

(0.64-3.18) で、IFG が脳梗塞発症の有意な危険因子となった ($p < 0.05$).

次に、空腹時血糖値のレベル別に脳梗塞発症率を年齢調整して求めた。

男性では 110mg/dl 未満, 110-125mg/dl, 126mg/dl 以上のレベルの発症率は、それぞれ 3.6, 2.6, 9.5 で、糖尿病レベルで高い傾向にあったが有意差はなかった。一方、女性の発症率はそれぞれ 2.6, 5.9, 4.8 で、110-125mg/dl レベルの発症率はそれ未満のレベルに比べ有意に高かった (表 2)。さらに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、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 (相対危険 1.98, 95% 信頼区間: 1.01-3.84, $p < 0.05$).

同様に、負荷後 2 時間血糖レベルと脳梗塞発症率の関係を検討した。負荷後血糖レベルを 140mg/dl 未満, 140-199mg/dl, 200mg/dl 以上の 3 群に分けてみると、男性の発症率はそれぞれ 3.0, 3.8, 8.9, 女性の発症率は 3.1, 2.1, 5.6 で、男女とも糖尿病レベルの発症率が高く、男性において最低値レベルとの間で有意差を認めた ($p < 0.05$, 表 3)。多変量調整でも、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 (2.52, 1.18-5.40, $p < 0.05$).

D. 考 察

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、この群の女性はより虚血性心疾患に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。また、近年炎症が動脈硬化の進展に密接に関わっていることが指摘され注目されているが、IFG の女性では血清高感度 C 反応性蛋白のレベルが有意に高かった。しかし、男性ではこのような傾向は認めなかった。

E. 結 論

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。

F. 健康危険情報

糖尿病のみならず糖尿病に至らない軽度の耐糖能異常も脳梗塞のリスクを上昇させる。

G. 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
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(株)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<シンポジウム>-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: リスクプロフィー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

H. 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- and multivariate-adjusted hazard ratios of cerebral infarction by glucose tolerance levels, in the Hisayama study, 1988-1999.

| Glucose tolerance level | Population at risk (n) | Event (n) | Age-adjusted incidence* | Age-adjusted | | Multivariate-adjusted† | |
|-------------------------|------------------------|-----------|-------------------------|--------------|----------------|------------------------|----------------|
| | | | | HR | (95% CI) | HR | (95% CI) |
| Men | | | | | | | |
| Normal | 607 | 22 | 3.3 | 1 | | 1 | |
| IFG | 85 | 1 | 1.2 | 0.29 | (0.04 – 2.12) | 0.26 | (0.04 – 1.97) |
| IGT | 192 | 9 | 3.7 | 1.17 | (0.54 – 2.54) | 1.01 | (0.46 – 2.25) |
| Diabetes | 156 | 12 | 8.6 | 2.10 | (1.04 – 4.25)‡ | 2.31 | (1.11 – 4.80)‡ |
| Women | | | | | | | |
| Normal | 923 | 27 | 2.7 | 1 | | 1 | |
| IFG | 67 | 7 | 7.4 | 2.85 | (1.24 – 6.55)‡ | 2.39 | (1.02 – 5.64)‡ |
| IGT | 260 | 10 | 2.3 | 0.98 | (0.47 – 2.04) | 0.83 | (0.39 – 1.76) |
| Diabetes | 134 | 9 | 4.5 | 1.76 | (0.83 – 3.76) | 1.43 | (0.64 – 3.18) |

HR; Hazard Ratio, IFG; Impaired fasting glycemia, IGT; Impaired glucose tolerance
 * Per 1000 person-years.

† Adjusted for age, systolic blood pressure, ECG abnormalities, total cholesterol, HDL-cholesterol, BMI, smoking, and drinking with use of Cox's proportional hazards model.

‡ $P < 0.05$

Table 2. Age-adjusted incidence and age- and multivariate-adjusted hazard ratios of cerebral infarction by fasting glucose levels, in the Hisayama study, 1988-1999.

| Fasting glucose level (mg/dl) | Population at risk (n) | Event (n) | Age-adjusted incidence* | Age-adjusted | | Multivariate-adjusted† | |
|-------------------------------------|---------------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------------|------------------------|----------------|
| | | | | HR | (95% CI) | HR | (95% CI) |
| Men | | | | | | | |
| <110 | 766 | 31 | 3.6 | 1 | | 1 | |
| 110-125 | 166 | 5 | 2.6 | 0.65 | (0.25 – 1.67) | 0.56 | (0.21 – 1.46) |
| ≥126 | 108 | 8 | 9.5 | 1.80 | (0.83 – 3.92) | 2.09 | (0.93 – 4.67) |
| Women | | | | | | | |
| <110 | 1142 | 34 | 2.6 | 1 | | 1 | |
| 110-125 | 148 | 13 | 5.9 | 2.39 | (1.26 – 4.56)‡ | 1.98 | (1.01 – 3.88)‡ |
| ≥126 | 94 | 6 | 4.8 | 1.75 | (0.73 – 4.17) | 1.58 | (0.65 – 3.84) |

HR; Hazard Ratio

* Per 1000 person-years

† Adjusted for age, systolic blood pressure, ECG abnormalities, total cholesterol, HDL-cholesterol, BMI, smoking, and drinking with use of Cox's proportional hazards model.

‡ $P < 0.05$

Table 3. Age-adjusted incidence and age- and multivariate-adjusted hazard ratios of cerebral infarction by post-load glucose levels, in the Hisayama study, 1988-1999.

| Post-load glucose level (mg/dl) | Population at risk (n) | Event (n) | Age-adjusted incidence* | Age-adjusted | | Multivariate-adjusted† | |
|---------------------------------|------------------------|-----------|-------------------------|--------------|----------------|------------------------|----------------|
| | | | | HR | (95% CI) | HR | (95% CI) |
| Men | | | | | | | |
| <140 | 702 | 24 | 3.0 | 1 | | 1 | |
| 140-199 | 208 | 10 | 3.8 | 1.30 | (0.62 – 2.71) | 1.17 | (0.55 – 2.49) |
| ≥200 | 130 | 10 | 8.9 | 2.32 | (1.11 – 4.84)‡ | 2.52 | (1.18 – 5.40)‡ |
| Women | | | | | | | |
| <140 | 1000 | 34 | 3.1 | 1 | | 1 | |
| 140-199 | 272 | 10 | 2.1 | 0.81 | (0.40 – 1.65) | 0.69 | (0.33 – 1.42) |
| ≥200 | 112 | 9 | 5.6 | 1.87 | (0.90 – 3.92) | 1.48 | (0.68 – 3.23) |

HR; Hazard Ratio

* Per 1000 person-years

† Adjusted for age, systolic blood pressure, ECG abnormalities, total cholesterol, HDL-cholesterol, BMI, smoking, and drinking with use of Cox's proportional hazards model.

‡ $P < 0.05$

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金
(厚生労働省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

「耐糖能異常が心血管病発症に及ぼす影響：端野・壮瞥研究」

分担研究者 島本和明 (札幌医科大学内科学第二講座教授)

研究要旨

脳卒中の発症および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脳卒中の発症頻度(くも膜下出血は除く)はNGTが1.2%、BDMが1.5%、DMが3.2%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糖尿病が脳卒中の発症および虚血性心疾患、特に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)

解析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
 えた男女 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 NGT、BDM、DM それぞれで年齢
 は 50.3±6.9 才、51.1±7.0 才、52.4±
 7.1 才と NGT に対して DM で有意に高
 く、BMI は 23.4±2.9、24.2±3.2、24.9
 ±3.7 と NGT に対して BDM で、BDM
 に対して DM で有意に高値であった。
 空腹時血糖は 89.1±9.7mg/dl、100.0±
 13.9 mg/dl、110.9±34.4 mg/dl と NGT
 に対して BDM で、BDM に対して DM

が有意に高値であった。総コレステロ
 ールは 188.3 ±33.2 mg/dl、196.1±33.9
 mg/dl、196.9±37.8 mg/dl、トリグリセ
 ライドは 113.9±75.5mg/dl、132.7±
 130.2mg/dl、137.0±100.5 mg/dl で NGT
 に対して BDM および DM で有意に高
 値であった。また、血圧については収
 縮期がそれぞれ 131.7±19.6 mmHg、
 135.0±19.2 mmHg、137.5±22.5 mmHg、
 拡張期は 82.0 ± 9.6mmHg、83.1 ±
 10.8mmHg、83.7±10.0 mmHg と NGT
 に対して DM で有意に高値であった。
 BMI についてはそれぞれ 23.4±2.9、
 24.2±3.2、24.9±3.7 で NGT に対して
 BDM が、BDM に対して DM が有意に
 高値であった (表 1)。

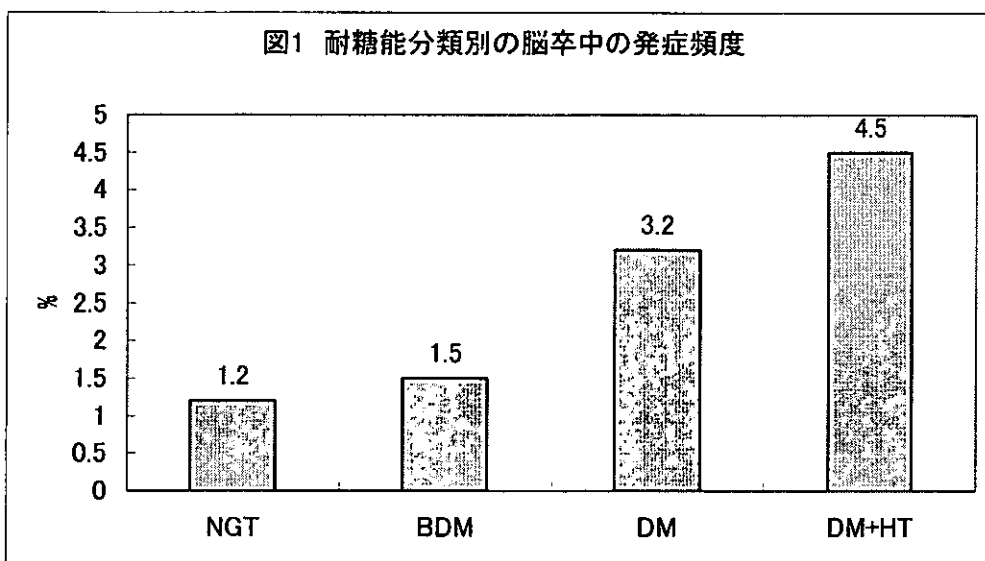
表 1 初年度検査成績 1977, 78 年

| | 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

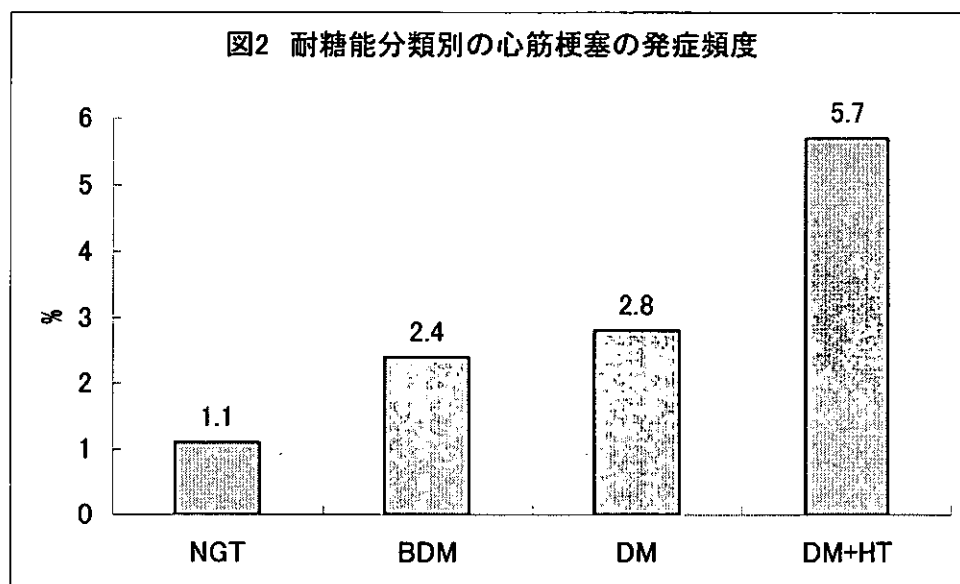
追跡期間中の耐糖能分類別にみた
 脳卒中の発症頻度 (くも膜出血を除
 く) は NGT が 1.2%、BDM が 1.5%、
 DM が 3.2% と DM 群で高値であり、
 これに高血圧 (140/90mmHg 以上) を
 合併した場合は 4.5% と有意に高値で

あった (図 1)。脳卒中の発症を従属変
 数としてロジスティック回帰分析に
 より検討すると年齢と血圧値が脳卒
 中発症の危険因子として採択された。
 しかし、糖尿病の有無および総コレス
 テロール値は採択されなかった。



ロジスティック回帰分析
 従属変数：脳卒中の発症

| | Wald | Exp (B) | 95% CI |
|--------|-------|---------|-------------|
| Age | 11.79 | 1.06 | 1.03 - 1.09 |
| SBP | 28.3 | 1.03 | 1.02 - 1.04 |
| DM あり | - | - | - |
| T.chol | - | - | - |



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 2）。

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 3）

表 3 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。特に脳梗塞発症については Framingham study 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、また日本人における研究でも久山町研究で耐糖能異常が脳梗塞の有意な危険因子であることが示されている。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おらず、高血糖と動脈硬化（大血管障害）の関係は不明点が多い。DCCT study では 1 型糖尿病患者の血糖コントロールは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、心筋梗塞は減少傾向を示し

たとどまり、脳卒中については発症率の減少が見られていない。しかし、糖尿病患者で血圧を厳格にコントロールした群では脳卒中は有意の減少を示した。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、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。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。さらに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。しかし、脳卒中の発症に与える影響については統計学的な有意差を見出せなかった。これは糖尿病が脳血管へ与える影響は脳出血と脳梗塞で異なる可能性があること、さらに脳梗塞の病型分類すなわちラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞では異なる可能性があり病型別の検討が必要である。対象集団は小さく病型別の検討は困難であることからより大きな集団あるいは多施設共同研究により結論を導き出すのが望ましいと思われる。

(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、斉藤重幸、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.

○青山真也、斉藤重幸、高木 覚、島本 和明:高インスリン血症と心血管疾患危険因子との関連; *糖尿病* 42(7), 495-502, 1999.

○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、斉藤重幸、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

○林 義人、高木覚、島本和明ら;耐糖能障害の有無別に見た血圧値の生命予後に与える影響:第63回日本循環器学会総会・学術集会,平成11年3月27日~29日,東京

○滝沢英毅、島本和明ら:高レプチン血症はインスリン抵抗性高血圧の発症因子である:一般住民(端野・壮瞥研究)における血圧値と血中レプチン濃度の関係;第22回日本高血圧学会総会,平成11年10月21日~23日,高松

○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—一端野・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—一端野壮瞥研究；第 24 回日本高血圧学会総会，平成 13 年 10 月 25 日～27 日，大阪

厚生省科学研究費補助金（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

「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」
糖尿病と脳梗塞発症に関するコホート研究
分担研究者 磯博康 筑波大学教授社会医学系社会健康医学

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において、糖尿病と脳梗塞の発症リスクを分析した。糖尿病は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。また、ラクーナ梗塞の発症に関しても、同様の関連が認められた。この関連が高血圧の有無、肥満度によって修飾され、糖尿病の影響は高血圧者よりも非高血圧者で、BMI<23.0kg/m²（中央値）の群よりも、BMI≥23.0kg/m²の群で強く、また、糖尿病による脳梗塞発症の多変量相対危険度は、非高血圧者でかつBMI≥23.0kg/m²の群で、3.2と最も大きく、次いで非高血圧者でかつBMI<23.0kg/m²の群で、3.0であった。さらに非高血圧者でかつBMI高値者において、境界域の糖尿病でも脳梗塞の発症リスクの増加が認められた。しかし、高血圧でかつBMI≥23.0kg/m²の群、高血圧でかつBMI<23.0kg/m²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。BMIの代わりに肩甲下皮脂肪で層別化した分析においても、同様な傾向が認められた。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県I町において、BMI、肩甲下皮脂肪、糖尿病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、糖尿病とより関連の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年代に入り増加した。一方、血圧値は全国と同様大きく低下した。従って、今後、日本人の血圧値の低下、糖尿病有病率の増加に伴い糖尿病の脳梗塞発症への関与が大きくなる可能性が考えられた。

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や、糖尿病の危険因子である肥満度によって、糖尿病と脳梗塞発症の関連が修飾されるかを検討する。

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。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。

C. 研究結果

追跡機関 (平均 18 年間) 中に、脳梗塞の新規発症を、男で 223 人、女で 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、ラクー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 (Table 1)。循環器疾患のリスクファクター (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) 並びに地域を調整した相対危険度 (95%CI) は男が 1.8 (1.0-3.2)、女が 2.1 (1.2-3.8)、ラクーナ梗塞に関しては男が 2.1 (1.0-4.3)、女が 2.4 (1.1-4.9) と男女とも有意であった。次に、男女あわせて、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、非高血圧者での多変量調整相対危険度は、3.0 (1.7-5.3) と有意であった (Table 2)。また、糖尿病の影響は BMI < 23.0 kg/m² (中央値) の群よりも、BMI ≥ 30.0 kg/m² の群で強く、BMI ≥ 23.0 kg/m² の群での多変量調整相対危険度は、2.0 (1.2-3.4) と有意であった。肩甲下皮脂肪の高値群 (中央値男 11mm 以上、女 18mm 以上) においても、多変量調整相対危険度は 2.9 (1.8-4.7) と有意であった。

高血圧と BMI もしくは肩甲下皮脂肪の組み合わせで、糖尿病による脳梗塞発症との関連が、いかに修飾されるかを検討した。糖尿病による脳梗塞発症の多変量相対危険度は、非高血圧者でかつ BMI ≥ 23.0 kg/m² の群で、3.3 (1.5-6.9) と最も大きく、次いで非高血圧者でかつ

BMI < 23.0 kg/m² の群で、2.8 (1.2-6.9) であった (Figure 1)。非高血圧者で肩甲下皮脂肪高値の群では、4.6 (2.4-8.9) と高い相対危険度を示した。しかし、高血圧でかつ BMI ≥ 23.0 kg/m² の群、高血圧でかつ BMI < 23.0 kg/m² の群では、あるいはその他の血圧区分と肩甲下皮脂肪との組み合わせの群では、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。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、全国と同様に 60% 以上の男性を中心に認められたが、糖尿病とより関連の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 年代に入り増加した (Figure 2)。

D. 考察

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 (PR = 1.5 to 3.6) を示した。しかしながら、本コホートのベースライン時である 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 1980 年~80 年代の 2~3% に比べて 5~6% と増加している。また、全国の糖尿病実態調査によると 1996 年から 2001 年にかけて糖尿病 (HbA1c ≥ 6.1% 又は治療中) の有病率は男の 70 歳以上で増加、糖尿病の疑われる者 (HbA1c ≥ 5.6% で未治療) の有病率は男女とも 60 歳以上で増加している。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やBMIもしくは肩甲下皮脂厚が比較的高い群で強く認められていること、特に非高血圧者でかつBMIもしくは肩甲下皮脂厚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それぞれ 3.3、4.6 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 もしくは肩甲下皮脂厚の上昇に伴い、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。

E. 結論

糖尿病は男女とも、脳梗塞並びにラクナ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、肩甲下皮脂厚の比較的高い者で、両者の関連が強く認められた。さらに、非高血圧者でかつBMI高値者において、境界域の糖尿病でも脳梗塞の発症リスクの増加が認められた。

日本人において、全国的に糖尿病予備軍の有病率の増加、血圧値の低下、そして男のBMI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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

磯博康、谷川武、山海知子、大平哲也、小川ゆか、嶋本喬、内藤義彦、佐藤眞一、北村明彦、中川裕子、今野弘規、飯田稔、高桑克子。糖代謝異常と脳梗塞発症に関するコホート研究.第 59 回日本公衆衛生学会 2000.

磯博康、シンポジウム 肥満・糖尿病
第 74 回日本衛生学会 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 研究協力者

高桑克子 秋田県衛生研究所

Table 1. Serum glucose category and sex-specific risk of ischemic stroke.

| | Men | | | | Women | | | |
|--|--------|----------------------------|--------------|-------------|---------|----------------------------|--------------|-------------|
| | Normal | Impaired glucose tolerance | Diabetes | P for trend | Normal | Impaired glucose tolerance | Diabetes | P for trend |
| Person-year | 62,385 | 6,811 | 1,955 | | 105,189 | 4,960 | 2,085 | |
| Ischemic stroke | | | | | | | | |
| No. of cases | 189 | 21 | 13 | | 161 | 15 | 12 | |
| Age and community-adjusted relative risk | 1.0 | 1.0(0.6-1.6) | 2.0(1.1-3.4) | 0.07 | 1.0 | 1.4(0.8-2.4) | 2.5(1.4-4.5) | 0.002 |
| Multivariate relative risk | 1.0 | 0.9(0.6-1.5) | 1.8(1.0-3.2) | 0.15 | 1.0 | 1.4(0.8-2.4) | 2.1(1.2-3.8) | 0.008 |
| Lacunar infarction | | | | | | | | |
| No. of cases | 113 | 14 | 8 | | 108 | 12 | 8 | |
| Age and community-adjusted relative risk | 1.0 | 1.2(0.7-2.0) | 2.1(1.0-4.2) | 0.07 | 1.0 | 2.0(1.1-3.6) | 2.9(1.4-6.1) | 0.004 |
| Multivariate relative risk | 1.0 | 1.1(0.6-1.9) | 2.1(1.0-4.3) | 0.09 | 1.0 | 1.8(1.0-3.3) | 2.4(1.1-4.9) | 0.005 |

Multivariate adjustments: age (five-year categories), community, hypertension status (normotension, borderline hypertension and hypertension), sex-specific quartiles of body mass index (kg/m^2), serum total cholesterol (mmol/L) and HDL-cholesterol (mmol/L), 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).

Table 2. Serum glucose category and risk of ischemic stroke, stratified by hypertension and body mass index categories for men and women combined.

| | Normal | Impaired glucose tolerance | | Diabetes | P for trend | Normal | Impaired glucose tolerance | | Diabetes | P for trend |
|----------------------------|---------|--|--------------|----------|--------------|--|--|---|----------|-------------|
| | | Nonhypertensive | Hypertensive | | | | Nonhypertensive and BMI < 23.0 kg/m ² | Hypertensive and BMI ≥ 23.0 kg/m ² | | |
| Person-year | 129,264 | 8,262 | 2,596 | 38,309 | 1,444 | | | | | |
| No. of cases | 159 | 22 | 14 | 191 | 11 | | | | | |
| Multivariate relative risk | 1.0 | 1.7(1.1-2.7) | 3.(1.7-5.3) | 1.0 | 1.2(0.7-2.2) | | | | | 0.99 |
| | | BMI < 23.0 kg/m ² | | | | BMI ≥ 23.0 kg/m ² | | | | |
| Person-year | 87,158 | 5,905 | 1,730 | 80,416 | 2,309 | | | | | |
| No. of cases | 170 | 14 | 9 | 180 | 16 | | | | | |
| Multivariate relative risk | 1.0 | 0.9(0.5-1.5) | 1.9(1.0-3.9) | 1.0 | 2.0(1.2-3.4) | | | | | 0.007 |
| | | Nonhypertensive and BMI < 23.0 kg/m ² | | | | Nonhypertensive and BMI ≥ 23.0 kg/m ² | | | | |
| Person-year | 72,316 | 4,601 | 1,232 | 56,949 | 1,364 | | | | | |
| No. of cases | 85 | 10 | 6 | 74 | 8 | | | | | |
| Multivariate relative risk | 1.0 | 1.5(0.8-2.9) | 2.8(1.2-6.9) | 1.0 | 3.3(1.5-6.9) | | | | | <0.001 |
| | | Hypertensive and BMI < 23.0 kg/m ² | | | | Hypertensive and BMI ≥ 23.0 kg/m ² | | | | |
| Person-year | 14,842 | 1,304 | 499 | 23,467 | 945 | | | | | |
| No. of cases | 85 | 4 | 3 | 106 | 8 | | | | | |
| Multivariate relative risk | 1.0 | 0.5(0.2-1.3) | 0.9(0.3-2.9) | 1.0 | 1.5(0.7-3.1) | | | | | 0.57 |

Multivariate adjustments: sex and the same variables listed in Table 2 except for the stratified variable.

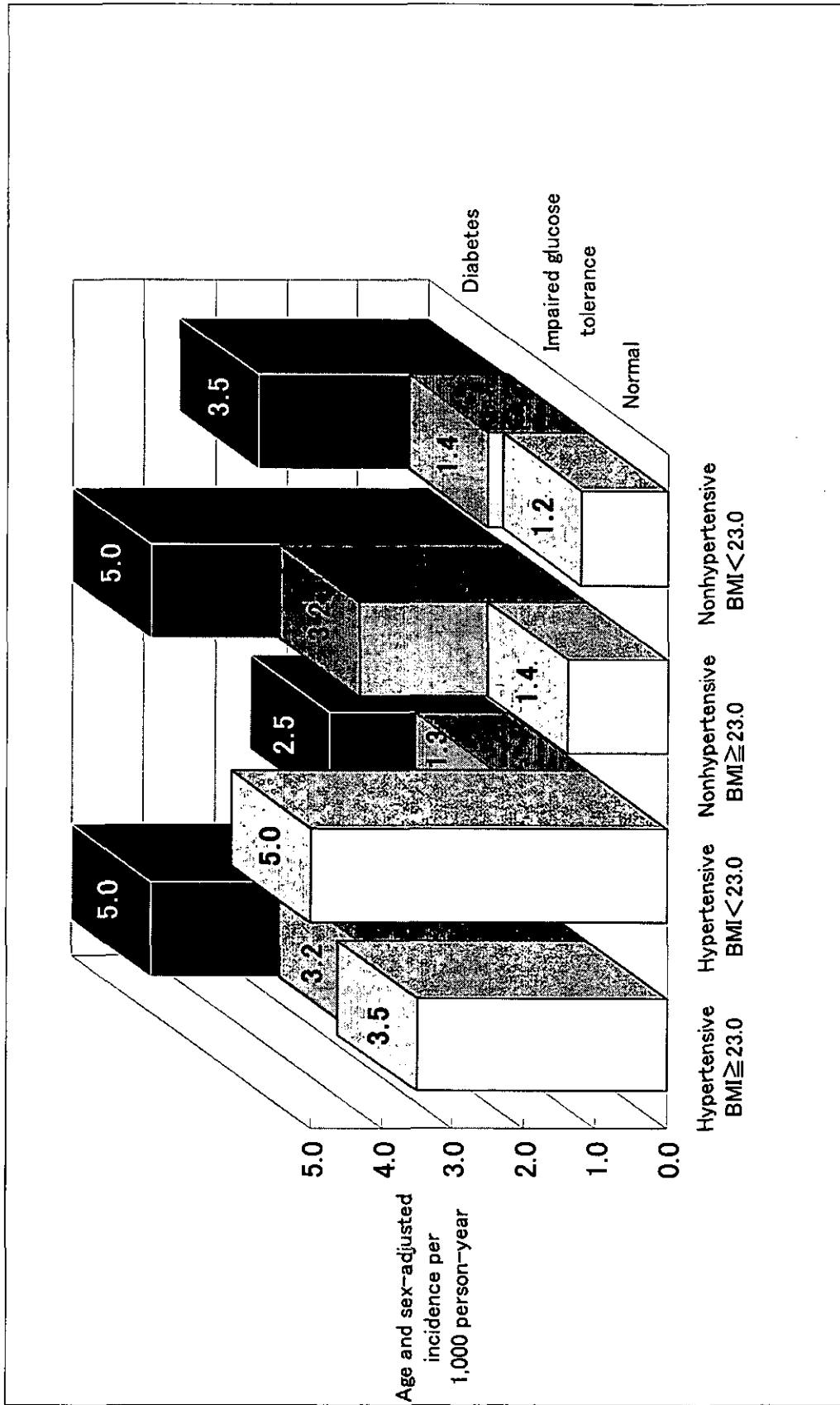
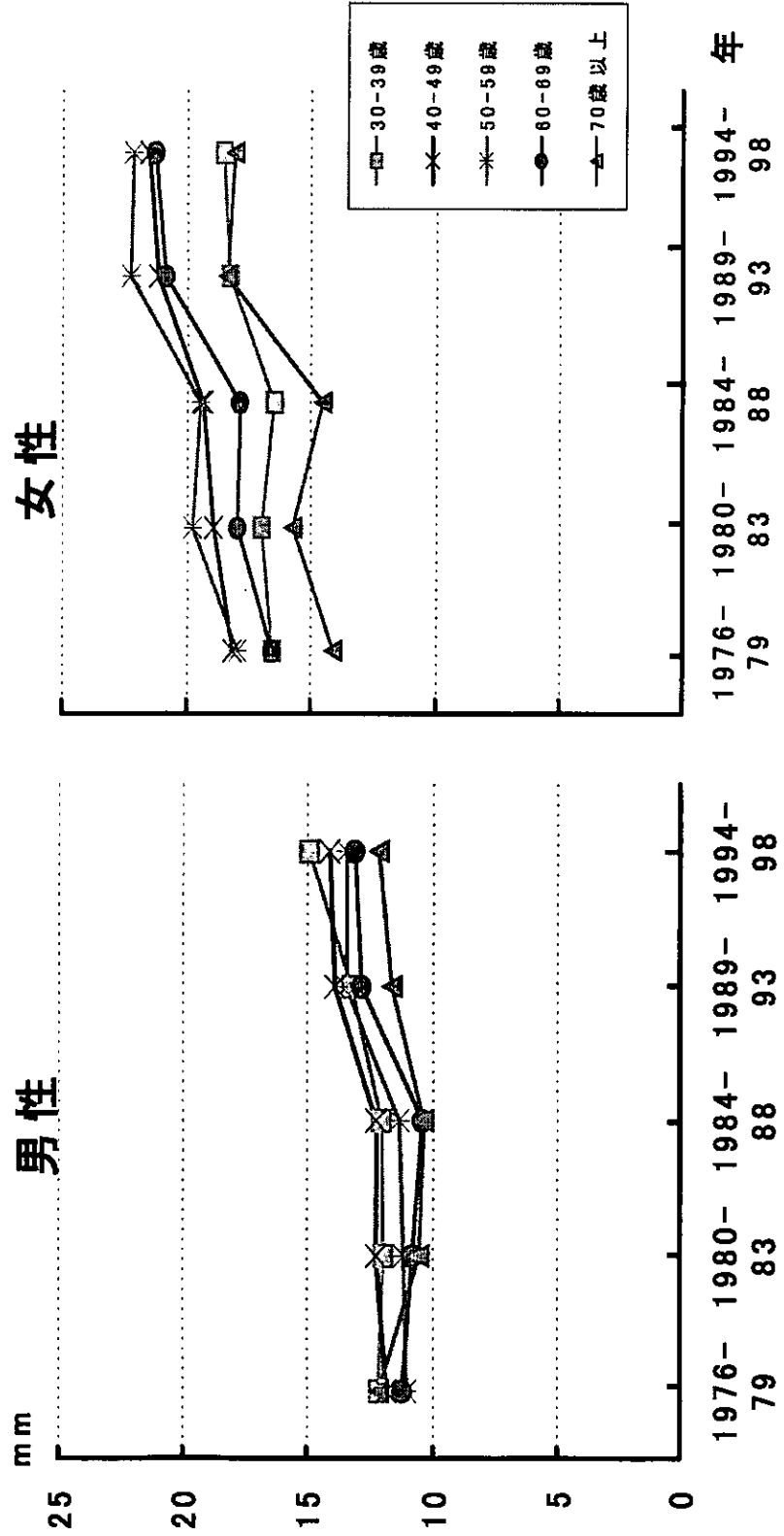


Figure 1. Age- and sex-adjusted incidence of ischemic stroke (per 1,000 person years) according to serum glucose category stratified by the combination of hypertension and BMI categories.

Figure 2 肩甲下皮脂厚の平均値の推移 秋田県I町



厚生労働省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
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、
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

分担研究者：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
研究協力者：大門 眞 同助教授、 大泉俊英 同第三内科助手

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、コホート研究により耐糖能障害が脳卒中や虚血性心疾患の危険因子となりうるか否かを検討した。対象および方法：山形県舟形町在住40才以上の全住民のうち、1990～1992年2535人、1995～1997年1960人、2000～2002年1730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。さらにこれら各コホート被検者全員を対象に、脳卒中および虚血性心疾患の発症についてアンケート調査を行った。結果：最新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%、糖尿病発症率は、9.1人/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、糖尿病検診時の耐糖能状態から区分した正常型(NGT)群、境界型(IGT)群、糖尿病型(DM)群三群の脳卒中、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IGT群に有意に脳梗塞発症が認められた。結論：糖尿病の有病率、境界型糖尿病の有病率および、糖尿病の発症率いずれについても明らかな増加傾向(特に男性)を認めた。また耐糖能障害は脳梗塞の危険因子としての可能性が示唆された。

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、検診で見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、発症率の動向について検討した。また、なかでも糖尿病はその患者数の急速な増加とともに、重要な危険因子として注目されている。そこで私たちが1990年から続けている舟形町での住民対象検診事業で得られたコホート(第1コホート(199～1992年受検者)、第2コホート(1995～1997年受検者)および第3コホート(2000～2002年受検者))を対象に脳卒中および虚血性心疾患と耐糖能との関係を検討する。死亡ではなく、発症をエンドポイントとしてとらえ、DMやIGTは動脈硬化性疾患発症の危険因子になっているか