

否かを答辞とした。

B. 研究方法

(糖尿病検診)

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毎に 3 年をかけて施行してきた。1990～1992 年は 2535 人(受診率 75%)、1995～1997 年は 1960 人(受診率 53%)が受診した。2000～2002 年に 1730 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 1999 年日本糖尿病協会の基準に従った。

(脳卒中・虚血性心疾患発症調査)

糖尿病検診受検者第 1 コホート、第 2 コホートおよび第 3 コホートを対象に脳卒中・虚血性心疾患に関連するイベントの有無について個別の聞き取り調査を行った。

得られた結果をもとに、古典的な生命保険数理法(actuarial method)を用い、NGT と IGT、DM 各群の発症をエンドポイントとして、最長 12 年の累積生存率を求めた。NGT と IGT、および NGT と DM の累積生存率の差の検定は Logrank test により行い、 p 値 <0.05 を有意とし、多群比較には Bonferroni の比較法を利用して有意差判定を行った。

(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。アンケート回答者についても、十分な説明のもと同意の得られた回答者についてのみ医療

機関への確認を行った。

C. 研究結果

(糖尿病検診)

1990～1992 年、1995～1997 年、2000～2002 年の検診の結果をもとに、5 年毎の 40 才以上の糖尿病の有病率および境界型糖尿病の有病率を図 1 に示す。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、全体では、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、男性 15.8%、女性 15.5%、合計 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。97 年 ADA 基準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(表 1-2)。

第 2 コホートと今回の第 3 コホートの両方で糖負荷試験を受けて、前回非糖尿病型であった 1119 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(表 2)で、5 年前の発症率⁷⁾(第 1→第 2 コホート) 6.2/1000 人年と比べ増加をみた。前回の 2 時間血糖値別の糖尿病発症率は図 2 に示すとおりで、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する。一方、5 年前の FPG 毎の糖尿病発症率(図 3)はむしろ FPG100mg/dl 以上から糖尿病発症は激増し、ADA 基準との差違を示した。

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。

(脳卒中・虚血性心疾患発症調査)

糖尿病検診を受検した3つのコホート対象者のうち2861名より回答があり(回答率97.0%)、うち有効回答率は97.3%であった。回答者のうち脳卒中の既往ありと答えた者は134名(うち脳梗塞92例)、虚血性心疾患は95名から回答があった。

アンケート結果から求められた脳梗塞と虚血性心疾患の生命表法の結果を示す(図4、図5)。NGTの約12年間の脳梗塞累積生存率は0.977に比しIGTは0.950と有意に低く($p=0.0058$)、DMは0.957であったが有意差は認めなかった($p=0.19$)。一方、虚血性心疾患の累積生存率はNGT、IGT、DMそれぞれ0.984、0.974、0.986であり、三群間に有意差は認められなかった。

そこでこれら発症に加えそれぞれの死亡イベントを加えて累積生存率を求めた(図6、図7)。脳梗塞発症についてIGTがNGTに対して有意に累積生存率が低かった($p=0.0001$)。しかしNGTとDM間の脳梗塞発症についても、および虚血性心疾患の三群の累積生存率においても有意差は見いだせなかった。

つづいて脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血などの脳血管疾患)および虚血性心疾患の発症死亡をエンドポイントとして累積生存率を求めた(図8)。NGT、IGT、DMそれぞれの累積生存率は0.941、0.894、0.907となりNGTに対してIGTは有意に生存率が低かった($p=0.0003$)、DMもNGTに対して有意差傾向を示した($p=0.079$)。しかしIGTとDMとの間に有意差は認められなかった($p=0.665$)。

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14年の糖尿病実態調査では、糖尿病患者は約740万人と推定され、予備軍と合わせると約1620万人と国民の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。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²³⁾。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。

(脳卒中・虚血性心疾患発症調査)

生命表分析ではIGTが脳梗塞、脳卒中においてNGT、DMに比して有意に発症率が高かった。予想されたDM群には有意差が認められなかったが、これは糖尿病検診対象者がすでに既知の糖尿病患者を除いており対象者、発病者ともに少なかったためとも思われる。またIGT群で累積生存率が低かったとしても、単に年齢だけの影響である可能性も否定できない。今後、年齢や性別などで補正の試み検討すべきと考える。

これまで私たちは死亡例について、IGTの段階から循環器疾患死亡が有意に多いことを示している³⁾。これに加えて脳卒中、なかでも脳梗塞においてIGTの段階から有意に多いことが示されたことは注目に値するものと思われる。

IGTの段階では著しい高血糖はないが、インスリン抵抗性を伴うことが多い。ReavenはIGTを含

む動脈硬化性疾患の危険因子（肥満、高血圧、高トリグリセライド血症、低 HDLc 血症）が同一の症例に存在することを X 症候群と呼ぶことを提唱し⁷⁾、その中心にインスリン抵抗性をおく考え方を示した。IGT と動脈硬化性疾患との関連を考える場合、このインスリン抵抗性にも配慮する必要があると思われる。日本では IGT は健康保険の病名としては認められていない。今回の検診で糖尿病に至らずとも IGT の段階で動脈硬化性疾患との関連が高かったということは IGT を疾病として取り扱うべきことを示唆している。

E. 結論

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、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kameda W. et al. Lateral and medial medullary infarction: a comparative analysis of 214 patients. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):694-9
- 2) Daimon M, Oizumi T, Kato T 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*. 2003 Aug;50(4):393-8.
- 3) Daimon M, Oizumi T, Kato T 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*. 2003 Jul;26(7):2015-20.

4) Daimon M et al. Large-scale search of SNPs for type 2 DM susceptibility genes in a Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Mar 21;302(4):751-8.

5) Daimon M et al. Calpain 10 gene polymorphisms are related, not to type 2 diabetes, but to increased serum cholesterol in Japanese. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002 May;56(2):147-52.

6) Tamotsu Saito, Takeo Kato, et al.: Diabetes mellitus is not a risk factor for asymptomatic brain lesions. *Internal Medicine* 41 : 2002.

7) Oizumi T, Daimon M, et al. Genotype Arg/Arg, but not Trp/Arg, of the Trp64Arg polymorphism of the beta(3)-adrenergic receptor is associated with type 2 diabetes and obesity in a large Japanese sample. *Diabetes Care*. 2001 Sep;24(9):1579-83.

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) 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.

2) 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.

3) 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.

4) 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

△糖尿病.

5) 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

G. 参考文献

1) Sekikawa A, Sugiyama K, et al. : Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Funagata area, Japan. *Diabetes Care* 16:570-574, 1993.

2) 富永真琴：糖尿病検診によって発見された糖尿病、IGTの糖尿病性慢性合併症に関する検討. 平成6年度糖尿病調査研究報告書：106-109, 1995.

3) Tominaga M, Eguchi H, et al. : Impaired Res Clin Pract 24(suppl) : 23-27, 1994

glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 22 : 920-924, 1999.

4) 齊藤保、加藤丈夫：無症候性脳梗塞と糖尿病に関する疫学研究. 平成12年度「脳卒中の危険因子としての糖尿病の疫学研究」分担研究報告書.

5) Welch GN, Loscalzo J : Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338 : 1042-1050, 1998.

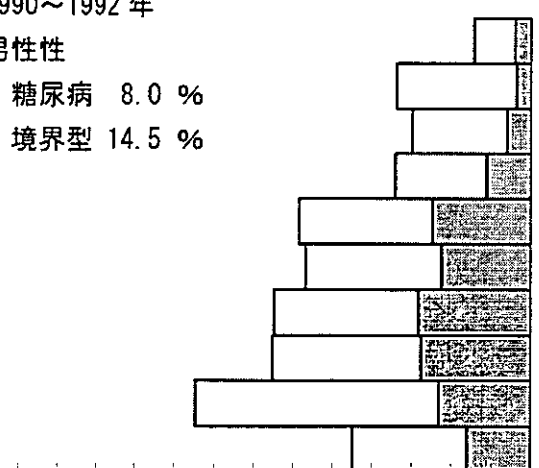
6) Akazawa Y : Prevalence and incidence of diabetes mellitus by WHO criteria. *Diabetes*

7) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607

1990~1992年

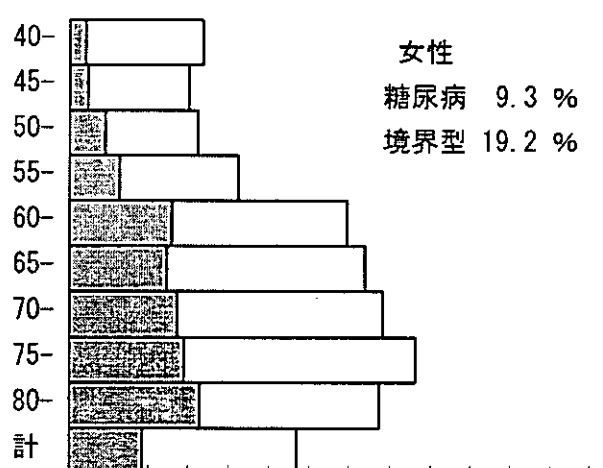
男性性

糖尿病 8.0 %
境界型 14.5 %



女性

糖尿病 9.3 %
境界型 19.2 %

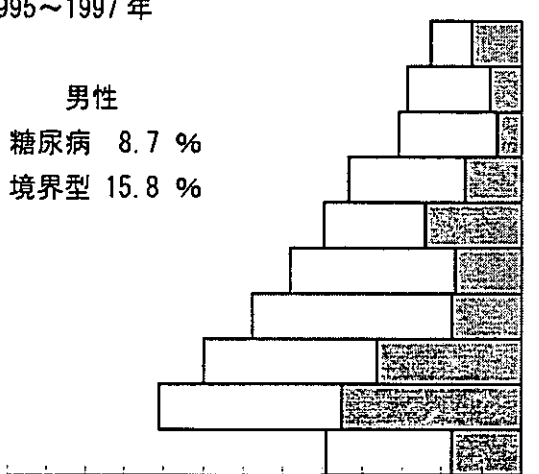


65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 0 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

1995~1997年

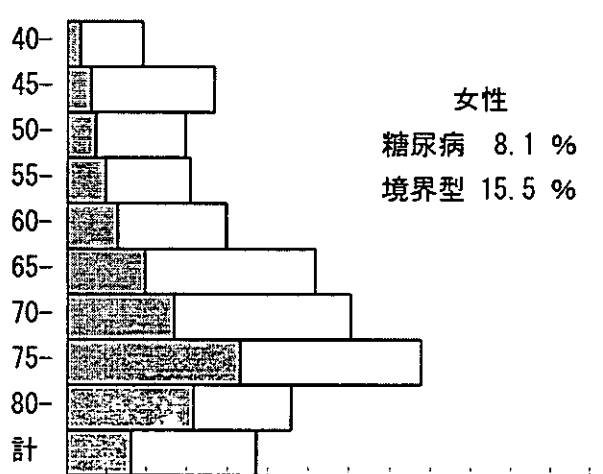
男性

糖尿病 8.7 %
境界型 15.8 %



女性

糖尿病 8.1 %
境界型 15.5 %

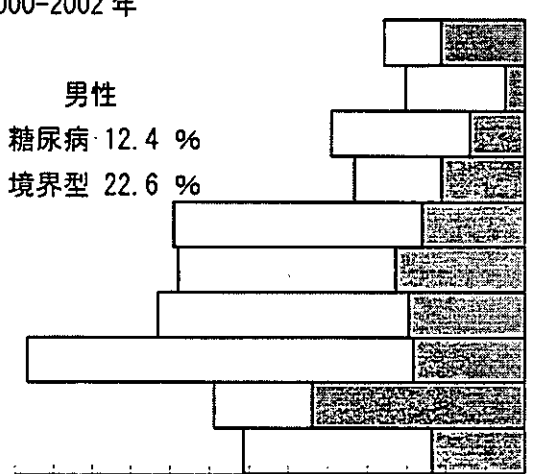


65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 0 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

2000~2002年

男性

糖尿病 12.4 %
境界型 22.6 %



女性

糖尿病 11.2 %
境界型 18.2 %



65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 0 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

図1 舟形町における40才以上の糖尿病有病率(塗り;%)、境界型糖尿病有病率(白抜き;%)の推移

表 1-1, 2 糖尿病有病率・境界型割合年次推移

	糖尿病有病率・受診者境界型割合				糖尿病有病率・受診者境界型割合 (90~92年人口構成で年齢補正後)			
	male		female		male		female	
	DM %	IGT %	DM %	IGT %	DM %	IGT %	DM %	IGT %
1990~92	8	14.5	9.3	19.2	8	14.5	9.3	19.2
1995~97	8.7	15.8	8.1	15.5	8.5	14.3	7.9	14.6
2000~02	12.4	22.6	11.2	18.2	11.8	19.4	10.4	17.2

表 2, 耐糖能評価別の糖尿病発症率

5年間の耐糖能の推移と糖尿病発症率

5年前の耐糖能	正常	境界型	糖尿病	糖尿病発症率 (対1000人年)	5年前 '00→'95
正常 (980)	822	142	16	3.9人	3.5人
境界型 (139)	40	64	35	50.4人	21.3人
合計 (1119人)	862	206	51	9.1人	6.2人

図 2 2 時間後血糖値別の糖尿病発症率

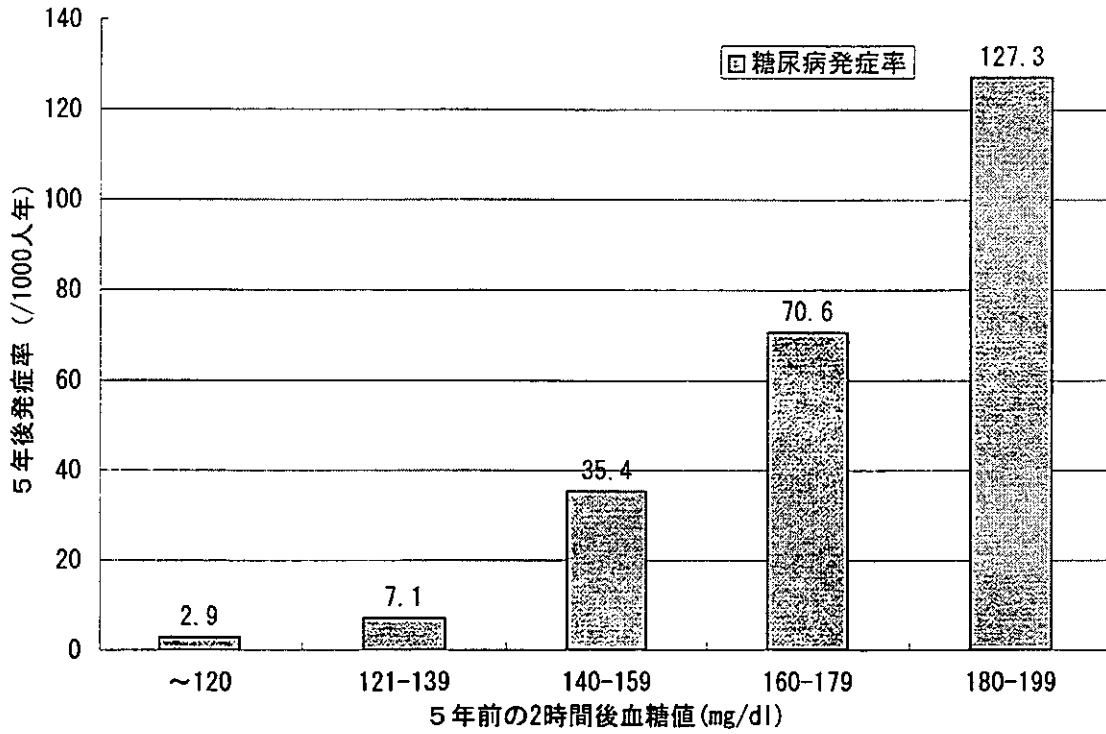


図 3、空腹時血糖別糖尿病発症率

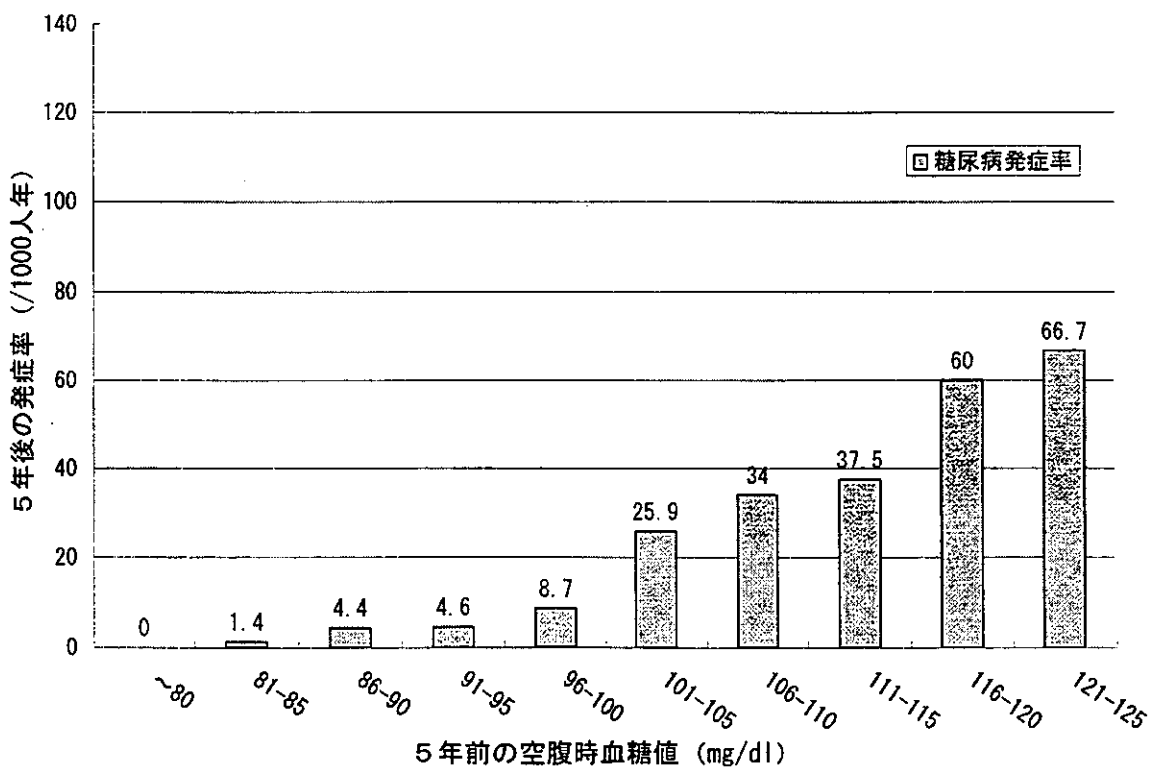


図4 脳梗塞発症に対する累積生存率

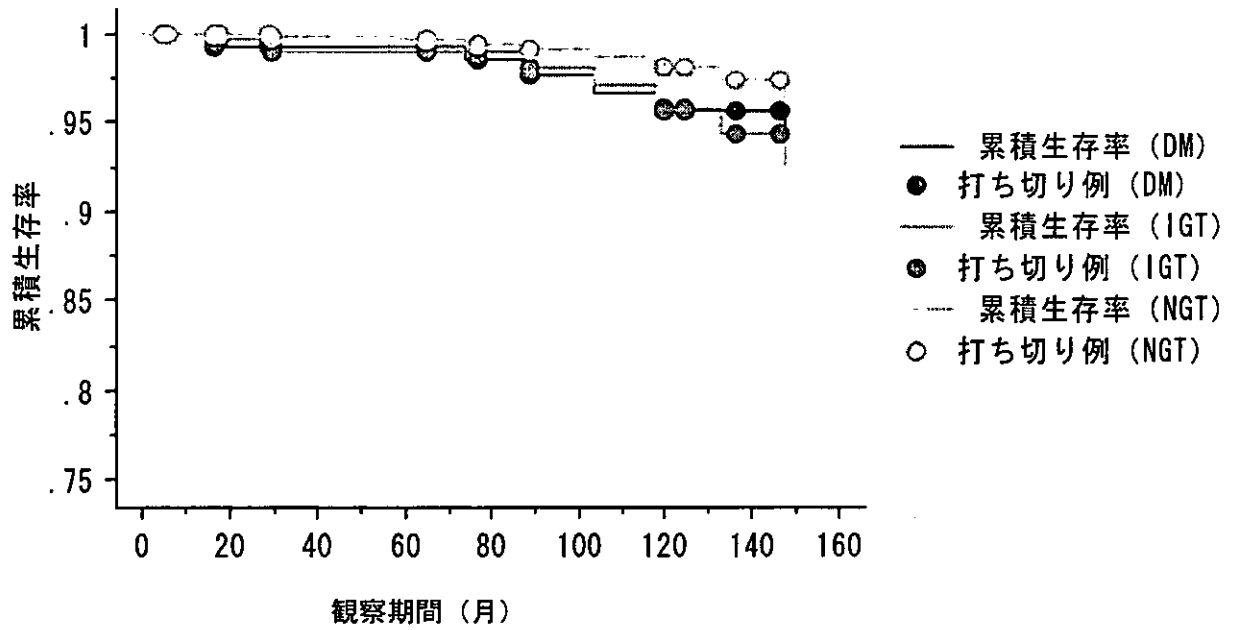


図5 虚血性心疾患発症に対する累積生存率

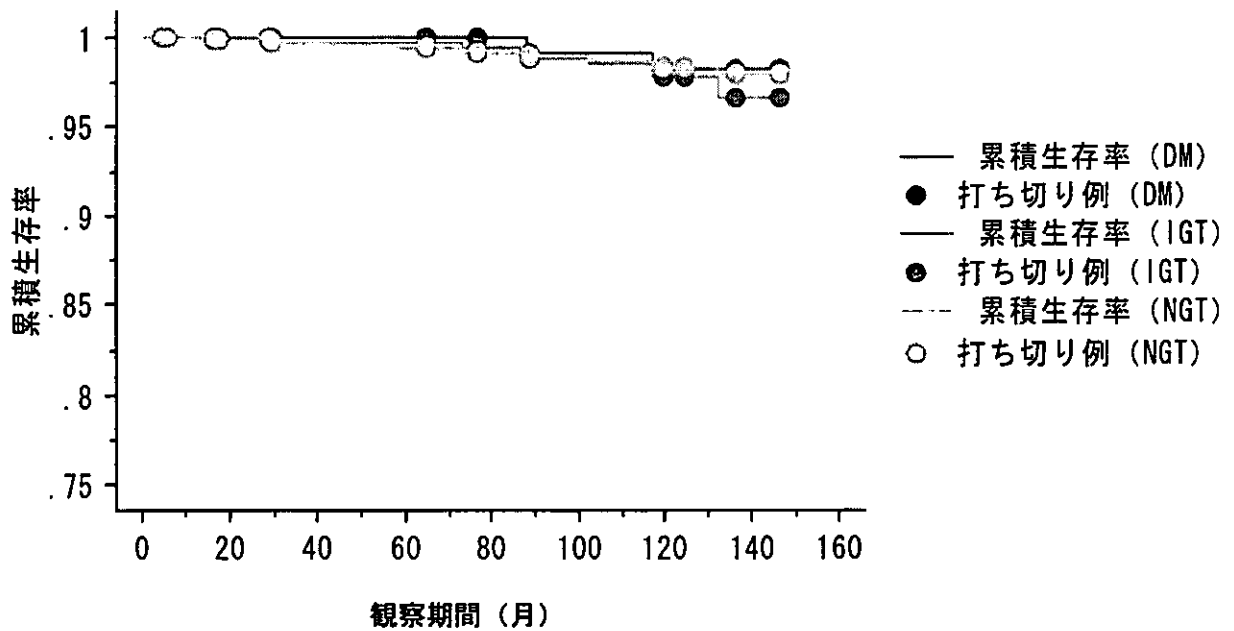


図6 脳梗塞発症（死亡例を含む）累積生存率

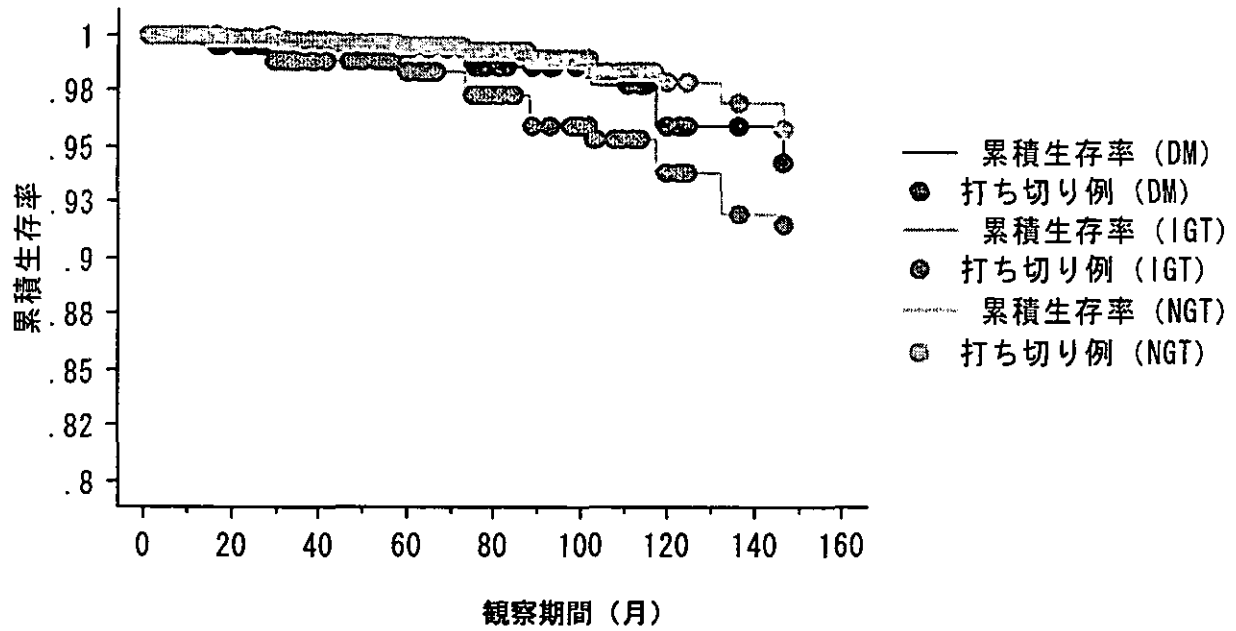


図7 虚血性心疾患（死亡例を含む）累積生存率

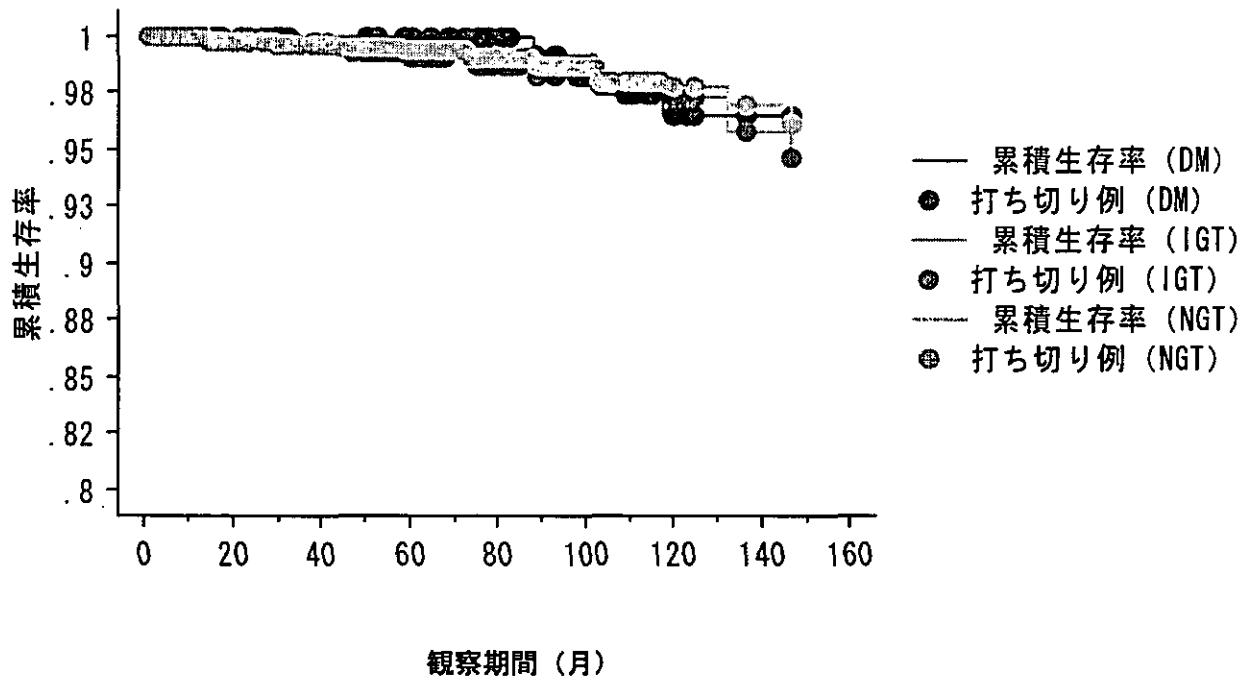
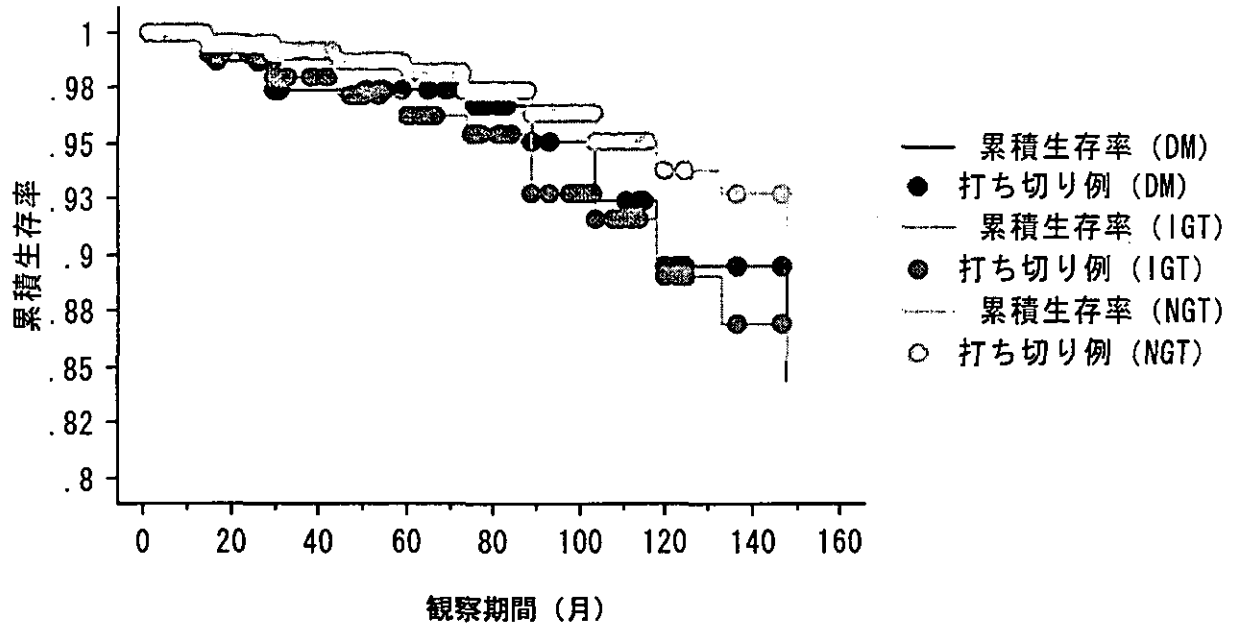


図8 脳卒中および虚血性心疾患（死亡を含む）の発症率



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（平成 15 年度）

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
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
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

検診受診者 4270 名を対象とし、問診により調査した脳梗塞およびラクナ梗塞(CVD)、心筋梗塞および狭心症(CHD)の有無と高感度 CRP (HS-CRP)の関連を検討した。HS-CRP と血圧、BMI 等の危険因子は有意な相関を認め、HS-CRP の上昇につれ段階的に CVD 頻度は高値となった。CHD 頻度は男性では有意に高値となったが、女性では差を認めなかった。CVD 罹患に対して、男女とも HS-CRP は独立した因子として認められた。CHD 罹患に対しては女性では関連を認めなかったが、男性では有意な因子であった。

A. 研究目的

近年、高感度 CRP (HS-CRP)が血管障害のマーカーとして注目されている。そこで、長期にわたり観察を行っている固定集団において脳血管障害 (CVD)および心血管障害 (CHD)と HS-CRP の関連を検討した。

B. 研究方法

2003 年 10 月から 2003 年 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検診を行った受診者 4270 名（男性 1783 名、女性 2487 名）を対象とした。対象の平均年齢は男性 70.3±7.4、女性 71.5±8.1 才である。尚、炎症性疾患による高値例を除外するため白血球数 10000 以上および血沈 1 時間値 30mm 以上の者、肝機能異常 (GOT 50 以上、GPT 50 以上) 者は予め除外した。問診により脳梗塞およびラクナ梗塞 (CVD)、心筋梗塞および狭心症 (CHD)の有無を調査した。また、本対象は個人の特定ができないよう ID 化されており、倫理面では特に問題はないと考えられる。

C. 研究結果

HS-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 群にわけ(男性; G1: <0.45mg/dl、G2: 0.45-0.74、G3: 0.75-1.41、G4: ≥1.42、女性; G1: < 0.39、G2: 0.39-0.63、G3: 0.64-1.14、G4: ≥1.15)検討を行った。HS-CRP と血圧、BMI 等の危険因子の相関を検討し、男女ともいずれも有意な相関を認めた。HS-CRP の上昇につれ段階的に CVD 頻度は高値となった ($p<0.001$)。CHD 頻度は男性では有意に高値 ($p<0.01$)となったが、女性では差を認めなかった。CVD 罹患に対する危険因子をロジスティック回帰分析を用いて解析すると、男女とも HS-CRP (log) は独立した因子として認められた。男性では HS-CRP は CHD 罹患の有意な因子であったが、女性では関連を認めなかった。

D. 考察

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 HS-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。そこで、健常者も含めた検診受診者を対象に HS-CRP の測定を行い、CVD、CHD と HS-CRP の関連を検討した。HS-CRP 値は男女差を認め、女性が若干低値であった。そこで、男女別に 4 分位法を用いて検討を行った。CVD、CHD の有無と HS-CRP は男性ではいずれも関連を認めたが、CVD との関連が CHD より強くみられた。女性では CVD のみに関連を認めた。今回は cross sectional な検討であり、今後 CVD や CHD の発症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が、HS-CRP の測定は比較的安価であり臨床応用の意義は大きいと考えられる。

E. 結論

HS-CRP は CVD や CHD の予知マーカーとなる可能性が示唆され、今後、prospective な検討や耐糖能別の検討等が必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

平成 15 年度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

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
「個別研究：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」

分担研究者 林邦彦（群馬大学医学部保健学科医療基礎学・教授）

共同研究者 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），清原裕（九州大学大学院病態機能内科学・講師）

研究要旨：全国女性看護職を対象とした大規模女性コホート研究の第一次ベースライン調査における、アスピリン常用者の割合を調べるとともに、常用者と非常用者の循環器疾患危険因子を比較した。血栓性疾患の既往例を除く 30 歳以上の看護職従事者において、週 2 回以上のアスピリン常用者の割合は 4.6%、また心筋梗塞、狭心症、または脳梗塞の既往例のみの場合 10.0%であった。循環器疾患危険因子とアスピリン常用との関連については、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して有意に常用者割合が大きく、アスピリン常用者では非常用者よりも有意にウェスト/ヒップ比が小さく、収縮期血圧が高く、また肥満、喫煙経験、高血圧、糖尿病、および高コレステロール血症の有無をカウントした循環器疾患危険因子重積数が多かった。これらの結果より、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心血管疾患などの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た。

A. 研究目的

アスピリンは、抗血小板作用により心筋梗塞を始めとした血管系疾患に一次予防効果を持つことが主に欧米の臨床比較試験の結果により知られている¹。したがって前向きコホート研究などの観察研究において生活習慣や生体指標と血管系疾患との関連を調べる場合、アスピリンの服用有無は交絡因子となりうる。特に女性では、月経痛や偏頭痛の軽減のためにアス

ピリンを服用する機会が多いと考えられ、その服用状況および服用者の特徴を把握することが不可欠である。しかし、老人保健法に基づく基本健康診査を用いた地域コホートなどで常用薬の服用を把握している例は少ない。そこで本研究では、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)²」（以下、JNHS）の第一次ベースラ

イン調査データを用いて、アスピリンの使用者割合を調べるとともに、アスピリン常用者と非常用者の循環器疾患の危険因子を断面的に比較した。

B. 研究方法

対象者：JNHS は、日本看護協会、全国 47 都道府県看護協会、全国保健師長会、および日本更年期医学会の協力の下、日本の 30 歳以上の女性看護職を対象として実施されている前向きコホート研究である。2001 年～2002 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。

調査方法：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などを調べた。

統計解析：本研究で使用した変数は、連続変数として Body Mass Index (BMI)、ウェスト/ヒップ比 (W/H 比)、収縮期および拡張期血圧 (過去 2 年以内)、血清総コレステロール値、HDL コレステロール値、および空腹時血糖値、カテゴリ変数として BMI3 分類 (18.5 未満、18.5 以上 25.0 未満、および 25.0 以上)、W/H 比 2 分類 (0.8 未満および 0.8 以上) 喫煙経験の有無、現在の飲酒習慣有無、高血圧有無 (収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上または高血圧治療中または降圧

剤服薬中)、糖尿病有無 (空腹時血糖 126mg/dl 以上または糖尿病治療中または糖尿病薬服薬中)、高コレステロール血症有無 (血清総コレステロール 240mg/dl 以上または高コレステロール血症治療中または高脂血症薬服薬中)、および週 2 回以上のアスピリンの服用有無である。アスピリンの服用有無は、現在の消炎鎮痛剤の週 2 回以上の使用に関する質問として、「服用していない」「アスピリン(パファリン、アスピリンなど)」「アセトアミノフェン」または「その他の消炎鎮痛剤」の 4 択から選ぶ形とし、処方薬と市販薬の区別はしなかった。さらに、循環器疾患の危険因子重複を表す指標として、肥満 (BMI25.0 以上)、喫煙経験、高血圧、糖尿病、および高コレステロール血症の有無 (いずれも有=1、無=0) を合計した数を算出した。アスピリン常用の有無別にこれらの変数を集計し、2 水準の変数については χ^2 検定、3 水準の変数については Cochran-Armitage trend test、連続変数については t 検定を行った ($P < 0.05$)。

C. 研究結果

表 1 に年齢層別アスピリン常用者割合を示す。30 歳以上全体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がある例のみの場合 10.0%であった。

表 2 にアスピリン常用者と非常用者の属性の比較を示す。アスピリン常用者割合に有意な相違が見られたカテゴリ変数は、喫煙経験 (なし:3.9%、あり:6.4%)、現在飲酒 (なし:4.2%、あり:4.8%)、高血圧 (なし:4.5%、あり:6.3%)、HDL コレステロール (40mg/dl 未満:4.3%、40mg/dl 以上:4.8%)、および循環器疾患危険

因子数 (0 個 : 3.8%、1 個 : 5.5%、2 個 : 5.9%、3~5 個 : 6.9%) であった。アスピリン常用者と非常用者との間に有意な差が見られた連続変数は W/H 比 (常用者 : 0.74、非常用者 : 0.75)、収縮期血圧 (常用者 : 113.5 mmHg、非常用者 : 112.5 mmHg)、および循環器疾患危険因子数 (常用者 : 0.71 個、非常用者 : 0.55 個) であった。

D. 考察

本研究の結果では、30 歳以上の女性看護職従事者におけるアスピリンの使用割合は、血栓性疾患の既往をのぞいた場合 4.6% であった。米国の Nurses' Health Study では、1980 年の調査で 30 歳~55 歳の女性看護職における週 2 錠以上の使用者割合が 43% と報告されている³。一方、同じ米国で 1997~2000 年に行われた症例対照研究の対照集団 (ボストン、15 歳~79 歳) においては、女性の週 2 錠以上の使用者割合は 14.5% だった⁴。両報告の違いの原因は明らかではないが、いずれと比較しても日本におけるアスピリンの使用は米国に比して少ないと言える。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からだと考えられる。

本研究で観察された喫煙経験とアスピリン常用との関連は、米国の先行研究と一致する⁴。また、本研究と同じ JNHS のデータを用いた先行研究では、栄養補助剤 (いわゆるサプリメント) の使用と喫煙経験の間にも関連が見られた⁵。喫煙行動と服薬行動あるいはサプリメント摂取行動との間に直接の因果関係があるとは考えにくい、サプリメントについては喫煙という不健康な行動の贖罪の意味で摂取している例があるかもしれない。また、月経痛や偏頭痛などの健康不安やストレスがこれらの行動の共通の契機となっている可能性も考えられる。

高血圧とアスピリン常用との関連については、アスピリンにより血管拡張性プロスタグランジンの合成が阻害された結果、血圧上昇が生じたとも考えうる。しかし、非ステロイド系消炎鎮痛剤の多くが血圧上昇効果を持つものに対してアスピリンはその効果が小さいことが報告されている⁶。したがって、高血圧者が何らかの原因でアスピリンの常用行動をとっているという可能性も視野に入れなければならない。

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たことが観察された。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。ただ、前述のように本研究でのアスピリン常用は偏頭痛や月経痛の鎮痛目的の使用が多いと考えられるので、むしろこれらの症状の有無と循環器疾患危険因子との間に何らかの関連があるのかもしれない。いずれにしても、循環器疾

患危険因子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。本研究では週2回以上の服用という常用者を把握しているためその割合は約5%と高くないが、特に閉経前の女性では月経痛の軽減のためなどで週2回未満の服用者が相当の割合でいると考えられる。また、その服用習慣には時期や年齢による個人内変動があることも予想される。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

30歳以上の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。循環器疾患危険因子である肥満、喫煙経験、高血圧、糖尿病、および高コレステロール血症の重積数が多いほど、アスピリン常用者の割合が大きかった。この結果により、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心血管疾患などの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た。

F. 研究発表

1)論文発表 (総説)

・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(7), 54-8, 2003.

2)学会発表

・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.

・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.

・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.

・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. 参考文献

1. Hebert, P.R. and C.H. Hennekens, An overview of the 4 randomized trials of aspirin therapy in the primary prevention of vascular disease. Arch Intern Med, 2000. 160(20): 3123-7.
2. 林邦彦ら. 女性の生活習慣と健康に関する疫学研究—全国ナースを対象にした大規模コホート研究—研究計画書. <http://www.niph.go.jp/wadai/libra/keikakusho/03007a.pdf>.
3. Schernhammer, E.S., et al., A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. J

- Natl Cancer Inst, 2004. **96**(1): 22-8.
4. Chang, E.T., et al., Aspirin and the risk of Hodgkin's lymphoma in a population-based case-control study. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(4): 305-15.
 5. 片野田耕太ら. 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. Supplement to Journal of Epidemiology, 2004. **14**, 1: 66.
 6. Johnson, A.G., T.V. Nguyen, and R.O. Day, Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann Intern Med, 1994. **121**(4): 289-300.

表1. 週2回以上アスピリンを使用する者の割合

(A) 30歳以上全例

	30歳代	40歳代	50歳以上	計
N	17,150	14,008	6,614	37,772
使用者割合	4.7%	5.0%	4.0%	4.7%

(B) 30歳以上で梗塞性疾患の既往がない例

	30歳代	40歳代	50歳以上	計
N	17,009	13,756	6,299	37,064
使用者割合	4.7%	4.9%	3.7%	4.6%

(C) 30歳以上で心筋梗塞、狭心症、または脳梗塞の既往がある

	30歳代	40歳代	50歳以上	計
N	65	112	200	377
使用者割合	9.7%	11.0%	9.5%	10.0%

(注1) 使用者割合はアスピリン使用に関する無回答を除いて算

(注2) 梗塞性疾患:心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、一過性虚血、
動脈/静脈血栓症、または肺塞栓

表2. 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¹⁾

カテゴリ変数	常用者割合	P*	連続変数	平均値(SD)		P
				常用者	非常用者	
BMI	やせ(18.5未満)	4.7%	BMI [N]	21.8 (3.1)	21.7 (3.0)	0.4255
	普通(18.5-24.9)	4.5%		[1563]	[32065]	
	肥満(25.0以上)	4.8%				
W/H比	0.8未満	4.5%	W/H比 [N]	0.74 (0.06)	0.75 (0.06)	0.0308
	0.8以上	4.6%		[1298]	[27169]	
喫煙経験	なし	3.9%				< 0.0001
	あり	6.4%				
現在飲酒	なし	4.2%				0.0146
	あり	4.8%				
血圧	高血圧なし	4.5%	収縮期(mmHg) [N]	113.5 (14.7)	112.5 (13.4)	0.0044
	高血圧 ²⁾	6.3%		[1588]	[32038]	
			拡張期(mmHg) [N]	67.8 (11.8)	67.5 (10.7)	0.3581
				[1585]	[31974]	
空腹時血糖値	正常(110mg/dl未満)	4.4%	空腹時血糖(mg/dl) [N]	89.5 (13.8)	89.3 (12.0)	0.6673
	IFG(110-125mg/dl)	3.7%		[1011]	[21274]	
	糖尿病(126mg/dl以上) ³⁾	6.4%				
血清総コレステロール	正常(240mg/dl未満)	4.3%	血清総コレステロール(mg/dl) [N]	190.6 (39.2)	190.7 (37.9)	0.9369
	高コレステロール血症 ³⁾ (240mg/dl以上)	4.3%		[899]	[19600]	
HDLコレステロール	40mg/dl未満	4.3%	血清HDLコレステロール(mg/dl) [N]	70.8 (24.2)	70.0 (21.4)	0.4159
	40mg/dl以上	4.8%		[643]	[14118]	
危険因子数(個) ⁴⁾	0	3.8%	危険因子数 [N]	0.71 (0.79)	0.55 (0.72)	< 0.0001
	1	5.5%		[1633]	[33100]	
	2	5.9%				
	3~5	6.9%				

1) いずれも有効回答のみを解析

2) 高血圧: 収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上(高血圧治療中または降圧剤服用中を含む)

3) いずれも当該疾患の治療中または治療薬服用を含む

4) 肥満、喫煙経験、高血圧、糖尿病、および高コレステロール血症の重積数

* 2水準の場合 χ^2 検定、3水準の場合Cochran-Armitage trend検定

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤千賀子	EBM に基づく日本人糖尿病の特性	日本糖尿病学会	糖尿病学の進歩 2003	診断と治療社	東京	2003	22-25

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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(5)	251-258	2003
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
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
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
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
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
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
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
Miyazaki M, et al	Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study.	Br J Ophthalmol	87(4)	469-472	2003
Tu F, et al	Analysis of hospital charges for ischemic stroke in Fukuoka, Japan.	Health Policy	66	239-246	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kameda W, et al	Lateral and medial medullary infarction: a comparative analysis of 214 patients.	Stroke	35	694-699	2004
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.	Endocrine Journal	50(4)	393-398	2003
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(7)	2015-2020	2003
Daimon M, et al	Large-scale search of SNPs for type 2 DM susceptibility genes in a Japanese population.	Biochem Biophys Res Commun	21	751-758	2003
伊藤千賀子	糖尿病診断の進め方 フドウ糖負荷試験と経過観察の方法	診断と治療	91(9)	1505-1511	2003
伊藤千賀子	糖尿病の一次予防は可能か	医学のあゆみ	207(9)	698-702	2003
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	54-58	2003