

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

鈴木一夫 秋田県立脳血管研究センター疫学研究部

**研究要旨：**糖尿病は男では 70 歳未満、女では 80 歳未満で脳梗塞の危険因子であり、若年者ほど危険が増加する。脳梗塞の中ではラクナ梗塞と粥状硬化による脳梗塞では糖尿病が発症に関わるが、心房細動を合併した脳塞栓症とは関連が乏しい。

**研究目的：**糖尿病が脳卒中のリスクであるか否かをケース・コントロールスタディで検討する。

**研究方法：**秋田県で 1994 年から 1998 年までの 5 年間に脳卒中を発症した 10449 人を対象とし、高血圧と糖尿病の診断は、診療録あるいは脳卒中発症登録の情報でその病名が記載されているものとした。一方、秋田県 5 町村で 1997 年に行われた循環器検診受診者のうち、脳卒中既往歴を有するものを除外した 4856 人を対照群とした。高血圧の診断は検診で最大血圧あるいは最小血圧のいずれかが 160/95mmHg 以上、あるいは高血圧治療中のものとし、糖尿病の診断は検診で血糖値 126 以上あるいは糖尿病治療中のものとした。ケースとコントロールの年齢を 49 歳以下から 80 歳以上まで 10 歳階級別に 5 群に分けて、各年齢で脳卒中病型・性別の高血圧および糖尿病の相対危険度 (Odds 比) を算出した。さらに脳梗塞をラクナ梗塞、心房細動を合併した脳梗塞 (多くは脳塞栓症)、その他の脳梗塞 (多くは粥状硬化による脳梗塞) に分類し、それぞれの相対危険度を求めた。

**研究結果：**高血圧の年齢別相対危険度は若年者ほど高く、病型別にはくも膜下出血、脳梗塞、脳出血の順で高くなる。糖尿病は男で 70 歳未満、女で 80 歳未満では脳梗塞危険因子であるが、他の病型では危険因子としての意味は乏しい (表 1)。脳梗塞の中でもラクナ梗塞とその他の脳梗塞は相対危険度が高く、心房細動を合併する脳梗塞では糖尿病との関連が乏しい (表 2)。

**考察：**糖尿病は高血圧とともに脳梗塞の独立した危険因子であることが明らかとなったが、脳梗塞の原因に添った分類で相対危険度を比較す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るようである。糖尿病による細動脈の変化と高脂血症が二つの異なったタイプの脳梗塞をもたらすものと思われる。

**結論：**1. 糖尿病は脳梗塞の危険因子であり、ラクナ梗塞と粥状硬化による梗塞でその傾向が強い。

2. 高年齢では、脳卒中発症危険因子となり得ない。

表 1 脳卒中病型別の糖尿病の相対危険度

	脳出血	脳梗塞	くも膜下出血
age	Odds 比 95%CI	Odds 比 95%CI	Odds 比 95%CI
<b>男</b>			
40	1.7(0.8 3.3)	3.1(1.6 5.7)	0.3(0.1 1.1)
50	1.3(0.8 2.0)	2.5(1.6 3.7)	0.7(0.3 1.5)
60	0.6(0.5 0.9)	1.5(1.2 2.0)	0.3(0.2 0.7)
70	0.4(0.2 0.6)	1.0(0.7 1.3)	0.2(0.0 0.7)
80	0.5(0.3 1.0)	0.6(0.4 1.0)	0.5(0.1 2.5)
<b>女</b>			
40	2.1(0.9 5.0)	2.5(1.2 5.6)	0.5(0.1 1.6)
50	0.7(0.3 1.5)	4.6(2.9 7.5)	0.8(0.3 1.8)
60	1.4(1.0 2.1)	3.3(2.5 4.3)	0.2(0.1 0.6)
70	0.9(0.6 1.3)	2.0(1.6 2.6)	0.6(0.4 1.0)
80	0.2(0.1 0.4)	0.6(0.4 0.9)	0.2(0.1 0.5)

表 2 脳梗塞原因別の糖尿病の相対危険度

	ラクナ梗塞	心房細動合併	その他の梗塞
age	Odds 比 95%CI	Odds 比 95%CI	Odds 比 95%CI
<b>男</b>			
40	2.9(1.5 5.9)	1.2(0.2 10.2)	2.8(1.1 7.0)
50	2.6(1.7 4.1)	0.9(0.3 2.8)	2.3(1.4 4.0)
60	1.7(1.3 2.3)	0.9(0.6 1.3)	1.8(1.3 2.4)
70	1.1(0.8 1.5)	0.8(0.5 1.2)	0.9(0.6 1.3)
80	0.8(0.4 1.3)	0.4(0.2 0.8)	0.7(0.4 1.2)
<b>女</b>			
40	2.5(1.0 6.5)	/	2.9(0.9 9.0)
50	4.6(2.7 8.0)	3.4(0.7 16.5)	5.0(2.3 10.7)
60	3.3(2.4 4.4)	2.4(1.3 4.5)	3.1(2.0 4.9)
70	2.0(1.5 2.7)	1.5(1.0 2.3)	2.2(1.5 3.1)
80	0.6(0.4 1.0)	0.3(0.2 0.6)	0.7(0.4 1.1)

## 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2. 症例対照研究による耐糖能異常と脳卒中との関連

分担研究者 田中 平三

研究協力者 小久保 喜弘

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、症例対照研究を実施した。本年度は、新潟県 S 市の脳外科病院でCT、MRI上脳卒中と診断された脳卒中患者 214 人(40 歳～79 歳)、同市の 1998 年度人間ドック受診者から無作為抽出した 419 人(40 歳～79 歳)を対照群として解析した。HbA1C6.0%以上の異常域群では、脳梗塞、なかでも、CT分類では皮質枝型脳梗塞が、病型別分類では、脳血栓、ラクナ梗塞が有意となった。また、男女別にみると、脳梗塞、皮質枝型脳梗塞では女性のみ異常域群で有意となった。また、病型別にみると、脳血栓では女性のみ有意となった。しかし、脳出血、くも膜下出血では有意にはならなかった。

#### 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. 研究方法

症例群は新潟県 S 市の脳外科病院でCT、MRI上脳卒中と診断された脳卒中患者 214 人(40 歳～79 歳)。対照群は、同市の 1998 年度人間ドック受診者から無作為抽出した 419 人(40 歳～79 歳)を用いた。症例、対照共に生活習慣アンケート、空腹時採血(症例は発症 1 日以内)を実施した。HbA1C の測定はラテックス凝集法(ユニメイト法)を用いた(日本ロシユ)。脳卒中と HbA1C と

の関連は、HbA1C を 5.6%未満(正常域群)、5.6 以上 6.0%未満(境界域群)、6.0%以上(異常域群)の 3 カテゴリーに分けて、コンディショナル ロジスティックモデルを用い、性、年齢、喫煙、飲酒、高血圧既往歴、糖尿病治療歴で調整し解析を行った。

#### C. 研究結果

症例数は、脳梗塞 131 人(脳血栓 56 人、ラクナ梗塞 58 人、脳塞栓 17 人)、脳出血 56 人、くも膜下出血 27 人であった。HbA1C(%)の性年齢調整最小二乗平均値±標準誤差は、対照群 5.23±0.05 に対し、脳梗塞 5.56±0.10、脳出血 5.11±0.11、くも膜下出血 4.87±0.16

表1. 全脳卒中とコントロールのリスクファクター

	全脳卒中 (n=214)	コントロール (n=419)
性(男/女)	138/76	239/180
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	23.3±0.2	22.8±0.2
総コレステロール (mg/dL)	182.7±2.4†	207.0±1.7
HDLコレステロール (mg/dL)	51.8±1.1†	59.9±0.8
総・HDLコレステロール比	3.88±0.08†	3.66±0.06
喫煙習慣 (%)‡	46.8§	27.8
飲酒週間 (%)	56.1	61.4
高血圧 (%)	59.3§	26.0
糖尿病 (%)	16.9§	4.8
虚血性心疾患 (%)	8.7§	1.9
心房細動 (%)	8.0§	1.6
抗高脂血症剤服用 (%)	5.1	6.8
糖尿病服用(%)	4.7	2.9

\* 性年齢調整平均±標準誤差

† P<0.05

‡ Mantel-Haenszel法で性年齢調整

表 2. 脳卒中分類別の性年齢調整平均±標準誤差とHbA1Cを3群に分けた頻度\*

	n	性年齢調整		HbA1C		
		平均 ±SE	<5.6	5.6-6.0	≥6.0	
対照群	419	5.23±0.05	350(84)	32(8)	37(9)	
全脳卒中	214	5.35±0.07	156(73)	23(11)	35(16)	
脳梗塞	131	5.56±0.10†	88(67)	12(9)	31(24)	
CT分類						
皮質枝型	77	5.76±0.12†	48(63)	6(8)	23(30)	
穿通枝型	25	5.20±0.18	18(72)	3(12)	4(16)	
病理分類						
脳血栓	56	5.61±0.13†	35(63)	5(9)	16(29)	
ラクナ梗塞	58	5.45±0.13	40(69)	6(10)	12(21)	
脳塞栓	17	5.43±0.22	13(77)	1(6)	3(18)	
脳出血	56	5.11±0.11	43(77)	9(16)	4(7)	
くも膜下出血	27	4.87±0.16†	25(93)	2(7)	0	

\*かっこ内はパーセントを示す。

† $P<0.05$

で、脳梗塞の HbA1C が有意に高値で、くも膜下出血の HbA1C が有意に低値であった( $P<0.05$ )。対照群では、HbA1C6.0%以上が8.8%で、全脳卒中患者では16.4%(脳梗塞 23.7%、脳出血 7.1%、くも膜下出血 0%)であった。男女別にみると男性の対照群では6.0%以上が9.6%、女性では7.8%であった。全脳卒中患者では男性で13.8%、女性で21.1%であった。HbA1Cの正常域群(HbA1C5.6%未満)を基準とした全脳卒中の性年齢調整のオッズ比(95%信頼区間)は境界域群、異常域群でそれぞれ、

1.24(0.63-2.44)、1.94(1.10-3.43)で、さらに喫煙、飲酒、高血圧既往歴、糖尿病治療歴を含めて調整したオッズ比は境界域群、異常域群でそれぞれ、1.08(0.51-2.29)、1.44(0.73-2.83)であった。脳梗塞では境界域群、異常域群それぞれ、性年齢調整のオッズ比は0.81(0.34-1.94)、3.69(1.91-7.11)であった( $P_{trend}=0.042$ )。また、全てで調整したオッズ比は境界域群、異常域群それぞれ、0.66(0.25-1.79)、2.76(1.22-6.22)であった。しかし、脳出血とくも膜下出血では明らかな関連が認められなかった。脳梗塞を男女別にみると、全てで調整したオッズ比は、異常域群では男性で1.97(0.57-3.51)、女性で4.34(1.29-14.61)となり、女性で有意な関係が認められた。

CTによる脳梗塞の部位別分類では、大脳皮質型脳梗塞では境界域群、異常域群それぞれ性年齢調整のオッズ比が0.70(0.23-2.13)、5.98(2.80-12.79)で、異常域群で有意になったが( $P_{trend}<0.001$ )、穿通枝型脳梗塞では有意な関連が認められなかった( $P_{trend}=0.318$ )。さらに喫煙、飲酒、高血圧既往歴、糖尿病治療歴を含めて調整したオッズ比は境界域群、異常域群でそれぞれ、0.64(0.19-2.12)、4.96(2.00-12.28)で異常域群で有意になったが( $P_{trend}=0.002$ )、穿通枝型脳梗塞では有意な関係がみられなかった。大脳皮質型脳梗塞を男女別でみると、境界域群、異常域群それぞれの全調整オッズ比がそれぞれ、男性では0.92(0.22-3.91)、2.60(0.69-9.79)、

表 3. 年齢調整平均±標準誤差と3群に分けたHbA1Cの頻度\*

	n	年齢調整		HbA1C						
		平均 ± SE		男性			女性			
		男/女	男性	女性	<5.6	5.6-6.0	≥6.0	<5.6	5.6-6.0	≥6.0
対照群	239/180	5.18±0.06	5.30±0.08	203(85)	13(5)	23(10)	147(82)	19(11)	14(8)	
全脳卒中	138/76	5.33±0.09	5.37±0.12	103(75)	16(12)	19(14)	53(70)	7(9)	16(21)	
脳梗塞	86/45	5.48±0.12†	5.72±0.17†	62(72)	9(11)	15(17)	26(58)	3(7)	16(36)	
CT分類										
皮質枝型	53/24	5.53±0.14†	6.24±0.22†	38(72)	5(9)	10(19)	10(42)	1(4)	13(54)	
穿通枝型	16/9	5.00±0.22	5.58±0.30	15(94)	1(6)	0	3(33)	2(22)	4(44)	
病型分類										
脳血栓	36/20	5.47±0.12†	5.77±0.17†	25(69)	3(8)	8(22)	10(50)	2(10)	8(40)	
ラクナ梗塞	37/22	5.28±0.16	5.74±0.23	28(76)	5(14)	4(11)	12(59)	1(5)	8(36)	
脳塞栓	13/4	5.66±0.26	4.76±0.42	9(69)	1(8)	3(23)	4(100)	0	0	
脳出血	40/16	5.19±0.13	4.87±0.21	30(75)	6(15)	4(10)	13(81)	3(19)	0	
くも膜下出血	12/15	4.91±0.24	4.80±0.21†	11(92)	1(8)	0	14(93)	1(7)	0	

\*かっこ内はパーセントを示す。

† $P<0.05$

表 4. 3群に分類したHbA1Cによる脳卒中分類別のオッズ比 (95%信頼区間)\*

	性年齢調整				全調整			
	<5.6	5.6-6.0	≥6.0	P trend	<5.6	5.6-6.0	≥6.0	P trend
全脳卒中	1	1.24(0.63-2.44)	1.94(1.10-3.43)†	0.022	1	1.08(0.51-2.29)	1.44(0.73-2.83)	0.309
脳梗塞	1	0.81(0.34-1.95)	3.69(1.91-7.11)§	<0.001	1	0.66(0.25-1.79)	2.76(1.22-6.22)†	0.041
CT分類								
皮質枝型	1	0.70(0.23-2.13)	5.98(2.80-12.79)§	<0.001	1	0.64(0.19-2.12)	4.96(2.00-12.28)§	0.002
穿通枝型	1	0.92(0.22-3.84)	2.30(0.59-9.03)	0.318	1	1.09(0.21-5.77)	3.99(0.69-23.15)	0.172
病型分類								
脳血栓	1	0.78(0.25-2.45)	4.51(2.04-9.97)§	<0.001	1	0.72(0.20-2.59)	3.05(1.14-8.18)†	0.058
ラクナ梗塞	1	0.79(0.25-2.53)	3.53(1.41-8.80)‡	0.019	1	0.62(0.17-2.34)	3.88(1.32-11.39)†	0.040
脳塞栓	1	0.40(0.05-3.40)	2.24(0.50-10.03)	0.547	1	0.47(0.04-5.02)	0.63(0.04-9.32)	0.569
脳出血	1	1.80(0.72-4.50)	0.85(0.28-2.62)	0.798	1	2.83(1.00-8.00)†	0.67(0.18-2.44)	0.858
くも膜下出血	1	0.66(0.14-3.14)	-	0.118	1	0.51(0.08-3.28)	-	0.033

- 症例なし.

\* 性年齢・BMI・喫煙・飲酒・高血圧・虚血性心疾患・高脂血症治療・糖尿病治療で調整しコンディショナルロジスティックモデルにより、HbA1C 5.6未満を基準とし、オッズ比と95%信頼区間を示した。

† P<0.05, ‡ P<0.01, § P<0.005

表 5. 3群に分類したHbA1Cによる男女別脳卒中分類別のオッズ比 (95%信頼区間)\*

	男 性				女 性			
	<5.6	5.6-6.0	≥6.0	P trend	<5.6	5.6-6.0	≥6.0	P trend
全脳卒中	1	2.09(0.74-5.88)	1.41(0.57-3.51)	0.275	1	0.54(0.15-1.95)	1.60(0.55-4.68)	0.557
脳梗塞	1	0.89(0.24-3.27)	1.97(0.59-6.52)	0.341	1	0.43(0.07-2.53)	4.34(1.29-14.61)†	0.042
CT分類								
皮質枝型	1	0.92(0.22-3.91)	2.60(0.69-9.79)	0.215	1	0.20(0.01-4.74)	16.29(3.38-78.61)‡	0.001
穿通枝型	1	0.21(0.02-2.96)	-	0.188	1	1.82(0.05-71.16)	9.12(0.42-196.52)	0.154
病型分類								
脳血栓	1	0.97(0.17-5.50)	2.48(0.59-10.46)	0.261	1	0.82(0.09-7.42)	6.38(1.38-29.46)†	0.030
ラクナ梗塞	1	0.45(0.08-2.49)	2.57(0.43-15.38)	0.614	1	0.34(0.03-4.25)	3.96(0.84-18.60)	0.141
脳塞栓	1	0.88(0.07-12.07)	0.57(0.03-9.63)	0.709	1	-	-	-
脳出血	1	5.24(1.29-21.33)†	1.33(0.32-5.52)	0.286	1	1.41(0.19-10.30)	-	0.190
くも膜下出血	1	2.68(0.23-31.98)	-	0.629	1	-	-	-

表4を参照

女性では0.20(0.01-4.74), 16.29(3.38-78.61)となり女性で有意であった。

一方、病理学的分類では、脳血栓では境界域群、異常域群それぞれ性年齢調整のオッズ比が0.78(0.25-2.45), 4.51(2.04-9.97)で、異常域群で有意となった。全調整のオッズ比ではそれぞれ、0.72(0.20-2.59), 3.05(1.14-8.18)となり異常域群で有意となるもトレンドP値は有意ではなかった。脳塞栓では有意な関連が認め

られなかった。また、ラクナ梗塞では境界域群、異常域群それぞれ全調整オッズ比は0.62(0.17-2.34), 3.88(1.32-11.39)で、異常域群で有意となった( $P_{trend}=0.040$ )。

次に、男女別に病型別脳梗塞をみる。まず、脳血栓では、男性で有意の差がみられなかったのに対して、女性では、境界域群、異常域群それぞれ全調整のオッズ比が、0.82(0.09-7.42), 6.38(1.38-29.46)となり、異常域

群で有意となった( $P_{trend}=0.030$ )。しかし、ラクナ梗塞や脳塞栓では男女共に有意の差が認められなかった。

#### D. 結論

HbA1C による脳卒中分類別のリスクファクターを検討した。HbA1C6.0%以上の異常域群では、脳梗塞、なかでも、CT分類では皮質枝型脳梗塞が、病型別分類では、脳血栓、ラクナ梗塞が有意となった。また、男女別にみると、脳梗塞、皮質枝型脳梗塞では女性のみ異常域群で有意となった。また、病型別にみると、脳血栓では女性のみ有意となった。しかし、脳出血、くも膜下出血では有意にはならなかった。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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. *Journal of Epidemiology*. 1999;9 (4):245-253.
2. Kodama K, Toshima H, Yazaki Y, Toyoshima H, Nakagawa H, Okada R, Kitabatake A, Serizawa T, Tanaka H, Hosoda S, Yano K, Yokoyama M, Fujita Y, Kasagi F, Tetsuyama T, Tanaka H, Kawamura T, Ohno Y, Hashimoto T. Life-style related factors and idiopathic dilated cardiomyopathy--a case-control study using pooled controls. *Journal of Epidemiology*. 1999;9(5):286-96.
3. Chowdhury AH, Zaman MM, Haque KMSS, Rouf MA, Shah ATMN, Nakayama T, Yokoyama T, Yoshiike N, Tanaka H. Association of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Polymorphism with Hypertension in a Bangladeshi population. *Bangladesh Med Res Coun Bull*. 1998;24(3):55-59. (published in July 1999)

##### 2. 学会発表

###### 1) 国際学会

1. 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
2. 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.

3. Chowdhury AH, Kokubo Y, Yokoyama T, Yoshiike N, Nakayama T, Sasaki N, Date C, Tanaka H. Biochemical Risk Factors of Stroke Subtype in a Bangladeshi Population. The 15th International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association, September 3, 1999, Florence, Italy.

###### 2) シンポジウム

1. 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6日, 東京
2. 吉池信男, 田中平三: 地域を基盤にした評価. 第 25 回日本医学会総会 シンポジウム「わが国における疫学的介入研究」. 1999年4月6日, 東京
3. 田中平三: 高齢者における生活の質の意義. 第 113 回日本医学会シンポジウム「中高齢者の生活の質改善のための医療」. 1999年6月17日, 東京

###### 3) 招待講演

1. 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28日, 東京

###### 4) 一般講演

1. 小久保喜弘, アニスル・ハク・チョウドウリ, 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28日, 大阪.
2. 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 :Hokuetsu Stroke Study. 第 10 回日本疫学会学術総会. 2000年1月27日, 米子.
3. Chowdhury AH, Kokubo Y, Yokoyama T, Yoshiike N, Zaman MM, Date C, and Tanaka H. Serum proteins and stroke subtypes in a Bangladeshi population. 第 10 回日本疫学会学術総会. 2000年1月27日, 米子.
4. 横山徹爾, 久代和加子, 小久保喜弘, Chowdhury AH, Htay Lwin, 陳建国, 齋藤京子, 田中平三, 吉池信男, 松村康弘, 伊達ちぐさ. 高齢者の ADL と長期間の死因別死亡率. 第 10 回日本疫学会学術総会. 2000年1月27日, 米子.
5. 吉池信男, 伊達ちぐさ, 横山徹爾, 小久保喜弘, 高嶋隆行, 齋藤京子, 松村康弘, 田中平三. 食事摂取と虚血性心疾患との関連についてのコホート研究. 第 10 回日本疫学会学術総会. 2000年1月27日, 米子.
6. 小久保喜弘, Chowdhury AH, 横山徹爾, 吉池信男, 伊達ちぐさ, 田中平三. 脳卒中病型別にみたリポ蛋白(a)と脳卒中との関連. 第 34 回日本成人病学会. 2000年1月14日, 東京.
7. 吉池信男, 岩岡浩子, 松村康弘, 清野富久江, (河野美穂), 井上浩一, 大谷八峯, 田中平三: 日本人成人における過体重, 肥満者有病率の 20 年間の年次推移. 第 53 回日本栄養・食糧学会大会, 1999年5月29日, 東京
8. 田中平三: シンポジウム「第 6 次改定 日本人の栄養所要量—食事摂取基準—について考える」(栄養

所要量をどう利用するか)。第 39 回日本栄養・食糧学会中部支部大会, 1999 年 11 月 20 日、名古屋

9. 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, 吉池信男, 松村康弘, 岩谷昌子, 杉山みち子, 柳元和, 伊達ちぐさ。日常生活の身体活動と脳卒中・虚血性心疾患発生リスクー 20 年追跡コホート研究一。第 9 回日本疫学会学術総会。1999 年 1 月 23 日, 名古屋。
10. 高嶋隆行, 横山徹爾, 中山健夫, 田中平三, 二神創, 大野京子, 所敏, 望月學, 豊田秀樹: 強度近視患者の Quality of Life (QOL) とその規定要因。第 9 回日本疫学会学術総会, 1999 年 1 月 21 日, 名古屋。
11. 佐々木夏枝, 横山徹爾, 田中平三。大都市における在宅高齢者の ADL の実態と ADL 阻害例の経年的変化。第 58 回日本公衆衛生学会総会。1999 年 10 月 21 日, 大分。

### 3. 著書・総説

1. 田中平三, 馬場裕子, 佐々木夏枝, 齋藤(岩浪)京子: 栄養と健康(1) - 栄養疫学。の立場から - 日本栄養・食糧学会監修, 飯尾雅嘉, 小林修平編 栄養と運動と休養, その科学と最近の進歩 pp. 19-41, 光生館, 東京, 1999
2. 田中平三, 山口百子監修。伊達ちぐさ, 福井 充, 玉川ゆかり, 吉池信男: 半食物摂取頻度調査キット(実寸法師。食品モデル写真集, 質問票, 解説書, 処理プログラムマニュアル, CD-ROM), 第一出版, 東京, 1999
3. 田中平三監修: 生活習慣病を予防する本。美寿美出版部, 東京, 1999
4. 国立健康・栄養研究所国民栄養振興会編(分担執筆: 田中平三): 健康・栄養一知っておきたい基礎知識一, 第一出版, 東京, 1999
5. 田中平三: 栄養疫学。特集「栄養調査の方法について」。栄養日本 42(4)187-188, 1999。
6. 田中平三, 他: 老年者の ADL・QOL の実態調査の概要報告。日本循環器管理協議会雑誌 34(1):64-71, 1999
7. 田中平三, 吉池信男, 松村康弘, 横山徹爾, 小久保喜弘, 伊達ちぐさ: 特集 第6次改定日本人の栄養所要量(1)食事摂取基準(Dietary Reference Intake)。臨床栄養 95(3), 262-266, 1999
8. 田中平三: 生活習慣病の考え方と予防について。全薬ジャーナル No.182:18-22, 1999
9. 田中平三, 小林修平, 池田義雄, 吉川武彦: 座談会 生活習慣病の治療・予防戦略, 臨床と一次予防の接点を求めて。MediApex 第 191 号, 薬業時報社, 1999。
10. 田中平三: 「栄養所要量」が、改定。欠乏症予防から過剰摂取防止へ大きくシフト。月刊みすみ, 1999 年9月号, 第 396 号。
11. 田中平三, 高嶋隆行: 中高年の生活の質改善のための医療 高齢者における生活の質の意義。第 113 回日本医学会シンポジウム記録集, pp. 4-10, 日本医学会,

東京, 1999

12. 田中平三: 第6次改定・日本人の栄養所要量(その2)設定の科学的根拠~ミネラル・ビタミンについて。全薬ジャーナル 187:18-22, 1999
13. 田中平三, 伊達ちぐさ: Health Update ナトリウムの生理作用。雪印乳業株式会社健康生活研究所 14(6):1-8, 1999
14. 田中平三: 食事摂取基準。食品工業 42(24):51-56, 1999
15. 田中平三: 日本人の健康観・健康志向と健康・福祉サービス産業の現状。日本医師会雑誌 122(13): 2009-2016, 1999

### F. 知的所有権の取得状況

特になし

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

分担研究者 終山幸志郎 琉球大学医学部第3内科教授

研究要旨

糖尿病患者における脳卒中発症の相対危険度を前向きコホート集団にて調査研究を実施している。本年度は調査開始時点での集団の特徴および糖尿病患者と非糖尿病患者の比較検討を行った。対象は1997年度の沖縄県総合保健協会の人間ドック受診者。糖尿病の診断は空腹時血糖 $\geq 126$  mg/dl、ヘモグロビンA1c $\geq 7.0\%$ 、またはインシュリン、糖尿病薬使用中の患者とした。糖尿病の有病率は男8%、女3.8%。どの年齢層でも男に多く、50歳以上では10%以上であった。糖尿病の規定因子は男性、年齢のほか肥満、高脂血症、高血圧、喫煙が検出された。糖尿病患者は非糖尿病患者に比し脳卒中の発症危険因子を多く有していることが分かる。糖尿病自体が独立した危険因子であるか否かはこれらの交絡因子を考慮して検討する必要がある。

A. 研究目的

1. 集団検診受診者における糖尿病有病率とその予後を調査する。
2. 糖尿病自体が独立した脳卒中発症の危険因子であるか検討する。

B. 研究方法

調査対象：平成9年度の沖縄県総合保健協会（池宮喜春理事長）の人間ドック受診者を対象とした。被検者はすべて本人の意志により同センターに赴いている。諸検査は午前中に朝食抜きで実施され、検査結果は当日中に医師より説明されることになっている。性、生年月日、受診日、身長、体重、血圧、検尿、血液生化学検査結果等の集計、解析にわれわれは協力した。また、検診と同時に施行された健康調査表の質問項目のうち生活習慣（飲酒、喫煙、運動習慣）に

関するデータを下記の基準で分類した。飲酒歴；のまない、やめた、日本酒換算で一日に1.5合以内、3.0合以内、3.0合以上。喫煙歴；すわない、やめた、一日に1-10本、11-20本、21本以上。運動習慣；頻度（一週あたり）によって、しない、1-2回、3-4回、5回以上。体格はbody mass index, BMIを指標として、体重(Kg)÷身長(m<sup>2</sup>)によった。

糖尿病の診断は空腹時血糖 $\geq 126$ mg/dl、ヘモグロビンA1c $\geq 7.0\%$ 、またはすでに糖尿病の治療を受けている者とした。上記以外の人間ドック受診者は非糖尿病患者とし、対照群とした。高血圧は収縮期血圧 $140 \geq$  mmHg、拡張期血圧 $\geq 90$  mmHg、または降圧薬服用中の者とし、その他は正常血圧者とした。

調査方法：糖尿病の発症危険因子をしる目

的で糖尿病の有無を規定する因子をロジスティック解析を行った。性、年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール従属変数とした。解析にはSASを用いた。p値が0.05以下を有意とした。予後追跡はすべて沖縄県総合保健協会を通して行うこととし、不明者については、可能な限り郵便等により生死の確認につとめ、消息をたずねることにしている。生存者については、再度人間ドック受診を勧める。脳卒中の診断基準は1988年から1990年度にかけて実施した沖縄循環器疾患発症率調査に準じて行う。沖縄県内の発症であれば、すべてが県内の医療機関に搬送されと考えられる。脳卒中発症者については収容施設を特定し病歴の閲覧等により診断および病態を把握する。必要なら死亡小票の閲覧を総務庁に申請し、悉皆性を高める予定である。

#### (倫理面への配慮)

個人情報(氏名、性、生年月日、その他の臨床検査成績等)は一切公表しない。対象者への接触はすべて沖縄県総合保健協会を通じて行われ、調査への協力が要請される。また、資料の解析は匿名化して行われる。個人識別情報および個人識別情報管理は沖縄県総合保健協会にて行われる。人間ドック受診者は健康への関心が深く自らの意志で検診を受けている人に限られている。

#### C. 研究結果

総受診者 9,914 名中、空腹時血糖値およびヘモグロビンA1cのデータを有する 9,506 名(男 5,893、女 3,613)を対象とした。糖尿病は男 495 名(8.4%)、女 151 名(4.

2%)。どの年齢層でも男性が多く、50歳以上では10%以上の高頻度であった。

平均年齢は糖尿病群(非糖尿病群)が男性で51.7才(47.6才)、女性で56.7才(50.2才)と糖尿病群が有意に高齢であった。平均BMIは男性25.7 kg/m<sup>2</sup>(24.4 kg/m<sup>2</sup>)、女性25.6 kg/m<sup>2</sup>(23.2 kg/m<sup>2</sup>)と有意の糖尿病群が大であった。収縮期血圧は男性131.4 mmHg(123.4 mmHg)、女性131.7 mmHg(119.1 mmHg)、拡張期血圧は男性80.2 mmHg(77.0 mmHg)、女性76.5 mmHg(72.1 mmHg)といずれも糖尿病群のほうが高値であった。総コレステロールは男性216.8 mg/dl(205.4 mg/dl)、女性226.1 mg/dl(209.2 mg/dl)と糖尿病群が高値であった。飲酒、喫煙、運動の習慣に関しては糖尿病群と非糖尿病群の間に有意の差はみとめられなかった。

糖尿病の有無を規定する有意な因子は男性では年齢、BMI、総コレステロール、高血圧、喫煙、運動で、女性では年齢、BMI、総コレステロール、高血圧、喫煙であった。女性では飲酒のオッズ比(95%信頼限界)は0.43(0.24-0.74)であった。

#### D. 考察

臨床的には糖尿病患者には脳卒中の合併がよくみられる。しかし高齢であること、肥満、高血圧、高脂血等の脳卒中発症危険因子と考えられる病態を併発していることが多い。沖縄県の一般住民の脳卒中の年齢調整発症率は10万人対で105、55才以上で362である。50歳以上の成人が多い本コホートでは年間30-40人の脳卒中患者の発生が予想される。

これまでの我々の成績によると高脂血症と脳卒中全体の発症率には有意の関連が認



められなかったが、病型別には男性においては血清総コレステロールが低下するほど脳出血の頻度が高くなった。血圧と脳卒中の関連は収縮期血圧、拡張期血圧ともに血圧が高くなるほど発症率は有意に高くなった。

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すすめていく計画である。

#### E. 結論

比較的健康者の集団と考えられる人間ドック受診者において男性で8%、女性で3.8%の高率で確実な糖尿病患者が認められた。肥満、高血圧、高脂血症および喫煙が有意な危険因子であった。一次予防としてこれらの生活習慣関連の改善が必要である。

糖尿病が単独で脳卒中の危険因子であるか否かは、上記の交絡因子の関与を考慮した相対危険度の検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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* 63:53-58, 1999
- 2) Iseki K, Kimura Y, Wakugami 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, 2000)

##### 1. 学会発表

- 1) 第63回日本循環器学会学術総会。心筋梗塞の発症率および危険因子に及ぼす性、年齢の影響：一地域大集団における検討。湧上聖、井関邦敏、柗山幸志郎。 *Jpn Circ J* 63:Suppl 1:238, 1999
- 2) 第96回日本内科学会講演会。人間ドック受診者の糖尿病と血圧の年齢階級別関連。大城さおり、戸澤雅彦、井関邦敏、池宮喜春、柗山幸志郎。 *日内会誌* (臨時増刊号) 88:182, 1999
- 3) 第25回日本医学会総会。腎不全と高血圧。学術講演要旨 p 235, 1999
- 4) 第34回日本循環器管理協議会。シンポジウム。長寿の要因：末期腎不全発症の危険因子。1999
- 5) 第34回日本循環器管理協議会総会。沖縄県住民の食塩、カリウム摂取量と血圧値。川崎晃一、伊藤和枝、井関邦敏、井関ちほ、大城さおり、瀬底正吾、池宮喜春。1999
- 6) 第34回日本循環器管理協議会総会。生活習慣からみた糖尿病、高血圧の有病率。大城さおり、井関邦敏、瀬底正吾、池宮喜春、柗山幸志郎。1999
- 7) 第22回日本高血圧学会総会。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。戸澤雅彦、瀬底正吾、大城さおり、井関邦敏、池宮喜春、柗山幸志郎。抄録集 p 60, 1999
- 8) 第97回日本内科学会講演会。人間ドック受診者における心電図異常と冠危険因子との関連。當真隆、大城さおり、井関邦敏、砂川長彦、柗山幸志郎、池

宮喜春。抄録集 p 4、2000

- 9) The 2<sup>nd</sup> 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

G. 知的所有権の獲得状況  
特になし

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、 齊藤 保 同医員

**研究要旨** 目的：糖尿病は脳梗塞の危険因子であるが、無症候性脳梗塞との関連は一定の見解が得られていない。住民を対象とした検診の成績から無症候性脳梗塞と耐糖能異常の関連について検討した。対象及び方法：対象は、山形県舟形町における 1995～1997 年の糖尿病検診で糖負荷試験にて耐糖能を確認した被検者および既知糖尿病患者の中で脳卒中の既往のない 188 名；正常耐糖能 46 例、耐糖能障害 64 例、糖尿病 43 例、既知糖尿病 27 例とした。1998～1999 年に脳 MRI(T1、T2、FLAIR 法)を施行し、神経放射線専門医が作成した脳虚血スコアにより脳虚血性病変を定量化した。結果：全体の約 80%に脳虚血性病変を認めた。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 であり、耐糖能別に有意差は認められなかった。耐糖能異常、年齢、性別、高血圧、高脂血症などを説明因子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は有意な危険因子であったが、耐糖能異常については有意な関連を認めなかった。結論：今回の研究では、無症候性脳梗塞の危険因子として高血圧が確認されたが、無症候性脳梗塞と耐糖能異常の間には明らかな関連は得られなかった。

A. 研究目的

動脈硬化性疾患の危険因子として、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙などがあり、脳卒中においても高血圧と糖尿病は有力な危険因子であると報告されている<sup>1)2)</sup>。一方、脳卒中の既往がなく CT や MRI で偶然発見された無症候性脳梗塞の危険因子についてはいくつかの報告がされているが、耐糖能異常との関連については一定の見解が得られていない。小林らが脳ドック 933 例について検討した報告では、無症候性脳梗塞のみられた群では有意に高血圧、糖尿病の合併が多かったとされている<sup>3)</sup>。それに対し、久山町の 966 剖検例を検討した報告<sup>4)</sup> や外来患者 270 例を検討した報告<sup>5)</sup> では、高血圧は有力な危険因子であるが耐糖能異常とは関連を認めなかった。

また、糖尿病だけでなく耐糖能障害においても脳卒中を含めた動脈硬化性疾患が増加することが知られているが<sup>2)3)</sup>、耐糖能障害と無症候性脳梗塞の関連を検討した報告はほとんどない。今回、舟

形町における住民検診で糖負荷試験(OGTT)にて耐糖能を確認した被検者に対し脳 MRI 検査を施行し、無症候性脳梗塞と耐糖能異常の関連について検討した。

B. 研究方法

山形県北部の農村地帯である舟形町において、1995～1997 年に 35 才以上の全住民を対象に 75gOGTT を含む糖尿病検診を行い、全体の 49.8%に該当する 2150 名が受診した。検診は、75gOGTT に加え、病歴聴取、身長、体重、HbA1c、脂質などを測定した。75gOGTT の判定は 1985 年 WHO の基準に従った。

今回の研究では、検診受診者および同地区の既知糖尿病患者のうち脳卒中の既往のない被検者の中で、検査の同意を得られた 188 例を対象とした。耐糖能別に年齢と性別をマッチさせ、正常耐糖能(NGT) 46 例、耐糖能障害(IGT) 64 例、糖尿病(DM) 43 例、既知糖尿病(Known DM) 27 例に分け、1998

～1999年に脳MRIを含めた検査を施行した。無症候性の確認のために、病歴聴取、内科的診察、神経内科専門医による神経学的診察を施行した。血液検査にてHbA1c、脂質などを測定した。脳MRIは、0.5T超伝導スキャナを使用し、T1強調画像、T2強調画像、FLAIR法にて撮影した。脳MRI上の虚血性病変は、山形大学医学部放射線科の協力で部位別に大きさと数を指標に表1のように定量化(脳虚血スコア)し、複数の神経放射線科専門医が被検者情報なしに読影した。

無症候性脳梗塞の定義は、脳卒中の既往がなく神経脱落症状を欠き画像上確認された脳実質病変とした。188例中、MRI施行不可3例、明らかな脳梗塞を認めた1例、PVHを認めた4例を除外し、180例を検討した。

### C. 研究結果

表2に耐糖能別の各群の特徴を示した。年齢、血圧は各群間で有意差を認めなかったが、BMI、中性脂肪はNGTに対しDMで有意に高値であった。空腹時血糖とHbA1cはIGT、DM、known DMになるにつれ有意に上昇していた。高血圧の合併

は、known DMで有意に高値であった。

表3に耐糖能別の脳虚血性病変の頻度および部位別の脳虚血スコアを示した。各群ともにほぼ8割に脳虚血性病変を認めた。皮質下、深部白質、被殻、視床、橋、小脳と部位別の脳虚血スコアは有意差を認めなかった。脳虚血スコアの合計は、18点満点で、NGT 1.8、IGT 2.1、DM 2.0、known DM 2.0であり、耐糖能異常との間には有意な関連は認めなかった。

表4に、脳虚血スコアに対し、年齢、性別、高血圧、HbA1c、T.cho、BMIを説明変数として重回帰分析を施行した結果を示した。年齢と高血圧は、きわめて強い独立した危険因子であったが、耐糖能異常などの他の因子は有意な関連を認めなかった。

表5に、脳虚血性病変を認めた群に対し、年齢、性別、高血圧、耐糖能異常、高脂血症、喫煙などの危険因子について多重ロジスティック回帰分析を施行した結果を示した。年齢は1才増加あたりオッズ比1.09倍、高血圧はオッズ比2.98倍で、有意な独立した危険因子であった。耐糖能異常や他の危険因子では有意な関連が得られなかった。

表1. 脳MRIによる虚血性病変の定量化(脳虚血スコア)

	白質 異常なし	白質以外 異常なし
0 異常なし		
1 軽度	5mm未満のもの、5mm以上10mm未満のものが5個以下	5mm未満のもの
2 中等度	10mm以上のもの、5mm以上10mm未満のものが6個以上	5mm以上10mm未満
3 重度	びまん性変化	10mm以上のもの

表2. 耐糖能別の各群の特徴

	NGT n=46	IGT n=64	DM n=43	known DM n=27
年齢 (才)	60±8	61±8	62±9	61±7
男/女	20 / 26	29 / 35	20 / 23	12 / 15
収縮期血圧(mmHg)	140±20	141±19	140±22	148±21
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.5±3.5	25.2±3.1	26.2±3.7*	—
T.cho (mg/dl)	209±33	216±35	214±33	210±33
TG (mg/dl)	106±66	128±68	180±180*	—
FPG (mg/dl)	94±11	102±12*	126±25*	—
HbA1c (%)	5.4±0.4	5.8±0.4*	6.7±1.0*	7.7±1.3*
罹病期間 (年)	—	—	4.0±2.9	11.1±6.4
高血圧	35 %	48 %	46 %	67 %*
高脂血症	41 %	45 %	54 %	44 %
喫煙	11 %	13 %	21 %	11 %

mean±SD  
\*p<0.05 vs NGT

表3. 脳虚血の頻度および脳虚血スコア

	NGT n=46	IGT n=64	DM n=43	known DM n=27
脳虚血を認めた例	37 (80%)	48 (75%)	33 (77%)	20 (74%)
脳虚血スコア				
皮質下	0.6±0.5	0.7±0.7	0.5±0.6	0.7±0.8
深部白質	0.6±0.6	0.7±0.6	0.5±0.6	0.6±0.7
被殻	0.5±0.7	0.5±0.7	0.6±0.9	0.4±0.8
視床	0.1±0.3	0.1±0.4	0.1±0.4	0.2±0.6
橋	0.1±0.3	0.1±0.4	0.1±0.4	0.2±0.6
小脳	0±0.0	0.1±0.5	0.02±0.2	0±0.0
脳虚血スコアの合計	1.8±1.5	2.1±2.0	2.0±2.0	2.0±1.9

表4. 脳虚血スコアの危険因子  
(脳虚血スコアに対する重回帰分析)

	偏回帰係数	p
年齢 (才)	0.090	0.0001
性別	-0.026	0.925
高血圧	0.814	0.004
HbA1c (%)	-0.074	0.669
T.cho (mg/dl)	0.002	0.953
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.024	0.565

表5. 脳虚血性病変の危険因子  
(脳虚血性病変ありに対する多重ロジスティック回帰分析)

	オッズ比	(95%信頼区間)	P
年齢 (Δ1才)	1.09	(1.04~1.14)	0.0007
性別 (女/男)	1.20	(0.53~2.73)	0.67
高血圧 (あり/なし)	2.98	(1.28~6.96)	0.01
IGT	0.57	(0.21~1.55)	0.27
DM	0.62	(0.20~1.91)	0.40
known DM	0.43	(0.12~1.53)	0.19
高脂血症(あり/なし)	1.99	(0.89~4.47)	0.10
喫煙 (あり/なし)	0.76	(0.24~2.42)	0.65

#### D. 考察

これまで、無症候性脳梗塞の危険因子についてはいくつかの報告がされているが、耐糖能異常との関連については一定の見解が得られていない。小林らが脳ドック933例について検討した報告では、無症候性脳梗塞のみられた99例では有意に高血圧、糖尿病の合併が多かったとされている<sup>4)</sup>。それに対し、久山町の住民966剖検例を検討した報告では、拡張期血圧と心房細動は有力な危険因子であるが耐糖能異常とは関連を認めていない<sup>5)</sup>。新谷らが外来患者270例を検討した報告でも、無症候性ラクナ梗塞群では有意に収縮期血圧が高く高血圧の罹病期間が長かったが、HbA1cなどの他の因子とは有意な関連を認めていない<sup>6)</sup>。

本研究は他の報告と比較し、住民検診で75gOGTTを施行し耐糖能異常を確認した被検者を対象に無症候性脳梗塞と耐糖能異常の関係を断面調査しており、より偏りが少なく、IGTを含めた耐糖能異常の評価が正確であると考えられる。また、より診断能の高いMRIの使用や神経内科専門医の診察を行い、無症候性脳梗塞の診断

精度も高いと考えられる。その結果、今回の研究では無症候性脳梗塞と耐糖能異常との間に明らかな関連を認めなかった。

本研究で無症候性脳梗塞と耐糖能異常との間に関連を認めなかった理由として、第一に住民健診をもとにしたためDM群のHbA1cが平均6.7%と良好で罹病期間が平均4年と短かったことが考えられる。HbA1c7.7%、罹病期間11年であったknown DMにおいても有意差は認めていないが、耐糖能異常が血管病変を確立するまでに長期曝露が必要であるとすれば、今後、血糖コントロール不良例や罹病期間の長い例を追加して検討したり、今回の対象を追跡調査することが必要であろう。第二に、耐糖能異常は高血圧と比較し無症候性脳梗塞に及ぼすインパクトが少ない可能性がある。実際、無症候性脳梗塞の危険因子を検討した他の報告では、高血圧はほとんどで有意の危険因子であるが耐糖能異常に関しては一定の見解が得られていない<sup>4)5)6)</sup>。

本研究では全体の約80%と極めて高率に無症候性脳梗塞を認めた。無症候性脳梗塞の頻度は定義

の仕方や対象とする母集団、診断機器の性能により大きく異なるが、50歳以上では加齢とともに増加し、CTで10~30%、MRIで40~60%とされている<sup>7)</sup>。本研究で高率に無症候性脳梗塞を認めた理由として、T2強調画像とFLAIR法を併用し3mm以下の小病変も虚血病巣と診断したこと、母集団の高血圧の合併率が高率であったことなどが考えられる。脳虚血性病変の診断に関しては様々な議論があり、脳虚血スコアも含めて今後の再検討が必要であろう。

最後に、無症候性脳梗塞の追跡調査<sup>8)</sup>によると無症候性脳梗塞の群では長期的には脳卒中発症率が正常群より増加するとされている。また、無症候性脳梗塞でも知能テストを含めた知的機能が低下することが知られている<sup>9)</sup>。今後は、症候性脳梗塞発症の予防のために、無症候性脳梗塞の段階でいかに発症および進展を防止するかが重要な課題であると思われる。本研究では、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有しており、血圧の管理がもっとも重要であると考えられる。耐糖能異常を含めた他の危険因子に関しては更に今後の検討が必要であろう。

## E. 結論

今回の脳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は有意の独立した危険因子であったが、耐糖能異常との間には明らかな関連を認めなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

斉藤 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

斉藤 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。斉藤 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。

## G. 参考文献

- 1) Kannel WD, McGee DL: Diabetes and Cardiovascular Disease. the Framingham study. JAMA 241:2035-2038,1979.
- 2) Fujishima M, Kiyohara Y, et al: Diabetes and Cardiovascular Disease in a Prospective Population Survey in Japan. Diabetes 45: S14-16, 1996.
- 3) Tominaga M, Eguchi H, et al: Impaired Glucose Tolerance Is a Risk Factor for Cardiovascular Disease, but Not Impaired Fasting Glucose. Diabetes Care 22: 920-924, 1999.
- 4) Kobayashi S, Okada K, et al: Subcortical Silent Brain Infarction as a Risk Factor for Clinical Stroke. Stroke 28: 1932-1939, 1997.
- 5) Shinkawa A, Ueda K, et al: Silent Cerebral Infarction in a Community-Based Autopsy Series in Japan. The Hisayama Study. Stroke 26: 380-385, 1995.
- 6) Shintani S, Shiigai T, Arinami T: Silent lacunar infarction on magnetic resonance imaging: Risk factors. Journal of the Neurological Sciences 160: 82-86, 1998.
- 7) Lindgren A, Roijer A, et al: Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. A population-based study. Stroke 25:5, 929-34, 1994.
- 8) Monique MB, et al: Cognitive Correlates of Ventricular Enlargement and Cerebral White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging, The Rotterdam Study. Stroke 25: 1109-1115, 1994.

## 糖尿病と脳卒中の多施設大規模前向き追跡研究（DISC 研究）における併合可能性の検討

林邦彦\*, 市川政雄\*\*

\* 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：**わが国における糖尿病と脳卒中との関連を調べるため、全国の5つの地域コホート（端野・壮瞥コホート、舟形町コホート、秋田コホート、広島原対協コホート、久山町コホート）が共同で、「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）」を開始した。各コホート対象者のうち、耐糖能に関する情報がある対象者について、年齢、BMI、血圧、飲酒、喫煙、降圧薬の有無、空腹時血糖、OGTT120分値、Hb<sub>A1c</sub>、血清インスリン、血清コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪の測定値、および死亡日・生存最終確認日、脳卒中その他の死因などの追跡データが集められた。これら5つの地域コホート・データを併合してメタ解析/メタ回帰分析を実施する前に、その併合可能性を検討する意味で、記述的な解析を実施し各コホートの特徴をみた。その結果、各地域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であると考えられた。

### 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など、明確な結論を得られないことが多い。このような場合、既存の研究結果を利用して、メタ解析とよばれる分析が行われることがある。メタ解析は、従来より、無作為化比較臨床試験など介入研究の結果をもとに実施され、数多くの成果をもたらした。一方、コホート研究をはじめとする観察的疫学研究に基づくメタ解析については、無作為化臨床試験に比べて、研究間で研究デザイン、研究対象、データ収集法などが異なることが多く、メタ

解析の利用については多くの議論があった。しかし、予想されるバイアスなどに配慮すれば、概括的関連性の推定や研究間変動の要因の探索に、十分応用可能であると考えられる<sup>1)・2)</sup>。

糖尿病と循環器系疾患の発生・死亡との関連についても、コホート研究などの疫学研究結果が報告されているが、ひとつの疫学研究では統計学的検出力が不足している場合が多い。糖尿病と心血管系疾患との関連については、Ruigeら<sup>3)</sup>が、一般住民対象のコホート研究およびネステッド・ケース・コントロール研究の報告22論文を抽出し、メタ解析およびメタ回帰分析により、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。その結果、インスリン値と心血管系疾患との間に、弱いながらも統計学的に有意な関連を見出している。しかし、糖尿病と脳卒中の関連については、このようなメタ解析の事例は、これまでにない。

また、Ruigeらのメタ解析では、糖尿病と心血管系疾患との関連を修飾する要因として、民族グループ（白人・その他）をあげている。そのため、糖尿病と脳卒中の関連の分析において、わが国で実施された疫学研究に基づいた分析を行うことが重要であることが示唆されている。

## 2. 方法

端野・壮瞥コホート（札幌医科大学）、舟形町コホート（山形大学）、秋田コホート（筑波大学）、広島原対協コホート（広島原爆障害対策協議会）、久山町コホート（九州大学）の5つの地域コホートの研究者が、「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, 以下 DISC 研究）」に参加した。これらの各コホート対象者のうち、耐糖能に関する測定がなされた対象者について、年齢、BMI、血圧、飲酒、喫煙、降圧薬の有無、空腹時血糖、OGTT120分値、Hb<sub>A1c</sub>、血清インスリン、血清コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪などの測定値のデータ、またその後の死亡日・生存最終確認日、脳卒中やその他の死因などの追跡データが、DISC事務局（九州大学大学院医学系研究科病態機能内科）に集められた。

得られたデータ・セットについて、まず、データ内容確認および併合可能性の検討として、記述的な解析を行った。

## 3. 各地域コホートにおける記述的解析

### ①各地域コホートの特徴

DISC研究のために集められた各地域コホートの規模は、端野・壮瞥コホートが最も大きく5371人、舟形町コホートが2658人、秋田コホ

ートが2782人、広島原対協コホートが3139人、久山町コホートが2424人であった（表1）。秋田コホートはそのほとんどが男性であり、また広島原対協コホートでは男女比は1:0.81と男性が多かったが、他のコホートでは男女比はほぼ1:1.3と女性が多い。

表1 各地域コホートの特徴

性別 コホート	総数	性別	
		男	女
A端野	2553	995 (39.0%)	1185 (46.4%)
B端野	2818	1214 (43.1%)	1604 (56.9%)
久山町	2424	1040 (42.9%)	1384 (57.1%)
広島	3139	1734 (55.2%)	1405 (44.8%)
舟形町	2658	1164 (43.8%)	1494 (56.2%)
秋田	2782	2600 (93.5%)	182 (6.5%)

### 開始検査時年齢

コホート	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数
A端野	48.7	9.0	48.7	47.4	2251
B端野	61.1	10.6	61.9	56.9	2442
久山町	57.8	10.4	57.3	41.3	2424
広島	59.1	9.6	58.5	57.4	3134
舟形町	60.0	10.6	61.0	60.0	2658
秋田	52.9	10.9	53.9	59.7	2778

### 追跡時年齢

コホート	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数
A端野	67.1	9.4	67.3	66.5	2249
B端野	65.7	10.7	66.4	60.5	2433
久山町	66.7	10.2	66.2	50.9	2424
広島	71.5	9.3	71.2	67.7	3133
舟形町	63.4	9.3	64.0	68.0	1376
秋田	64.9	11.0	65.9	74.2	2716

### 追跡年数

コホート	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数
A端野	16.6	7.8	19.9	22.1	2542
B端野	4.9	4.5	6.0	7.0	2554
久山町	8.9	1.3	9.2	9.2	2424
広島	12.4	3.8	13.2	13.8	3133
舟形町	5.1	1.4	5.0	5.0	1371
秋田	12.0	5.9	11.1	11.1	2716



追跡開始検査時の平均年齢は、各コホートとも50～60歳前後であったが、その後の追跡年数は、端野Aコホート、広島原対協コホート、秋田コホートで10年以上、その他のコホートでは約5年の追跡期間であった。なお、追跡終了時の平均年齢が最も高かったのは、広島原対協コホートの71.5歳であった。

## ②追跡開始時における耐糖能、その他の検査値

表2に、追跡開始検査時の空腹時血糖、負荷後2時間血糖値、血清コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、Hb<sub>A1C</sub>、血清インスリン値の各コホートにおける要約統計量を示す。空腹時血糖については、各コホートにおける分布の様子を図1に示す。また、Appendix 死示した診断基準をもとに、糖尿病、高コレステロール血症、肥満、高血圧者の割合を算出した(表3)。

血糖値レベルについては、広島原対協コホートで高く、端野・壮瞥コホートと舟形町コホートで低いものであった。前者では、既知の糖尿病患者を多く含み、後者のふたつのコホートでは既知糖尿病患者では耐糖能検査を実施していないため結果と考えられた。なお、表3に示す糖尿病およびIGTの割合は、舟形町コホートの耐糖能検査未実施の既知糖尿病は「糖尿病+」に含み、端野・壮瞥コホートは含まれていない。

Hb<sub>A1C</sub>を測定した舟形町コホート、広島原対協コホート、久山町コホートについて、空腹時血糖とHb<sub>A1C</sub>の散布図を図2に示す。前述のように、舟形町コホートでは既知糖尿病患者では検査値が無いが、いずれのコホートにおいても両測定値は高い相関を示している。

## ③死因

表4に、各コホートにおける追跡期間内の死亡例について、その死因を示す。全死亡例中の循環器系の疾患(ICD10のI00～I99)による死亡割

合は、端野・壮瞥コホートで28%、舟形町コホートで34%、秋田コホートで33%、広島原対協コホートで31%、久山町コホートで28%といずれのコホートにおいても約30%を占めていた。

## 4. 参考文献

- 1) 林邦彦、坂本なほ子：観察的疫学研究におけるメタ・アナリシスの応用。平成10年度厚生科学研究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, 1999.
- 2) 酒井弘憲、林邦彦：薬剤疫学研究におけるメタ・アナリシスの実際—メタ・アナリシスを利用した薬物治療法の有効性と安全性の評価—。薬剤疫学 4(2): 173-183, 1999.
- 3) 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.

## Appendix. 集計に用いた診断基準

### (糖尿病)

#### ・75g 経口糖負荷試験

糖尿病：空腹時血糖値が126以上または負荷後2時間血糖値が200以上

IGT：空腹時血糖値が126未満かつ負荷後2時間血糖値が140以上200未満

正常：空腹時血糖値が126未満かつ負荷後2時間血糖値が140未満

#### ・50g 経口糖負荷試験

糖尿病：空腹時血糖値が126以上または負荷後2時間血糖値が180以上

IGT：空腹時血糖値が126未満かつ負荷後2時間血糖値が140以上180未満

正常：空腹時血糖値が126未満かつ負荷後2時間血糖値が140未満

ただし、糖尿病治療歴がある者は糖尿病あり

(高血圧)

収縮期血圧が 140mmHg 以上または拡張期血圧が 90mmHg 以上、または降圧薬服用の場合

(高コレステロール血症)

血清総コレステロールが 220mg/dl 以上の場合

(低 HDL コレステロール血症)

HDL コレステロールが 40mg/dl 以下の場合

(高中性脂肪血症)

中性脂肪が 150mg/dl 以上の場合

(肥満)

BMI が  $25.0\text{kg/m}^2$  以上の場合

表1 各地域コホートの特徴

コホート	対象者			
	総数	男	女	性別不明
A端野	2553	995 (39.0%)	1185 (46.4%)	373 (14.6%)
B端野	2818	1214 (43.1%)	1604 (56.9%)	0
久山町	2424	1040 (42.9%)	1384 (57.1%)	0
広島	3139	1734 (55.2%)	1405 (44.8%)	0
舟形町	2658	1164 (43.8%)	1494 (56.2%)	0
秋田	2782	2600 (93.5%)	182 (6.5%)	0

コホート	検診時年齢				
	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数
A端野	48.7	9.0	48.7	47.4	2251
B端野	61.1	10.6	61.9	56.9	2442
久山町	57.8	10.4	57.3	41.3	2424
広島	59.1	9.6	58.5	57.4	3134
舟形町	60.0	10.6	61.0	60.0	2658
秋田	52.9	10.9	53.9	59.7	2778

コホート	追跡時年齢				
	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数
A端野	67.1	9.4	67.3	66.5	2249
B端野	65.7	10.7	66.4	60.5	2433
久山町	66.7	10.2	66.2	50.9	2424
広島	71.5	9.3	71.2	67.7	3133
舟形町	63.4	9.3	64.0	68.0	1376
秋田	64.9	11.0	65.9	74.2	2716

コホート	追跡年数				
	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数
A端野	16.6	7.8	19.9	22.1	2542
B端野	4.9	4.5	6.0	7.0	2554
久山町	8.9	1.3	9.2	9.2	2424
広島	12.4	3.8	13.2	13.8	3133
舟形町	5.1	1.4	5.0	5.0	1371
秋田	12.0	5.9	11.1	11.1	2716

表2 各地域コホートにおける健康指標

コホート	空腹時血糖					負荷後2時間血糖				
	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数
A端野	93.2	17.8	91.0	90.0	2095	91.3	31.3	85.0	75.0	2080
B端野	93.4	21.3	90.0	90.0	2397	112.7	36.6	103.0	100.0	2138
久山町	104.5	23.2	100.0	99.0	2424	135.5	64.4	120.0	105.0	2424
広島	120.9	40.7	108.0	102.0	3139	190.3	105.2	154.0	111.0	3139
舟形町	94.6	15.6	93.0	89.0	2539	118.2	49.4	110.0	111.0	2536
秋田	104.5	21.8	100.0	97.0	2782	99.7	47.4	86.0	78.0	2780

コホート	血清総コレステロール					HDLコレステロール				
	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数
A端野	189.5	37.6	187.0	192.0	2088					0
B端野	193.0	33.5	191.0	180.0	2404	52.2	13.4	51.0	54.0	1294
久山町	207.3	42.0	205.0	196.0	2424	50.6	11.7	49.0	45.0	2424
広島	220.5	43.5	219.0	229.0	3139	59.0	16.8	57.0	51.0	3136
舟形町	200.9	36.8	198.0	187.0	2517	51.3	14.3	50.0	48.0	1532
秋田	182.0	34.5	180.0	165.0	2714	60.1	16.5	59.0	46.0	877

コホート	中性脂肪					BMI				
	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数
A端野	118.1	84.4	95.0	80.0	2088	23.6	3.1	23.2	22.2	2101
B端野	134.0	93.8	112.0	96.0	2405	23.7	3.5	23.4	23.1	2414
久山町	123.7	100.9	98.0	69.0	2424	23.0	3.1	22.8	22.4	2424
広島	150.8	103.4	122.0	75.0	3138	23.1	3.4	22.9	23.6	3139
舟形町	116.4	89.8	95.0	81.0	2515	23.7	3.2	23.6	21.9	2541
秋田	130.6	112.6	102.0	80.0	2056	23.3	2.9	23.0	21.0	2777

コホート	収縮期血圧					拡張期血圧				
	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数
A端野	131.7	20.1	130.0	120.0	2104	81.7	10.1	80.0	80.0	2104
B端野	132.3	21.0	130.0	132.0	2419	77.4	10.9	77.0	75.0	2420
久山町	132.6	21.0	130.0	120.0	2424	77.9	11.7	78.0	80.0	2424
広島	138.5	20.1	138.0	140.0	3139	79.7	11.6	80.0	80.0	3139
舟形町	132.1	18.6	130.0	120.0	615	79.9	11.7	80.0	80.0	615
秋田	137.2	20.2	136.0	136.0	2781	83.4	11.8	82.0	80.0	2781

コホート	ヘモグロビン					血清インスリン				
	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数	平均値	SD	中央値	最頻値	有効数
A端野					0					0
B端野					0					0
久山町	5.6	0.8	5.5	5.4	2424	6.4	4.8	6.0	5.0	2423
広島	6.2	1.6	5.8	5.7	2253					0
舟形町	51.6	15.5	55.0	55.0	1551	9.3	3.9	8.3	5.4	1244
秋田					0					0