

200200529A

厚生労働科学研究費補助金  
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

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14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 藤島 正敏

平成15（2003）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. 久山町におけるインスリン抵抗性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. 動脈硬化進展と脈圧、高感度CRPの関連についての疫学研究 ----- 25  
島本和明（札幌医科大学医学部第二内科・教授）
3. Life Styleの変化に伴う虚血性心疾患死亡率とその危険因子の分析 ----- 28  
伊藤千賀子（広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センター・所長）
4. 糖尿病と脳梗塞発症に関するコホート研究 ----- 29  
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） ----- 31
6. 全国女性看護師コホート研究における耐糖能検査、ホルモン補充療法、  
および虚血性心疾患既往歴  
林邦彦（群馬大学医学部保健学科医療基礎学・教授） ----- 38

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 42

### IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 44

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
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

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た。全集団を2000年末まで追跡し、耐糖能レベルと虚血性心疾患死亡との関連を検討した。その結果、虚血性心疾患死亡に対する相対危険は男性でIGTレベルから、女性で糖尿病レベルから上昇した。空腹時および糖負荷後の血糖レベル別にみると、男性では糖負荷後血糖値140mg/dl以上の群から、女性では空腹時血糖値126mg/dl以上および糖負荷後血糖値200mg/dl以上の群から虚血性心疾患死亡のリスクが有意に上昇した。さらに、対象者を1970年代と1980-90年代の健診受診者に分けて、耐糖能レベルが虚血性心疾患死亡に与える影響の時代的变化を検討すると、1970年代の集団では耐糖能レベルと虚血性心疾患死亡に関連を認めなかったが、1980-90年代の集団では他の危険因子を調整してもIGT（相対危険、2.31）、糖尿病（3.51）は虚血性心疾患死亡の有意な危険因子となった。

2. 個別研究：地域住民の追跡調査では、糖尿病患者は正常耐糖能者に比べ虚血性心疾患死亡率が高く、最近の集団では血圧値と糖負荷後血糖が虚血性心疾患と関連していた（伊藤）。また、インスリン抵抗性と高インスリン血症が虚血性心疾患発症の有意な危険因子となった（清原）。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近年増加しており、糖尿病の発症率も近年増加傾向にあった（加藤）。冠動脈危険因子と高感度CRPの関連を見ると、危険因子が集積するに従い、高感度CRPのレベルが上昇した（島本）。糖尿病が脳梗塞発症に与える影響は、非高血圧者でかつBMI23.0以上の群で最も高かった（磯）。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（林）。

分担研究者

島本 和明（札幌医科大学医学部第二内科・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）
加藤 丈夫（山形大学医学部第三内科・教授）	清原 裕（九州大学医学部附属病院第二内科・講師）
磯 博康（筑波大学社会医学系社会健康医学・教授）	林 邦彦（群馬大学医学部保健学科医療基礎学・教授）

## 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、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 (DISC 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。平成 13 年度の本共同研究では、脳梗塞死亡に対する糖尿病のリスクは 1970 年代の集団の男性では有意ではなかったが、1980 - 90 年代の集団では有意なリスクとなり、糖尿病が脳梗塞死亡に与える影響が時代とともに増加していることを報告した。さらに、危険因子の主因子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。

本年度の共同研究では、この大規模集団の追跡期間を 2000 年末まで延長し、以下の項目について検討した。

①虚血性心疾患死亡に対する耐糖能レベルおよび空腹時・糖負荷後血糖レベルの影響。

②耐糖能レベルが虚血性心疾患死亡に与える影響の時代的变化。

### B. 研究方法

①虚血性心疾患死亡に対する耐糖能レベルおよび空腹時・糖負荷後血糖レベルの影響

#### 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。各コホートの人数、平均年齢、男女比、追跡期間を表 1 に示した。

#### 2. 方法

追跡開始時に行った経口糖負荷試験により、表 2 の診断基準に基づき耐糖能レベルを正常、impaired fasting glycemia (IFG)、impaired glucose tolerance (IGT)、糖尿病の 4 群に分けた。また、空腹時血糖値レベルは、110mg/dl 未満、110 - 125mg/dl、126mg/dl 以上の 3 群に分けた。同様に

糖負荷後血糖値レベルも 140mg/dl 未満、140-199mg/dl、200mg/dl 以上の 3 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。

全対象集団を 2000 年未まで追跡し、

耐糖能レベル別に虚血性心疾患死亡率を人年法で算出した。虚血性心疾患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。さらに、空腹時および糖負荷後血糖値レベル別に同様の検討を行い、血糖値レベルと虚血性心疾患死亡との関連をみた。

表 2a. 75g 経口糖負荷試験の診断基準

	空腹時血糖値 (mg/dl)		負荷後 2 時間値 (mg/dl)	
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 2b. 50g 経口糖負荷試験の診断基準

	空腹時血糖値 (mg/dl)		負荷後 2 時間値 (mg/dl)	
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耐糖能レベルと虚血性心疾患死亡の関連の時代的变化

### 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) を 1970 年代と 1980-90 年代の健診受診者に分け、健診年代ごとに耐糖能レベルが虚血性心疾患死亡に与える影響を検討し、その時代的变化を見た。

### 2. 方法

全対象集団を 1970 年代の集団 3,081

名と 1980-90 年代の集団 8,991 名に分け、健診年代ごとに耐糖能レベル別の虚血性心疾患死亡率を人年法で算出した。虚血性心疾患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。

### (倫理的配慮)

本研究では個人情報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虚血性心疾患死亡に対する耐糖能レベルおよび空腹時・糖負荷後血糖レベルの影響

##### 1. 耐糖能レベル別に見た虚血性心疾患死亡 (表 3、4)

全対象集団を 2000 年末まで 9-22 年追跡した結果、149 名 (男性 87 名、女性 62 名) の虚血性心疾患死亡を認めた。その死亡率 (対 1,000 人年) は男性 0.92、女性 0.79 であった。

耐糖能レベル別に虚血性心疾患死亡率をみると、男性では正常耐糖能群 0.68、IFG 群 0.48、IGT 群 1.37、糖尿病群 1.81、女性の死亡率はそれぞれ 0.29、0.37、0.96、2.26 であった。男女とも耐糖能レベルの悪化とともに虚血性心疾患死亡率が上昇し、女性で正常群と糖尿病群の間で有意差を認めた。

耐糖能レベル別の虚血性心疾患死亡の相対危険を年齢、高血圧、血清コレステロール、BMI、飲酒、喫煙の影響を調整してみると、男性では正常群に比べ IGT 群で 2.01 (95% CI: 1.01-3.98) と有意に高く、糖尿病群では 1.70 (95% CI: 0.87-3.33) とその傾向があった。女性では糖尿病群の相対危険が 3.28 (95% CI: 1.65-6.53) と有意に高

かった。

##### 2. 空腹時血糖レベル別にみた虚血性心疾患死亡 (表 3、5)

空腹時血糖レベル別に虚血性心疾患死亡率をみると、男性では 110mg/dl 未満の群 0.81、110-125mg/dl の群 0.66、126mg/dl 以上の群 2.28 と、最高値群の死亡率が最低値群に比べ有意に高かった。女性の各群の死亡率もそれぞれ 0.46、1.25、2.22 と空腹時血糖レベルの上昇に伴い高くなり、最低値群と最高値群の間で有意差を認めた。

空腹時血糖レベル別の相対危険 (多変量調整) は、女性では 110mg/dl 未満の群に比べ、110-125mg/dl の群 1.50 (95% CI: 0.66-3.42)、126mg/dl 以上の群 2.13 (95% CI: 1.11-4.10) と、空腹時血糖レベルが高いほど上昇し、最高値群で有意に高かった。男性では最高値群の相対危険が 1.63 (95% CI: 0.81-3.24) と高かったが、統計学的有意差は認めなかった。

##### 3. 糖負荷後血糖レベル別にみた虚血性心疾患死亡 (表 3、6)

糖負荷後血糖レベル別に虚血性心疾患死亡率をみると、男性では 140mg/dl 未満の群 0.64、140-199mg/dl の群 1.43、200mg/dl 以上の群 2.30 と最高値群で有意に高かった。女性の死亡率はそれぞれ 0.29、1.08、2.62 で、中間値群のレベルから有意に高かった。その相対危険 (多変量調整) は、男性では中間値群 1.98 (95% CI: 1.03-3.83)、最高値群 2.26 (95% CI: 1.13-4.54) とい

れも有意に高かった。女性でも同様な傾向が認められ、最高値群のリスクが 3.96 (95%CI: 1.91-8.20) と有意に上昇していた。

## ②耐糖能レベルと虚血性心疾患死亡の関連の時代的变化 (表 7-9)

対象者を 1970 年代と 1980-90 年代の健診受診者に分け、健診年代ごとに耐糖能レベル別の虚血性心疾患死亡率と相対危険を検討した。その結果、1970 年代の集団の虚血性心疾患死亡率は、正常耐糖能群 0.56、IFG 群 0.34、IGT 群 0.49、糖尿病群 0.52 で有意な変化はなかった。一方、1980-90 年代の集団の死亡率はそれぞれ 0.47、0.50、1.31、2.59 で、IGT と糖尿病群の死亡率が正常群に比べ有意に高かった。1980-90 年代の IGT 群と糖尿病群の相対危険 (多変量調整) はそれぞれ 2.31 (95%CI: 1.23-4.34) と 3.51 (95%CI: 1.98-6.22) で、虚血性心疾患死亡のリスクは IGT 群から有意に上昇した。

同様に、高血圧が虚血性心疾患死亡に与える影響の時代的变化を検討した。その結果、虚血性心疾患死亡に対する高血圧の相対危険 (多変量調整) は 1970 年代の集団では 3.12 (95%CI: 1.02-9.56) と高かったが、1980-90 年代の集団では 1.69 (95%CI: 1.03-2.80) と有意ではあるものの低下傾向にあった。

## D. 考 察

①虚血性心疾患死亡に対する耐糖能レベルおよび空腹時・糖負荷後血糖レベ

ルの影響

昨年度の本共同研究において、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ていることを報告した。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。つまり、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たと考えられる。

本研究において、耐糖能レベルと虚血性心疾患死亡との関連をみると、男女とも耐糖能レベルの悪化とともに虚血性心疾患死亡率は上昇した。他の危険因子を調整しても、虚血性心疾患死亡の相対危険は男性では IGT レベルより 2.01 と有意に上昇した。女性の IGT 群も統計学的に有意ではないものの 1.72 とリスクの上昇が見られ、糖尿病群では 3.28 と有意なリスクとなった。このことは、糖尿病が虚血性心疾患の重要な危険因子であるという従来知見を支持するものである。また、虚血性心疾患死亡のリスクは IGT レベルより上昇しており、福岡県久山町の追跡調査の成績と一致している。つまり、わが国では、糖尿病のみならず軽症の耐糖能異常も虚血性心疾患の危険因子になるといえよう。

空腹時血糖レベル別に虚血性心疾患死亡の相対危険を見ると、男性では 126mg/dl 以上の群でリスクが上昇する傾向にあるものの統計学的有意差はなかったが、女性では 126mg/dl 以上の群で有意にリスクが上昇した。一方、糖負荷後血糖レベルでみると、男性で

140mg/dl 以上の群から虚血性心疾患死亡のリスクが有意に上昇し、女性でも同様の傾向が見られた。虚血性心疾患のリスクを評価する上で、糖負荷後血糖が有用であるとともに、糖負荷試験の重要性を改めて示す結果と考えられる。

## ②耐糖能レベルと虚血性心疾患死亡の関連の時代的变化

対象者を 1970 年代と 1980-90 年代の集団に分けて分析すると、1970 年代の集団では耐糖能レベルと虚血性心疾患死亡の間に関連は見られなかったが、1980-90 年代の集団では IGT 群と糖尿病群の虚血性心疾患死亡率とその相対危険が大幅に上昇していた。つまり、糖尿病や IGT がその有病率の増加とともに、虚血性心疾患の危険因子として台頭しているといえる。

一方、高血圧は 1970 年代の集団と 1980-90 年代の集団で虚血性心疾患死亡の有意な危険因子となったが、後期の集団でその相対危険は大きく低下していた。従来心血管病の最大の危険因子であった高血圧は、降圧治療の普及によりその影響が時代とともに低下していることが示唆される。

## E. 結 論

IGT および糖尿病は虚血性心疾患死亡の重要な危険因子であり、そのリスクは時代とともに上昇している。生活習慣の欧米化による糖尿病や耐糖能異常者の増加に伴い、今後虚血性心疾患が増加する可能性があり、その管理が

より重要になったと考えられる。

## F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1. 藤島正敏、清原 裕、島本和明、加藤丈夫、嶋本 喬、伊藤千賀子、林邦彦：脳卒中の危険因子としての糖尿病の統合疫学研究 (DISC 研究) — 大規模追跡集団におけるメタ回帰分析 —. 第 45 回日本糖尿病学会学術集会, 東京, 2002 年 5 月発表
2. 藤島正敏、清原 裕、林 邦彦、島本和明、加藤丈夫、磯 博康、伊藤千賀子：糖尿病が脳卒中死亡に与える影響の時代的变化：糖尿病の大規模追跡共同研究. 第 28 回日本脳卒中学会, 東京, 2003 年 3 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. 大規模追跡共同研究の参加コホートの追跡状況

集団	人数 (人)	平均年齢 (歳)	男/女 (比)	追跡開始 (年)	追跡終了 (年)	追跡期間 (年)
端野・壮瞥町	1,989	49	0.8	1977-78	2000	22
井川町	1,862	50	6.4	1973-93	2000	18
舟形町	2,658	60	0.8	1990-92	2000	9
広島市	3,139	59	1.2	1982-89	2000	14
久山町	2,424	58	0.8	1988	2000	12
合計	12,072	56	1.1	1973-93	2000	9-22

表 3. 耐糖能レベル別にみた虚血性心疾患死亡率

	男性 (n=6,463)		女性 (n=5,609)	
	n	死亡率	n	死亡率
耐糖能レベル				
正常	43	0.68	14	0.29
IFG	3	0.48	1	0.37
IGT	16	1.37	11	0.96
糖尿病	25	1.81	36	2.26 *
空腹時血糖レベル				
110 mg/dl 未満	60	0.81	27	0.46
110-125mg/dl	8	0.66	9	1.25
126mg/dl 以上	18	2.28 *	21	2.22 *
糖負荷後血糖レベル				
140mg/dl 未満	46	0.64	15	0.29
140-199mg/dl	19	1.43	14	1.08 *
200mg/dl 以上	21	2.30 *	28	2.62 *

死亡率：対 1,000 人年、 \* :  $p < 0.05$

表 4. 虚血性心疾患死亡に対する耐糖能レベルの相対危険

	相対危険 a	95%CI	相対危険 b	95%CI
男性				
正常	1.0		1.0	
IFG	0.78	(0.24, 2.52)	0.98	(0.30, 3.28)
IGT	1.65	(0.90, 3.05)	2.01	(1.01, 3.98) *
糖尿病	1.73	(0.98, 3.06)	1.70	(0.87, 3.33)
女性				
正常	1.0		1.0	
IFG	0.95	(0.12, 7.20)	0.84	(0.11, 6.42)
IGT	2.07	(0.91, 4.72)	1.72	(0.72, 4.11)
糖尿病	4.39	(2.32, 8.31) *	3.28	(1.65, 6.53) *

a) 共変量：年齢、 b) 共変量：年齢、高血圧、血清コレステロール、BMI、飲酒、喫煙  
\* : P<0.05 vs. 正常耐糖能

表 5. 虚血性心疾患死亡に対する空腹時血糖レベルの相対危険

	相対危険 a	95%CI	相対危険 b	95%CI
男性				
110 mg/dl 未満	1.0		1.0	
110-125 mg/dl	0.72	(0.32, 1.58)	0.65	(0.27, 1.55)
126 mg/dl 以上	1.90	(1.01, 3.59) *	1.63	(0.81, 3.24)
女性				
110 mg/dl 未満	1.0		1.0	
110-125 mg/dl	1.86	(0.84, 4.16)	1.50	(0.66, 3.42)
126 mg/dl 以上	2.97	(1.60, 5.52) *	2.13	(1.11, 4.10) *

a) 共変量：年齢、 b) 共変量：年齢、高血圧、血清コレステロール、BMI、飲酒、喫煙  
\* : P<0.05 vs. 110mg/dl 未満

表 6. 虚血性心疾患死亡に対する糖負荷後血糖レベルの相対危険

	相対危険 a	95%CI	相対危険 b	95%CI
男性				
140 mg/dl 未満	1.0		1.0	
140-199 mg/dl	1.69	(0.94, 3.06)	1.98	(1.03, 3.83) *
200 mg/dl 以上	2.50	(1.38, 4.53) *	2.26	(1.13, 4.54) *
女性				
140 mg/dl 未満	1.0		1.0	
140-199 mg/dl	2.62	(1.23, 5.59) *	2.19	(0.99, 4.84)
200 mg/dl 以上	5.22	(2.64, 10.30) *	3.96	(1.91, 8.20) *

a) 共変量：年齢、 b) 共変量：年齢、高血圧、血清コレステロール、BMI、飲酒、喫煙  
\* : P<0.05 vs. 140mg/dl 未満

表 7. 耐糖能レベル別にみた虚血性心疾患死亡の健診受診年代間比較

耐糖能レベル	1970年代		1980-90年代	
	n	死亡率	n	死亡率
正常	29	0.56	28	0.47
IFG	1	0.34	3	0.50
IGT	2	0.49	25	1.31
糖尿病	4	0.52	57	2.59

死亡率：対 1,000 人年

表 8. 虚血性心疾患死亡に対する耐糖能レベルの相対危険の健診受診年代間比較

	相対危険 a	95%CI	相対危険 b	95%CI
1970年代				
正常	1.0		1.0	
IFG	0.64	(0.09, 4.73)	0.77	(0.10, 5.83)
IGT	0.77	(0.18, 3.28)	1.08	(0.25, 4.71)
糖尿病	0.69	(0.24, 2.02)	0.58	(0.17, 2.00)
1980-90年代				
正常	1.0		1.0	
IFG	1.04	(0.31, 3.44)	1.10	(0.32, 3.72)
IGT	2.29	(1.30, 4.05) *	2.31	(1.23, 4.34) *
糖尿病	3.89	(2.38, 6.35) *	3.51	(1.98, 6.22) *

a) 共変量：年齢、性、 b) 共変量：年齢、性、高血圧、血清コレステロール、BMI、飲酒、喫煙、 \*：P<0.05 vs. 正常耐糖能

表 9. 虚血性心疾患死亡に対する高血圧の相対危険の健診受診年代間比較

	相対危険 a	95%CI	相対危険 b	95%CI
1970年代				
正常血圧	1.0		1.0	
高血圧	2.26	(0.90, 5.66)	3.12	(1.02, 9.56) *
1980-90年代				
正常血圧	1.0		1.0	
高血圧	2.12	(1.35, 3.33) *	1.69	(1.03, 2.80) *

a) 共変量：年齢、性、 b) 共変量：年齢、性、高血圧、血清コレステロール、BMI、飲酒、喫煙、 \*：P<0.05 vs. 正常血圧

## 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久山町におけるインスリン抵抗性と虚血性心疾患発症の関係に関する疫学研究（清原）

1988年に、久山町で行われた断面調査において75g経口糖負荷試験(OGTT)を受けた40歳以上の者(受診率約80%)から、脳卒中および心筋梗塞の既発症者を除いた2,424名を追跡対象者とした。この集団を2000年までの12年間追跡し、インスリン(INS)抵抗性の指標である高INS血症あるいはHOMA指数と虚血性心疾患(IHD)発症(心筋梗塞発症または1時間以内の心臓突然死)との関係を他の危険因子を考慮に入れて検討した。さらに、INS抵抗性症候群の構成因子である高INS血症、肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧の合併数をリスク重積の指標として、IHD発症との関係を分析した。

#### ②動脈硬化進展と脈圧、高感度CRPの関連についての疫学研究（島本）

対象は、2001年の北海道端野町および壮瞥町の検診受診者1,456名のうち、降圧剤服用者を除く1,066名である。早朝空腹時に安静座位血圧値(SBP、DBP)を測定した。身長、体重を計測しBMIを計

算した。また男性受診者には大動脈波伝播速度(PWV)をForm PWV/ABI(日本コーリン)を用いて測定した。地域保健師による問診により既往歴、喫煙、飲酒、服薬状況のアンケート調査を行った。高感度C反応性蛋白(hs-CRP)はラテックスフェロメトリー法により測定した。SBP $\geq$ 140mmHgまたはDBP $\geq$ 90mmHgを高血圧(HT)、空腹時血糖値(FPG) $\geq$ 126mg/dlまたは糖尿病治療者を糖尿病(DM)、総コレステロール(TC) $\geq$ 240mg/dlまたは中性脂肪(TG) $\geq$ 200mg/dlまたはHDLコレステロール(HDLC) $<$ 40mg/dlまたは高脂血症治療薬服用者を高脂血症(HL)、BMI $\geq$ 25を肥満(Ob)に分類した。TC、TG、HDLC、FPG、BMI、脈圧(PP)とhs-CRP、およびPWVの相関を検討し、重回帰分析によりhs-CRPを目的変数とした場合の関連因子を解析した。またHT、DM、HL、Ob、喫煙の各因子の集積とCRPとの関連性を検討した。

#### ③Life Styleの変化に伴う虚血性心疾患死亡率とその危険因子の分析（伊藤）

1970年から1989年までに広島原対協健康管理センターでOGTTを受けた9,494名を対象とした。なお、初診時に心筋梗塞の既往のある者、心電図上虚血性変化を認める者はあらかじめ除外した。初回受診時期により1970年-1979年を前期群、1980年-1989年を後期群とし、それぞれ最長20年間の追跡調査を行った。前期群は6,102例(男性3,716、女性2,386)、後期群は3,392例(男性1,822、女性1,570)、平均年齢はそれぞれ58.7歳およ

び 59.1 歳であった。対象者の死亡状況は原死因を第 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 (CHD) 死亡とした。CHD 死亡率は人年法によって計算し、OGTT の判定は 1998 年 WHO の基準を用いた。統計解析は SAS によった。

#### ④糖尿病と脳梗塞発症に関するコホート研究 (磯)

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、脳卒中および虚血性心疾患の既往のない 40~69 歳の 10,854 人 (男 4,391 人、女 6,463 人) 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。

#### 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、1979 年より山形県舟形町で住民検診を施行し、1990 年からは 40 才以上の全住民を対象に OGTT を含む検

診を毎年一地区毎に 3 年にわたって施行してきた。1990~1992 年は 2,535 人 (受診率 75%)、1995~1997 年は 1,960 人 (受診率 53%)、2000~2002 年は 1,730 名 (受診率 47.8%) 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 の判定は日本糖尿病協会の基準 (1999 年) に従った。

#### ⑥全国女性看護師コホート研究における耐糖能検査、ホルモン補充療法、および虚血性心疾患既往歴 (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 6 月までに回収された第一次ベースライン調査データへの回答者 39,371 人を解析対象とした。

本分担研究で分析に利用した調査項目は、年齢、空腹時血糖値、HbA1c、ホルモン補充療法 (HRT) 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 (高血圧、心筋梗塞、狭心症) である。ベースライン調査であり、調査項目間の関連性について統計学的検定は行わず、記述的にまとめた。なお、「女性の生活習慣と健康に関する疫学調査研究」は、群馬大学医学部研究審査委員会、および研究組織とは独立した 6 名の委員からなる独立評価委員会において、科学的妥当性および倫理性が

審査され、研究実施についての承認を受けた。

## C. 研究結果

### ① (清原)

対象者を高 INS 血症の有無で 2 群に分けて他の INS 症候群の頻度を比較すると、高 INS 血症群では男性の 62%、女性の 64% に肥満を認め、正常 INS 血症群のそれぞれ 19%、20% に比べて約 3 倍頻度が高かった。高 INS 血症群の耐糖能異常の頻度は男性 77%、女性 61% で、正常 INS 血症群 (37%、29%) に比べて約 2 倍高かった。また、脂質代謝異常の頻度も高 INS 血症群の方が正常 INS 血症群より高く、高血圧の頻度も同様の傾向にあった。

高 INS 血症の有無別に年齢調整後の IHD 発症率 (対 1,000 人年) をみると、女性の高 INS 血症群の発症率 3.7 は正常 INS 血症群の 1.1 に比べ有意に高かった。男性でも同様の傾向が認められたが有意差はなかった (5.5 vs 3.6)。年齢、血清コレステロール、喫煙、飲酒を調整した多変量解析においても、高 INS 血症は女性において IHD 発症の有意な危険因子となった (相対危険、3.9 ; 95%CI、1.6-9.3 ;  $p < 0.05$ )。同様に、HOMA 指数高値の有無別に検討しても、女性において高 HOMA 指数群の発症率が正常 HOMA 指数群に比べ有意に高かった。多変量解析でも HOMA 指数高値は IHD 発症の有意な危険因子となった。

さらに上記の 5 つの INS 抵抗性症候群の集積数で対象者を分けて、いずれの危険因子もない群に対する IHD 発症の相対危険求めた (性・年齢調整)。その結果、

危険因子が 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ以上の群の相対危険はそれぞれ 0.9、1.3、2.0、3.5 で、4 つ以上の群で急峻かつ有意に上昇した。

### ② (島本)

全対象者の高感度 CRP は  $78 \mu\text{g/dl}$ 、男性は  $99 \mu\text{g/dl}$ 、女性は  $65 \mu\text{g/dl}$  で、男性の方が高かった。また年齢、TG、BMI、FPG は男性で高く、TC、HDL は女性で高値であった。

高感度 CRP は年齢、SBP、DBP、PP、TG、FPG、PWV (男性のみ) と正の、HDL-C とは負の有意な相関を示したが、年齢、BMI 以外の相関係数は小さかった。TC との相関は認められなかった。動脈硬化進展の指標としての CRP (log hs-CRP) を目的変数として解析した重回帰分析では、PP、FPG、BMI、男性が説明変数として採択され、TC、TG、HDL コレステロール、喫煙は関連因子とならなかった。また、HT、DM、HL、Ob、喫煙の 5 因子の集積個数別にみた CRP の平均値は、危険因子の集積数が増すにつれて上昇した。

### ③ (伊藤)

前期群と後期群の初回臨床検査成績を比較すると、血圧値に差がみられなかったが、BMI、FPG、FIRI、TC、TG 値は全て後期群で有意に高かった。糖尿病の頻度は後期群が 37.1% で、前期群 25.4% に比して明らかに高率であった。

観察期間中の死亡者数は前期群 3,442 名、後期群 999 名であった。前期群の全死亡に対する CHD 死亡の割合は 14.1% で後期群では 11.3% であった。

耐糖能別に CHD 死亡率を比較すると、normal、IGT、DM の順に、前期群では 0.51、0.78、0.98/千人年であり、後期群では 0.17、0.22、0.26/千人年であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いて CHD 危険因子と CHD 死亡との関連を解析すると、前期群では年齢のみに有意な関連を認めたと、後期群では血圧、OGTT2 時間 PG、年齢が関連する傾向がみられた。

#### ④ (磯)

追跡期間中に、脳梗塞の新規発症を男性で 214 人、女性で 184 人認めた。

脳梗塞の年齢調整発症率は、糖尿病群は正常群に比べ男で 2.0 倍、女で 2.6 倍であった。循環器疾患のリスクファクター並びに地域を調整した相対危険度は男性 1.8 (95%CI、1.0-3.2)、女性 2.3 (1.3-4.2) と、男女とも有意であった。

次に、男女を併せてこの関連が高血圧の有無、肥満度によって修飾されるかを検討したところ、糖尿病の影響は高血圧者よりも非高血圧者で強くみられ、非高血圧者での相対危険度(多変量調整)は、3.1 (1.8-5.5) と有意であった。また、糖尿病の影響は BMI<23.0kg/m<sup>2</sup> (中央値)の群よりも、BMI≥23.0kg/m<sup>2</sup>の群で強く、BMI≥23.0kg/m<sup>2</sup>の群における多変量調整後の相対危険度は 2.2 (1.3-3.7) と有意であった。

高血圧と BMI の組み合わせで、糖尿病と脳梗塞発症の関連がいかにより修飾されるかを検討した。脳梗塞発症に対する糖尿病の多変量相対危険度は、非高血圧かつ BMI≥23.0kg/m<sup>2</sup>の群で 3.2 と最も大きく、次いで非高血圧かつ BMI<23.0kg/m<sup>2</sup>の群

で 3.0 だった。しかし、高血圧かつ BMI ≥ 23.0kg/m<sup>2</sup> の群、高血圧かつ BMI<23.0kg/m<sup>2</sup>の群では、いずれも糖尿病と脳梗塞発症との間には、有意な関連は認められなかった。

#### ⑤ (加藤)

1990~1992 年、1995~1997 年、2000~2002 年の検診の結果をもとに、5 年毎の 40 才以上の糖尿病および境界型糖尿病の有病率をみた。2000~2002 年の糖尿病の有病率は、男女ともに加齢とともに増加し、全年齢層では、男性 12.1%、女性 10.6%、合計 11.2%であった。境界型糖尿病の有病率は、男性 22.6%、女性 18.2%、合計 20.1%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、それぞれ 15.8%、15.5%、15.6%であった。第 1 コホート(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。ADA 基準(1997 年)により診断基準に変更があり、最新の有病率結果を第 1 コホート時の年齢構成で補正しても有病率の増加傾向は同様であった。

第 2 コホートと今回の第 3 コホート(2000~2002 年)の両方で糖負荷試験を受けて、前回非糖尿病型であった 1,119 名についてベースラインの耐糖能区分別および空腹時血糖(FPG)別に糖尿病発症率を検討すると、最近の糖尿病発症率は、9.1 人/1000 人年で、5 年前の発症率(第 1→第 2 コホート) 6.2/1000 人年に比べ

増加していた。2 時間血糖値レベル別にみた糖尿病発症率は 140mg/dl 以上から急増しており、現糖尿病診断基準の正当性を示唆している。一方、5 年前の FPG 毎の糖尿病発症率はむしろ FPG100mg/dl 以上から糖尿病発症は急増し、ADA 基準との差違を示した。

#### ⑥ (林)

自己記入式調査票での調査であるが、過去 5 年以内に空腹時血糖検査を受けてその値を記入した者は、30 歳代 60.9%、40 歳代 78.6%、50 歳代 83.2%、60 歳以上 83.4%であった。HbA1c 値については、30 歳代では 23.1%、40 歳代では 34.7%、50 歳代では 40.4%、60 歳以上では 42.7%の者が申告していた。糖尿病歴について、「糖尿病と医師に診断されたことがありますか」という設問に対して、「はい」と答えた者の割合は 30 歳代 0.5%、40 歳代 1.5%、50 歳代 4.2%、60 歳以上 7.1%であった。また、現在糖尿病薬を使用していると答えた者は、30 歳代 0.2%、40 歳代 0.5%、50 歳代 1.5%、60 歳以上 1.9%だった。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か、もしくは空腹時血糖値 126 mg/dl 以上を「糖尿病」、診断されたことがないものの空腹時血糖値が 110 mg/dl 以上 126 mg/dl 未満のものを「IFG (Impaired Fasting Glucose)」、診断されたことがなくまた空腹時血糖値が 110 mg/dl 未満のものを「正常」と再度分類し、糖尿病の有病割合をみたところ、30 歳代で糖尿病 1.1%、IFG 1.4%、40 歳代で糖尿病 2.5%、IFG 2.5%、50 歳代で糖尿病 5.9%、IFG 4.8%、60 歳

以上で糖尿病 9.3%、IFG 6.3%であった。

高血圧、心筋梗塞、狭心症の各年代における累積発生をみると、「高血圧」では年代が上昇するに従いその累積発生が増えていた。また、心筋梗塞、狭心症とも、閉経後の 50 歳代から増加し始めた。

年齢別の HRT 利用経験の有無をみると、40 歳代で約 3%、50 歳代および 60 歳代で約 10%の女性が HRT 利用歴ありと答えた。また、Gn-RH などを除き薬剤写真リストで HRT 種類を特定した利用者の割合は、40 歳代で約 2%、50 歳代および 60 歳代で約 7%であった

#### D. 考 察

##### ① (清原)

女性では高 INS 血症/INS 抵抗性と IHD の間に有意な関係が認められたが、男性では両者の間に有意な関連はなかった。

その一因として男性の高い喫煙率があげられる。喫煙は IHD の危険因子であると同時に、体重減少をもたらす結果的に高 INS 血症/INS 抵抗性を改善する方向に作用する。従って、男性では正常 INS 血症群の IHD 発症率が比較的に高くなり、高 INS 血症/INS 抵抗性と IHD の関係が認められなかった可能性がある。

##### ② (島本)

動脈硬化は炎症性疾患の一面を持つことが、最近の研究から明らかにされつつある。1990 年に、不安定狭心症者で CRP が上昇していることが報告され、その後、心筋梗塞後や冠動脈バイパス術後の心事故の予測、PTCA 後の再狭窄の予測、腎不全者での心血管イベント発症の予測に有



用であることが明らかとなっている。しかしながら従来の CRP では感度が低く、動脈硬化における微細な変化を従来の方法で捉えるには無理があった。Ridker らは健常人における心筋梗塞、脳卒中、閉塞性動脈硬化症の新規発症を高感度 CRP で予測できることを報告した。本研究でも本邦の健常一般住民の検討から、血圧（脈圧）、BMI、空腹時血糖値、HDL コレステロールが独立した hs-CRP の説明変数であり、既知の動脈硬化危険因子はそれぞれが独立して動脈硬化の進展に関与していることが示唆された。総コレステロール、中性脂肪は有意な変数とならなかったのは、本研究の対象者ではこれら血清脂質レベルが低く動脈硬化進展への影響が小さいことがその理由の一つとして考えられる。一方、HDL コレステロールが有意な危険因子として採択されたことより、日本人の動脈硬化に HDL コレステロールの低下がより強く関与することが示唆される。

収縮期・拡張期血圧値はともに hs-CRP と有意な正相関を示したが、拡張期血圧値の相関係数は極めて小さかった。これは、対象者の平均年齢が 61 歳と比較的高く、進行した動脈硬化により拡張期血圧がすでに下降期に入った者が多く含まれているためと考えられる。脈波の開大は収縮期血圧の上昇と拡張期血圧の低下を現し、高齢者において血圧指標として有用であることが示唆される。

肥満は hs-CRP との相関が強く、また hs-CRP の独立した説明変数となった。肥満は高血圧、耐糖能異常、高脂血症の上流に位置するが、肥満ではこれらを介

する機序以外の動脈硬化進展のメカニズムが存在するのかもしれない。

今回の検討では、log hs-CRP と PWV には有意な相関が認められることから、PWV が動脈硬化進展の指標の一つとして利用可能であることが示唆される。しかしながら両者の相関係数は小さいことから、それぞれに交絡する因子の解析が必要と考えられる。

### ③（伊藤）

我が国の生活習慣が大きく変化した 70 年代と 80 年代で臨床成績を比較すると、糖尿病の頻度の増加、脂質値の増加、BMI の増大がみられた。しかし、CHD 死亡率は後期では前期よりむしろ低率であった。これは、CHD 致命率の低下がその要因として考えられる。全期間を通して、IGT、DM では normal に比して CHD 死亡率は高く、耐糖能低下は CHD 死亡の高危険群であると言える。CHD 死亡に関する因子としては、前期では年齢のみであったが、後期では年齢の影響は弱まり、血圧、2 時間血糖値が関連する傾向がみられた。後期において、これらが危険因子として認められた点は興味深く、Life Style の変化に伴うインスリン抵抗性の増大が背景にあると推測される。今後さらにこの状態が持続すれば、CHD 死亡の増加にもつながることが危惧される。

### ④（磯）

糖尿病に関して脳梗塞の相対危険度は男で 1.8、女で 2.3 と、欧米諸国の成績と比べてほぼ同様の値（相対危険 1.5～3.6）を示した。しかしながら、本コホー

トのベースラインである 1970～1980 年代の糖尿病の有病率は 2～3%と、欧米諸国の約 20%に比し非常に低率であった。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%に比し低い。しかしながら、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するが、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。したがって、将来は集団寄与危険割合が増加する可能性が高い。

さらに本研究において、糖尿病と脳梗塞発症の関連は非高血圧者や BMI が比較的高い群で強く、特に非高血圧者でかつ BMI が比較的高い群では、糖尿病による脳梗塞の多変量相対危険度が 3.2 と強い関連が認められたことは、特記すべきである。このことは、日本人の血圧値の低下や、BMI の上昇に伴い、糖尿病の脳梗塞発症への寄与割合が増加する可能性を示すものである。

#### ⑤（加藤）

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。1994 年の糖尿病疫学調査研究班の報告でも、糖尿病有病率は男性 10.7%、女性 6.8%と男性に多く、男女平均では 9.7%であった。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。

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はともに女性の方が高かったが、最近では、男女ともに増加傾向にあり特に男性でその傾向が強い。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。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。

#### ⑥（林）

全国 5 地域集団を統合した DISC 研究において、女性における糖尿病割合は約 20%と報告されている。本分担研究におけるデータは、女性看護職という就労女性であること、また、糖負荷試験負荷後の血糖値データがなく空腹時血糖値からのみ分類したことなど、直接比較することはできないが、診断歴および空腹時血糖値から分類した糖尿病有病割合は、40 歳代で 2.5% (IFG 2.5%)、50 歳代で 5.9% (IFG 4.8%)、60 歳以上で 9.3% (IFG

6.3%) と、就労女性においても頻度の高い疾患であるといえる。

対象が一般住民と比較して、医学知識をもち健康度も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 値も 40%前後の対象者が値を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うかがえる。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、わが国の女性においても HRT 利用は決して少なくないことが示唆された。

米国 Nurses' Health Study など多くの女性コホート研究では、HRT 利用者において虚血性心疾患の減少が報告されている。しかしながら、HRT の二次予防効果をみた PEPI 試験ではプラセボ群と HRT 群で差はみられず、一次予防効果をみた WHI - HRT 試験では、逆に、HRT 群で虚血性心疾患の発生が多かった。わが国でも、女性における虚血性心疾患のリスク要因の検討では、今後、女性ホルモンの利用の検討も重要になると考えられる。

## B. 結 論

### ① (清原)

最近の地域住民では、INS 抵抗性あるいは代償性の高 INS 血症が IHD の有意な危険因子であることが示唆された。INS 抵抗性を基盤に肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧など心血管病の危険因

子が集積していることもその大きな要因と考えられる。

### ② (島本)

一般住民を対象とした疫学断面成績より、hs-CRP は動脈硬化危険因子と関連し、発症前動脈硬化の評価因子としての可能性が示唆される。

### ③ (伊藤)

Life Style の変化に伴う糖尿病の増加や各 CHD 危険因子の増大が認められるが、後期での CHD 死亡率の増加はみられなかった。しかし、耐糖能異常者での CHD 死亡は高く、今後糖尿病や IGT の増加に伴い、CHD 死亡が増加する可能性があり、血糖値、血圧の管理が必要である。

### ④ (磯)

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、BMI の比較的高い者で、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、血圧値の低下、そして男性において BMI の平均値の上昇が報告されており、本コホート研究の成績と合わせると、今後、高血圧の脳梗塞発症への関与は減少するものの、糖尿病の脳梗塞発症への関与は増大する可能性がある。

### ⑤ (加藤)

最近の舟形町の糖尿病検診の結果から、糖尿病の有病率、境界型糖尿病の有病率はともに増加傾向(特に男性)にある。検診でみつかった糖尿病や境界型糖尿病に

においても、網膜出血がみられた。今後は、糖尿病発症に起因する因子の解明を行い、検診被検者の脳卒中・虚血性心疾患の発症を集計し、耐糖能異常が大血管障害との関連について検討する予定である。

#### ⑥ (林)

女性のみを対象とした全国女性コホート研究データにおいて、糖尿病は、特に50歳代、60歳以上の年齢層では頻度の高い疾患であった。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、女性における循環器疾患のリスク要因の検討で、女性ホルモン利用状況を考慮することも重要であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shimizu H, Kiyohara Y, et al: Plasma homocyst(e)ine concentrations and risk of subtype of cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 13:9-15, 2002.
2. Arima H, Kiyohara Y, et al: Alcohol reduces insulin-hypertension relationship in a general population: the Hisayama study. *J Clin Epidemiol* 55:863-869, 2002.
3. Ohmori S, Kiyohara Y, et al: Alcohol intake and future incidence of hypertension in a general Japanese population: the Hisayama study. *Alcohol Clin Exp Res* 26:1010-1016, 2002.
4. 城田知子, 清原 裕, 他: 地域高齢者の栄養状態と栄養摂取量の加齢に伴う10年間の変化: 久山町研究. *日老医誌* 39:69-74, 2002.
5. Ohonishi H, Saitoh S, et al: Relationship between insulin resistance and remnant-like particle cholesterol. *Atherosclerosis* 164:167-170, 2002.
6. Hayashi Y, Saitoh S, et al: Hepatocyte growth factor and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Res* 25:625-632, 2002.
7. 竹内 宏, 斎藤重幸 他: 10年間に  
おける急性心筋梗塞発症率の変化—  
北海道地方都市における循環器疾患  
登録研究. *日循予防誌* 37:181-185,  
2002.
8. Ohonishi H, Saitoh S, et al: Pulse wave velocity as an indicator of athero-sclerosis in impaired fasting glucose-The Tanno and Sobetsu Study. *Diabetes Care* 26:437-440, 2003.
9. 伊藤千賀子, 糖尿病の頻度と性差  
2型糖尿病. *COMPLICATION—糖尿病  
と血管—* 7:16-20, 2002.
10. 伊藤千賀子, 高齢者糖尿病の疫学. *Diabetes Frontier* 13:317-320, 2002.
11. Saito T, Kato T, et al: Diabetes mellitus is not a risk factor for asymptomatic brain lesions. *Intern Med* 41:2002.
12. 齊藤 保, 富永真琴: 増加しつづけ