

表1 脳血管疾患の各死因別にみた初診時因子—平均値もしくは所見の割合(%)

初診時因子	くも膜下出血		脳出血		脳血栓		脳塞栓		その他の脳血管疾患		その他の死因	
	n	Mean	n	Mean	n	Mean	n	Mean	n	Mean	n	Mean
例数	5		31		60		7		25		641	
性別(男/女)	5	4/1 ns	31	22/9 ns	60	35/25 ns	7	4/3 ns	25	16/9 ns	433/208	
初診時年齢(歳)	5	53.80 ns	31	56.00 ns	60	61.25 **	7	65.57 *	25	63.96 **	641	56.81
死亡時年齢(歳)	5	65.40 ns	31	67.13 ns	60	72.30 **	7	77.71 *	25	71.56 ns	641	67.75
空腹時血糖値(mg/dl)	5	147.20 ns	31	145.97 *	60	189.02 ns	7	138.57 ns	25	187.64 ns	641	175.72
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	5	24.40 ns	30	23.11 ns	58	23.53 ns	7	20.11 ns	23	21.41 ns	609	22.46
収縮期血圧(mmHg)	5	142.80 ns	30	156.27 **	59	149.25 *	7	159.43 ns	24	156.29 **	621	143.32
拡張期血圧(mmHg)	5	89.40 ns	30	91.63 **	59	86.63 ns	7	86.57 ns	24	87.58 ns	621	84.00
高血圧(%)	5	40.00 ns	30	53.33 **	59	35.59 ns	7	42.86 ns	24	45.83 ns	621	28.99
心電図虚血性変化(%)	5	40.00 ns	29	17.24 ns	57	24.56 ns	7	42.86 ns	21	42.86 ns	554	24.37
Cholesterol値(mg/dl)	5	223.40 ns	29	205.28 ns	57	220.23 *	7	209.71 ns	24	228.08 *	593	206.42
Triglycerides値(mg/dl)	3	128.00 ns	19	168.79 *	46	153.91 ns	6	107.00 ns	15	138.47 ns	425	129.96
糖尿病性網膜症(%)	4	50.00 ns	25	20.00 ns	55	16.36 *	7	42.86 ns	22	40.91 ns	534	30.71
蛋白尿(%)	5	20.00 ns	31	22.58 ns	59	22.03 ns	7	14.29 ns	24	20.83 ns	610	19.34
治療方法:食事(%)	5	20.00 ns	31	61.29 **	60	26.67 ns	7	28.57 ns	25	20.00 ns	636	36.48
経口薬(%)	5	60.00 ns	31	25.81 *	60	53.33 ns	7	71.43 ns	25	64.00 ns	636	45.44
インスリン(%)	5	0.00 ns	31	12.90 ns	60	8.33 ns	7	0.00 ns	25	12.00 ns	636	11.32

\* p < 0.05 \*\* p < 0.01 「その他の死因」群 (CHDおよびCVDを除く) との比較

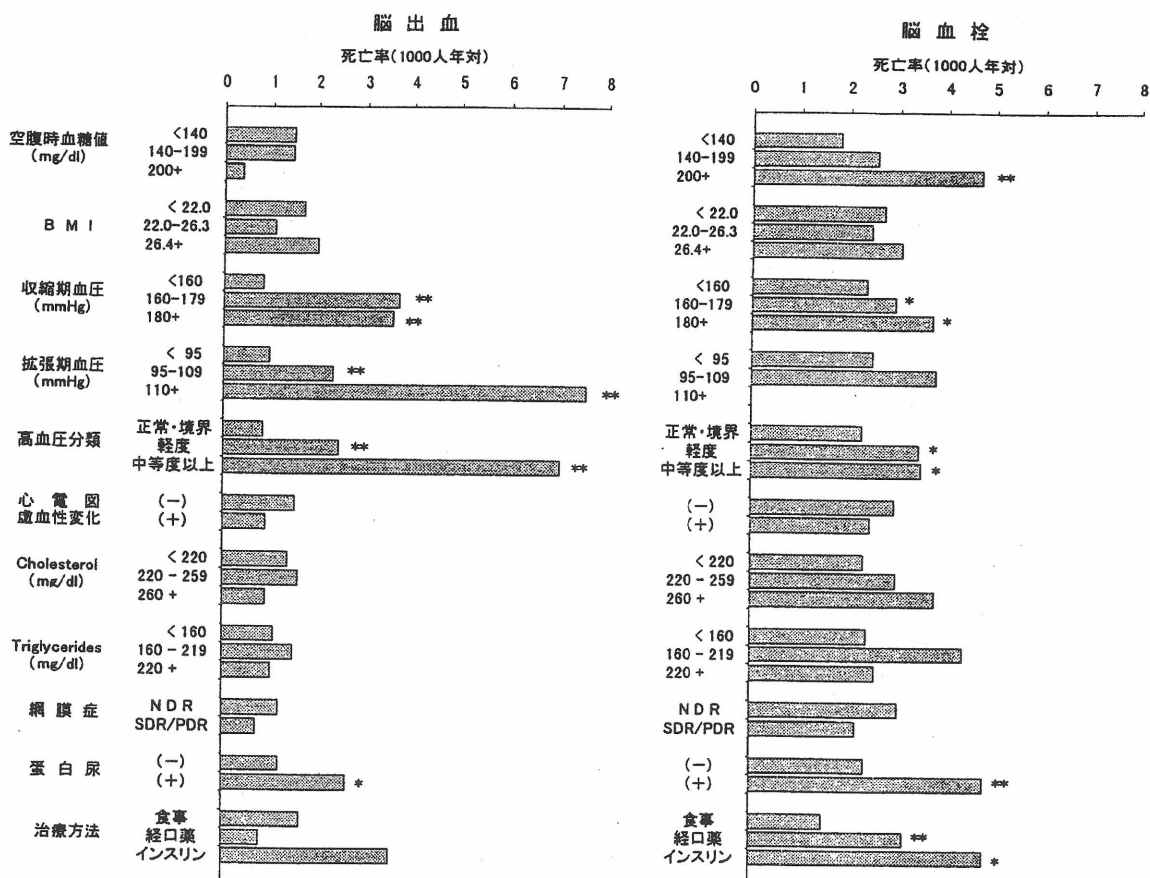


図1 初診時因子別にみた脳出血および脳血栓死亡率

\* p < 0.05. \*\* p < 0.01

表2 初診時因子別にみた脳出血および脳血栓死亡のOdds比

初診時因子	例数	脳出血		脳血栓	
		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	0.8228	0.3901 - 1.7355	1.3026 0.6943 - 2.4446
	200+	426	0.2128	0.0489 - 0.9256	1.9834 1.0465 - 3.7590
B M I (kg/m <sup>2</sup> )	< 22.0	690	1	1	
	22.0-26.3	806	0.5707	0.2548 - 1.2786	0.9319 0.5178 - 1.6772
	26.4+	323	0.7121	0.2566 - 1.9762	1.1716 0.5725 - 2.3977
収縮期血圧 (mmHg)	<160	1499	1	1	
	160-179	239	4.5994	2.0876 - 10.1336	1.8339 0.9510 - 3.5362
	180+	89	4.4914	1.4603 - 13.8136	2.0649 0.7962 - 5.3552
拡張期血圧 (mmHg)	< 95	1570	1	1	
	95-109	224	3.0234	1.3075 - 6.9910	1.6375 0.8374 - 3.2023
	110+	33	8.1632	2.2422 - 29.0778	- -
高血圧分類	正常・境界	1399	1	1	
	軽度	328	3.4329	1.5439 - 7.6329	1.8367 1.0111 - 3.3365
	中等度以上	100	5.2068	1.8365 - 14.7618	1.8850 0.7251 - 4.9003
心電図	(-)	1222	1	1	
	(+)	394	0.6416	0.2431 - 1.6930	1.0102 0.5466 - 1.8667
Cholesterol (mg/dl)	< 220	1081	1	1	
	220 - 259	462	0.9849	0.4280 - 2.2663	1.4203 0.7835 2.5745
	260 +	230	0.4903	0.1134 - 2.1198	1.4267 0.6679 3.0473
T G (mg/dl)	< 160	1010	1	1	
	160 - 219	207	1.5112	0.4878 - 4.6818	1.8333 0.9034 - 3.7203
	220 +	181	0.8569	0.1917 - 3.8296	0.9280 0.3552 - 2.4244
糖尿病性網膜症	N D R	1249	1	1	
	SDR/PDR	337	0.5519	0.1630 - 1.8687	0.7176 0.3476 - 1.4813
蛋白尿	(-)	1550	1	1	
	(+)	246	1.8623	0.7936 - 4.3698	1.8242 0.9707 - 3.4242
治療方法	食事	868	1	1	
	経口薬	744	0.4857	0.2114 - 1.1160	2.3933 1.3026 - 4.3972
	インスリン	130	1.4185	0.4749 - 4.2375	2.1300 0.7668 - 5.9163

表3 初診時因子と脳出血および脳血栓死亡の関係—Logistic Modelによる解析

初診時因子	脳出血			脳血栓		
	Coefficient	S.E.	t	Coefficient	S.E.	t
性別	-0.31649	0.31484	-1.01	-0.07904	0.16822	-0.47
年齢	-0.19624	0.31563	-0.62	1.00677	0.20473	4.92 **
空腹時血糖値	0.12751	0.2701	0.43	0.21018	0.14453	1.45
B M I	-0.23063	0.29935	-0.77	0.02931	0.16769	0.17
収縮期血圧	0.98514	0.26119	3.77 **	0.05170	0.16527	0.31
心電図虚血性変化	-0.17622	0.30248	-0.58	-0.07410	0.14563	-0.51
血清Cholesterol値	-0.02706	0.30425	-0.09	0.15522	0.16750	0.93
血清Triglycerides値	0.23399	0.18200	1.29	0.06981	0.14034	0.50
糖尿病性網膜症	-0.26801	0.33994	-0.79	-0.29354	0.17786	-1.65
蛋白尿	0.09999	0.25350	0.39	0.16568	0.13620	1.22
治療方法	-0.08206	0.31420	-0.26	0.21497	0.16119	1.33

\*\* p < 0.01

## 分担研究報告書

### 耐糖能異常者の生命予後とQOL —愛東 Study 20年間の経年観察—

分担研究者 日高秀樹 三洋電機連合健康保険組合

一般住民における耐糖能異常の生命予後とQOLへの影響を観察した。対象は1980-3年に住民検診を受けた1730名である。耐糖能異常は糖負荷後の尿糖陽性をもって判定した。2000年6月までの健在と死因を調査し、健在者には健康状態に関するアンケート調査を行った。20年間に予後を確認した1657名の蓄積されたデータは29,962人年である。耐糖能異常住民の性・年齢訂正死亡率は正常者の2倍以上であった。健在者で98年4月現在で「健康」と答えた住民は、耐糖能異常者では23%にすぎなかった。耐糖能異常（負荷後尿糖陽性）は生命予後に強く影響するだけでなく、QOLへも大きなリスクであることが確認された。また、職域の糖尿病患者調査ではわが国の糖尿病患者の診療状況は必ずしも十分ではなく、今後、患者の教育・診療水準の向上が重要と考えられた。

#### A. 研究目的

耐糖能異常の長期予後とQOLへの影響を明らかにする目的で、地域住民の20年間にわたる経年観察を行った。また、職域の糖尿病患者の三次予防（糖尿病治療）の現状を検討した。

#### B. 研究方法

地域住民調査の対象は1980-3年に愛東町において住民検診を受けた1730名である。2000年6月末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。2000年7月時点で、生存者1409名、死亡248名、転居者55名、不明者は18名と追跡率は96%であり、蓄積されたデータは29,962人年である。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。この集団は1980年の対象住民の約80%である。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。

職域調査では1997年度定期健康診断の受検者(14,073人)にて「糖尿病」の判定が“治療中”・“要治療”であった組合員本人498名(男性486名、女性12名)を対象に受診中の医療機関における診療内容に関するアンケートを行った(回収率88%)。

<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

地域住民調査では2000年6月末までに248名の死亡が確認された。開始時点で40歳から64歳の対象者1432名中、負荷後の尿糖陽性(耐糖能異常)は165名であった。表1に示すように、耐糖能異常者には、男性が多く、血清トリグリセライドは高い値を示した。また、耐糖能異常者に高頻度に高血圧を認めた。耐糖能異常の生命予後への影響を人年法で検討すると性・年齢訂正死亡率(50-79歳/1000)は22.2(95%CI, 16.5-27.9)と正常者の11.1(95%CI, 9.6-12.5)の2倍であった(表2)。比例ハザード

ドモデルを用いた解析では、死亡に関係するリスクとして年齢、性、耐糖能異常が選択された(表3)。死因調査では、悪性新生物による死亡がもっとも多く、脳血管障害・虚血性心疾患による死亡が耐糖能異常者に多いとは結論できなかった。1999年夏に行った健在者に対するアンケートでは、1998年4月1日現在の身体的状態・既往疾患を中心に調査した。健康状態が「健康である」と回答した住民は、観察開始時の年齢・性を訂正すると、耐糖能異常者で23.2% (95%CI, 15.7-30.7) に過ぎず、観察開始時に尿糖陰性であった群の41.5%(95%CI, 38.6-44.5)に比較して少なかった(表4)。疾患の既往を含めた検討では、耐糖能異常者で必ずしも脳卒中・虚血性心疾患が多いとは結論できなかった。また、これらの動脈硬化性疾患の発症または死亡をイベントとした比例ハザードモデル解析では年齢と高血圧がリスクとなったが、耐糖能異常は選択されなかった。

職域の糖尿病調査では定期的な通院患者は回答者の81%であり、通院中断患者、非回答患者の血糖コントロールは不良であった(表5)。中断の理由は「自己判断」が多かった。「糖尿病の専門家」、総合病院を受診中の患者はインスリン治療が多く、認定医のいる施設では足の診察をより多く受けていたが、その頻度は低かった。

#### D. 考察

地域住民の調査研究では、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性疾患のリスクとなるとされている。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は、イベント数が十分で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・特異性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倍高値であるだけでなく、アンケート調査で「健康」と答えたもの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すと考えられる。

また、職域の調査結果はわが国の糖尿病患者の診療状況が現時点で十分とは考えられず、治療・管理に関するガイドラインの周知と実行が今後の対策のひとつと考えられる。

#### E. 結論

耐糖能異常の長期予後とQOLへの影響を地域住民の20年間にわたる経年観察結果より解析し、耐糖能異常(負荷後尿糖陽性)は生命予後に強く影響するだけでなく、QOLへも大きなリスクであることが確認された。また、わが国の糖尿病患者の診療状況は十分ではなく、今後、患者の教育・診療水準の向上が重要と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 日高秀樹 ほか: 糖尿病の医療機関別管理状況 — 職域におけるアンケート調査と定期検診結果の解析 — 糖尿病44:1-7, 2001

##### 2. 学会発表

1) 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

2) 日高秀樹 ほか: 地域住民における耐糖能異常者の生命予後とQOL — 愛東Study 20年間の経年観察 — 第44回日本糖尿病学会年次学術集会 2001年4月(発表予定)

#### 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)、山崎義光(大阪大学 病態情報内科学)

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)	117 ± 40(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	46	171	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	178(0)	69(1)	1019(1)	1520(1)
50-59 才	717(2)	244(0)	3287(14)	4624(12)
60-69 才	867(12)	320(7)	3560(42)	5183(27)
70-79 才	270(20)	134(3)	1289(37)	2215(31)
80- 才	9(1)	12(0)	35(5)	168(3)
年齢訂正死亡率(/1000 人年, 95% CI)				
50—79 歳	30.2(22.5-38.1)	14.1(5.4-22.8)	14.9(12.3-17.6)	7.3(5.7-8.8)
性訂正	22.2 (16.5-27.9)		11.1 (9.6-12.5)	
60—79 歳	44.0(32.1-55.9)	21.2(8.1-34.2)	20.3(16.3-24.2)	9.6(7.4-11.8)
性訂正	32.6 (23.9-41.3)		14.9 (12.8-17.1)	

表3. 比例ハザードモデルによる死亡のリスク解析 (対象: 観察開始時40—64歳)

Variable	係数	S. E.	p-value	Exp (B)
年齢	.1023	.0114	.0000	1.1077
性	.6655	.1433	.0000	1.9454
BMI	-.0346	.0245	.1578	.9660
耐糖能異常	.5181	.1705	.0007	1.7826
高血圧 (160/95)	.1893	.1474	.1991	1.2084

表4. 健康状態に関するアンケート調査 (対象は観察開始時: 40—64歳の健在者)

	尿糖 陽性 男性 / 女性	尿糖 陰性 男性 / 女性
対象者数	112/43	510/731
健康状態		
健康	24/7	203/269
年齢・性訂正	23.2%	41.5%
95% CI	15.7 - 30.7	38.6 - 44.5
通院している	63/25	224/395
家内のみ	1/0	2/6
寝たきり	0/2	1/4
無回答・不明	24/9	80/57

98年4月現在、1998年3月以前の死亡者は除外

表5. 職域における糖尿病患者の通院状況と血糖コントロール

	n	定期健診時 HbA1c	
		1997年	1998年
A: 定期的に通院	347	7.48 ± 1.47 (344)	7.37 ± 1.42 (300)
B: 通院していない	82	7.62 ± 1.43 (82)	7.75 ± 1.65 (69)#2
C: アンケート無回答	66	8.10 ± 2.08 (66)#1	8.10 ± 2.38 (53)#1

平均±SD. 1997年のHbA1c値は3名で不明。

#1 p<0.005, #2 p<0.05 vs Group A by t-test.

#### 研究要旨

脳卒中の病型別検討では高血圧が最大の危険因子であることを再確認した。糖尿病は、脳梗塞発症のみで危険因子として検出され、脳出血・くも膜下出血には抑制的に働くことが明らかとなった。しかし糖尿病は、人口の高齢化による今後の脳梗塞増大に伴い、重要な危険因子になってくることが予測される。

#### 目的

脳卒中と糖尿病の関わりを脳卒中病型、さらに病型の亜分類別に評価し、脳卒中発症に糖尿病がどのように寄与しているかを明らかにする。

#### 方法

秋田県の脳卒中発症登録の中で1995年から1999年までの脳卒中初回発症者 8291 人を対象群、1997年に秋田県の5町村の検診受診者で脳卒中既往歴のない 5918 人を対照群として、性別に年齢、高血圧、糖尿病、飲酒、喫煙を説明要因としてロジスティック回帰解析を行った。脳出血を被殻出血、視床出血、混合型脳出血、橋出血、その他の出血、脳梗塞をラクナ梗塞、心房細動を合併する皮質枝動脈系の梗塞、その他の梗塞、くも膜下出血を脳動脈瘤破裂によるもの、その他の SAH の10病型に亜分類し、それぞれについて高血圧、糖尿病、飲酒、喫煙の関与を評価した。

#### 結果

各群の脳卒中危険因子の出現頻度を表1に示す。対象群の平均年齢は69歳で対照群は56歳であり、このまま比較は出来ない。秋田県の地域では、女の飲酒と喫煙の割合は極めて低い。糖尿病は男が14%、女が9%であった。

男女とも高血圧、飲酒習慣、喫煙習慣のあるものは脳出血、脳梗塞、くも膜下出血を起こし易いことが示された。糖尿病の存在は脳梗塞を起こしやすくするが、脳出血やくも膜下出血では起こし難い方向に寄与する事が示唆された。(表2)

脳出血を亜分類して、それぞれの危険因子の関わりをみると、高血圧が最も普遍的にかかわる危険因子であり、飲酒習慣がその次に強力な危険因子である事が示唆され、糖尿病は有意の差に至らないが抑制的な方向に働いていた(表3)。一方、ラ

クナ梗塞、皮質枝領域の梗塞では糖尿病が男女とも危険因子として検出された。しかし、糖尿病は心房細動を合併した皮質枝動脈の脳梗塞では危険因子とはなっていない。さらに、糖尿病は脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血では脳出血同様に抑制的な関与が示唆された。危険因子の相対危険度の大きさを基に脳卒中病型に対する危険因子の強さを3段階に分けて表4に示した。男のラクナ梗塞、その他の皮質枝系梗塞では喫煙の関与が強く、心房細動を合併する皮質枝系梗塞では飲酒が高い相対危険度を示した。男の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血では喫煙習慣が最も高い相対危険度を示した。女性では全ての病型に関して喫煙と飲酒は極めて高い相対危険を示した。対照群の女性で喫煙と飲酒が極めて低い頻度であったことが原因であり、集団相対危険度は低い。

#### 考察

高血圧性脳出血とラクナ梗塞は高血圧性血管変化を主体とする共通の原因の上に成り立ち、血管が破綻するか、閉塞するか最終段階が異なるとする仮説がある(図1)。この結果は糖尿病が出血では抑制的に働き、梗塞では促進的に働くことを示した。脳出血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発症に寄与する事がこれまでの疫学研究で示されている(図2)。ここでの糖尿病は、肥満が引き金となる2型糖尿病であり、その背景に過剰な食環境が存在し、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。

#### 結論

糖尿病は脳梗塞の危険因子であるが、糖尿病を誘発する生活環境は脳出血に対しては発症しにくい方向に関連している可能性がある。脳卒中全体では高血圧のような大きな危険因子にはならない。しかし、高齢化や生活習慣の変化による脳梗塞症の増大は脳卒中危険因子としての糖尿病の存在を大きくする方向にある。



表1  
男女別の脳卒中に関する危険因子の出現頻度

	脳卒中 (対象) N=8291		市町村 (対照) N=5918	
	男	女	男	女
高血圧	55.6%	59.0%	27.1%	27.0%
糖尿病	18.0%	16.2%	14.4%	8.9%
酒	68.8%	10.8%	55.1%	1.4%
たばこ	52.7%	8.2%	42.1%	1.8%
	4418	3873	2156	3762

対象群:1995年-1999年  
対照群:1997年の5町村の検診データ

表2  
脳卒中危険因子の比較

	高血圧	糖尿病	酒	タバコ
(男)				
脳出血	4.59 (3.81,5.54)	0.70 (0.53,0.92)	1.88 (1.52,2.33)	1.33 (1.10,1.61)
脳梗塞	2.20 (1.90,2.56)	1.50 (1.24,1.81)	1.36 (1.17,1.59)	1.90 (1.63,2.21)
くも膜下出血	2.09 (1.56,2.80)	0.18 (0.09,0.37)	1.87 (1.34,2.62)	3.45 (2.52,4.72)
脳卒中	2.78 (2.44,3.17)	1.11 (0.93,1.32)	1.51 (1.32,1.74)	1.79 (1.57,2.05)
(女)				
脳出血	3.15 (2.55,3.87)	0.84 (0.60,1.19)	17.96 (11.16,28.91)	3.89 (2.30, 6.60)
脳梗塞	2.19 (1.86,2.57)	2.12 (1.70,2.66)	7.03 ( 4.38,11.27)	5.98 (3.71, 9.65)
くも膜下出血	1.68 (1.34,2.09)	0.53 (0.35,0.82)	11.01 ( 6.90,17.56)	7.07 (4.45,11.25)
脳卒中	2.44 (2.14,2.79)	1.38 (1.13,1.69)	12.36 ( 8.41,18.17)	6.69 (4.52, 9.92)
全脳卒中	2.65 (2.41,2.90)	1.21 (1.07,1.38)	2.30 ( 2.06, 2.57)	2.36 (2.09, 2.66)

表 3

脳卒中危険因子の比較

	高血圧	糖尿病	酒	タバコ
(男)				
被殻出血	5.03 (3.77, 6.71)	0.67 (0.44,1.02)	2.37 (1.68,3.35)	1.23 (0.93,1.62)
視床出血	4.14 (3.02, 5.67)	0.89 (0.59,1.36)	2.48 (1.72,3.59)	1.37 (1.00,1.86)
混合型	4.70 (2.16,10.25)	0.30 (0.07,1.29)	2.12 (0.88,5.11)	1.30 (0.63,2.69)
橋出血	4.74 (2.76, 8.12)	0.43 (0.18,1.03)	1.66 (0.90,3.05)	2.98 (1.72,5.14)
その他の出血	3.99 (2.88, 5.52)	0.51 (0.31,0.87)	1.13 (0.80,1.59)	1.23 (0.89,1.69)
ラクナ梗塞	2.54 (2.13, 3.01)	1.62 (1.31,2.01)	1.23 (1.02,1.48)	2.01 (1.69,2.41)
心房細動合併	1.26 (0.97, 1.64)	0.87 (0.61,1.25)	2.26 (1.69,3.02)	1.18 (0.90,1.54)
その他の梗塞	1.89 (1.52, 2.33)	1.49 (1.15,1.93)	1.32 (1.06,1.66)	2.03 (1.64,2.53)
脳動脈瘤破裂	2.10 (1.54, 2.84)	0.20 (0.10,0.41)	1.97 (1.38,2.80)	3.78 (2.71,5.28)
その他の SAH	1.99 (0.81, 4.87)	0.00 (0.00,0.00)	1.35 (0.52,3.53)	1.64 (0.67,3.97)
(女)				
被殻出血	4.89 (3.47, 6.88)	0.88 (0.53,1.46)	13.13 (7.37,23.40)	3.57 (1.76, 7.25)
視床出血	2.84 (1.98, 4.07)	0.79 (0.43,1.45)	18.44 (8.92,38.09)	4.25 (1.95, 9.25)
混合型	2.39 (1.07, 5.35)	1.38 (0.45,4.24)	6.05 (0.70,52.13)	0.01 (0.00, 0.08)
橋出血	6.13 (2.36,15.88)	0.66 (0.15,2.90)	18.25 (6.04,55.10)	6.61 (1.88,23.16)
その他の出血	1.67 (1.20, 2.34)	0.71 (0.40,1.28)	18.20 (9.21,35.96)	4.27 (2.02, 9.02)
ラクナ梗塞	2.47 (2.04, 3.00)	2.30 (1.79,2.96)	7.44 (4.42,12.53)	4.64 (2.73, 7.90)
心房細動合併	1.42 (1.02, 1.97)	1.47 (0.91,2.39)	13.59 (5.97,30.91)	4.32 (1.74,10.73)
その他の梗塞	1.65 (1.28, 2.13)	2.06 (1.47,2.89)	6.61 (3.52,12.43)	7.67 (4.11,14.33)
脳動脈瘤破裂	1.72 (1.36, 2.17)	0.50 (0.32,0.80)	10.55 (6.58,16.91)	7.35 (4.61,11.73)
その他の SAH	1.15 (0.61, 2.14)	0.80 (0.27,2.34)	9.86 (2.62,37.06)	2.81 (0.59,13.38)

表 4  
脳卒中病型別の危険因子の評価 (まとめ)

	高血圧	糖尿病	酒	タバコ
男				
脳出血	+++	-	++	+
ラクナ梗塞	++	+	+	++
その他の梗塞	+	+	+	++
心房細動	-	-	++	-
脳動脈瘤破裂	++	-	+	+++
女				
脳出血	+++	-	+++	+++
ラクナ梗塞	++	++	+++	+++
その他の梗塞	+	++	+++	+++
心房細動	+	-	+++	+++
脳動脈瘤破裂	+	-	+++	+++

# 血管壊死の成り立ち、その初めから終わりまで

図 1

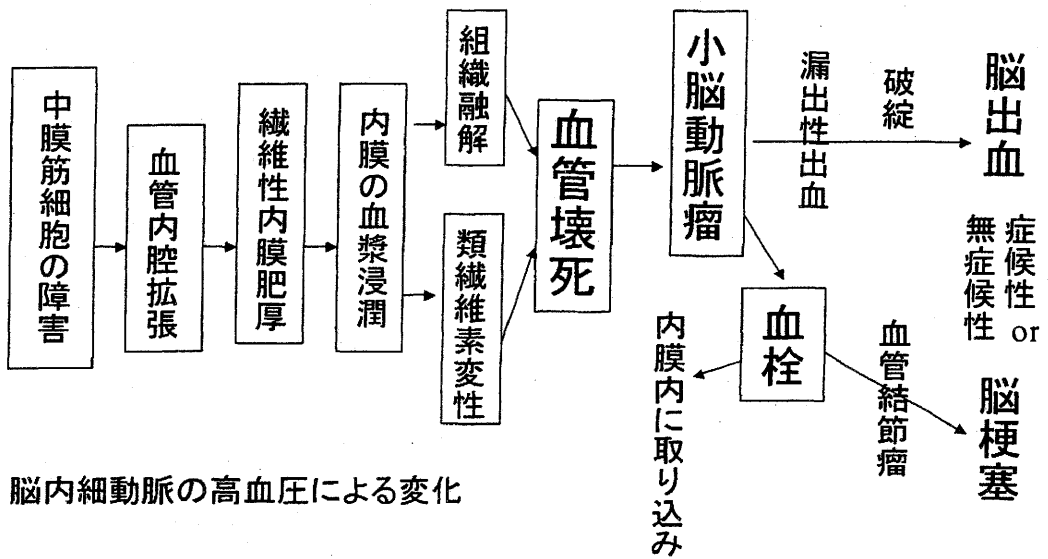
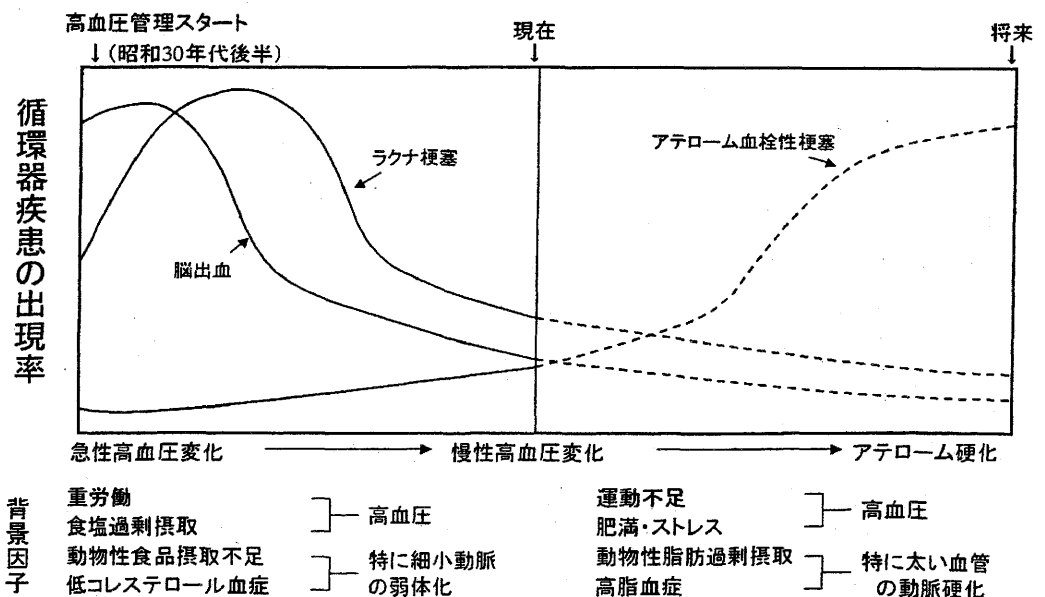


図 2

# 生活環境の変化と循環器疾患

小西正光氏原図



## 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3. 20年追跡研究による耐糖能指標と脳卒中に関する研究

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** 20年追跡調査から耐糖能異常の指標と脳卒中との関連を解析した。年齢と脳梗塞、脳出血で関連があった。BMI と脳梗塞で関連がみられた。収縮期血圧では脳梗塞で、拡張期血圧では脳梗塞、脳出血で関連がみられた。ヘマトクリットでは、全脳卒中に関連がみられた。飲酒では、全脳卒中に関連がみられた。身体活動では脳出血で負の関連がみられた。さらに、ST-T 所見ありと心房細動ありでは、脳梗塞で関連があったが、総コレステロール、尿蛋白、尿糖、眼底検査では有意にならなかった。男女別にみると、飲酒では、男性の脳梗塞のみで、糖尿病の既往歴は女性の脳梗塞のみで、心房細動では女性の脳梗塞のみで関連がみられた。

#### 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、昨年の報告書で、脳梗塞、皮質枝型脳梗塞、アテローム性脳血栓で女性のみ HbA1C 異常域群で有意となったことを報告した。今回は、20年追跡研究から耐糖能異常の指標と脳卒中との関連を解析する。

#### B. 研究方法

20年追跡調査から耐糖能異常の指標と脳卒中との関連に関する研究:新潟県S市A-I地区 40歳以上の全住民を対象に、1977年に循環器疾患に関するコホート研究のための調査を実施した(男性1000名(受診率85%),女性1346名(同93%)). ベースライン調査受診者を1977年7月1日から1997年6月30日までの20年間追跡した。ベースライン時に脳卒中の非罹患患者であった者を、脳卒中観察コホートとした。サーベイランスと登録制度に

より観察コホート内の新発生患者を把握した。複数の医師が診断基準に基づき、脳卒中は、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血、鑑別不能の脳卒中に分類した。ベースライン時の検診結果と追跡期間中の脳卒中罹患との関連を、比例ハザードモデルを用いて解析した。

#### C. 研究結果

ベースライン調査時の平均年齢は、男性 56.3 歳、女性 56.8 歳で、収縮期・拡張期血圧平均は、男性 133.7/81.1mmHg、女性 128.5/75.9mmHg、BMI の平均は男性 22.0、女性 22.8 であった(表1)。1977 年からベースライン調査受診者を 20 年間追跡調査し、男性 14,678 人年、女性 21,618 人年の観察より、脳梗塞 118 名(男性

	男性 (n=956)	女性 (n=1331)
年齢	56.3±11.0	56.8±11.2
収縮期血圧, mmHg	133.7±20.0	128.5±21.0
拡張期血圧, mmHg	81.1±11.7	75.9±11.5
BMI	22.0±2.6	22.8±3.3
総コレステロール	167.4±44.0	186.1±47.2
喫煙(はい), %	72.2	4.3
飲酒(1合/日), %	60.3	0.8
降圧薬, %	22.8	21.2
心房細動, %	1.8	0.8
眼底検査(K-W ≥IIa), %	3.1	3.6
尿蛋白(>+), %	6.3	7.2
尿糖(>±), %	3.0	1.3

表1. 男女別ベースライン時検診結果

年代	ベースライン, n	人年	脳梗塞		脳出血		クモ膜下出血		全脳卒中*	
			発生 n	頻度	発生 n	頻度	発生 n	頻度	発生 n	頻度
男性										
40-49	325	5924	6	1.01	3	0.51	3	0.51	14	2.36
50-59	280	4677	13	2.78	3	0.64	2	0.43	19	4.06
60-69	228	3152	32	10.15	7	2.22	1	0.32	44	13.96
70-	123	925	12	12.97	2	2.16	0	0.00	23	24.86
Total	956	14678	63	4.29	15	1.02	6	0.41	100	6.81
女性										
40-49	417	7717	5	0.65	4	0.52	1	0.13	12	1.56
50-59	395	7061	10	1.42	3	0.42	3	0.42	17	2.41
60-69	307	4859	14	2.88	7	1.44	5	1.03	32	6.59
70-	212	1981	26	13.12	12	6.06	3	1.51	52	26.25
Total	1331	21618	55	2.54	26	1.20	12	0.56	113	5.23

\* 全脳卒中は、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血、鑑別不能の脳卒中を含む。

表 2. 性年代別の病型別脳卒中の発生数とその頻度

63名、女性55名)、脳出血41名(男性15名、女性26名)、クモ膜下出血18名(男性6名、女性12名)、鑑別不能の脳卒中36名(男性16名、女性20名)の発生が確認された。罹患率は全体で5.87/1000人年であった(表2)。

ベースライン時の検診結果と追跡期間中の脳卒中罹患との関連を、比例ハザードモデルを用いて解析した結果は表3の通りであった。5年間幅年齢の相対危険度は、脳梗塞で1.11(95%CI 1.09-1.14)、脳出血で1.09(95%CI 1.06-1.12)、全脳卒中で1.11(95%CI 1.09-1.13)であった。

BMI( /1 kg/m<sup>2</sup>)では、脳梗塞で1.07(95%CI 1.01-1.14)と関連がみられた。収縮期血圧(/10 mmHg)では、脳梗塞で1.21(95%CI 1.12-1.31)、拡張期血圧(/10 mmHg)では、脳梗塞で1.34(95%CI 1.15-1.56)、脳出血で1.41(95%CI 1.09-1.82)と関連がみられた。また、ヘマトクリットでは、全脳卒中で1.04(95%CI 1.00-1.08)であった。飲酒では、全脳卒中で1.16(95%CI 1.01-1.35)であった。身体活動では(/index)、脳出血で0.05(95%CI 0.01-0.76)と負の関連がみられた。さらに、心電図で、ST-T 所見ありと心房細動ありでは、脳梗塞でそれぞれ

	脳梗塞		脳出血		クモ膜下出血		全脳卒中	
	RR	95%CL	RR	95%CL	RR	95%CL	RR	95%CL
年齢, /5 years	1.11	1.09-1.14	1.09	1.06-1.12	1.05	1.00-1.10	1.11	1.09-1.13
BMI, /1 kg/m <sup>2</sup>	1.07	1.01-1.14	0.99	0.89-1.10	0.79	0.65-0.95	1.04	0.99-1.09
収縮期血圧, /10 mmHg	1.21	1.12-1.31	1.12	0.98-1.29	1.03	0.80-1.32	1.15	1.09-1.23
拡張期血圧, /10 mmHg	1.34	1.15-1.56	1.41	1.09-1.82	1.44	0.96-2.15	1.29	1.15-1.45
総コレステロール, /1 mmol/l	0.95	0.81-1.12	0.97	0.74-1.27	0.62	0.39-0.98	0.92	0.81-1.04
ヘマトクリット, /1%	1.05	0.99-1.10	1.07	0.98-1.16	0.98	0.86-1.12	1.04	1.00-1.08
尿蛋白, >+	1.37	0.72-2.60	1.94	0.75-5.04	2.08	0.47-9.22	1.41	0.88-2.25
尿糖, >±	1.42	0.52-3.90	2.36	0.55-10.04	-	-	1.27	0.56-2.89
眼底検査, K-W >I	1.41	0.51-3.92	1.14	0.15-8.59	-	-	1.41	0.65-3.05
喫煙, /10本/日	1.01	0.99-1.03	1.01	0.97-1.05	1.06	1.02-1.11	1.01	0.99-1.03
飲酒, /1合/日	1.19	0.99-1.43	1.08	0.72-1.61	1.01	0.52-1.95	1.16	1.01-1.35
身体活動, /1 index	0.79	0.19-3.26	0.05	0.01-0.76	0.33	0.01-14.35	0.36	0.12-1.11
虚血性心疾患既往歴	1.65	0.40-6.79	-	-	-	-	1.09	0.27-4.44
糖尿病既往歴	1.80	0.65-4.99	-	-	-	-	1.11	0.40-3.06
心電図 ST-T 変化	1.62	1.03-2.54	1.66	0.75-3.64	0.41	0.05-3.16	1.40	0.98-1.98
T 波異常	1.83	1.06-3.17	2.32	0.99-5.47	-	-	1.69	1.12-2.54
心房細動	3.02	1.36-6.71	-	-	14.00	1.57-124.91	4.16	2.29-7.57

表3. 病型別脳卒中別危険因子の年齢調整相対危険度と95%信頼区間

	脳梗塞				脳出血			
	男性		女性		男性		女性	
	RR	95%CL	RR	95%CL	RR	95%CL	RR	95%CL
収縮期血圧, /10 mmHg	1.27	1.14-1.41	1.15	1.03-1.29	1.19	0.94-1.52	1.09	0.91-1.29
拡張期血圧, /10 mmHg	1.39	1.12-1.71	1.30	1.05-1.61	1.80	1.20-2.69	1.22	0.88-1.69
総コレステロール, /1 mmol/L	0.90	0.72-1.13	1.01	0.80-1.27	1.03	0.66-1.61	0.94	0.66-1.32
ヘマトクリット, /1%	1.05	0.98-1.12	1.04	0.97-1.13	1.07	0.94-1.23	1.07	0.96-1.19
BMI, /1 kg/m <sup>2</sup>	1.07	0.98-1.17	1.08	0.99-1.17	1.14	0.96-1.36	0.93	0.82-1.05
尿蛋白, >+	1.70	0.71-4.06	1.11	0.44-2.85	1.25	0.16-9.61	2.28	0.76-6.80
尿糖, >±	0.97	0.23-3.99	2.64	0.61-11.33	1.96	0.25-15.25	2.93	0.39-22.31
眼底検査, > I	2.14	0.65-7.09	0.69	0.09-5.15	4.73	0.57-39.54	-	-
喫煙, /10 本/日	1.01	0.99-1.04	-	-	1.01	0.97-1.06	-	-
飲酒, /1 合/日	1.20	1.00-1.44	-	-	1.09	0.73-1.63	-	-
身体活動, /1 index	1.93	0.39-9.59	0.08	0.01-1.14	0.29	0.01-8.96	0.01	0.00-0.28
虚血性心疾患既往歴	1.14	0.16-8.31	3.00	0.40-22.40	-	-	-	-
糖尿既往歴	1.06	0.26-4.39	5.42	1.26-23.33	-	-	-	-
心電図 ST-T 変化	1.85	0.99-3.48	1.41	0.74-2.70	1.35	0.29-6.35	1.79	0.71-4.51
T 波異常	3.50	1.74-7.02	0.96	0.40-2.28	1.58	0.20-12.29	2.57	0.99-6.70
心房細動	1.47	0.45-4.80	11.31	3.63-35.25	-	-	-	-

表4. 男女別脳梗塞と脳出血の危険因子の年齢調整相対危険度と95%信頼区間

1.62 (95%CI 1.03-2.54), 3.02 (95%CI 1.36-6.71)であった。しかし、総コレステロール、尿蛋白、尿糖、眼底検査では有意にならなかった。

次に、脳梗塞、脳出血を男女別に相対危険度を解析した(表4)。脳梗塞では、男女とも収縮期・拡張期血圧と関連がみられたが、脳出血では拡張期血圧のみ男女と

も関連がみられた。飲酒では、男性の脳梗塞のみ関連がみられ(RR=1.20, 95%CI 1.00-1.44)、糖尿病の既往歴は、女性の脳梗塞のみ関連がみられた(RR=1.20, 95%CI 1.00-1.44)。また、心房細動では、女性の脳梗塞のみ関連がみられた(RR=11.31, 95%CI 3.63-35.25)。さらに、各リスクファクターを四分位に分け、第一四分位を基準に

Variables	脳梗塞		脳出血		クモ膜下出血		全脳卒中	
	RR	95% CL	RR	95% CL	RR	95% CL	RR	95% CL
SBP <116 mmHg	1		1		1		1	
116 - 128 mmHg	1.12	0.57-2.22	0.66	0.21-2.11	2.27	0.43-11.90	1.05	0.64-1.71
128 - 142 mmHg	1.12	0.58-2.17	1.59	0.63-4.00	2.28	0.44-11.82	1.20	0.76-1.91
>142 mmHg	2.34	1.30-4.22	1.43	0.55-3.71	2.18	0.41-11.61	1.86	1.21-2.87
DBP <70 mmHg	1		1		1		1	
70 - 78 mmHg	1.06	0.57-1.94	1.09	0.39-3.04	2.18	0.42-11.34	1.23	0.79-1.92
78 - 86 mmHg	1.10	0.60-2.00	1.16	0.43-3.13	2.29	0.44-11.97	1.22	0.79-1.90
>86 mmHg	2.37	1.38-4.08	2.60	1.05-6.44	2.98	0.58-15.25	2.22	1.47-3.37
BMI <20.30 kg/m <sup>2</sup>	1		1		1		1	
20.30 - 22.18 kg/m <sup>2</sup>	0.97	0.55-1.71	1.01	0.43-2.41	0.98	0.31-3.06	0.99	0.66-1.49
22.18 - 24.24 kg/m <sup>2</sup>	1.50	0.90-2.53	0.82	0.33-2.05	0.72	0.22-2.38	1.30	0.88-1.91
>24.24 kg/m <sup>2</sup>	1.78	1.05-3.01	1.10	0.47-2.59	-	-	1.33	0.90-1.98
総コレステロール <147 mg/dl	1		1		1		1	
147 - 173 mg/dl	0.81	0.48-1.38	0.50	0.18-1.39	0.55	0.15-1.96	0.75	0.50-1.12
173 - 204 mg/dl	0.93	0.56-1.54	1.06	0.46-2.46	0.65	0.19-2.18	0.98	0.67-1.42
>204 mg/dl	0.83	0.48-1.41	0.84	0.35-2.03	0.20	0.04-1.05	0.72	0.48-1.08
ヘマトクリット <37%	1		1		1		1	
37 - 40%	1.31	0.72-2.36	1.07	0.42-2.74	0.35	0.09-1.35	0.98	0.65-1.49
40 - 43%	1.21	0.65-2.25	1.47	0.58-3.74	0.10	0.01-0.90	0.99	0.64-1.52
> 43%	1.44	0.75-2.77	1.83	0.64-5.19	0.82	0.17-3.92	1.34	0.84-2.12
身体活動 Q1	1		1		1		1	
Q2	0.73	0.44-1.20	0.76	0.35-1.65	0.63	0.18-2.21	0.75	0.52-1.08
Q3	0.74	0.39-1.40	0.26	0.07-0.89	-	-	0.53	0.32-0.87
Q4	1.05	0.56-1.97	0.39	0.11-1.32	1.04	0.22-5.04	0.86	0.52-1.41

表5. 脳卒中病型別各リスクファクター四分位による性年齢調整相対危険度

して病型別脳卒中の相対危険度を解析した(表5)。第一四分位の収縮期・拡張期血圧を基準にして、脳梗塞の第四四分位の相対危険度はそれぞれ 2.34(95%CI 1.30-4.22), 2.37(95%CI 1.38-4.08)と有意になった。また、第一四分位のBMIを基準にして、脳梗塞の第四四分位の相対危険度は 1.78(95%CI 1.05-3.01)と有意であった。さらに、第一四分位の身体活動量を基準にして、第四四分位の相対危険度は 0.26(95%CI 0.07-0.89)であった。しかし、総コレステロール、ヘマトクリットは有意にならなかった。

#### D. 結論

年齢は脳梗塞、脳出血とで正の関連があった。BMIは脳梗塞とで正の関連がみられた。収縮期血圧では脳梗塞で、拡張期血圧では脳梗塞、脳出血で関連がみられた。ヘマトクリットでは、全脳卒中で関連がみられた。飲酒では、全脳卒中で関連がみられた。身体活動では脳出血で負の関連がみられた。さらに、ST-T 所見ありと心房細動ありでは、脳梗塞で関連があったが、総コレステロール、尿蛋白、尿糖、眼底検査では有意にならなかった。男女別にみると、飲酒では、男性の脳梗塞のみで、糖尿病の既往歴は女性の脳梗塞のみで、心房細動では女性の脳梗塞のみで関連がみられた。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kokubo Y, Chowdhury AH, Date C, Yokoyama T, Sobue H, and Tanaka H. Age Dependent Association of Apolipoprotein E Genotypes with Stroke Subtypes in a Japanese Rural Population. *Stroke*. 2000;31: 1299-1306.
2. Yokoyama T, Date C, Kokubo Y, Yoshiike N, Matsumura Y, and 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*. 2000;31: 2287-2294.
3. Chowdhury AH, Kokubo Y, Yokoyama T, Yoshiike N, Mohammed QD, and Tanaka H. Angiotensin-Converting Enzyme Insertion-Deletion Polymorphism is Associated with Stroke Subtypes in Age Group  $\leq 60$  Years in Bangladeshi Population. *PVC Prevention*. 2001;3:195-204.
4. Tanaka H, Iso H, Yokoyama T, Yoshiike N, and Kokubo Y. Cerebrovascular disease. In: Detels R, Tanaka H, eds. *Oxford Textbook of Public Health*,

4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2001 (in press).

5. Chowdhury AH, Kokubo Y, Yokoyama T, Yoshiike N, Mohammed QD, and Tanaka H. Apolipoprotein E Polymorphism is Associated with Stroke Subtypes in Bangladeshi Population (Submitted to *J Epidemiol*).

##### 2. 学会発表

###### 1) シンポジウム

1. Kokubo Y and 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. January 8-10, 2001, Honolulu, Hawaii, USA.
2. 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22日, 新潟.
3. 小久保喜弘, 横山徹爾, 伊達ちぐさ, 田中平三. 食事性ミネラル摂取量と循環器疾患に関する疫学研究. 第3回日本補完代替医療学会. 2000年11月2-3日, 東京.

###### 2) 一般講演

1. 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. 日本脳卒中学会誌. 2001;23(1)75.
2. 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. *J Epidemiol*. 2001;11(1)44.
3. 吉池信男, 横山徹爾, 小久保喜弘, 松村康弘, 田中平三. 小児期における尿酸代謝と血圧変化に関する縦断的解析. *J Epidemiol*. 2001;11(1)85.
4. 横山徹爾, 久代和加子, 小久保喜弘, Chowdhury AH, Lwin T, 陳建国, 齊藤京子, 松下由実, 木村友美, 田中平三, 吉池信男, 松村康弘, 伊達ちぐさ. 多変量人口寄与危険度で比較した高齢者の総死亡の危険因子. *J Epidemiol*. 2001;11(1):113.
5. 小久保喜弘, 横山徹爾, 伊達ちぐさ, 吉池信男, 松村康弘, Chowdhury AH, 齊藤京子, 松下由実, 田中平三. 虚血性心疾患の危険因子に関する20年追跡研究. 日本成人病学会誌. 2001;27:46.
6. 小久保喜弘, 吉池信男, 横山徹爾, 松村康弘, 伊達ちぐさ, 岩谷昌子, 山本昭夫, 田中平三. 地域住民の血圧及びその意識に関する8年間にわたる調査. 日本公衆衛生雑誌. 2000;47(11):480.
7. 横山徹爾, 小久保喜弘, Chowdhury AH, Lwin T, 陳建国, 齊藤京子, 松下由実, 佐々木夏枝, 吉池信男, 松村康弘, 岩谷昌子, 伊達ちぐさ, 田中平三. 健診受診状況と循環器疾患罹患リスク-20年追跡コホート研究. 日本公衆衛生雑誌. 2000;47(supple 11):477.
8. 小久保喜弘, 伊達ちぐさ, 吉池信男, 松村康弘, 田

中平三. 食事性ミネラル摂取量と血圧に関する疫学研究. 日本栄養改善学会誌. 2000;58(supple):225.

9. 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. 日本老年医学会誌. 2000;37(supple):102.
10. 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雑誌. 2000;35:110.
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血圧に関する疫学研究. 日本栄養食糧学会誌. 2000;54(supple):153.
12. 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. 日本脳卒中学会誌. 2000;22(1):266.
13. 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. 日本衛生学会誌. 2000;55(1):234.
14. 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. 日本衛生学会誌. 2000;55(1):240.

### 3. 著書・総説

1. 小久保喜弘, 田中平三. 飲酒と循環器疾患との関連—適正飲酒についてのガイドラインからみた「少酒」のすすめ. Modern Phisician. 2000;20(12): 1473-8.
2. 小久保喜弘, 田中平三. 高脂血症 (上巻) 脂質・リポ蛋白代謝の分子機構: アポリポ蛋白 E. 日本臨床. 2001;59 (supple 2):136-140.
3. 小久保喜弘, 田中平三. 高脂血症 (下巻) 脂質・リポ蛋白代謝の分子機構: アポリポ蛋白 E 遺伝子多型. 日本臨床. 2001;59 (supple 2) :799-805.
4. 田中平三, 小久保喜弘, 横山徹爾, 伊達ちぐさ. 食事性ミネラル摂取量と循環器疾患に関する疫学的研究. Good Food/ Good Life. 2001;37-52.
5. 田中平三, 伊達ちぐさ, 横山徹爾, 小久保喜弘, 酒井規光. ビタミン C と血圧. 血圧. 2001,8(1):63-9.
6. 田中平三, 吉池信男, 横山徹爾, 小久保喜弘, 松村康弘, 伊達ちぐさ. 日本人における虚血性心疾患の疫学. 日本内科学会. 2000,89(2):209-218.
7. 小久保喜弘, Chowdhury AH, 横山徹爾, 田中平三, 吉池信男, 伊達ちぐさ, 佐久間理恵子, 祖父江八紀. 脳卒中病型別にみたりポ蛋白 (a) と脳卒中との関連. 臨床成人病. 2000;30(5):682-3.

## 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 柘山幸志郎 琉球大学医学部第3内科名誉教授

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。昨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。糖尿病の断面調査における規定因子としては男性、年齢以外に肥満、高脂血症、高血圧、喫煙であった。本年度は1997年度に非糖尿病であった7125人を対象に2年間経過を観察し糖尿病新規発症の危険因子を検討した。観察期間中新たに164名（男130、女34）が糖尿病を発症した。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（95%信頼区間；1.14-3.17）と最大であった。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。糖尿病自体が独立した危険因子であるかどうかは種々の交絡因子とくに蛋白尿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. 糖尿病の発症危険因子について検討する。
3. 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の人間ドック受診者を対象とする。被検者はすべて本人の意思により同センターに

赴いている。同センターでは一日あたり30-60人がドック検診を実施している。午前中いっぱいかけて（朝食抜きで受診）諸検査を行い、原則として検査結果は当日中に医師より説明をうける。同協会（池宮喜春理事長）の協力により性、生年月日、受診日、身長、体重、血圧、検尿、血液生化学検査結果の入力されたデータセットの貸与を受けた。別途、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入力した。飲酒歴はのまない、

やめた、日本酒換算で一日に1.5合以内、3.0合以内、3.0合以上に分類した。喫煙歴はすわない、やめた、一日に1-10本、11-20本、21本以上にわけた。運動習慣は頻度によって、しない、1-2回、3-4回、5回以上にわけた。体格 (body mass index, BMI) は体重(Kg)÷身長(m<sup>2</sup>)でもとめた。

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。不明者については、協会より対象者個人へ封筒法により消息を尋ねる。受診時の住所、職場を通じて連絡をとる。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ることが考えられる。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。死亡者については死亡戸票の閲覧を行い、悉皆性を高める。

平成9年度の検診受診者についてその後毎

年、経過観察を行ない糖尿病および脳卒中の発症の有無を調査する。沖縄県総合保健協会よりID番号より各個人を同定した検査データの貸与をうけ、集団全体として検討している。

(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い、調査への協力を依頼する。資料の解析の段階では匿名化して行う。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実施する。人間ドック受診者は健康への関心が深く自らの意思で検診を受けている。したがって、研究の意義が充分理解できるものと考えられる。

### 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 $25.7 \text{ kg/m}^2$  ( $24.4 \text{ kg/m}^2$ )、女性 $25.6 \text{ kg/m}^2$  ( $23.2 \text{ kg/m}^2$ )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。

断面調査による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。

1997 年度の検診で非糖尿病とされた 7125 名より 164 名 (男 130、女 34) が新たに糖尿病が発症した。累積発症率は 2.3% (男 2.9%、女 1.3%)であった。Cox解析による糖尿病発症の有意な予測因子は蛋白尿陽性の補正オッズ比 1.90(95% 信頼限界 1.14-3.17) および空腹時血糖、補正オッズ比 1.25 (95%信頼限界 1.22-1.28)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、高脂血症および蛋白尿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。

高脂血症と脳卒中の関連について。沖縄県での我々の成績では高脂血症と脳卒中の発症率には有意の関連が認められなかった。しかし、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。

#### 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% の高率で确实な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。2 年間の経過観察における糖尿病の新規発症の危険因子としては蛋白尿が最大であった。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相対危険度の検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表 (英文)

- 1) 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
- 2) Iseki K, Fukiyama K, for the Okinawa Dialysis Study Group: Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 36:820-825, 2000

- 3) 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, and Transplant* 15:1808-1813, 2000
- 4) Tozawa M, Iseki K, Fukiyama K. Prevalence of hospitalization and prognosis of patients on chronic dialysis. *Clin Exp Nephrol* 4:236-240, 2000
- 5) Tozawa M, Oshiro S, Iseki C, Sesoko S, Higashiuesato 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
- 3) 井関邦敏。狭心症、心筋梗塞、冠動脈硬化症。中本雅彦、佐中孔、秋澤忠男編集。透析療法事典、医学書院（分担執筆）250-252、1999
- 4) 井関邦敏。透析患者の心血管障害。「今日の循環器疾患治療指針」、第2版、医学書院（分担執筆）199-201、2000
- 5) 井関邦敏。沖縄地域住民の末期腎不全発症率と予後規定因子。長寿の要因－沖縄社会のライフスタイルと疾病（柗山幸志郎編）。97-110、2000、九州大学出版会
- 6) 柗山幸志郎、井関邦敏、砂川長彦。沖縄地域住民の脳卒中、心筋梗塞と食生活との関係。長寿の要因－沖縄社会のライフスタイルと疾病（柗山幸志郎編）。83-96、2000九州大学出版会

#### 論文発表（和文）

- 1) 井関邦敏。長寿の要因：末期腎不全発症の危険因子。日循協誌 35:1-7, 2000
- 2) 井関邦敏。沖縄透析研究：末期腎不全の臨床疫学的研究。循環器科 48:134-138, 2000
- 3) 玉城正弘、井関邦敏、新城治。高度な冠動脈石灰化を認めた維持透析患者の2例：電子線CTによる冠動脈病変の評価を中心に。臨床透析 16:2169-2173, 2000
- 4) 井関邦敏。III。透析者における心・血管系合併症。7. 脳血管障害 167-175。透析療法における心・血管系合併症と対策。浅野泰編集（2001,日本メディカルセンター、東京）

#### 単行本

- 1) 井関邦敏、柗山幸志郎。腎不全（合併症をめぐる）。高齢者高血圧の長期降圧療法（小澤利男監修）、ライフメヂコム、東京（分担執筆）。86-91, 1999
- 2) 井関邦敏。腎疾患の臨床疫学的研究：沖縄透析研究（1989-1998）。大道学館出版
1. 学会発表（シンポジウム）
- 1) 井関邦敏、柗山幸志郎。腎不全と高血圧。第25回日本医学会総会学術講演要旨。235, 1999
- 2) 井関邦敏。（長寿の要因）末期腎不全発症の危険因子。第34回日本循環器管理研究協議会総会, 1999, 6-11
- 3) 井関邦敏。循環器疾患の危険因子について：沖縄県総合保健協会の成績から。第44回予防医学事業全国大会（宜野湾市）1999, 11-25
- 4) 井関邦敏。臨床疫学的観点からみた透析患者の心血管合併症。第16回日本