

糖尿病は男女とも脳梗塞発症の有意な危険因子となり、特に非高血圧者で両者の関連が強く認められた。

⑤ (加藤)

最近の舟形町における検診結果から、糖尿病および境界型糖尿病の有病率が増加傾向にあった(特に男性)。検診で発見された糖尿病や境界型糖尿病においても、網膜出血を認めた。

⑥ (林)

女性看護師を対象とした全国女性コホート研究のスクリーニングデータを用いて、現在のわが国の就労女性における空腹時血糖検査やHbA1c検査の普及と認識の程度、糖尿病の有病割合、また女性ホルモン利用歴別の糖尿病・循環器系疾患歴の実態について記述的に検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 清原 裕, 他: 血管障害の危険因子としての境界型. 糖尿病の進歩 2001. 35: 58-61, 2001.
2. 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(4), 257-265, 1998.
3. 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.

4. 大西浩文, 齊藤重幸, 高木覚, 島本和明ら: インスリン抵抗性と血清脂質—一般住民からの検討: 端野・壮瞥町研究—; 日本循環器病予防学会誌 37(1), 19-23, 2002.
5. 伊藤千賀子: 糖尿病の一次予防を目的とした介入方法. 内分泌・糖尿病科 13(1): 96-103, 2001.
6. 伊藤千賀子: 生活習慣病の現状と将来の展望. 交通医学 55(5, 6): 42-48, 2001.
7. Tamotsu Saito, Takeo Kato, et al.: Diabetes mellitus is not a risk factor for asymptomatic brain lesions. Internal Medicine 41:2002. (掲載予定)
8. 齊藤 保, 富永真琴: 増加しつづける糖尿病—その実態と理由. 臨床と研究 79(1): 5-10, 2002.

2. 学会発表

1. 清原 裕, 他: 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
2. 清原 裕, 他: 高血圧に合併する耐糖能異常の疫学: 久山町研究. 第44回日本糖尿病学会年次学術集会, シンポジウム: 高血圧と糖代謝, 2001年4月発表
3. 清原 裕: 地域住民における生活習慣病の時代的变化と現状. 平成13年度福岡県栄養士大会・第27回栄養改善学会, 特別講演, 2001年9月発表
4. 清原 裕: 久山町スタディーからみた糖尿病管理の重要性. 第24回日本高血

圧学会，イブニングセミナー：生活習慣病を考える，2001年10月発表

5. 高木 覚、齋藤重幸、島本和明ら：動脈硬化性疾患発症・進展とインスリン抵抗性／高インスリン血症－端野・壮瞥町研究より；第24回日本高血圧学会総会，平成13年10月25日～27日，大阪
6. 大西裕文、齋藤重幸、島本和明ら：耐糖能障害の動脈硬化進展に与える高血圧の影響－Pulse wave velocityによる検討－端野壮瞥研究；第24回日本高血圧学会総会，平成13年10月25日～27日，大阪
7. 齊藤 保：無症候性脳梗塞と知的機能：地域住民の調査．第14回東北老年期痴呆研究会．
8. 齊藤 保、加藤丈夫、富永真琴：山形県舟形町における糖尿病の有病率、発症率の動向、および糖尿病性網膜症の有病率について．第44回日本糖尿病学会総会．
9. 齊藤 保、加藤丈夫、富永真琴：山形県舟形町における糖尿病の有病率、発症率の動向、および糖尿病性網膜症の有病率について．第99回日本内科学会総会．（予定）
10. 齊藤 保、加藤丈夫、富永真琴：住民検診における糖尿病の有病率、発症率の動向、および糖尿病性合併症の有病率について．第6回シンポジウム糖尿病．（予定）

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

久保充明（九州大学大学院病態機能内科学・研究生）

大久保賢（九州大学大学院病態機能内科学・大学院生）

久山町における耐糖能異常と虚血性心疾患発症の関に関する疫学研究

分担研究者 清原 裕 九州大学医学部附属病院第二内科・講師

共同研究者 久保充明 九州大学大学院病態機能内科学・研究生

共同研究者 大久保賢 九州大学大学院病態機能内科学・大学院生

研究要旨 1988年に、75g経口糖負荷試験を受けた40～79歳の久山町住民2,424名を8年間追跡し、WHOの新基準（1998年）に基づく耐糖能レベルと虚血性心疾患（CHD）発症の関係を検討した。WHO新基準による糖尿病、impaired glucose tolerance (IGT)、impaired fasting glycemia (IFG)の有病率は、男性ではそれぞれ15.0%、18.5%、8.2%、女性では9.7%、18.8%、4.8%であった。女性では糖尿病群における年齢調整後のCHD発症率は正常群に比べ有意に高かったが、男性では有意差はなかった。また、男女ともIGT群およびIFG群と正常群との間に有意差を認めなかった。多変量解析では、女性において糖尿病はCHD発症の独立した有意な危険因子となった（相対危険：3.17, 95%信頼区間：1.02-9.88, $p<0.05$ ）。空腹時血糖値のレベル別にCHD発症率を見ると、110mg/dl未満に比べ、男女ともに126mg/dl以上のレベルから発症率は有意に上昇した。負荷後2時間値のレベル別に検討すると、女性の発症率は140mg/dl未満に比べ、200mg/dl以上のレベルで有意に高かったが、男性では有意な関係は認めなかった。

A. 研究目的

近年、わが国では、生活様式の欧米化に伴い、肥満とともに耐糖能異常が大幅に増え、糖尿病が動脈硬化性疾患に与える影響も増大していることが指摘されている。一方、1997年にアメリカ糖尿病協会(ADA)、1998年にWHOより糖尿病の新しい診断基準が発表された。このWHO新基準では、糖尿病診断の空腹時血糖の基準値が、従来のWHO基準の140mg/dlから126mg/dlへと引き下げられた。また、空腹時血糖値110mg/dl以上～126mg/dl未満、かつ負荷後2時間血糖値140mg/dl未満の群が

impaired fasting glycemia (IFG)として新設された。

そこで本稿では、福岡県久山町の最近の住民を対象とした追跡調査において、新基準に基づく耐糖能異常が虚血性心疾患（CHD）発症に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

1961年に開始された久山町の疫学研究は、脳卒中およびCHDの前向き追跡研究である。この研究では、追跡集団における心血管病発症者および住民の危険因子レベルを把握するために、研究開始より2-5年

毎に 40 歳以上の全住民を対象に住民検診を行っている。1988 年の成人検診では、従来の検診項目に加えて 40~79 歳の受診者 2,587 名（当該年齢人口の 80.2%）に 75g 経口糖負荷試験を行った。この検診受診者から、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。

経口糖負荷試験は、12 時間以上の絶食後の朝食前に行った。WHO 新基準に従って、110mg/dl ≤ 空腹時血糖値 < 126mg/dl かつ糖負荷後 2 時間の血糖値 < 140mg/dl を IFG、空腹時 < 126mg/dl かつ糖負荷後 2 時間の血糖値 140-199mg/dl を impaired glucose tolerance (IGT)、空腹時血糖値 ≥ 126mg/dl または 2 時間血糖値 ≥ 200mg/dl を糖尿病と判定した。

CHD 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 年間追跡した結果、CHD 49 例（男性 33 例、女性 16 例）の発症をみた。また、追跡期間中に死亡した対象者 188 名のうち 147 名（78.2%）を剖検し、死因を確認するとともに臓器病変を検索した。追跡期間中に脱落例はなかった。

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 または 4-1,2,3）、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。

C. 研究結果

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。

耐糖能異常が CHD 発症に及ぼす影響を検討するために、対象者を耐糖能のレベル別に分けて、CHD 発症率を男女別に比較した。

年齢調整後の CHD 発症率（対 1,000 人年）は、男性では正常群 3.2、IFG 群 3.8、IGT 群 4.8、糖尿病群 8.2 と、耐糖能レベルの悪化に従い上昇傾向を示したが、いずれの耐糖能異常群も正常群との間に有意差を認めなかった（Table 1）。一方、女性の発症率はそれぞれ 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（ $p < 0.01$ ）。CHD 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他の交絡因子を調整して求めた。その結果、男性では正常群に対する相対危険は IFG 群 1.23（95%信頼区間：0.35-4.32）、IGT 群 1.48（0.63-3.49）、糖尿病群 1.60（0.62-4.12）で、いずれも有意な危険因子とならなかった（Table 1）。一方、女性では、IFG 群、IGT 群、糖尿病群の相対危険はそれぞれ 0.00、0.47（0.09-2.40）、3.17（1.02-9.88）で、糖尿病は CHD 発症の有意な独立した危険因子となった（ $p < 0.05$ ）。

次に、空腹時血糖値のレベル別に CHD 発症率を年齢調整して求めた。

110mg/dl 未満、110-125mg/dl、126mg/dl 以上の発症率は、男性ではそれぞれ 3.5、3.9、12.0、女性では 1.0、0.9、4.5 で、男女とも 126mg/dl 以上の発症率は 110mg/dl 未満に比べ有意に高かった（Table 2）。さらに多変量調整によって空腹時血糖レベル別に CHD 発症の相対危険をみると、女性では 126mg/dl 以上の高血糖は 110mg/dl 未満に対して独立した有意な危険因子とな

った（相対危険 3.79, 95%信頼区間：1.21-11.94, $p < 0.05$ ）。

同様に、対象者を負荷後2時間血糖レベルにより140mg/dl未満, 140-199mg/dl, 200mg/dl以上の3群に分けて解析した。その結果、Table 3に示すように、200mg/dl以上のレベルでは、140mg/dl未満に比べ、女性のCHD発症率が有意に高く、多変量調整でもその相対危険は4.36と有意に高かった（95%信頼区間：1.39-13.68, $p < 0.05$ ）。一方、140-199mg/dlの血糖レベルは男女とも有意な危険因子とはならなかった。

D. 考 察

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。久山町では、この40年間にCHD発症率に有意な変化はなく、男女とも横ばいの状態が続いている。高血圧治療の普及、喫煙率の低下など、CHD発症の重要な危険因子は時代とともに改善しているにもかかわらず、耐糖能異常をはじめとする代謝性疾患が著明に増加していることが、CHD発症率が低下しない最大の要因と考えられる。

WHO新基準による耐糖能レベル別にCHD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つた。

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CHD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。

以上より、久山町では男女とも耐糖能レベルの増悪とともにCHDのリスクは上昇し、とくに女性で糖尿病はCHDの有意な危険因子となった。日本人のCHDを予防する上で糖尿病管理の重要性が示唆される。

E. 結 語

最近の地域住民では、糖尿病はCHD発症の有意な危険因子となったが、その影響は女性で強かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 清原 裕, 他: 血管障害の危険因子としての境界型。糖尿病の進歩 2001. 35: 58-61, 2001

2. 学会発表

1. 清原 裕, 他: 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

2.清原 裕, 他: 高血圧に合併する耐糖能異常の疫学: 久山町研究. 第 44 回日本糖尿病学会年次学術集会, シンポジウム: 高血圧と糖代謝, 2001 年 4 月発表
 3. 清原裕: 地域住民における生活習慣病の時代的变化と現状. 平成 13 年度福岡県栄養士大会・第 27 回栄養改善学会, 特別講演, 2001 年 9 月発表

4. 清原 裕: 久山町スタディーからみた糖尿病管理の重要性. 第 24 回日本高血圧学会, イブニングセミナー: 生活習慣病を考える, 2001 年 10 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

Table 1. Age-adjusted incidence and age-adjusted and multivariate-adjusted relative risks of coronary heart disease by glucose tolerance levels in the Hisayama study, 1988-96 years.

Glucose tolerance level	Population (n)	Event (n)	Age-adjusted incidence ^a	Age-adjusted		Multivariate-adjusted ^b	
				RR	(95% CI)	RR	(95% CI)
Men							
Normal	607	14	3.2	1		1	
IFG	85	3	3.8	1.30	(0.37 – 4.54)	1.23	(0.35 – 4.32)
IGT	192	9	4.8	1.64	(0.71 – 3.80)	1.48	(0.63 – 3.49)
DM	156	7	8.2	1.87	(0.76 – 4.64)	1.60	(0.62 – 4.12)
Women							
Normal	923	7	1.0	1		1	
IFG	67	0	0.0	0.00		0.00	
IGT	260	2	0.7	0.79	(0.16 – 3.83)	0.47	(0.09 – 2.40)
DM	134	7	4.2	5.42	(1.89 – 15.55)**	3.17	(1.02 – 9.88)*

RR: relative risk, CI: confidence interval, IFG: impaired fasting glycemia, IGT: impaired glucose tolerance, DM: diabetes

a: per 1000 person-years

b: Adjusted for age, systolic blood pressure, total cholesterol, HDL-cholesterol, body mass index, ECG abnormalities, smoking, and drinking with use of Cox proportional hazards model.

** p < 0.01, * p < 0.05

Table 2. Age-adjusted incidence and age-adjusted and multivariate-adjusted relative risks of coronary heart disease by fasting glucose levels in the Hisayama study, 1988-96 years.

Fasting glucose level (mg/dl)	Population (n)	Event (n)	Age-adjusted incidence ^a	Age-adjusted		Multivariate-adjusted ^b	
				RR	(95% CI)	RR	(95% CI)
Men							
-109	766	20	3.5	1		1	
110-125	166	6	3.9	1.12	(0.45 – 2.80)	1.02	(0.40 – 2.60)
126-	108	7	12.0	2.47	(1.04– 5.84)*	2.16	(0.88 – 5.31)
Women							
-109	1142	9	1.0	1		1	
110-125	148	2	0.9	1.38	(0.30 – 6.43)	0.73	(0.15 – 3.51)
126-	94	5	4.5	5.49	(1.83 – 16.45)**	3.79	(1.21 – 11.94)*

RR: relative risk, CI: confidence interval

a: per 1000 person-years

b: Adjusted for age, systolic blood pressure, total cholesterol, HDL-cholesterol, body mass index, ECG abnormalities, smoking, and drinking with use of Cox proportional hazards model.

** p < 0.01, * p < 0.05

Table 3. Age-adjusted incidence and age-adjusted and multivariate-adjusted relative risks of coronary heart disease by post-load glucose levels in the Hisayama study, 1988-96 years.

Post-load glucose level (mg/dl)	Population (n)	Event (n)	Age-adjusted incidence ^a	Age-adjusted		Multivariate-adjusted ^b	
				RR	(95% CI)	RR	(95% CI)
Men							
-139	702	17	3.2	1		1	
140-199	208	9	4.5	1.49	(0.66 – 3.34)	1.33	(0.58 – 3.03)
200-	130	7	9.5	2.23	(0.92 – 5.38)	2.00	(0.80 – 5.03)
Women							
-139	1000	7	0.9	1		1	
140-199	272	2	0.6	0.83	(0.17 – 4.04)	0.57	(0.11 – 2.88)
200-	112	7	5.0	7.22	(2.51 – 20.72)**	4.36	(1.39 – 13.68)*

RR: relative risk, CI: confidence interval

a: per 1000 person-years

b: Adjusted for age, systolic blood pressure, total cholesterol, HDL-cholesterol, body mass index, ECG abnormalities, smoking, and drinking with use of Cox proportional hazards model.

** p < 0.01, * p < 0.05

平成13年度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」

島本和明（札幌医科大学内科学第二講座教授）

研究要旨

虚血性心疾患特に心筋梗塞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歳以上の住民合計約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心筋梗塞の発症頻度はNGTが1.1%、BDMが2.4%、DMが2.8%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5.7%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本年度は糖尿病が心筋梗塞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）

本研究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表1に示した。

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

追跡期間中の耐糖能分類別にみた心筋梗塞の発症頻度は NGT が 1.1%、BDM が 2.4%、DM が 2.8%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 5.7%と有意に高値であった (図1)。

心筋梗塞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血圧値と糖尿病が心筋梗塞発症の有意な危険因子として採択された (表2)。

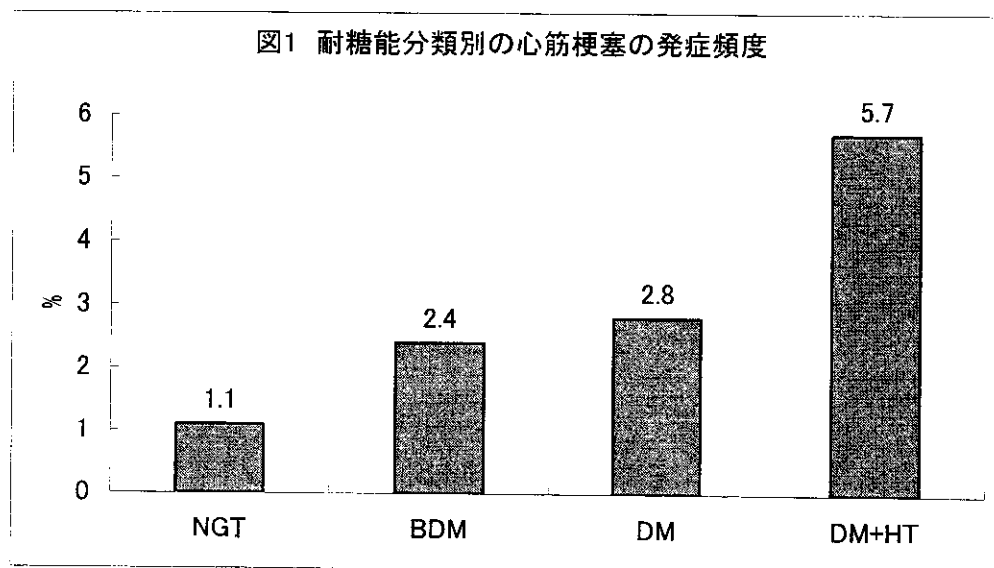


表2 ロジスティック回帰分析
従属変数：心筋梗塞の発症

	Wald	Exp (B)	95% CI
SBP	8.765	1.02	1.01 - 1.03
DM あり	4.267	2.13	1.04 - 4.36
T.chol	0.353	1.00	0.99 - 1.01
BMI	0.002	1.00	0.91 - 1.10

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。特に心筋梗塞についてはFramingham studyを始めとした疫学的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、糖尿病において動脈硬化が進展しやすいことは間違いがない。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、高血糖と動脈硬化特に大血管障害との関係は不明点が多い。DCCT studyは1型糖尿病患者の血糖コントロールが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、心筋梗塞は減少しなかった。しかし、血圧を厳格にコントロールした糖尿病患者は心筋梗塞の発症が減少傾向を示した。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がないが、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は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、その背景には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）はこのインスリン抵抗性が発症の主たる原因であると考えられている。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心筋梗塞発症の重要な危険因子であることが確認された。さらに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。

(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、斎藤重幸、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.

○ 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.

○大西浩文、斎藤重幸、高木覚、島本和明ら:インスリン抵抗性と血清脂質—一般住民からの検討:端野・壮瞥町研究—; *日本循環器病予防学会誌* 37(1), 19-23, 2002.

2 学会発表

○高木覚、斎藤重幸、島本和明ら:動脈硬化性疾患発症・進展とインスリン抵抗性/高インスリン血症—端野・壮瞥町研究より—; 第24回日本高血圧学会総会, 平成13年10月25日~27日, 大阪

○大西浩文、斎藤重幸、島本和明ら:耐糖能障害の動脈硬化進展に与える高血圧の影響—Pulse wave velocityによる検討—端野壮瞥研究; 第24回日本高血圧学会総会, 平成13年10月25日~27日, 大阪

糖尿病患者の虚血性心疾患死亡関連要因としての微量アルブミン尿の意義
に関する研究

分担研究者 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

研究要旨

75g 糖負荷試験 (OGTT) 被検者 8,358 例を対象に微量アルブミン尿 (MAU) 陽性と虚血性心疾患死亡との関連を分析した。正常群、境界型群では MAU(-)群と MAU(+)群で虚血性心疾患死亡率に有意な差は認められなかったが、糖尿病群において MAU(+)群は MAU(-)群に比し虚血性心疾患死亡率が有意に高率であった。糖尿病群において Cox 比例ハザードモデルによる虚血性心疾患死亡に関連する要因は、年齢、性、空腹時血糖 (FPG)、MAU であった。以上より、日本人においても MAU が虚血性心疾患死亡の関連要因である可能性が明らかとなった。従って、糖尿病群における MAU 陽性者は、嚴重な血糖のコントロールと共に虚血性心疾患発症を念頭において管理する必要がある。

A. 研究目的

近年、欧米において微量アルブミン尿 (以下、MAU)陽性の 2 型糖尿病患者は、将来、虚血性心疾患を発症するものが多く、そのため生命予後が悪化するという成績が報告されている。そこで、我が国においても MAU 陽性が、糖尿病患者において将来の虚血性心疾患死亡と関連するか否かを検討した。

B. 研究方法

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(以下、OGTT)を受診した男性 4,226 例(平均年齢 62.4±8.1 歳)、女性 4,132 例 (64.9±8.0 歳)、計

8,358 例を対象とした。MAU は早朝空腹時尿を検体とし免疫比濁法で測定した。MAU の判定は、30mg/g・Cr 未満を normo-albuminuria ((MAU(-)), 30mg/g・Cr 以上および 300mg/g・Cr 未満のものを micro-albuminuria(MAU(+))、300 mg/g・Cr 以上を proteinuria とした。対象者の死亡状況については、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、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(以下、IHD 死亡)とした。IHD 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。

P<0.05 を統計学的に有意とした。統計解析は SAS 統計パッケージによった。

C. 研究成績

初回登録から 1998 年 7 月末までの追跡期間（平均 4.8 ± 2.3 年）の間に 8,358 例の対象者のうち、351 例の死亡が確認された。そのうち IHD 死亡は 41 例であった。性、年齢を調整した IHD 死亡率を耐糖能別に登録時の MAU(-)と MAU(+)で比較した。糖尿病群において IHD 死亡率は MAU(+)では 4.1/1000 人年であり、MAU(-)の 1.2/1000 人年に比して有意に高率であった。正常群では MAU(-)は 1.0/1000 人年、MAU(+)は 1.1/1000 人年であり、境界型群では MAU(-)1.0/1000 人年、MAU(+)1.4/1000 人年でいずれの群でも MAU の有無による有意差は認められなかった。また、MAU(-)の IHD 死亡率はいずれの耐糖能群間においても有意差はなかった。

糖尿病症例について、Cox 比例ハザードモデルを用いて IHD 死亡との関連性を検討した。IHD 死亡と明らかな関連がみられたのは、年齢、性、空腹時血糖 (FPG)、MAU(+)であった。相対危険度は年齢(10 歳毎)2.66、FPG(10mg/dl 毎)は 1.12 で有意であった。男性 (対女性)は 2.10、MAU 陽性は 1.82 でいずれも正の関連傾向がみとめられた。

D. 考 察

OGTT 分類による糖尿病群では、MAU(+)は MAU(-)に比し虚血性心疾患死亡率が有意に高率であった。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 MAU 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 MAU 陽性が虚血性心疾患死亡の関連要因である可能性が明らかになった。

E. 結 論

日本人においても 2 型糖尿病患者における MAU 陽性者は、将来の虚血性心疾患予防のため十分な経過観察とともに厳重な血糖コントロールの必要がある

F. 研究協力者

石田さくらこ、原田寿子、佐々木英夫

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 伊藤千賀子：糖尿病の予防と管理. 疫学研究によるアプローチ. 診断と治療社, 2001.
2. 伊藤千賀子：糖尿病の一次予防. 疫学研究によるアプローチ. 診断と治療社, 2001.
3. 伊藤千賀子：疫学研究から得られた日本人糖尿病の現状と将来. 糖尿病学の進歩 2001. 日本糖尿病学会 (編), 診断と治療社, 35:8-13, 2001.
4. 石田さくらこ, 伊藤千賀子：ハイリスク群としてどのような対象を選べばよいのか. 糖尿病学の進歩 2001. 日本糖尿病学会 (編), 診断と治療社, 35:49-53, 2001.
5. 伊藤千賀子：境界型と IGT. 看護のための最新医学講座. 糖尿病と合併症. 南條輝志男 (編), 中山書店, 8:292-300, 2001.
6. 伊藤千賀子：食事療法. 糖尿病のマネージメント. チームアプローチと療養指

導の実際. 松岡健平, 河盛隆造, 岩本安彦 (編), 医学書院, 54-65, 2001.

7. 伊藤千賀子: 糖尿病の一次予防を目的とした介入方法. 内分泌・糖尿病科 13(1):96-103, 2001.

8. 伊藤千賀子: 生活習慣病の現状と将来の展望. 交通医学 55(5, 6):42-48, 2001.

厚生省科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）
分担研究報告書

「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」

分担研究者 磯博康 筑波大学社会医学系社会健康医学教授

研究要旨

3地域の住民、40~69歳の男女1万人を対象としたコホート研究(平均17年間の追跡)により、糖尿病が脳梗塞の発症リスクを男女とも約2倍に増加させることが示された。この糖尿病の影響は高血圧者よりも非高血圧者で強く認められ、日本人の血圧値の低下、糖尿病有病率の増加に伴い、今後糖尿病の脳梗塞発症への関与が大きくなる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

地域住民における糖代謝異常が脳梗塞の発症に及ぼす影響に関して、コホート研究により追求することを目的とする。

その際、脳梗塞の大きな危険因子である高血圧との相互作用もあわせて検討する。

B. 研究方法

対象は秋田2農村、高知1農村、茨城1農村、大阪近郊の住民で、循環器検診を受診した40~69歳男女10,854人(男4,391人、女6,463人)(脳卒中、虚血性心疾患の既往者を除く)である。検診は秋田、高知の農村では1975~80年、茨城農村では1981~86年、大阪では1975~84年に実施した。脳卒中の発症調査は統一された方法を用い、発症時の臨床症状により脳卒中を診断し、CT、MRI所見等に基づき病型分類した。追跡は秋田の1農村は1987年末まで、その他は2000年末まで行った。空腹時(食後8時間以上)の血糖値が126mg/dl以上、非空腹時血糖が200mg/dl、and/or糖尿病治療中を糖尿病域、空腹時血糖が110mg/dl未満、非空腹時血糖が140mg/dl未満かつ糖尿病未治療を正常域、その他を境界域とした。

C. 研究結果

糖尿病の有病率は男で3.2%、女で2.1%であった。

脳梗塞の年齢調整発症率は、糖尿病群は

正常群に比し男女とも約2倍であった。循環器疾患のリスクファクター(血清総コレステロール、肥満度、喫煙、飲酒、血圧区分、閉経)並びに地域を調整した相対危険度(95%CI)は男が1.9(1.1、3.4)、女が2.4(1.3、4.5)と男女とも有意であった(表1)。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(表2)。

D. 考察

糖尿病に関して脳梗塞の相対危険は2と欧米諸国に比しほぼ同様の値(PR=1.5~3.6)を示した。しかしながら、1970~1980年代の糖尿病の有病率は2~3%と欧米諸国の約20%に比し低率であった。従って、集団寄与危険割合は本コホート研究では3%と欧米諸国の20~30%に比し低かった。しかしながら、わが国の他の地域の報告によると糖尿病の有病率は数%~10%と地域や調査方法によってバラツキが存在し、最近10年間で有病率の増加が報告されている。本コホートにおいても1990年代の有病率は5~6%と増加している。そのため将来は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、糖尿病の脳梗塞発症との関連は非高血圧者で強く認められていることから、日本人の血圧値の低下に伴い、糖尿病の脳梗塞発症への寄

与割合が増加する可能性がある。

E. 結論

糖尿病は男女とも、脳梗塞発症の有意な危険因子となることが示され、特に非高血圧者で両者の関連が強く認められた。日本人において、糖尿病の有病率の増加と血圧値の低下が報告されており、今回のコホート研究の成績と合わせると、今後糖尿病の脳梗塞発症への関与は増大する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 糖代謝異常と脳梗塞の発症

	Men				Women			
	Normal	Impaired	Diabetes	P for trend	Normal	Impaired	Diabetes	P for trend
Total sample								
Pearson-year	62,556	6,821	1,958		105,463	4,794	2,098	
No. of cases	172	20	13		145	14	12	
Age and community-adjusted relative risk	1.0	1.0 (0.6, 1.6)	2.1 (1.2, 3.7)	0.04	1.0	1.4 (0.8, 2.5)	2.7 (1.5, 4.8)	0.002
Multivariate relative risk	1.0	0.9 (0.6, 1.5)	1.9 (1.1, 3.4)	0.13	1.0	1.4 (0.8, 2.4)	2.4 (1.3, 4.5)	0.008

Multivariate adjustment: age (five-year categories), community, sex-specific quartiles of serum total cholesterol (mmol/L) and body mass index (kg/m²), smoking status (never, former and current 1-19 and ≥ 20 cigarettes per day), hypertensive status (normotension, borderline hypertension and hypertension), alcohol intake (never, former, and current < 46, 46-68 and ≥ 69 g/day ethanol), and for women menopausal status (pre- and post-menopause).

表2. 高血圧区別にみた糖代謝異常と脳梗塞の発症

	Normal	Impaired glucose tolerance	Diabetes	P for trend	P for interaction
Non-hypertension					
Serum glucose, mmol/L	5.30 (0.01)	8.51 (0.06)	12.5 (0.09)		
Pearson-year	129,623	8,281	2,610		
No. of cases	137	22	14		
Multivariate relative risk	1.0	2.0 (1.3, 3.2)	3.2 (2.0, 5.9)	< 0.001	< 0.001
Hypertension					
Serum glucose, mmol/L	5.40 (0.02)	8.44 (0.06)	12.3 (0.10)		
Pearson-year	38,396	3,513	1,445		
No. of cases	180	12	11		
Multivariate relative risk	3.0 (2.3, 3.7)	1.7 (0.9, 3.1)	4.2 (2.2, 7.8)	0.88	

Multivariate adjustment: age (five-year categories), community, sex-specific quartiles of serum total cholesterol (mmol/L) and body mass index (kg/m²), smoking status (never, former and current 1-19 and ≥ 20 cigarettes per day), alcohol intake, (never, former, and current < 46, 46-68 and ≥ 69 g/day ethanol), and for women menopausal status (pre- and post-menopause).

厚生労働省 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
分担研究報告書

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

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：大門 真 同講師、 斉藤 保 同医員

研究要旨 目的：山形大学では、山形県舟形町において 1990 年から 40 才以上の全住民に対し糖尿病検診を施行し、糖尿病の有病率、発症率、脳卒中や虚血性心疾患を含めた合併症について調査してきた。最近の検診の結果から、最新の糖尿病の有病率、発症率の動向、糖尿病性網膜症の有病率について検討した。また、脳卒中や虚血性心疾患の危険因子の一つとして、検診受診者の血清ホモシステインを測定した。対象および方法：山形県舟形町の 40 才以上の全住民のうち、1990～1992 年 2535 人、1995～1997 年 1960 人、2000～2001 年 1403 人に糖負荷試験を含む検診を施行した。2000 年からは、同時に眼底検査を施行した。また、検診受診者の血清ホモシステイン濃度を測定した。結果：最新の糖尿病の有病率は、男性 11.7%、女性 11.1%、合計 11.3%、境界型糖尿病の有病率は、男性 24.0%、女性 19.1%、合計 21.2%、糖尿病発症率は、9.9 人/1000 人年であった。5 年前の糖尿病の有病率は、男性 8.7%、女性 8.1%、合計 8.4%、境界型糖尿病の有病率は、男性 15.8 %、女性 15.5%、合計 15.6%、発症率は 6.2/1000 人年であった。10 年前の糖尿病の有病率は、男性 8.0%、女性 9.3%、合計 8.7%、境界型糖尿病の有病率は、男性 14.5 %、女性 19.2%、合計 17.2%であった。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。また、血清ホモシステインと耐糖能、脳卒中や虚血性心疾患との関係については、現在検討中である。結論：糖尿病の有病率、境界型糖尿病の有病率ともに増加傾向(特に男性)を認めた。検診でみつかった糖尿病や境界型糖尿病においても、網膜出血がみられた。今後は、検診受診者の脳卒中、虚血性心疾患の発症を調査し、耐糖能、網膜症、ホモシステインを含めた危険因子との関連について検討する予定である。

A. 研究目的

山形大学では、山形県舟形町において 1990 年から 40 才以上の全住民を対象に糖尿病検診を施行し、糖尿病の有病率、発症率、発症の危険因子について検討してきた¹⁾。また、検診でみつかった境界型糖尿病、糖尿病においても、網膜症、神経障害、腎症などの細小血管障害、脳卒中、虚血性心疾患などの大血管障害がみられることを報告してきた²⁾³⁾。一方、無症候性脳梗塞と糖尿病の関連について検討した結果、無症候性脳梗塞の危険因子として加齢と高血圧を確認したが、耐糖能とは有意な関連を認めないことを報告した⁴⁾。

今回は、最近の検診の結果から、前述の合併症調査を含めた基礎データとして、最新の糖尿病の有病率、発症率の動向、糖尿病性網膜症の有病率について検討した。また、最近、脳卒中や虚血性心疾患の危険因子の一つとして血清ホモシステイン濃度の増加が知られており⁵⁾、検診受診者の血清ホモシステイン濃度を測定した。

B. 研究方法

山形県舟形町は、人口約 7000 人の農業主体の町で、大きく 3 地区に分けられる。山形大学では、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毎年一地区で施行してきた。1990～92年は2535人(受診率75%)、1995～97年は1960人(受診率53%)が受診した。今回は、1990～1991年の地区の追跡調査として、2000～2001年に同地区の40才以上の全住民を対象に糖尿病検診を行い、1403名(受診率51%)が受診した。その受診者に対し、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。

また、検診受診者の血清ホモシステイン濃度を測定した。

(倫理面への配慮)

検診対象者には、十分な説明のもと、インフォームドコンセントを得た。OGTT検査を含め非侵襲的な検査であり、検査の結果は本人に説明し、漏洩を防ぐために分担研究者が責任をもって管理した。

C. 研究結果

1990～1992年、1995～1997年、2000～2001年の検診の結果をもとに、5年毎の40才以上の糖尿病の有病率および境界型糖尿病の有病率を図1に示す。2000～2001年の糖尿病の有病率は、男女ともに加齢とともに増加し、全体では、男性11.7%、女性11.1%、合計11.3%であった。境界型糖尿病の有病率は、男性24.0%、女性19.1%、合計21.2%であった。5年前(1995～1997年)の糖尿病の有病率は、男性8.7%、女性8.1%、合計8.4%、境界型糖尿病の有病率は、男性15.8%、女性15.5%、合計15.6%であった。10年前(1990～1992年)の糖尿病の有病率は、男性8.0%、女性9.3%、合計8.7%、境界型糖尿病の有病率は、男性14.5%、女性19.2%、合計17.2%であった。最近の糖尿病発症率は、9.9人/1000人年で、5年前

の発症率は6.2/1000人年であった。

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。

また、血清ホモシステインと耐糖能、脳卒中や虚血性心疾患との関係については、現在検討中である。

D. 考察

近年、糖尿病は、生活習慣と社会環境の変化、人口の高齢化に伴い、急速に増加してきている。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人まで増えてきている。1994年の糖尿病疫学調査研究班の報告⁶⁾でも、全体の糖尿病の有病率は男性10.7%、女性6.8%と男性に多く、男女平均では9.7%であった(表1)。耐糖能障害の有病率は、40才以上で平均22.8%と糖尿病の約2倍であった(表2)。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、男女ともに増加傾向で特に男性に多くなってきている。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きている。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、調査中である。

また、過去の報告では、舟形町検診でみつかった境界型糖尿病、糖尿病においても、網膜症、神経障害、腎症などの細小血管障害、脳卒中、虚血性心疾患などの大血管障害がみられている²⁾³⁾。今回の結果、糖尿病、境界型糖尿病ともに増加してきており、これらの脳卒中、虚血性心疾患を含めた合併症も増加が予想される。今後は、今回のデータをもとに検診受診者全例にアンケート調査を施行し、耐糖能と脳卒中、虚血性心疾患の関係、さらにその時代的变化について調査する予定である。さらに、今回調査した糖尿病性網膜症や血