

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 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

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-	p
人数(n)	1187	1743	1546	824	
年齢(y)	46.8 ± 12.2	48.3 ± 12.2	52.6 ± 12.9	59.6 ± 13.4	<0.001
BMI (Kg/m ²)	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 2a 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-	p
人数 (n)	988	1280	934	957	
BMI (Kg/m ²)	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 2b 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-	p
人数 (n)	988	1280	934	957	
BMI (Kg/m ²)	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み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）

	総数	血清クレアチニン値階級				死亡数（年齢調整死亡率）
		Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	
男						
観察人年	70,086	16,629	22,197	15,895	15,365	
全死亡	1,069 (10.0)	250 (11.9)	266 (9.8)	218 (8.7)	335 (9.9)	
全循環器疾患死亡	373 (3.4)	66 (3.2)	86 (3.2)	86 (3.2)	135 (3.8)	
全がん死亡	350 (3.2)	92 (3.8)	92 (3.2)	69 (2.7)	97 (3.1)	
女						
観察人年	92,740	21,187	31,432	27,003	13,118	
全死亡	900 (5.5)	150 (6.2)	194 (4.6)	276 (5.1)	280 (7.0)	
全循環器疾患死亡	357 (2.1)	50 (2.1)	74 (1.8)	101 (1.8)	132 (3.1)	
全がん死亡	234 (1.6)	49 (2.0)	57 (1.3)	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	全循環器疾患死亡	全がん死亡
-0.9	1.46 (1.21-1.76)	1.02 (0.74-1.43)	1.48 (1.08-2.03)
1.0	1.17 (0.98-1.40)	1.00 (0.74-1.36)	1.18 (0.86-1.61)
1.1	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	全循環器疾患死亡	全がん死亡
-0.7	1.37 (1.11-1.69)	1.21 (0.85-1.73)	1.50 (1.03-2.19)
0.8	1	1	1
0.9	1.13 (0.94-1.35)	1.03 (0.76-1.38)	1.22 (0.87-1.72)
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係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でも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)

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¹。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²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^{3,4}。また、糖尿病や高血糖状態も挙げられている^{5,6}。

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⁷⁻⁹。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¹⁰。この研究の詳細は他で記載されている¹¹⁻¹³。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。

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^{14,15}、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¹⁶。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¹⁷。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⁸、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¹⁸、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¹⁹、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を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²⁰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なだけでなく、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²¹、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 st (41-112)*	1.9 (8 /2372)‡	1.5	reference
2 nd (113-122)	2.2 (9 /2338)	1.6	1.0 (0.4, 2.7)§
3 rd (123-138)	4.1 (17 /2375)	2.1	1.2 (0.8, 1.9)
4 th (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).

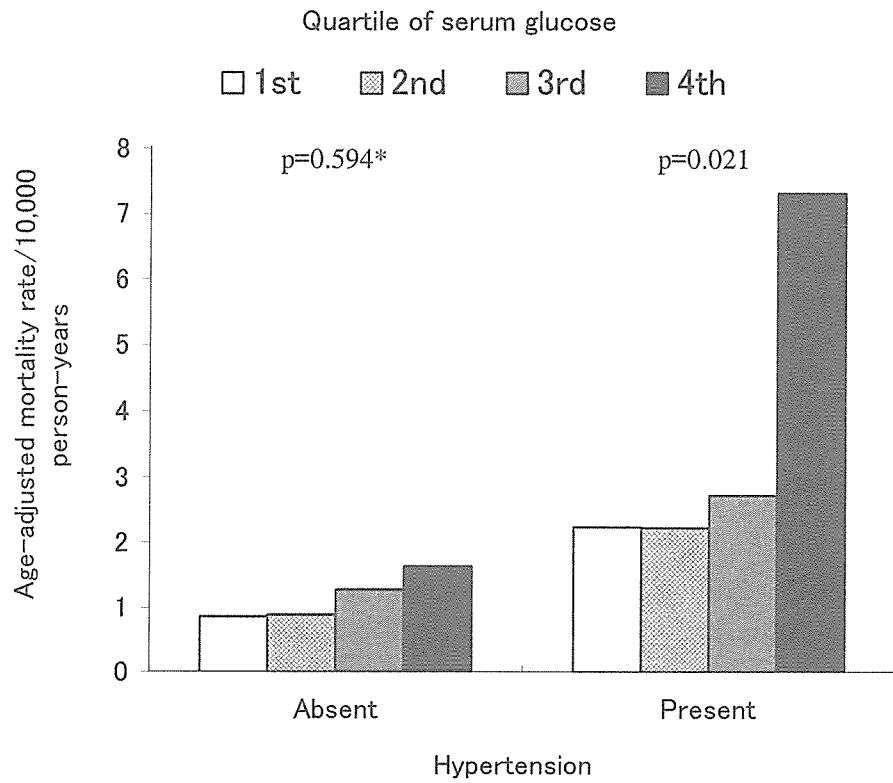
†Adjusted for age, sex, bmi, sbp, total cholesterol, albumin, medication, smoking and drinking.

‡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