

【文献】

- 1 Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ: Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280-299.
- 2 Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
- 3 Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Ross GW, Yano K, Curb JD: Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:2370-2376.
- 4 Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
- 5 Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE: A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997;277:1539-1545.
- 6 Jood K, Jern C, Wilhelmsen L, Rosengren A: Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: a prospective population study over 28 years. *Stroke* 2004;35:2764-2769.
- 7 Song YM, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S: Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke* 2004;35:831-836.
- 8 Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M: Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol* 2004;33:751-758.
- 9 Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A: Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Stroke* 2005;36:1377-1382.
- 10 de Freitas GR, Bogousslavsky J: Primary stroke prevention. *Eur J Neurol* 2001;8:1-15.
- 11 World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series no.894 WHO: Geneva, 2000.
- 12 Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan. Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J.* 2002; 66:987-992,.
- 13 Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S: Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev* 2002;3:141-146.
- 14 Yoshiike N, Seino F, Tajima S, Arai Y, Kawano M, Furuhashi T, Inoue S: Twenty-year

- changes in the prevalence of overweight in Japanese adults: the national nutrition survey 1976-95. *Obes Rev* 2002;3:183-190.
- 15 Liu L, Choudhury SR, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Ueshima H: Changes in body mass index and its relationships to other cardiovascular risk factors among Japanese population: results from the 1980 and 1990 national cardiovascular surveys in Japan. *J Epidemiol* 1999;9: 63-74.
- 16 厚生省公衆衛生局. 昭和 55 年循環器疾患基礎調査報告. 東京: 日本心臓財団, 1983.
- 17 上島弘嗣. 1980 年循環器疾患基礎調査の追跡研究 (NIPPON DATA). *日本循環器管理研究協議会雑誌*, 1997; 31:231-237.
- 18 Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Kadowaki T, Okamura T, Minowa M, Iimura O; NIPPON DATA80 Research Group: Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke* 2004;35:1836-1841.
- 19 Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Elliot P, Ueshima H; for the NIPPON DATA80 Research Group: Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J* 2004: 147:1024-1032.
- 20 厚生省公衆衛生局栄養課. 国民栄養の現状: 昭和 55 年国民栄養調査成績. 東京: 第一出版株式会社, 1982.
- 21 Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC: Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* 1996;144:1143-1150.
- 22 Stamler J: Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991;1:347-362.
- 23 Kahn BB, Flier JS: Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:473-481.
- 24 Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K: Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res* 1995;3 Suppl 2:187S-194S.
- 25 Horlick L: Dyslipidemia and metabolic factors in the genesis of heart attack and stroke. *Health Rep* 1994; 6:94-99.
- 26 Kiyohara Y, Kubo M, Kato I, Tanizaki Y, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Iida M: Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 2003;34:2343-2347.
- 27 Willett WC, Dietz WH, Colditz GA: Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341: 427-434.
- 28 Statistics and Information Department, Ministry of Health and Welfare: Health and Welfare Statistics in Japan. Tokyo: Health and Welfare Statistics Association; 1993.

## NIPPON DATA90 からみた高齢者糖尿病と高齢者高血圧の予後

札幌医科大学医学部第二内科 斎藤重幸

### 1. 高齢者糖尿病の予後

#### 【研究の目的】

わが国では高齢者人口の増加は著しく、高齢糖尿病者も増加の一途をたどっている。平成 14 年の厚生労働省の糖尿病実態調査では糖尿病患者は推定 740 万人とされたが、60 歳以上が占める割合はその 2/3 に及ぶと報告された。糖尿病は生命予後や機能予後を低下させるのみならず、動脈硬化性疾患の危険因子としてとも働き、動脈硬化性疾患発症を介して予後に強く影響する。今後、糖尿病が高齢者の生命予後、ADL、QOL や健康寿命に与える影響の増加が危惧される。

今回は、1990 年循環器疾患基礎調査成績とその後の追跡研究(NIPPON DATA90)から高齢者における糖尿病の生命予後への影響をした。

NIPPON DATA は、①解析対象が日本人の代表的なサンプルであること、②標準化された問診と検体測定が行われていること、③住民票と死亡診断書をベースとした高い追跡率であること、などの特徴を有し日本人の代表集団の危険因子と生命予後を状況を把握するには妥当な追跡研究であると考えられる。

#### 【研究の方法】

全対象は 1990 年 11 月に実施された第 4 次循環器疾患基礎調査客体で 2000 年 11 月 15 日までの 10 年間に生死、死因の追跡を行った 8,385 名であり追跡率は 97.8%であった。このうち、65 歳以上の男性 801 名(72±6 歳)、女性 1,120 名(73±6 歳)を解析対象とした。糖尿病は、①現在、過去の糖尿病治療歴を有するもの、または、②随時血糖値 200mg/dl 以上、または、③HbA1c6.5%以上を定義した。10 年間の生死の判定は住民票の追跡により行い、死亡原因は死亡診断書の記載により ICD10 に従って分類した。

#### 【結果】

全対象での糖尿病の頻度を Fig 1 に示す。全ての年齢層で男性が女性より糖尿病者頻度が高く、また高齢ほど糖尿病者の割合が高くなる傾向を示した。60 歳以上高齢男性では 10%を超え、女性では 8%程度の糖尿病有病率であった。これらの傾向は平成 9 年厚生労働省糖尿病実態調査成績と同様である。しかしながら、今回の解析では随時血糖 200mg/dl 以上による判定を用いているため、ブドウ糖負荷試験では診断される軽症糖尿病が除かれている可能性があり、糖尿病有病率を低く見積もっていると思われる。また平成 9 年度から平成 14 年度の糖尿病実態調査では 50 万に及ぶ糖尿病者の増加があり、1990 年(平成 2 年)の調査では現在に比べてその有病率は低かったと考えられる。

65 歳以上対象の 1,921 名の男女で糖尿病は 181 人で全体の 9.4%であった。Table 1 に糖尿病者と非糖尿病者を比較した。両群で年齢に差はなかったが、糖尿病では BMI、

収縮期血圧値、コレステロール値が高く、糖尿病以外の危険因子も集積していることが示された。喫煙率に差はないが、糖尿病群は降圧薬服薬者が多く、すでに脳卒中、心筋梗塞などの心血管疾患既往者は糖尿病が非糖尿病の約2倍存在した。

Table 2には10年間の総死亡、心血管疾患死亡、悪性新生物死亡の実数と数を示した。今回の解析対象は観察開始時平均年齢72.5歳の集団だが、総死亡率は非糖尿病の28.4%に比較して糖尿病患者では45.8%と高率で、心血管死亡、悪性新生物死亡も同様であった。また、心血管疾患死亡、悪性新生物死亡はともに総死亡の1/3程度で、最近の日本人全体の死亡率の構造と一致するものであった。

Fig 2に総死亡、心血管死亡、悪性新生物死亡をエンドポイントした累積生存曲線を Kaplan-Meier 法で示した。左から総死亡、悪性新生物死亡、心血管死亡だが、総死亡、心血管疾患死亡は観察開始早期から、悪性新生物は観察開始1000日を経たあたりから生存曲線に乖離が出現する。10年間で最終的には各死亡率は糖尿病では非糖尿病に比して約1.5倍となり、高齢者糖尿病では非糖尿病高齢者に比較して50%の過剰死亡が認められる。

Table 3に総死亡の有無を従属変数としたCox比例ハザードモデルの解析結果を示した。60歳以上高齢者の総死亡の有意な関連因子として年齢、男性、高血圧、喫煙あり、糖尿病あり、BMIが小さいことが選択された。糖尿病の非糖尿病に対する総死亡の相対危険は1.95であった。図には示さないが、心血管死亡、悪性新生物死亡でも糖尿病は非糖尿病に比較して同程度の相対危険の上昇があった。

これまで死亡における糖尿病の相対危険は2~5とするものが多い。今回の検討でも同様の相対危険上昇が示され、これまでの報告と一致する。ただし、今回の解析は高齢者の集団であり全体の死亡率が高い中で糖尿病が2倍の相対危険を持つことが示された意味は大きく、高齢者の予後改善には糖尿病対策が極めて重要であることを示している。今回の検討では悪性死亡にも糖尿病は影響した。糖尿病・耐糖能異常での癌の発生原因として免疫能低下、肝、膵への負荷などの理由が考えられるが詳細は不明である。最近、担癌状態にはインスリン抵抗性と共通の背景（アジポネクチンの低下）があるとする報告もある。久山町研究など、耐糖能異常が悪性腫瘍に先行するという報告が増えており、今後高齢糖尿病患者では悪性腫瘍への注意も必要である。

#### 【メッセージ】

糖尿病では非糖尿病に比して全死亡、全がん死亡、循環器疾患死亡が増加し、糖尿病における総死亡の相対危険は約2倍となった。高齢者糖尿病では生命予後改善のために循環器疾患予防に加えて癌予防対策が必要であると考えられる。

## 2. 高齢者高血圧の予後－降圧薬療法の現況の解析

#### 【研究の目的】

高血圧は日本人の心血管疾患死亡の最大の危険因子である。高血圧発症のメカニズ

ムが解明されるに伴い、政策レベルで減塩対策、過重労働対策、肥満対策などがはかられ、最近まで日本人の血圧値は経年的に低下していることが報告されている。しかしながら、患者調査では現在でも高血圧患者数は第1位を占め、これらの対象に莫大な降圧薬が使用されている。そして現在も種々の薬理作用により新薬が上市され続けている。こうした降圧薬療法は日本人の血圧レベルを下げることに貢献しているが、未だに日本人の心血管疾患死亡の割合は悪性新生物死亡と同程度であり、高血圧者における降圧療法が日本人集団でどの程度の効果を表しているのかは定かではない。

一方、循環器疾患基礎調査は一般住民を対象とし日本人の代表集団の循環器病と血圧を含む危険因子の状況を把握するものあり、降圧療法についての情報を含む調査である。そこで、今回は、1990年循環器疾患基礎調査成績とその後の追跡研究（NIPPON DATA90）から降圧療法と心血管疾患死亡との関連を検討した。

#### 【研究の方法】

全対象は1990年11月に実施された第4次循環器疾患基礎調査客体で2000年11月15日までの10年間に生死、死因の追跡を行った8,385名（追跡率は97.8%）。今回は、60歳以上の男性1,190名（ $68.8 \pm 6.8$ 歳）、女性1,625名（ $69.3 \pm 7.1$ 歳）の高齢者を解析対象とした。対象は、①調査時間診にて種類を問わず、「毎日、降圧薬を服用する」ものを「降圧薬服用者」と定義し、②調査時の血圧測定で収縮期血圧値140mmHg以上かつ/または拡張期血圧値90mmHg以上を「高血圧」と定義し、分類した。さらに、糖尿病治療歴を有するもの、または随時血糖値200mg/dl以上、またHbA1cの6.0%以上を糖尿病として解析に加えた。解析対象を降圧薬服用の有無、高血圧の有無により分類し生命予後、心血管疾患死亡予後を比較した。10年間の生死の判定は住民票の追跡により、死亡原因は死亡診断書の記載よったが、心血管疾患死亡はICD10:09000~09500を採用した。これはすべての脳卒中、心疾患を含まれる死因である。

#### 【結果】

Table 4に解析対象のcharacterを示す。全対象は2,815名で、「毎日降圧薬を服用」している対象は818名で全対象中29.1%であった。全対象の平均年齢は69歳で「降圧薬服用者」では年齢が高く、男性が少なく、BMI、SBP、DBP、クレアチニン、HbA1cが高く、HDLが低い結果であった。また、降圧薬服用者では心血管疾患既往のあるものが16.1%と非服用者の5倍あり、糖尿病の頻度も有意に高いことが示されたが、現在の喫煙率は非服用者で高い傾向にあった（table 5）。

そして、10年間の追跡結果の全対象の、総死亡の粗死亡率は24.5%、脳卒中死亡が3.2%、全心疾患死亡は4.3%であり、これらは降圧薬服用者が非服用者に比較して有意に高率であったが、悪性新生物死亡は非服用者8.8%、降圧薬服用者8.1%と両者に差は認められなかった（table 5）。

Fig 3 およびFig 4 には、各総死亡（total death）、癌死亡（all cancer）、すべての心血管疾患死亡（CVD）および、CVDを病型別に、脳卒中死亡（all stroke）、心疾患死

亡(all heart disease)、冠動脈疾患死亡(CHD)のそれぞれをエンドポイントとした場合のカプランマヤー法による生存曲線を示した。

総死亡、CVD では「降圧薬服用者」で有意に生存率が低下したが、癌死亡には差違が認められなかった。また、脳卒中は追跡開始直後から生存曲線の差違が出現したが、心疾患、CHD では観察開始 2 年を経たあたりから生存率の差違が顕著となった。以上から、最近の降圧薬による降圧療法は癌の発生あるいはその予後に影響しないことが示された。一方、心疾患、脳卒中死亡は「降圧薬服用者」で有意に増加しており、降圧薬療法の予後改善効果は心血管疾患死亡予防の観点からは、非降圧薬服用者のレベルには達していない事が示された。そこで多変量解析を用いてこの要因を検討した。Fig 5 に Cox 比例ハザードモデルを用いた「降圧薬服用」の「非服用」にたいする、心血管疾患死亡(CVD)のリスク比を示します。年齢、性のみで補正すると 1.87、さらに調査時点で差違のあった脂質値、糖尿病、心血管疾患既往など危険因子で調整すると、リスク比は 1.49 と低下した。これらに加えて収縮期血圧値で調整すると降圧薬服用者の心血管疾患死亡リスクは 1.2 と下がり、収縮期血圧値がその予後に大きく影響していること示される。種々の因子と血圧値で補正しても非服用者に比較して降圧薬服用者の CVD 死亡リスクが高い結果となったが、これは既往者の重症度など補正しきれない因子がまだ存在するためと考えられる。

次に降圧薬療法における血圧値の影響を検討するために、対象をさらに高血圧者と、しからざる正常血圧に分け、降圧薬非服用正常血圧 (NT)、非服用高血圧 (HT) と服用 NT、服用 HT に分類し解析した。この対象では高血圧中の降圧薬服用者は 41.2%であり、降圧薬服用者で正常血圧は 18.3%であった(Table 6)。Fig 6 に Cox 比例ハザードモデルを用い、降圧薬非服用 NT の CVD をレファレンスとした場合の他群の CVD の調整リスク比を示した。降圧薬非服用 HT は 1.66、治療 HT は 2.33 倍となった。そして降圧薬服用 (治療) NT では 有意なリスク上昇とは認められなかった。

以上の結果は降圧薬を服用していても正常血圧に達していなければその後の心血管疾患死亡リスクは有意に上昇するといことが示唆する。降圧薬服用者でも血圧を正常域に管理することにより、正常血圧者と同程度の心血管疾患死亡リスクとなる可能性が示している。

#### 【メッセージ】

60 歳以上全対象の調査時点の降圧薬服用は、その後 10 年間の循環器疾患死亡を減少させなかった。心血管疾患死亡を防止する上で、降圧療法は少なくとも正常血圧レベルを達成することが重要であると考えられる。

Table 1 糖尿病と非糖尿病の諸量の比較

	n	頻度%	男性%	年齢	BMI	SBP	DBP	血糖値
非糖尿病患者	1740	90.6	44.5	72.4 ± 5.9	22.5 ± 3.9	146.8 ± 20.6	80.9 ± 11.5	104.4 ± 20.8
糖尿病患者	181	9.4	47.5	73.1 ± 5.9	23.4 ± 3.4	149.7 ± 18.2	82.2 ± 11.6	173.2 ± 78.8
p	—	—	n s	n s	<0.01	<0.05	n s	<0.001

	HbA1c値	コレステロール値	降圧薬 (%)	DM既往・ 通院中%	喫煙率% 現在	心血管疾患既往 (%)
非糖尿病患者	5.0 ± 0.4	206.7 ± 40.5	19.6	0	23.3	7.2
糖尿病患者	6.7 ± 1.5	210.7 ± 44.0	54.2	72.3	19.9	13.8
p	<0.001	<0.001	<0.001	—	n s	<0.005

Mean values ± standard deviation

Table 2 糖尿病と非糖尿病の死亡率の比較

	総死亡		心血管疾患死		悪性新生物死	
	実数	率 (%)	実数	率 (%)	実数	率 (%)
非糖尿病 n=1740	495	28.4	164	9.4	161	9.2
糖尿病患者 n=181	83	45.8	27	14.9	28	15.4
p	<0.001		= 0.025		= 0.012	

Table 3 高齢者総死亡に影響を与える因子  
(NIPPON DATA90 : Cox比例ハザードモデル)

	$\beta$	標準誤差	Wald値	p	Exp( $\beta$ )	95%CI
性(男性)	0.535	0.113	22.590	<0.001	1.708	1.370-2.130
年齢(1歳)	0.117	0.007	339.196	<0.001	1.127	1.113-1.142
BMI(1)	-0.041	0.013	9.419	0.02	0.002	0.932-0.981
高血圧あり	0.087	0.113	10.488	0.02	1.853	1.048-2.663
高脂血症あり	0.013	0.066	0.007	0.860	1.013	0.777-1.501
喫煙あり	0.472	0.155	9.563	0.002	1.602	1.183-2.171
糖尿病あり	0.670	0.121	30.874	<0.0001	1.954	1.543-2.474

Table 4 Characteristics of untreated and treated hypertensive subjects(1)

	All subjects	untreated	treated	p
n	2815	1997	818	<0.0001
Age	69.1±7.0	68.6±6.9	70.2±6.9	<0.0001
Gender (male)	42.7%	44.7%	37.7%	<0.0001
BMI	22.9±3.4	22.5±3.3	23.7±3.3	<0.0001
SBP (mmHg)	146.1±20.3	143.0±20.0	153.6±18.	<0.0001
DBP (mmHg)	82.9±11.7	81.8±11.5	85.5±11.8	<0.0001
TC (mg/dl)	208.6±40.6	207.9±40.8	210.2±40.3	ns
HDL (mg/dl)	52.0±15.3	52.8±15.3	50.0±15.1	<0.0001
Creatinine (mg/dl)	0.9±0.3	0.8±0.3	0.9±0.3	<0.0001
HbA1c(%)	5.1±0.8	5.1±0.7	5.2±0.9	<0.0001

p: subjects with untreated HT vs. treated

Mean values (± standard deviation)



**Table 5 Characteristics of untreated and treated hypertensive subjects(2)**

	all	untreated	treated	p
Past history of CVD	6.8 %	2.9 %	16.1 %	<0.0001
Smoking (current)	25.0 %	27.0 %	20.0 %	0.002
Drinking (current)	22.8 %	23.6 %	21.0 %	ns
Exercise practice	26.6 %	26.6 %	26.8 %	ns
DM	9.9 %	8.1 %	14.4 %	<0.0001
<b>Prognosis</b>				
Total death	24.5 %	23.0 %	28.0 %	0.007
All Cancer death	8.6 %	8.8 %	8.1 %	ns
All stroke death	3.2 %	2.9 %	4.6 %	0.039
All heart disease death	4.3 %	3.3 %	6.5 %	< 0.001

p: subjects with untreated HT vs. treated

**Table 6 Characteristics of untreated NT, untreated HT, treated NT and treated HT subjects**

	untreated NT	untreated HT	treated NT	treated HT
n	828	1169	150	668
Age	67.9±6.6	69.1±7.1	70.4±7.2	70.2±6.9
Gender (male)	44.0%	45.2%	33.3%	38.6%
BMI	22.0±3.2	22.8±3.4	23.1±3.5	23.8±3.4
SBP (mmHg)	125.1±10.5	155.6±15.0	129.0±7.8	159.1±15.7
DBP (mmHg)	74.1±8.2	87.1±10.4	75.1±8.7	87.8±11.1
TC (mg/dl)	203.4±40.4	210.9±40.6	208.7±43.7	210.5±39.6
<b>prognosis</b>				
History of CVD	1.1 %	4.2 %	24.7 %	14.2 %
DM	5.5 %	9.9 %	12.7%	14.8 %
CVD death	4.6 %	7.4 %	12.0 %	11.1 %

**HT:  $\geq 140$  and / or  $> \geq 90$ mmHg**

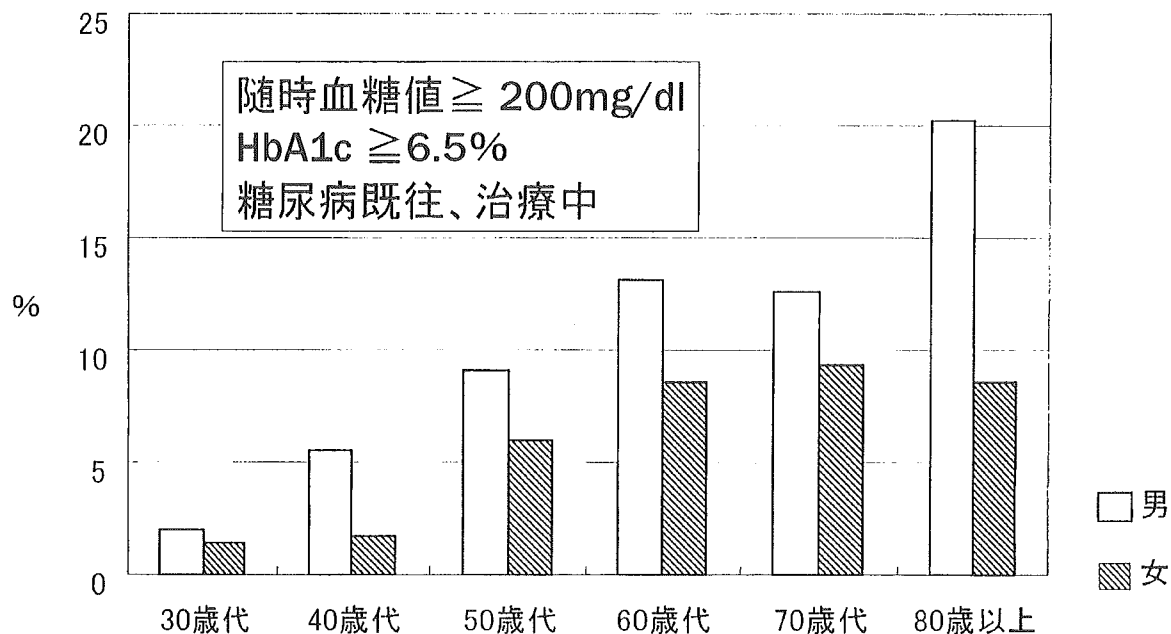


Fig.1 NIPPON DATA 90対象中の糖尿病の頻度・年齢別

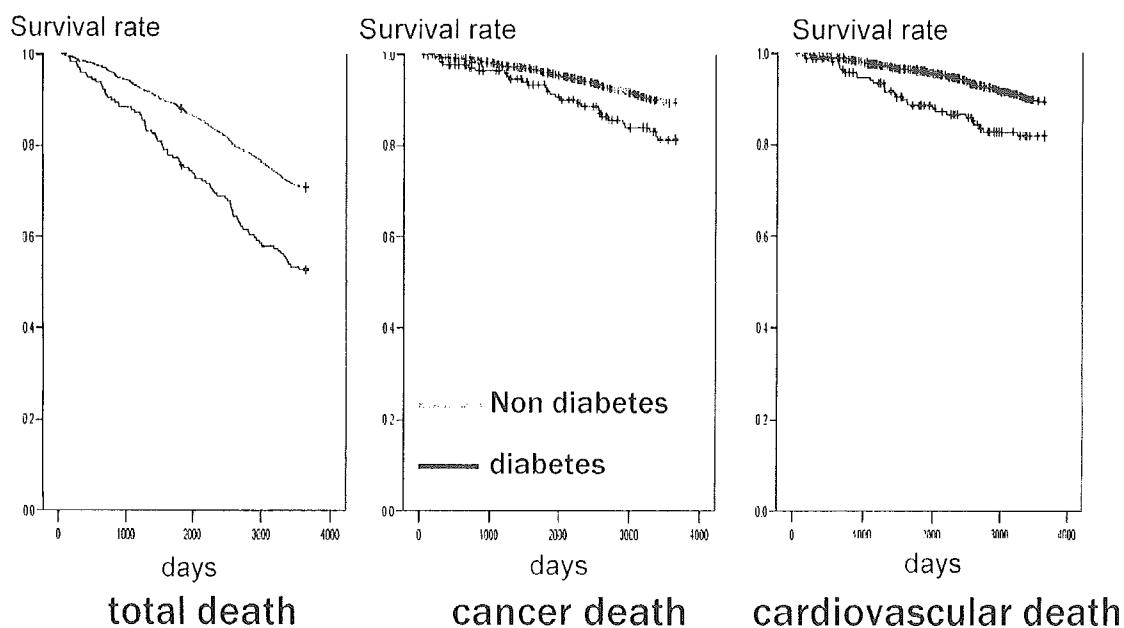
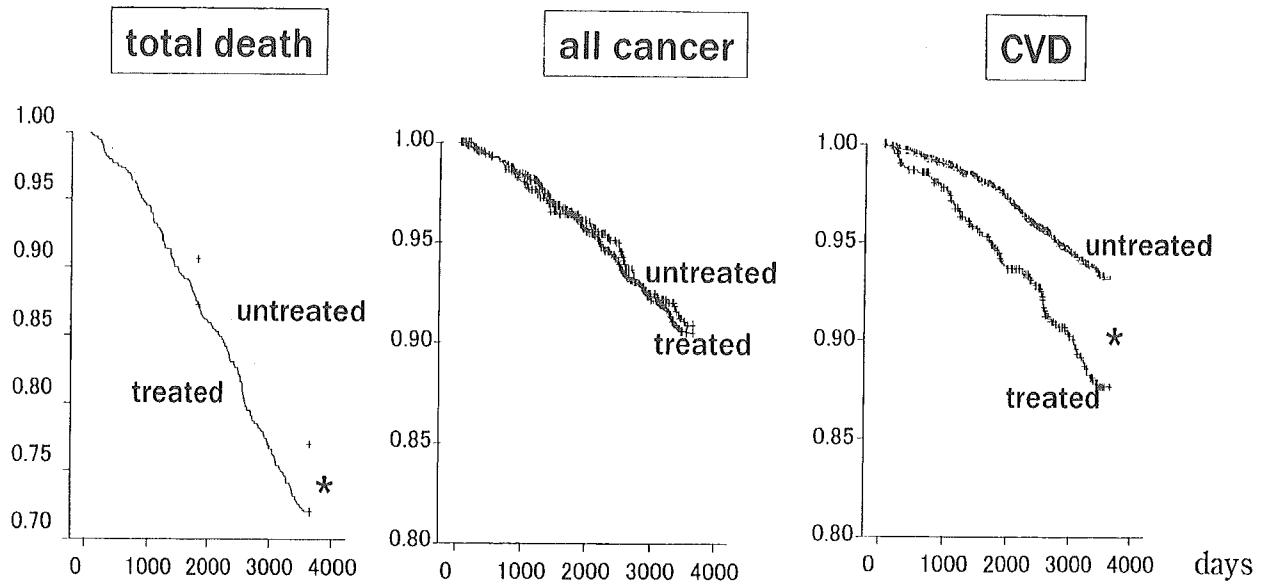
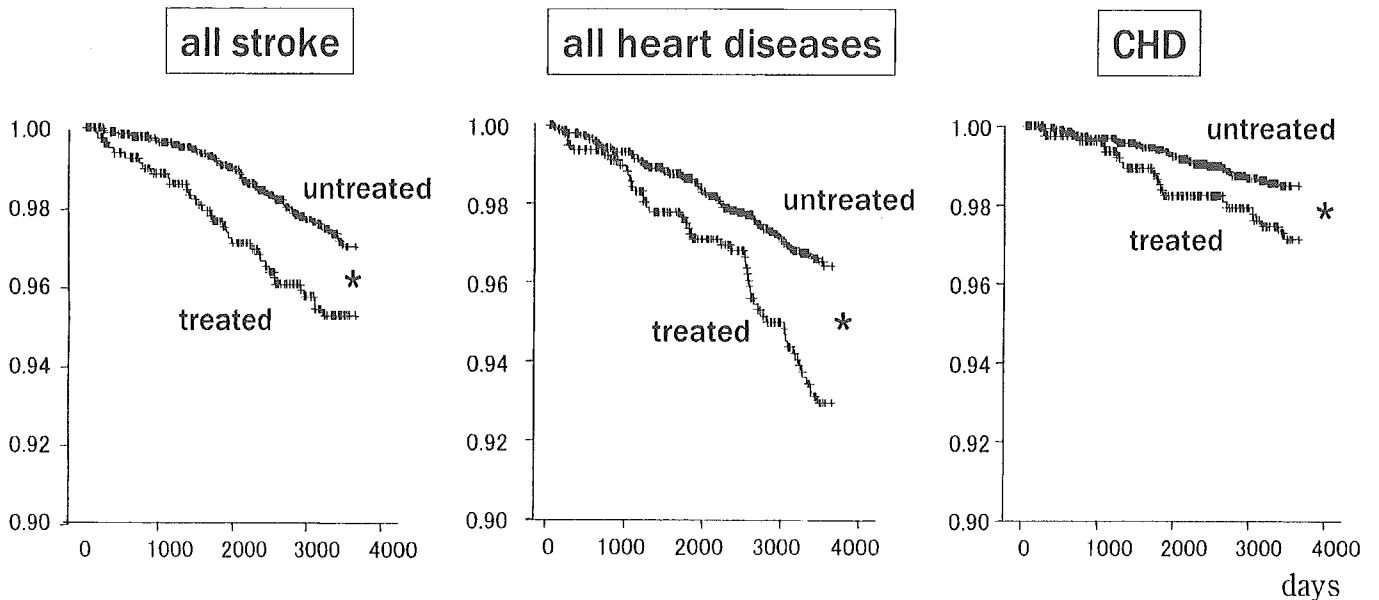


Fig 2. Survival curves for total, cancer and cardiovascular disease mortality in diabetes versus non-diabetes subjects



\* The log-rank test showed that for both total death and CVD mortalities, the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ).

Fig 3. Survival curves for total death, all cancer, and cardiovascular disease (CVD) mortality in treated versus untreated subjects.



\* The log-rank test showed that for all stroke, all heart disease and CHD mortalities, the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ).

Fig 4. Survival curves for all stroke, all heart diseases and coronary heart disease (CHD) mortality in treated versus untreated subjects

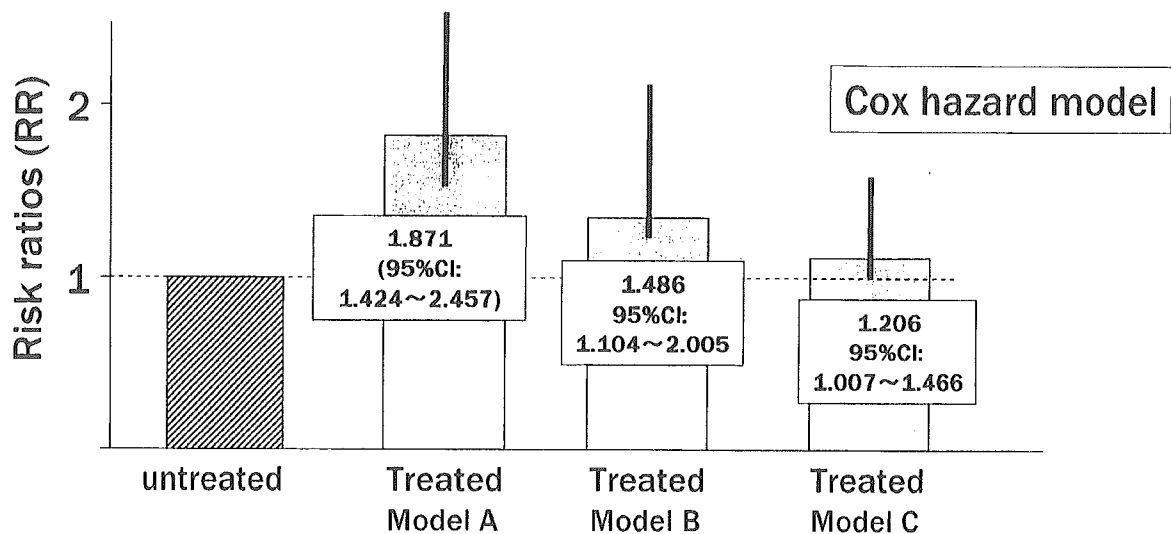


Fig 5. Risk ratios (RR) (95% confidence intervals) for cardiovascular disease (CVD) mortality in treated versus untreated subjects

Model A, adjusted for age and gender.

Model B, includes Model A plus unmodifiable CVD risk factors (personal history of CVD and modifiable CVD risk factors (total cholesterol, smoking, diabetes, physical exercise, serum creatinine).

Model C, includes Model B, plus adjustment for systolic blood pressure.

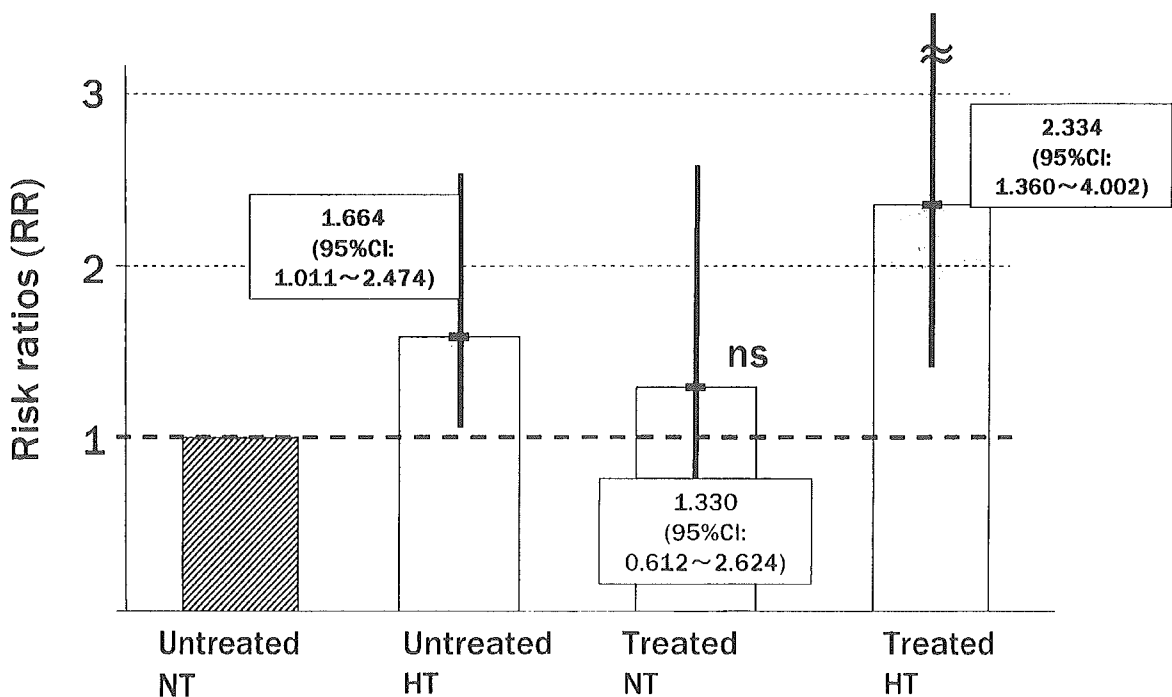


Fig 6. Risk ratios (RR) (95% confidence intervals) for cardiovascular disease (CVD) mortality in other groups versus untreated NT subjects

Adjusted for age and gender, personal history of CVD, total cholesterol, smoking, diabetes, physical exercise, serum creatinine (Cox hazard model) HT:  $\geq 140$  and / or  $\geq 90$ mmHg

血清クレアチニン値が全死亡、全循環器疾患死亡および全がん死亡に及ぼす影響  
—日本人の代表的集団 NIPPON DATA80 の19年間の追跡結果より—

分担研究者 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 坂田清美  
研究協力者 小野田敏行, 大澤正樹

### 【目的】

健康診断で測定される血清中クレアチニンは、加齢および体格によって影響を受けるが、総死亡に及ぼす影響はまだ十分には明らかにはされていない。本報では日本人の代表的集団 NIPPON DATA80 の19年間の追跡結果を用いて、血清クレアチニンと総死亡の関連について検討した。

### 【対象と方法】

1980年、全国から無作為抽出された300調査区の満30歳以上の全住民を対象とする循環器疾患基礎調査受診者を19年間追跡した(NIPPON DATA80)。このうち血圧、BMI (Body Mass Index)、血清クレアチニンおよび尿蛋白が測定された9,459名(男4,159名、観察70,086人年、女5,300名、観察92,740人年)を解析対象とした。男女それぞれ、開始時調査時の血清クレアチニン値階級別(男:-0.9, 1.0, 1.1, 1.2mg/dl-, 女:-0.7, 0.8, 0.9, 1.0mg/dl-)に4等分し、開始時調査の各項目の年齢調整平均値を連続変量は分散分析、度数データは直接法により求めた。直線性の検定では線形トレンド検定と拡張Mantel検定を行った。また、19年間の追跡結果から全死亡、全循環器疾患死亡および全がん死亡について性別各階級別に年齢調整死亡率を求めた。さらに、男女別にもっとも年齢調整死亡率が低い階級(男:1.1mg/dl, 女0.8mg/dl)を基準として他階級の年齢階級別相対危険度を求め、Mantel-Haenszel法により年齢調整相対危険度および95%信頼区間を求めた。血清クレアチニン値が年齢、体格および他の因子を調整した死亡に及ぼす影響についてはCoxの比例ハザードモデルを用いて性別にもっとも年齢調整死亡率が低い階級に対する他階級のハザード比および95%信頼区間を算出した。

### 【結果】

開始時調査における血清クレアチニン値階級別にみた各項目の値を表1に、年齢調整した値を表2に示した。男では第2四分位(1.0mg/dl)でもっとも平均年齢が低く、年齢調整値においても、最高血圧、血清総蛋白、高血圧治療あり、蛋白尿あり、喫煙、飲酒習慣で同様の傾向を示した。女ではクレアチニン値がもっとも低い階級(0.7mg/dl以下)で平均年齢が低く、年齢調整値で男と同様に第2四分位(0.8mg/dl)でもっとも低くなった項目はBMI、高血圧治療あり、蛋白尿あり、喫煙習慣であった。

クレアチニン値階級と年齢調整死亡率との関連を表3に示した。全死亡の年齢調整死亡率は男で第3四分位(1.1mg/dl)で8.7(対1,000人年)ともっとも低く、両端の階級で高かった。また、全循環器疾患死亡、全がん死亡とも総死亡と同様の傾向を示した。女の総死亡では第2四分位(0.8mg/dl)で4.6ともっとも低く、やはり両端の階級で高かった。また、全循環器疾患、全がん死亡とも第2四分位の階級でもっとも低かった。

男女別にもっとも年齢調整死亡率が低い階級を基準として算出したクレアチニン値階級別の年齢調整相対危険度と95%信頼区間を表4に示した。男の総死亡では両端の階級で有意な上昇がみられたが、全循環器疾患死亡では低値側で上昇傾向はみられず、また高値側では上昇傾向はあるものの有意ではなかった。全がん死亡では低値側で有意な上昇がみられた。同様に女の総死亡では両端の階級で有意な上昇がみられたが、全循環器疾患死亡では第4四分位、全がん死亡で第1四分位の階級でのみ基準の階級に対して有意な上昇が観察された。

他の因子を調整するため、基準とした階級に対する他階級のハザード比を算出した結果を表5に示した。基準とした階級に対して男女ともにクレアチニン値が低値と総死亡、男でクレアチニン低値と全がん死亡、女でクレアチニン高値と総死亡との間に有意な関連(上昇)がみられた。

#### 【考察】

19年間の追跡結果を用いて血清クレアチニン値と総死亡、全循環器疾患死亡、全がん死亡との関連を検討した結果、U字型、即ちクレアチニン値が低値の場合と高値の場合でいずれも死亡率が高くなる傾向がみられた。ただし、男の全循環器疾患死亡の場合ではクレアチニン値が低値、高値いずれにおいても特に関連はみられなかった。

血清クレアチニンは年齢、体格(筋肉量)に関連していることから、低値の階級では体格不良あるいは体格に比して筋肉量が少ないような状態を反映して死亡率が上昇した可能性が考えられる。また、血清クレアチニンは腎機能の悪化の指標でもあり、高値の階級では腎機能の低下あるいは悪化を反映して死亡率が上昇した可能性が考えられる。ただし、腎機能は一定以上悪化しないと血清クレアチニン値は上昇しないとされており、比較的狭い正常範囲のなかでの血清クレアチニン値の変動が全死亡あるいは死因別死亡に影響をおよぼすかどうか疑問がある。そこで、血清クレアチニン値の95パーセントレンジの集団について同様にクレアチニン値階級別に総死亡の年齢調整死亡率および基準階級に対する相対危険をみたところ、傾向は薄まるものの依然としてU字型の傾向がみられた(結果示さず)。

以上、血清クレアチニン値は多変量を調整しても低値の階級、高値の階級いずれにおいても総死亡を増加させ、また全循環器疾患、がん疾患でも有意ではないが同様の傾向がみられた。しかし、この結果の意義を考えるには今後さらに交絡因子についての検討を行う必要があるものと考えられた。

表 1a 男性の血清クレアチニン値 4 階級別にみた年齢, BMI, 血圧, 総コレステロール, 総蛋白, 血糖値 (平均値±標準偏差), 高血圧治療率, 尿蛋白の有無および生活習慣 (%)

クレアチニン値階級	-0.9mg/dl	1.0mg/dl	1.1mg/dl	1.2mg/dl-	
人数(n)	988	1280	934	957	p
年齢(y)	49.8 ±12.0	48.4 ±12.4	50.8 ±13.4	54.5 ±14.6	<0.001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	21.9 ± 2.7	22.3 ± 2.8	22.7 ± 2.8	23.1 ± 3.0	<0.001
最高血圧(mmHg)	138.5 ±20.3	136.4 ±20.2	138.8 ±20.6	141.5 ±22.4	<0.001
最低血圧(mmHg)	83.0 ±12.2	82.8 ±12.2	84.3 ±12.0	84.8 ±12.7	<0.001
総コレステロール(mg/dl)	180.7 ±32.4	184.2 ±31.5	188.4 ±32.9	190.9 ±33.5	<0.001
血清総蛋白(g/dl)	7.42 ±0.43	7.42 ±0.42	7.45 ±0.42	7.45 ±0.42	0.076
血糖値(mg/dl)	130.3 ±40.1	129.7 ±34.4	131.1 ±41.2	132.3 ±32.7	0.161
高血圧治療中(%)	6.6	7.0	10.2	19.4	<0.001
蛋白尿あり(%)	2.7	1.8	2.6	5.5	<0.001
喫煙あり(%)	66.5	66.4	61.7	54.5	<0.001
飲酒あり(%)	54.3	49.7	46.6	38.1	<0.001

表 1b 女性の血清クレアチニン値 4 階級別にみた年齢, BMI, 血圧, 総コレステロール, 総蛋白, 血糖値 (平均値±標準偏差), 高血圧治療率, 尿蛋白の有無および生活習慣 (%)

クレアチニン値階級	-0.7mg/dl	0.8mg/dl	0.9mg/dl	1.0mg/dl-	
人数(n)	1187	1743	1546	824	p
年齢(y)	46.8 ±12.2	48.3 ±12.2	52.6 ±12.9	59.6 ±13.4	<0.001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 3.4	22.7 ± 3.3	22.8 ± 3.3	23.2 ± 3.4	0.018
最高血圧(mmHg)	129.4 ±19.4	132.6 ±21.0	135.6 ±21.9	141.5 ±23.1	<0.001
最低血圧(mmHg)	77.4 ±11.5	79.3 ±11.6	80.6 ±11.9	82.0 ±12.3	<0.001
総コレステロール(mg/dl)	185.2 ±33.5	188.5 ±32.7	192.7 ±34.0	201.1 ±35.5	<0.001
血清総蛋白(g/dl)	7.54 ±0.42	7.56 ±0.41	7.56 ±0.42	7.53 ±0.45	0.528
血糖値(mg/dl)	126.2 ±33.7	128.1 ±32.0	129.7 ±34.8	135.9 ±33.4	<0.001
高血圧治療中(%)	5.4	8.0	13.1	27.3	<0.001
蛋白尿あり(%)	1.8	1.5	2.3	4.9	<0.001
喫煙あり(%)	9.4	8.3	9.2	8.6	0.772
飲酒あり(%)	2.6	3.3	2.8	2.3	0.552

表 2 a 男性の血清クレアチニン値 4 階級別にみた年齢調整BMI, 血圧, 総コレステロール, 総蛋白, 血糖値 (年齢調整値±標準誤差), 年齢調整高血圧治療率, 尿蛋白の有無および生活習慣 (%)

クレアチニン値階級	-0.9mg/dl	1.0mg/dl	1.1mg/dl	1.2mg/dl-	
人数 (n)	988	1280	934	957	p
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	21.9 (0.1)	22.3 (0.1)	22.7 (0.1)	23.3 (0.1)	<0.001
最高血圧 (mmHg)	139.0 (0.6)	137.8 (0.5)	138.7 (0.6)	139.1 (0.6)	0.671
最低血圧 (mmHg)	83.1 (0.4)	83.1 (0.3)	84.2 (0.4)	84.3 (0.4)	0.005
総コレステロール (mg/dl)	180.5 (1.0)	183.8 (0.9)	188.5 (1.1)	191.5 (1.1)	<0.001
血清総蛋白 (g/dl)	7.42 (0.01)	7.40 (0.01)	7.45 (0.01)	7.47 (0.01)	<0.001
血糖値 (mg/dl)	130.7 (1.2)	130.7 (1.0)	131.1 (1.2)	130.5 (1.2)	0.983
高血圧治療中 (%)	7.7	6.6	11.3	16.6	<0.001
蛋白尿あり (%)	3.1	1.6	2.8	5.5	<0.001
喫煙あり (%)	69.1	53.0	68.4	61.4	0.455
飲酒あり (%)	55.4	40.5	52.1	42.6	0.001

表 2 b 女性の血清クレアチニン値 4 階級別にみた年齢調整BMI, 血圧, 総コレステロール, 総蛋白, 血糖値 (年齢調整値±標準誤差), 年齢調整高血圧治療率, 尿蛋白の有無および生活習慣 (%)

クレアチニン値階級	-0.7mg/dl	0.8mg/dl	0.9mg/dl	1.0mg/dl-	
人数 (n)	988	1280	934	957	p
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	22.9 (0.1)	22.7 (0.1)	22.8 (0.1)	23.2 (0.1)	<0.001
最高血圧 (mmHg)	132.6 (0.6)	134.7 (0.5)	134.4 (0.5)	134.8 (0.7)	0.671
最低血圧 (mmHg)	78.3 (0.3)	79.9 (0.3)	80.2 (0.3)	80.2 (0.4)	0.005
総コレステロール (mg/dl)	188.2 (1.0)	190.4 (0.8)	191.6 (0.8)	195.0 (1.2)	<0.001
血清総蛋白 (g/dl)	7.53 (0.01)	7.55 (0.01)	7.57 (0.01)	7.56 (0.02)	<0.001
血糖値 (mg/dl)	128.4 (1.0)	129.5 (0.8)	128.9 (0.8)	131.4 (1.2)	0.983
高血圧治療中 (%)	7.6	7.3	10.2	28.6	<0.001
蛋白尿あり (%)	1.9	1.1	1.9	6.5	<0.001
喫煙あり (%)	11.0	6.3	7.9	14.2	0.038
飲酒あり (%)	2.8	3.4	2.8	2.0	0.345



表3 性別・血清クレアチニン値階級別に見た観察人年と全死亡、全循環器疾患死亡、全がん死亡数および年齢調整死亡率（対1000人年）

		血清クレアチニン値階級				死亡数（年齢調整死亡率）
		Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>4</sub>	
男	観察人年	70,086	22,197	15,895	15,365	
	全死亡	1,069 (10.0)	266 (9.8)	218 (8.7)	335 (9.9)	
	全循環器疾患死亡	373 (3.4)	86 (3.2)	86 (3.2)	135 (3.8)	
	全がん死亡	350 (3.2)	92 (3.8)	69 (2.7)	97 (3.1)	
女	観察人年	92,740	31,432	27,003	13,118	
	全死亡	900 (5.5)	194 (4.6)	276 (5.1)	280 (7.0)	
	全循環器疾患死亡	357 (2.1)	74 (1.8)	101 (1.8)	132 (3.1)	
	全がん死亡	234 (1.6)	49 (2.0)	78 (1.6)	50 (1.8)	

表 4 a 血清クレアチニン値階級別にみた総死亡，全循環器疾患死亡，全がん死亡の年齢調整相対危険度（男）

クレアチニン (mg/dl)	年齢調整相対危険度 (95%信頼区間)	
	総死亡	全がん死亡
-0.9	1.46 (1.21-1.76)	1.02 (0.74-1.43)
1.0	1.17 (0.98-1.40)	1.00 (0.74-1.36)
1.1	1	1
1.2mg/dl-	1.20 (1.01-1.42)	1.18 (0.90-1.55)
		1.17 (0.86-1.60)

表 4 b 血清クレアチニン値階級別にみた総死亡，全循環器疾患死亡，全がん死亡の年齢調整相対危険度（女）

クレアチニン (mg/dl)	年齢調整相対危険度 (95%信頼区間)	
	総死亡	全がん死亡
-0.7	1.37 (1.11-1.69)	1.21 (0.85-1.73)
0.8	1	1
0.9	1.13 (0.94-1.35)	1.03 (0.76-1.38)
1.0-	1.38 (1.14-1.66)	1.55 (1.17-2.06)
		1.14 (0.78-1.67)

表 5 a 血清クレアチニン値階級別にみた総死亡，全循環器疾患死亡，全がん死亡の多変量調整\*ハザード比（男）

クレアチニン (mg/dl)	年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	
	総死亡	全循環器疾患死亡 全がん死亡
-0.9	1.40 (1.16-1.69)	1.00 (0.72-1.40) 1.41 (1.02-1.94)
1.0	1.14 (0.95-1.37)	1.09 (0.81-1.49) 1.09 (0.79-1.50)
1.1	I	I I
1.2-	1.15 (0.97-1.38)	1.09 (0.82-1.44) 1.20 (0.87-1.64)

表 5 b 血清クレアチニン値階級別にみた総死亡，全循環器疾患死亡，全がん死亡の多変量調整\*ハザード比（女）

クレアチニン (mg/dl)	年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	
	総死亡	全循環器疾患死亡 全がん死亡
-0.7	1.39 (1.12-1.72)	1.30 (0.90-1.86) 1.43 (0.98-2.10)
0.8	I	I I
0.9	1.10 (0.91-1.32)	0.91 (0.67-1.24) 1.22 (0.86-1.73)
1.0-	1.26 (1.04-1.53)	1.25 (0.92-1.71) 1.15 (0.77-1.74)

\*年齢，BMI，血圧，総コレステロール，総蛋白，高血圧治療，尿蛋白，喫煙，飲酒を調整

尿蛋白は糖尿病を有する者については生命予後と関連があると報告されているが、一般集団における尿タンパクと死亡率の関連に関する研究はごく限られている。

1980年に実施された循環器疾患基礎調査では10,897人が対象とされた。対象者は日本全国各地から無作為に抽出した300地域の30歳以上の住民である。

コホート全体から、性、年齢、血圧値に関する情報が得られた10,546人から、908人を追跡不可能のため、759人を欠損値などのため、1,676人を高血圧、心血管系疾患、糖尿病、などの既往を有するため、除外した結果、7,203人（男3,180人、女4,023人）を分析の対象とした。追跡期間は1999年までとした。

尿蛋白の測定は試験紙法により、測定結果の分類は1) -, ±, +, ++もしくはそれ以上(4段階)、2) -と±もしくはそれ以上(2段階)の2通りを用いた。

COX比例ハザードモデルによって、1)年齢のみの解析(10歳カテゴリ)、2)多変量(年齢、BMI、コレステロール、クレアチニン、高血圧、高血糖、喫煙状況、飲酒状況)による解析、3)クレアチニン値による層別分析(男女別(単位:  $\mu\text{mol/l}$ )、男(低値: 97未満、標準: 97~105、高値: 106以上)、女(低値: 71未満、標準: 71~79、高値: 80以上))の3通りの解析を実施した。

追跡期間の人年の総計は126,825人年であった。期間中、371人が心臓血管疾患で死亡し、その内脳卒中が171人、冠動脈疾患が74人であった。性別では、男の総死亡657人(内、心血管系197、がん223)、女の総死亡522人(内、心血管系174、がん156)であった。

心血管系疾患の死亡に対する尿蛋白のリスクは、クレアチニン値が正常範囲の者では性・年齢およびその他の心疾患のリスクとされる因子を調整した後も1より高かった。また、尿蛋白の程度によって心血管系死亡のリスクが増加する傾向が認められた。さらに、クレアチニン値が正常でも尿蛋白が出現した者では心血管系死亡のリスクが増加する傾向が認められた(表)。試験紙法による簡易な測定法による判定はスクリーニングとして有用と考えられた。

表: クレアチニン値別の尿蛋白と心疾患死亡の関連

	クレアチニン値	尿蛋白±以上	心血管系死亡	ハザード比
男	低値: 97未満	96	60	1.07
	標準: 97~105	44	42	4.07*
	高値: 106以上	46	9	0.84
女	低値: 71未満	44	104	2.36*
	標準: 71~79	65	42	2.41
	高値: 80以上	110	28	1.03

(\* :  $p < 0.05$ 、クレアチニンの単位は $\mu\text{mol/l}$ 、尿蛋白±以上と心血管系死亡は人数)