

20000902

厚生科学研究研究費補助金

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

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 藤島 正敏

平成13(2001)年4月

目 次

I. 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 -----	1
藤島正敏（財団法人西日本産業衛生会・西日本総合医学研究所所長）	

II. 分担研究報告書

1. 糖尿病における循環器疾患とその危険因子の関係：久山町研究 -----	10
藤島正敏（財団法人西日本産業衛生会西日本総合医学研究所所長）	
2. 高インスリン血症と脳血管危険因子との関連 -----	15
島本和明（札幌医科大学医学部第二内科教授）	
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 -----	19
岡山明（岩手医科大学衛生学公衆衛生学教授）	
4. 老人保健事業の基本健診における血糖値とその後の脳梗塞発症の関連 -----	22
嶋本喬（筑波大学社会医学系地域医療学教授）	
5. 糖尿病と脳血管障害の有病率との関連についての検討 -----	28
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）	
6. 糖尿病合併症としての脳血管疾患の検討 - 脳出血および脳血栓の危険因子 - -----	35
佐々木陽（大阪府立成人病センター客員医師）	
7. 耐糖能異常者の生命予後とQOL - 愛東Study20年間の経年観察 - -----	41
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）	
8. 一般健康診断データを利用した耐糖能異常と脳卒中についての検討 -----	45
鈴木一夫（秋田県立脳血管研究センター疫学研究部部長）	
9. ヘモグロビンA1cと脳卒中に関する症例対照研究 -----	50
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）	
10. 集団検診受診者中の糖尿病有病率とその予後追跡 -----	55
椋山幸志郎（琉球大学医学部第三内科名誉教授）	
11. 無症候性脳梗塞と糖尿病 -----	62
加藤丈夫（山形大学医学部第三内科教授）	
12. メタ回帰分析による統合コホートデータの検討 -----	67
林邦彦（群馬大学医学部保健学科医療基礎学助教授）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	74

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
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 財団法人西日本産業衛生会・西日本総合医学研究所・所長

研究要旨 1. 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つの地域集団 (北海道端野・壮瞥町、秋田県井川町、山形県舟形町、広島市、福岡県久山町) のうち、最終的に40歳以上の11,756名をDISC studyの追跡集団と決定した。この集団を7-18年間追跡した成績において、糖尿病と脳卒中死亡の関係を他の危険因子を考慮して検討した。その結果、全対象者では糖尿病と脳卒中死亡に有意な関係はみられなかったが、50歳以上の男性で脳梗塞死亡のリスクが約2倍有意に増加していた。今後、虚血性心疾患など他の死因の影響を考慮して、両者の関係をさらに分析する必要がある。

2. 個別研究: 地域住民および循環器疾患基礎基礎調査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) 発症・死亡、QOL低下の有意な危険因子となった。糖尿病は他の危険因子と合併して脳卒中をはじめとする循環器疾患のリスクを増強させるが、その影響には地域差・性差が認められた。症例対照研究および断面調査の成績でも、糖尿病は脳梗塞の有意な関連因子であったが、糖尿病と無症候性脳梗塞の間には有意な関連は認めなかった。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、血糖レベルおよび糖尿病薬物治療が脳梗塞死亡と有意に関連していた。

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客員医師)
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)
終山幸志郎 (琉球大学医学部第三内科名誉教授)
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管理の普及とともに着実に減少傾向にある。しかし、脳卒中は軽症であっても片麻痺、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ことがまれではない。とくに日本人は今なお脳卒中のリスクが高く、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が欧米化し、肥満、糖尿病、高脂血症など代謝異常が大幅に増えて、脳卒中を含む動脈硬化性疾患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ている。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、受療率はさらに上昇し、死亡率も増加に転じる可能性が高い。

本研究では、全国を網羅する形で選出した地域・職域集団の調査成績とともに、経口糖負荷試験 (OGTT) を受けた地域住民を統合して創設した大規模集団を前向

きに追跡した成績より、糖尿病と脳卒中の関係を検討する。その成果は、国民レベルにおいて両疾病の現状、実態、関わり合いを明らかにするとともに、脳卒中の新たな予防手段を構築する上で有用な情報を与え、健全な高齢化社会の実現に寄与するものと考えられる。

B. 研究方法

班の共同研究として、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、糖尿病と脳卒中死亡の関係を全国レベルで検討した。また、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。

1. 共同研究（DISC Study）

脳卒中の危険因子としての糖尿病に関する疫学研究—メタ回帰分析による統合コホートデータの検討—（藤島、島本、嶋本、加藤、伊藤、林）

OGTTを受けて追跡中の全国5つの地域集団（北海道端野・壮瞥町、秋田県井川町、山形県舟形町、広島市、福岡県久山町）のうち、最終的に40歳以上の11,756名をDISC studyの追跡集団と決定した。この集団を7-18年間追跡し男性113名、女性68名の脳血管障害死亡を確認した。この成績を用いて、糖尿病と脳卒中死亡の関係を他の危険因子を考慮して検討した。林が、本研究のデータ集計およびその統計解析を担当した。

2. 個別研究

①糖尿病における循環器疾患発症とその危険因子の関係：久山町研究（藤島）

1988年に、75g OGTTを受けた福岡県久山町の住民2,424名を糖尿病群と非糖尿病群に分けて8年間追跡した成績より、他の危険因子のレベルと循環器疾患発症の相対危険を多変量解析で求め、そのリスク上昇の閾値を検討した。

②脳卒中の危険因子としての糖尿病の疫学（島本）

1977年に端野町、1978年に壮瞥町の40歳上の住民計約2,000名に対し50gOGTTを施行した。この集団を1999年8月末日まで追跡し、糖尿病が脳卒中発症に与える影響を検討した。

③老人保健事業の基本健診における血糖

値とその後の脳梗塞発症の関連（嶋本）

東北、関東、四国、近畿の4農村、1都市近郊の住民健診受診者の計10,854名（40-69歳）を平均15年間追跡し、血糖値とその後の脳梗塞発症の関連を検討した。また、東北2農村において、50gOGTTを受けた40-69歳の男性1,146名に糖尿病薬服用中の51名を加えた集団を同様に追跡調査した。

④20年追跡研究による耐糖能指標と脳卒中に関する研究（田中）

新潟県S市の40歳以上の住民2,346名を20年追跡し、耐糖能異常と脳卒中発症との関連を解析した。

⑤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）

1980年の循環器疾患基礎調査受診者のうち9,638名（NIPPON DATA 80）と1990年の同調査受診者8,926名（NIPPON DATA 90）をそれぞれ5年間追跡し、随時血糖値と脳卒中死亡の関連を検討した。

⑥耐糖能異常者の生命予後とQOL—愛東町study20年間の経年観察—（日高）

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19年間追跡し、耐糖能異常（OGTT負荷後尿糖陽性）の生命予後およびQOLに与える影響を調査した。

⑦糖尿病合併症としての脳血管疾患の検討—脳出血および脳血栓の危険因子—（佐々木）

1960-74年に、大阪府立成人病センターを受診した2型糖尿病患者1,939名を平均14.9年間追跡し、脳卒中の病型別死亡とその危険因子の関係を分析した。

⑧糖尿病と脳血管障害の有病率との関連についての検討（伊藤）

広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センターの1年間の健診受診者29,903名を対象に、糖尿病群と非糖尿病群の間で脳血管障害の有病率を比較した。

⑨脳卒中の危険因子としての糖尿病の評価に関する研究（鈴木）

1995-1999年に登録された秋田県の脳卒中初回発症者8,291名を対象群、1997年に秋田県の5町村の健診受診者で脳卒中既往歴のない5,918名を対照群として、糖尿病をはじめとする危険因子と脳卒中との関係を検討した。

⑩無症候性脳梗塞と糖尿病に関する疫学

研究（加藤）

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に、山形大学附属病院の糖尿病患者を加えた208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。

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（柊山）

1997年度に人間ドックを受診した沖縄県人のうち、非糖尿病であった7125名を2年間追跡し、糖尿病新規発症の危険因子を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、健診受診者と一部脳卒中登録研究の対象者の観察研究であり、対象者が研究によって不利益を被ることはないと考えられる。主任研究者・各分担研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負う。データを統合する際に個人を特定できないようにする。また、厚生科学審議会の疫学的研究等における個人情報保護の指針案が公表された際には、指針案を遵守し本年度の研究を実施する。

C. 研究結果

1. 共同研究（林）

全対象者において、糖尿病と脳卒中死亡に有意な関係はみられなかった。しかし、健診時年齢が50歳以上の男性において、糖尿病群は脳梗塞死亡のリスクが約2倍有意に増加していた（多変量調整後の相対危険：1.87）。他の危険因子の中ではとくに高血圧の影響が大きかった。

2. 個別研究

①（藤島）

糖尿病群において他の危険因子と循環器疾患発症の関係をみると、空腹時血糖値は120-129mg/dl、ヘモグロビン（Hb）A1cは5.5-6.4%、body mass indexは23.0-24.9kg/m²、血清コレステロールは220-229mg/dl、LDLコレステロールは120-139mg/dlのレベルからリスクが有意に上昇した。しかし、非糖尿病群ではヘモグロビンA1c、body mass index、血清コレステロールレベルにリスク上昇の閾値はなく、LDLコレステロールでは160-179mg/dlのより高いレベルから上昇した。また、糖尿病群では非糖尿病群に比べより低い収縮期血圧レベル（130-139mmHg）より

リスクが有意に上昇した。以上より、糖尿病群では他の危険因子と循環器疾患との関連が非糖尿病群より強く、リスク上昇の閾値が低かった。

②（島本）

耐糖能分類別にみた追跡期間中の脳卒中中の発症頻度（くも膜下出血は除く）は正常群1.2%、境界型耐糖能群1.5%、糖尿病群3.2%と糖尿病群で高値であった。これに高血圧を合併した場合は4.5%と、発症頻度はさらに有意に上昇した。以上より、高血圧に糖尿病が合併すると、脳卒中のリスクが相乗的に増加することが示唆された。

③（嶋本）

4農村および1都市近郊の住民の追跡調査では、多変量解析において糖尿病域（空腹時血糖値 \geq 126mg/dlまたは随時血糖値 \geq 220mg/dlまたは服薬中）は正常域に比べ脳梗塞発症の有意な危険因子となった（相対危険：1.84）。糖尿病と脳梗塞の有意な関係は非高血圧者で認められたが、高血圧者ではみられなかった。東北2農村でOGTTを受けた男性住民の追跡成績でも、同様の傾向が認められた。

④（田中）

Cox比例ハザードモデルによる年齢調整した相対危険の検討では、収縮期および拡張期血圧が男女で脳梗塞の有意な危険因子となった。さらに男性では飲酒、女性では糖尿病既往歴（相対危険：5.42）が有意な危険因子として取り上げられた。一方、脳出血には男性で拡張期血圧が有意な危険因子となった。

⑤（岡山）

NIPPON DATA 80の対象者を血糖値90mg/dl未満から140mg/dl以上までの4群に分けて追跡した成績では、女性において血糖最高値群における年齢調整後の脳卒中死亡の相対危険は最低値群に比べ5.02と有意に高かった。NIPPON DATA 90の対象者では、血糖レベルと脳卒中死亡との間に有意な関連は認めなかったが、多変量解析において男性の糖尿病既往歴が有意な独立した危険因子となった。

⑥（日高）

耐糖能異常者における年齢調整後の死亡率は正常者に比べ2倍有意に高かった。また、2000年6月まで健在であった対象者に健康調査を行った結果、耐糖能異常者で「健康」と答えた者の頻度は23%で、

正常者の42%に比べ有意に低かった。

⑦ (佐々木)

糖尿病患者の追跡調査では、脳出血死亡に対して高血圧だけが有意な危険因子となった。一方、脳血栓死亡には、空腹時血糖値、治療方法(経口薬またはインスリン治療 vs 食事療法)蛋白尿(傾向)が有意な危険因子となった。

⑧ (伊藤)

ラクナ梗塞を含む脳血管障害の頻度は糖尿病群7.4%、非糖尿病群5.6%で、糖尿病群の方が有意に高かった。心筋梗塞の頻度もそれぞれ3.6%、非糖尿病群2.0%で、糖尿病群で有意に高値だった。

⑨ (鈴木)

脳卒中に対する危険因子のオッズ比を求めると、高血圧は全ての脳卒中病型の有意な関連因子となったが、糖尿病は脳梗塞のみと有意に関連した(オッズ比:男性1.50、女性2.12)。脳卒中をさらに臨床病型に分けて分析すると、糖尿病はラクナ梗塞およびその他の脳梗塞(粥状硬化による梗塞)と有意に関連するとともに、脳出血およびくも膜下出血のリスクを抑制する方向に働くことが示唆された。

⑩ (加藤)

対象集団の75%に脳虚血性病変を認めた。耐糖能レベル間で脳虚血スコアの合計点に有意差は認められなかった。多変量解析でも、脳虚血スコアに対し年齢と高血圧は有意な関連因子であったが、耐糖能異常には有意な関連はなかった。

⑪ (終山)

7125名の対象者から2年後に164名の糖尿病新規発症が認められた。累積発症率は2.3% (男2.9%、女1.3%)で、発症予測因子としては蛋白尿陽性者が補正オッズ比1.90と最大であった。

D. 考察

1. 共同研究(林)

脳卒中の主な危険因子として、高血圧、喫煙、心疾患、糖尿病、年齢が指摘されている(Sacco et al, 1997)。本研究では高血圧が重要な危険因子となり、脳出血死亡で約4倍、脳梗塞死亡で約2倍リスクを上昇させていた。一方、糖尿病は脳梗塞死亡の有意な危険因子となり、そのリスクは50歳以上の男性で約2倍であった。海外では、OGTTによって耐糖能レベ

ルを明らかにした一般住民を追跡し、糖尿病と病型別脳卒中との関係を検討した報告はない。一方、フィンランドや英国における研究では、脳卒中死亡に対する糖尿病既往歴のリスクは約2-5倍と推定されている(Tuomilehto et al, 1996; Hart et al, 1999)。糖尿病はわが国のみならず世界的にみても増加傾向にあるが、脳卒中の危険因子としてもその重要性が増強していることが示唆される。

本研究では、男性において脳梗塞死亡と糖尿病との関係が明らかとなったが、女性では両者の間に有意な関連は認めなかった。この性差の原因は明らかではないが、いくつかの修飾要因が働いた可能性がある。たとえば、糖尿病は脳血管疾患だけではなく、同時に虚血性心疾患の危険因子でもある(Kannel et al, 1979; Jarrett et al, 1988; Adlerberth et al, 1998)。もし糖尿病患者が脳血管疾患で死亡する前に心疾患で死亡する機会が多ければ、脳血管疾患死亡に及ぼす糖尿病の影響は低く見積もられることになる。したがって、今後は他の死因、とくに虚血性心疾患を考慮に入れて、糖尿病と脳卒中との関係をさらに検討する必要がある。

2. 個別研究

① (藤島) 危険因子のレベル別に循環器疾患発症のリスクをみると、久山町の糖尿病群では、非糖尿病群に比べより低い収縮期血圧、血清コレステロール、LDL-コレステロール、肥満度のレベルから循環器疾患のリスクが上昇しており、これら危険因子の厳格な管理の必要性が示唆される。最近相次いで発表された高血圧の診断・治療基準でも、糖尿病患者の高血圧はより低い血圧レベルに管理することが提唱されているが、本研究の成績はそれを支持するものである。また、他の危険因子にも同様のことが言える可能性があり、今後さらに検討すべき課題である。

② (島本) 糖尿病において、動脈硬化が進展しやすいことは周知の事実である。しかし、その原因については十分に解明されておらず、高血糖と動脈硬化(大血管障害)の関係は不明な点が多い。DCCT studyやUKPDS studyでは、血糖のコントロールは必ずしも大血管障害(動脈硬化)の予防には結びついていない。しかし、その後のUKPDS studyの報告によれ

ば、糖尿病患者で血圧を厳格にコントロールした群では脳卒中の有意な減少が認められている。糖尿病の治療においては、血糖のコントロールのみでは動脈硬化の発症を抑制できない可能性があり、同時に合併する高血圧、脂質代謝異常などの管理も重要と考えられる。

③（嶋本）今回の検討成績において、高血圧者で糖尿病と脳梗塞発症の関連が認めにくく、非高血圧者では認められたことは、近年の生活環境や生活習慣の変化によって増加したとされる糖尿病や高脂血症等は未だ脳卒中発症への影響力は小さいことを示唆している。一般的には、高血圧と糖尿病を重ね持つ集団の方が一つのリスクファクターのみを持つ集団や一つも持たない集団よりも脳梗塞発症率が高いことを考えると、今回の成績は矛盾した結果のようにも思われる。しかし、わが国の農村地域のように、高血圧の影響力が圧倒的に強かった集団で糖尿病等の新しいリスクファクターの影響力をみるには非高血圧者に限った検討が必要と考えられる。

⑤（岡山）1990年の集団（NIPPON DATA 90）を5年間追跡した成績では、脳卒中死亡者数が少なく、病型別の検討は行えなかった。しかし、脳卒中の死亡率が人口10万対100~140と高かった1980年代を反映するNIPPON DATA 80の追跡結果と、その後死亡率が低下した時代を反映するNIPPON DATA 90の追跡結果で、同様に随時血糖値あるいは糖尿病の病歴が脳卒中死亡に有意に影響していることが明らかとなった。今後、追跡期間を伸ばしてさらに検討する必要がある。

⑥（日高）本研究の地域住民の調査では、耐糖能異常を食後にブドウ糖を負荷した後の尿糖陽性で判定した。尿糖の閾値が160-180mg/dlであることを考慮すると、本研究の尿糖陽性者は軽度の耐糖能異常を含むと考えられる。過去の多くの疫学的研究では、耐糖能異常は動脈硬化のリスクになるとされている。今回の調査結果が必ずしもこれらの報告と一致しなかったことだけでなく、尿糖陽性という診断方法に感度・特異度の面から問題があったとも解釈できる。しかし、死亡率が尿糖陽性者で2倍高値であったことだけでなく、アンケート調査で「健康」と答え

た者が尿糖陽性者で極めて少ないことは、耐糖能異常への対策が、わが国の住民の健康維持に重要であることを示していると考えられる。

⑦（佐々木）脳血管死亡例では脳出血と脳血栓が70%以上を占めるので、この2死因の初診因子との関係について検討した。その結果、脳出血死亡例については高血圧が圧倒的に強力な危険因子であることが、これらの糖尿病患者においても確認された。しかし、脳血栓死亡例の危険因子は、脳出血の場合とは明らかに異なり、高血圧の影響はある程度認められるものの、それを上回って空腹時血糖値、蛋白尿、治療方法との関係が大であることが明らかになった。空腹時血糖値および治療方法は血糖コントロールの良否、蛋白尿は糖尿病腎症の指標と考えられるので、脳血栓は糖尿病の病態と関連が深いことが示唆される。

⑧（伊藤）近年、糖尿病患者の増加とともに糖尿病患者の生命予後、QOLを決定する主要な因子として冠動脈硬化症、脳動脈硬化症などの動脈硬化性疾患の占める割合が増加してきている。動脈硬化症は糖尿病に特有なものではないが、糖尿病例では進行が加速され、程度も非糖尿病例に比べて高度であり、脳梗塞を増加させる原因となっていると思われる。

⑨（鈴木）われわれの研究結果では、糖尿病は脳梗塞の明らかな危険因子であったが、脳出血のリスクを抑制する方向に働くことが示唆された。脳出血の発症には、高血圧に加え低蛋白、低コレステロールなど低栄養状態が寄与する事がこれまでの疫学研究で示されている。一方、糖尿病発症の背景には過栄養が存在し、血液の高コレステロール化が示唆される。脳細動脈の高血圧変化に対して過栄養は血管の破綻に抑制的に働く結果、血管閉塞で終焉する機会が多くなると考えられる。心房細動合併の皮質枝系梗塞は、高血圧や糖尿病の関与はなく、飲酒習慣との関連が示唆された。飲酒による心負荷が心房細動を誘発して、脳塞栓症につながると思われる。

⑩（加藤）本研究において、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理由として、対象者が住民健診の受診者であったため、糖尿病群のHbA1cの平均値が6.6%と比較的低く罹

病期間も平均4年と短かったことが考えられる。HbA1cが7.7%で罹病期間が11年であった既知糖尿病や、HbA1cが8.2%で罹病期間が12年であった大学病院の糖尿病例においても有意差は認めなかったが、耐糖能異常が血管病変を確立するまでに更に長期曝露が必要であるとすれば、今後、今回の対象を追跡調査することが必要と考えられる。

⑪(柊山)比較的健康的な集団と考えられる人間ドックの受診者では、男性8%、女性3.8%に糖尿病患者が認められた。断面調査では、肥満、高血圧、高脂血症および喫煙が糖尿病の有意な関連因子であった。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。2年間の経過観察では、蛋白尿が糖尿病発症の最大の危険因子となった。蛋白尿は全身の血管系の動脈硬化の徴候の一つと考えられる。したがって、糖尿病が単独で脳卒中の危険因子であるかどうかは、上記の交絡因子、とくに蛋白尿の関与を考慮した検討が必要である。

E. 結論

1. 共同研究(林)

OGTTを受けた住民の大規模追跡研究では、糖尿病は50歳以上の男性で脳梗塞の有意な危険因子となった。

2. 個別研究

①(藤島)糖尿病患者は、非糖尿病患者に比べ他の危険因子と循環器疾患との関連が強く、リスク上昇の閾値が低かった。

②(島本)糖尿病は脳卒中発症の危険因子であることが確認されたが、対象集団が小さいこともあり統計学的有意差を見出せなかった。しかし、糖尿病に高血圧を合併すると脳卒中発症のリスクはさらに有意に上昇した。③(嶋本)糖尿病は脳梗塞発症の有意な危険因子となった。この関係は非高血圧者で認められたが、高血圧者では認められなかった。

④(田中)糖尿病の既往歴は女性において脳梗塞の危険因子となった。⑤(岡山)随時血糖値が背景の年代によらず総死亡、脳卒中死亡に影響を及ぼしていることが明らかとなった。⑥(日高)耐糖能異常は生命予後およびQOLのリスクとなった。

⑦(佐々木)糖尿病患者では、脳出血死亡に対して高血圧が、脳血栓死亡には空腹時血糖値、蛋白尿、治療方法が有意な

危険因子となった。⑧(伊藤)糖尿病群では非糖尿病群よりも脳・心血管疾患の合併頻度が高かった。⑨(鈴木)糖尿病は脳梗塞の危険因子であったが、脳出血の発症を抑制することが示唆された。⑩(加藤)無症候性脳梗塞に対し、年齢と高血圧は独立した有意な危険因子であったが、耐糖能異常には明らかな関連を認めなかった。⑩(柊山)蛋白尿は糖尿病発症の危険因子となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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-. 糖尿病合併症 14: 80-84, 2000.
2. 清原 裕: 疾病予防対策の成果と評価. 循環器疾患に及ぼす糖尿病の影響 -世界各地の追跡研究における検討-. 健康確保のための社会的施策の展開. 三角順一, 青野裕士(編), 大分医科大学公衆・衛生医学講座, pp41-75, 2000
3. 清原 裕: 老年者糖尿病の管理・治療における新しい診断基準の意義. 糖尿病の新しい診断基準をどう活かすか. 日本糖尿病協会(編), 医歯薬出版, pp38-53, 2000.
4. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Arima H, Tanaka K, Ibayasi S, Fujishima M: Incidence and risk factors for subtype of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. Stroke 31:2616-2622, 2000.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. Yokoyama T, Date C, Kokubo Y, Yoshiike N, Matsumura Y, Tanaka H: Serum Vitamin C concentration was inversely associated with the subsequent 20-year incidence of stroke in a Japanese rural community - the Shibata study. *Stroke* 31:2287-2294, 2000.
 9. Tanaka H, et al: Cerebrovascular disease. In: Detels R, Tanaka H, eds., *Oxford Textbook of Public Health*, 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2001 (in press).
 10. 日高秀樹, 他: 糖尿病の医療機関別管理状況-アンケート調査と定期検診結果の解析. *糖尿病* 44:1-7, 2001.
 11. 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* 43:1057-1063, 2000.
 12. 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-大阪糖尿病研究-. *糖尿病合併症* 14:75-79, 2000.
 13. Ito C, et al: Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. *Diab Res Clin Prac* 49:181-186, 2000.
 14. Ito C, et al: Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in OGTT and HbA1c. *Diab Res Clin Prac* 50:225-230, 2000.
 15. 伊藤千賀子: 疫学: 肥満者頻度と肥満発生率の推移. *肥満研究* 6:120-124, 2000.
 16. 伊藤千賀子: 原爆後障害研究と被爆者の福祉-意義・反省・展望, 広島原対協の立場から. *広島医学* 53:162-164, 2000.
 17. 斉藤 保, 和田 学, 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. 第23回東北脳血管障害懇話会学術集会記録集 (予定)
 18. 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* 23:143-149, 2000.
 19. Iseki K, Fukiyama K, and the Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group: Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15:1808-1813, 2000.
 20. Tozawa M, Oshiro S, Iseki C, Seso S, Higashiesato Y, Tana T, Ikemiya Y, Iseki K, Fukiyama K: Multiple risk factor clustering of hypertension in a screened cohort. *J Hypertens* 18:1379-1385, 2000.
2. 学会発表
 1. 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
 2. 清原 裕: 循環器疾患に及ぼす糖尿病の影響-世界各地の追跡研究における検討-. 第58回日本公衆衛生学会総会シンポジウム「疾病予防対策の成果と評価」, 1999年10月発表
 3. 清原 裕: 老年糖尿病の管理・治療における新しい診断基準の意義. 第5回プラクティスシンポジウム「新しい診断基準-運用の実際とその効果」, 2000年2月発表
 4. 清原 裕: 血管障害の危険因子としての境界型. 第35回糖尿病学の進歩シンポジウム「効率的な一次予防のあり方」, 2001年2月発表
 5. 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
 6. 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

7. 磯 博康, 山海知子, 小川ゆか, 嶋本喬, 他: 2都市, 農村住民における糖代謝異常と脳梗塞発症に関するコホート研究. 第26回日本脳卒中学会, 2001年3月発表
8. Kokubo Y, Tanaka H: Association of apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme genotypes with stroke subtypes in a Japanese rural population. US-Japan Symposium on Genetic Epidemiology. Jan. 8-10, 2001, Honolulu, Hawaii, USA.
9. 小久保喜弘, 松下由実, 田中平三: 生活習慣実態及び健診結果報告-健康開発センター人間ドック受診者. 二市北蒲原郡総合健康開発センター合同研究会, 2000年11月発表
10. 小久保喜弘, 伊達ちぐさ, 横山徹爾, 田中平三: 脂質摂取量と脳卒中罹患との関連についての20年追跡研究. 第26回日本脳卒中学会, 2001年3月発表
11. 小久保喜弘, 伊達ちぐさ, 横山徹爾, 吉池信男, 松村康弘, 田中平三: 食事性ビタミン摂取量と脳卒中との関連についての20年間追跡研究. 第11回日本疫学会学術総会, 2001年1月発表
12. 小久保喜弘, 伊達ちぐさ, 横山徹爾, 田中平三. グリコヘモグロビンA1cと血圧とに関する疫学研究. 日本老年医学会, 2000年発表
13. 小久保喜弘, 伊達ちぐさ, 横山徹爾, 吉池信男, 松村康弘, 田中平三: 20年間追跡研究における病型別脳卒中の危険因子に関する研究. 日本循環器管理研究協議会, 2000年発表
14. 小久保喜弘, 伊達ちぐさ, 横山徹爾, 田中平三: 脳卒中発症前後の脂質値の変化に関する解析. 日本脳卒中学, 2000年発表
15. 小久保喜弘, Chowdhury AH, 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. 日本衛生学会, 2000年発表
16. Chowdhury AH, 小久保喜弘, 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ACE遺伝子多型と脳卒中との関係. 日本衛生学会, 2000年発表
17. 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
18. 日高秀樹, 他: 地域住民における耐糖能異常の生命予後とQOL-愛東町study20年間の経年変化. 第44回日本糖尿病学会年次学術集会, 2001年4月(発表予定).
19. 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-. 第43回日本糖尿病学会年次学術集会, 2000年5月発表
20. 伊藤千賀子: 動脈硬化の危険因子をどのように管理するか? 血糖値コントロールの重要性. 日本総合健診医学会シンポジウム, 2000年1月発表
21. 伊藤千賀子: Clinical Message: 糖尿病の診断と分類-予知と予防の観点から-. 第43回日本糖尿病学会総会ワークショップ「新しい分類と診断基準の根拠」, 2000年5月発表
22. 伊藤千賀子: 二次検診はどこまで行うか. 第41回日本人間ドック学会パネルディスカッション, 2000年8月発表
23. 伊藤千賀子: 糖尿病発症に及ぼす肥満の意義. 第21回日本肥満学会(教育講演), 2000年10月発表
24. Ito C, et al: Limitation of HbA1c for diagnosis of diabetes mellitus and cut-off point of HbA1c for screening. The 17th IDF in Mexico, Nov., 2000.
25. 斉藤 保, 和田 学, 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. 第23回東北脳血管障害懇話会発表
26. 斉藤 保, 江口英行, 加藤丈夫: 無症候性脳梗塞と糖尿病. 第97回内科学会総会発表
27. 斉藤 保, 和田 学, 加藤丈夫: 無症候性脳梗塞と糖尿病. 第43回日本糖尿病学会総会発表
28. 砂川博司, 井関邦敏, 上原元, 西銘圭蔵, 潮平芳樹, 和気亨, 吉晋一郎, 戸澤雅彦, 柗山幸志郎: 長期間生存した糖尿病透析患者の臨床疫学的検

- 討. 第44回日本透析医学会学術総会,
1999年発表
29. 大城さおり, 井関邦敏, 瀬底正吾,
池宮喜春, 終山幸志郎: 生活習慣か
らみた糖尿病, 高血圧の有病率.
第34回日本循環器管理協議会総会,
1999年6月発表
30. 湧上聖, 前原愛和, 奥村耕一郎, 村
谷博美, 終山幸志郎, 井関邦敏: 沖
縄県における心筋梗塞と脳卒中の長
期生命予後. 第64回日本循環器学会
学術総会, 2000年4月発表
31. Iseki K, Fukiyama K, and Okinawa
Dialysis Study (OKIDS) Group:
Long-term prognosis after stroke
and acute myocardial infarction
in patients on chronic hemodia-
lysis. JASN 11:274A, 2000.

G. 知的所有権の出願・登録状況

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 (九州大学医学部附属病院第
二内科・講師)

糖尿病における循環器疾患発症とその危険因子の関係：久山町研究

主任研究者 藤島正敏 財団法人西日本産業衛生会・西日本総合医学研究所・所長
共同研究者 清原 裕 九州大学医学部附属病院第二内科・講師

研究要旨 1988年に、75g経口糖負荷試験を受けた久山町住民2,424名を8年間追跡した成績より、対象者を糖尿病（DM）群と非糖尿病（N）群に分けて、循環器疾患（CVD）発症に対する他の危険因子レベルの相対危険（RR）を多変量解析で求め、そのリスク上昇の閾値を検討した。

空腹時血糖レベルによってN群とDM群をそれぞれ層別して、N群の最低値レベルに対するCVD発症の相対危険（RR）をみると、DM群では120-129mg/dlレベルからリスクが有意に上昇した。N群でも高血糖レベルでリスクが高い傾向にあった。同様に、DM群におけるCVDのリスクは、ヘモグロビンA1cは5.5-6.4%、BMIは23.0-24.9kg/m²、血清コレステロールは220-229mg/dl、LDLコレステロールは120-139mg/dlのレベルから有意に上昇した。しかし、N群ではヘモグロビンA1c、BMI、血清コレステロールレベルにリスク上昇の閾値はなく、LDLコレステロールは160-179mg/dlのより高いレベルから上昇した。収縮期血圧レベルでみると、N群は140-159mmHgのレベルから、DM群はさらに低い130-139mmHgのレベルからCVDのリスクが有意に上昇した。N群では拡張期血圧95mmHg以上でCVDのリスクが有意に高かったが、DM群では一定の傾向はみられなかった。

以上より、DM群では他の危険因子とCVDとの関連がN群より強く、リスク上昇の閾値が低かった。

A. 研究目的

糖尿病は動脈硬化性疾患の代表的な危険因子の1つである。わが国では戦後の経済成長に伴って国民の生活様式が欧米化し、肥満や高脂血症とともに糖尿病が増加している¹⁾。したがって、今日循環器疾患（CVD）を予防する上で、糖尿病管理はこれまで以上に重要な課題となった。しかし、糖尿病患者では、血糖値はもとより合併する他の危険因子をどのレベルから管理対象とし、その目標レベルをどこに置くかは必ずしも明らかにされていないのが現状である。そこで本報告では、糖負荷試験を受けた最近の久山町住民の追跡成績を用いて、糖尿病の有無別にCVD発症とその危険因子の関係を検討し、各危険因子にリスクが上昇する閾値が存在するか否かを検討した。

B. 研究方法

1988年に行われた久山町の循環器健診において、40歳から79歳の住民を対象に75g経口糖負荷試験を用いた糖尿病のスクリーニング調査を行った（受診率80%）²⁾。この健診受診者から脳卒中および心筋梗塞の既発症者を除いた2,424名を追跡集団として設定した。8年間の追跡期間中に脳梗塞62例、心筋梗塞32例の初回発症をみた。また、13例が1時間以内の心臓突然死によって死亡した。これらを併せた107例をCVD発症者とした。追跡開始時の空腹時血糖値、ヘモグロビン（Hb）A1c、血清コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、body mass index（BMI）、収縮期および拡張期血圧のレベル別に、CVD発症の相対危険（RR）を他の危険因子の影響をCox比例ハザードモデルによって調整して求め、リスクが上昇する閾値の有無を検討した。新しい糖尿病の診断基

準³⁾により、空腹時血糖値126mg/dl以上または2時間値200mg/dl以上を糖尿病と判定した。

(倫理面への配慮)

対象者は住民健診の受診者で、研究によって不利益を被ることはないと考えられる。解析データはID番号のみによって管理され、本研究以外で使用されることはなく、個人情報管理は厳重に行った。

C. 研究結果

1. 糖尿病と循環器疾患の危険因子

追跡開始時における糖尿病の頻度は男性15%、女性10%であった。糖尿病なしとありの群の間で、CVDの危険因子の平均値および頻度を比べた(表1)。男女とも糖尿病群の方が有意に高齢だったので、他の危険因子については年齢調整して比較を行った。血清コレステロール値は男女とも糖尿病群で有意に高かった。女性では糖尿病群のLDLコレステロール値が高く、逆にHDLコレステロールは低かったが、男性では両者とも有意差はなかった。中性脂肪、BMI、収縮期および拡張期血圧値も男女で糖尿病群の方が高かった。飲酒・喫煙習慣は、糖尿病群および非糖尿病群ともに男性の方が女性より高頻度だったが、男性では糖尿病群の飲酒頻度が非糖尿病群に比べ有意に高かった。

2. 危険因子と循環器疾患の関係

a) 空腹時血糖値

対象者を糖尿病の有無と空腹時血糖レベルで層別し、非糖尿病群の血糖値100mg/dl未満の最低値レベルに対するCVD発症の相対危険を、年齢、性、収縮期血圧、BMI、血清コレステロール、喫煙、飲酒を調整して求めた(図1)。非糖尿病群では、120-125mg/dlのレベルでリスクが上昇する傾向にあったが有意差はなかった。一方、糖尿病群では、120mg/dl台のレベルからCVDのリスクが有意に上昇した(RR=2.9)。

b) ヘモグロビンA1c

同様にHbA1cについて検討すると、糖尿病群ではCVD発症のRRがHbA1cが5.5-5.9%のレベルで2.5に有意に上昇したが、6.0-7.4%のレベルでは1.9-2.1まで低下し、7.5%以上のレベルではさらに4.2に上昇した。

c) 血清脂質

血清コレステロールのレベル別にみると、糖尿病群ではコレステロール値が22

0-229mg/dlのレベルからRRが3.1に有意に上昇した(図2)。一方、非糖尿病群では300mg/dl以上のレベルまで検討したが、CVDのリスクが有意に上昇する閾値は認めなかった。

同様にLDLコレステロールについて検討すると、糖尿病群では120-139mg/dlのレベルからリスクが有意に上昇した(RR=2.8)。一方、非糖尿病群では160-179mg/dlのレベルでリスクが有意に高かったが、それ以上のレベルでは有意な関係は認めなかった。

HDLコレステロールについては、非糖尿病群の60mg/dl以上を基準にした場合、非糖尿病群の29mg/dl以下のレベルで、CVDのリスクが3倍有意に上昇した。しかし、糖尿病群ではHDLコレステロールはCVDの明らかな危険因子とならなかった。また、糖尿病群、非糖尿病群ともに、中性脂肪とCVDとの間には有意な関連は認めなかった。

d) 肥満度

対象者をBMIの2kg/m²づつで層別して同様の検討を行うと、糖尿病群ではBMIが23.0-24.9kg/m²のレベルからCVDのリスクが有意に高かった。そこで、このレベルをさらに2群に細分してみると、BMIが23.0-23.9kg/m²のレベルでRRが3.6に有意に上昇した(図3)。一方、非糖尿病群ではBMIが27を超えても有意な関連はみられなかった。

e) 血圧値

収縮期血圧のレベル別にみると、非糖尿病群では140mmHg以上でリスクが有意に上昇したが、糖尿病群ではさらに低い130mmHg台もリスクが高かった(図4)。一方、拡張期血圧は、非糖尿病群では95mmHg以上から有意な危険因子となったが、糖尿病群では一定の関連は認めなかった。

以上の成績を表2にまとめた。糖尿病群は非糖尿病群に比べ、他の危険因子とCVDとの関連が強く、リスク上昇の閾値がより低いレベルにあることが示唆される。

D. 考察

糖尿病は、インスリン抵抗性を基盤に他の動脈硬化危険因子を高率に合併する。それがCVDのリスクを上昇させる大きな要因の一つと考えられている。本研究の対象者でも、男女で糖尿病群は非糖尿病群に比べ年齢が高く、中性脂肪、BMI、収縮期および拡張期血圧、BMI、中性脂

肪の平均値が高かった。また、女性の糖尿病群はLDLコレステロール値が高く、逆にHDLコレステロールが低かった。男性ではこれら血清脂質に有意差はなかったが、この男女差は血清脂質に影響を与える飲酒の頻度が男性で高かったことによると考えられる。

一方、危険因子のレベル別にCVD発症のリスクをみると、久山町の糖尿病群では、非糖尿病群に比べより低い収縮期血圧、血清コレステロール、LDL-コレステロール、BMIのレベルからCVDのリスクが上昇しており、これら危険因子の厳格な管理の必要性が示唆される。最近相次いで発表された高血圧の診断・治療基準^{4,5)}でも、糖尿病患者の高血圧はより低い血圧レベル (<130/85mmHg) に管理することが提唱されているが、本研究の成績はそれを支持するものである。また、他の危険因子にも同様の現象が認められる可能性があり、今後さらに検討すべき課題といえよう。

(参考文献)

- 1) Fujishima M, *et al*: Clin Exper Hypertens A14:99, 1992.
- 2) Ohmura T, *et al*: Diabetologia 36: 1198, 1993.
- 3) 糖尿病診断基準検討委員会: 糖尿病 42:385-401, 1999.
- 4) The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Pressure: Arch Intern Med 157:2413, 1997.
- 5) 1999 World Health Organization: International Society on Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension: J Hypertens 17:151, 1999.

E. 結論

糖尿病患者は、非糖尿病患者に比べ他の危険因子とCVDとの関連が強く、リスク上昇の閾値が低かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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-. 糖尿病合併症 14: 80-84, 2000.
2. 清原 裕: 疾病予防対策の成果と評価. 循環器疾患に及ぼす糖尿病の影響 -世

界各地の追跡研究における検討-. 健康確保のための社会的施策の展開. 三角順一, 青野裕士 (編), 大分医科大学公衆・衛生医学講座, pp41-75, 2000

3. 清原 裕: 老年者糖尿病の管理・治療における新しい診断基準の意義. 糖尿病の新しい診断基準をどう活かすか. 日本糖尿病協会 (編), 医歯薬出版, pp38-53, 2000.
 4. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Arima H, Tanaka K, Ibayasi S, Fujishima M: Incidence and risk factors for subtype of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. Stroke 31:2616-2622, 2000.
- #### 2. 学会発表
1. 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
 2. 清原 裕: 循環器疾患に及ぼす糖尿病の影響-世界各地の追跡研究における検討-. 第58回日本公衆衛生学会総会シンポジウム「疾病予防対策の成果と評価」, 1999年10月発表
 3. 清原 裕: 老年糖尿病の管理・治療における新しい診断基準の意義. 第5回プラクティスシンポジウム「新しい診断基準-運用の実際とその効果」, 2000年2月発表
 4. 清原 裕: 血管障害の危険因子としての境界型. 第35回糖尿病学の進歩シンポジウム「効率的な一次予防のあり方」, 2001年2月発表

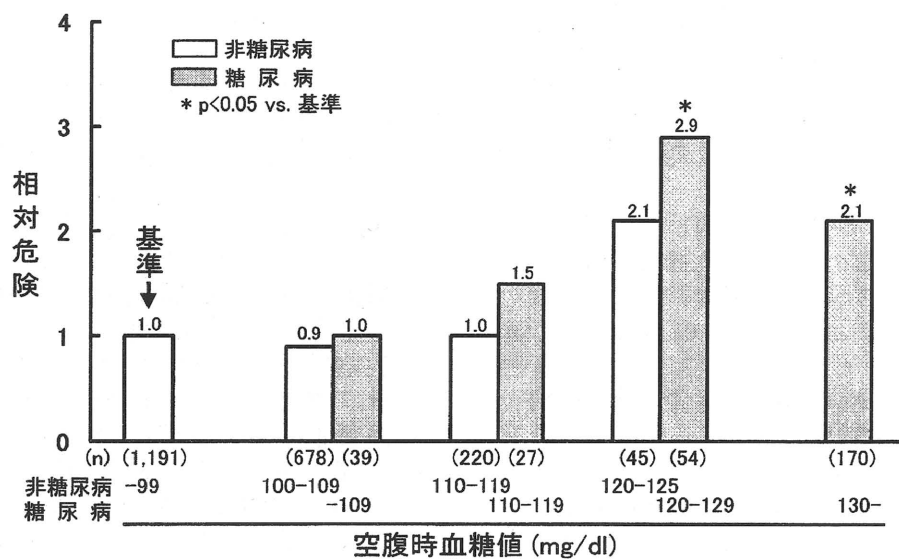
G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

表1. 糖尿病の有無にみた循環器疾患の危険因子の平均値および頻度
久山町第3集団 2,424名, 40-79歳, 1988年, 年齢調整

危険因子	男 性		女 性	
	糖尿病(-)	糖尿病(+)	糖尿病(-)	糖尿病(+)
年 齢(歳)	57	59 *	57	61 **
空腹時血糖値(mg/dl)	100	138 **	97	143 **
ヘモグロビン A1c(%)	5.5	6.6 **	5.4	6.7 **
血清コレステロール(mg/dl)	196	205 *	213	230 **
中性脂肪(mg/dl)	114	152 **	91	120 **
HDL-コレステロール(mg/dl)	49	50	52	50 *
LDL-コレステロール(mg/dl)	122	121	140	154 **
Body Mass Index(kg/m ²)	22.8	23.5 **	22.9	24.6 **
収縮期血圧(mmHg)	133	141 **	129	141 **
拡張期血圧(mmHg)	80	83 **	75	79 **
飲 酒(%)	60	77 **	9	11
喫 煙(%)	50	49	7	8

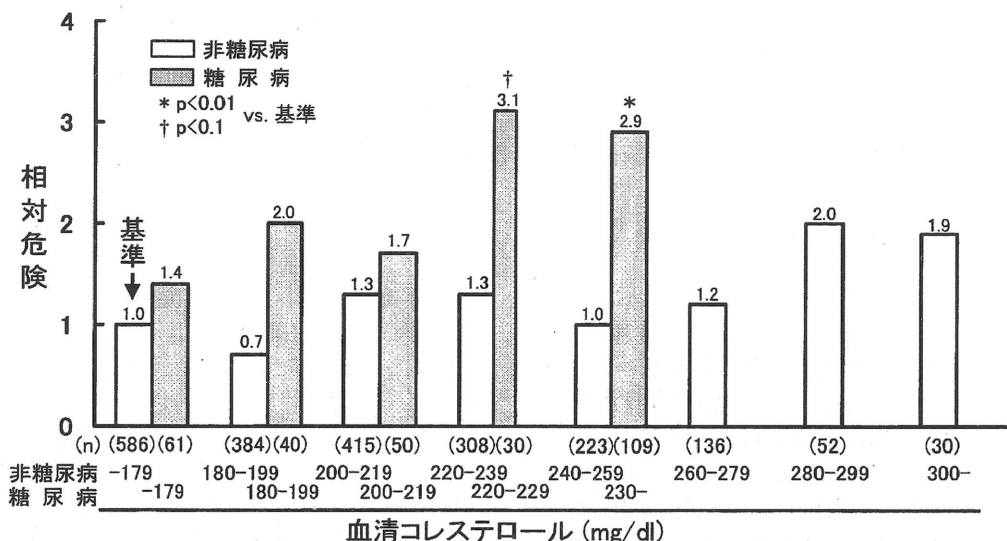
**p<0.01, *p<0.05 vs. 非糖尿病



空腹時血糖値 (mg/dl)

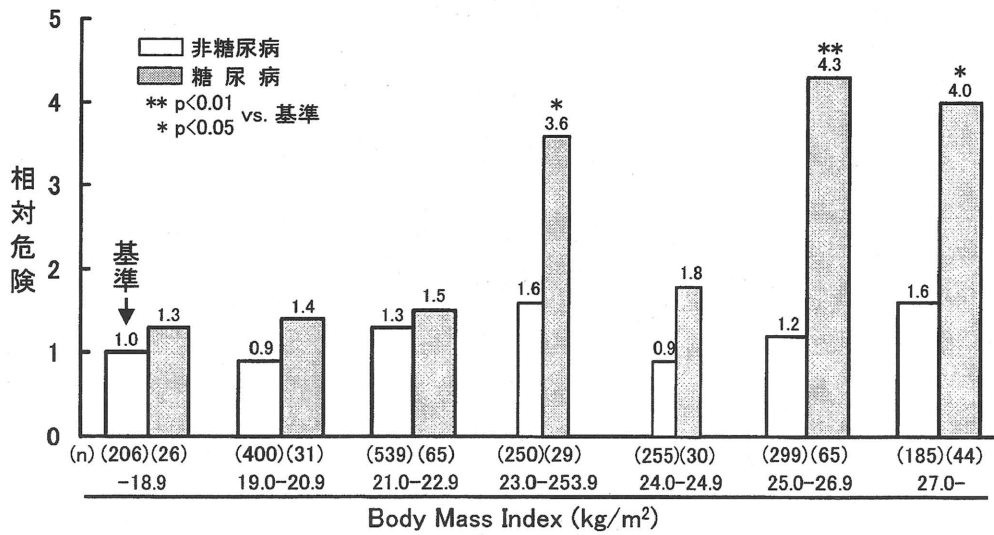
a) 年齢, 性, 収縮期血圧, BMI, 血清コレステロール, 喫煙, 飲酒

図1. 糖尿病の有無と空腹時血糖レベル別にみた循環器疾患発症の相対危険
久山町第3集団 2,424名, 40-79歳, 1988-96年, 多変量^{a)}調整



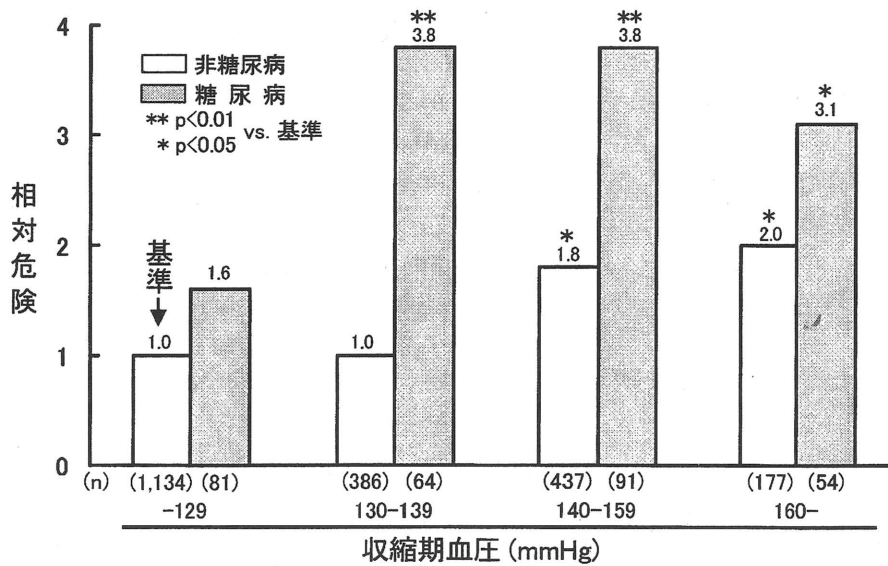
a) 年齢, 性, 収縮期血圧, BMI, 喫煙, 飲酒

図2. 糖尿病の有無と血清コレステロールレベル別にみた循環器疾患発症の相対危険
久山町第3集団 2,424名, 40-79歳, 1988-96年, 多変量^{a)}調整



a) 年齢, 性, 収縮期血圧, 血清コレステロール, 喫煙, 飲酒

図3. 糖尿病の有無とBody Mass Index別にみた循環器疾患発症の相対危険
久山町第3集団 2,424名, 40-79歳, 1988-96年, 多変量^{a)}調整



a) 年齢, 性, BMI, 血清コレステロール, 喫煙, 飲酒

図4. 糖尿病の有無と収縮期血圧レベル別にみた循環器疾患発症の相対危険
久山町第3集団 2,424名, 40-79歳, 1988-96年, 多変量^{a)}調整

表 2. 糖尿病の有無別にみた循環器疾患発症に対する危険因子の閾値
久山町第3集団 2,424名, 40-79歳, 1988-96年, 多変量解析

危険因子	非糖尿病	糖尿病
空腹時血糖値 (mg/dl)	ns	≥ 120
ヘモグロビン A1c (%)	ns	≥ 5.5
血清コレステロール (mg/dl)	ns	≥ 220
LDL-コレステロール (mg/dl)	≥ 160	≥ 120
HDL-コレステロール (mg/dl)	< 30	ns
中性脂肪 (mg/dl)	ns	ns
Body Mass Index (kg/m ²)	ns	≥ 23
収縮期血圧 (mmHg)	≥ 140	≥ 130
拡張期血圧 (mmHg)	≥ 95	ns

ns: 有意な関連なし

厚生省健康科学総合研究事業

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

「脳卒中の危険因子としての糖尿病の疫学研究」

島本和明（札幌医科大学内科学第二講座教授）

研究要旨

脳卒中の発症に与える糖尿病の影響について教室で継続中の疫学調査である端野・壮瞥研究の成績から検討した。1977年端野町、1978年壮瞥町で40歳上の住民合計約2,000名を無作為に登録した。なお脳卒中、心血管疾患の既往のある者は対象から除外した。糖尿病の判定は登録時に施行した50gOGTTをもとに行い、1999年8月末日まで追跡した。耐糖能分類別にみた追跡期間中の脳卒中の発症頻度（くも膜下出血は除く）はNGTが1.2%、BDMが1.5%、DMが3.2%とDM群で高値であり、これに高血圧（140/90mmHg以上）を合併した場合は4.5%と有意に高値であった。

A 研究目的

近年の本邦における糖尿病の増加は著しく、さらに治療の進歩によりその生命予後は改善してきた。しかし糖尿病の罹病期間が長くなるにつれ血管合併症が増加を示し、その予防と治療は重要課題となっている。本研究は札幌医大第二内科で1977年より継続して行っている疫学調査である端野・壮瞥研究の調査成績から糖尿病が脳卒中の発症に与える影響を検討した。

B 研究方法

1977年端野町、1978年壮瞥町で40歳上の住民合計約2000名を登録した。脳卒中、心血管疾患の既往のある者は対象から除外した。初年度に早朝空腹時に身長、体重、座位随時血圧を測定した。また空腹時血糖値、脂質値の測定に加えて、インフォームドコンセン

トを得て50gOGTTを施行した。2年毎に住民検診を行い脳卒中、心疾患の発症・死亡についての追跡調査を行った。追跡調査は1999年8月末日までに終了した。糖尿病の判定は初年度に施行した50gOGTTを75gOGTTに変換した後に1999年の日本糖尿病学会診断基準に基づき判定した。糖尿病薬物療法中の者は糖尿病に分類した。

（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 研究成績

1999年8月末日までに予後を追跡しえた男女1,765名を検討対象とした。耐糖能異常の頻度は正常耐糖能 (NGT): 76.5%、境界型糖尿病 (BDM): 9.4%、糖尿病 (DM): 14.1%であった。

1977年、1978年初年度の検査成績はNGT、BDM、DMそれぞれで年齢は50.3±6.9才、51.1±7.0才、52.4±7.1才とNGTに対してDMで有意に高く、BMIは23.4±2.9、24.2±3.2、24.9±3.7とNGTに対してBDMで、BDMに対してDMで有意に高値であった。空腹時血糖は89.1±9.7mg/dl、100.0±13.9 mg/dl、110.9±34.4 mg/dlとNGT

に対してBDMで、BDMに対してDMが有意に高値であった。総コレステロールは188.3±33.2 mg/dl、196.1±33.9 mg/dl、196.9±37.8 mg/dl、トリグリセライドは113.9±75.5mg/dl、132.7±130.2mg/dl、137.0±100.5 mg/dlでNGTに対してBDMおよびDMで有意に高値であった。また、血压については収縮期がそれぞれ131.7±19.6 mmHg、135.0±19.2 mmHg、137.5±22.5 mmHg、拡張期は82.0±9.6mmHg、83.1±10.8mmHg、83.7±10.0 mmHgとNGTに対してDMで有意に高値であった。

表1 初年度検査成績 1977,78

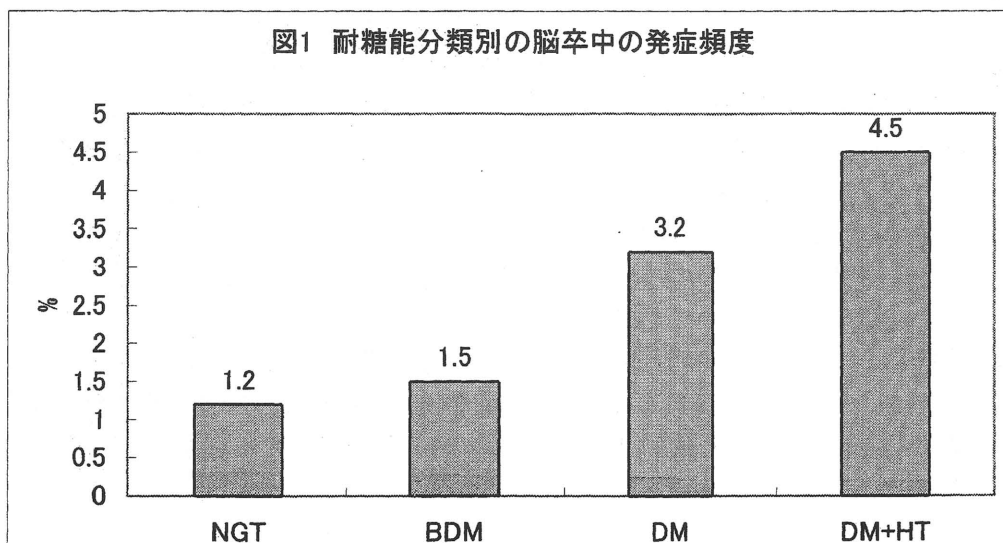
	NGT	BDM	DM
n	1350 (76.5%)	166 (9.4%)	249 (14.1%)
Age	50.3±6.9	51.1±7.0	52.4±7.1*
Fpg	89.1±9.7	100.0±13.9*	110.9±34.4* [§]
T.chol	188.3±33.2	196.1±33.9*	196.9±37.8*
TG	113.9±75.5	132.7±130.2	137.0±100.5
SBP	131.7±19.6	135.0±19.2	137.5±22.5*
DBP	82.0±9.6	83.1±10.8	83.7±10.0*
BMI	23.4±2.9	24.2±3.2*	24.9±3.7* [§]

* : p<0.05 vs NGT, [§]: p<0.05 vs BDM

BMIについてはそれぞれ23.4±2.9、24.2±3.2、24.9±3.7でNGTに対してBDMが、BDMに対してDMが有意に高値であった(表1)。追跡期間中の耐糖能分類別にみた脳卒中の発症頻度

(くも膜出血を除く)はNGTが1.2%、BDMが1.5%、DMが3.2%とDM群で高値であり、これに高血圧(140/90mmHg以上)を合併した場合は4.5%と有意に高値であった(図1)。

図1 耐糖能分類別の脳卒中の発症頻度



脳卒中の発症を従属変数としてロジスティック回帰分析により検討すると年齢と血圧値が脳卒中発症の危険

因子として採択された。しかし、糖尿病の有無および総コレステロール値は採択されなかった。

表2 ロジスティック回帰分析
従属変数：脳卒中の発症

	Wald	Exp (B)	95% CI
Age	11.79	1.06	1.03 - 1.09
SBP	28.3	1.03	1.02 - 1.04
DMあり	-	-	-
T.chol	-	-	-

D 考察

糖尿病は動脈硬化性疾患の重要な危険因子であり、脳卒中、冠動脈疾患といった動脈硬化性疾患は糖尿病患者の主たる死因となっている。特に脳梗塞発症についてはFramingham studyで糖尿病が独立した危険因子であることが証明されており、また日本人における研究でも久山町研究で耐糖能異常が脳梗塞の有意な危険因子であることが示されている。糖尿病において動脈硬化が進展しやすいことは間違いない。しかし、その原因については十分に解明されておらず、高血糖と動脈硬化（大血管障害）の関係は不明点が多い。DCCT studyでは1型糖尿病患者の血糖コントロールは最小血管障害の予防には有効であるが大血管障害（動脈硬化）の予防には有効性を証明できなかった。その後1998年に発表されたUKPDS studyは2型糖尿病患者の血糖を厳格にコントロールすることにより糖尿病合併症全体および最小血管障害が有意に減少したが、心筋梗塞は減少傾向を示したにとどまり、脳卒中については発症率の減少が見られていない。しかし、糖尿病患者で血圧を厳格にコントロールした群では脳卒中は有意の減少

を示した。糖尿病は動脈硬化の有意な危険因子であることについては間違いないが、その治療においては血糖のコントロールのみでは動脈硬化の発症を抑制できない可能性があるといえる。一方、心血管疾患の発症率により軽症の糖尿病である境界型糖尿病やIGTの段階から増加することが多数報告されている。軽度の耐糖能低下では血糖値は低く抑えられた状態であるが、インスリン抵抗性と高インスリン血症が存在する。インスリン抵抗性および高インスリン血症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はインスリン抵抗性症候群として知られている。糖尿病（2型）はまさにインスリン抵抗性が発症の主たる原因である。故に糖尿病の治療は血糖のコントロールのみでは動脈硬化を予防するという意味では充分とは言えず、同時に高血圧、脂質代謝異常などもコントロールする必要があると考えられる。また、今後の研究課題となるが、インスリン抵抗性あるいは高インスリン血症そのものが脳卒中、虚血性心疾患などの動脈硬化と直接的な関連がないかの検討も必要であると思わ

れる。

E 結論

北海道端野町、壮瞥町においても糖尿病は脳卒中発症の危険因子であることが確認されたが、対象集団が小さいこともあり統計学的有意差を見出せなかった。また、糖尿病に高血圧を合併すると脳卒中発症のリスクはさらに上昇した。日本人において糖尿病が脳卒中の発症にどの程度影響を与えるかを明らかにするにはより大きな集団が必要であり、多施設共同研究により結論を導き出すの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* 43:205, 2000.

F. 研究発表

1 論文発表

○高木 覚、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・壮瞥研究(18年間の前向循環器疫学調査)から—; *糖尿病* 41(4), 257-265, 1998.

○青山真也、斉藤重幸、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(7), 495-502, 1999.

○ 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. *Journal of Hypertension* 18: 139-144, 2000.

2 学会発表

○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

○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