

表5-3. 年代別・肥満度別 栄養比率等・食品群摂取量 一女・80歳代-

	1回目調査(2001)		2回目調査(2004)		(%) 比率 (2回目/回目)	基準量	(%) 対基準量
	合計	n=48 ±標準偏差	合計	n=51 ±標準偏差			
BMI(kg/m ²)	22.6	±3.7	23.6	±4.2	105		
P比(%)	15.1	±1.7	15.0	±2.3	99	10~15%	
F比(%)	24.2	±3.6	24.1	±4.8	100	20~25%	
C比(%)	60.6	±4.4	60.9	±6.2	100	55~65%	
穀類エネルギー比(%)	43.5	±7.1	43.4	±9.7	100	50~60%	
動物性食品比(%)	26.7	±7.8	24.4	±7.4	91	20~25%	
でんぷん性食品比(%)	23.3	±5.5	23.8	±7.8	102	30~35%	
穀類(g)	199.6	±32.9	204.2	±41.1	102	220	93
いも類(g)	43.2	±26.2	44.1	±35.9	102	50	88
砂糖類(g)	8.9	±5.2	9.1	±5.0	102	5	181
菓子類(g)	40.6	±31.1	47.9	±37.3	118	10	479
油脂類マヨ・ドレ含(g)	8.2	±4.5	7.8	±4.9	95	5	156
豆・豆製品類(g)	73.6	±48.0	75.0	±48.3	102	50	150
果実類(g)	132.8	±83.0	143.3	±111.3	108	150	96
緑黄色野菜(g)	93.5	±57.2	98.4	±46.8	105	120	82
その他野菜きのこ(g)	152.8	±73.3	164.1	±78.1	107	240	68
海草類(g)	2.3	±1.4	2.8	±1.7	124	10	28
魚介類(g)	79.1	±40.5	84.0	±52.2	106	50	168
肉類(g)	29.2	±26.3	38.0	±31.3	130	50	76
卵類(g)	25.7	±14.9	27.3	±13.7	106	40	68
乳類(g)	151.6	±74.7	125.9	±79.3	83	200	63
アルコール類(g)	3.6	±12.8	7.2	±41.9	203		
調味料類・嗜好飲料計(g)	38.1	±36.5	42.9	±82.6	113	55	78

厚生労働省長寿科学総合研究事業

分担研究報告書

脈圧・収縮期血圧・拡張期血圧による脳卒中ハイリスク集団の探索

分担研究者 大橋靖雄（東京大学医学系研究科教授）

研究要旨：脳卒中は、現在わが国の死因の3割を占めている。その発症予防には糖尿病患者においても高血圧のコントロールが重要である。本研究では、進行中である臨床試験のデータ解析方法論検討のために、高齢者において重要と示唆されている脈圧の脳卒中に対するリスク解析を行った。現在高血圧の診断に用いられている収縮期血圧と拡張期血圧の測定値に加えて、脈圧の値を用いることによって、現在の診断基準では高血圧と診断されない脳卒中発生のハイリスク集団を探索することを目的として、スプライン回帰モデルや血圧指標と年齢の交互作用を考慮したモデルを用いてデータ解析を行った。

A. 研究目的

脳卒中は、1960年代までのわが国の死因の第1位を占めていたが、高血圧の治療とたんぱく質摂取量の増加などにより1965～1970年から減少し始め、1980年代以降は癌、心疾患について第3位に後退した。しかし、脳卒中による人口10万人あたりの死亡率は1987年の101.7に対して2002年は103.4と横ばいとなっている。また脳卒中は、死亡をまぬがれても後遺症として障害が生じる可能性があることや、療養時に長期の臥床が必要となることなどがきっかけとなり、介護が必要となる原因の約3割を占め、最大の原因となっている。したがって、健康寿命の延長と医療教育の観点からも、1次および2次予防対策の強化により、その発生の減少を目指すことが求められている。

生活習慣の変化もあり、脳卒中の危険因子としては糖尿病、高脂血症、喫煙、アルコールの多飲など様々なものがあげられているが、最大の危険因子は高血圧であり、1

次予防でも2次予防でも高血圧のコントロールが重要であることが大規模臨床試験で確認されている。現在、高血圧の診断には収縮期血圧と拡張期血圧の測定値が用いられている。収縮期血圧・拡張期血圧はともに、加齢に伴って上昇する。しかし収縮期血圧が上昇を続ける一方で、拡張期血圧は50～60歳代以降低下する傾向がある。この現象の説明としては、年齢により動脈硬化の進行する部位が変化してくることがあげられる。まず、30代から50代までの血圧上昇は主に末梢血管抵抗の増大に由来する。末梢血管抵抗は、末梢血管の硬化や血管収縮により増大する。これに対し、60代以降での収縮期血圧の上昇および拡張期血圧の下降は、主に大動脈の硬化が進むことによる。この大動脈の硬化によって上昇をする血圧指標が、収縮期血圧と拡張期血圧の差で定義される脈圧である。脈圧に関する研究は欧米では多く行われており、中年以上では収縮期血圧や拡張期血圧そのものよりも重要なリスク指標であるというフラミン

ガム研究グループからの報告によって、脈圧は注目されるようになった。その前後にも、脈圧が循環器疾患を予測する指標として重要であるという多くの報告がなされている。しかし、日本高血圧学会ガイドライン委員会では「収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上」を、また、米国の JNC-VII の勧告でも「140/90mmHg 以上」を高血圧の分類としており、拡張期血圧の低下によるリスク増加に関する診断基準は定められていない。

一方、各血圧指標の 1 標準偏差増加あたりの長期循環器疾患発症のハザード比は、収縮期血圧で最も大きく、脈圧の重要性は低いという大規模コホート研究の結果が欧米を中心に近年発表されており、脈圧の有用性には未だ議論の余地がある。しかし、もし実際に拡張期血圧の低下が脳卒中のリスクを増大させているならば、当然診断にもこの情報は使われるべきである。診断基準に用いる血圧指標の条件として、①診断のカットオフ値付近においてハザードが直線的に、または大きく増加していて、カットオフ値未満の任意の値でのハザードはカットオフ値でのハザードよりも明らかに低いこと②診断基準に複数の血圧指標を用いる場合、異なる血圧指標により異なるリスク集団を捕らえることができることが考えられる。特に②の観点から、脈圧を診断基準に加える検討を行うことには意義がある。

また、診断基準決定の際に参照された研究も含め、先行研究の多くは血圧指標の単位あたりの増加に対して対数ハザード比が線形的に増加することを仮定した Cox 回帰モデルを用いて解析が行われている。しかし、Pastor-Barriuso らの一般化加法モデルを

用いた研究では、拡張期血圧や脈圧に関して、65 歳以上では拡張期血圧がある値までは血圧の上昇とともに死亡率が低下し、その値を超えると死亡率が上昇していく「J 字型」になっていることを指摘している。また Port らの研究や Domanski らの研究も、血圧指標の増加に対するハザードの非線形的な上昇について言及している。そのため、脈圧だけでなく収縮期血圧や拡張期血圧においても、その量・反応関係に関してより仮定の少ない柔軟な方法を用いてハイリスク集団を探索し、診断基準の再検討を行う必要があると考えられる。

なお、日本人を対象とした脈圧に関する大規模な疫学研究は、これまで小矢部市における三浦らの研究があるのみである。日本人は欧米人と比べて高血圧の原因となる食塩摂取量が多い。また遺伝子の面では、体内に食塩を貯留しやすいアンジオテンシノーゲン遺伝子 T235 多型の頻度が約 70% と、約 40% である白人に比べて高い。そのため、循環器疾患のなかで虚血性心疾患の多い欧米人とは対照的に、日本人には脳卒中が多く、欧米人と日本人とでは脳卒中に対する血圧指標の有用性にも違いがある可能性がある。

そこで本研究では、日本人に対する大規模疫学データを解析し、血圧指標として収縮期血圧・拡張期血圧以外に脈圧を用いることによって、脳卒中のハイリスク集団を探索し、現在の診断基準では高血圧と診断されない潜在的なリスク集団を見つけることを目的とする。その際の適切な解析方法として、説明変数と結果変数の関係に線形関係を仮定する必要がなく、かつカテゴリー内の情報を捨てることなく量・反応関係

を記述できるスプライン回帰モデルを用いる。また、血圧指標と年齢との交互作用を考慮したモデルの当てはめも行う。

B. 研究方法

1. 対象

本研究では日本動脈硬化縦断研究(Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study ; JALS)の「0次研究」のデータを用いて解析を行う。JALSは、10万人以上の地域住民を対象として、心筋梗塞や脳卒中などの動脈硬化性疾患の発症・死亡と日本人固有の諸危険因子との関係を明らかにすることを主な目的とした、大規模な長期観察研究である。対象は40~89歳の地域住民、職域勤労者で、精神的身体的社会的に自立して地域で生活し、ADL、認知機能に問題のない者として。また登録期間は2002年1月1日から2003年12月31日で、登録後5年以上を目処として追跡を行っている。このJALS統合研究実施に先立ち、JALS参加研究者が実施してきた既存のコホート研究を中心に、既に観察されたイベントを個票ベースで統合するメタアナリシスを実施している。このメタアナリシスのことをJALSでは「0次研究」と呼んでいる。

本研究では、JALS「0次研究」のデータのうち、13の地域コホートを1組のデータセットにまとめたものを対象とする。対象者は男性14091名(83843人年)、女性23842名(146748人年)の合計37933名(230591人年)である。ベースラインデータの概要を表1に、脳卒中の発症数と発症率を表2に示す。また、40代、50代、60代、70代、80代の各年代ごとの収縮期血圧の平均値を男

女別に表したグラフを図1に、拡張期血圧に関する同様なグラフを図2に示す。収縮期血圧は男女とも年齢とともに増加し、拡張期血圧は50代までは増加するが60代以降は減少する傾向がある。図1、図2から本データでもこのことが確認された。本解析で用いる変数は、収縮期血圧、拡張期血圧、性、年齢、身長、体重、血清総コレステロール、喫煙歴のベースラインデータと脳卒中発生または追跡終了までの時間である。なお、データは一年ごとに脳卒中発生もしくは非発生のデータのみがフォローアップされている。

表1 ベースラインデータの概要

項目	総対象者		男性		女性	
	平均±SD	欠損	平均±SD	欠損	平均±SD	欠損
人数	37933		14091		23842	
年齢(歳)	58.6±12.2	0	59.2±12.0	0	58.2±12.3	0
収縮期血圧(mmHg)	131.9±19.8	24	134.2±19.5	9	130.6±19.9	15
拡張期血圧(mmHg)	77.9±11.4	48	80.1±11.6	21	76.6±11.2	27
脈圧(mmHg)	54.0±14.7	48	54.1±14.8	21	54.0±14.7	27
総コレステロール(mg/dL)	199.1±36.5	522	189.5±34.2	224	204.8±6.7	298
BMI(kg/m ²)	23.2±3.2	283	23.0±2.9	61	23.3±3.3	282
喫煙歴ありの人数(%)	13854(21.7)	523	7116(50.5)	237	1144(4.8)	226

表2 脳卒中の発症数と発症率

年齢	男性		女性	
	発症数(追跡人年数)	発症率	発症数(追跡人年数)	発症率
65歳未満	127(48569)	2.61	92(90575)	1.02
65歳以上	393(35274)	11.14	405(56173)	7.21
全体	520(83843)	6.20	497(146748)	3.39

※発症率は、10000人年あたり

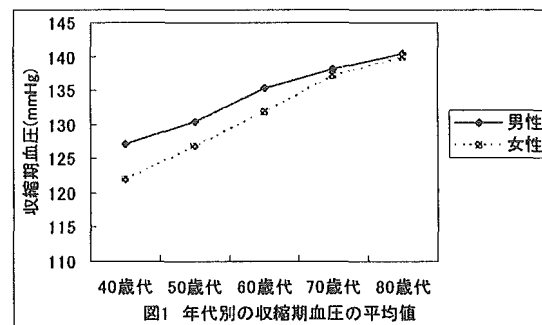


図1 年代別の収縮期血圧の平均値

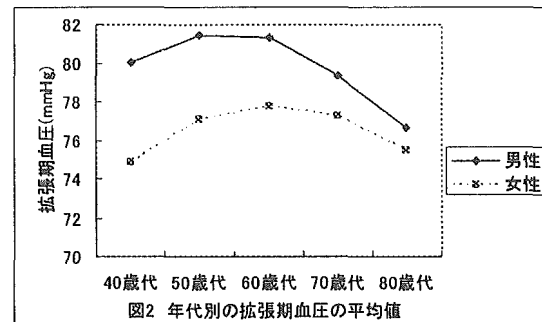


図2 年代別の拡張期血圧の平均値

2.解析方法

脳卒中の発生は稀な事象であるため、本研究では脳卒中の発生がポアソン分布に従うと仮定しモデル化する。またこの場合の標準的な回帰モデルは、リンク関数に対数関数を用いた対数線形モデルであり、これを解析に使用する。実際の計算は SAS/STAT ver9.1 の GENMOD プロシジャを用い、1人年を1オブザベーション(1解析単位)とした。

1)全対象者に対するスプライン回帰モデルによる解析

脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧の3つの血圧指標のそれぞれと脳卒中発生のハザードとの関連を検討することを目的として、脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧の各血圧指標のそれぞれを説明変数とするスプライン回帰モデルによる解析を行った。本解析に用いる2次のスプライン回帰では、各血圧指標を4つの区間に分け、それぞれの区間の中では脳卒中の対数発生率が血圧指標の2次式で表されると仮定してモデルの当てはめを行った。なお、両端のカテゴリーでは対象者数が少ないため、2次式を仮定するとモデルの当てはめが不安定になることが予想される。そのため今回は、両端のカテゴリーで線形性を仮定した、2次の制限付きスプライン回帰モデルを解析に用いる。またスプライン関数のつなぎ目である節点は全対象者の四分位点の値とした。脈圧の四分位点の値は40、54、68mmHgである。また、収縮期血圧の四分位点の値は113、132、151mmHgであり、拡張期血圧の四分位点の値は67、78、89mmHgである。

パラメータの推定の際には性と年齢(65歳未満、65歳以上)による4つのサブグルー

プのそれぞれで独立に行った。また全ての解析において血清総コレステロール(計量値)、BMI(計量値)、喫煙歴(あり、なし)で調整を行った。

2次の制限付きスプライン回帰モデルの例として、脈圧の値による発生率の変化を予測するための回帰式を以下に示す。

$$\log E(y) = \beta_0 + \sum_{i=1}^3 \beta_i X_i + \gamma_1 Z_1 + \gamma_2 Z_2 + \gamma_3 Z_3$$

ここで、 $\gamma_1 Z_1 + \gamma_2 Z_2 + \gamma_3 Z_3$ は脈圧に対応する項であり、

S_1 = 脈圧の値

$S_1 > 40$ ならば $S_2 = S_1 - 40$ 、 $S_1 \leq 40$ ならば $S_2 = 0$

$S_1 > 54$ ならば $S_3 = S_1 - 54$ 、 $S_1 \leq 54$ ならば $S_3 = 0$

$S_1 > 68$ ならば $S_4 = S_1 - 68$ 、 $S_1 \leq 68$ ならば $S_4 = 0$

とおくと、

$Z_1 = S_1$

$Z_2 = S_2^2 - S_4^2$

$Z_3 = S_3^2 - S_4^2$

である。

また、その他の変数は以下の通りである。

y : 脳卒中発生

[脳卒中発生なら1、非発生なら0]

X_1 : 血清総コレステロールの値を表す説明変数

X_2 : BMIの値を表す説明変数

X_3 : 喫煙歴の有無に対応するダミー変数
[喫煙歴なしのとき0、喫煙歴ありのとき1]

β_0 : 回帰式における切片

$\beta_1 \sim \beta_3$: 各説明変数に対応するパラメータ

$\gamma_1 \sim \gamma_3$: 脈圧に対応するパラメータ

対象者数は男性14091名、女性23842名の合計37933名で、脳卒中追跡人年数は男性83843人年、女性146748人年の合計230591人年、脳卒中発生数は男性520、女性497で合計1017である。

2) 高血圧でない対象者に対するスプライン回帰モデルによる解析

脈圧および収縮期血圧、拡張期血圧の値を用いて、現在の診断基準では高血圧と診断されないハイリスク集団を特定することを目的として、前節と同様なスプライン回帰モデルによる解析を行った。本解析での対象は現在の基準でベースライン時において高血圧と診断されない者(収縮期血圧140mmHg未満、拡張期血圧90mmHg未満)に限定したサブグループである。解析に用いたモデルは前節と同様である。なお、節点は本解析の対象者における四分位点の値とした。脈圧の四分位点の値は40、48、54mmHg、収縮期血圧の四分位点の値は112、122、130mmHg、拡張期血圧の四分位点の値は68、74、80mmHgである。対象者数は男性8528名、女性16244名の合計24772名である。脳卒中追跡人年数は男性51938人年、女性101964人年の合計153902人年で、脳卒中発生数は男性211、女性221で合計432である。

3) 収縮期血圧と脈圧の組み合わせによる診断と現在の診断の比較

収縮期血圧と脈圧の組み合わせによる診断と収縮期血圧と拡張期血圧の組み合わせによる現在の診断を比較することを目的として、65歳以上の年配層も考慮した3次交互作用項を含むポアソン回帰モデルによる解析を行った。

説明変数を年齢(65歳以上と65歳未満の2カテゴリー)、脈圧(50以上と50未満の2カテゴリー)、収縮期血圧(140以上と140未満の2カテゴリー)、年齢・脈圧・収縮期

血圧の全ての組み合わせの2因子交互作用、および年齢・脈圧・収縮期血圧3因子の交互作用を含むモデルを考えた。なお、解析には全対象者を用いて男女別に行い、血清総コレステロール、BMI、喫煙歴で調整を行ってパラメータの推定を行った。

モデルは以下の式のように表せる。

$$\log E(y) = \beta_0 + \sum_{i=1}^6 \beta_i X_i + \beta_7 X_1 X_2 + \beta_8 X_1 X_3 + \beta_9 X_2 X_3 + \beta_{10} X_1 X_2 X_3$$

モデルに用いた変数は以下の通りである。

y : 脳卒中発生

[脳卒中発生なら1、非発生なら0]

X_1 : 年齢カテゴリーに対応するダミー変数
[65歳未満のとき0、65歳以上のとき1]

X_2 : 収縮期血圧のカテゴリーに対応するダミー変数

[収縮期血圧140未満のとき0、収縮期血圧140以上のとき1]

X_3 : 脈圧のカテゴリーに対応するダミー変数

[脈圧50未満のとき0、脈圧50以上のとき1]

X_4 : 血清総コレステロールの値を表す説明変数

X_5 : BMIの値を表す説明変数

X_6 : 喫煙歴の有無に対応するダミー変数
[喫煙歴なしのとき0、喫煙歴ありのとき1]

$X_1 X_2$: 年齢と脈圧の交互作用項

$X_1 X_3$: 年齢と収縮期血圧の交互作用項

$X_2 X_3$: 脈圧と収縮期血圧の交互作用項

$X_1 X_2 X_3$: 年齢と脈圧と収縮期血圧の交互作用項

β_0 : 回帰式における切片

$\beta_1 \sim \beta_{10}$: 各説明変数に対応するパラメータ

また、上記と同様なモデルにおいて、説明変数として脈圧のかわりに拡張期血圧(90以上と90未満の2カテゴリー)を含んだモデルについても、同様に解析を行った。

C. 研究結果

1. 全対象者に対するスプライン回帰モデルによる解析結果

横軸を脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧の各血圧指標、縦軸を1000人年あたりの脳卒中発生数としたスプライン回帰の結果を性・年齢グループ別に図にまとめたところ、全体的な傾向として血圧指標の増加に対してハザードが単調増加傾向にあったが、65歳未満の男性の収縮期血圧、65歳以上女性の拡張期血圧では「J字型」の傾向がみられた。

2. 高血圧でない対象者に対するスプライン回帰モデルによる解析結果

横軸を脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧の各血圧指標、縦軸を1000人年あたりの脳卒中発生数としたスプライン回帰の結果を性・年齢グループ別に図にした。ここでは65歳以上の男性における脈圧、拡張期血圧のグラフのみを示す(図3、図4)。予測曲線には95%信頼区間をつけた。ただし、図1～図2はBMIが $23(\text{kg}/\text{m}^2)$ 、血清総コレステロールが $199(\text{mg}/\text{dL})$ 、喫煙歴なしの対象者に対する予測曲線である。

本解析において対象とした収縮期血圧 140mmHg 未満、かつ拡張期血圧 90mmHg 未満の対象者に関して、65歳以上の男性においてのみ脈圧の増加に対するハザードの単調かつ大きな増加がみられた(図3)。また、65歳以上の女性においては拡張期血圧の増加に対するハザード増加の傾向がみられたが、65歳以上の男性においては拡張期血圧の上昇によるハザードの大きな増加はみられず、逆に拡張期血圧が 70mmHg 付近より

減少すると、ハザードの上昇がみられた(図4)。

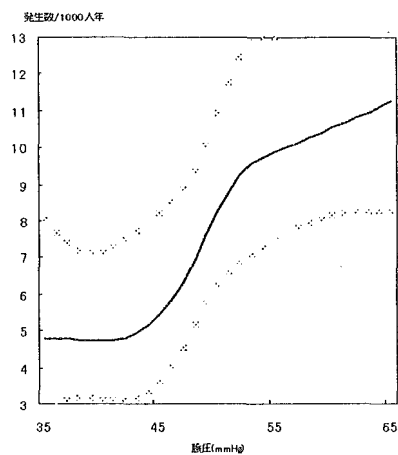


図3 脈圧と脳卒中発生率(高血圧でない対象者・65歳以上男性)

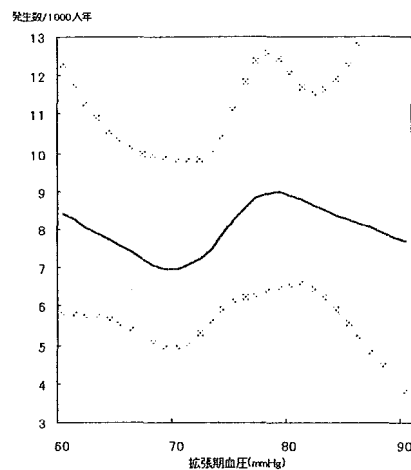


図4 拡張期血圧と脳卒中発生率(高血圧でない対象者・65歳以上男性)

3. 収縮期血圧と脈圧の組み合わせによる診断と現在の診断の比較の結果

年齢カテゴリー・脈圧カテゴリー・収縮期血圧カテゴリーの組み合わせごとに、65歳未満・脈圧 50 未満・収縮期血圧 140 未満を基準カテゴリーとしたハザード比の点推定値と95%信頼区間を男女別に表3、表4に示す。95%信頼下限が1より大きい場合に、基準カテゴリーと比較してそのカテゴリーのハザードが有意に高いと解釈できる。

同様に、年齢カテゴリー・拡張期血圧カテゴリー・収縮期血圧カテゴリーの組み合わせごとに、65歳未満・拡張期血圧90未満・収縮期血圧140未満のカテゴリーを基準としたハザード比の点推定値と95%信頼区間を、男女別に表5、表6に示す。

表3 年齢・脈圧・収縮期血圧別のハザード比 (男性)

	ハザード比	95%信頼区間	
		下限	上限
65歳以上			
脈圧90以上×収縮期血圧140以上	☆	12.92	8.22 19.46
脈圧90未満×収縮期血圧140以上	☆	12.36	4.75 32.12
脈圧90以上×収縮期血圧140未満		9.89	6.45 15.16
脈圧90未満×収縮期血圧140未満		5.63	3.63 9.35
65歳未満			
脈圧90以上×収縮期血圧140以上	☆	5.01	3.18 7.91
脈圧90未満×収縮期血圧140以上	☆	6.87	3.59 13.13
脈圧90以上×収縮期血圧140未満		1.54	0.87 2.72
脈圧90未満×収縮期血圧140未満(基準カテゴリー)		1	

※☆は、現在の診断基準において高血圧と診断される対象者

表4 年齢・脈圧・収縮期血圧別のハザード比 (女性)

	ハザード比	95%信頼区間	
		下限	上限
65歳以上			
脈圧90以上×収縮期血圧140以上	☆	15.09	10.39 21.92
脈圧90未満×収縮期血圧140以上	☆	9.31	3.24 21.31
脈圧90以上×収縮期血圧140未満		7.09	4.56 11.04
脈圧90未満×収縮期血圧140未満		7.54	4.94 11.51
65歳未満			
脈圧90以上×収縮期血圧140以上	☆	3.52	2.14 5.79
脈圧90未満×収縮期血圧140以上	☆	4.20	1.86 9.52
脈圧90以上×収縮期血圧140未満		1.75	0.97 3.17
脈圧90未満×収縮期血圧140未満(基準カテゴリー)		1	

※☆は、現在の診断基準において高血圧と診断される対象者

表5 年齢・拡張期・収縮期血圧別のハザード比 (男性)

	ハザード比	95%信頼区間	
		下限	上限
65歳以上			
拡張期血圧90以上×収縮期血圧140以上	☆	11.16	7.65 16.29
拡張期血圧90未満×収縮期血圧140以上	☆	10.15	7.19 14.33
拡張期血圧90以上×収縮期血圧140未満	☆	6.33	2.51 15.98
拡張期血圧90未満×収縮期血圧140未満		6.88	4.89 9.67
65歳未満			
拡張期血圧90以上×収縮期血圧140以上	☆	4.91	3.28 7.35
拡張期血圧90未満×収縮期血圧140以上	☆	3.73	2.22 6.27
拡張期血圧90以上×収縮期血圧140未満	☆	1.07	0.38 2.97
拡張期血圧90未満×収縮期血圧140未満(基準カテゴリー)		1	

※☆は、現在の診断基準において高血圧と診断される対象者

表6 年齢・拡張期・収縮期血圧別のハザード比 (女性)

	ハザード比	95%信頼区間	
		下限	上限
65歳以上			
拡張期血圧90以上×収縮期血圧140以上	☆	15.13	10.44 21.94
拡張期血圧90未満×収縮期血圧140以上	☆	11.22	8.10 15.53
拡張期血圧90以上×収縮期血圧140未満	☆	11.39	4.54 28.59
拡張期血圧90未満×収縮期血圧140未満		6.73	4.67 9.30
65歳未満			
拡張期血圧90以上×収縮期血圧140以上	☆	3.69	2.23 6.12
拡張期血圧90未満×収縮期血圧140以上	☆	2.37	1.31 4.29
拡張期血圧90以上×収縮期血圧140未満	☆	0.63	0.09 4.54
拡張期血圧90未満×収縮期血圧140未満(基準カテゴリー)		1	

※☆は、現在の診断基準において高血圧と診断される対象者

65歳以上の男性においては、脈圧50未満・収縮期血圧140未満のカテゴリーより

も脈圧50以上・収縮期血圧140未満のカテゴリーの方がハザードの推定値は大きくなった(表3)。このことから、65歳以上の男性において収縮期血圧が140未満のカテゴリーでも脈圧の値が大きくなるとハザードが上がるという可能性が示された。それに対して拡張期血圧90未満・収縮期血圧140未満のカテゴリーと拡張期血圧90以上・収縮期血圧140未満のカテゴリーのハザードの推定値はほとんど変わらなかった(表5)。

65歳以上の女性においては、脈圧50未満・収縮期血圧140未満のカテゴリーと脈圧50以上・収縮期血圧140未満のカテゴリーのハザードの推定値はほとんど変わらず、また脈圧50以上・収縮期血圧140未満のカテゴリーより脈圧50以上・収縮期血圧140以上のカテゴリーの方がハザードの推定値は大きくなった(表4)。

D. 考察

1. 脈圧を診断基準に加えるかどうかの検討

本節では、脈圧を説明変数としたスプライン回帰モデルの当てはめ結果から示唆された脳卒中ハイリスク集団に関する考察と収縮期血圧と脈圧の組み合わせによる診断と現在の診断の比較により、脈圧を診断基準に加えるかどうかの検討を性・年齢グループごとに行う。

65歳以上の男性においては、総対象者では、脈圧の増加に対しておおむね線形的にハザードが上昇した。また、注目すべきことに、高血圧でない対象者では、脈圧が45mmHgを越えたあたりで急激にハザードが上昇している(図3)。さらに、図4から、高血圧でない対象者においては拡張期血圧の70mmHg付近以下での低下がハザードの

上昇に結びついている。したがって、脈圧を診断に用いることで、現在の基準で高血圧と診断される集団とは異なるハイリスク集団(拡張期血圧の低い集団)を捕らえることができる可能性が考えられる。また、脈圧と収縮期血圧の組み合わせによるハザードの推定結果(表 3)からも、65 歳以上の男性において脈圧を診断に用いることにより潜在的なリスク集団を探索できる可能性が示唆された。また 65 歳以上の男性における拡張期血圧と収縮期血圧の組み合わせによるハザードの推定の結果(表 5)から、収縮期血圧が 140mmHg 以上の集団と異なるリスク集団を捕らえる指標という意味で、脈圧が拡張期血圧よりも有用である(感度が高い)可能性が示唆される。

65 歳以上の女性では、脈圧と収縮期血圧の組み合わせによるハザードの推定結果(表 4)および高血圧でない対象者に対するスプライン回帰の結果から、脈圧を高血圧かどうかの診断基準に加える意義はないと考えられる。ただし、表 4 において、収縮期血圧が 140mmHg 以上のカテゴリーでは脈圧が上がるとハザードが増加する傾向がみられた。このことから、高血圧と診断される対象者に対するリスク指標としては、65 歳以上の女性においても脈圧は有用である可能性が示唆される。

65 歳未満の男性および女性においては、脈圧の増加に対しておおむね線形的にハザードが上昇している。ただし、脈圧と収縮期血圧との相関は大きい(全対象者におけるピアソンの相関係数:0.81)こと、また中年以下では動脈硬化の進行による拡張期血圧の低下は起こらないと考えられていることから、65 歳未満では脈圧の上昇によるハザ

ードの増加は主に収縮期血圧の増加による見かけのものと考えられる。Antikainen らの 45~64 歳の男女を対象とした先行研究においても、Cox 回帰モデルにおいて収縮期血圧で調整すると脈圧の増加とハザードの上昇の関数が消失することから、収縮期血圧の上昇による脈圧上昇が、脈圧の上昇によるハザード増加の原因であると結論付けている。以上から、65 歳未満の男性および女性では、特に脈圧を診断基準に加える必要性はないと考えられる。

65 歳以上の男性で脈圧を診断基準に用いる意義について述べる。脈圧を診断基準に用いることに関して、高血圧でない対象者では収縮期血圧 130mmHg 以上から大きなハザードの上昇がみられることから、脈圧の増加によるハザードの上昇は、収縮期血圧との高い相関による見かけのものであるとの批判が考えられる。そこで、図 3 においてみられる結果が主に収縮期血圧の影響であるか否かを確認するために、スプライン回帰モデルを用いた追加の解析を行った。対象は 65 歳以上の高血圧でない男性で、かつ収縮期血圧 130mmHg 未満の対象者に限定した。その結果、脈圧の値に対するハザードの予測曲線は図 3 と同様なものであった。このことは、収縮期血圧の増加によらない脈圧増加によるハザード上昇を示唆している。実際に本研究で用いたデータにおいて、1000 人年あたりの脳卒中発生率を計算したところ、65 歳以上の男性においては、現在の基準で高血圧と診断されない対象者でなおかつ脈圧が 60mmHg 以上である対象者のハザードは 13.54(追跡人年数 3619、脳卒中発生数 49)であった。この値は高血圧と診断される対象者(収縮期血圧 140mmHg 以

上または拡張期血圧 90mmHg 以上)のハザードの値である 13.57(追跡人年数 16948、脳卒中発生数 230)と同程度であり、JNC-VIIの分類による高血圧ステージ I の対象者(収縮期血圧 140 以上 159 以下または拡張期血圧 90 以上 99 以下)のハザードの値である 11.92(追跡人年数 11323、脳卒中発生数 135)よりも高くなっていった。本研究の 65 歳以上の女性においてみられた、収縮期血圧が 140mmHg よりも高い対象者において脈圧が有用であるという傾向と同様な報告は、先行研究にもある。しかし、高血圧と診断されない対象者に限定して解析を行った先行研究は見当たらず、65 歳以上の男性において脈圧を診断基準に用いるべきである可能性が示唆されたことは、注目すべき結果であると言える。

65 歳以上の男性においてのみ診断基準としての脈圧の有用性が示された理由としては、65 歳以上では男女とも動脈硬化が進行して脈圧の値が大きくなり、その結果として動脈硬化性疾患である脳卒中のリスクも大きくなると推測されることに加えて、ホルモン分泌の男女差があげられる。女性ホルモンであるエストロゲンの作用として、脂質代謝の改善や血管拡張作用、心肥大の抑制作用が知られており、そのため女性の動脈硬化の進行は男性よりも遅いものと考えられている。これが解析結果に反映したと考えられる。実際、男性の方が若い年代から収縮期血圧が高い傾向にあり、拡張期血圧の 60 代以降の低下も女性より大きく(図 1、図 2)、男性の方が動脈硬化の進行が早いことが示唆されている。血圧の平均値の推移に関する同様の傾向は先行研究でもみられている。

2.収縮期血圧と拡張期血圧を用いる現在の診断基準についての検討

本節では、収縮期血圧または拡張期血圧を説明変数としたスプライン回帰モデルを用いた解析により探索した脳卒中ハイリスク集団と、現在の診断基準とを比較・検討する。

全対象者に対するスプライン回帰の結果から、収縮期血圧と拡張期血圧どちらの血圧指標も診断基準に用いることに問題はないと考えられる。カットオフ値を下げる必要があるかどうかについての検討は、高血圧と診断されない対象者のスプライン回帰の結果を参照できる。カットオフ値に関しては、血圧指標の値を増加させていったときに、ハザードが急激に高くなる直前の値にすることが望ましいと考える。またハザードが急激に高くなったポイントでのハザードの推定値が、全対象者でのカットオフ値のハザードと比較してある程度高くなっているかどうか判断材料にできる。なお現在診断に用いられているカットオフ値(収縮期血圧 140mmHg、拡張期血圧 90mmHg)での全対象者での 1000 人年あたりのハザードの推定値は、65 歳未満の男性で 2 前後、65 歳以上の男性で 9 前後、65 歳未満の女性で 1.5 前後、65 歳以上の女性で 6 前後であった。これらのハザードの値と、高血圧と診断されない対象者のスプライン回帰の結果を照らし合わせて考えると、65 歳以上の男性は収縮期血圧で 130mmHg 前後、65 歳未満の女性も収縮期血圧で 130mmHg 前後、65 歳以上の女性では拡張期血圧で 80mmHg 前後に診断基準を下げたほうが望ましいという可能性も示唆される。

ただし、カットオフ値でのハザードの推定値は性・年齢グループにより異なる。65歳未満の男女では、65歳以上の対象者よりもカットオフ値でのハザードは信頼区間を考慮にいれてもかなり低い。したがって65歳未満の女性の収縮期血圧については、治療による費用対効果の面から考えると診断基準をこれ以上上げる必要はないという意見もありうる。

カットオフ値を下げるのが望ましいと示唆されなかった性・年齢グループにおいても、全体的には収縮期血圧や拡張期血圧の値が上がるとハザードは上昇する傾向がみられる。したがってカットオフ値未満でも脳卒中リスクの増加に対する注意が必要である。特に絶対的なハザードが大きい65歳以上の男女においては警戒が必要である。同様なことは先行研究でも言及されており、フラミンガムの研究報告では、130/80mmHgから139/89mmHgになると循環器系疾患のリスクは2倍になるとされている。この点を踏まえてJNC-VIIでは収縮期血圧120mmHg以上139mmHg以下または拡張期血圧80mmHg以上89mmHgを高血圧前症としており、ライフスタイルの改善を提唱している。

3. スプライン回帰モデルについての検討

本節では、本研究において解析に用いたスプライン回帰モデルについての検討を行う。

まず、節点の位置を対象者の4分位点で区切ったことに関しては、スプライン回帰の特徴としてカテゴリー境界の選択にあまり神経質にならなくてよいという点があげられ、いくつかの異なる節点で実際に解析

を行ってみた結果、ハザードの予測曲線の違いはほとんどみられなかった。したがって、本研究における節点の選択に関する大きな問題はないと考えられる。また、本研究では、両端のカテゴリーで1次式を仮定する2次の制限付きスプライン回帰モデルを解析に用いた。本研究のいくつかの結果で血圧指標の増加とハザードとの関係に「J字型」などの非単調な関係がみられたことから、多くの先行研究に用いられているような、対数ハザード比が線形的に増加することを仮定したモデルを用いるよりも、データの性質に合致した妥当な解析であったと思われる。

4. 本研究における問題点および限界

本研究では、ベースライン時の測定値のみを用いた。したがって年齢が上がっていった時の血圧などの測定値の変化の情報が欠如しているという問題がある。また血圧の測定値が高い対象者は降圧剤などの治療を受けている例が多いと思われるが、治療に関する情報も欠如している。

スプライン回帰による解析では、血圧指標それぞれについて解析を行った。しかし、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧の3つの指標は、どれか2つの組み合わせより残りの1つの指標の値が計算できてしまうという互いに従属な関係がある。そのため、例えば収縮期血圧の増加に伴いハザードが上昇したとき、収縮期血圧-拡張期血圧で計算される脈圧も増加する傾向があるため、ハザードの上昇のどの程度が収縮期血圧の増加による影響で、どの程度が脈圧の増加による影響なのかは分離できない。一方で、もし収縮期血圧と拡張期血圧を同時にモデ

ルに入れると、両者のパラメータの推定値は解釈が難しくなる。パラメータの推定値は部分的に脈圧の影響を反映したものになるからである。したがって理想としては、収縮期血圧と拡張期血圧の値の組み合わせごとにハザードを推定すべきである。本研究の収縮期血圧と脈圧の組み合わせによる診断と現在の診断の比較における解析では、収縮期血圧、脈圧または拡張期血圧のカテゴリーを2つより多くした解析も試みたが、各カテゴリーに入年数やイベント数が少なくなってしまう推定が不安定になってしまうため、断念した。

本研究ではJALSの「0次研究」のデータを用いて解析を行った。前向きに進行中であるJALS統合研究では、血圧の測定に関して標準化が行われている。また対象者の登録や追跡の方法も統一されている。したがって、別々に行われたコホート研究のメタアナリシスである「0次研究」よりも、統合研究はより信頼性の高い大規模疫学研究となっている。本研究で、65歳以上の男性および女性に関して脈圧を診断に加えることの有用性が示唆されたがJALS統合研究のデータでこのことが検証されることが期待される。

高齢 2 型糖尿病患者における微量アルブミン尿の regression —滋賀糖尿病合併症経過外来データより—

分担研究者 滋賀医科大学内科学講座 柏木厚典 西尾善彦、
荒木信一

研究要旨

糖尿病患者における微量アルブミン尿の出現は、腎症ならびに心血管イベントの指標として考えられている。近年、微量アルブミン尿期からの remission/regression が生じることが報告されている。そこで、日本人の高齢 2 型糖尿病患者においても微量アルブミン尿期からの remission/regression が生じ得るかを検討した。2 年間の観察期間で微量アルブミン尿期に分類された 65 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象に 6 年間前向き経過観察を行った。6 年間の追跡期間を 2 年毎に区分し、各期間の幾何平均 AER 値より 6 年間での累積発生率を生命表解析法を用いて検討したところ、正常アルブミン尿期への remission の累積発生率は 41% (95% CI: 36-46%)、50% 以上の AER 値低下を指標とした regression の累積発生率も 52% (95% CI: 47-58%) と高頻度に認められた。Regression に影響する時間依存性因子を検討したところ、RAS 阻害薬の使用 (ハザード比 3.8、95% CI 1.6-8.8)、HbA1c < 6.5% (ハザード比 3.7、95% CI 1.1-13.1) が独立した regression に影響を与える因子であった。

A. 研究目的

近年、糖尿病性腎症による慢性腎不全のため血液浄化療法を必要とする患者数が年々増加している。特に、高齢患者の増加が顕著であり、高齢糖尿病患者の腎症進展抑制が社会的・医療経済的に重要な課題となっている。

微量アルブミン尿を伴った糖尿病患者は、高率に顕性腎症・慢性腎不全へ進展することより、早期糖尿病性腎

症の指標として広く用いられている。また、微量アルブミン尿は、心血管イベント・死亡率の独立した危険因子としても知られており、微量アルブミン尿の進展防止は糖尿病患者の予後を考える上で重要である。従来、腎症の自然経過は不可逆的であると考えられてきた。しかし近年、微量アルブミン尿からの remission/regression が報告され、その概念が変わりつつある。昨年度までの我々の分担研究によ

り、高齢糖尿病患者においても若年糖尿病患者と同程度の腎症の合併率・進展率が認められ、高齢糖尿病患者の腎症進展防止のため若年者と同様にリスク管理が求められることを明らかにした。そこで、本年度は、微量アルブミン尿の remission/regression に着目し、高齢糖尿病患者において、微量アルブミン尿からの remission/regression がどの程度生じているのか、さらに remission/regression に影響を与える因子を検討した。

B. 研究方法

1996 年度から 1998 年度に滋賀医科大学で実施している前向き糖尿病合併症経過外来に参加されている 65 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象とした。24 時間尿による尿中アルブミン排泄率 (AER) を測定し、2 年間の観察期間で 2 回以上の AER の幾何平均値より、微量アルブミン尿期 ($20\mu\text{g}/\text{min} \leq \text{AER} < 200\mu\text{g}/\text{min}$) に分類された 72 名と、観察期間後の 2 年毎の追跡期間において正常アルブミン尿期 ($\text{AER} < 20\mu\text{g}/\text{min}$) から微量アルブミン尿期へ進展した 11 名の計 83 名である。2 年間の観察期間後、6 年間の追跡期間を 2 年毎に区分し、各期間の幾何平均 AER 値より 6 年間での微量アルブミン尿からの remission/regression の累積発生率を生

命表解析法を用いて検討した。Remission の定義は、正常アルブミン尿期への改善とし、regression を前 2 年間の平均 AER 値より AER 値が 50%以上低下した場合と定義した。さらに、regression に影響する因子を推定するため、pooled logistic 回帰解析法を用いて時間依存性因子の検討を行った。各時間依存性因子の値は、各 2 年間の追跡期間毎の平均値を用い、日本糖尿病学会編の糖尿病治療ガイドで示されている治療目標値を参考に、血圧・血糖・脂質のカテゴリー分類を行った。レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬の使用は、各期間の一年以上にわたりアンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬のいずれかの薬剤を使用していた場合を「使用有り」とした。

C. 成績

6 年間での微量アルブミン尿から顕性蛋白尿期への累積発症率 (progression) は、27% (95% CI: 23-3%) であった。しかしながら、興味あることに正常アルブミン尿期への remission の累積発生率は 41% (95% CI: 36-46%)、50%以上の AER 値低下を指標とした regression の累積発生率も 52% (95% CI: 47-58%) と共に顕性蛋白尿期への累積発症率に比較して高頻度に認められた (表 1)。Regression

に影響する時間依存性因子の検討では、単変量解析で RAS 阻害薬の使用、HbA1c<6.5%、血圧<130/80mmHg が regression に関連を認める因子であった。さらに、多変量解析においても、RAS 阻害薬の使用（ハザード比 3.8、95% CI 1.6-8.8）、HbA1c<6.5%（ハザード比 3.7、95% CI 1.1-13.1）が独立した regression に影響を与える因子であった（表 2）。血圧コントロールに関しても、有意な差は認められなかったものの、血圧コントロールが良好な群ほど regression に対するハザード比が高くなる傾向を認めた。

D. 考察

日本人の高齢 2 型糖尿病患者においても、高頻度に微量アルブミン尿期からの remission/regression が生じていることが明らかとなった。これまで、糖尿病患者における微量アルブミン尿の remission/regression が生じえることは、RAS 阻害薬を用いた大規模臨床研究において示されていた。近年、ジョスリン糖尿病センターで実施された 1 型糖尿病患者を対象とした 6 年間のコホート研究の結果、remission/regression の累積発症率が約 58% であり、顕性腎症期への累積発症率に比較して 3 倍の高頻度で認められることが報告された。本研究の成績は、これまでの報告同様、顕性蛋白尿期への進展に比較し

て高頻度に微量アルブミン尿期からの remission/regression が、高齢 2 型糖尿病患者においても生じえることを示している。また、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用、厳格な血糖・血圧管理が微量アルブミン尿からの remission/regression に影響する因子として示されたことは、高齢糖尿病患者に対してもこれら因子の適切な使用・厳格な管理が、患者の予後を考える上で重要であることを示唆している。このような集約的治療は、高齢糖尿病患者の腎症の発症抑制あるいは心血管イベントの抑制のみならず、腎症の改善をも目指した治療戦略となる可能性が考えられ興味深い。今度、大規模コホート研究により、その意義について検証していくことが必要である。

E. 研究発表

1. Hashimoto T, Nakamura T, Maegawa H, Nishio Y, Egawa K, Kashiwagi A. Regulation of ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 expression in rat intestinal insulin-producing progenitor cells. *J Biol Chem* 280:1893-1900, 2005.
2. Shinozaki K, Ayajiki K, Kashiwagi A, Masada M, Okamura T. Malfunction of vascular control in lifestyle-related diseases: mechanisms underlying endothelial dysfunction in the insulin-resistant state. *J Pharmacol Sci*

- 96:401-405, 2004.
3. Tsuchiya M, Suzuki E, Egawa K, Nishio Y, Maegawa H, Inoue S, Mitsunami K, Morikawa S, Inubushi T, Kashiwagi A. Stiffness and impaired blood flow in lower-leg arteries are associated with severity of coronary artery calcification among asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 27:2409-2415, 2004.
 4. Kanazawa A, Tsukada S, Sekine A, Tsunoda T, Takahashi A, Kashiwagi A, Tanaka Y, Babazono T, Matsuda M, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakamura Y, Maeda S. Association of the gene encoding wntless-type mammary tumor virus integration-site family member 5B (WNT5B) with type 2 diabetes. *Am J Hum Genet* 75:832-843, 2004.
 5. Ugi S, Imamura T, Maegawa H, Egawa K, Yoshizaki T, Shi K, Obata T, Ebina Y, Kashiwagi A, Olefsky JM. Protein phosphatase 2A negatively regulates insulin's metabolic signaling pathway by inhibiting Akt (protein kinase B) activity in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biol* 24:8778-8789, 2004.
 6. Shi K, Egawa K, Maegawa H, Nakamura T, Ugi S, Nishio Y, Kashiwagi A. Protein-tyrosine phosphatase 1B associates with insulin receptor and negatively regulates insulin signaling without receptor internalization. *J Biochem (Tokyo)* 136:89-96, 2004.
 7. Nishio Y, Kanazawa A, Nagai Y, Inagaki H, Kashiwagi A. Regulation and role of the mitochondrial transcription factor in the diabetic rat heart. *Ann N Y Acad Sci* 1011:78-85, 2004.
 8. Nagata R, Nishio Y, Sekine O, Nagai Y, Maeno Y, Ugi S, Maegawa H, Kashiwagi A. Single nucleotide polymorphism (-468 Gly to A) at the promoter region of SREBP-1c associates with genetic defect of fructose-induced hepatic lipogenesis. *J Biol Chem* 279:29031-29042, 2004
 9. Sanada M, Matsuura H, Omatsu-Kanbe M, Sango K, Kashiwagi A, Yasuda H. Cytosolic Ca²⁺ under high glucose with suppressed Na⁺/K⁺ pump activity in rat sensory neurons. *Neuroreport* 15:197-201, 2004.
 10. Yoshizaki T, Maegawa H, Egawa K, Ugi S, Nishio Y, Imamura T, Kobayashi T, Tamura S, Olefsky JM, Kashiwagi A. Protein phosphatase-2C alpha as a positive regulator of insulin sensitivity through direct activation of phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 279:22715-22726, 2004.

表 1 . The six years cumulative incidence

	cumulative incidence
Remission (microalbuminuria to normoalbuminuria)	41% (95% CI:36-46)
Regression (50% reduction of geometric AER mean)	52% (95% CI: 47-58)
Progression (microalbuminuria to overt proteinuria)	27% (95% CI: 23-33)

表 2 . Factors associated with the regression of microalbuminuria with the pooled logistic regression model.

	hazard ratio (95% CI) *
Use of RAS blockade drugs	3.8 (1.6-8.8)
Glycemic exposure (%)	
HbA1c <6.5	3.7 (1.1-13.1)
6.5 ≤ HbA1c <7.0	1.0 (0.3-3.3)
7.0 ≤ HbA1c <8.0	1.3 (0.4-3.9)
8.0 ≤ HbA1c	1.0 (ref.)
Blood pressure (mmHg)	
SBP <130 and DBP <80	2.4 (0.9-6.4)
SBP <140 and DBP <90	2.2 (0.8-6.1)
SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90	1.0 (ref.)

* The odds ratio was adjusted for gender, the incident cohort, lipid levels and the AER in the initial evaluation period in the multivariate model.

日本の2型糖尿病患者におけるメタボリック症候群の現状

筑波大学大学院臨床医学系 内分泌代謝糖尿病内科¹

東京大学大学院医学研究科 生物統計学・疫学²

曾根博仁¹ 水野佐智子²、大橋靖雄²、山田信博¹

研究要旨 本研究と合同で進められている姉妹研究Japan Diabetes Complications Study (JDCS) は、わが国の中年以上の2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床研究である。このJDCSの中間データを用いて、現在世界的に汎用されている診断基準を用いたメタボリック症候群の頻度と臨床的意義に関して検討した。その結果メタボリック症候群は、心血管疾患を合併していない2型糖尿病患者の約半分を占めていた。しかし、心血管疾患発症との関連は、患者の性別や用いられた定義によって一定していなかった。今後は高齢者も含めた日本人糖尿病患者に適した同診断基準が、日本人のエビデンスに基づいて作られる必要がある。

A. 研究目的

2型糖尿病は、戦後のライフスタイルの急激な欧米化（食生活の欧米化や身体活動量低下）を反映して、わが国において最も罹患率が増加した疾患の一つである。Japan Diabetes Complications Study (JDCS) は、日本人2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床研究であり、「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究 (J-EDIT)」の姉妹研究として、共通のフォーマットでデータを収集し、同様の方法で解析を実施してきた。

このようにシステムの共通化して中年患者と高齢患者とのデータを合同で解析、もしくは対比して検討することにより、日本人糖尿病の年齢的特徴や加齢変化の影響が明らかになることが期待されている。

今回の検討のテーマとしたメタボリック症候群は、耐糖能障害を含む糖尿病、(腹部)肥満、高血圧、血清脂質異常などの心血管リスクファクターの重積が、心血管疾患のリスクを著しく上昇させる病態を示す疾患概念

であり、近年世界的にその重要性が注目されているものである。

メタボリック症候群の診断基準として現在世界的に最も使用されているのは、World Health Organization (WHO)によるものと米国National Cholesterol Education Program (NCEP)によるものの2つである。これまで、この両者のいずれかを用いた欧米の研究において、2型糖尿病患者中におけるメタボリック症候群患者の比率が検討されてきたが、これらの報告ではいずれも70-90%ときわめて高率であることが報告されている。

2型糖尿病患者ではもともと、非糖尿病患者と比較して心血管疾患のリスクが数倍以上高いことが知られているが、これらの先行研究では、解析対象者に心血管疾患既往者が含まれていた。これらの心血管疾患罹患者が、すでに多くの心血管リスクファクターを有していることから、上記のような極端に高い数値に結びついた可能性も考えられる。一方、心血管既往者を除いた場合の、2型糖尿病患者中におけるメタボリック症候群の頻度は、これまでの研究では明らかではなかった。

また前記の二つのメタボリック症候

群の診断基準は、いずれも欧米人を中心とした患者のデータに基づいて作成されており、日本人患者を含む東アジア人における臨床的意義（すなわち、心血管疾患予測における有用性）はまだ十分実証されていない。

心血管疾患の高リスク集団である2型糖尿病患者におけるメタボリック症候群の臨床的意義を明らかにしておくことは、将来の日本の糖尿病診療において重要であると思われる。したがって今回は、(1) 心血管疾患を合併していない2型糖尿病患者におけるメタボリック症候群の合併率、

(2) 日本人2型糖尿病患者におけるWHOとNCEP定義によるメタボリック症候群診断の臨床的意義、の2点について、JDCSのデータを用いて検討した。

B. 研究方法

JDCSは、全国59ヶ所の糖尿病専門施設外来で経過観察中の、日本糖尿病学会の診断基準に合致する45-70歳（平均59.4歳）でHbA_{1c} 6.5%以上（平均7.7%）の2型糖尿病患者2205名で平成8年に開始された。本年で9年目に入っているが、開始時の平均糖尿病罹患期間は11.3年であった。開始後、血糖コントロール、脂質、血圧、細小血管（網膜症・腎症・神経障害）・心血管疾患（大血管合併症）など多くの項

目について毎年調査を継続して現在に至っている。

このJDCS登録患者のうち、WHOおよびNCEPの診断基準に含まれる検査項目のすべてのデータが揃っている患者を対象に解析を行った。これらの診断基準に含まれる検査項目のうち、NCEP基準の「腹部肥満」の項（腹囲が男性102cm以上、女性89cm以上）は、先行研究により、すでにアジア人を対象とした際には適当でないことが明らかにされているので、これに換えて日本肥満学会の基準（男性85cm、女性90cm以上）を用いた。心血管疾患としては、虚血性心疾患（狭心症または心筋梗塞）、および脳卒中とし、あらかじめ定められたプロトコールに基づいて判定された。

（倫理面への配慮）

本研究のプロトコールは、すでに各施設の倫理委員会において承認されており、これまで倫理面で問題を生じたことはない。

C. 研究結果

JDCS登録時におけるWHOとNCEPのそれぞれの基準に該当するメタボリック症候群の患者の比率を求めたところ、WHO基準では男性51%、女性53%、

NCEP基準では男性45%、女性38%であることが判明した。

メタボリック症候群の基準に当てはまる患者と、そうでない患者の心血管疾患の発症率を比較して表1に示した。これにみると女性患者では、NCEP基準によるメタボリック症候群の有無により心血管疾患発症率に有意差がみられないことが明らかになった。また男性患者では、WHO基準のメタボリック症候群の有無による虚血性心疾患発症率の有意差は認められなかった。

WHOとNCEPのそれぞれの基準を構成する個別の検査項目を有するものと有しない者を比較した際の、有するものの心血管疾患ハザード比の上昇の有無、およびこれらを満たす検査項目個数が増加していった際の影響を表2に示した。

D. 考察

JDCSでは、もともとプロトコール上、心血管疾患既往者は除外されている。そのような心血管疾患の既往を有さない2型糖尿病患者中においても、メタボリック症候群の患者はかなり高率に存在することが明らかになった。