (): 高血圧の基準値、高血圧の既往のあるものを含む。p: t-test または カイ二乗法

表 2: 人年法による解析(対象は観察開始時 40—64歳)

	尿糖 陽性		尿糖 陰性	
	男性	女性	男性	女性
観察人年(死亡数)				
40-49 才	177(0)	69(1)	1014(1)	1515(1)
50-59 才	708(2)	243(0)	3241(13)	4573(12)
60-69 才	828(11)	312(6)	2390(40)	4921(26)
70-79 才	250(17)	134(4)	1134(31)	1966(25)
80- 才	6(1)	8(0)	35(5)	103(3)
年齢訂正死亡率(/1000 人年, 95% CI)				
50—79 歳	28.1(20.4-35.7)	16.4(6.9-25.9)	16.0(13.0-19.0)	6.9(5.4-8.4)
性訂正	22.2(16.4-28.0)		11.4(9.9-13.0)	
60—79 歳	81.4(67.7-95.2)	49.2(36.3-62.1)	44.1(40.1-48.0)	18.0(13.6-22.4)
性訂正	65.3(55.8-47.8)		31.0(28.2-33.9)	

表 3: 比例ハザードモデルによる解析(対象は観察開始時 40—64歳)

Variable	係数	S.E.	p-value	Exp(B)
年齢	.1010	.0118	.0000	1.1063
性	.6444	.1505	.0000	1.9048
BMI	-.0307	.0256	.2292	.9697
耐糖能異常	.5597	.1784	.0017	1.7502
高血圧 (160/95)	.1611	.1546	.2973	1.1748

注記

- 1) 打ち切り(Censor)時点を、75歳にしても結論は不変。
- 2) 血圧を測定値、130/85・140/90、としても結論は同じ。
- 3) 喫煙は、リスクとして選択される。しかし、この時“性”は有意を失う。

表 4: 死因調査およびアンケートによるイベント(全てを対象)

	尿糖 陽性	尿糖 陰性	計
死因			
悪性新生物	20	57	77
脳血管障害	2	23	25
虚血性心疾患	4	14	18
その他	18	78	96
不明	1	10	11
計	45	182	227
アンケート調査			
脳卒中(有/無/不明)	13/77/55	77/1197/262	90/1319/317
心筋梗塞(有/無/不明)	11/125/54	88/1193/255	99/1318/309

死因不明者の確認・アンケート調査の集計中である。