

Neocaproine 法により測定した。高血糖状態の判定は、血液採取前の最後の食事からの時間が 2 時間またはそれより長い場合は 7.7mmol/l 以上の者、および血液採取前の最後の食事から 2 時間を経過していない者は 11.1mmol/l 以上の者とした。

自記式アンケートによって、痛風、高血圧症、糖尿病、脳卒中、心臓病、腎臓の病気、喫煙、およびアルコール飲酒習慣の履歴についての情報を収集した。薬の具体的なタイプについての情報は不明であったが、血圧降下剤の使用は高血圧症の履歴を有する者に質問した。アルコール飲酒習慣は「まったく飲まない」；「以前は飲んだ」；「時々飲む」；または「毎日飲む」に分類した。喫煙習慣は「まったく喫煙せず」；「以前は喫煙していた」；または「現在喫煙中」に分類した。また、両習慣は「現在継続中」、「中断中」の 2 つに分類した。現在飲酒中の者には時々および毎日飲酒する者を含めた。

血圧測定には標準血圧計を使用し、最初および 5 番目の Korotkoff 音を、収縮期および拡張期の血圧として記録した。高血圧症の定義は、160mmHg より収縮期血圧が高いか 95mmHg より拡張期血圧が高いの少なくとも一つを満たす者とした。体重は軽い衣服で靴を脱いで測定した。

死因の決定

死亡原因は、死亡診断書から得た。分類は ICD 9 及び ICD10 に従ってコード化した。脳卒中(ICD9: 430-438, ICD10: I60-I69)、心血管死亡(ICD9: 390-459, ICD10: I00-I99)、およびがんによる死亡(ICD9: 140-208, ICD10: c00-c97)として分類した。19 年の間フォローアップ期間で 908 人はフォローアップ中に追跡不可能となった。これらのうち、759 人は潜在的な交絡因子に関する情報が欠落していたため除外した。生存時間分析のため、高血圧症、脳卒中、心臓病、腎臓の病気、または糖尿病の履歴を持つ 1676 の人をさらに除外した。最終的に 7203 人（男：3180 人、女：4023 人）が分析対象となった。

統計分析

コックス比例ハザードモデルによって、尿蛋白と心血管死亡の間の関係を分析した。第一に、尿蛋白は、カテゴリカルな変数として取り扱い、個々のカテゴリーについて(±,+,++, それ以上)ハザード比を算出した。次に、尿蛋白(±,+,++, それ以上)のすべてをひとまとめにして、2 値化した上で分析した。

また、ボディマスインデックス (BMI、kg/m²) は以下の 3 つのカテゴリーに分割した：

「やせ」(BMI \leq 20) および「標準」(20<BMI \leq 25)、および「肥満」(25<BMI)。そして、血清コレステロール (mmol/l) は次の通りに分類した。「低」(血清コレステロール<4.1) 「標準」(4.1 \leq 血清コレステロール<6.2) および「高」(6.2 \leq 血清コレステロール)。血清クレアチニンレベル (μ mol/l) は、男と女でそれぞれ3カテゴリに分類した。男:「低」(血清クレアチニン<97)「標準」(97 \leq 血清クレアチニン<106) および「高」(106 \leq 血清クレアチニン)、女:「低」(血清クレアチニン<71);「標準」(71 \leq 血清クレアチニン<80);そして「高」(80 \leq 血清クレアチニン)。

分析にあたっては、年齢のみ調整したモデルと年齢、高血圧の有無、高血糖状態の有無、現在の喫煙習慣の有無、現在の飲酒習慣の有無、BMI (やせ、標準、肥満)、血清コレステロール値 (低、標準、高)、血清クレアチニン値 (低、標準、高) を調整したモデルの2つで、ハザード比を算出した。分析は男女別々に実施した。

結果

19年のフォローアップにより、126825人年の観察期間が得られ、1179人の死亡が確認された。371人は心血管系の疾患(171人の脳卒中、71人の冠疾患による死亡)であり、心血管系以外の死亡831人(393人はがん、70人は事故および外因)であった。

表1にベースライン調査での年齢階級別の尿蛋白の頻度を示す。405人(5.6%)が尿蛋白陽性と判断された。

表2は尿蛋白の有無別にベースライン調査の結果を示す。尿蛋白陽性の対象者は、尿蛋白陰性の者よりも、年齢、収縮期および拡張期血圧、コレステロール、クレアチニン、血糖値が高い傾向が認められた。平均年齢、ボディマスインデックス、心臓収縮の血圧、心臓拡張の血圧、血清合計コレステロール、血清クレアチニン、および血清ブドウ糖レベルが高い傾向が認められた。性差および現在の喫煙習慣、現在の飲酒習慣の割合、「やせ」に分類される者の割合には大きな違いは認められなかった。

表3に、性別に分析した、尿蛋白の全死亡および心血管死亡に対するハザード比を示す。年齢だけ調整したコックス比例ハザードモデルを使った分析結果では、「+」の尿蛋白を有する女では、全死亡と統計学的に有意な関連が認められた。「++およびそれ以上」の尿蛋白を有する男のハザード比は、統計学的に有意ではないが1より高かった。±、+、++、およびそれ以上の尿蛋白を有する者では、男(HR=1.58、95%CI: 1.20-2.08)と女(HR=1.75、95%CI: 1.29-2.38)のいずれとも全死亡のリスクが統計学的に有意に増大していた。

多変量モデルによる尿蛋白のハザード比を表4に示す。全死亡に対する尿蛋白のハザード比は、年齢だけ調整したモデルと同様であった。±を含む尿蛋白を持つ男におけるハザード比+、++、およびそれ以上では、統計学的に有意ではなかったが1より高かった。心血管死亡のハザード比は、年齢だけ調整したコックス比例ハザードモデルを使って分析した結果、男と女の両方で尿蛋白のレベルに沿って増大していた。男の「++」の尿蛋白および女の「+」尿蛋白は心血管死亡と統計学的に有意に関連が認められた。「±」の尿蛋白では男女ともハザード比が統計学的に有意ではなかったが1より高かった。±、+、++、およびそれ以上の尿蛋白では、男（HR=2.17、95%CI：1.39-3.38）と女（HR=2.41、95%CI：1.51-3.84）では心血管系死亡のリスクは統計学的に有意に増大していた。多変量解析の結果から、心血管系死亡に対する尿蛋白のハザード比は、年齢だけ調整したモデルと同様の結果であった。±、+、++、およびそれ以上の尿蛋白は、男において、ハザード比が統計学的に有意ではなかったが1より高かった。

考察

今回の結果、糖尿病、高血圧症、心筋梗塞、または脳卒中の履歴なしの者で尿蛋白が心血管死亡リスクと関連することを示した。一般人口において尿蛋白と死亡率関連について検討した報告は限られている。これまでも複数の疫学研究から、尿蛋白が糖尿病や高血圧を持つ者の心血管死亡のリスクファクターであることは示されている。この研究においては、閉経などの重要な交絡因子についての検討は行われていないが、日本人全体を代表する集団において、尿蛋白と死亡の関連を定量的に示した数少ないものである。

今回、尿蛋白の測定は試験紙法によって実施している。±の者であっても死亡と関連がみられたことについては、+以上の者を除外した上で、尿蛋白が検出された者を対象とした研究とほぼ一致する。尿蛋白の程度が強くなるにつれてリスクが増大していた。試験紙法による尿蛋白測定は安価で簡便なスクリーニング検査として実施可能である。最適なカットオフラインの設定は今後の検討課題である。

表1 年齢階級別尿蛋白の分布

Age(year)		-	+-	+	++	Total
30-39	N	2030	68	27	5	2130
	%	95.3%	3.2%	1.3%	0.2%	100.0%
40-49	N	1910	87	27	6	2030
	%	94.1%	4.3%	1.3%	0.3%	100.0%
50-59	N	1525	49	19	8	1601
	%	95.3%	3.1%	1.2%	0.5%	100.0%
60-69	N	866	40	16	3	925
	%	93.6%	4.3%	1.7%	0.3%	100.0%
70-79	N	389	16	15	4	424
	%	91.7%	3.8%	3.5%	0.9%	100.0%
80-	N	78	11	3	1	93
	%	83.0%	11.7%	3.2%	1.1%	98.9%
Total	N	6798	271	107	27	7203
	%	94.4%	3.8%	1.5%	0.4%	100.0%

表2 ベースライン調査時点での対象者の属性

Characteristics	Proteinuria Negative (N=6798)		Proteinuria Positive*(N=405)		Total (N=7203)	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD
Age (years)	48.7	12.6	51.3	14.2	48.9	12.8
Body mass index	22.5	3.0	23.2	3.7	22.6	3.1
Systolic blood pressure (mmHg)	132.4	19.1	139.7	22.8	132.8	19.4
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.9	11.5	83.2	13.5	80.1	11.6
Serum total cholesterol (mmol/l)	4.9	0.86	5.0	0.89	4.9	0.86
Serum creatinine (umol/l)	0.92	0.16	0.96	0.20	0.92	0.17
Serum glucose (mmol/l)	7.0	1.6	7.3	2.0	7.1	1.6
Follow-up time (year)	17.7	3.6	16.6	5.1	17.6	3.7
Male (%)	N	%	N	%	N	%
Current smoker (%)	2994	44.0%	186	45.9%	3180	44.1%
Current drinker (%)	2243	33.0%	147	36.3%	2390	33.2%
High Serum cholesterol (240<=Tchol)	3047	44.8%	180	44.4%	3227	44.8%
Low Serum cholesterol (Tchol<160)	442	6.5%	43	10.6%	485	6.7%
Leanness (BMI<20)	1393	20.5%	65	16.0%	1458	20.2%
Obesity (BMI>25)	1364	20.1%	85	21.0%	1449	20.1%
Hypertension	1271	18.7%	116	28.6%	1387	19.3%
Hyperglycemia	930	13.7%	111	27.4%	1041	14.5%
	1081	15.9%	101	24.9%	1182	16.4%

* includes trace,+ and more.

表3 年齢のみ調整したモデルによる尿蛋白と心血管系死亡の関連

Variables	Male		Female	
	Hazard Ratio	95%CI	Hazard Ratio	95%CI
Current smoker	1.47	(1.06 - 2.02)	1.32	(0.84 - 2.10)
Current drinker	0.87	(0.63 - 1.19)	0.83	(0.52 - 1.33)
High serum cholesterol (Tchol.>= 240)	1.23	(0.66 - 2.27)	1.40	(0.86 - 2.28)
Low serum cholesterol (Tchol <= 160)	0.75	(0.50 - 1.12)	0.92	(0.53 - 1.61)
Hyperglycemia	1.56	(1.20 - 2.01)	1.10	(0.83 - 1.44)
Leanness (BMI<=20)	1.02	(0.71 - 1.45)	1.26	(0.86 - 1.84)
Obesity (BMI>25)	1.00	(0.63 - 1.58)	0.87	(0.56 - 1.35)
Hypertension	1.61	(1.17 - 2.21)	1.14	(0.79 - 1.65)
Proteinuria	1.32	(0.77 - 2.24)	2.20	(1.29 - 3.75)
High Serum creatinine	1.14	(0.80 - 1.62)	1.43	(0.98 - 2.07)
Low Serum creatinine	1.13	(0.75 - 1.68)	1.05	(0.67 - 1.64)

95%CI:95% confidence intervals

表4 尿蛋白の総死亡および心血管系死亡に与える影響(多変量モデル)

		Male		Female	
		Hazard Ratio	95%CI	Hazard Ratio	95%CI
All cause mortality	Age-adjusted	1.58	(1.20 - 2.08)	1.75	(1.29 - 2.38)
	Multivariate analysis	1.22	(0.92 - 1.61)	1.74	(1.27 - 2.38)
Cardiovascular mortality	Age-adjusted	2.17	(1.39 - 3.38)	2.41	(1.51 - 3.84)
	Multivariate analysis	1.49	(0.95 - 2.34)	2.21	(1.36 - 3.59)

95% confidence intervals in parentheses

(age, smoking, drinking, serum cholesterol, hyperglycemia, leanness, obesity, and hypertension were adjusted in multivariate analysis)

日本人における虚血性心疾患死亡の関連因子（2）

—NIPPON DATA 80—19 年間の追跡研究解析より—

札幌医科大学医学部第二内科

斎藤重幸、NIPPON DATA 80 解析グループ

【目的】 昨年度に引き続き 1980 年循環器疾患基礎調査の調査客体の 19 年間に渡る予後調査から、日本人の虚血性心疾患死亡（CHD 死亡）の関連因子を解析した。

我が国では生活習慣の変遷に伴い疾病構造も変化している。日本人死因の第一は悪性新生物死亡だが、人口の高齢化に伴い脳血管疾患や虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患が生命予後や ADL、QOL に重要な影響を及ぼすことになり、動脈硬化危険因子の把握と管理は益々重要な課題となってきた。NIPPON DATA は循環器疾患基礎調査の追跡研究であるが、エンドポイントを死亡におき、死亡診断書をもとに種々の予後に影響を与える関連因子の解析が行われている。

最近では、食後高血糖として表現される耐糖能異常は糖尿病に至らない場合でも動脈硬化性進展の関連因子として捉えられており、これは肥満や運動不足など生活習慣と密接に関連するため重要である。わが国では食習慣や生活習慣の変遷により過栄養、高脂肪摂取、日常活動度の低下などが顕著となり、これらに纏わる健康障害が問題となり、糖尿病患者や耐糖能障害者、高脂血症者の増加はすでに観察される。今回は NIPPON DATA80 から、冠動脈疾患死亡をエンドポイントとした解析により、狭心症、心筋梗塞、虚血性心筋症などに起因する死亡の関連因子の検討を行い、特に、日本人 CHD 死亡における耐糖能障害の関与について検討する。

【対象と方法】 1980 年の循環器疾患基礎調査客体は全国で無作為抽出された 300 地区の 30 歳以上の全住民で 10897 名である。このうち調査年度に問診、血液検査などがなされ、血圧、血糖、血清コレステロール、喫煙状況などが記録されたもので、1999 年までの 19 年間に生死、死因の確認が行われ追跡が可能であったのは 9638 人であり、今回は 30 歳以上～75 歳未満の 9177 人（男性 4047 名：平均年齢 49.2±11.9 歳、女性 5130 名：49.5±12.0 歳）を解析対象とした。死因は死亡診断書の記載によるが、初年度調査客体選出方法や追跡調査方法は他項に譲る。解析項目は性、年齢、血圧値（収縮期、拡張期）、随時血

糖値、総コレステロールレベル、BMI、喫煙、飲酒などであり、CHD 死亡者と非 CHD 死亡者（他の原因による死亡を含む）で比較した。1980 年の血糖はネオカブロン銅法により測定されており現在の標準法である酵素法に比較して 1.127 倍高値となることが知られているため真の血糖値（真血糖値）として測定値を 1.127 で除した値を用いた。

今回は特に血糖値に注目し、調査時随時血糖値を連続変数として、また 4 分位血糖値階級の比較から冠動脈疾患死亡との関係を検討した。真血糖値 4 分位階級は 99mg/dl 以下、100~109mg/dl、110~122mg/dl、123mg/dl 以上である。糖尿病の既往ありと回答したものの（男性 168 名、女性 105 名）は血糖のいかんに関わらず血糖の最上位に分類している。

随時真血糖値 200mg/dl 以上と現在、過去に糖尿病として診療された者を「糖尿病」、収縮期血圧 140mmHg 以上 and/or 拡張期血圧 90mmHg 以上と降圧薬服用者を高血圧と定義した。「高脂血症」はこれまでの NIPPON DATA 解析成果から総コレステロール値が 240mg/dl 以上とした。

これらの因子を共変量として Cox 比例ハザードモデルで「冠動脈疾患死亡（CHD 死亡）」におけるリスクを検討した。採血時間は共変量に加えてその影響を考慮した。

数値は平均値±標準偏差値で示し、群間の平均値の比較は ANOVA を用いた。P<0.05 を以って有意水準とした。

【結果】 男女別の年齢、血圧値、血糖値（補正後血糖値）、総コレステロール値、クレアチニン値など従来 CHD 危険因子を表 1 にまとめた。無作為抽出した集団で年齢に差は無かったが、血圧、コレステロール、クレアチニン、BMI、尿酸などはいずれも男性で高値であった。補正後の血糖値は男性 115.8±33.8mg/dl、女性 114.3±29.7mg/dl と男性で高値（ $p < 0.0001$ ）である。男女別の高血圧、糖尿病、高コレステロール血症の頻度はそれぞれ 49.6%と 40.6%、5.7%と 3.1%、6.2%と 8.7%であった。

19 年間の 30 歳から 75 歳までの CHD 死亡者は 107 人で、解析対象の 1.2%であり、男性の 59 名 1.9%、女性の 48 名 0.9%でその頻度に男女差はなかった。男女別 10 歳階級別 CHD 死亡率の頻度を図 1 に示した。1980 年からの 19 年間で初年度 30 歳代女性では CHD 死亡は発生しなかった。男女とも 40 歳代以上では年代が増すごとに死亡率は上昇した。60 歳代では男女で CHD 死亡率は同程度だったが、それ以外の年代では男性の CHD 死亡が高率であった。表 2 には 75 歳未満での CHD 死亡者としからざる者での諸量を比較している。年齢、血圧値、血糖値、総コレステロール値などいずれも CHD 死亡者で高値であったが、BMI には両者に有意な差を認めない。

次ぎに、血糖値に注目して解析した結果を示す。図2は血糖値階級別 CHD 死亡率である。随時血圧階級が上昇するに従い、CHD 死亡率は上昇した。これは直線性があり随時血糖値と、CHD 死亡に量依存的な関連があることが示された。また心疾患死亡全体、心血管疾患死亡全体、全死亡でも同様な関連が示される。 Kaplan-Meier法による血糖階級の累積生存率を図3に示した。4群の累積生存率は凡そ観察開始5年後に乖離し、第一分位(99mg/dl以下)群では生存率が保たれたが他群では低下傾向となる。10年を過ぎると第四分位(123mg/dl以上)群で累積生存率の低下が顕著となり、最終観察時まで第一分位から第四分位まで階層的に生存率は低下した。Cox 比例ハザードモデルによる随時血糖値の CHD 死亡におけるインパクトを解析した結果を表3~4に示す。連続変数あるいは危険因子カテゴリーとして他の冠動脈危険因子を取り込んだ解析において、随時血糖値は有意な変数であった。血糖値階級の検討では第一分位に比較して第三分位では2.3倍(95%CI:1.05-5.15)、第四分位では2.8倍(95%CI:1.35-6.12) CHD 死亡リスクが上昇する。同様に血糖値の1mg/dlの変化で1.007、糖尿病であると2.76のリスク CHD 死亡リスクの上昇となる。

図4に冠動脈疾患をエンドポイントとした場合の随時血糖値の ROC カーブを示す。随時血糖値は有意に冠動脈疾患死亡を判別するが、満足する感度と特異度を共に示す基準値は決定できなかった。

【考察】 昨年度までの検討では、日本人虚血性心疾患死亡の危険因子として、年齢、喫煙に加え糖尿病、総コレステロール値240mg/dl以上の高脂血症が抽出されている。特に糖尿病、高脂血症の合併は両者が存在しない場合に比較して虚血性心疾患死亡リスクは6.1倍に上昇することが示されている。本年度は耐糖能異常と冠動脈疾患死亡との関連を随時血糖値から検討した。

従来の報告通りに多変量解析では男性、血圧、総コレステロール、血糖が危険因子として採択された。喫煙、飲酒の影響は今回の解析からは有意な因子として同定できなかった。今回は喫煙、飲酒のカテゴリーを現在の飲酒者、喫煙者とそれらを中止した者(禁酒、禁煙)、および全くこれらの嗜好のない者に分類しているが、今後喫煙量、飲酒量を考慮した解析が必要であると考えられる。収縮期血圧値は有意な危険因子となったが、カテゴリーとしての高血圧は有意な変数として採択されていない。対象に高齢者を多く含むため、本来の高血圧でも拡張期血圧が低下しているものがあり、今回の高血圧区分では血圧の影響がとらえきれていない可能性や、高血圧者に降圧薬服用者を含んでいるためこれが影響し

ている可能性が考えられる。

また、いずれの解析でも BMI は CHD 死亡の有意な変数とはならなかった。血圧、コレステロール、血糖が有意に高い CHD 死亡者群でも BMI は非 CHD 死亡群に比較して差はない。これは、他の危険因子が重症でも必ずしも肥満状態が無いことを示しており、危険因子に先行してその原因として肥満が存在し、CHD 発症から死亡に至るまでの過程では肥満の影響は薄められるものと考えられる。

今回のどの解析でも血糖値は有意な CHD 死亡の因子となった。1980 年当時の測定方法を考慮して補正した血糖値を用いて解析しているが、血糖値第四分位は 123mg/dl 以上であり、随時血糖値としては比較的低い値から CHD 死亡に影響を与えていると考えられた。CHD 死亡と随時血糖値の関連を解析した ROC 曲線では特異的な判別点はなく、随時血糖値の上昇に従い死亡が増加することが示される。食事量と食事からの経過時間により随時血糖は大きく影響を受けるとされるが、今回の検討では、随時血糖値と CHD 死亡に有意な関連が得られ、臨床的にも食後高血糖の意義を評価する上で随時血糖を利用することの可能性が示される。C o x のモデルに食事からの経過時間を組み入れた解析を行っても結果に変化はない。食事からごく早期の時間帯を除いて、随時血糖が比較的高値に維持される食後高血糖は動脈硬化進展に影響を与えているものと考えられる。このことの意義を検討する必要がある。

図1

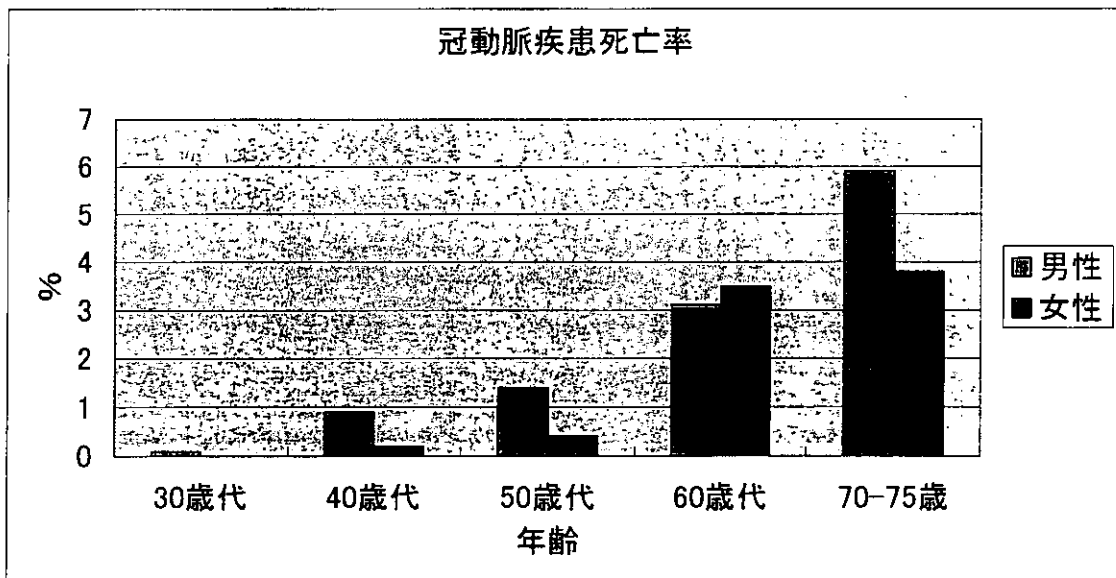
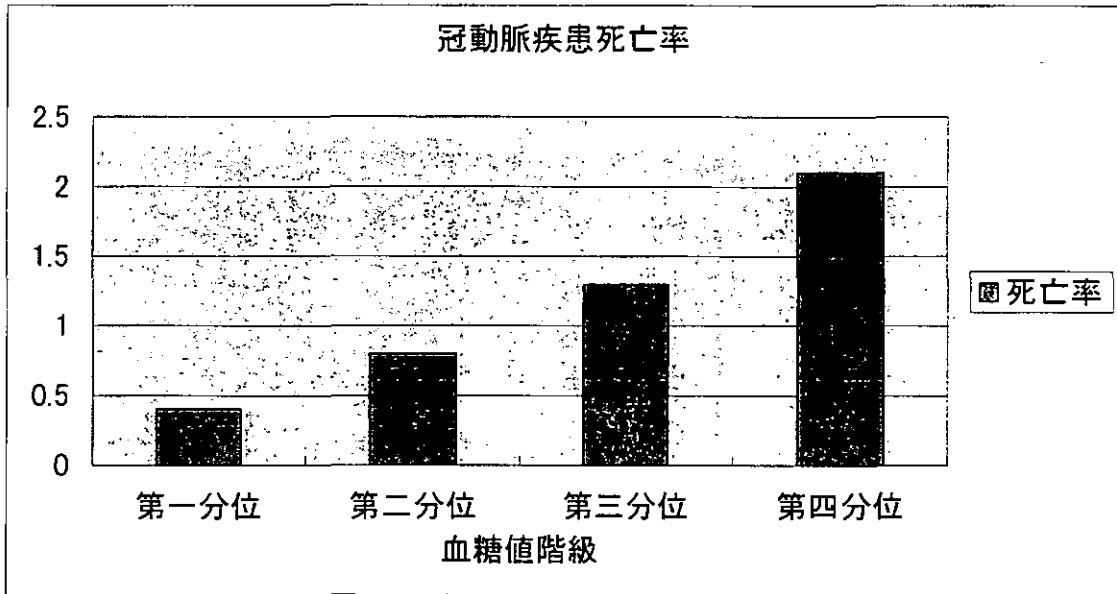


図2



第一分位 99mg/dl 以下、第二分位 100~109mg/dl、
第三分位 110~122mg/dl、第四分位 123mg/dl 以上

図3 血糖階級別の累積生存率

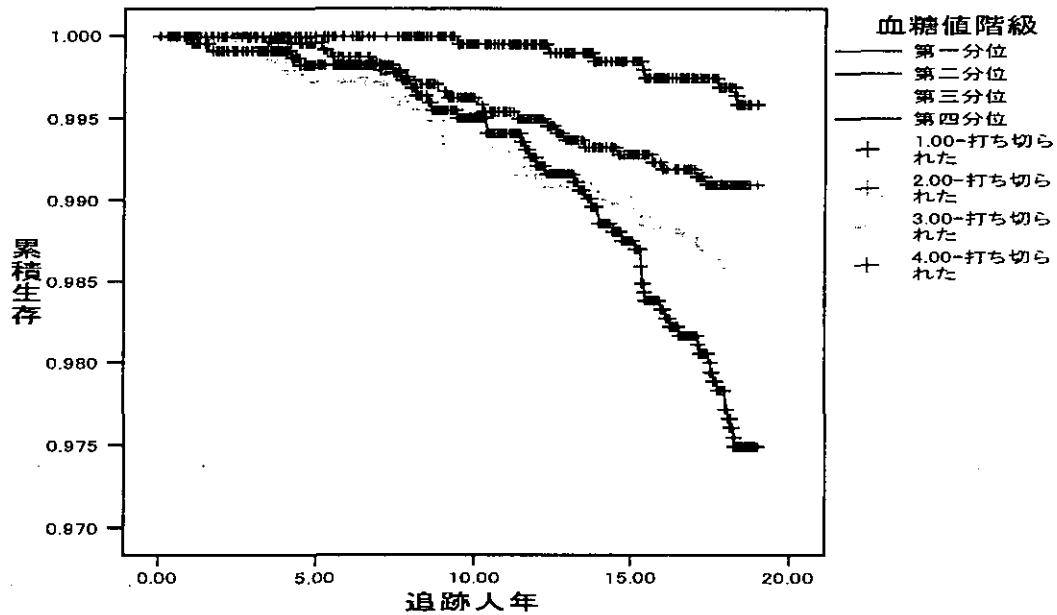


図4

冠動脈疾患死亡をエンドポイントした場合の血糖値のROC曲線

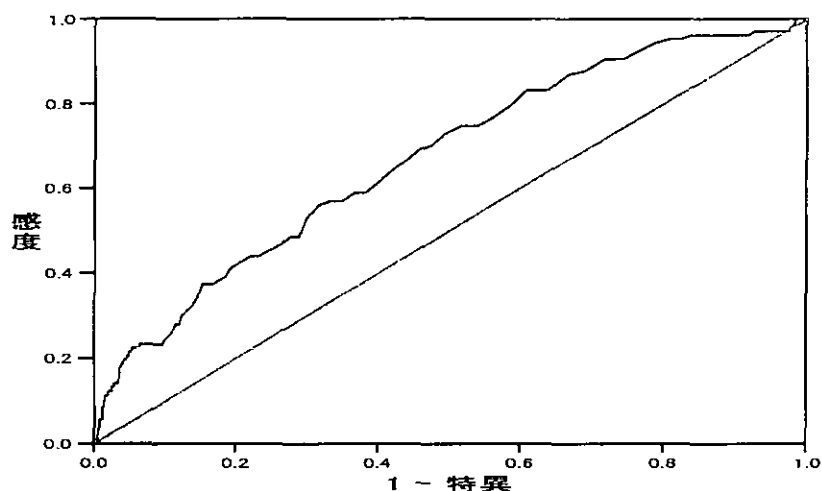


表1 調査開始年、冠動脈危険因子の男女比較

	●性別	N	平均値	標準偏差	標準誤差	P
年齢	男性	4047	49.290	11.9446	.1878	ns
	女性	5130	49.496	11.9569	.1669	
収縮期血圧	男性	4047	137.71	20.347	.320	p=0.035
	女性	5130	133.17	21.003	.293	
拡張期血圧	男性	4047	83.68	12.324	.194	P<0.0001
	女性	5130	79.58	11.844	.165	
血糖値	男性	4043	115.7991	33.75561	.53088	P<0.0001
	女性	5122	114.3423	29.66350	.41448	
総コレステロール値	男性	4042	186.43	32.753	.515	p=0.002
	女性	5123	190.69	34.007	.475	
クレアチニン値	男性	3990	1.055	.2463	.0039	P<0.0001
	女性	5064	0.841	.1739	.0024	
BMI	男性	4047	22.5965	3.09584	.04866	P<0.0001
	女性	5130	22.8870	3.36186	.04694	

表 2. 冠動脈疾患死亡者と非冠動脈疾患者の調査初年度諸量の比較

	冠動脈疾患死亡	平均値	標準偏差	標準誤差	
年齢	非CHD死亡者	49.252	11.8988	.1249	P<0.0001
	CHD死亡者	62.354	8.9419	.8644	
収縮期血圧値	非CHD死亡者	134.99	20.733	.218	P<0.0001
	CHD死亡者	150.90	23.584	2.280	
拡張期血圧値	非CHD死亡者	81.32	12.189	.128	P<0.0001
	CHD死亡者	87.58	13.884	1.342	
血糖値	非CHD死亡者	114.7041	30.93200	.32501	P<0.0001
	CHD死亡者	138.7606	60.63112	5.86143	
総コレステロール値	非CHD死亡者	188.60	33.389	.351	P<0.0001
	CHD死亡者	206.84	39.703	3.838	
クレアチニン値	非CHD死亡者	.934	.2334	.0025	P=0.002
	CHD死亡者	1.024	.2959	.0287	
BMI	非CHD死亡者	22.7547	3.24873	.03411	P=0.269
	CHD死亡者	23.1191	3.37420	.32620	

表3 CHD死亡を従属変数としたCox比例ハザードモデルによる解析結果

	B	標準誤差	Wald	有意確率	Exp(B)	95.0% CI
血糖階級			8.737	0.033		
第二分位	0.598	0.423	2.000	0.157	1.818	0.794~4.161
第三分位	0.845	0.405	4.357	0.037	2.328	1.053~5.149
第四分位	1.055	0.386	7.478	0.006	2.872	1.348~6.119
性別(女性)	-0.767	0.311	6.105	0.013	.464	0.253~0.853
年齢	0.107	0.012	84.088	0.000	1.113	1.088~1.139
収縮期血圧	0.013	0.004	8.268	0.004	1.013	1.004~1.022
総コレステロール	0.012	0.003	18.132	0.000	1.012	1.006~1.017
クレアチニン	0.304	0.226	1.801	0.180	1.355	0.869~2.112
心拍数(ECG)	0.000	0.006	0.002	0.966	1.000	0.989~1.012
BMI	0.005	0.032	0.024	0.877	1.005	0.944~1.069
タバコ			4.750	0.093		
禁煙	-0.316	0.407	0.602	0.438	0.729	0.328~1.619
喫煙	0.383	0.286	1.792	0.181	1.467	0.837~2.571
酒			1.591	0.451		
禁酒	-0.168	0.462	0.133	0.715	0.845	0.342~2.088
飲酒	-0.314	0.249	1.588	0.208	0.730	0.448~1.191
心血管疾患既往	0.373	0.397	0.885	0.347	0.668	0.361~1.499

血糖：第一分位 99mg/dl 以下、第二分位 100~109mg/dl、

第三分位110~122mg/dl、第四分位123mg/dl以上

表 4

血糖値を連続変数として投入した場合のCHD死亡を従属変数としたCox比例ハザードモデルの解析結果

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)	Exp(B) の 95.0% CI	
							下限	上限
女性	-.753	.313	5.768	1	.016	.471	.255	.871
年齢	.107	.012	83.344	1	.000	1.113	1.088	1.139
収縮期血圧	.013	.004	8.912	1	.003	1.013	1.005	1.022
総コレステロール	.011	.003	16.559	1	.000	1.011	1.006	1.017
クレアチニン	.327	.233	1.976	1	.160	1.387	.879	2.189
心拍数(ECG)	-.001	.006	.027	1	.869	.999	.987	1.011
BMI	.010	.032	.094	1	.760	1.010	.948	1.075
●タバコ			4.290	2	.117			
タバコ(禁煙)	-.319	.408	.612	1	.434	.727	.327	1.617
タバコ(喫煙)	.353	.287	1.508	1	.219	1.423	.810	2.500
●酒			1.824	2	.402			
酒(禁酒)	-.168	.463	.132	1	.716	.845	.341	2.093
酒(飲酒)	-.340	.253	1.815	1	.178	.711	.434	1.167
心疾患既往	-.470	.397	1.403	1	.236	.625	.287	1.360
血糖値	.007	.001	29.179	1	.000	1.007	1.005	1.010

表 5

危険因子をカテゴリーとして投入した場合のCHD死亡を従属変数としたCox比例ハザードモデルによる解析結果

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)	Exp(B) の 95.0% CI	
							下限	上限
女性	-.674	.302	4.986	1	.026	.510	.282	.921
年齢	.113	.011	96.224	1	.000	1.119	1.094	1.145
●タバコ			3.784	2	.151			
タバコ(禁煙)	-.199	.402	.244	1	.621	.820	.373	1.804
タバコ(喫煙)	.382	.282	1.833	1	.176	1.465	.843	2.548
●酒			2.315	2	.314			
禁酒	-.334	.462	.524	1	.469	.716	.289	1.770
飲酒	-.374	.249	2.260	1	.133	.688	.422	1.120
●心疾患既往	.357	.396	.813	1	.367	1.429	.657	3.109
◎高血圧	.398	.231	2.975	1	.085	1.489	.947	2.342
◎糖尿病	1.015	.258	15.505	1	.000	2.758	1.665	4.570
◎高脂血症	.701	.260	7.297	1	.007	2.017	1.212	3.355
●肥満度			.671	2	.715			
肥満度(25-30)	.186	.234	.634	1	.426	1.205	.762	1.906
肥満度(30以上)	-.082	.724	.013	1	.910	.921	.223	3.808

日本人の脳卒中死亡に及ぼす危険因子の影響 —10年間の追跡結果から (NIPPON DATA 90) —

分担研究者：清原 裕 (九州大学病院第二内科)

岡山 明 (国立循環器病センター病院集団検診部門)

【要 旨】

1990年の循環器疾患基礎調査の受診者を10年間追跡したNIPPON DATA 90の調査成績を用いて、脳卒中死亡の危険因子を検討した。その結果、脳卒中死亡の危険因子としてヘモグロビンA1cが有意な危険因子として取り上げられた。病型別に見ると、やはり男女でヘモグロビンA1cと脳梗塞死亡との間に有意な関連が認められた。これに対し、脳卒中の最大の危険因子とされている血圧値の影響は有意ではなかった。

【目 的】

わが国の脳卒中死亡率は過去30年間着実に減少傾向にあるが、近年その低下傾向が鈍化している。その要因として、高齢人口の急速な上昇や国民の生活様式の変化に伴う危険因子の変貌が指摘されている。

脳卒中は身体的・知的機能の障害をもたらし、今日でも日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)を阻害する最大の要因である。動脈硬化性疾患には人種差があり、日本人は欧米白人に比べなお脳卒中のリスクが比較的高いことから、わが国では国民生活や医療経済・行政に与える脳卒中の影響が欧米諸国に比べ格段に大きいといえよう。したがって、脳卒中の現状を把握しその予防対策を講じることは、わが国の国民的課題と考えられる。そこで、本研究では、最近の国民の代表集団である1990年の循環器疾患基礎調査の受診者を対象とした追跡研究(NIPPON DATA 90)の調査成績を用いて、脳卒中死亡の危険因子を検討した。

【対象と方法】

1990年の循環器疾患基礎調査を受診した約9,000名のうち、調査開始時に脳卒中の既往歴がなく、各危険因子のもれがない7,940名（男性3,310名、女性4,630名）を対象とした。年齢の平均値±SDは男性53.0±13.5歳、女性52.6±14.0歳であった。この集団を2000年まで10年間追跡した。死因分類は1990年から1994年まではICD9、1995年以降はICD10によった。エンドポイントとして、全脳卒中死亡（脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血、その他の脳卒中を含む）とその中の脳梗塞死亡を取り上げた。解析に用いた危険因子は、追跡開始時の収縮期血圧、拡張期血圧、血清総コレステロール、high density lipoprotein (HDL)-コレステロール、ヘモグロビン A1c、喫煙習慣、飲酒習慣である。相対危険 (RR) および95%信頼区間 (CI) の算出にはCox比例ハザードモデルを用いた。RRは危険因子の単位当たり上昇のリスクを示した。

【結果】

追跡期間中に男性40名、女性45名が脳卒中で死亡し、そのうち脳梗塞例はそれぞれ23名、27名であった。脳卒中死亡に対する危険因子の影響を年齢調整して検討すると、男性ではヘモグロビン A1c が有意な危険因子となる傾向があり (RR=1.31、95%CI=0.99-1.75、 $p=0.0615$ 、表1)、女性ではHDL-コレステロール低値が有意な危険因子となった (RR=0.98、95%CI=0.96-0.99、 $p=0.0434$ 、表2)。男女を合わせて性・年齢を調整した解析では、ヘモグロビン A1c が有意な危険因子となり (RR=1.24、95%CI=1.01-1.54、 $p=0.045$)、HDL-コレステロールにその傾向があった (RR=0.99、95%CI=0.97-1.00、 $p=0.0898$ 、表3)。しかし、脳卒中の最大の危険因子である収縮期および拡張期血圧は有意な危険因子とならなかった。多変量解析でもこの傾向は変わらず、年齢とともに男性ではヘモグロビン A1c が (表4)、女性ではHDL-コレステロール低値が有意な危険因子となる傾向があった (表5)。男女を合わせた多変量解析では、年齢が有意な危険因子となり (RR=1.13、95%CI=1.10-1.15、 $p<0.0001$)、ヘモグロビン A1c にもその傾向が認められた (RR=1.24、95%CI

=1.00-1.54、 $p<0.0502$ 、表 6)。

同様に、脳梗塞死亡について検討すると、男でヘモグロビン A1c が有意な危険因子となり (表 7)、女性でもその傾向があった (表 8)。男女を合わせて性・年齢を調整した解析ではヘモグロビン A1c のみが有意な危険因子となった (RR=1.45、95%CI=1.16-1.80、 $p=0.0009$ 、表 9)。しかし、脳卒中死亡と同様に、収縮期および拡張期血圧と脳梗塞死亡との間には有意な関連は認められなかった。多変量解析では、ヘモグロビン A1c は男女で脳梗塞死亡の有意な独立した危険因子であった (表 10、11)。男女を合わせた解析でも、ヘモグロビン A1c のみが有意な独立した危険因子となった (RR=1.42、95%CI=1.14-1.77、 $p=0.0018$ 、表 12)。

【考 察】

1990 年の循環器疾患基礎調査の受診者を 10 年間追跡した結果、脳卒中死亡の危険因子としてヘモグロビン A1c が有意な危険因子として取り上げられた。病型別に見ると、やはり男女でヘモグロビン A1c と脳梗塞死亡との間に有意な関連が認められた。これに対し、脳卒中の最大の危険因子とされている血圧値の影響は有意ではなかった。

国民栄養調査や地域住民を対象にした疫学調査の成績によれば、わが国では 1970 年代より高血圧治療が着実に普及した反面、肥満や高脂血症とともに耐糖能異常が大幅に増えた。本研究の成績は、現代人では、高血圧治療の普及によって脳卒中に対する高血圧の影響が大幅に減少し、代わりに耐糖能異常をはじめとする代謝性疾患が新たな危険因子として台頭してきたことを示唆しているといえよう。したがって、今後日本人の脳卒中を予防するうえで、高血圧治療のさらなる徹底とともに、耐糖能異常など代謝性疾患の適切な管理が重要な課題になったと考えられる。

表 1. 脳卒中死亡の危険因子、年齢調整、NIPPON DATA 90 男性 3,310 名、1990-2000 年

	相対危険	95%信頼区間	p 値
収縮期血圧 (mmHg)	1.010	0.995 - 1.024	0.186
拡張期血圧 (mmHg)	0.999	0.971 - 1.027	0.919
Body mass index (kg/m ²)	1.007	0.910 - 1.113	0.899
血清コレステロール (mg/dl)	0.998	0.989 - 1.007	0.704
HDL-コレステロール (mg/dl)	0.996	0.975 - 1.018	0.744
ヘモグロビンA1c (%)	1.314	0.987 - 1.750	0.062
喫煙	1.642	0.866 - 3.112	0.129
飲酒	0.986	0.525 - 1.853	0.965

表 2. 脳卒中死亡の危険因子、年齢調整、NIPPON DATA 90 女性 4,630 名、1990-2000 年

	相対危険	95%信頼区間	p 値
収縮期血圧 (mmHg)	1.003	0.988 - 1.018	0.716
拡張期血圧 (mmHg)	1.002	0.977 - 1.027	0.890
Body mass index (kg/m ²)	1.001	0.917 - 1.092	0.984
血清コレステロール (mg/dl)	0.995	0.986 - 1.003	0.203
HDL-コレステロール (mg/dl)	0.977	0.955 - 0.999	0.043
ヘモグロビンA1c (%)	1.177	0.850 - 1.632	0.327
喫煙	1.235	0.442 - 3.450	0.687
飲酒	0.778	0.106 - 5.705	0.805

表 3. 脳卒中死亡の危険因子、性・年齢調整、NIPPON DATA 90 男女 7,940 名、1990-2000 年

	相対危険	95%信頼区間	p 値
収縮期血圧 (mmHg)	1.006	0.996 - 1.016	0.246
拡張期血圧 (mmHg)	1.000	0.982 - 1.019	0.995
Body mass index (kg/m ²)	1.003	0.939 - 1.071	0.937
血清コレステロール (mg/dl)	0.996	0.990 - 1.002	0.229
HDL-コレステロール (mg/dl)	0.986	0.971 - 1.002	0.090
ヘモグロビンA1c (%)	1.243	1.005 - 1.539	0.045
喫煙	1.489	0.881 - 2.518	0.138
飲酒	0.959	0.530 - 1.735	0.889

表 4. 脳卒中死亡の危険因子、多変量調整、NIPPON DATA 90 男性 3,310 名、1990-2000 年

	相対危険	95%信頼区間	p 値
年 齢 (歳)	1.124	1.086 - 1.163	<.0001
収縮期血圧 (mmHg)	1.010	0.996 - 1.025	0.172
Body mass index (kg/m ²)	0.961	0.851 - 1.085	0.524
血清コレステロール (mg/dl)	0.998	0.989 - 1.008	0.726
HDL-コレステロール (mg/dl)	0.997	0.973 - 1.022	0.840
ヘモグロビンA1c (%)	1.310	0.980 - 1.752	0.068
喫 煙	1.603	0.821 - 3.132	0.167
飲 酒	0.840	0.416 - 1.694	0.626

表 5. 脳卒中死亡の危険因子、多変量調整、NIPPON DATA 90 女性 4,630 名、1990-2000 年

	相対危険	95%信頼区間	p 値
年 齢 (歳)	1.130	1.096 - 1.165	<.0001
収縮期血圧 (mmHg)	1.002	0.987 - 1.018	0.806
Body mass index (kg/m ²)	0.968	0.877 - 1.069	0.524
血清コレステロール (mg/dl)	0.996	0.987 - 1.004	0.297
HDL-コレステロール (mg/dl)	0.978	0.955 - 1.002	0.076
ヘモグロビンA1c (%)	1.180	0.850 - 1.637	0.324
喫 煙	1.255	0.445 - 3.541	0.668
飲 酒	0.777	0.105 - 5.741	0.805

表 6. 脳卒中死亡の危険因子、多変量調整、NIPPON DATA 90 男女 7,940 名、1990-2000 年

	相対危険	95%信頼区間	p 値
年 齢 (歳)	1.127	1.102 - 1.154	<.0001
女性	0.886	0.502 - 1.564	0.677
収縮期血圧 (mmHg)	1.006	0.995 - 1.017	0.261
Body mass index (kg/m ²)	0.967	0.896 - 1.043	0.385
血清コレステロール (mg/dl)	0.997	0.990 - 1.003	0.284
HDL-コレステロール (mg/dl)	0.988	0.971 - 1.005	0.174
ヘモグロビンA1c (%)	1.241	1.000 - 1.540	0.050
喫 煙	1.511	0.873 - 2.614	0.140
飲 酒	0.896	0.475 - 1.691	0.735