20030457

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１５年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　　藤島　正敏

平成１６（２００４）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脳梗塞発症の関係に関する疫学研究 -------- 17
清原裕（九州大学病院第二内科・講師）

2．耐糖能異常が心血管病発症に及ぼす影響：端野・壮瞥研究 ---------- 25
島本和明（札幌医科大学医学部第二内科・教授）

3．糖尿病と脳梗塞発症に関するコホート研究 ---------- 31
磯康博（筑波大学社会医学系社会健康医学・教授）

4．山形県舟形町における糖尿病の有病率、発症率の動向、および検診追跡調査における脳卒中および虚血性心疾患の発症率
加藤丈夫（山形大学医学部器官病態統御学講座生命情報内科学・教授） ---------- 38

5．脳卒中および虚血性心疾患の危険因子としての高感度CRPの臨床的意義についての分析
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） ---------- 49

6．全国女性看護職コホート研究におけるアスピリン常用者と非常用者の循環器疾患危険因子の比較
林邦彦（群馬大学医学部保健学科医療基礎学・教授） ---------- 50

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 57

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷 ---------- 59

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た5つの地域住民を統合した大規模集団のうち、空腹時インスリン値が測定された6,806名（40歳以上）の追跡調査において、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-Rが脳梗塞および虚血性心疾患病死亡に与える影響を検討した。多変量解析において、年齢、性、収縮期血圧、糖尿病、総コレステロール、body mass index（BMI）、飲酒、喫煙を調整しても、HOMA-Rは脳梗塞死亡の独立した有意な危険因子となり（HORA-Rが1上昇の相対危険=1.08、95％信頼区間=1.01-1.17、$p<0.05$）、虚血性心疾患死亡に対してもその傾向が認められた（相対危険=1.06、95％信頼区間=0.99-1.13、$p<0.1$）。
2. 個別研究：分担研究者は担当する集団において糖尿病と心血管病について検討を行った。地域住民の追跡調査において、男性では耐糖能レベルの悪化とともに年齢調整後の脳梗塞発症率は上昇し、糖尿病群の発症率は正常群に比べ有意に高かった。一方、女性ではimpaired fasting glycemia（IFG）群の発症率が有意に高かった（清原）。脳卒中および心筋梗塞の発症頻度は耐糖能レベルが悪化するほど高くなり、糖尿病と高血圧が合併すると両者のリスクはさらに上昇した（島本）。糖尿病は脳梗塞発症のリスクを男女とも約2倍増加させた。この関連は高血圧者よりも非高血圧者で、BMI<23.0kg/m^{2}の群よりもBMI≧23.0kg/m^{2}の群で強かった（磯）。糖尿病有病率は時代とともに増加し、最近の集団では約3割に耐糖能異常が認められた。糖尿病発症率も1990年代前期より後期の方が高かった（加藤）。高感度CRPと血圧、BMI等の危険因子の間に有意な相関を認めた。高感度CRPの上昇につれ段階的に脳梗塞の頻度は高くなり、虚血性心疾患の頻度も男性で有意に上昇したが、女性では有意差は認めなかった（伊藤）。女性看護師の集団では、週2回以上のアスピリン常用者の割合は4.6％で、心筋梗塞、狭心症、または脳梗塞の既往歴を有する者では10.0％と高かった（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）
加藤　丈夫（山形大学医学部第三内科・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）
清原　裕（九州大学病院第二内科・講師）
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

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（40歳以上）を統合した大規模集団の追跡調査に置いて、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となることを明らかにした。平成13-14年度の本共同研究の成績によれば、虚血性心疾患死亡に対する相対危険は男性ではIGT群で、女性では糖尿病群で有意に高かった。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impaired glucose tolerance（IGT）レベルから、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以上の糖尿病レベルから虚血性心疾患死亡のリスクが有意に上昇した。また、糖尿病の脳梗塞および虚血性心疾患死亡に与える影響が時代とともに増加していることを明らかにした。さらに、危険因子の主因子分析を行った解析では、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因子の集簇が認められた。

そこで本年度の共同研究では、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-Rが心血管病死亡に与える影響を検討した。

B. 研究方法

対象は統合集団のうち空腹時インスリン値を測定している福岡県久山町、広島市、山形県舟形町の住民計6,806名（男性3,300名、女性3,506名）である。地域別の内訳は、久山町2,423名(35.6%)、広島市3,139名(46.1%)、舟形町1,244名(18.3%)であった(表1)。この集団を2000年末まで平均12年間追跡した。

HOMA-Rは下記の式より求めた。

HOMA-R＝空腹時インスリン値(pmol/l) X 空腹時血糖値(mmol/l)／135

交絡因子として、追跡開始時の年齢、収縮期血圧値、糖尿病、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以上または降圧薬服用とした。

相対危険の算出にはCox比例ハザードモデルを用い、脳卒中および虚血性心疾患以外の死亡例は打ち切り例としてあつかった。

（倫理的配慮）

文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し研究を実施した。研究代表者（藤島正敏）が所属機関の倫理委員会の承認を受けた。本研究は、健診受診者を対象とした疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ることはない。追跡対象者のデータを統合する際に匿名化を行い、個人が特定できないようにした。また、各分担研究者は、対象者の個人情報の管理責任を負い、その漏洩を防ぐうえ

で細心の注意を払い研究を遂行した。

C. 研究結果

表 2 に、追跡開始時における対象集団の臨床的特徴を示す。

対象者の平均年齢は男性 58 歳、女性 60 歳だった。HOMA-R の平均値は男性 2.2、女性 2.4 であった。空腹時インスリン、血清コレステロール、BMI の平均値は女性で高く、収縮期および拡張期血圧の平均値、高血圧、飲酒、喫煙の頻度は男性の方が高かった。空腹時血糖と糖尿病の頻度に男女差はなかった。

追跡期間中に 1,165 名(男性 714 名、女性 451 名）が死亡し、そのうち脳梗塞死亡例は 69 名（男性 37 名、女性 32 名)、虚血性心疾患死亡例は 97 名（男性 53 名、女性 44 名）であった。

表 3 に示すように、多変量解析により年齢、性、収縮期血圧、糖尿病、総コレステロール、BMI、飲酒、喫煙を調整しても、HOMA-R は脳梗塞死亡の独立した有意な危険因子となり（HORA-R が 1 上昇の相対危険=1.08、95％信頼区間=1.01-1.17)、虚血性心疾患死亡に対してもその傾向が認められた（相対危険=1.06、95％信頼区間=0.99-1.13)。その他の交絡因子のうち、脳梗塞に対しては年齢が、虚血性心疾患に対しては、年齢、糖尿病、収縮期血圧、喫煙が独立した有意な危険因子となった。

D. 考　察

インスリン抵抗性の指標である HOMA-R が脳梗塞死亡の有意な危険因子となり、虚血性心疾患に対してもその傾向が認められた。

わが国では 1970 年代より高血圧治療が普及したが、その反面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、インスリン抵抗性も増悪した可能性が高い。したがって、脳梗塞の危険因子として、収縮期血圧値が有意な危険因子とならず、HOMA-R が有意な危険因子となったと考えられる。一方、高血圧、糖尿病、BMI、高脂血症はインスリン抵抗性と密接に関連することから、内部相関が強くこれら因子を同時に解析した本研究では HOMA-R 以外の代謝性因子に有意な関連が認められなかった可能性もある。

虚血性心疾患に対する HOMA-R の影響が脳梗塞に対するほど強くなかった理由の一つに、喫煙の影響が上げられる。喫煙は虚血性心疾患の危険因子であると同時に体重減少をもたらすため、結果的にインスリン抵抗性を低下する方向に作用する。したがって、喫煙の影響によってインスリン抵抗性の低い群で虚血性心疾患のリスクが高くなり、インスリン抵抗性と虚血性心疾患の関係が減弱した可能性がある。

E. 結　論

わが国の地域住民では、インスリン抵抗性が心血管病の有意な危険因子であることが示唆された。インスリン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。

F. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

1.Fujishima M, Kiyohara Y: (Workshop) Changes in incidence and mortality of stroke and risk factors in a Japanese general population: the Hisayama study. The 13th International Symposium on Atherosclerosis. 2003.9, Kyoto, Japan

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．対象者の地域別内訳

	男性	女性	合計
久山町	１，０３９名（３１．５％）	１，３８４名（３９．５％）	２，４２３名（３５．６％）
広島市	１，７３４名（５２．６％）	１，４０５名（４０．１％）	３，１３９名（４６．１％）
舟形町	５２７名（１６．０％）	７１７名（２０．５％）	１，２４４名（１８．３％）
合　計	３，３００名（１００％）	３，５０６名（１００％）	６，８０６名（１００％）

表２．追跡開始時における対象者の臨床的特徴

因子	男性 （ｎ＝３，３００）	女性 （ｎ＝３，５０６）
年齢，歳	５８±１０	６０±１０
ＨＯＭＡ－Ｒ	２．２±１．９	２．４±２．４
空腹時インスリン，μU/ml	７．９±５．３	８．４±６．０
空腹時血糖，mg/dl	１１０±３１	１１０±３５
糖尿病，％	２２．９	２２．８
収縮期血圧，mmHg	１３７±２０	１３４±２１
拡張期血圧，mmHg	８１±１２	７７±１２
高血圧，％	４８．５	４２．７
血清コレステロール，mg/dl	２０４±４１	２２１±４２
Body mass index, kg/m^2	２３．０±３．０	２３．４±３．５
飲酒，％	６６．３	９．７
喫煙，％	６５．２	８．２

平均値±１標準偏差または頻度（％）

表３．脳梗塞および虚血性心疾患死亡の危険因子の相対危険
多変量解析，大規模追跡共同研究６，８０６名，４０歳以上，追跡９－１４年

危険因子	脳梗塞	虚血性心疾患
年齢 a)	４．８４**	３．２４**
ＨＯＭＡ－Ｒ	１．０８*	１．０６†
糖尿病	１．１５	２．２２**
収縮期血圧 a)	１．１６	１．３０*
喫煙	１．０８	２．８０**
血清コレステロール a)	１．００	１．１９
Body mass index a)	１．０８	１．０４
飲酒	０．８４	０．７２
男性	１．９０†	１．２５

ａ）１標準偏差上昇のリスク，**p<0.01，* p<0.05，† p<0.1

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脳梗塞発症の関係に関する疫学研究（清原）

久山町の追跡調査において、耐糖能異常（WHO 基準）と脳梗塞発症の関係を検討した。1988 年に、久山町で行われた断面調査において 75ｇ経口糖負荷試験を受けた 40 歳以上の者（受診率 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 1988 年から 11 年間追跡した結果、脳梗塞 97 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、BMI、喫煙、飲酒を解析に用いた。

②耐糖能異常が心血管病発症に及ぼす影響：端野・壮瞥研究（島本）

1977 年に端野町で、1978 年に壮瞥町で登録した 40 歳上の住民のうち、1999 年 8 月末日までに予後を追跡しえた男女 1,765 名を検討対象とした。脳卒中、心血管疾患の既往のある者は対象から除外した。初年度に身長、体重、座位随時血圧、早朝空腹時血糖値、脂質値を測定した。また、インフォームドコンセントを得て 50g 経口糖負荷試験を施行した。2 年毎に住民健診を行い、脳卒中、心疾患の発症・死亡について追跡調査を行った。

③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、循環器健診を受診した 40-69 歳の男女 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。健診は秋田、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。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 または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。また、3 地域の中で最も長期間にわたり循環器疾患の発症調査を実施している秋田 I 農村（I 町）において、1963 年から 1998 年にかけての BMI、肩甲下皮脂肪の平均値の推移を性、年齢層別に分析した。

④山形県舟形町における糖尿病の有病率、発症率の動向、および健診追跡調査における脳卒中および虚血性心疾患の発症率（加藤）

山形県舟形町の 40 才以上の全住民を対象に、糖負荷試験を含む健診を施行してきた。1990-92 年は 2,535 名（受診率 75％）、1995-97 年は 1,960 名（受診率

53%)、2000-02 年は 1,730 名(受診率 48%)が健診を受診した。受診者に対し、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。耐糖能異常の判定は 1999 年の日本糖尿病協会の基準に従った。

上記の糖尿病健診を受けた対象者に脳卒中・虚血性心疾患に関連するイベントの有無について聞き取り調査を行った。

⑤脳卒中および虚血性心疾患の危険因子としての高感度 CRP の臨床的意義についての分析（伊藤）

2003 年 10 月から 11 月までに広島原爆障害対策協議会健康管理センターで健診を受けた 4,270 名（男性 1,783 名、女性 2,487 名）を対象とし、高感度 CRP と心血管病頻度との関連を検討した。対象者の平均年齢は男性 70.3±7.4、女性 71.5±8.1 歳であった。尚、炎症性疾患による高値例を除外するため白血球数 10,000 以上および血沈 1 時間値 30mm 以上の者、あるいは肝機能異常（GOT 50 以上、GPT 50 以上）者はあらかじめ除外した。問診により脳梗塞およびラクナ梗塞、心筋梗塞および狭心症の有無を調査した。

⑥全国女性看護職コホート研究におけるアスピリン常用者と非常用者の循環器疾患危険因子の比較（林）

全国女性看護職を対象とした大規模女性コホートである「女性の生活習慣と健康に関する疫学調査研究（Japan Nurses' Health Study、以下 JNHS)」において、2001-02 年にかけて実施された第一次ベースライン調査の返送者 39,371 名のうち、30 歳以上の 37,772 名を対象とした。アスピリン常用者と非常用者との比較においては、血栓性疾患の既往のない 37,064 名を対象とした。

自記式調査票により、学歴などの社会属性、夜勤の有無などの勤務形態、血圧、血糖値などの検査結果、妊娠、出産などのリプロダクティブヘルス、喫煙、飲酒、運動、および食物摂取頻度などの生活習慣、女性ホルモン剤の服用歴、循環器系および婦人科系疾患などの既往、消炎鎮痛剤などの薬剤および栄養補助剤の服用、摂取状態、家族歴、および身長、体重などの身体指標を調べた。

（倫理面の配慮）

各個研究も 2 省合同の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し行われた。各研究は健診受診者を対象とした疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ることはない。研究者は、対象者の個人情報の管理に責任を負い、その漏洩を防ぐうえで細心の注意を払って研究を遂行した。

C. 研究結果

①（清原）

WHO 新基準による糖尿病、IGT、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。

男性では耐糖能レベルの悪化とともに年齢調整後の脳梗塞発症率は上昇し、糖尿病群の発症率は正常群に比べ有意に高かった。一方、女性では IFG 群の発症率が有意に高かった。他の危険因子を調整

した多変量解析において、男性では糖尿病が、女性ではIFGが脳梗塞発症の独立した有意な危険因子となった。多変量調整によって空腹時血糖レベル別に脳梗塞発症の相対危険をみると、男性では関連はなかったが、女性では 110-125mg/dl のIFGレベルは110mg/dl未満に比べリスクが有意に高かった。同様に、負荷後 2 時間血糖レベルと脳梗塞発症の関係を多変量解析で検討すると、男性では 200mg/dl 以上の糖尿病レベルは、140mg/dl 未満に比べリスクが有意に高かったが、女性では明らかな関連は認めなかった。

②（島本）

耐糖能分類別にみた追跡期間中の脳卒中の発症頻度（くも膜下出血は除く）は正常耐糖能 1.2%、境界型糖尿病 1.5%、糖尿病 3.2%と上昇し、さらに糖尿病に高血圧（140/90mmHg 以上）を合併した場合は 4.5%と有意に高値であった。同様に心筋梗塞の発症頻度はそれぞれ 1.1%、2.4%、2.8%で、糖尿病と高血圧の合併によりその頻度は 5.7%と有意に上昇した。

ロジスティック回帰分析による多変量解析では、糖尿病は心筋梗塞発症の独立した有意な危険因子となったが、脳卒中の有意な因子とはならなかった。

③（磯）

追跡期間（平均 18 年間）中に、脳梗塞の新規発症を男性で 223 人、女性で 188 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し男で 2.0 倍、女で 2.5 倍であり、ラクナ梗塞の年齢調整発症率はそれぞれ 2.1 倍、2.2 倍であった。血圧区分、肥満度、血清総コレステロール値、喫煙、飲酒、閉経の有無、地域を調整した脳梗塞に対する糖尿病の相対危険度は男女で有意に高かった。また、ラクナ梗塞に限っても同様の結果であった。この糖尿病の影響は高血圧者よりも非高血圧者で、BMI<23.0kg/m^2（中央値）の群よりも BMI≧23.0kg/m^2 の群で強かった。さらに、脳梗塞発症に対する糖尿病の相対危険（多変量調整）は、非高血圧者でかつ BMI≧23.0kg/m^2 の群で最も大きく、次いで非高血圧者でかつ BMI<23.0kg/m^2 の群で高かった。

秋田県 I 町において、BMI、肩甲下皮脂肪の長期的な推移を検討したところ、全国と同様に BMI の平均値の上昇は、全国と同様 60%以上の男性を中心に認められたが、糖尿病とより関連が強いとされる肩甲下皮脂肪の平均値は、男女各年齢層別とも 1990 年代に入り上昇した。

④（加藤）

耐糖能異常の頻度は時代とともに上昇し、最近の糖尿病の有病率は、男性 12.4%、女性 11.2%、合計 11.7%、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。糖尿病発症率も前期（1990-92 年から 1995-97 年）より後期（1995-97 年から 2000-02 年）で高かった。最近の集団における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、糖尿病健診時の耐糖能状態から区分した正常

型、境界型、糖尿病型の三群の脳卒中、虚血性心疾患の発症率について比較すると、生存受診者のうちの境界型群において脳梗塞発症が有意に高かった。

⑤（伊藤）

高感度 CRP の分布は低値域に強い偏りを認めた。男女別に 4 分位法により対象を 4 群に分けて検討を行った。高感度 CRP と血圧、BMI 等の危険因子の間に、男女で有意な関連を認めた。高感度 CRP の上昇につれ段階的に脳梗塞の頻度は有意に上昇した。高感度 CRP と虚血性心疾患の頻度は男性で有意な関連を認めたが、女性では関連は認めなかった。ロジスティク回帰分析を用いた解析でも、この関連に変わりはなかった。

⑥（林）

全対象者のアスピリン常用者（週 2 回以上）の割合は 4.7%、血栓性疾患の既往を除いた場合 4.6%、心筋梗塞、狭心症または脳梗塞の既往歴を有する者では 10.0%であった。

アスピリン常用者の割合は、喫煙経験者、現在飲酒者、高血圧者の方がそうでない者に比べ有意に大きく、アスピリン常用者では非常用者よりも有意に腹囲/腰囲比が小さく、収縮期血圧が高かった。また、アスピリン常用者では肥満、喫煙、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症の合併数が多かった。

D. 考　察

①（清原）

本研究は、一般住民を対象に経口糖負荷試験で耐糖能レベルを正確に調べて脳梗塞発症との関係を調べた初めての研究である。われわれの成績では、耐糖能レベルと脳梗塞発症には男女差があり、男性は糖尿病が、女性では IFG が脳梗塞の有意な危険因子となった。女性の糖尿病が有意な危険因子とならなかった原因として、この群の女性は虚血性心疾患により罹患しやすいために早期に死亡脱落するか、あるいは死に至らなくとも治療によって危険因子レベルが修飾され、脳梗塞のリスクが低下したことが可能性としてあげられる。

一方、女性で IFG が脳梗塞のリスクを上昇させたが、この群は肥満、高血圧、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症の頻度が正常群より有意に高いことから、インスリン抵抗性が亢進している可能性がある。

②（島本）

糖尿病は動脈硬化の有意な危険因子であるが、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考えられる。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、インスリン抵抗性および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）はま

さにインスリン抵抗性が発症の主たる原因である。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、血糖のコントロールと同時に高血圧、脂質代謝異常なども是正する必要があると考えられる。

③（磯）

糖尿病に関して脳梗塞の相対危険度は男性で 1.8、女性で 2.3 と、欧米諸国の成績と比べてほぼ同様の値（1.5-3.6）を示した。しかし、本コホートのベースライン時である 1970-80 年代の糖尿病の有病率は 2-3％と、欧米諸国の約 20％に比べはるかに低率であった。したがって、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％に比べ低い。

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 1970-80 年代の 2-3％に比べて 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。

本研究では、糖尿病と脳梗塞発症との関連は非高血圧者や BMI が比較的高い群で強く認められたこと、なかでも非高血圧者でかつ BMI が比較的高い群で、糖尿病による脳梗塞の多変量相対危険度がとくに高いことは、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。

④（加藤）

舟形町では、10 年前は糖尿病、境界型糖尿病の有病率はともに女性で高かったが、最近は男女ともに増加傾向にありとくに男性で上昇傾向が認められる。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。

舟形町健診でみつかった境界型糖尿病、糖尿病でも、網膜症、神経障害、腎症などの細小血管障害や、脳卒中、虚血性心疾患などの大血管障害がみられる 。糖尿病、境界型糖尿病はともに増加傾向にあることから、これらの合併症も増加することが予想される。

生命表分析では境界型において脳梗塞発症率が正常型に比して有意に高かった。予想された糖尿病群では発症率の上昇は認められなかったが、これは糖尿病健診の対象者から前もって既知の糖尿病者を除いていたために、この群の対象者および心血管病発病者がともに少なかったためとも思われる。

⑤（伊藤）

動脈硬化は慢性の炎症であると考えられるようになり、臨床的評価の指標が探索されている。炎症マーカーのなかで CRP は近年高感度測定が可能となり、動脈硬化性疾患の予知因子としての意義が注目されつつある。しかし、日本人の高感度 CRP の基準値や臨床的意義は十分に検討されているとは言えない。

本研究では、脳梗塞および虚血性心疾患の有無と高感度 CRP との関連は男性で認められたが、脳梗塞との関連が虚血性心疾患より強かった。女性では脳梗塞のみに関連を認めた。今回は断面調査における検討であり、今後心血管病発症の予知マーカーとして活用できるか否かの検討が必要である。

⑥（林）

本邦の女性看護職従事者におけるアスピリンの使用者の割合は、米国の報告より小さかった。米国での高い使用者割合は、心疾患の一次予防目的でのアスピリン服用が一般的であることが一つの要因だと思われる。日本ではアスピリンの一次予防的使用が普及していないこと、本研究で使用した調査票が「消炎鎮痛剤の使用」という形で質問していること、および中間解析ではアスピリンの使用と偏頭痛、月経痛の有無に相関が見られることなどから、本研究で観察されたアスピリン常用の多くは鎮痛の目的での使用と思われる。一方、心筋梗塞、狭心症、または脳梗塞の既往者でアスピリン使用者割合が比較的大きかったのは、2 次予防を目的とした使用が含まれていることによると考えられる。

本研究では、循環器疾患の危険因子重積数が多いほどアスピリンの常用者割合が大きいことが観察された。アスピリンが血管系疾患に一次予防効果を持つことは医療従事者の間ではよく知られており、本研究の対象者が看護職従事者であることから、心血管疾患のリスクが高いほどそれを自覚しリスク減少の目的でアスピリンを服用している可能性も考えられる。

循環器疾患の危険因子の重積者ほどアスピリン常用者が多いという傾向は、これらの危険因子と心血管疾患との関連を調べる際に、見かけ上その影響を減じる方向の交絡因子となる。したがって、女性を対象とした観察研究においては、消炎鎮痛剤の服用状態を継続的に把握し、解析時に適切な調整を行うことが必要である。

E. 結　論

①（清原）

わが国の一般住民では、糖尿病だけでなく、糖尿病に至らない軽度の耐糖能異常も脳梗塞の有意な危険因子であることが示唆される。

②（島本）

糖尿病は脳卒中発症および心筋梗塞発症の危険因子であることが確認された。糖尿病に高血圧を合併すると脳卒中および心筋梗塞発症のリスクはさらに上昇した。

③（磯）

糖尿病は、男女で脳梗塞発症の有意な危険因子となり、特に非高血圧者と BMI の比較的高い者で両者の関連が強かった。

④（加藤）

最近の舟形町では、糖尿病および境界型糖尿病の有病率はともに増加傾向にあった。糖尿病のみならず境界型糖尿病にも、網膜出血がみられた。

⑤（伊藤）

高感度 CRP は脳梗塞や虚血性心疾患の予知マーカーとなる可能性が示唆され、今後前向き追跡研究による検討や耐糖能レベル別の検討が必要と考えられる。

⑥（林）

看護職従事者における週 2 回以上のアスピリン常用者の割合は、血栓性疾患既往例を除いた場合 4.6%、心筋梗塞、狭心症または脳梗塞の既往例のみの場合 10.0%であった。女性を対象とした観察研究において、生活習慣や生体指標と循環器疾患との関連を調べる場合、アスピリンの服用状態を把握して適切な調整を行う必要があることが示唆される。

F. 研究発表

1．論文発表

1. Kiyohara Y, et al: Dietary factors and development of impaired glucose tolerance and diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. J Epidemiol 13:251-258, 2003
2. Kiyohara Y, et al: Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community: the Hisayama study. Stroke 34: 2343-2347, 2003
3. Kato I, et al: Insulin-mediated effects of alcohol intake on serum lipid levels in a general population: the Hisayama study. J Clin Epidemiol 56:196-204, 2003
4. Kubo M, et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardio- vascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. Stroke 34: 2349-2354, 2003
5. Kubo M, et al: Risk factors for renal glomerular and vascular changes in an autopsy-based population survey: the Hisayama study. Kidney Int 63:1508-1515, 2003
6. Arima H, et al: Validity of the JNC recommendations for the management of hypertension in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. Arch Intern Med 163:361-366, 2003
7. Wakisaka Y, et al: Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population: the Hisayama study. Acta Neuropath 106: 374-382, 2003
8. Miyazaki M, et al : Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a Japanese population : the Hisayama study. Arch Clin Exp Ophthalmol 241:642-646, 2003
9. Miyazaki M, et al: Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. Br J Ophthalmol 87:469-472, 2003
10. Tu F, et al: Analysis of hospital charges for ischemic stroke in Fukuoka, Japan. Health Policy 66: 239-246, 2003
11. Kameda W, et al: Lateral and medial medullary infarction: a comparative analysis of 214 patients. Stroke 35:694-699, 2004
12. Daimon M, et al: The D allele of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphism is a risk factor for type 2 diabetes in a population-based Japanese sample. Endocr J 50:393-398, 2003
13. Daimon M, et al: Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population:

the Funagata study. Diabetes Care 26:2015-2020, 2003
14. Daimon M, et al: Large-scale search of SNPs for type 2 DM susceptibility genes in a Japanese population. Biochem Biophys Res Commun 302: 751-758, 2003
15. 伊藤千賀子: EBMに基づく日本人糖尿病の特性. 糖尿病学の進歩 37:22-25, 2003
16. 伊藤千賀子: 診断の進め方 ブドウ糖負荷試験と経過観察の方法. 診断と治療 91:1505-1511, 2003
17. 伊藤千賀子: 糖尿病の一次予防は可能か. 医学の歩み 207:698-702, 2003
18. 片野田耕太：糖尿病予防ゼミナール 4.糖尿病の疫学, 食生活 97:54-8, 2003
19. Fujishima M, Kiyohara Y: Changes in incidence and mortality of stroke and risk factors in a Japanese general population: the Hisayama study. Int Congress Series (in press)

２．学会発表

1. 清原　裕:柱 1-14　脳血管障害の解明 3.変貌する脳卒中の危険因子と臨床病型. 第26回日本医学会総会, 福岡, 2003.4月発表
2. 清原　裕, 加藤　功, 他:インスリン抵抗性および高インスリン血症の心血管病発症に及ぼす影響:久山町研究.公益信託日本動脈硬化予防研究基金　平成13年度研究報告会「最新データによる動脈硬化予防」, 東京, 2003.5月発表
3. 清原　裕: 糖尿病と脳梗塞. 第46回日本糖尿病学会学術集会, 富山市, 2003.5月発表
4. 清原　裕:日本人の脳卒中とその危険因子の時代的変遷：久山町研究. 第3回名古屋開業医会, 名古屋市, 2003.5月発表
5. 清原　裕: 糖尿病と合併症　-久山町研究から-.9回「筑豊糖尿病懇話会」勉強会, 飯塚市, 2003.6月発表
6. 清原　裕. 糖尿病と合併症　-久山町研究より-.三共㈱MR教育講義, 福岡市, 2003.5月発表
7. 清原　裕: 日本人の生活習慣病の過去, 現在, 未来：久山町研究. 平成15年度市町村老人保健事業連絡協議会, 福岡市, 2003.5月発表
8. 清原　裕: 糖尿病の合併症：久山町研究. 第10回山形県糖尿病談話会,山形, 2003.9月発表
9. 清原　裕: 地域高齢者におけるADL低下の実態. 第26回日本高血圧学会総会, 宮崎, 2003.10月発表
10. 清原　裕: テーマ「糖尿病の予防, 合併症の予防のために」糖尿病と動脈硬化　-久山町スタディを中心に. 平成15年度糖尿病予防キャンペーンプログラム, 福岡, 2003.11月発表
11. 清原　裕: 糖尿病における大血管障害の管理の進歩と新展開　-疫学よりみた糖尿病と動脈硬化/久山町スタディ. 第38回糖尿病学の進歩, 福岡市, 2004.2月発表
12. Kubo M, Kiyohara Y, et al.: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular

disease in a Japanese community: The Hisayama study. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation society.福岡, 2003.5月発表

13. 久保充明, 清原　裕, 他: 臨床診断と剖検診断のギャップ（久山町研究から）. 第48回日本透析医学会, 大阪, 2003.6月発表

14.尾石義謙, 清原　裕, 他: 地域一般住民における血清ペプシノゲン法と胃癌発症の関係:久山町研究. 第45回日本消化器病学会, 大阪, 2003.10月発表

15.田中圭一, 清原　裕, 他: 一般住民におけるCagA陽性 Helicobacter pylori感染の胃癌発症に及ぼす影響：久山町研究. 第45回日本消化器病学会,大阪, 2003.10月発表

16.森田友美, 清原　裕, 他: 地域一般住民における血清低比重リポ蛋白コレステロールレベルに及ぼす食事性因子の影響. 第14回日本老年医学会九州地方会, 福岡, 2004.3月発表

17.志方健太郎, 清原　裕, 他: TS-1内服にて長期保存. および良好なQOLをみた４型胃癌の1例.　第14回日本老年医学会九州地方会, 福岡, 2004.3月発表

18. 湧川佳幸, 清原　裕, 他:一般住民における高感度CRP値の脳卒中発症に及ぼす影響:久山町研究. 第29回日本脳卒中学会総会, 名古屋市, 2004.3月発表

19. 谷崎弓裕, 清原　裕, 他: 地域高齢者における脳血管障害によるADL障害の現状:久山町研究. 第29回日本脳卒中学会総会, 名古屋市, 2004.3月発表

20.佐藤　新, 清原　裕, 他: リスクプロファイルに基づく脳梗塞発症の予測：久山町研究.第29回日本脳卒中学会総会, 名古屋市, 2004.3月発表

21.磯博康：シンポジウム　肥満・糖尿病 第74回日本衛生学会　2004.

22.斉藤　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.

23.斉藤　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.

24.斉藤　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.

25.斉藤　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.

26.大泉俊英、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、発症率の動向とその諸相　第46回日本糖尿病学会総会

27.Katanoda K, Fujimaki S, Hayashi K, et al: Prevalence and user's characteristics of hormone replacement therapy in Japan: Japan Nurses' Health Study. 19th International Conference on Pharmacoepidemiology.

2003, 8, Philadelphia, USA.

28. Fujimaki S, Katanoda K, Hayashi K, et al: Effect of reproductive period and hormone replacement therapy on breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: Japan Nurses' Health Study. 19th International Conference on Pharmacoepidemiology. 2003, 8, Philadelphia, USA.

29. 片野田耕太，松村康弘，高木廣文ら：日本女性看護職における栄養補助剤（サプリメント）使用状況と使用者の属性：Japan Nurses' Health Study. 第14回日本疫学会総会. 2004, 1, 山形.

30. 児玉知子，藤巻淑，北原慈和ら:大規模女性コホート研究における低容量ピルの使用状況. 第14回日本疫学会総会. 2004, 1, 山形.

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・科学技術振興研究員）
大久保　賢（九州大学大学院病態機能内科学・大学院生）
高桑　克子（秋田県衛生研究所）
大門　　眞（山形大学医学部器官病態統御学講座・助教授）
大泉　俊英（山形大学医学部第三内科・助手）
片野田耕太（国立健康・栄養研究所健康栄養情報・教育研究部・研究員）
藤巻　　淑（ハーバード大学公衆衛生大学院疫学教室・客員研究員）
児玉　知子（群馬大学大学院医学系研究科）
市川　政雄（東京大学大学院医学系研究科国際地域保健学・助手）
松村　康弘（国立健康・栄養研究所健康栄養情報・教育研究部・部長）
藤田　利治（国立保健医療科学院疫学部・室長）

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）
分担研究報告書

久山町における耐糖能異常と脳梗塞発症の関係に関する疫学研究

分担研究者　清原　裕　九州大学病院第二内科・講師
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11年間追跡し，耐糖能異常（WHO基準）と脳梗塞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．男性では耐糖能レベルの悪化とともに年齢調整後の脳梗塞発症率は上昇し，糖尿病群の発症率は正常群に比べ有意に高かった．一方，女性ではIFG群の発症率が有意に高かった．他の危険因子を調整した多変量解析において，男性では糖尿病群が，女性ではIFG群が脳梗塞発症の独立した有意な危険因子となった．多変量調整によって空腹時血糖レベル別に脳梗塞発症の相対危険をみると，男性では関連はなかったが，女性では110-125mg/dlの高血糖レベルは110mg/dl未満に比べリスクが有意に高かった．同様に，負荷後2時間血糖レベルと脳梗塞発症の関係を多変量解析で検討すると，男性では200mg/dl以上の糖尿病レベルは，140mg/dl未満に比べリスクが有意に高かったが，女性では明らかな関連は認めなかった．以上より，わが国の一般住民では，糖尿病だけでなく，糖尿病に至らない軽度の耐糖能異常も脳梗塞の有意な危険因子であることが示唆された．

A．研究目的

近年わが国では，高齢人口の急速な増加と生活習慣の欧米化にともなって，肥満や高脂血症とともに糖尿病が増加している．糖尿病は，細小血管障害および大血管障害の合併症を引き起こしてさまざまな身体機能や知的機能に障害を残すとともに，脳卒中や虚血性心疾患など主要死因の原因となる．したがって，一般住民における糖尿病の実態と予後を明らかにすることは，わが国の生活習慣病の予防戦略上，極めて重要な意義があると考えられる．そこで本稿では，福岡県久山町で継続中の疫学調査の成績を中心に，糖尿病が脳梗塞発症に与える影響を検討する．

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健診を行っている．1988年の循環器健診では，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．

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 impaired fasting glycemia (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．

脳卒中発症例は，臨床症候，画像診断および剖検所見より，脳梗塞，脳出血，クモ膜下出血に分けた．脳卒中発症が疑われた全例について画像診断（頭部CT/MRI）あるいは剖検で形態学的診断を行い，脳卒中の発症およびその病型を確認した．この集団を1988年11月1日から1999年10月31日までの11年間追跡した結果，脳卒中144例の発症をみた．このうち脳梗塞は97例であった．また，追跡期間中に死亡した対象者309名のうち234名（75.5%）を剖検し，死因を確認するとともに臓器病変を検索した．追跡期間中の脱落例は1例のみであった．

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（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．

（倫理面の配慮）

本研究は2省合同の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し，九州大学医学部倫理委員会の承認の元で行われた．本研究は，健診受診者を対象とした疫学調査で，対象者が研究によって不利益を被ることはない．研究者は，対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い，その管理に責任を負っている．

C．研究結果

追跡開始時の断面調査における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．

耐糖能異常が脳梗塞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，脳梗塞発症率を男女別に比較した．

表1に示すように，年齢調整後の男性の脳梗塞発症率（対1,000人年）は，正常群3.3，IFG群1.2，IGT群3.7，糖尿病群8.6と，耐糖能レベルの悪化に従い上昇し，糖尿病群と正常群との間で有意差を認めた（$p<0.05$）．一方，女性の発症率はそれぞれ2.7，7.4，2.3，4.5で，IFG群と糖尿病群で発症率が高かったが，IFG群の発症率が正常群に比べ有意に高かった（$p<0.05$）．脳梗塞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0.26（95%信頼区間：0.04-1.97），IGT群1.01（0.46-2.25），糖尿病群2.31（1.11-4.80）で，糖尿病群が独立した有意な危険因子となった（表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2.39（1.02-5.64），0.83（0.39-1.76），1.43