

Table 2 Adjusted relative risk (RR) for all-cause mortality according to white blood cell count, NIPPON DATA90, 1990-2000

Baseline WBC count (cells/mm <sup>3</sup> )	No. of deaths	Person-years	Age, (sex)-adjusted RR (95% CI)	Multivariate-adjusted RR* (95% CI)
<b>Overall</b>				
4,000-4,900	97	8563	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	146	15852	1.09 (0.84-1.40)	1.06 (0.81-1.37)
6,000-6,900	135	16374	1.09 (0.84-1.41)	1.08 (0.82-1.41)
7,000-7,900	100	12824	1.14 (0.86-1.51)	1.12 (0.84-1.50)
8,000-8,900	63	7419	1.43 (1.04-1.98) <sup>†</sup>	1.32 (0.95-1.84)
9,000-10,000	35	3756	1.82 (1.23-2.70)**	1.61 (1.07-2.40) <sup>†</sup>
			<0.01	0.02
			<i>p</i> -value for trend	
<b>Men</b>				
4,000-4,900	49	2555	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	72	5191	1.12 (0.78-1.61)	1.08 (0.75-1.57)
6,000-6,900	69	6569	0.95 (0.65-1.37)	0.98 (0.67-1.43)
7,000-7,900	52	5585	0.98 (0.66-1.45)	0.99 (0.66-1.48)
8,000-8,900	41	4047	1.35 (0.89-2.06)	1.30 (0.84-2.02)
9,000-10,000	24	2299	1.68 (1.02-2.76) <sup>†</sup>	1.48 (0.89-2.48)
			0.1	0.2
			<i>p</i> -value for trend	
<b>Women</b>				
4,000-4,900	48	6008	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	74	10661	1.07 (0.74-1.53)	1.03 (0.72-1.49)
6,000-6,900	66	9805	1.26 (0.87-1.83)	1.23 (0.84-1.80)
7,000-7,900	48	7239	1.36 (0.91-2.03)	1.32 (0.87-1.98)
8,000-8,900	22	3372	1.52 (0.92-2.52)	1.38 (0.82-2.32)
9,000-10,000	11	1457	2.03 (1.05-3.93) <sup>†</sup>	1.78 (0.92-3.47)
			0.01	0.03
			<i>p</i> -value for trend	

\* Adjusted for age, sex, BMI at baseline, smoking status (never, former, current), alcohol consumption (never, former, current), regular exercise (yes, no), diastolic blood pressure, total cholesterol, HDL cholesterol, and hemoglobin A1c. \*\*  $p < 0.01$ . <sup>†</sup>  $p < 0.05$

Table 3 Adjusted relative risk (RR) for death from cardiovascular disease according to white blood cell count, NIPPON DATA90, 1990-2000

Baseline WBC count (cells/mm <sup>3</sup> )	No. of deaths	Person-years	Age, (sex)-adjusted RR (95% CI)	Multivariate-adjusted RR* (95% CI)
<i>Overall</i>				
4,000-4,900	29	8563	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	43	15852	1.09 (0.68-1.75)	1.05 (0.65-1.69)
6,000-6,900	37	16374	1.05 (0.64-1.71)	1.00 (0.61-1.66)
7,000-7,900	21	12824	0.87 (0.49-1.52)	0.82 (0.46-1.45)
8,000-8,900	20	7419	1.69 (0.95-3.00)	1.46 (0.80-2.65)
9,000-10,000	11	3756	2.19 (1.08-4.45)**	1.79 (0.97-3.71)
			0.08	0.2
<i>p-value for trend</i>				
<i>Men</i>				
4,000-4,900	13	2555	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	20	5191	1.17 (0.58-2.36)	1.09 (0.53-2.23)
6,000-6,900	19	6569	0.99 (0.49-2.01)	0.93 (0.45-1.93)
7,000-7,900	11	5585	0.79 (0.35-1.78)	0.72 (0.31-1.64)
8,000-8,900	10	4047	1.27 (0.55-2.93)	1.04 (0.44-2.49)
9,000-10,000	6	2299	1.62 (0.60-4.34)	1.23 (0.44-3.40)
			0.7	0.9
<i>p-value for trend</i>				
<i>Women</i>				
4,000-4,900	16	6008	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	23	10661	1.03 (0.54-1.95)	1.02 (0.53-1.96)
6,000-6,900	18	9805	1.10 (0.56-2.17)	1.12 (0.56-2.24)
7,000-7,900	10	7239	0.92 (0.42-2.03)**	0.88 (0.39-1.97)
8,000-8,900	10	3372	2.24 (1.01-4.95)**	2.04 (0.90-4.64)
9,000-10,000	5	1457	3.10 (1.13-8.50)**	2.66 (0.95-7.45)
			0.04	0.08
<i>p-value for trend</i>				

\* Adjusted for age, sex, BMI at baseline, smoking status (never, former, current), alcohol consumption (never, former, current), regular exercise (yes, no), diastolic blood pressure, total cholesterol, HDL cholesterol, and hemoglobin A1c. \*\*  $p < 0.05$ .

Table 4 Multivariable-adjusted relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI) for all-cause mortality and death from cardiovascular disease according to white blood cell count by smoking status among overall subjects, NIPPON DATA90, 1990-2000

Baseline WBC count (cells/mm <sup>3</sup> )	Person-years		All-cause		Cardiovascular disease	
	No. of deaths	RR*	95% CI	No. of deaths	RR*	95% CI
<i>Never-smoker</i>						
4,000-4,900	6529	1.00	(referent)	20	1.00	(referent)
5,000-5,900	11169	1.03	(0.73-0.146)	25	1.03	(0.56-1.88)
6,000-6,900	10286	1.14	(0.79-1.64)	15	0.88	(0.44-1.75)
7,000-7,900	7292	1.28	(0.87-1.88)	11	0.89	(0.42-1.89)
8,000-8,900	3241	1.25	(0.74-2.12)	7	1.49	(0.62-3.59)
9,000-10,000	1365	1.67	(0.85-3.32)	6	3.20	(1.25-8.24)**
	<i>p-value for trend</i>		0.07			0.2
<i>Former-smoker</i>						
4,000-4,900	992	1.00	(referent)	4	1.00	(referent)
5,000-5,900	1774	1.87	(0.73-2.65)	8	1.24	(0.36-4.31)
6,000-6,900	2003	1.19	(0.61-2.29)	3	0.47	(0.10-2.15)
7,000-7,900	1427	1.17	(0.56-2.44)	4	1.03	(0.25-4.28)
8,000-8,900	795	1.46	(0.62-3.48)	4	1.62	(0.37-6.98)
9,000-10,000	266	1.99	(0.62-6.35)	0	-	-
	<i>p-value for trend</i>		0.5			0.9
<i>Current smoker</i>						
4,000-4,900	1041	1.00	(referent)	5	1.00	(referent)
5,000-5,900	2909	0.81	(0.48-1.37)	10	0.95	(0.32-2.86)
6,000-6,900	4085	0.88	(0.53-1.47)	19	1.52	(0.55-4.21)
7,000-7,900	4105	0.80	(0.47-1.38)	6	0.56	(0.17-1.90)
8,000-8,900	3383	1.09	(0.63-1.89)	9	1.23	(0.39-3.86)
9,000-10,000	2125	1.24	(0.67-2.29)	5	1.35	(0.37-4.91)
	<i>p-value for trend</i>		0.3			0.9

\* Adjusted for age, sex, BMI at baseline, alcohol consumption (never, former, current), regular exercise (yes, no), diastolic blood pressure, total cholesterol, HDL-cholesterol, and hemoglobin A1c. \*\*  $p < 0.05$ .

**Table 5 Multivariable-adjusted relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI) for all-cause mortality and death from cardiovascular disease according to white blood cell count by BMI of 25 kg/m<sup>2</sup> among overall subjects, NIPPON DATA90, 1990-2000**

Baseline WBC count (cells/mm <sup>3</sup> )	Person-years	All-cause			Cardiovascular disease		
		No. of deaths	RR*	95% CI	No. of deaths	RR*	95% CI
<i>Body mass index: &lt;25 kg/m<sup>2</sup></i>							
4,000-4,900	7009	82	1.00	(referent)	23	1.00	(referent)
5,000-5,900	12334	112	1.02	(0.77-1.37)	33	1.28	(0.69-2.40)
6,000-6,900	12591	108	1.13	(0.84-1.52)	32	1.05	(0.54-2.01)
7,000-7,900	9459	79	1.15	(0.84-1.58)	16	1.08	(0.54-2.16)
8,000-8,900	5354	44	1.19	(0.81-1.73)	15	1.87	(0.89-3.92)
9,000-10,000	2759	25	1.48	(0.93-2.35)	7	2.38	(0.99-5.76)
	<i>p-value for trend</i>			0.08			0.09
<i>Body mass index: ≥25 kg/m<sup>2</sup></i>							
4,000-4,900	1554	15	1.00	(referent)	6	1.00	(referent)
5,000-5,900	3518	34	1.11	(0.65-1.91)	10	0.98	(0.34-2.81)
6,000-6,900	3784	27	1.24	(0.71-2.14)	5	0.51	(0.15-1.77)
7,000-7,900	3365	21	0.87	(0.45-1.66)	5	0.68	(0.19-2.40)
8,000-8,900	2065	19	1.55	(0.79-3.05)	5	1.12	(0.29-4.26)
9,000-10,000	997	10	1.62	(0.68-3.87)	4	2.56	(0.58-11.2)
	<i>p-value for trend</i>			0.3			0.5

\* Adjusted for age, sex, BMI at baseline, alcohol consumption (never, former, current), regular exercise (yes, no), diastolic blood pressure, total cholesterol, HDL cholesterol, and hemoglobin A1c.

NIPPON DATA からみた健康寿命に影響を与える因子の解析  
糖化ストレスと生命予後：老化指標としてのフルクトサミン

札幌医科大学医学部第二内科 斎藤重幸

【目的】疫学研究から糖尿病・耐糖能異常は心筋梗塞、脳梗塞など動脈硬化性疾患の危険因子であることは確立している。また、悪性新生物と糖尿病の関連が注目されている。糖尿病は高血糖の持続として定義される状態であるが、糖尿病における大血管障害や悪性新生物の発症機転についての詳細は不明である。一方、生体の血糖レベルは正常では常に一定範囲内に調節されている。これは、ブドウ糖が脳をはじめとした各器官の主要なエネルギー源であるだけでなく、組織の「糖化ストレス」をもたらす有害物質である側面からも説明できる。糖尿病における臓器障害の原因として糖化ストレスの最終産生物質として advanced glycation endproducts (AGE) の意義が知られるが、AGE は糖化蛋白を経て産生される化合物の総称で、臨床的な AGE の量や活性の評価方法や、予防医学上の意義は確立されていない。生体内の比較的半減期の長いヘモグロビンやアルブミンなどの蛋白質は、血液中を循環している間に、N 末端または側鎖のアミノ基にグルコースのアルデヒド基が非酵素的に結合して、糖化蛋白を生成する。生成された糖化蛋白は、側鎖結合が安定なフルクトース構造をとるためにフルクトサミンとも呼ばれる。従って血清フルクトサミンは糖化ストレスの一部を反映する指標と考えられる。

1990 年に実施された循環器疾患基礎調査では無作為抽された日本人一般住民の血糖レベルとして随時血糖値、グリコヘモグロビン、フルクトサミンが測定されている。また、これらの調査客体は 10 年間の生命予後と死因が死亡診断書を根拠に検討されている。今回はこの追跡データベース (NIPPON DATA90) より糖化蛋白であるフルクトサミンと生命予後の関連について検討した。

【対象・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。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。解析項目は性、年齢、血圧値 (収縮期、拡張期)、随時血糖値、総コレステロールレベル、BMI、喫煙、飲酒である。

今回はまず、追跡対象のうち糖尿病患者を除く 30 歳～64 歳の集団について、フルクトサミンの記述疫学、特にフルクトサミンとの関連因子を解析し、一般集団におけるフルク

トサミンの意義を検討した。次ぎに 30 歳以上の全集団について、総死亡をエンドポイントとして、長期生命予後に与える血清フルクトサミンレベルの効果を解析した。

ヘモグロビン(Hb)A1c6.0%以上、または随時血糖値 200mg/dl 以上と現在、過去に糖尿病として診療された者を「糖尿病」として除外した。また、収縮期血圧 140mmHg 以上 and/or 拡張期血圧 90mmHg 以上と降圧薬服用者を高血圧と定義した。コレステロールレベルはこれまでの NIPPON DATA 解析成果から 240mg/dl 以上を「高脂血症」した。30 歳以上全年齢でのフルクトサミンを 5 分位として、各層の総死亡累積死亡曲線を Kaplan-Meier 法により比較した。また、生命予後関連因子を共変量として Cox 比例ハザードモデルで総死亡におけるフルクトサミン各レベルの相対危険を解析した。

さらに、本結果の妥当性を検討するために、教室が実施している地域疫学研究(端野・壮瞥町) 研究との統合研究を行試みた。数値は平均値±標準偏差値で示し、群間の平均値の比較は ANOVA を用いた。p<0.05 を以って有意水準とした。

【結果】 30 歳から 64 歳までの糖尿病患者を除く集団での諸量を男女別に表 1 に示した。対象の平均年齢は男性 47.2±9.7 歳 (2542 名)、女性 46.7±9.7 歳 (3630 名)、フルクトサミン平均血中濃度は男性 254.7±18.2μmol/L、女性 256.6±18.21μmol/L とフルクトサミン濃度に男女差はないことが示され、またフルクトサミンのヒストグラム(図 1)を求めると男女ともに正規分布を示し、その分布範囲も男女同様であった。表 3 にはフルクトサミンと関連因子の相関解析の結果を示す。非糖尿病患者集団ではフルクトサミンは随時血糖値、HbA1c 値と弱い正相関が認められた。しかしながら、フルクトサミンは HbA1c を含む物質として測定されているが、その関連は弱いものであった(図 2)。女性では年齢との有意な正の相関が認められたが、男性では関連が認められない。体格指数(BMI)とフルクトサミンは男女ともに弱い負の相関を示し、BMI が大きい者ではフルクトサミン濃度は低い傾向であった。フルクトサミンと最も強い関連を示したのは血中アルブミン濃度であり、男性 r=0.392、女性 r=0.472 (図 2)であった。フルクトサミンを従属変数とした重回帰分析では年齢(正)、血中アルブミン(正)、喫煙歴(負：非喫煙者でフルクトサミンは高値)、HbA1c(正)、BMI(負)が有意な関連因子として抽出されたが、血圧値、脂質値などとの関連は存在しなかった。

30 歳以上の全年齢について非糖尿病患者のフルクトサミンと生命予後との関連を検討した。血清フルクトサミン濃度 5 分位の男女別の諸量の比較を表 4 に示した。表 5 に血清フルクトサミン濃度 5 分位毎の総死亡率、がん死亡率、循環器疾患死亡率、脳卒中死亡率を示した。何れもフルクトサミン濃度が最高位で死亡率が上昇する傾向が示された。Kaplan-Meier 法で総死亡を endpoint とした累積生存率を描出すると、フルクトサミン濃度が最高位で累積生存率は低下し、これは Log-rank 法による検討で有意な低下となった(図 3)。Cox の比例ハザードモデルから非糖尿病患者の生命予後規定因子の解析を行った。モデルにはフルクトサミン濃度 5 分位、性、年齢、BMI、脂質(総コレステ

ロール値)、血中アルブミン値、血圧(収縮期血圧値)、循環器疾患既往を組入れた。血清アルブミン値は年齢、性、血圧、アルブミン値とともに有意な生命予後規定因子となった。他の予後規定因子で調整してもフルクトサミンレベル最高位の総死亡の相対危険を1.578(95%信頼区間1.217~2.046)であった。本年度、教室が継続して実施している疫学調査の一般住民1500名の検討でも生命予後規定関連因子として、血圧値、血糖値、血中インスリン値、喫煙が抽出された。

【考察】一般住民における予後規定因子として年齢、性、既往歴に加えて血圧値、血糖値、喫煙などが上げられる。これらは循環器疾患や、悪性新生物の発症を介して予後に影響を与えている。今回非糖尿病患者集団の検討では、フルクトサミンはこれらの因子とは独立して予後規定因子として同定された。

フルクトサミンは血清の糖化蛋白の総称である。生体内の比較的半減期の長いヘモグロビンやアルブミンなどの蛋白質は、しだいにN末端または側鎖のアミノ基にグルコースのアルデヒド基が非酵素的に結合して、糖化蛋白を生成する。生成された糖化蛋白は、側鎖結合が安定なフルクトース構造をとるためにフルクトサミンと命名された。したがってHbA1c、グリコアルブミンもフルクトサミンである。今回の検討ではフルクトサミンは有意だが、同じ血糖レベルの長期指標であるHbA1cとの関連は弱く、非糖尿病患者ではフルクトサミンとHbA1cとではその動態に相違が有ることが伺われた。血清フルクトサミンの内訳は、グリコアルブミン約60~80%、グリコ $\alpha$ 1-GI 1%、グリコ $\alpha$ 2-GI 2%、グリコ $\beta$ -GI 約30%、グリコ $\gamma$ -GI 約10%であると報告され、今回の検討で血中アルブミンと比較的強い正の相関を示したことを説明する。

血中フルクトサミン量は血清蛋白量が一定であれば過去1~2週間の平均血糖値の高低を反映するものであり、この特性を利用して臨床的には血糖管理指標として用いられる。今回は非糖尿病患者の集団の検討で、更にHbA1cで血糖レベルを補正した解析で、フルクトサミンは生命予後規定因子として同定された。アルブミンの低値は重要な老化指標である。フルクトサミンは血中アルブミンレベルに規定される。アルブミンの低下によりフルクトサミンレベルは低下する。このような関連にもかかわらず、フルクトサミン高値が若年からの生命予後劣化を予測することは、フルクトサミンレベルで示される糖化蛋白産生能(糖化ストレス)が生体器官・組織の障害を介して生命予後に影響を与えるものと推定され、老化指標としてのフルクトサミンの意義も考慮される。

次年度以降は、NIPPONDATA データベースから高血圧や高脂血症など危険因子とフルクトサミンとの関連を詳細に解析する。また今年度の結果を教室が継続している地域研究での地域住民健診と統合、フルクトサミンと他の老化指標との関連を明らかにする。

表1. 対象の特性 (30~64歳: 糖尿病患者を除く集団)

性別		度数	最小値	最大値	平均値	標準偏差
男性	年齢	2542	30	64	47.22	9.720
	BMI	2506	15.2	40.5	23.173	2.9134
	収縮期血圧 (mmHg)	2508	90	230	134.25	18.459
	拡張期血圧 (mmHg)	2508	42	154	83.39	11.552
	白血球数	2336	3100	27600	7252.44	1909.972
	GOT	2336	9	354	26.71	16.035
	GPT	2336	6	316	29.66	24.262
	γGT	2336	6	1803	57.17	79.800
	総蛋白(g/dl)	2336	6	9	7.27	.481
	アルブミン(g/dl)	2336	2.9	5.6	4.541	.2806
	クレアチニン(mg/dl)	2335	.4	1.8	.910	.1356
	尿酸(mg/dl)	2335	80	1220	562.61	128.113
	総コレステロール (mg/dl)	2336	100	425	199.76	35.610
	トリグリセリド (mg/dl)	2336	26	1808	150.50	105.542
	HDL (mg/dl)	2336	15	136	50.56	14.869
	随時血糖値 (mg/dl)	2336	50	199	97.24	17.899
	HBA1c(%)	2335	3.2	5.9	4.856	.3686
	フルクトサミン (μmol/L)	2335	160	388	254.66	18.210
	有効なケースの数 (リストごと)	2333				
	女性	年齢	3630	30	64	46.67
BMI		3583	13.4	38.6	22.728	3.1667
収縮期血圧 (mmHg)		3585	82	242	129.12	18.980
拡張期血圧 (mmHg)		3585	40	156	78.87	11.651
白血球数		3383	1500	15200	6379.63	1549.223
GOT		3383	5	257	21.15	10.738
GPT		3383	4	364	19.00	14.554
γGT		3383	1	1299	20.41	30.659
総蛋白(g/dl)		3383	6	10	7.34	.480
アルブミン(g/dl)		3383	3.3	5.4	4.448	.2491
クレアチニン(mg/dl)		3383	.3	8.0	.699	.1708
尿酸(mg/dl)		3383	10	1060	390.47	98.076
総コレステロール (mg/dl)		3383	101	445	203.04	37.246
トリグリセリド (mg/dl)		3383	26	1029	113.59	73.925
HDL (mg/dl)		3383	16	131	58.30	14.859
随時血糖値 (mg/dl)		3383	54	199	96.74	16.164
HBA1c(%)		3383	3.4	5.9	4.739	.3386
フルクトサミン (μmol/L)		3383	191	332	256.57	18.053
有効なケースの数 (リストごと)		3383				



表 2 一般住民におけるフルクトサミンの疫学

男性	度数	有効 欠損値	2335 207	女性	度数	有効 欠損値	3383 247
	平均値		254.66		平均値		256.57
	平均値の標準誤差		.377		平均値の標準誤差		.310
	中央値		254.00		中央値		256.00
	最頻値		257		最頻値		254
	標準偏差		18.210		標準偏差		18.053
	分散		331.597		分散		325.910
	範囲		228		範囲		141
	最小値		160		最小値		191
	最大値		388		最大値		332
	パーセンタイル	10	233.00		パーセンタイル	10	234.00
		20	241.00			20	242.00
		30	245.00			30	247.00
		40	250.00			40	252.00
		50	254.00			50	256.00
		60	258.00			60	260.00
		70	263.00			70	265.00
		80	268.00			80	270.00
		90	277.00			90	279.00

図1. フルクトサミンのヒストグラフ(男女別)

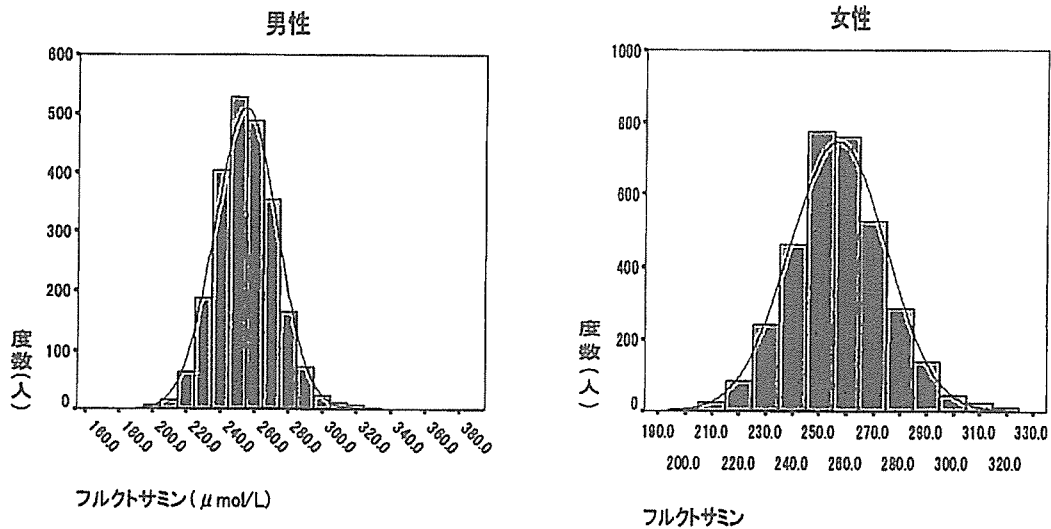


表3 相関係数(30~64歳:糖尿病患者を除く集団)

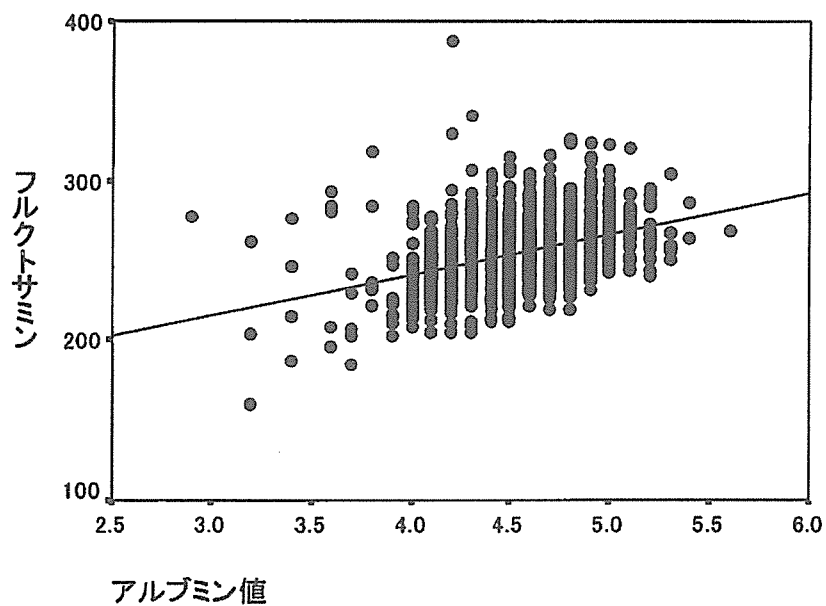
性別			年齢	BMI	アルブミン	随時血糖値	HBA1c	フルクトサミン
男性	年齢	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	1	.000	-.429(**)	.124(**)	.200(**)	.030
			.	.985	.000	.000	.000	.150
		N	2542	2506	2336	2336	2335	2335
	BMI	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	.000	1	.099(**)	.053(*)	.117(**)	-.059(**)
			.985	.	.000	.011	.000	.005
		N	2506	2506	2334	2334	2333	2333
	アルブミン	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	-.429(**)	.099(**)	1	-.127(**)	-.061(**)	.392(**)
		.000	.000	.	.000	.003	.000	
	N	2506	2506	2334	2334	2333	2333	
随時血糖値	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	.124(**)	.053(*)	-.127(**)	1	.173(**)	.096(**)	
		.000	.011	.000	.	.000	.000	
	N	2336	2334	2336	2336	2335	2335	
HBA1c	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	.200(**)	.117(**)	-.061(**)	.173(**)	1	.150(**)	
		.000	.000	.003	.000	.	.000	
	N	2335	2333	2335	2335	2335	2335	
フルクトサミン	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	.030	-.059(**)	.392(**)	.096(**)	.150(**)	1	
		.150	.005	.000	.000	.000	.	
	N	2335	2333	2335	2335	2335	2335	
女性	年齢	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	1	.228(**)	-.114(**)	.223(**)	.368(**)	.211(**)
			.	.000	.000	.000	.000	.000
		N	3630	3583	3383	3383	3383	3383
	BMI	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	.228(**)	1	-.014	.111(**)	.217(**)	-.102(**)
			.000	.	.411	.000	.000	.000
		N	3583	3583	3383	3383	3383	3383
	アルブミン	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	-.114(**)	-.014	1	-.036(*)	-.011	.472(**)
		.000	.411	.	.039	.509	.000	
	N	3383	3383	3383	3383	3383	3383	
随時血糖値	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	.223(**)	.111(**)	-.036(*)	1	.269(**)	.170(**)	
		.000	.000	.039	.	.000	.000	
	N	3383	3383	3383	3383	3383	3383	
HBA1c	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	.368(**)	.217(**)	-.011	.269(**)	1	.239(**)	
		.000	.000	.509	.000	.	.000	
	N	3383	3383	3383	3383	3383	3383	
フルクトサミン	Pearson の相関係数 有意確率 (両側)	.211(**)	-.102(**)	.472(**)	.170(**)	.239(**)	1	
		.000	.000	.000	.000	.000	.	
	N	3383	3383	3383	3383	3383	3383	

\*\* 相関係数は 1% 水準で有意 (両側)。

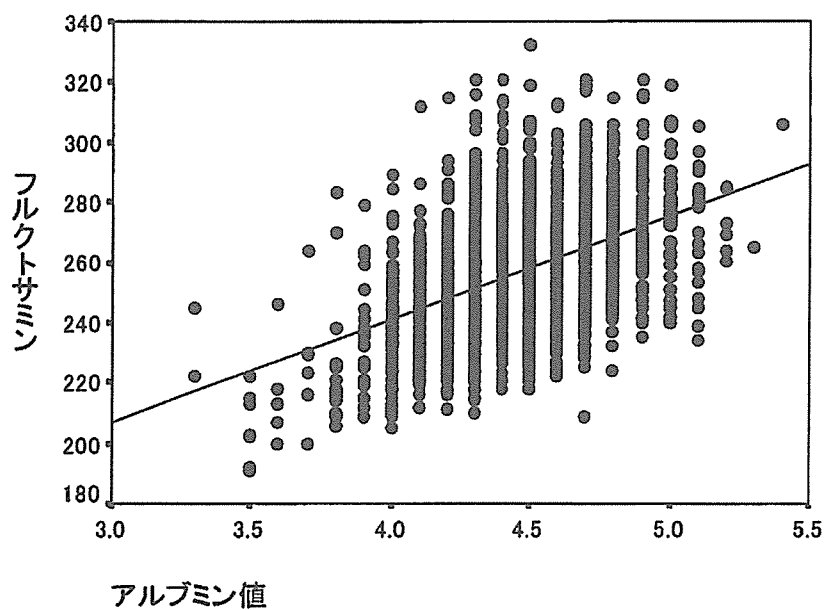
\* 相関係数は 5% 水準で有意 (両側)。

図2. フルクトサミンとアルブミン、HbA1cとの男女別散布図(表3参照)

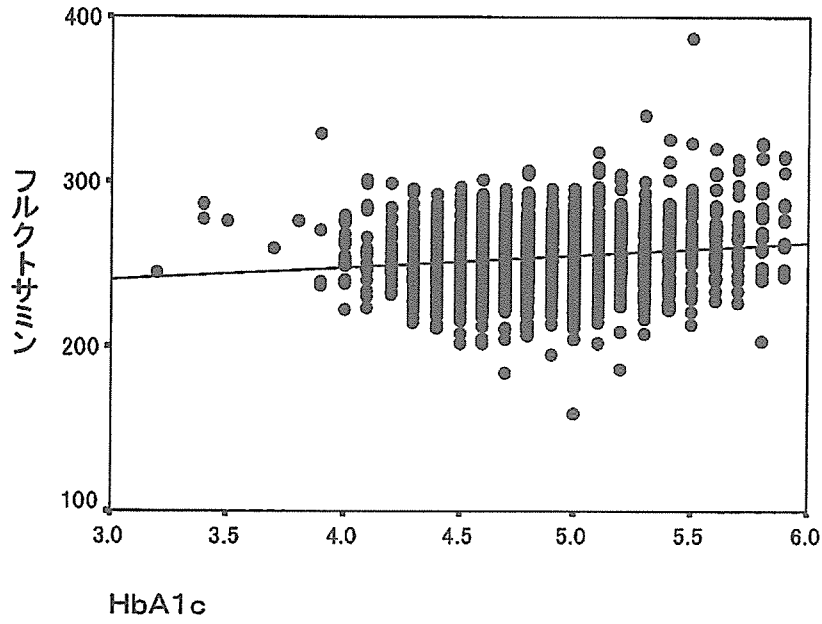
アルブミンとフルクトサミンの散布図(男性)



アルブミンとフルクトサミンの散布図(女性)



HbA1c値とフルクトサミンの散布図(男性)



HbA1c値とフルクトサミンの散布図(女性)

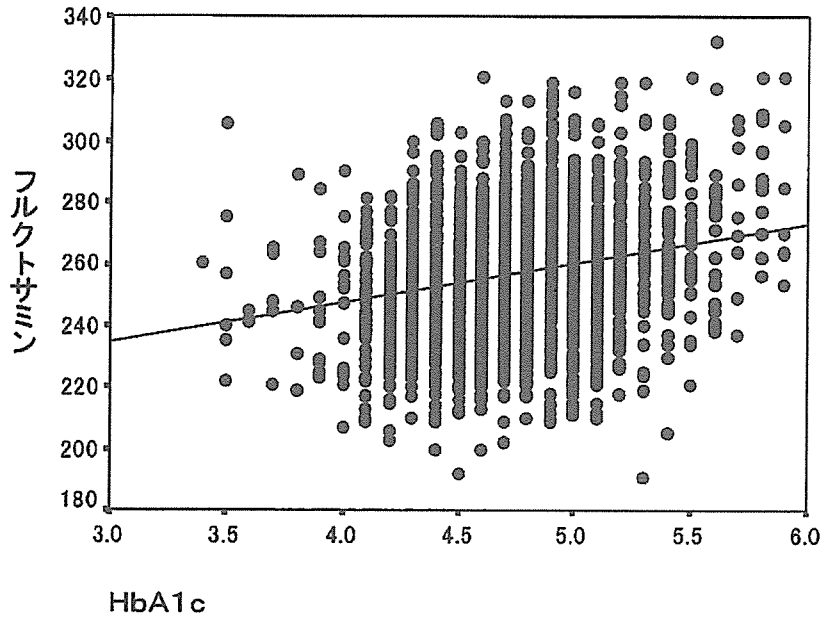


表 4-1 フルクトサミン 5 分位の諸量の比較 (糖尿病患者を除く 30 歳以上の全年齢：男性)

	年齢	収縮期血 値	拡張期血 値	総蛋白	クレアチ ニン	総コレス テロール	HDL	随時血糖 値	HbA1c	フルクト サミン
1	平均値	52.13	135.29	82.23	.901	193.30	48.24	96.06	4.808	232.10
	度数	913	913	913	692	693	693	693	692	692
	標準偏差	13.531	18.546	11.614	.1558	36.656	16.188	17.244	.3334	9.349
2	平均値	51.88	137.09	83.51	.914	196.45	48.77	97.60	4.843	246.98
	度数	618	618	618	618	618	618	618	618	618
	標準偏差	13.297	20.939	11.176	.1455	35.268	13.655	18.788	.3402	2.632
3	平均値	51.44	135.92	83.53	.912	202.21	51.29	96.81	4.874	255.95
	度数	570	570	570	570	570	570	570	570	570
	標準偏差	13.179	18.883	11.103	.1292	35.356	14.662	17.355	.3532	2.584
4	平均値	52.90	138.62	84.24	.936	200.53	51.68	99.29	4.888	265.69
	度数	596	596	596	596	596	596	596	596	596
	標準偏差	13.940	20.072	11.522	.1642	34.387	14.622	19.846	.3620	3.068
5	平均値	55.85	139.31	84.58	.963	200.01	53.57	102.91	4.994	284.39
	度数	521	521	521	521	521	521	521	521	521
	標準偏差	14.145	20.811	12.194	.2185	37.460	15.218	21.480	.4490	14.195
合計	平均値	52.70	137.01	83.46	.923	198.25	50.54	98.35	4.876	255.47
	度数	3218	3218	3218	2997	2998	2998	2998	2997	2997

表 4-2 フルクトサミン 5 分位の諸量の比較 (糖尿病患者を除く 30 歳以上の全年齢 : 女性)

	年齢	収縮期血 値	拡張期血 値	総蛋白	クレアチ ニン	総コレス テロール	HDL	随時血糖 値	HbA1c	フルクト サミン
1	平均値	130.11	77.95	7.03	.681	196.81	54.47	95.90	4.679	232.37
	度数	1120	1120	818	818	818	818	818	818	818
	標準偏差	19.842	11.612	.467	.1292	37.527	14.705	15.832	.3396	8.646
2	平均値	131.26	79.17	7.22	.702	200.80	55.13	96.24	4.736	247.27
	度数	769	769	769	769	769	769	769	769	769
	標準偏差	19.342	11.410	.422	.1207	36.327	14.322	15.782	.3118	2.650
3	平均値	131.45	79.08	7.30	.706	206.13	56.66	96.91	4.758	256.02
	度数	889	889	889	889	889	889	889	889	889
	標準偏差	20.732	11.865	.431	.1299	38.709	13.891	16.058	.3341	2.580
4	平均値	134.05	79.69	7.40	.735	207.21	59.01	99.86	4.810	265.73
	度数	893	893	893	893	893	893	893	893	893
	標準偏差	20.533	11.320	.453	.1498	37.290	14.348	17.392	.3353	3.105
5	平均値	138.33	81.13	7.56	.751	216.62	60.37	103.82	4.928	283.92
	度数	910	910	910	910	910	910	910	910	910
	標準偏差	21.354	11.875	.489	.2860	38.520	16.582	19.792	.3823	11.300
合計	平均値	132.96	79.34	7.31	.716	205.85	57.25	98.68	4.786	257.88
	度数	4581	4581	4279	4279	4279	4279	4279	4279	4279
	標準偏差	20.586	11.669	.487	.1789	38.306	14.987	17.365	.3527	18.669

表 5-1フルクトサミン5分位と総死亡

		総死亡		合計
		なし	あり(死亡率)	
1	度数	1794	196	1990
	%	90.2%	9.8%	100.0%
2	度数	1265	102	1367
	%	92.5%	7.5%	100.0%
3	度数	1327	101	1428
	%	92.9%	7.1%	100.0%
4	度数	1327	120	1447
	%	91.7%	8.3%	100.0%
5	度数	1221	175	1396
	%	87.5%	12.5%	100.0%
合計	度数	7290	6934	694
	%	90.1%	90.9%	9.1%

表 5-2 フルクトサミン5分位とがん死亡

		がん死亡		合計
		なし	あり(死亡率)	
1	度数	1904	86	1990
	%	95.7%	4.3%	100.0%
2	度数	1324	43	1367
	%	96.9%	3.1%	100.0%
3	度数	1397	31	1428
	%	97.8%	2.2%	100.0%
4	度数	1406	41	1447
	%	97.2%	2.8%	100.0%
5	度数	1342	54	1396
	%	96.1%	3.9%	100.0%
合計	度数	7290	7373	255
	%	90.1%	96.7%	3.3%

表 5-3 フルクトサミン5分位と総循環器疾患死亡

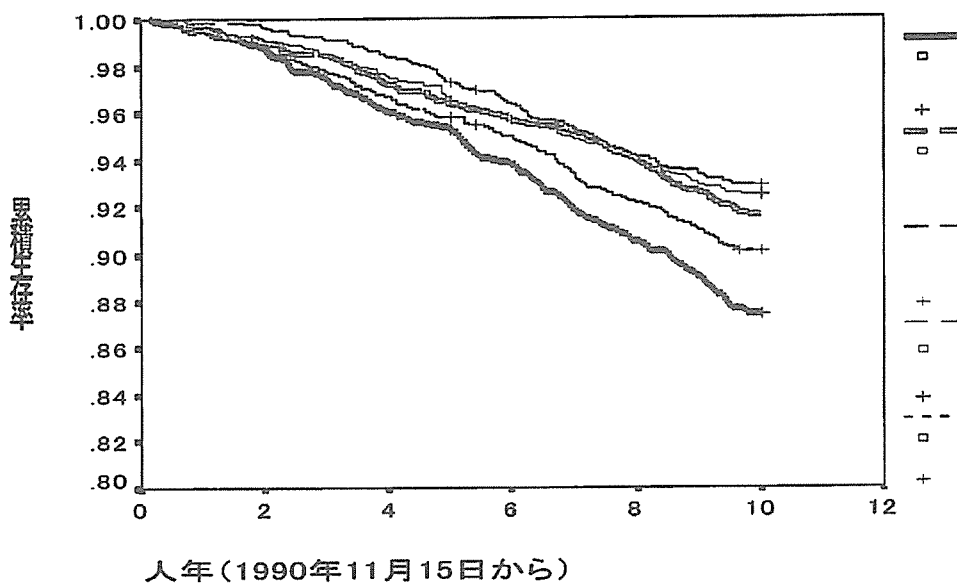
		循環器疾患死亡		合計
		なし	あり(死亡率)	
1	度数	1932	58	1990
	%	97.1%	2.9%	100.0%
2	度数	1345	22	1367
	%	98.4%	1.6%	100.0%
3	度数	1397	31	1428
	%	97.8%	2.2%	100.0%
4	度数	1406	41	1447
	%	97.2%	2.8%	100.0%
5	度数	1338	58	1396
	%	95.8%	4.2%	100.0%
合計	度数	7290	7418	210
	%	90.1%	97.2%	2.8%

表 5-4 フルクトサミン5分位と脳卒中死亡

		脳卒中死亡		合計
		なし	あり(死亡率)	
1	度数	1970	20	1990
	%	99.0%	1.0%	100.0%
2	度数	1362	5	1367
	%	99.6%	.4%	100.0%
3	度数	1414	14	1428
	%	99.0%	1.0%	100.0%
4	度数	1429	18	1447
	%	98.8%	1.2%	100.0%
5	度数	1368	28	1396
	%	98.0%	2.0%	100.0%
合計	度数	7290	7543	85
	%	90.1%	98.9%	1.1%



図3. フルクトサミン5分位の累積生存率 (カプラン-マイヤー法)



上より、曲線は第2分位、第3分位、第4分位、第1分位、第5分位を示す。

表6 Cox比例ハザードモデルにより総死亡関連因子の解析  
フルクトサミン5分位を組みこんだモデル

	$\beta$	標準 誤差	Wald 値	自由度	確率	Exp( $\beta$ )	Exp( $\beta$ ) の 95.0% CI	
							下限	上限
フルクトサミン 5分位			17.74	4	.001	1		
5分位(2)	.060	.136	.20	1	.658	1.062	.814	1.386
5分位(3)	.045	.138	.11	1	.745	1.046	.799	1.370
5分位(4)	.088	.135	.42	1	.514	1.092	.838	1.424
5分位(5)	.456	.132	11.87	1	.001	1.578	1.217	2.046
年齢	.088	.004	443.30	1	.000	1.091	1.083	1.100
BMI	-.028	.013	4.22	1	.040	.973	.948	.999
総コレステロール	-.002	.001	2.19	1	.138	.998	.996	1.001
アルブミン	-1.636	.180	82.21	1	.000	.195	.137	.277
心血管疾患既往	.175	.151	1.33	1	.249	1.191	.885	1.602
HbA1c	.156	.117	1.77	1	.183	1.169	.929	1.471
収縮期血圧値	.006	.002	8.71	1	.003	1.006	1.002	1.010
性別	-.534	.085	39.81	1	.000	.586	.497	.692

## 血糖値の脳出血死亡への影響に関する研究：NIPPON DATA 80

小野田敏行, Robert D. Abbott, 坂田清美, 岡山明, 斎藤重幸, 上島弘嗣

【目的】高血糖は脳梗塞の危険因子としてよく知られているが、高血糖と脳出血との関係はいまだ明らかではない。本研究では NIPPON DATA (the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-Communicable Disease and its Trends in the Aged) 80 を用いて血糖値が脳出血死亡に及ぼす影響について前向きに検討した。

【方法】1980年、全国から無作為抽出して行われた循環器疾患基礎調査の受検者に対してその後追跡調査を行って設定した集団 NIPPON DATA 80 のうち、脳卒中の既往がなく、血糖値が測定された男女 9,403 人（観察開始時 30~92 歳）を対象とした。1999 年までに観察された総死亡および脳出血死亡から人年法により観察開始時の血糖値とその後の脳出血死亡との関連を検討した。

【結果】追跡期間中に脳出血による死亡 65 例（4.4 対 10,000 人年）が観察された。血糖値の四分位別にみた年齢調整脳出血死亡率は 2.8 から 6.7 対 10,000 人年で、血糖値が高いほど有意に高かった。血糖値と脳出血死亡率は性、高血圧、喫煙および飲酒習慣、総コレステロール値、アルブミンと BMI を調整しても有意に関連していた。

【結論】本研究により、血糖値が脳出血に関連していることが示唆された。我が国は諸外国に比べて脳出血が多く、現在増え続けている糖尿病への対策が今後、より一層重要であると考えられる。

脳卒中の死亡数は世界で年間 550 万人程度と見積もられている<sup>1</sup>。脳卒中のうち多くは脳梗塞であり、先進国では脳出血は脳卒中のうち 10%程度を占めるに過ぎない。しかし、脳梗塞に比べて若年発症例が多く、また、致命率も高い<sup>2</sup>ことから、社会的に重要な保健課題である。

脳卒中のなかでも脳梗塞は症例対照研究や前向き縦断研究によって様々なリスク要因が検討されてきている。脳梗塞のよく知られた危険因子には加齢、高血圧や喫煙、過度の飲酒がある<sup>3,4</sup>。また、糖尿病や高血糖状態も挙げられている<sup>5,6</sup>。

同様に、脳出血では高血圧や喫煙が強い危険因子としてよく知られている<sup>7-9</sup>。しかし、脳出血は先進国では脳梗塞に比べると発症や死亡が少ないために、脳梗塞に比べて様々なリスクが十分に検討されてきたとはいえない状況にある。特に高血糖状態との関連を検討し得るような大規模でかつ血糖値が測定された一般集団を前向きに検討した研究は少なく、高血糖状態との関連はいまだ明らかではない。

我々は、高血糖状態と脳出血の関連を明らかにするため、先進国のなかでは脳出血の罹患率が高い日本において、9,600 人の一般住民からなるコホート集団 NIPPON DATA 80 を用いて、随時血糖値が脳出血死亡におよぼす影響について評価した。

## 対象と方法

### 循環器疾患基礎調査

このコホート研究の対象者は 1980 年の循環器疾患基礎調査に基づく<sup>10</sup>。この研究の詳細は他で記載されている<sup>11-13</sup>。循環器疾患基礎調査では日本全体でランダムに選ばれた 300 区域に住む 30 歳以上の 10,897 人が登録され、保健所により実施された。血圧は標準水銀血圧計で測定された。身長は裸足で、体重は軽装で測定された。既往歴、喫煙および飲酒習慣は質問紙によって得られた。随時血液を採取し、血糖値、総コレステロール値およびアルブミンが自動分析器 SMA12/60 によって測定された。血糖値の測定にはネオカプロン銅法が用いられた。総コレステロールの測定は CDC の CDC-NHLBI 脂質標準化プログラムを受けた。また、他の項目も CAP または日本の学術的団体による精度管理下に実施された。

### 追跡調査

循環器疾患基礎調査の受検者を対象に 1994 年に最初の追跡調査が行われ、住民情報から生死と現住所が明らかとなった 9,638 人 (88.4%) が振り返りコホート集団 (NIPPON DATA80) と定義された。このコホート集団について 1999 年にさらに追跡調査が行われた。それぞれの追跡調査では総務省の許可の下、日本の人口動態統計を使用して対象者の死因を明らかとした。死因は 1994 年までは ICD-9、1995 年以降は ICD-10 に沿ってコーディングされた死因について、ICD-9 では 431-432、ICD-10 では I61 と I69.1 を脳出血による死亡とした。

### 解析対象

9,638 名のうち、脳卒中の既往あり 113 例、血糖値の欠損 13 例、観察開始後 2 年以内の死

亡 11 例および観察開始後 2 年以内の転出先不明による追跡打ち切り 98 例を除いた 9,403 例（男 4,105 例、女 5,298 例）について解析した。

#### 統計学的方法

開始時調査で降圧薬を毎日または時々服用していると答えた者を降圧薬服用ありとした。また、現在喫煙していると答えた者を喫煙あり、現在飲酒の習慣ありと答えた者を飲酒ありとした。BMI は体重(Kg)を身長(m)の 2 乗で割って求めた。

対象を血糖値の四分位別に分割し、度数データは直接法により、連続変数は共分散分析によってそれぞれの年齢調整値を求めた。また、血糖値の四分位別に脳出血の粗死亡率および Mantel-Haenszel 法により日本の 1985 年標準人口を用いて年齢調整した死亡率を求めた。さらに Cox の比例ハザードにより、血糖値の第 1 四分位を基準として他の群についてそれぞれ年齢、性別、最大血圧、BMI、総コレステロール、アルブミン、降圧薬の服用、喫煙および飲酒について調整した相対ハザード比および 95%信頼区間を求めた。また、降圧薬を服用しているか最大血圧が 140mmHg 以上または最小血圧が 90mmHg 以上の者を高血圧ありとして、高血圧なし、ありそれぞれについて血糖値の四分位別に Mantel-Haenszel 法により年齢調整した脳出血死亡率を求めた。以上のそれぞれの検討において群間の傾向はトレンド検定によって確認した。

#### 結果

9,403 人の 19 年の観察（164,079 人年、観察期間平均 17.4 年、男 70,449 人年、女 93,630 人年）により、65 例（男 35 例、女 30 例）の脳出血による死亡が確認された。表 1 に開始時調査時の年齢階級別に脳出血による死亡数および死亡率を示す。脳出血による死亡率は 4.0 対 10,000 人年（男 5.0、女 3.2）であった。

表 2 に開始時調査における随時血糖値の四分位階級別に年齢、性別、BMI、最大血圧、最小血圧、総コレステロール、血清アルブミン、降圧薬服用、喫煙および飲酒について、年齢調整値と、度数データでは人数、連続変数では標準偏差を示す。血糖値が高いほど、年齢が高く、また、BMI、最大血圧、最小血圧、総コレステロール値が高く、また、降圧薬の服薬中の者が多かった。性別、血清アルブミン、喫煙および飲酒では有意な関連はみられなかった。

表 3 に血糖値の四分位階級別に脳出血の粗死亡率と Mantel-Haenszel 法による年齢調整死亡率および第 1 四分位を基準として各群について Cox の比例ハザードモデルで算出した調整ハザード比を示す。血糖値が高いほど粗死亡率、年齢調整死亡率ともに高かった。血糖値の第 1 四分位を基準とした調整ハザード比は第 2 四分位で 1.0(95%CI 0.4, 2.7)、第 3 四分位で 1.2(0.8, 1.9)、第 4 四分位で 1.3(1.0, 1.7)と血糖値が高い群ほど有意に高くなった。