

調査開始時に血圧が 140/90mmHg 未満かつ降圧薬の服用のない高血圧なし群と高血圧あり群での血糖値四分位別の年齢調整脳出血死亡率を図 1 に示す。高血圧なし群では血糖値の四分位順に 0.9、0.9、1.3、1.6 対 10,000 人年と全体に低く、また、傾向性の検定でも有意ではなかったのに対し、高血圧あり群では 2.2、2.2、2.7、7.3 対 10,000 人年と特に第 4 四分位で高くなり、また、正の有意な傾向を認めた。

## 考察

日本においては 1980 年まで長らく脳血管疾患が死因の一位であり、また、1950 年代までは脳梗塞よりも脳出血による死亡数が多かった。その後、脳出血による死亡は血圧の管理により急速に減少したが<sup>14,15</sup>、いまだに日本では脳出血は脳卒中のうち 30%程度を占めている<sup>16</sup>。また日本においては近年、脳卒中罹患率や死亡率の下げ止まり傾向が指摘されており、脳出血に対するさらなる対策が重要である。

一方、脳出血の強力な危険因子として血圧および喫煙が既知であるが、脳梗塞の強い危険因子である糖尿病や高血糖状態の関与は脳出血ではいまだ明らかではない。日本において糖尿病の有病率は持続的に上昇傾向にあり、2002 年に厚生労働省が行った糖尿病実態調査によると、糖尿病が強く疑われる人は 740 万人、糖尿病の可能性を否定できない人は 880 万人であり、5 年前の同調査と比べてそれぞれ 50 万人、200 万人の増加がみられている。糖尿病は様々な循環器疾患の危険因子であり、脳出血との関連を詳細に検討することが重要である。

今回の検討では、住民のランダムサンプリングによるコホート集団 9,403 人の追跡により、随時血糖値と脳出血の死亡率の間に有意な正の関係を認めた。随時血糖値が高いほど脳出血の死亡率は高く、第 4 四分位の群 (serum glucose values>139) では多調整ハザード比 1.3 (95%CI 1.0, 1.7) と基準とした第 1 四分位の群 (serum glucose values<112) よりも有意に高かった。また、高血圧の有無別にみると、高血圧なし群では随時血糖値との関連は明らかではないが、高血圧あり群では特に第 4 四分位の群で脳出血の死亡率が高くなった。

Ariesen らは ICH の危険因子について systematic review を行っている<sup>17</sup>。これによれば、1974 年から 2001 年までの文献で ICH のリスクとして糖尿病について検討した Case-control study の報告は 9 件あり、メタアナリシスによるオッズ比は 1.27 (95%CI 0.99, 1.62) であったとしている。

Ariesen らの報告以降の文献では、まず、Feldmann らにより<sup>8</sup>、18 歳から 49 歳までのアメリカでの case-control study で糖尿病が ICH に有意なリスクであったと報告されている。逆に、Karapanayiotides らは<sup>18</sup>、スイスの Stroke registry の約 4000 件の登録結果から、糖尿病は ICH に対して有意に保護的だったと報告している。一方、Laing らが<sup>19</sup>、インスリン治療中の糖尿病患者約 24,000 名を対象とするコホート研究により、男女ともに Hemorrhagic stroke の SMR が一般集団よりも上昇していることを示したが、Hemorrhagic stroke による死亡数が 18 例と少なく、有意ではなかった。

このように、糖尿病あるいは高血糖状態と脳出血との関連は明らかではない。我々の研究

では、随時血糖値と脳出血の死亡率の間に有意な正の関係を認めた。しかし、他には一般集団の前向き検討において血糖値が有意に ICH を増加させたとする報告は見当たらない。この理由として、western countries では ICH の発生率がもともと低く、血糖値を測定し得るような一般的なサイズのコホート研究では検討を行えるような例数が得られないことが考えられる。

糖尿病性の血管病変は動脈硬化性の変化ばかりでなく、微細な血管障害から血管の脆弱性を引き起こす<sup>20</sup>ことから脳出血の原因となる可能性がある。しかし、脳出血には被殻出血、視床出血や混合型、さらに橋出血など、その部位によって機序がかなり異なり、危険因子も異なる可能性がある。本研究ではその死因として人口動態統計による死因分類を用いており、部位別の検討は行えない。また、今回の追跡の大部分は ICD-9 による死因分類が行われた期間であり、くも膜下出血はその他の脳卒中に分類されているが、一部脳出血にコーディングされている可能性がある。このように、本研究では出血部位が不明だけでなく、脳出血の診断そのものが不正確である可能性が否定できない。しかし、我が国の CT や MRI の普及率は世界でも高く、脳卒中診断の多くはこれらの機器が用いられており診断精度は高いと考えられる。

また、開始時調査で用いられた血糖値の測定法はグルコースに特異的な測定法である真糖法ではなく、血液中の還元物質を定量するネオカプロン銅法を用いている。従って CAP survey として報告されたように<sup>21</sup>、真糖法での結果よりも高い結果が出ていると考えられる。また、測定の精度も落ちている可能性がある。さらに本研究で用いた血糖値は空腹ではなく随時血糖であり、空腹時血糖とは意義が異なると考えられる。特に食後 2 時間以内の場合には血糖は大きく上昇している可能性がある。そこで、食後 2 時間以内に採血された 2,293 名 (24.4%) を除いた 7,110 名 (75.6%) について同様に解析を行ったが、大きな差は認められなかった。

本研究に用いた日本の代表集団はもともとコホート集団としてデザインされたものではなく、1980 年に行われた循環器疾患基礎調査により記録されていた匿名化データから個人を特定して集団を設定し、その後も追跡を継続している一部振り返りのコホート研究であり、追跡期間中の血糖値や生活習慣の変化の調査は行っていない。時間の経過とともに要因が大きく変動している可能性があるが、通常このような変化は結果との関連を弱める方向に働くことから、今回確認された随時血糖値と脳出血死亡の関連には意義があるものと考えられる。

## 総括

日本の住民のランダムサンプリングによるコホート集団 9,403 人の追跡により、随時血糖値が高いほど脳出血の死亡率は高いことが確認された。高血圧の有無別にみると、高血圧なしの群では明らかではないが、高血圧ありの群で随時血糖値高値が脳出血死亡のリスクであることが確認された。

糖尿病は神経障害、腎障害、眼病変を中心とした細血管の病変を引き起こし、循環器疾患の危険因子となるが、同様に脳出血に対してもリスクとなることが示唆された。脳出血予防のためには血圧のさらなる管理とともに糖尿病に対する管理も重要であると考えられた。

## 文献

1. The World health report : 2004 : Changing history. Geneva. 2004;
2. Moulin T, Tatu L, Crepin-Leblond T, Chavot D, Berges S, Rumbach T. The Besancon Stroke Registry: An acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur Neurol.* 1997;38:10-20.
3. Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Tujioka K, Tanizaki M, Nakanishi N, Ozawa H, Kojima S, Komachi Y. Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med.* 1980;9:722-740.
4. Eastern stroke and coronary heart disease collaborative research group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet.* 1998;352:1801-1807.
5. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke . *JAMA.* 1987;257:949-952.
6. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Arima H, Tanaka K, Ibayashi S, Fujishima M. Incidence and Risk Factors for Subtypes of Cerebral Infarction in a General Population The Hisayama Study. *Stroke.* 2000;31:2616-2622.
7. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K, Detels R. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke.* 1982;13:62-73.
8. Feldmann E. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke.* 2005;36:1881-1885.
9. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke.* 2003;34:1151-1155.
10. Ministry of health and Welfare. National Survey on Circulatory Disorders (in Japanese). Tokyo, Japan Heart Foundation. 1983.
11. hayakawa T, Okayama A, Ueshima H, et al. Prevalence of impaired activities of daily living and impact of stroke and lower limb fracture on it in Japanese elderly people . *CVD Prev.* 2000;3:187-94.
12. Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, Okayama A, NIPPON DATA 80 Research Group. Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease : NIPPON DATA 80, 1980-1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Disease and its Trend in the Aged. . *Eur J of Epidemiology.* 2001;17:461-468.
13. NIPPON DATA 80 Research group. Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese : Fourteen year follow-up of randomly selected population from Japanese - NIPPON DATA 80. *J Human hypertens.* 2003;17:851-857.
14. Liu L, Ikeda K, Yamori Y. Changes in Stroke Mortality rates for 1950 to 1997 A

Great Slowdown of Decline Trend in Japan. *Stroke*. 2001;32:1745-1749.

15. Ueshima H, Tatara K, Asakura S, Okamoto M. Declining trends in blood pressure level and the prevalence of hypertension, and changes in related factors in Japan, 1956-1980. *J Chron Dis*. 1987;40:137-47.

16. Sudlow CLM, Warlow, CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. *Stroke*. 1997;28:491-499.

17. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, ALGRA A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population A systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060-2066.

18. Karapanayiotides TH. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004;62:1558-1562.

19. Laing SP. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke*. 2003;34:418-421.

20. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine Reviews*. 2001;22:36-52.

21. Sheiko MC, Burkhardt RT, Batsakis JG. Glucose measurements A 1977 CAP survey analysis. *Am J Clin Pathol*. 1979;72:337-339.

Table 1. Mortality from intracerebral hemorrhage according to age in men and women.

Age	Rate/10,000 person-years		
	Men	Women	Total
30-39	0.0 ( 0 /1074)*	0.4 ( 1 /1366)	0.2 ( 1 /2440)
40-49	2.0 ( 4 /1112)	1.2 ( 3 /1353)	1.5 ( 7 /2465)
50-59	3.6 ( 6 / 949)	2.2 ( 5 /1260)	2.8 (11 /2209)
60-69	10.6 (10 / 603)	7.1 (10 / 839)	8.5 (20 /1442)
70-79	34.9 (13 / 322)	18.9 (10 / 398)	25.5 (23 / 720)
80-92	63.7 ( 2 / 45)	14.9 ( 1 / 82)	30.4 ( 3 / 127)
overall	5.0 (35 /4105)	3.2 (30 /5298)	4.0 (65 /9403)

\*Number of fetal events/sample at risk

Table 2. Average age and age-adjusted percents and average levels of concomitant characteristics by quartile of serum glucose.

	Quartile of serum glucose			
	1st (41-112)*	2nd (113-122)	3rd (123-138)	4th (139-780)
Sample size	2372	2338	2375	2318
Age§	46.9 ± 12.2†	48.8 ± 12.4	51.1 ± 13.0	55.0 ± 13.2
Female(%)	55.2 (1338)‡	56.4 (1315)	57.6 (1373)	53.8 (1272)
Body mass index(kg/m2)§	22.2 ± 3.0	22.8 ± 3.1	22.8 ± 3.1	23.1 ± 3.4
Systolic blood pressure(mmHg)§	132 ± 19	135 ± 20	136 ± 21	139 ± 22
Diastolic blood pressure(mmHg)§	80 ± 12	81 ± 12	82 ± 12	82 ± 12
Total cholesterol (mg/dl)§	187 ± 32	188 ± 33	190 ± 34	190 ± 35
Serum albumin(g/L)	43.8 ± 2.6	44.2 ± 2.5	44.0 ± 2.7	43.7 ± 2.7
Medication(%)§	7.6 ( 135)	9.8 ( 201)	10.9 ( 272)	13.3 ( 385)
Cigarette smoker(%)	34.6 ( 804)	32.2 ( 760)	30.8 ( 723)	34.3 ( 776)
Alcohol drinker(%)	45.3 (1087)	44.7 (1059)	43.8 (1029)	43.4 ( 951)

\*Range in serum glucose (mg/dl).

†Mean ± standard deviation.

‡Number with the characteristic.

§Significant increase with increasing level of serum glucose (p<0.001).

Table 3. Mortality from intracerebral hemorrhage by quartile of serum glucose.

Quartile of serum glucose	Rate/10,000 person-years		Adjusted relative hazard†
	Unadjusted	Age-adjusted	
1 <sup>st</sup> (41-112)*	1.9 ( 8 /2372)‡	1.5	reference
2 <sup>nd</sup> (113-122)	2.2 ( 9 /2338)	1.6	1.0 (0.4, 2.7)§
3 <sup>rd</sup> (123-138)	4.1 (17 /2375)	2.1	1.2 (0.8, 1.9)
4 <sup>th</sup> (139-780)	8.0 (31 /2318)	4.1	1.3 (1.0, 1.7)
Test for trend	p<0.001	p<0.001	p=0.015

\*Range in serum glucose (mg/dl).

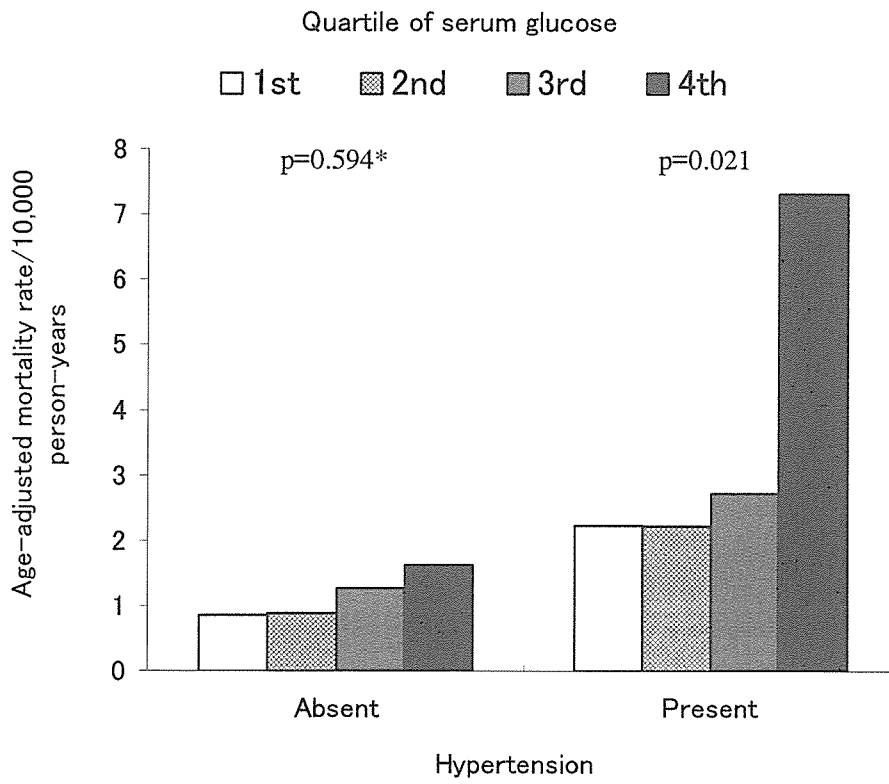
†Adjusted for age, sex, bmi, sbp, total cholesterol, albumin, medication, smoking and drinkin

‡Number of fatal events/sample at risk.

§95% confidence interval.

Figure legend

Figure 1. Mortality from intracerebral hemorrhage by quartile of serum glucose within strata of traditional stroke risk factors.



\* Test for trend



## AST および ALT 異常の総死亡に与える影響

分担研究者：谷原真一（福岡大学医学部衛生学教室）

研究協力者：頼藤貴志（岡山大学大学院衛生学・予防医学分野）

【要旨】 1990年の循環器基礎疾患調査受診者の内、追跡可能であった8339名から、年齢、性、収縮期及び拡張期血圧、喫煙習慣、Body Mass Index、AST、ALT、 $\gamma$ -GTPについて情報の得られた7717名についてCOXの比例ハザードモデルを用いてASTおよびALT異常が総死亡に与えるリスク比を算出した。性及び年齢を調整したモデルではAST>40IU/lおよびALT>40IU/lのいずれも総死亡のリスクが有意に増加していた。また、AST及びALTのそれぞれについて、0以上20IU/l未満の者を基準としてASTおよびALTが10IU/l増加する毎の総死亡のリスクを算出したところ、ASTおよびALTの双方とも20以上30IU/l未満の者のリスクは0以上20IU/l未満の者よりも低くなっていた。また、ASTおよびALTの双方とも30IU/l以上から高値になるにつれて総死亡のリスクが増加する傾向が認められた。

【目的】健康診断における肝機能検査の項目として一般的に aspartate aminotransferase（以後AST）及び alanine aminotransferase（以後ALT）及び gammaglutamyl transpeptidase（以後 $\gamma$ -GTP）が幅広く用いられている。しかし、ウイルス肝炎や脂肪肝の検出についての有効性はこれまでに検討されているが、軽度の者も含めて肝機能異常を有する者の長期予後が検討されたことはほとんど無い。今回、1990年の循環器基礎疾患調査受診者を対象として、軽度肝機能異常を有する者の総死亡に与える影響について検討した。

【対象と方法】対象者は1990年の循環器基礎疾患調査受診者である。2000年の時点で追跡可能であった8339名から、年齢、性、収縮期及び拡張期血圧、喫煙習慣、Body Mass Index（以後、BMI）、AST、ALT、 $\gamma$ -GTPについて情報の得られた7717名を分析対象とした。COXの比例ハザードモデルを用いて性及び年齢を調整した上で肝機能異常が総死亡に与えるハザード比を算出した。解析にあたっては、まずAST>40IU/lまたはALT>40IU/lを肝機能異常と定義し、それぞれが2値化されたカテゴリ変数とした上で肝機能異常が総死亡に与えるリスク比を算出した。また、ASTおよびALTについて20IU/l未満、20以上30IU/l未満、以後10IU/lの幅で階級分けを実施し、それぞれについて20IU/l未満の群を対照として10IU/l増加する毎のハザード比を算出した。統計学的解析にはパッケージソフトPC-SAS（Ver.8.2）を用いた。

【結果】表1に1990年の循環器基礎疾患調査受診時における解析対象者の性及び年齢の分布を示す。男女とも40～49歳の年齢階級に属する者が最も多かった。また、男は

3221人(41.7%)、女は4496人(58.3%)と女が高い割合を占めていた。

表2に2000年の追跡結果別の1990年の時点におけるAST値の分布を示す。AST値の階級で最も人数が多かったのは男では20以上30IU/l未満の者が1592人と最も多く、女では20IU/l未満の者が2103人と、男と女で分布のピークが異なっていた。全体での最大値は405、最小値は5、中央値は21、最頻値は19、平均値は24.15であった。男の方が死亡者数(392人、12.39%)の割合は女(322人、7.34%)より高かった。また、男女ともAST値の高い群の方が死亡者の割合が高くなる傾向が認められた。

表3に2000年の追跡結果別の1990年の時点におけるALT値の分布を示す。ALT値の階級で最も人数が多かったのは男女とも20IU/l未満の者であった。全体での最大値は585、最小値は3、中央値は18、最頻値は13、平均値は23.05であった。男では20IU/l未満の者の死亡数は220人(16.3%)と60IU/l以上の者と近い値になっていた。最も死亡率が低かったのは30以上40IU/l未満の階級の7.0%であった。女では20IU/l未満の者の死亡率は7.15%、20以上30IU/l未満の階級の死亡率は6.6%、30以上40IU/l未満の階級の死亡率は7.2%であり、男とは異なる傾向を認めた。なお、40IU/l以上の群では死亡数は少ないものの、ALT値が増加するにつれて死亡者の割合が高くなる傾向が認められた。

表4に肝機能異常の有無別の追跡結果を男女別に示す。ASTおよびALTがそれぞれ40IU/l未満の者を肝機能正常とした。異常を有する者の中では、男ではALTのみ40IU/l以上であった者が最も多く、女ではASTおよびALTのいずれも40IU/l以上の者が最も多かった。ASTのみ40IU/l以上であった者は男女とも最も少なかった。死亡者の割合は男女ともAST40IU/l以上の者とASTおよびALTのいずれも40IU/l以上の者が15%~20%程度であった。男では肝機能正常とされた者でも12%が死亡していた。女ではALT40IU/l以上の者で死亡者の割合が最も低くなっていた。

表5にBMI値別の肝機能異常の出現頻度を男女別に示す。全てのBMIの階級で男の方が女より肝機能異常を有する者の割合が高くなっていた。男女ともBMIが高くなるにつれて肝機能異常を有する者の割合が高くなる傾向を認めた。男でBMIが25以上の者の約5分の1はALTが40IU/l以上であった。男女でBMIとAST異常の関連性は異なっており、男ではBMI20未満の者でASTが40IU/l以上であった者の割合が最も高くなっていた。

表6に性・年齢を調整した上で肝機能異常の総死亡に関するハザード比を求めた結果を示す。性・年齢を調整した上でAST異常の総死亡に対するリスクを算出したところ、ハザード比は1.205(95%信頼区間:1.152~1.259)と統計学的に有意にハザード比が増加していた。また、性・年齢を調整した上で、ALT異常の総死亡に対するリスクを算出したところ、ハザード比は1.12(95%信頼区間:1.073~1.169)と、AST異常と同様に統計学的に有意にハザード比が増加していた。さらに、性・年齢を調整した上でAST及びALT異常を同時に検討した結果、AST異常のハザード比は1.485(95%信頼区間:1.111~1.986)、

ALT 異常のハザード比は 1.37 (95%信頼区間:1.023~1.833) と、AST 及び ALT 異常の双方とも統計学的に有意にハザード比が増加していた。

表 7 に性・年齢を調整した上で AST20 未満の者を基準とした AST 値別の総死亡のハザード比を算出した結果を示す。AST が 50IU/l 未満の群では AST の値によってはハザード比は 1 未満の群も存在したが、いずれも総死亡のハザード比は有意ではなかった。AST が 50IU/l 以上の群ではいずれも総死亡のハザード比が 1 より有意に高くなっており、また AST が高くなるにつれてハザード比が増加する傾向が認められた。

表 8 に性・年齢を調整した上で ALT20 未満の者を基準とした ALT 値別の総死亡のハザード比を算出した結果を示す。統計学的に有意ではなかったが、ALT が 20 以上 30IU/l の群では総死亡のハザード比は 1 を下回っていた。AST と同様に ALT の値が高くなるにつれて総死亡のハザード比が高くなる傾向が認められた。また、ALT が 60IU/l 以上の群では、ALT が 80IU/l 以上 90IU/l 未満の群を除き、総死亡のハザード比が統計学的に有意に 1 より高くなっていった。

【考察】 今回の分析では性および年齢という基本的な交絡因子のみを調整した上で肝機能検査異常と総死亡の関連について検討した。その結果、AST 及び ALT の双方とも値が高くなるにつれて総死亡のハザード比が増加していく傾向を認めた。性および年齢という基本的な説明変数の影響に関してはこれまでの報告と矛盾しない結果であった。日本人全体を代表するコホートについて、AST 及び ALT の異常は 10 年間追跡後の生命予後を予測可能な因子の一つと考えられる。もっとも、今回の分析では肥満度や飲酒など、肝機能検査異常に関連した危険因子との交絡については十分検討されていない。血圧及び喫煙などのこれまで明らかにされている危険因子を考慮した分析は今後の課題である。

AST 及び ALT の分布を男女別に検討したところ、分布のピークがやや男女で異なっており、男の方が女よりやや高い側にシフトするような分布であった。男は女よりも飲酒習慣を有する者の割合が高いことなど、他の交絡因子の影響とも考えられる。しかし、総死亡に関して女は統計学的に有意に男よりハザード比が低くなっていた。例数の低下による検出力の低下という問題は存在するが、性や BMI という重要な交絡因子については層別に分析を行うことで肝機能異常と総死亡との関連をより明確にできると考えられる。

今回は総死亡のみに関する分析を実施した。今回認められた総死亡と肝機能異常との関連に寄与している死亡原因について検討する必要がある。中でも肝機能異常と関連する死亡原因としては肝疾患による死亡を検討する必要があるが、1990年の循環器基礎疾患調査では慢性肝炎ウイルス罹患に関する情報が存在しない。また、今回は追跡開始時点直後からの死亡も全て含めて解析を実施した。循環器基礎疾患調査で既に何らかの疾病を有していたために肝機能異常が生じ、総死亡に影響を及ぼした可能性などを解析モデルでどのようにして取り扱うかという問題は今後の課題である。

表1 解析対象者の性・年齢分布

年齢階級	男	%	女	%	合計	%
30～39	606	18.81	976	21.71	1582	20.5
40～49	767	23.81	1097	24.4	1864	24.15
50～59	738	22.91	968	21.53	1706	22.11
60～69	662	20.55	847	18.84	1509	19.55
70～79	364	11.3	472	10.5	836	10.83
80～89	80	2.48	129	2.87	209	2.71
90以上	4	0.12	7	0.16	11	0.14
合計	3221	100	4496	100	7717	100

表2 10年後の生死別にみたAST値の分布

AST値	男			女		
	生存	死亡	合計	生存	死亡	合計
AST < 20	715	89	804	2004	99	2103
%	88.93	11.07	100.00	95.29	4.71	100.00
20 ≤ AST < 30	1412	180	1592	1617	149	1766
%	88.69	11.31	100.00	91.56	8.44	100.00
30 ≤ AST < 40	431	63	494	284	42	326
%	87.25	12.75	100.00	87.12	12.88	100.00
40 ≤ AST < 50	128	16	144	74	6	80
%	88.89	11.11	100.00	92.50	7.50	100.00
50 ≤ AST < 60	27	12	39	42	7	49
%	69.23	30.77	100.00	85.71	14.29	100.00
60 ≤ AST < 70	18	4	22	15	9	24
%	81.82	18.18	100.00	62.50	37.50	100.00
70 ≤ AST < 80	17	6	23	6	2	8
%	73.91	26.09	100.00	75.00	25.00	100.00
80 ≤ AST < 90	7	4	11	4	1	5
%	63.64	36.36	100.00	80.00	20.00	100.00
90 ≤ AST < 100	5	7	12	4	1	5
%	41.67	58.33	100.00	80.00	20.00	100.00
100 ≤ AST	12	11	23	13	6	19
%	52.17	47.83	100.00	68.42	31.58	100.00
合計	2772	392	3164	4063	322	4385
%	87.61	12.39	100.00	92.66	7.34	100.00

生死不明の人数 = 男 : 57、女 : 111

表3 10年後の生死別にみたALT値の分布

ALT 値	男			女		
	生存	死亡	合計	生存	死亡	合計
ALT < 20	1126	220	1346	2792	215	3007
%	83.66	16.34	100.00	92.85	7.15	100.00
20 ≤ ALT < 30	812	81	893	808	57	865
%	90.93	9.07	100.00	93.41	6.59	100.00
30 ≤ ALT < 40	396	30	426	231	18	249
%	92.96	7.04	100.00	92.77	7.23	100.00
40 ≤ ALT < 50	177	16	193	96	12	108
%	91.71	8.29	100.00	88.89	11.11	100.00
50 ≤ ALT < 60	99	10	109	56	7	63
%	90.83	9.17	100.00	88.89	11.11	100.00
60 ≤ ALT < 70	55	10	65	27	5	32
%	84.62	15.38	100.00	84.38	15.63	100.00
70 ≤ ALT < 80	33	8	41	15	2	17
%	80.49	19.51	100.00	88.24	11.76	100.00
80 ≤ ALT < 90	23	4	27	9	2	11
%	85.19	14.81	100.00	81.82	18.18	100.00
90 ≤ ALT < 100	8	7	15	10	0	10
%	53.33	46.67	100.00	100.00	0.00	100.00
100 ≤ ALT	43	6	49	19	4	23
%	87.76	12.24	100.00	82.61	17.39	100.00
合計	2772	392	3164	4063	322	4385
%	87.61	12.39	100.00	92.66	7.34	100.00

生死不明の人数 = 男 : 57、女 : 111

表4 肝機能別の2000年の追跡状況

男	在籍	転出	死亡	不明	合計
肝機能正常	2008	277	319	46	2650
%	75.77	10.45	12.04	1.74	100.00
ASTのみ40以上	44	5	12	0	61
%	72.13	8.20	19.67	0.00	100.00
ALTのみ40以上	224	49	13	4	290
%	77.24	16.90	4.48	1.38	100.00
ASL及びALT40以上	140	25	48	7	220
%	63.64	11.36	21.82	3.18	100.00
合計	2416	356	392	57	3221
%	75.01	11.05	12.17	1.77	100.00
女	在籍	転出	死亡	不明	合計
肝機能正常	3344	457	283	97	4181
%	79.98	10.93	6.77	2.32	100.00
ASTのみ40以上	29	1	7	5	42
%	69.05	2.38	16.67	11.90	100.00
ALTのみ40以上	88	16	7	4	115
%	76.52	13.91	6.09	3.48	100.00
ASL及びALT40以上	107	21	25	5	158
%	67.72	13.29	15.82	3.16	100.00
合計	3568	495	322	111	4496
%	79.36	11.01	7.16	2.47	100.00

表5 BMI別の肝機能異常の出現頻度

男				
肝機能	BMI<20	20 ≤ BMI < 25.	25 ≤ BMI	合計
肝機能正常	488	1651	511	2650
%	91.56	86.12	66.28	82.27
ASTのみ40以上	19	34	8	61
%	3.56	1.77	1.04	1.89
ALTのみ40以上	4	125	161	290
%	0.75	6.52	20.88	9.00
ASL及びALT40以上	22	107	91	220
%	4.13	5.58	11.80	6.83
合計	533	1917	771	3221
%	100.00	100.00	100.00	100.00
女				
肝機能正常	841	2416	924	4181
%	95.68	94.78	86.52	92.99
ASTのみ40以上	11	21	10	42
%	1.25	0.82	0.94	0.93
ALTのみ40以上	9	49	57	115
%	1.02	1.92	5.34	2.56
ASL及びALT40以上	18	63	77	158
%	2.05	2.47	7.21	3.51
合計	879	2549	1068	4496
%	100.00	100.00	100.00	100.00

表6 性・年齢・肝機能異常の総死亡に関するハザード比

変数	ハザード比	95%信頼区間下限	同左上限	p値
1) 性・年齢・AST				
年齢(10歳階級)	1.106	1.1	1.113	<0.0001
性別(女を暴露)	0.561	0.484	0.651	<0.0001
AST異常あり	1.205	1.152	1.259	<0.0001
2) 性・年齢・AST				
年齢(10歳階級)	1.109	1.102	1.116	<0.0001
性別(女を暴露)	0.556	0.479	0.645	<0.0001
ALT異常あり	1.12	1.073	1.169	<0.0001
3) 性・年齢・AST・ALT				
年齢(10歳階級)	1.107	1.101	1.114	<0.0001
性別(女を暴露)	0.55	0.474	0.638	<0.0001
AST異常あり	1.485	1.111	1.986	0.0076
ALT異常あり	1.37	1.023	1.833	0.0345

表7 AST20未満の者を基準としたAST値別の総死亡のハザード比

変数	ハザード比	95%信頼区間下限	同左上限	P値
年齢 (10歳階級)	1.109	1.102	1.116	<0.0001
性別 (男:基準)	0.541	0.466	0.628	<0.0001
20 ≤ AST < 30	0.86	0.718	1.03	0.1015
30 ≤ AST < 40	1.051	0.826	1.338	0.6838
40 ≤ AST < 50	0.695	0.446	1.082	0.1074
50 ≤ AST < 60	1.803	1.124	2.892	0.0145
60 ≤ AST < 70	3.53	2.012	6.194	<0.0001
70 ≤ AST < 80	2.768	1.361	5.63	0.0049
80 ≤ AST < 90	3.027	1.245	7.361	0.0146
90 ≤ AST < 100	6.001	2.956	12.182	<0.0001
100 ≤ AST	5.421	3.296	8.915	<0.0001

表8 ALT20未満の者を基準としたALT値別の総死亡のハザード比

	ハザード比	95%信頼区間下限	同左上限	P値
年齢 (10歳階級)	1.108	1.101	1.115	<0.0001
性別 (男:基準)	0.544	0.468	0.631	<0.0001
20 ≤ ALT < 30	0.832	0.686	1.009	0.062
30 ≤ ALT < 40	1.01	0.747	1.367	0.9463
40 ≤ ALT < 50	1.172	0.798	1.72	0.4186
50 ≤ ALT < 60	1.491	0.916	2.427	0.1079
60 ≤ ALT < 70	1.913	1.142	3.205	0.0138
70 ≤ ALT < 80	2.992	1.592	5.621	0.0007
80 ≤ ALT < 90	2.052	0.915	4.602	0.081
90 ≤ ALT < 100	4.021	1.904	8.492	0.0003
100 ≤ ALT	2.295	1.222	4.31	0.0098



東京都 23 区における大気中粒子状物質曝露と全死亡・死因別死亡の関連の評価

分担研究者：谷原真一（福岡大学医学部衛生学教室）

研究協力者：頼藤貴志（岡山大学大学院衛生学・予防医学分野）

### 【要旨】

大気汚染の健康影響を長期間にわたって評価した研究はヨーロッパやアメリカに限られている。今回、NIPPON DATA 80 および 90 の 2 つのコホートから追跡開始時に東京都 23 区に居住していた者を対象として、大気中粒子状物質（以後、SPM）濃度と全死亡・死因別死亡の関連を検討した。NIPPON DATA 80 については 1990 年時点での生存者を 1990 年から 1999 年まで追跡したとし、NIPPON DATA 90 については 1990 年から 2000 年まで追跡したとした。区ごとの 1988 年から 1990 年の SPM 濃度を大気汚染の曝露指標として各対象者に割り振るといふ、semi-ecological design を用いた。SPM 濃度と各死亡との関連を検討する上では Cox の比例ハザードモデルを使用した結果、全死因死亡に関するハザード比は 1.358 (95%信頼区間：0.975-1.892)であった。また死因別死亡では、肺炎死亡でハザード比は 2.983(95%信頼区間：0.944-9.424)と点推定値が約 3 であった。今回の検討では、通常の循環器疾患のコホート研究で用いられている方法論とは異なる方法論を用いており、方法論自体の妥当性についても検証が必要であるが、SPM 濃度と全死亡・肺炎死亡の関連が示唆された。

### 【背景と目的】

大気汚染がもたらす健康影響として有名なロンドン・スモッグ事件や四日市でのぜんそくが起こった当時と比べると、大気汚染濃度は減少している。しかし、最近の疫学研究では低濃度の汚染状況でさえ健康影響を引き起こすと指摘されている。そのため、現在でも粒子状物質の影響を中心に多くの大気汚染関連の研究がなされている。しかしながら、行われている研究は短期影響に着目したものが多く、長期影響を評価した研究は少数かつヨーロッパやアメリカで実施されたものに限定されているが、いずれも大気汚染曝露と全死因死亡・心肺血管系死亡・肺がんとの関連を示唆している。しかし、日本国内では、大規模な前向きコホート研究による大気汚染と長期間の健康影響の関連性の評価は行われていない。

Kunzli が指摘しているように、短期の大気汚染曝露よりも長期の大気汚染曝露の方が健康影響が大きいとも報告されている。大気汚染の長期的な健康影響を評価する意義は重要であるが、日本で研究がほとんど行われていないのが現状である。大気汚染の発生に関連する成分は地域によっても異なるため、日本においても慢性影響の評価を行う意義は大きい。

このため今回、大気汚染物質の中の粒子状物質（以下、SPM）の長期曝露と死亡（全死因死亡・心血管系死亡・心疾患・虚血性心疾患・肺がん・肺炎死亡）の関連を評価するこ

とを目的とした分析を実施した。

#### 【対象と方法】

NIPPON DATA 80 および 90 の 2 つのコホートから東京都 23 区の中で SPM 濃度が測定されている区に居住する受診者を対象者とした。曝露は地域レベルでの測定結果を各対象者の曝露と仮定する Semi-ecological design を採用した。対象者を東京都 23 区に限定したのは、大気汚染濃度が区ごとに測定されており、他の地域より曝露の誤分類が小さいと判断したためである。

今回の検討では、他の研究でも追跡期間前の大気汚染濃度を使用して長期影響を検討していたため、曝露指標としては 1988 年～90 年の SPM の平均濃度を使用した。区ごとの SPM 平均濃度を算出し、それらをその区に居住する各対象者に割り振った。感度分析として、1988 年～90 年の SPM 濃度の他、1990 年～2000 年の平均 SPM 濃度についても検討を行った。

SPM の濃度として 1988 年～90 年の平均濃度を使用したため、NIPPON DATA 80 の追跡対象者の内、1990 年まで生存が確認された者を 1999 年まで追跡した結果を分析した。NIPPON DATA 90 の追跡対象者は 2000 年まで追跡した結果を分析した。対象者数が少数のため、両者を合算したデータを用いて SPM 濃度の健康影響を検討した。追跡期間中に区外へ転出した者は打ち切りとして扱った。

健康影響の指標としては、全死因死亡・循環器疾患死亡・心疾患死亡・虚血性心疾患死亡・虚血性心疾患・肺がん・肺炎死亡を用いた。

解析では、まず大気汚染濃度のカテゴリ毎 (=50; 50-55; 55-60;  $60\mu\text{g}/\text{m}^3 \leq$ ) の各死亡を検討した。次に合算したデータで Cox の比例ハザードモデルによる SPM 濃度と各死亡との関連を評価した。全死因死亡では、年齢・喫煙(禁煙; 喫煙歴有り; 現在 20 本以下の喫煙: 20 本以上の喫煙)・BMI (=22.5; 22.5-24.5; 24.5-26.5;  $26.5\text{ kg}/\text{m}^2 \leq$ )・性を調整した。心血管系死亡・心疾患・虚血性心疾患死亡では糖尿病・高血圧・血清コレステロール値 (=4.66; 4.66-5.69;  $5.69\text{mmol}/\text{L} \leq$ ) も加えて調整した。また、肺がん・肺炎死亡では年齢・喫煙・性を調整した。また NIPPON DATA 80 では、職業の情報も交絡因子として検討した。

#### 【結果】

表 1 に NIPPON DATA 80 および 90 の内、分析対象となった者及びそれらを合算させたデータの人口動態学的特長を示す。区外への転出は NIPPON DATA 80 の方が少なかった。表 2 に曝露区分による死亡数について示した。50-55  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の曝露カテゴリでの死亡割合が高いが、年齢は最も SPM 濃度が低い群で高かった。

次に表 3 に多変量解析結果を示した。全死因死亡においては SPM 濃度  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  により、ハザード比 1.358 (95%信頼区間: 0.975-1.892)であった。また死因別死亡では、肺炎死亡でハザード比 2.983(95%信頼区間: 0.944-9.424)と点推定値が高かった。肺がんは死亡数が少

なく検討できなかつた。

さらに NIPPON DATA 80 および 90 のそれぞれで検討すると、NIPPON DATA 80 ではハザード比 1.532 (95%信頼区間：0.916-2.563)、NIPPON DATA 90 ではハザード比 1.419 (95%信頼区間：0.877-2.295)であった。

感度分析として、1990-2000 年の平均 SPM 濃度を曝露とした場合、ハザード比 1.245 (95%信頼区間：0.832-1.732)。NIPPON DATA 80 について職業を交絡因子として追加した場合は SPM 濃度の全死因に対するハザード比は 1.436 (95%信頼区間：0.803-2.569)となった。

### 【考察】

今回、SPM の長期曝露と全死亡・死因別死亡の関連を検討した。統計学的に有意ではないが、SPM 曝露によって全死亡及び肺炎死亡のハザード比は 1 を超えており、ヨーロッパやアメリカで実施された先行研究と同等の値であった。

しかしながら、今回の検討については、大気汚染濃度の誤分類を減らす為に東京都 23 区に居住する者を対象にしたことで分析対象者数が減少したために検出力が低下したという重要な問題点が存在する。大気汚染による長期の健康影響について、先行研究と同等の結果が得られてはいるが、今後は対象地域と対象者数を拡大した研究が必要である。

対象者数の減少による検出力の低下という問題を補うために、NIPPON DATA 80 及び 90 の 2 つのコホートから選択された対象者を合算して検討を行った。両者は独立して抽出されたコホートであり、2 つのコホートの一方は 10 年間の生存が確認された者をさらに追跡している点など、両者を合算して分析したことの妥当性には問題が存在する。しかし、今回の結果では大気汚染の健康影響の点推定値としてのハザード比は両者とも正の関連を示す値であった。ヨーロッパやアメリカで実施された先行研究と同等の値であったことも考慮すると、統計学的に有意ではなかつたのは対象者数が限定されていたことに由来しているとも考えられる。NIPPON DATA 80 及び 90 のそれぞれについて対象地域及び対象者数を拡大した検討が必要である。

各対象者の居住する区の平均濃度を各対象者の曝露と仮定したため、居住する区の社会経済状態などが交絡している可能性も否めない。現行の測定システムでは、1 測定所あたりの担当面積が狭い東京都 23 区に限定することによって、曝露の誤分類を減少させたと判断できるが、個人単位の曝露濃度を最近健康保健領域で用いられるようになってきた地理情報システムなどを用いて、より正確に評価する方法を検討する必要がある。

また解析においても今回は、対象者と地域という 2 レベルの関係を考慮しなかつた。隣接する地域では相関もあると考えられるので、Cox の比例ハザードモデルへ random effect を加味したモデルの検討も必要であると思われる。

今回の検討では、SPM 濃度と全死亡・肺炎死亡の関連が示唆されたが、以上の問題点を考慮した分析が必要である。

表 1. 対象者の人口動態統計

	NIPPON DATA 80	NIPPON DATA 90	合算したコホート
平均年齢(標準偏差)	59.27 (12.66)	54.93 (13.71)	56.73 (13.45)
性(女性の割合)	59.8	60.1	60.0
対象者	254	358	612
生存者	200 (78.7%)	281 (78.5%)	481 (78.6%)
区外への転出	17 (6.7%)	45 (12.6%)	62 (10.1%)
死亡	37 (14.6%)	32 (8.9%)	69 (11.3%)
死因			
心血管系死亡	12	10	22
心疾患	5	6	11
虚血性心疾患	3	3	6
肺がん	1	1	2
肺炎	2	3	5
平均追跡期間(標準偏差)	8.00 (2.18)	9.18 (1.93)	8.69 (2.12)
喫煙	254	358	612
禁煙	146 (57.5%)	197 (55.0%)	343 (56.0%)
喫煙歴有り	38 (15.0%)	39 (10.9%)	77 (12.6%)
20 本以下の喫煙	41 (16.1%)	83 (23.2%)	124 (20.3%)
20 本以上の喫煙	26 (10.2%)	32 (8.9%)	58 (9.5%)
不明	3 (1.2%)	7 (2.0%)	10 (1.6%)
平均 BMI(標準偏差)	22.86 (3.33)	22.63 (3.01)	22.72 (3.15)
血清コレステロール (mmol/L)	4.98(0.87)	5.47(1.00)	5.25(0.97)
高血圧(%)	55.9	52.2	53.8
糖尿病(%)	3.9	6.4	5.4
職業 (%) ¶	254		
ブルーカラー	139 (54.7%)		
ホワイトカラー	95 (37.4%)		
不明	20 (7.9%)		
1988-90 年 SPM 平均濃度 (µg/m <sup>3</sup> ) (標準偏差)	55.32 (5.86)	57.05 (7.41)	56.33 (6.86)

\*高血圧は収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、既往歴で定義

\*糖尿病は血糖 11.1mmol/L 以上、既往歴で定義