

200/0568

厚生科学研究費補助金

21世紀型医療開拓推進研究事業

脳卒中および虚血性心疾患の危険因子としての糖尿病の大規模追跡共同研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 藤島 正敏

平成14(2002)年4月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- 脳卒中および虚血性心疾患の危険因子としての糖尿病の大規模追跡共同研究 ----- 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. 久山町における耐糖能異常と虚血性心疾患発症の関係に関する疫学研究 ----- 21  
清原裕（九州大学医学部附属病院第二内科・講師）
2. 糖尿病が心筋梗塞発症に与える影響 ----- 26  
島本和明（札幌医科大学第二内科・教授）
3. 糖尿病患者の虚血性心疾患死亡関連因子としての微量アルブミン尿の意義に関する研究  
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） ----- 30
4. 糖尿病が脳梗塞発症に与える影響 ----- 33  
磯康博（筑波大学社会医学系社会健康医学・教授）
5. 山形県舟形町における糖尿病の有病率、発症率の動向、糖尿病性網膜症の有病率について  
加藤丈夫（山形大学医学部第三内科・教授） ----- 37
6. 全国女性コホート研究における糖尿病歴および血糖値検査 ----- 42  
林邦彦（群馬大学医学部保健学科医療基礎学・教授）

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 47

### IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 49

脳卒中および虚血性心疾患の危険因子としての糖尿病の大規模追跡共同研究

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：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）12,072名を本研究の対象集団とし、7-18年追跡した。この集団を1970年代の健診受診者と1980-90年代の健診受診者に分け、糖尿病が脳卒中死亡に与える影響の時代的变化を検討した。その結果、脳梗塞死亡に対する糖尿病の相対危険（多変量調整）は1970年代の集団の男性では有意でなかったが、1980-90年代の男性では2.18（95%信頼区間、1.05-4.52）と有意に高かった。一方、高血圧のリスクは有意ではないものの、時代とともに低下する傾向にあった。女性ではこのような関係は明らかではなかった。さらに、危険因子の主成分分析を行った結果では、1970年代の集団では飲酒、肥満、血圧を中心とする従来型の因子の集簇が、1980-90年代の集団では血糖値を中心とする代謝性疾患の集簇が認められた。また、全死亡例の死因をICD10でコード化した。

2. 個別研究：地域住民の追跡調査では、糖尿病は脳梗塞および虚血性心疾患発症の有意な危険因子となり、その影響は女性で強かった。糖尿病は高血圧と合併することにより心筋梗塞発症のリスクを増強させるが、脳梗塞発症に対しては非高血圧者の方に影響が強かった。糖尿病と高血圧の合併の影響には地域差・動脈硬化の部位による違いがあり、今後の検討課題と考えられた。また、糖尿病者では、微量アルブミン尿が虚血性心疾患死亡の独立した有意な危険因子となった。地域住民の断面調査では、糖尿病、境界型耐糖能異常の頻度はともに増加傾向にあった。30歳以上の看護職の就労女性を対象とした断面調査でも、50歳以上の年齢層では糖尿病の頻度が高かった。

分担研究者

島本 和明（札幌医科大学医学部第二  
内科・教授）

清原 裕（九州大学医学部附属病院  
第二内科・講師）

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・教授）

磯 博康（筑波大学社会医学系社会  
健康医学・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）

## I. 共同研究

### A. 研究目的

わが国では 1970 年代より高血圧治療の普及とともに脳卒中死亡率は着実に減少し、虚血性心疾患死亡率も緩やかな減少傾向にある。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し、わが国では今なお寝たきりや痴呆の最大の原因である。一方、近年日本人の食生活を含めた生活習慣が欧米化して肥満、糖尿病、高脂血症など代謝異常が大幅に増え、虚血性心疾患の増加が憂慮されるようになった。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心血管病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、わが国の心血管病の有病率・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。

本共同研究の前身である厚生科学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」班では、経口糖負荷試験を受けた各地の地域住民を統合した大規模集団の追跡結果より、糖尿病は 50 歳以上の男性で脳梗塞死亡の有意な危険因子であることを明らかにした。本共同研究では、この大規模集団の追跡調査を続行しながら、追跡開始時の断面調査および追跡調査の成績より以下の項目について検討した。

① 対象集団を 1970 年代の集団と

1980-90 年代の集団に分け、糖尿病が脳卒中死亡に与える影響の時代的变化を検討した。

② この大規模集団の断面調査において危険因子の主成分分析を行い、危険因子の相互の関連性とその時代的变化を調べた。

③ 大規模集団の追跡調査において、虚血性心疾患など脳卒中以外の疾患と耐糖能異常との関係を検討するために、全死亡例の死因を ICD-10 によりコード化した。

### B. 研究方法

① 脳卒中死亡に与える糖尿病の影響の時代的变化

#### 1. 対象者

本研究の対象者は、札幌医科大学（北海道端野・壮瞥町）、筑波大学（秋田県井川町）、山形大学（山形県舟形町）、広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センター（広島市）、九州大学（福岡県久山町）が追跡している 5 地域のコホート参加者 12,072 名（男 6,463 名、女 5,609 名）である。

#### 2. 方法

追跡開始時に行った経口糖負荷試験により、表 1 の診断基準に基づき耐糖能レベルを糖尿病、impaired glucose tolerance (IGT)、impaired fasting glycemia (IFG)、正常の 4 群に分けた。その他、年齢、収縮期・拡張期血圧値、血清総コレステロール値、body mass index (BMI)、喫煙、飲酒のデータを解析に用いた。高血圧は収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg

以上または降圧剤服用とした。また、血清コレステロール値が 220mg/dl 以上を高コレステロール血症、20 本/1 日以上の喫煙を多量喫煙、1.5 合/日以上の飲酒を多量飲酒とした。

対象集団を 1970 年代の健診受診者と 1980-90 年代の健診受診者を分けて 7-18 年追跡し、耐糖能レベル別に脳

卒中死亡率を人年法で算出した。脳卒中以外の死亡例は打ち切り例として扱った。相対危険の算出および死亡率の有意差検定には Cox 比例ハザードモデルを用いた。なお、脳卒中死亡のリスク要因を解析する際には、脳卒中既往者を対象者から除外した。

表 1a. 75g 経口糖負荷試験の診断基準

	空腹時血糖値		負荷後 2 時間値
正常	110 未満	かつ	140 未満
IFG	110 以上 126 未満	かつ	140 未満
IGT	126 未満	かつ	140 以上 200 未満
糖尿病	126 以上	または	200 以上

表 1b. 50g 経口糖負荷試験の診断基準

	空腹時血糖値		負荷後 2 時間値
正常	110 未満	かつ	120 未満
IFG	110 以上 126 未満	かつ	120 未満
IGT	126 未満	かつ	120 以上 180 未満
糖尿病	126 以上	または	180 以上

## ②主成分分析による危険因子の相互関連

### 1. 対象者

上記の 5 地域のコホート参加者 12,072 名（男 6,463 名、女 5,609 名）のうち、後述の 12 変数のいずれかに欠損があった 3,157 名を除外し、8,915 名（男 4,828 名、女 4,087 名）を本研究の対象とした。表 2 に、各コホートの解析対象者数を男女別に示す。

### 2. 方法

断面調査の健診成績から、性別（男

=1、女=0）、健診時年齢（歳）に加え、健診年代（1970 年代の健診受診者=1、1980-90 年代の健診受診者=0）、空腹時血糖値（mg/dl）、負荷後 2 時間血糖値（mg/dl）、血清総コレステロール（mg/dl）、中性脂肪（mg/dl）、BMI（kg/m<sup>2</sup>）、収縮期血圧（mmHg）、拡張期血圧（mmHg）、飲酒量（g/日）、喫煙本数（本/日）、の計 12 変数を解析に用いた。

表 2. 主成分分析に含まれたコホート別・男女別の対象者数(人)

	端野・杜警 (%)	井川 (%)	久山 (%)	広島 (%)	舟形 (%)	合計 (%)
男	734 (80.8)	1068 (66.0)	1040 (100.0)	1733 (99.9)	253 (21.7)	4828 (74.7)
女	859 (79.5)	100 (40.8)	1384 (100.0)	1405 (100.0)	339 (22.7)	4087 (72.9)
計	1593 (80.1)	1168 (62.7)	2424 (100.0)	3138 (99.9)	592 (22.3)	8915 (73.8)

( )内は各コホート全体に占める解析対象者の割合(%)を示す。

### 3. 主成分分析

対象者 8,915 名の 12 変数について主成分分析を行った。固有値が 1 以上の成分のみを抽出し、累積寄与率と各主成分に対応する固有ベクトルの係数を求めた。解析には Windows 版 SAS システム (リリース 6.12) を用いた。

#### ③全死因のコード化と死因別死亡率の時代的变化

5 地域を統合した大規模集団における全死亡者の死因を ICD-10 によりコード化した。さらに、主要疾患の死亡率を 1970 年代の健診受診者と 1980-90 年代の健診受診者の間で比較した。

#### (倫理的配慮)

本研究では個人情報の保護に十分配慮した。各コホートのデータを受け取る際には対象者氏名をコード化し、個人が特定できないようにした。したがって、結果の公表においても個人が特定されない。また、データの紛失や外部流出が発生しないように、データを慎重に取り扱った。

### C. 研究結果

#### ①脳卒中死亡に与える糖尿病の影響の時代的变化

##### 1. 健診年代間における追跡開始時の健診成績の比較 (表 3)

1970 年代の集団の平均年齢は男性 49.9 歳、女性 49.4 歳で、60 歳以上の高齢者はそれぞれ 18%、13%であった。一方、1980-90 年代の集団の平均年齢は男性 57.0 歳、女性 59.7 歳で、それぞれ 40%と 50%が高齢者であった。

糖尿病の頻度は 1970 年代では男性 9.2%、女性 16.1%、1980-90 年代ではそれぞれ 19.1%、21.6%で、後期で増加していた。一方、高血圧症の頻度は 1970 年代 (男性 50.4%、女性 52.0%) と 1980-90 年代 (52.1%、46.6%) の間に差はなかった。高コレステロール血症は 1970 年代では男性の 9.4%、女性の 20.9%に認められたが、1980-90 年代ではそれぞれ 27.6%、46.8%に増加した。BMI の平均値は 1970 年代では男性 23.1kg/m<sup>2</sup>、女性 24.1kg/m<sup>2</sup> で、1980-90 年代のそれぞれ 23.0 kg/m<sup>2</sup>、23.5 kg/m<sup>2</sup> と差はなかった。多量喫煙・多量飲酒の頻度も年代間に差はなかった。

##### 2. 健診年代別にみた脳卒中死亡率の比

較 (表 4)

1970年代の集団のうち、脳卒中死亡者は男44名、女20名で、その死亡率(対千人年)は1.4, 0.9であった。1980-90年代の集団の脳卒中死亡者は、男76名、女60名で、死亡率はそれぞれ1.7, 1.4であった。後期の集団では、糖尿病群とIGT群の脳卒中死亡率が正常群に比べ高かった。

脳卒中を病型別にみると、1970年代の集団では耐糖能レベルと脳梗塞死亡率には男女とも明らかな関係は認めなかったが、1980-90年代の集団の男性では糖尿病群の、女性では糖尿病とIGT群の死亡率が正常群より高かった。脳出血およびクモ膜下出血については死亡者数が少なく、耐糖能レベルとの関連は前期および後期集団ともに認めなかった。

### 3. 健診年代別にみた脳卒中死亡の危険因子の比較 (表 5、6)

表 5 は、年齢調整および多変量調整(年齢、糖尿病、高血圧、BMI、血清コレステロール、喫煙、飲酒)を行った場合の脳卒中死亡に対する糖尿病と高血圧の相対危険を、男女別・健診年代別に示したものである。

1970年代の集団では、脳卒中死亡に対する糖尿病の相対危険は男0.89、女0.65であったが、1980-90年代の集団ではそれぞれ1.19、1.08と上昇傾向にあった。一方、高血圧の相対危険は、1970年代では男1.71、女0.47、1980-90年代では男1.61、女1.39で、いずれにおいても統計学的には有意でなかつ

た。

脳梗塞死亡に対する糖尿病の相対危険(多変量調整)をみると、1970年代の男性では0.95であったが、1980-90年代の男性では2.18(95%CI: 1.05-4.52)に上昇し、糖尿病は有意な危険因子となった(表 6)。一方、高血圧の相対危険は1970年代の男性では1.77であったが、1980-90年代の男性では1.33と低下した。女性では、1970年代の脳梗塞死亡者数が少なく解析できなかった。また、1980-90年代でも糖尿病(相対危険=0.80)と高血圧(1.42)は有意な危険因子とならなかった。

### ②主成分分析による危険因子の相互関連

各変数の記述統計(平均値、標準偏差、および対象者数)ならびに固有値および固有ベクトルを表 7 と図に示す。

主成分分析の結果、4つの成分が抽出された。以下は固有ベクトルの係数の絶対値が0.2以上の成分についてのみ言及する。第1主成分は固有値が2.56で、空腹時および負荷後血糖値の寄与が正の方向で特に大きく、次いで総コレステロール、収縮期血圧、年齢、および中性脂肪の順で同じく正の方向の寄与が見られた。また、「1970年代の健診」が負の方向で寄与していた(つまり1980年代以降の集団が正の方向で寄与)。第2主成分は固有値が2.26で、性別(男性)、飲酒、喫煙の寄与が正の方向で特に大きく、次いで拡張期および収縮期血圧、中性脂肪の寄与が同じく正の方向で見られた。第3主成

分は固有値が 1.58 で、拡張期および収縮期血圧の寄与が正の方向で特に大きく、次いで BMI および「1970 年代の健診」の寄与が正の方向で見られた。負の方向では喫煙、性別、空腹時および負荷後血糖値、飲酒の寄与が見られた。第 4 主成分は固有値が 1.19 で、BMI の寄与が正の方向で特に大きく、次いで中性脂肪、「1970 年代健診」も正の方向で寄与していた。負の方向では健診時年齢および収縮期血圧の寄与が特に大きく、拡張期血圧もその傾向があった。

### ③全死因のコード化と死因別死亡率の時代的变化（表 8）

5 地域を統合した大規模集団全体の総死亡者数は男 1067 名、女 531 名で、死亡率はそれぞれ 13.9、8.2 であった。全死亡に占める主要疾患の割合は男女とも悪性新生物が 38、32%と最も多く、ついで脳血管疾患、虚血性心疾患の順であった。

対象集団を 1970 年代の集団と 1980-90 年代の集団に分けて分析すると、総死亡率は後期の集団で上昇傾向にあった。死因別に見ると、時代とともに脳血管疾患、虚血性心疾患、悪性新生物による死亡率が上昇する傾向にあったが、とくに虚血性心疾患と悪性新生物の死亡率は男女で約 2 倍に増加した。

## D. 考 察

### ①脳卒中死亡に与える糖尿病の影響の時代的变化

糖尿病および高コレステロール血症の頻度は 1970 年代の集団に比べ 1980-90 年代の集団で男女とも増加した。耐糖能レベル別にみると、糖尿病のみならず IGT と IFG も近年増加傾向にあった。一方、高血圧・多量喫煙・多量飲酒の頻度は男女とも時代的变化はなかった。このことは、生活習慣の欧米化に伴い、糖尿病など代謝性疾患が増加していることを示唆している。

脳卒中死亡に与える危険因子の影響を時代の異なる集団で比較すると、高血圧、糖尿病の相対危険はともに 1970 年代から 1980-90 年代にかけて明らかな変化はなかった。しかし、脳梗塞死亡に対する糖尿病の相対危険は、男性において 1970 年代の 0.95 から 1980-90 年代の 2.18 と増大し、糖尿病は後期で有意な危険因子となった。一方、高血圧の相対危険は 1.77 から 1.33 と、脳梗塞に与える高血圧のリスクは時代とともに低下する傾向が見られた。このことは、近年、降圧治療の普及に伴い高血圧が脳梗塞に与える影響が低下し、逆に糖尿病が脳梗塞の危険因子として台頭していることを示唆するものと考えられる。

### ②主成分分析による危険因子の相互関連

第 1 主成分は、負荷後および空腹時血糖値の寄与が特に大きく、血糖値を中心とした成分と解釈できる。この成分には総コレステロール、収縮期血圧、年齢、中性脂肪も正の方向に寄与していることから、年齢とともに増大する、



血糖値を中心とした代謝性疾患の集簇を総合的に反映していると考えられる。第2主成分は、性別（男性）、飲酒、喫煙の寄与が大きく、血圧値と中性脂肪も正の方向に寄与していることから、男性に多い飲酒・喫煙習慣とそれに関連する高血圧および高中性脂肪血症の病態を反映しているといえよう。第3主成分は、血圧の寄与が正の方向で特に大きく、BMIが正の方向、性別（男性）、飲酒、喫煙が負の方向に寄与していることから、女性に見られる肥満と高血圧の関係を中心とした因子と解釈できる。第4主成分は、同じくBMIが正の方向で特に寄与しているが、年齢と収縮期血圧が負の方向へ大きく寄与している。つまり、これは若年にみられる血圧とは関係のない肥満の要因を表しており、第3主成分とは異なる因子と考えられる。

今回の解析では、1970年代と1980年代以降の間で危険因子構造の違いを調べるため、健診年代を表す変数を加えた。その結果、「1970年代の健診」の寄与は、血糖値を中心とする第1主成分では負の方向に見られ（1980年代以降の集団では正の方向）、血圧を中心とする第3主成分では正の方向に見られた。また、飲酒・喫煙を中心とした第2主成分では「1970年代健診」の目立った寄与はなかった。このことから、70年代では女性に見られる肥満と血圧を中心とする因子が強く、80年代以降では血糖値を中心とする代謝性疾患の因子が強いことが示唆される。また、男性に見られる飲酒・喫煙の因子は年

代によらないことがうかがえる。

### ③全死因のコード化と死因別死亡率の時代的变化

大規模集団の全死亡例の死因をコード化した。1970年代の集団に比べ1980-90年代の集団で総死亡率が増加し、とくに虚血性心疾患と悪性新生物の死亡率の増加が著しかった。これは、一部後期集団の高齢化を反映していると思われるが、後期集団で増加している代謝異常と虚血性心疾患および悪性新生物との関連性を示唆しているとも考えられる。今後このデータを用いて、耐糖能異常と脳卒中以外の疾患との関係について検討を行う予定である。

## E. 結論

糖尿病が脳卒中死亡に与える影響は時代とともに増加した反面、高血圧の影響は低下した。危険因子のパターンも1980年代以降の集団で、血糖値をはじめとする代謝性疾患が集簇していることがうかがわれる。今後、この集団において耐糖能異常と虚血性疾患との関係を検討する予定である。

## F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

## 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 3. 健診年代別にみた健診成績

健診データ	1970 年代				1980-90 年代			
	男性 (N=1856)		女性 (N=1225)		男性 (N=4607)		女性 (N=4384)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
平均年齢	49.9		49.4		57.0		59.7	
40 歳未満	261	14.1%	136	11.1%	181	3.9%	7	0.2%
40-49 歳	694	37.4%	505	41.2%	1075	23.3%	854	19.5%
50-59 歳	568	30.6%	423	34.5%	1523	33.1%	1324	30.2%
60-69 歳	308	16.6%	158	12.9%	1238	26.9%	1438	32.8%
70 歳以上	25	1.3%	3	0.2%	590	12.8%	761	17.4%
耐糖能レベル								
糖尿病	170	9.2%	195	16.1%	880	19.1%	944	21.6%
IGT	94	5.1%	96	7.9%	793	17.2%	789	18.0%
IFG	103	5.6%	35	2.9%	314	6.8%	158	3.6%
正常	1479	80.1%	885	73.1%	2619	56.8%	2489	56.8%
高血圧	935	50.4%	637	52.0%	1927	52.1%	1511	46.6%
高コレステロール血症	168	9.4%	254	20.9%	1257	27.6%	2011	46.8%
BMI 平均値	23.1		24.1		23.0		23.5	
多量喫煙	786	47.0%	17	1.7%	1541	41.7%	63	1.9%
多量飲酒	594	35.0%	6	0.6%	1275	34.4%	37	1.1%

高血圧：収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上または降圧剤服用

高コレステロール血症：220mg/dl 以上

多量喫煙：20 本/1 日以上

多量飲酒：1.5 合/日以上

表 4. 健診年代別にみた病型別脳卒中死亡率

	1970年代				1980-90年代			
	男性		女性		男性		女性	
	n	死亡率	n	死亡率	n	死亡率	n	死亡率
脳卒中	44	1.4 (1.8,0.7,1.1,1.4)	20	0.9 (0.6,0.0,1.5,1.0)	76	1.7 (2.0,2.1,1.8,1.4)	60	1.4 (1.9,1.9,1.2,1.1)
脳梗塞	21	0.7 (1.1,0.7,0.6,0.6)	3	0.1 (0.0,0.0,0.0,0.2)	38	0.8 (1.6,0.9,0.3,0.6)	34	0.8 (1.2,1.3,0.6,0.5)
脳出血	19	0.6 (0.7,0.0,0.6,0.6)	7	0.3 (0.6,0.0,1.5,0.2)	23	0.5 (0.2,0.7,1.2,0.4)	15	0.4 (0.4,0.4,0.6,0.3)
クモ膜下出血	4	0.1 (0.0,0.0,0.0,0.2)	10	0.4 (0.0,0.0,0.0,0.6)	13	0.3 (0.1,0.4,0.3,0.3)	11	0.3 (0.3,0.3,0.0,0.3)

死亡率: 対 1000 人年, カッコ内は糖尿病、IGT、IFG、正常レベル別の死亡率。

表 5. 健診年代別にみた脳卒中死亡に対する糖尿病と高血圧の相対危険

	1970年代				1980-90年代			
	相対危険		相対危険		相対危険		相対危険	
	a	95% CI	b	95% CI	a	95% CI	b	95% CI
男性								
糖尿病	1.06	0.42, 2.71	0.89	0.30, 2.59	1.13	0.67, 1.92	1.19	0.67, 2.10
高血圧	1.68	0.90, 3.14	1.71	0.87, 3.37	1.66	1.02, 2.70	1.61	0.98, 2.63
女性								
糖尿病	0.52	0.12, 2.28	0.65	0.14, 2.96	1.03	0.59, 1.80	1.08	0.58, 2.02
高血圧	1.37	0.40, 4.72	0.47	0.06, 3.63	1.38	0.77, 2.47	1.39	0.78, 2.50

a: 共変量, 年齢, b: 共変量, 年齢、糖尿病、高血圧、BMI、コレステロール, 喫煙、飲酒  
CI: 信頼区間

表 6. 健診年代別にみた脳梗塞死亡に対する糖尿病と高血圧の相対危険

	1970年代				1980-90年代			
	相対危険		相対危険		相対危険		相対危険	
	a	95% CI	b	95% CI	a	95% CI	b	95% CI
男性								
糖尿病	1.27	0.37, 4.33	0.95	0.26, 3.38	2.08	1.07, 4.02	2.18	1.05, 4.52
高血圧	1.77	0.73, 4.30	1.77	0.71, 4.41	1.34	0.67, 2.66	1.33	0.67, 2.66
女性								
糖尿病	n/a		n/a		1.11	0.54, 2.27	0.80	0.36, 1.80
高血圧	n/a		n/a		1.52	0.72, 3.21	1.42	0.67, 3.03

a: 共変量, 年齢, b: 共変量, 年齢、糖尿病、高血圧、BMI、コレステロール, 喫煙、飲酒  
CI: 信頼区間

表 7. 主成分分析の結果 — 記述統計および固有値・固有ベクトル

1. 記述統計

	*性別	健診時年齢	*70年代健診	空腹時血糖	負荷後血糖	総コレステロール	中性脂肪	BMI	収縮期血圧	拡張期血圧	飲酒量	喫煙本数
	(男 = 1, 女 = 0)	(歳)	(70年代健診 = 1, それ以外 = 0)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(kg/m <sup>2</sup> )	(mmHg)	(mmHg)	(g/日)	(本/日)
平均値	0.54	56.11	0.25	107.33	140.17	204.74	132.95	23.26	135.04	80.13	14.91	8.51
標準偏差	0.50	10.44	0.43	30.96	84.76	42.49	104.40	3.20	20.42	11.55	25.11	12.89
対象者数	8915	8915	8915	8915	8915	8915	8915	8915	8915	8915	8915	8915

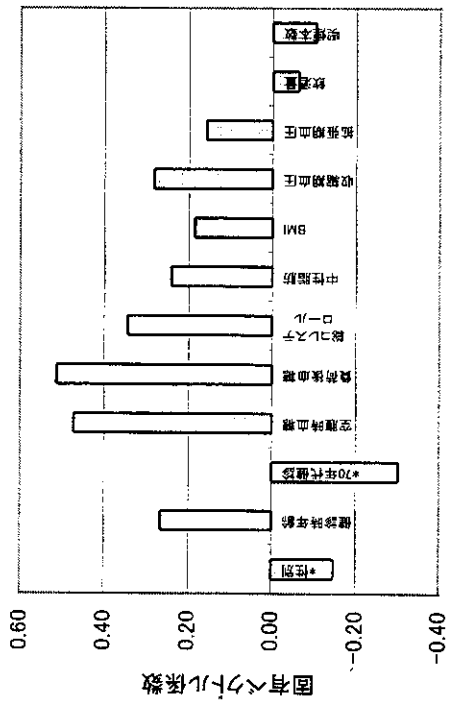
\* カテゴリ一変数。

2. 固有値および固有ベクトル

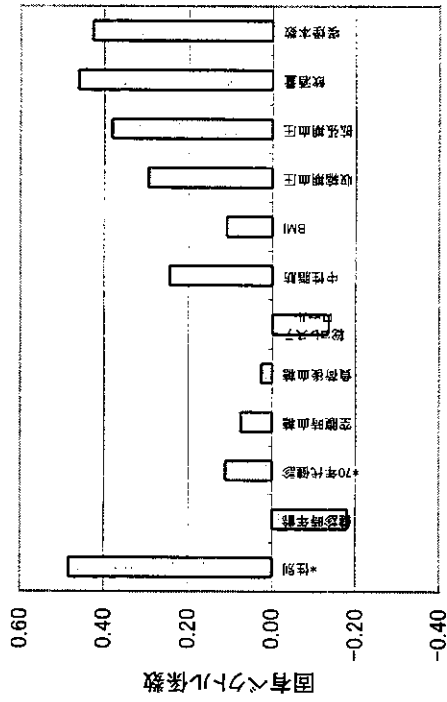
	固有値	累積寄与率 (%)	*性別	健診時年齢	*70年代健診	空腹時血糖	負荷後血糖	総コレステロール	中性脂肪	BMI	収縮期血圧	拡張期血圧	飲酒量	喫煙本数
第 1 主成分	2.56	21.35	-0.15	0.27	-0.30	0.47	0.51	0.34	0.24	0.19	0.28	0.16	-0.06	-0.10
第 2 主成分	2.26	40.18	0.48	-0.18	0.11	0.07	0.03	-0.13	0.24	0.11	0.30	0.38	0.46	0.43
第 3 主成分	1.58	53.32	-0.27	-0.08	0.32	-0.24	-0.24	0.03	-0.02	0.39	0.41	0.49	-0.23	-0.31
第 4 主成分	1.19	63.20	-0.10	-0.58	0.25	0.17	0.12	0.17	0.34	0.44	-0.40	-0.19	-0.06	0.03

固有ベクトルの係数の絶対値が 0.4 以上を太字で表示

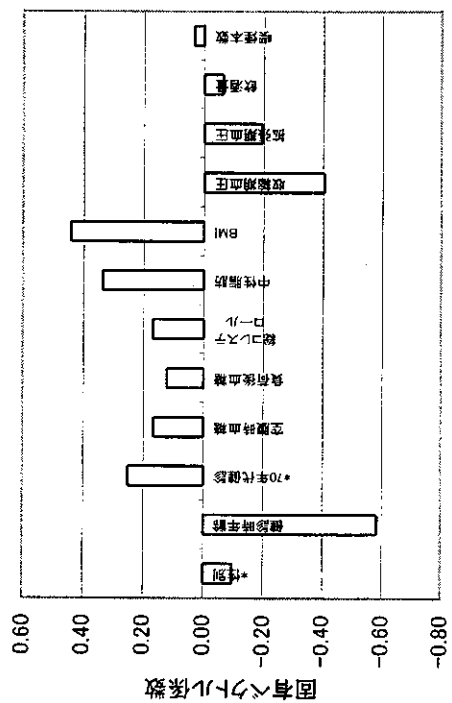
第1主成分



第2主成分



第3主成分



第4主成分

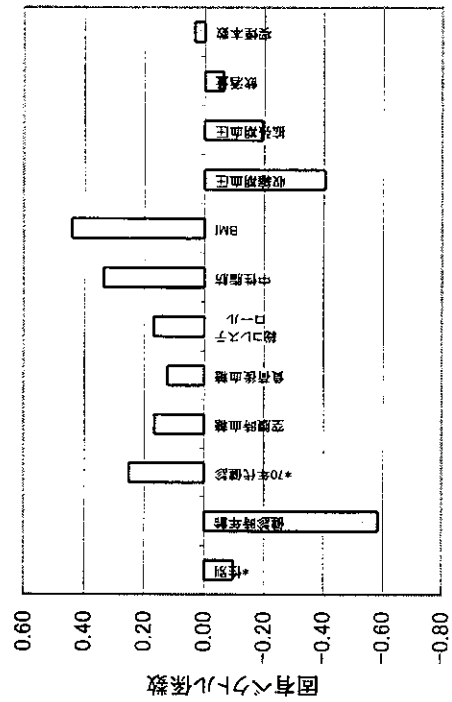


図. 主成分の固有ベクトルにおける各変数の係数 (性別: 男=1、女=0、70年代健診: 70年代の健診=1、80年代以降の健診=0)

表.8. 健診年代別にみた死因別死亡率

	1970年代			1980-90年代			全体		
	実数	割合	死亡率	実数	割合	死亡率	実数	割合	死亡率
男性									
全死亡	338	100.0%	10.8	729	100.0%	15.9	1067	100.0%	13.9
脳血管疾患	53	15.7%	1.7	89	12.2%	1.9	142	13.3%	1.8
脳卒中(再掲)	47		1.5	79		1.7	126		1.6
脳梗塞	23		0.7	40		0.9	63		0.8
脳出血	20		0.6	24		0.5	44		0.6
クモ膜下出血	4		0.1	13		0.3	17		0.2
虚血性心疾患	18	5.3%	0.6	58	8.0%	1.3	76	7.1%	1.0
悪性新生物	114	33.7%	3.6	288	39.5%	6.3	402	37.7%	5.2
その他	153	45.3%	4.9	294	40.3%	6.4	447	41.9%	5.9
女性									
全死亡	112	100.0%	4.9	419	100.0%	9.9	531	100.0%	8.2
脳血管疾患	22	19.6%	1.0	70	16.7%	1.7	92	17.3%	1.4
脳卒中(再掲)	20		0.9	63		1.5	83		1.3
脳梗塞	3		0.1	36		0.9	39		0.6
脳出血	7		0.3	16		0.4	23		0.4
クモ膜下出血	10		0.4	11		0.3	21		0.3
虚血性心疾患	11	9.8%	0.5	46	11.0%	1.1	57	10.7%	0.9
悪性新生物	37	33.1%	1.6	133	31.7%	3.2	170	32.0%	2.6
その他	42	37.5%	1.6	170	40.6%	3.2	212	39.9%	3.3

死亡率：対 1000 人年

## II. 個別研究

### A. 研究目的

各分担研究者は、担当する地域集団において、糖尿病と脳卒中・虚血性心疾患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。

### B. 研究方法

#### ①久山町における耐糖能異常と虚血性心疾患発症の関係に関する疫学研究(清原)

1988年の久山町の循環器健診において、従来の健診項目に加えて40～79歳の受診者2,587名に75g経口糖負荷試験を行った。この健診受診者から、脳卒中および心筋梗塞の既往歴を有する者を除いた2,424名を本研究の対象とした。WHOの新基準(1998年)に従い、 $110\text{mg/dl} \leq$ 空腹時血糖値 $<126\text{mg/dl}$ かつ糖負荷後2時間の血糖値 $<140\text{mg/dl}$ をimpaired fasting glycemia (IFG)、空腹時 $<126\text{mg/dl}$ かつ糖負荷後2時間の血糖値 $140\text{--}199\text{mg/dl}$ をimpaired glucose tolerance (IGT)、空腹時 $\geq 126\text{mg/dl}$ または2時間血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ を糖尿病と判定した。虚血性心疾患発症は、心筋梗塞の発症または1時間以内の心臓突然死と定義した。対象集団を1988年12月1日から1996年11月30日までの8年間追跡し、虚血性心疾患49例(男性33例、女性16例)の発症をみた。交絡因子として、追跡開始時の年齢、収縮期血圧、心電図異常[ミネソタコード3-1(左室肥大)または4-1, 2, 3(ST低下)]、総コレステロール、HDLコレステロール、body mass

index、喫煙、飲酒を解析に用いた。

#### ②糖尿病が心筋梗塞発症に与える影響(島本)

1977年に端野町、1978年に壮瞥町で40歳以上の住民計約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。糖尿病の判定は、初年度に施行した50gOGTTを75gOGTTに変換した後、1999年の日本糖尿病学会診断基準に基づいて行った。2年毎に住民検診を行い、脳卒中・心疾患の発症・死亡について追跡調査を行った。追跡調査は1999年8月末までに終了した。

#### ③糖尿病者の虚血性心疾患死亡関連因子としての微量アルブミン尿の意義に関する研究(伊藤)

1989年11月から1998年7月までに広島原爆障害対策協議会健康管理センターで75g糖負荷試験を受診した男性4226名(平均年齢 $62.4 \pm 8.1$ 歳)、女性4132名( $64.9 \pm 8.0$ 歳)、計8358名を対象とした。微量アルブミン尿は早朝空腹時尿を用い、免疫比濁法で測定した。微量アルブミン尿の判定は、 $30\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ 未満をnormo-albuminuria、 $30\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ 以上かつ $300\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ 未満をmicro-albuminuria、 $300\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ 以上をproteinuriaとした。対象者の死亡状況について、広島大学原爆放射能医学研究所の被爆者人口調査を用いて追跡した。原死因を第9回修正国際疾病傷害分類(ICD-9)コードで分類し、ICD410～414を虚血性心疾患死亡とした。虚血性心疾患死亡率は人年法によって算

出し、群間の比率差の検定はカイ 2 乗検定によった。相対危険度の推定には Cox 比例ハザードモデルを用いた。

#### ④糖尿病が脳梗塞発症に与える影響(磯)

対象は秋田県 2 農村、高知県 1 農村、茨城県 1 農村、大阪市近郊の住民で循環器検診を受診した脳卒中・虚血性心疾患の既往のない 40-69 歳男女 10,854 人である。検診は秋田、高知では 1975-80 年、茨城では 1981-86 年、大阪では 1975-84 年に実施した。これらの集団を秋田は 1987 年末まで、その他は 2000 年末まで追跡し、脳卒中の発症を耐糖能別に検討した。耐糖能レベルは、空腹時血糖 126mg/dl 以上、非空腹時血糖 200mg/dl 以上、または糖尿病治療中を糖尿病群、空腹時血糖 110mg/dl 未満かつ非空腹時血糖 140mg/dl 未満かつ糖尿病未治療を正常群、その他を境界群とした。

#### ⑤山形県舟形町における糖尿病の有病率、発症率の動向、糖尿病性網膜症の有病率について(加藤)

山形大学では、山形県舟形町において 1979 年より住民検診を施行し、1990 年からは 40 才以上の全住民を対象に糖負荷試験を含む検診を施行している。1990~92 年に 2535 人(受診率 75%)、1995~97 年に 1960 人(受診率 53%)、2000~2001 年に 1403 名(受診率 51%)が受診した。これらの受診者に対し、75gOGTT の他に、アンケートによる問診、身体測定、血圧測定、脂質・HbA1c などの血液生化学検査、無散瞳眼底カメラによる眼底検査を施行した。75gOGTT の判定は 1999 年日本

糖尿病協会の基準に従った。

#### ⑥全国女性コホート研究における糖尿病歴および血糖値検査(林)

「女性の生活習慣と健康に関する疫学調査研究」は、日本看護協会、全国 47 都道府県看護協会、日本更年期医学会の協力のもと、全国の 30 歳以上の女性看護職を対象として実施されている。2002 年 2 月までに回収された自己記入式調査票のうち、中間データとして入力された 10,800 人のベースライン調査データを解析対象とした。

本分担研究では、年齢、空腹時血糖値、HbA1c、HRT(ホルモン補充療法)歴、HRT 以外の女性ホルモン剤の利用歴、糖尿病歴(ただし妊娠中を除く)、現在使用している糖尿病薬、循環器系疾患歴(心筋梗塞、狭心症、くも膜下出血、脳出血、脳梗塞)について分析した。

### C. 研究結果

#### ①(清原)

WHO 新基準に基づく糖尿病の有病率は男性 15.0%、女性 9.7%、IGT はそれぞれ 18.5%、18.8%、IFG は 8.2%、4.8%であった。対象者を耐糖能レベル別に分けて、虚血性心疾患発症率を男女別に比較した。年齢調整後の男性の虚血性心疾患発症率(対 1,000 人年)は正常群 3.2、IFG 群 3.8、IGT 群 4.8、糖尿病群 8.2 で、耐糖能レベルの悪化に従い上昇傾向を示したが、いずれも正常群との間に有意差を認めなかった。女性はそれぞれ 1.0、0.0、0.7、4.7 で、糖尿病群の発症率は正常群に比べて有意に高かった( $p < 0.01$ )。



虚血性心疾患発症に対する耐糖能異常の相対危険を、Cox 比例ハザードモデルにより交絡因子を調整して求めた。その結果、男性では IFG 群、IGT 群、糖尿病群のいずれも正常群との間に有意差を認めなかった。一方女性では、糖尿病は虚血性心疾患発症の有意な独立した危険因子となった（相対危険：3.17、95%信頼区間：1.02-9.88、 $p < 0.05$ ）。

年齢調整後の虚血性心疾患発症率（対 1,000 人年）を空腹時血糖値のレベル別にみると、男女とも 110mg/dl 未満の正常群に比べ 126mg/dl 以上の群の発症率が有意に高かった。多変量解析でも空腹時血糖値 126mg/dl 以上は女性において CHD 発症の独立した有意な危険因子であった。同様に、対象者を負荷後 2 時間の血糖値レベルにより 3 群に分けて解析すると 200mg/dl 以上の群は 140mg/dl 未満の正常群に比べて、女性の虚血性心疾患発症率が有意に高く、また多変量調整でも負荷後 2 時間値 200mg/dl 以上は虚血性心疾患発症の有意な独立した危険因子であった。

#### ②（島本）

耐糖能分類別に見た心筋梗塞の発症頻度は正常耐糖能群 1.1%、境界型糖尿病群 2.4%、糖尿病群 2.8%であった。糖尿病に高血圧を合併した場合、心筋梗塞の発症頻度は 5.7%と有意に高かった。ロジスティック回帰分析では、心筋梗塞発症に対し血圧値及び糖尿病が独立した有意な危険因子であった。

#### ③（伊藤）

1998 年 7 月末までの追跡期間（平均 4.8 ± 2.3 年）に 351 例の死亡が確認された。そのうち虚血性心疾患死亡は 41 例であった。登録時の耐糖能別に、性・年齢を調整した虚血性心疾患死亡率を微量アルブミン尿群と正常アルブミン尿群との間で比較した。

糖尿病群の虚血性心疾患死亡率（対 1,000 人年）は微量アルブミン尿群では 4.1 で、正常アルブミン尿群の 1.2 に比べ有意に高かった。正常群・境界型群では、微量アルブミン尿の有無による虚血性心疾患死亡率の差は認められなかった。また、正常アルブミン尿群ではいずれの耐糖能群間においても虚血性心疾患死亡率に有意差はなかった。さらに、糖尿病群において Cox 比例ハザードモデルを用いて虚血性心疾患死亡との関連を検討した結果、年齢、性、空腹時血糖に加え、微量アルブミン尿が虚血性心疾患死亡の有意な危険因子となった。

#### ④（磯）

糖尿病の有病率は男 3.2%、女 2.1%であった。年齢調整後の脳梗塞発症率は、男女とも糖尿病群は正常群に比べ約 2 倍であった。循環器疾患の危険因子および地域を調整した相対危険度は、男 1.9、女 2.4 と男女とも有意であった。この傾向は非高血圧者において強く認められ、血圧区分との間に有意な相互作用が認められた。

#### ⑤（加藤）

1990-92 年の糖尿病の有病率は男性 8.0%、女性 9.3%、合計 8.7%であった

が、1995-97年にはそれぞれ8.7%、8.1%、8.4%、2000-01年には11.7%、11.1%、11.3%と後半で増加傾向にあった。境界型糖尿病の有病率も同様に増加傾向を示した。最近の糖尿病発症率(対1000人年)は9.9で、5年前の発症率6.2と比べ上昇していた。糖尿病性網膜症は、境界型で3.3%、糖尿病で5.7%にみられた。

#### ⑥ (林)

自己記入式調査票を用いた調査であるが、過去5年以内に空腹時血糖検査を受け、その値を記入した者は全体で70%を越えた。年齢別にみると、30歳未満52.0%、30歳代61.9%、40歳代77.5%、50歳代82.6%、60歳以上82.9%と年齢が高くなるに従い、自己の空腹時血糖値を報告した者の割合が高くなっていった。HbA1c値は、空腹時血糖値ほどの回答割合ではないものの、40歳代33.6%、50歳代42.2%、60歳以上45.1%と、その普及の様子がうかがえた。

糖尿病歴の設問と空腹時血糖値から、糖尿病と診断されたことがある、もしくは空腹時血糖値126mg/dl以上を糖尿病、空腹時血糖値が110mg/dl以上かつ126mg/dl未満をIFG(Impaired Fasting Glucose)、空腹時血糖値が110mg/dl未満を正常と分類して、耐糖能異常の有病割合をみた。その結果、糖尿病とIFGの割合は30歳未満ではそれぞれ0%、9.1%、30歳代では1.0%、1.5%、40歳代では2.3%、2.6%、50歳代では6.6%、4.1%、60歳以上では10.9%、4.7%であった。つまり、糖尿病は、看護職の就労女性においても、特に50歳代、60歳以上の年齢層では頻

度の高い疾患と言える。

循環器系疾患歴(医師に診断されたことのある疾患)において、各年齢層でその頻度が0.5%以上あったものは、「高血圧」が30歳代で1.0%、40歳代で5.5%、50歳代で16.8%、60歳以上で31.4%、「狭心症」が40歳代で0.5%、50歳代で2.3%、60歳以上で5.9%、「脳梗塞」が50歳代で0.8%あった。

40歳代以上の年齢層におけるHRT歴(現使用および過去の使用)の頻度は、40歳代で約3%、50歳代で約11%、60歳以上で約10%であった。HRT歴のある群では、糖尿病を有する者が少ない傾向がみられた。

## D. 考 察

### ① (清原)

1988年の久山町における断面調査では、40-79歳の男性の42%、女性の33%に何らかの耐糖能異常が認められた。すなわち、わが国の中高年の3-4割に耐糖能異常が存在することが示唆される。

WHO新基準による耐糖能レベル別に虚血性心疾患発症率をみると、男性では両者に有意な関連を認めなかったが、女性では糖尿病群の発症率が有意に高かった。また、血糖値レベル別にみると、女性では空腹時血糖値126mg/dl以上、2時間値200mg/dl以上で正常血糖レベルに比べ発症率が有意に高かったのに対し、男性では関連がなかった。同じ集団において血糖値レベル別に脳梗塞発症率を検討したわれわれの以前の報告では、女性の発症率は男性に比べ、より低い血糖レベルから有意に上昇していた。以上の成績は、

耐糖能異常と動脈硬化性疾患の関係は女性の方が強いことが示唆される。その要因は必ずしも明らかではないが、女性では高血糖に対する動脈硬化進展の感受性が男性に比べ高い可能性がある。また、欧米の疫学調査でも正常耐糖能群の虚血性心疾患発症率は、女性の方が男性より明らかに低いことが報告されていることから、女性では相対的に耐糖能異常のリスクが有意となりやすいのかもしれない。

## ②（島本）

糖尿病は脳卒中・冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患の重要な危険因子である。特に心筋梗塞については多くの疫学研究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、糖尿病が動脈硬化の危険因子であることは間違いない。しかし、その原因については十分に解明されているとは言えず、高血糖と動脈硬化との関係には不明な点も多い。UKPDS studyでは、2型糖尿病患者の血糖を厳密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細小血管障害は有意に減少したが、心筋梗塞発症には有意な変化は見られなかった。しかし、血圧を厳密にコントロールした患者では心筋梗塞発症が有意に減少した。このことは動脈硬化性疾患の予防においては血糖のコントロールのみでは不十分であることを示している。近年、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が提唱されている。今後、インスリン抵抗性あるいは高インスリン血症が脳

卒中・虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患との関連を検討する必要がある。

## ③（伊藤）

糖尿病患者では、微量アルブミン尿群は正常アルブミン尿群に比べ、虚血性心疾患死亡率が有意に高かった。従来、欧米人を対象とした研究成績から2型糖尿病における微量アルブミン尿は虚血性心疾患死亡の関連因子として注目されているが、今回の成績から日本人2型糖尿病患者においても微量アルブミン尿が虚血性心疾患死亡の危険因子である可能性が明らかになった。

## ④（磯）

糖尿病に対する脳梗塞の相対危険は、欧米諸国に比べほぼ同様の値を示した。しかし、1970-80年代の糖尿病有病率は2-3%と欧米諸国に比べ低率であった。従って本コホート研究では、集団寄与危険率割合は3%と低かった。しかし、最近わが国の糖尿病有病率は増加しており、今後糖尿病が脳梗塞発症に与える集団寄与危険割合が増加する可能性が高い。

さらに本研究で示されたように、糖尿病と脳梗塞発症の関連は非高血圧者で強く認められており、日本人の血圧値の低下に伴い、糖尿病の寄与割合が増加する可能性がある。

## ⑤（加藤）

近年、糖尿病は、生活習慣と社会環境の変化や人口の高齢化に伴い、急速に増加している。平成9年の糖尿病実態調査では、糖尿病患者は約690万人と推定さ

れ、予備軍と合わせると約 1370 万人と国民の 10 人に 1 人まで増えている。舟形町においては、10 年前は糖尿病、境界型糖尿病の有病率ともに女性に多かったが、最近では、男女とも増加傾向を示し特に男性の頻度が高くなった。また、他の地域と比べ、1990 年当時は境界型糖尿病が少なかったが、最近では 21% と同レベルまで増加している。その原因として、舟形町における脂質摂取の増加、農業人口の低下、肥満の増加などが考えられる。

また、過去の報告では、舟形町の検診でみつかった境界型糖尿病、糖尿病を有する者に、網膜症、神経障害、腎症などの細小血管障害とともに、脳卒中、虚血性心疾患など大血管障害が認められている。今回の調査成績より、糖尿病、境界型糖尿病がともに増加傾向にあり、脳卒中、虚血性心疾患を含めた合併症も増加することが予想される。

#### ⑥ (林)

本分担研究における成績は、女性看護職という就労女性であること、また、糖負荷試験負荷後血糖値データがなく空腹時血糖値からのみで分類したことなど、本班の一般住民を統合した大規模集団と直接比較することはできない。しかし、診断歴および空腹時血糖値から分類した糖尿病の有病割合は、40 歳代で 2.3% (IFG 2.6%、糖尿病+IFG 4.9%)、50 歳代で 6.6% (IFG 4.1%、糖尿病+IFG 10.7%)、60 歳以上で 10.9% (IFG 4.7%、糖尿病+IFG 15.6%) であり、就労女性においても糖尿病は頻度の高い疾患であるといえる。

本研究の成績は、医学知識を持ち健康度も一般住民に比べ高いと考えられる女性看護職における実態ではあるが、40 歳以上の多くが自己の空腹時血糖値を回答し、また HbA1c 値についても 40% 前後の対象者が回答していることから、これら検査の普及と対象者における関心の程度が高いことが示唆された。同様に、医療従事者であるため、HRT など女性ホルモン利用への関心も、一般女性より高いと考えられるが、50 歳代および 60 歳以上の調査対象者において、HRT 利用経験者が 1 割を超えていたことは、今後わが国の女性においても HRT 利用が進むことが予想され、女性における循環器疾患のリスク要因の検討では、女性ホルモン利用を考慮することも重要と考えられる。

## E. 結 論

### ① (清原)

最近の地域住民では、糖尿病は虚血性心疾患の有意な危険因子となるが、その影響は女性で強かった。

### ② (島本)

北海道端野町・壮瞥町においても糖尿病は心筋梗塞発症の重要な危険因子であった。糖尿病に高血圧を合併すると心筋梗塞発症のリスクはさらに上昇した。

### ③ (伊藤)

日本人においても 2 型糖尿病患者における微量アルブミン尿陽性は、虚血性心疾患のリスクとなった。

### ④ (磯)