

日本人の代表集団における HDL コレステロールと総死亡の関連； NIPPON DATA90 における 10 年間の追跡による検討

岡村 智教、喜多義邦、上島弘嗣（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学分野）

早川岳人（島根大学医学部環境保健医学講座公衆衛生学）

[目的] HDL (high density lipoprotein) コレステロール (HDL-C) は虚血性心疾患の発症や死亡と負の関連を示し、米国やニュージーランド、ポーランドでは総死亡とも直線的な負の関連を示すことが指摘されている。一方、北欧やロシアなどでは HDL-C と総死亡の関連はU字型を示すことが報告されており、大量飲酒による交絡が指摘されている。しかしながら HDL-C と総死亡の関連について本邦での知見は少ない。

[方法] 全国から無作為に選ばれた 300 地区の住民 8,384 人のうち、循環器疾患の既往歴がなく、高脂血症で治療中の者を除く 7,175 人を 2000 年まで約 10 年間追跡した (NIPPON DATA90)。ベースラインの HDL-C (mg/dl) 値により、35 未満、35-39、40-59、60-69、70 以上の 5 群に分けて、40-59 mg/dl を基準として総死亡のハザード比 (HR) を Cox の比例ハザードモデルで求めた。その際、年齢、性別、Non-HDL コレステロール、トリグリセリド、高血圧、糖尿病、BMI、喫煙、飲酒は統計学的に調整した。

[結果] 追跡期間中に 636 人が死亡し、174 人が循環器疾患（虚血性心疾患 25 人、脳血管疾患 70 人）、243 人が悪性新生物であった。総死亡の HR は、35 未満、35-39、60-69、70 以上の各群で、1.13 (0.85-1.50)、1.11 (0.85-1.44)、0.81 (0.64-1.03)、0.70 (0.53-0.93) で、70 以上群で有意に低かった (線形モデルによる trend 検定: $p=0.02$)。この傾向は男女別に分けても同様であった。疾病別に見ると、循環器疾患、がん、非がん非循環器疾患いずれの死亡も、HDL-C が 60-69mg/dl または 70mg/dl 以上群で最も低いことが観察された。HDL-C が 80mg/dl または 100mg/dl の区分からの死亡者について死因および死亡時年齢を確認したが、動脈硬化性疾患による死亡は認めず、死亡時年齢も高齢であった。

[結論] 日本人の代表集団における HDL-C と総死亡の関連は、北欧のようなU字型の関連を示さず、米国と同様、ほぼ直線的な負の関連を示した。総死亡の観点からも HDL-C は高いことが望ましい。また「高過ぎる」HDL-C が逆に動脈硬化性疾患死亡や短命化の要因である証拠は示されなかった。したがって集団としてみた場合、HDL-C は高いほうが望ましいと考えられる。

表1. HDLコレステロールと総死亡の関連 (NIPPON DATA90)

HDLコレステロール (mg/dl)	人年	総死亡			
		死亡者数	ハザード比 (95% 信頼区間.)	有意性	有意性(線形)
<35	4943	65	1.13 (0.85, 1.50)	0.39	
35-39	5982	73	1.11 (0.85, 1.44)	0.45	
40-59	34783	344	1.00		0.02
60-69	12136	92	0.81 (0.64, 1.03)	0.09	
70≤	10833	62	0.70 (0.53, 0.93)	0.01	

注) 性別、年齢、BMI、中性脂肪、non-HDLコレステロール、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒を調整

(研究成果の公表)

Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 2006; 184: 143-150.

公表論文

Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA80 Research group: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 190(1): 216-223, 2007.

日本語要約

(邦題)

日本人の代表集団における総コレステロールと死因別死亡、総死亡の関連：NIPPON DATA80 による 19 年間の追跡調査から

【背景】

既に NIPPON DATA80 の 14 年追跡により、本邦の男性の高コレステロール血症と心筋梗塞死亡の関連は明らかにされている (Okamura T, et al. *J Intern Med* 2003)。しかしながら女性における高コレステロール血症と心筋梗塞の関連、日本人集団における高コレステロール血症と総死亡の関連は明らかにされていない。

【方法】

全国から層化無作為抽出された日本人の代表集団である NIPPON DATA80 の 19 年追跡のデータを用いて、血清総コレステロールと総死亡、死因別死亡の関連を検討した。1980 年の循環器疾患基礎調査受検者 10,546 人のうち、循環器疾患の既往歴のある 280 人、データ欠損のある 180 人、追跡不能の 870 人を除外した 9,216 人 (男性 4,035 人、女性 5,181 人)、平均年齢 50.0±13.2 歳を 1999 年まで追跡した。総コレステロールの区分は 160 未満、160-179、180-199、200-219、220-239、240-259、260mg/dl 以上の 7 つに分けて、160-179mg/dl を基準とした各疾患、総死亡の相対危険度を男女別、男女計で求めた。高血圧や糖尿病などの交絡要因を調整し、Cox の比例ハザードモデルを用いて解析した。

【結果】

男性では総コレステロールの区分が高くなるに従い段階的に虚血性心疾患死亡リスクが上昇しており、有意差はないが 200mg/dl 以上で相対危険度は 2 倍を超え、240~259 mg/dl、260mg/dl 以上の両群で有意な上昇を認めた (相対危険度はそれぞれ 3.7 と 3.8)。一方、女性では 260 mg/dl まではほぼフラットでリスクの上昇を認めず、260mg/dl 以上の群のみ有意なリスク上昇を示した (3.8)。本研究の結果から高コレステロール血症の危険因子としての意義は男女で異なることが示された。また総コレステロールと脳卒中の間に一定の傾向は認められなかった。唯一、病型別の解析でむしろ低コレステロール血症 (<160mg/dL) が脳出血のリスクであった (ハザード比 3.77、95%信頼区間 1.02-13.90)。一方、男女とも低コレステロール群 (160 mg/dl 未満) 群の肝臓病 (肝臓がん、肝硬変、急性および慢性肝炎) 死亡率は、160~199 mg/dl の群に比し有意に

約3倍高かった。病理学的機序を含めて考察すると、採血時に既に存在していた肝臓病による肝機能の低下が低コレステロール血症の原因と考えられる。肝硬変による肝臓の線維化 (fibrosis) は肝臓におけるコレステロールの合成を障害する。肝臓は臓器としての予備力が高いため、自覚症状がないまま生活している人も多くそれとは気がつかないまま健診等を受診している人も多いと考えられた。総コレステロール値と総死亡の関連は、基準群 (160~179 mg/dl) に比して 260mg/dl 以上と 160mg/dl 未満の両端の群でのみ有意に高いU字型の関連を示した。これは既存の国内の多くの研究と同様である。そこで“因果の逆転”の主役をなしていると考えられる肝臓病による死亡および採血から5年以内の早期死亡 (採血に重症のがんなどを患っていた人の影響を除くため) を除外すると 160 mg/dl 未満の総死亡の上昇は消失した。

【結論】

本邦において男女とも高コレステロール血症は心筋梗塞の危険因子であるが、カットオフポイントは女性のほうが高めと考えられた。また総死亡はコレステロールが高い群と低い群の両方で上昇していたが、低い群での上昇には潜在的な肝臓疾患による“因果の逆転”が関与しており、低いコレステロールが肝臓病の原因とは考えにくい。日本人集団においても高コレステロール血症は総死亡を高めるリスクであると考えられる。

日本における喫煙状況別にみた日本人の平均余命：NIPPON DATA80

Life expectancy among Japanese of different smoking status in Japan: NIPPON DATA80
(J Epidemiol 2007;17:31-37.)

村上義孝(滋賀医科大学福祉保健医学)、上島弘嗣、岡村智教、門脇崇、寶澤篤、喜多義邦、早川岳人、岡山明、NIPPON DATA80 研究グループ

背景：平均余命は人間集団において健康状況を記述する重要な指標である。米国および欧州のいくつかの研究では、異なる喫煙状況における平均余命を記述することによって喫煙の害を示している。男性で高い喫煙率を示すにも関わらず、長い平均余命を誇る国である日本において、そのような研究は実施されていない。

方法：40歳から85歳における喫煙状況別の男女の平均余命を算定するために、簡易生命表法を適用した。喫煙状況で層別した年齢階級別死亡率は日本人集団の無作為抽出標本の追跡データ(NIPPON DATA80)から得た。

結果：1980年のベースライン時の調査で、喫煙している人の割合は男性62.9%、女性8.8%であった。40歳平均余命は男性では喫煙者で42.1年、禁煙者で40.4年、喫煙者で38.6年、女性では非喫煙者で45.6年、禁煙者で45.9年、喫煙者で43.4年であった。男性の喫煙者では、40歳平均余命でみると、1日1箱未満の集団で39.0年であり、1日1-2箱(38.8年)、2箱以上(38.1年)と比して長かった。

結論：日本人集団において、平均余命は喫煙の度合いが増すにつれて次第に減少することが観察された。

キーワード：平均余命、喫煙、死亡、NIPPON DATA80

日本人の代表集団における循環器疾患死亡に対する心電図左胸部高 R 波によるスクリーニングの有用性 ; NIPPON DATA90 における 10 年間の追跡による検討

中村 幸志、岡村 智教、上島弘嗣 (滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学)

早川 岳人 (島根大学医学部公衆衛生学)

【 目的 】 慢性的な血圧上昇は左室肥大などの高血圧性臓器障害をきたし、これを有するものはハイリスク者として十分な治療が必要なため、スクリーニングで早期に発見する必要がある。血圧による循環器疾患死亡のリスク評価は可能だが、健診における一時点の測定では正確な評価ができない恐れがあり、臓器障害の有無の評価が必要であろう。日本全国から無作為に選ばれた対象集団において、心電図検査によって診断された左室肥大 (左高 R 波) が将来の循環器疾患の予測に対してどの程度有用なのかを評価することを試みた。

【 方法 】 高血圧未治療で循環器疾患の既往のない日本人 6,688 名 (平均年齢 50.7 歳、女性の割合 57%) を 10 年間 (1990 年-2000 年) 追跡した。左高 R 波の循環器疾患死亡のハザード比を評価した。

【 結果 】 心電図左高 R 波 (ミネソタ・コード 3-1 または 3-3) は、全対象者 6,688 名中 9.4%、高血圧 (収縮期血圧=140mmHg または拡張期血圧=90mmHg) 者 2,413 名中 14.6% および正常血圧 (収縮期血圧<140mmHg かつ拡張期血圧<90mmHg) 者 4,275 名中 4.1% に見られた。追跡期間に、128 名の対象者が循環器疾患によって死亡した。収縮期血圧および他の危険因子を調節しても、左高 R 波は循環器疾患死亡の増加と関係があった。全対象者におけるハザード比は 1.88 (95%CI, 1.22-2.89)、高血圧者においては 1.97 (95%CI, 1.20-3.24)、正常血圧者においては 1.66 (95%CI, 0.69-3.98) であった。左高 R 波の循環器疾患死亡に対する集団寄与危険割合は、全対象者において 7.6%、高血圧者において 12.4%、正常血圧者において 4.1% であった。

【 結論 】 地域在住の日本人集団において、心電図左高 R 波は収縮期血圧値とは独立して循環器疾患死亡を予測するマーカーとなり得る。一時点の血圧測定によって正常血圧と評価された者の中にも、左室肥大を有すると思われるハイリスク者は存在し、心電図によってその者を同定できることは有用である。健診においては血圧測定だけではなく、心電図左胸部高 R 波の有無を評価すべきである。

表. 心電図左高R波と循環器疾患死亡の関連 (NIPPON DATA90)

	全対象者		高血圧者		正常血圧者	
	心電図左高R波		心電図左高R波		心電図左高R波	
	なし (n=6,061)	あり (n=627)	なし (n=2,060)	あり (n=353)	なし (n=4,001)	あり (n=274)
追跡人年	58,476	5,863	19,509	3,235	38,967	2,629
循環器疾患死亡						
ケース数	105	28	68	22	37	6
死亡率 (/1,000人年)	1.8	4.8	3.5	6.8	0.9	2.3
ハザード比 *	1.00	1.88 (1.22-2.89)	1.00	1.97 (1.20-3.24)	1.00	1.66 (0.69-3.98)
脳卒中死亡						
ケース数	43	12	33	9	10	3
死亡率 (/1,000人年)	0.7	2.0	1.7	2.8	0.3	1.1
ハザード比 *	1.00	1.93 (0.99-3.74)	1.00	1.64 (0.77-3.50)	1.00	3.74 (0.98-14.25)
心臓病死亡						
ケース数	57	16	33	13	24	3
死亡率 (/1,000人年)	1.0	2.7	1.7	4.0	0.6	1.1
ハザード比 *	1.00	2.06 (1.16-3.64)	1.00	2.40 (1.23-4.68)	1.00	1.22 (0.36-4.11)

* 年齢、性、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、高コレステロール血症、収縮期血圧を調整

高血圧：収縮期血圧 \geq 140mmHg または 拡張期血圧 \geq 90mmHg

正常血圧：収縮期血圧 $<$ 140mmHg かつ 拡張期血圧 $<$ 90mmHg

【 研究成果の公表 】

Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H.

Electrocardiogram Screening for Left High R-Wave Predicts Cardiovascular Death in a Japanese

Community-Based Population: NIPPON DATA90. Hypertens Res (in press).

日本人の代表集団における腎機能低下と循環器疾患死亡の関連; NIPPON DATA90 における 10 年間の追跡による検討

中村 幸志、岡村 智教 (滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学)

早川 岳人 (島根大学医学部公衆衛生学)

【 目的 】米国 The National Kidney Foundation は腎機能の指標である腎糸球体濾過量 (Glomerular Filtration Rate; 以下、GFR) が 60 ml/min/1.73m² 未満である状態が 3 ヶ月以上続く場合を Chronic Kidney Disease (以下、慢性腎臓病) と定義し、将来の循環器疾患の発症や死亡に対してハイリスクな状態と位置づけている。そして、慢性腎臓病の者に対して循環器疾患の予防のための対策を積極的に講じていく必要性を訴えている。しかし、日本人集団におけるエビデンスは少ない。日本全国から無作為に選ばれた対象集団において、腎機能低下が将来の循環器疾患死亡に及ぼす影響を明らかにすることを試みた。

【 方法 】循環器疾患の既往のない日本人 7,316 名 (平均年齢 52.4 歳、女性の割合 58%) を 10 年間 (1990 年-2000 年) 追跡した。GFR は血清クレアチニン値 (Jaffe 法) を用いて The Cleveland Clinic laboratory for the Modification of Diet in Renal Disease study (以下、MDRD) の簡略式 (今井らの補正を加える) と Cockcroft-Gault の式 (体表面積は藤本らの算出式による) から計算した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、GFR の循環器疾患死亡のハザード比を評価した。

【 結果 】慢性腎臓病 (GFR<60) は全対象者 7,316 名中、MDRD の簡略式では 6.7%、Cockcroft-Gault の式では 4.1%に見られた。追跡期間に、183 名の対象者が循環器疾患によって死亡した。他の危険因子を調節しても、慢性腎臓病は循環器疾患死亡率の上昇と関係があり、GFR=60 を基準にした慢性腎臓病の循環器疾患、脳卒中、心臓病死亡のハザード比は、MDRD の簡略式ではそれぞれ 1.20 (0.82-1.76)、0.62 (0.31-1.22)、1.65 (1.01-2.72)、Cockcroft-Gault の式では 1.51 (1.04-2.20)、0.98 (0.54-1.76)、2.20 (1.32-3.69)であった。対象集団における慢性腎臓病の循環器疾患死亡に対する集団寄与危険割合は、MDRD の簡略式では 1.3%、Cockcroft-Gault の式では 4.2%であった。さらに正常腎機能 (GFR=90) を基準にした GFR 低下の循環器疾患、脳卒中、心臓病死亡のハザード比

は、MDRD の簡略式では表 1、Cockcroft-Gault の式では表 2 に示すとおりであり、GFR と循環器疾患死亡の間には負の相関が見られた。

【 結論 】 地域在住の日本人集団において、腎機能低下は循環器疾患死亡の独立した危険因子である。

表1. MDRD の簡略式に基づく GFR と循環器疾患死亡の関連 (NIPPON DATA90)

	GFR (ml/min/1.73m ²)					
	GFR≥90 (n=2,423)	60≤GFR<90 (n=4,402)	45≤GFR<60 (n=424)	30≤GFR<45 (n=50)	15≤GFR<30 (n=9)	GFR<15 (n=8)
追跡人年	23,639	42,160	3,748	356	45	58
循環器疾患死亡						
ケース数	31	112	29	6	3	2
死亡率 (1,000人年)	1.3	2.7	7.7	16.9	66.7	34.5
ハザード比 *	1.00	1.09 (0.72-1.64)	1.15 (0.67-1.99)	1.23 (0.49-3.09)	5.52 (1.62-18.75)	9.12 (2.12-39.29)
脳卒中死亡						
ケース数	10	53	8	1	1	1
死亡率 (1,000人年)	0.4	1.3	2.1	2.8	22.2	17.2
ハザード比 *	1.00	1.60 (0.80-3.18)	0.83 (0.31-2.21)	0.51 (0.06-4.20)	4.49 (0.55-36.99)	3.32 (1.61-110.43)
心臓病死亡						
ケース数	19	57	19	5	0	1
死亡率 (1,000人年)	0.8	1.4	5.1	14.0	0.0	17.2
ハザード比 *	1.00	0.93 (0.55-1.60)	1.44 (0.72-2.89)	2.03 (0.70-5.91)	0.00 (-)	7.79 (1.00-60.64)

* 年齢, 性, BMI, 喫煙, 飲酒, 高血圧, 糖尿病, 高コレステロール血症, 心電図左胸部誘導高R波を調整

表2. Cockcroft-Gault の式に基づく GFR と循環器疾患死亡の関連 (NIPPON DATA90)

	GFR (ml/min/1.73m ²)					
	GFR≥90 (n=3,848)	60≤GFR<90 (n=2,845)	45≤GFR<60 (n=484)	30≤GFR<45 (n=119)	15≤GFR<30 (n=12)	GFR<15 (n=8)
追跡人年	37,902	27,171	4,007	815	53	58
循環器疾患死亡						
ケース数	27	73	57	20	4	2
死亡率 (1,000人年)	0.7	2.7	14.2	24.5	75.5	34.5
ハザード比 *	1.00	0.62 (0.37-1.03)	0.88 (0.46-1.68)	0.91 (0.41-2.04)	1.80 (0.52-6.28)	6.30 (1.39-28.50)
脳卒中死亡						
ケース数	10	35	24	2	2	1
死亡率 (1,000人年)	0.3	1.3	6.0	2.5	37.7	17.2
ハザード比 *	1.00	0.66 (0.29-1.50)	0.72 (0.26-1.97)	0.16 (0.03-0.89)	1.62 (0.26-10.19)	6.24 (0.68-56.93)
心臓病死亡						
ケース数	17	34	32	17	0	1
死亡率 (1,000人年)	0.4	1.3	8.0	20.9	0.0	17.2
ハザード比 *	1.00	0.54 (0.27-1.07)	1.04 (0.44-2.49)	1.79 (0.64-5.01)	0.00 (-)	6.20 (0.75-50.96)

* 年齢, 性, BMI, 喫煙, 飲酒, 高血圧, 糖尿病, 高コレステロール血症, 心電図左胸部誘導高R波を調整

【 研究成果の公表 】

Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Ohnishi H, Saitoh S, Sakata K, Okayama A, Ueshima H. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90. Circ J 2006; 70: 954-959.

γ GTP と循環器疾患死亡の関連-NIPPON DATA90-

Gamma-Glutamyltransferase predicts cardiovascular death among Japanese women. *Atherosclerosis*. 2006 in press

Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H; The NIPPON DATA90 Research Group.

【背景】 近年、γ GTP の有用性について論じられている。γ GTP が飲酒と独立した循環器疾患の危険因子であることが、いくつかの研究において示されている。しかしながら非飲酒者集団においてもγ GTP が循環器疾患の危険因子であるかについて調べた論文は少ない。日本人女性は飲酒率が低いことで知られているので非飲酒者集団における検討を行うのに適している。

【方法】 NIPPON DATA90 の対象者のうち、γ GTP 測定が実施され、肝機能異常、脳心血管疾患の既往歴がなく、追跡可能、かつ必要な交絡要因を備えた男性 2724 名、女性 4122 名の追跡調査を実施した。追跡期間は 9.6 年間であり、期間中、男性 83 名、女性 82 名の脳卒中死亡が観察された。γ GTP と循環器疾患死亡の関連は交絡要因を調整したコックス比例ハザードモデルを用いて計算した。

【結果】 現在飲酒者は男性で 59%、女性で 7%であった。女性では多変量調整後のハザード比は基準群（γ GTP 1-12 U/L）と比べて高値群（γ GTP 50 U/L 以上）で 2.88（95%信頼区間 1.14-7.28）と有意な高値を示した。非飲酒者において連続変量（対数変換）で関連を検討しても関連は有意であった（ハザード比 1.62、95%信頼区間 1.11-2.37）。一方、男性では有意な関連は認められなかった。

【結論】 γ GTP は飲酒者の少ない日本人女性において循環器疾患との強い正の関連を示した。これはγ GTP が飲酒のマーカーのみならず循環器疾患の危険因子であることを強く示唆する結果である。高γ-GTP に対する介入、治療の必要性について更なる研究が必要である。

身長と脳卒中の関連-NIPPON DATA80-

Relation of adult height with stroke mortality in Japan: NIPPON DATA80. Stroke. 2007 Jan;38(1):22-6.

Hozawa A, Murakami Y, Okamura T, Kadowaki T, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H; The NIPPON DATA80 Research Group.

【背景】 わが国における年齢調整脳卒中死亡率は1950年から1970年にかけて世界で最も高い水準であった。しかしながら1965年以降劇的な減少を続けている。

それと平行して日本人の平均身長は伸び続けてきた。これは特に幼少時における栄養状態の改善によるものと考えられる。したがって高血圧の管理の向上のみならず、身長に代表される成育環境の要因の変化も脳卒中死亡の減少につながった可能性がある。諸外国からはいくつが身長と脳卒中の関連についての報告がなされているが、わが国での研究はない。本研究では特に幼少時の成育環境要因の指標となりうる身長と脳卒中の関連が種々の危険因子と独立して観察されるかについて検討を行った。

【方法】 NIPPON DATA80の対象者のうち、脳心血管疾患の既往歴がなく、追跡可能、かつ必要な交絡要因（年齢、体重、収縮期血圧、降圧剤内服の有無、糖尿病、総コレステロール、喫煙、飲酒）を備えた男性3,969名、女性4,955名の追跡調査を実施した。追跡期間は19年間であり、期間中、男性158名、女性132名の脳卒中死亡が観察された。身長と脳卒中の関連は交絡要因を調整したコックス比例ハザードモデルを用いて計算した。

【結果】 身長は年齢と強い逆相関を示した。粗解析では男女ともに身長が高ければ高いほど脳卒中死亡が少ないという負の関連を示した。しかし男性においてはこの負の関連は年齢を調整することによって有意ではなくなった（多重補正後身長5cm上昇あたりの脳卒中死亡のハザード比（95%信頼区間）： 0.92（0.79-1.08））。一方、女性ではこの負の関連は年齢を調整した後も有意であり、この関連は種々の調整要因を調整しても不変であった（多重補正後身長5cm上昇あたりの脳卒中死亡のハザード比（95%信頼区間）： 0.77（0.64-0.91））。さらに年齢による効果修飾の可能性を考慮して年代層別に層別化解析を行ったが、女性についてはほとんどの年齢階級で負の関連が観察された。

【結論】 欧米の報告と同様に日本人女性においても身長と脳卒中の負の関連が認められた。日本人の脳卒中死亡減少の背景には高血圧の管理の向上に加えて身長の上昇を指標とする幼少時の成育環境要因の変容が影響を与えている可能性がある。

Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000

Journal: Diabetes Care 2007 in press

危険因子の集積と循環器疾患死亡の関連: NIPPON DATA90, 1990-2000

門田 文^{1,2}, 寶澤 篤¹, 岡村智教¹, 門脇 崇¹, 早川岳人³, 喜多義邦¹, 岡山 明⁴, 中村保幸⁵, 柏木厚典², 上島弘嗣¹, NIPPON DATA Research Group

(¹滋賀医科大学福祉保健医学講座、²滋賀医科大学内分泌代謝内科、³島根大学公衆衛生学講座、⁴国立循環器病センター循環器病予防検診部、⁵京都女子大学家政学部生活福祉学科)

(目的)心筋梗塞、脳卒中に代表される、動脈硬化疾患は ADL および QOL に大きな影響を与え、ハイリスク群の探索および究明は現在も重要な課題である。近年、提唱されたメタボリックシンドロームは危険因子の集積状態の概念であり、現在、診断基準は複数ある。WHO の診断基準は耐糖能障害を必須項目としているが、IDF や本邦の診断基準は腹部肥満を必須としている。一方、NCEP の診断基準は必須項目を設けていない。本研究では危険因子の集積と循環器疾患死亡の関連において高血糖および肥満が及ぼす影響を日本人を代表する大規模コホートをを用いて検討した。

(方法)1990 年に全国から無作為抽出された 300 地区に居住する 30 歳以上の循環器疾患基礎調査受検者 8,384 人を 10 年間追跡した (NIPPON DATA90 コホート)。循環器疾患既往歴者や追跡不能例等を除いた 7,219 人(男性 2,999 人、女性 4,220 人)を解析対象とした。危険因子集積数と循環器疾患死亡の関連を検討するため、Cox 比例ハザードモデルを用いて調整ハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。年齢、性別、総コレステロール値、喫煙習慣、飲酒、運動習慣を調整因子とし、血圧高値 (収縮期血圧 130mmHg 以上、拡張期血圧 85mmHg 以上)、高血糖 (随時血糖 140mg/dl 以上)、中性脂肪高値 (随時中性脂肪 200mg/dl 以上)、HDL コレステロール低値 (男性 40mg/dl 以下、女性 50mg/dl 以下)、肥満 (BMI25kg/m²以上) を危険因子とした。治療中の者はそれぞれの項目に含めた。

(結果)観察人年は 69,120 人年、平均追跡期間は 9.6 年であった。追跡期間中、173 人の循環器疾患死亡を確認した。危険因子集積数は循環器疾患死亡と正の相関を認めた (P for trend=0.07)。高血糖の有無で層別化すると、循環器疾患死亡の HR は、危険因子を有さない者を基準群とすると、高血糖に加えてその他の危険因子を 2 つ以上有する者で高かった (危険因子数 2 つで 3.67(95%CI,1.49-9.03))。一方、高血糖を有さないがその他の危険因子を 3 つ以上有する者の HR は 1.99(0.93-4.28)であった。肥満の有無で層別化して同様に検討を行うと、危険因子集積数と循環器疾患死亡の関連は肥満の有無であり差を認めなかった。

(まとめ)日本人を代表するコホート集団において循環器疾患死亡と危険因子集積数は正の関連を示し、高血糖の有無は肥満の有無よりも強い影響を与えていた。非肥満であっても、危険因子集積者は多く存在し、彼らの循環器疾患死亡リスクは高い。循環器疾患予防のためには、個々の危険因子の管理が重要である。

Table 3. Multiple adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals according to number of metabolic factors in 2,999 men and 4,220 women aged 30 years and older (NIPPON DATA90, 1990-2000).

Number of metabolic factors	Number of participants	Person-years	Cardiovascular deaths	HR	95%CI
0	1604	15740	8	1.00	-
1	2657	25398	67	1.93	0.92-4.05
2	1643	15526	52	1.94	0.91-4.13
3	942	8999	29	2.12	0.96-4.70
4	336	3167	15	2.44	1.02-5.84
5	37	361	2	3.27	0.69-15.50

P for trend = 0.074

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HDL: high density lipoprotein cholesterol; HR: hazard ratio; CI: confidence intervals

Hazard ratios were estimated by Cox proportional hazard model adjusted for sex, age, total cholesterol, smoking habits, drinking habits and physical activity. Metabolic factors were defined as follows. Obesity (BMI ≥ 25 kg/m²), High blood glucose (non-fasting blood glucose ≥ 140 mg/dl and/or medication), High blood pressure (SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg and/or medication), High triglycerides (non-fasting triglycerides ≥ 200 mg/dl and/or medication), Low HDL-cholesterol (HDL-cholesterol ≤ 40 mg/dl (men), ≤ 50 mg/dl (women))

Table 4. (A) Blood glucose category-specific multiple adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals according to number of metabolic factors other than high blood glucose, (B) BMI category-specific multiple adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals according to the number of metabolic factors other than obesity in 2,999 men and 4,220 women aged 30 years and older (NIPPON DATA90, 1990-2000).

	Number of metabolic factors	Number of participants	Person-years	Cardiovascular deaths	HR	95%CI	HR*	95%CI*	
(A) Without high blood glucose	0	1604	15740	8	1.00	-			
	1	2600	24867	65	1.91	0.91-4.02			
	2	1451	13796	45	1.99	0.93-4.28			
	3 and more	985	9522	22	1.61	0.71-3.67			
	With high blood glucose	0 and 1	249	2241	9	1.78	0.68-4.67		
		2	181	1638	12	3.67	1.49-9.03		
		3 and more	149	1367	12	3.25	1.31-8.06		
(B) BMI <25 kg/m ²	0	1604	15740	8	1.00	-	1.00	-	
	1	2474	23576	67	1.98	0.94-4.17	2.14	0.85-5.43	
	2	993	9282	37	1.95	0.90-4.25	2.24	0.86-5.82	
	3 and more	442	4108	24	2.83	1.25-6.39	3.35	1.25-8.95	
	BMI ≥ 25 kg/m ²	0 and 1	833	8045	15	1.75	0.73-4.16	2.12	0.76-5.89
		2	551	5339	10	1.47	0.57-3.75	1.78	0.59-5.19
		3 and more	322	3080	12	2.37	0.96-5.89	2.84	0.99-8.17

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HDL: high density lipoprotein cholesterol; HR: hazard ratio; CI: confidence interval

Hazard ratios were estimated by Cox proportional hazard model adjusted for sex, age, total cholesterol, smoking habits, drinking habits and physical activity.

(A) High blood glucose was defined non-fasting blood glucose ≥ 140 mg/dl and/or medication. Metabolic factors were defined as follows. Obesity (BMI ≥ 25 kg/m²), High blood pressure (SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg and/or medication), High triglycerides (non-fasting triglycerides ≥ 200 mg/dl and/or medication), Low HDL-cholesterol (HDL-cholesterol ≤ 40 mg/dl (men), ≤ 50 mg/dl (women)) In the group with high blood glucose, number 0 and 1 of metabolic factors were combined because we found only two cardiovascular deaths in the group whose number of metabolic factors was 0.

(B) HR* and 95%CI* were analyzed for participants BMI ≥ 18.5 . Metabolic factors were defined as follows. High blood pressure (SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg and/or medication), High blood glucose (non-fasting blood glucose ≥ 140 mg/dl and/or medication), High triglycerides (non-fasting triglycerides ≥ 200 mg/dl and/or medication), Low HDL-cholesterol (HDL-cholesterol ≤ 40 mg/dl (men), ≤ 50 mg/dl (women)) In the group BMI ≥ 25 , number 0 and 1 of metabolic factors were combined because we found no cardiovascular death in the group whose number of metabolic factors was 0.

自己申告による高血圧既往歴は、循環器疾患死亡を予測するか？

—NIPPON DATA80 19 年追跡における実測血圧値との比較—

東山綾、寶澤 篤、村上義孝、門脇崇、喜多義邦、岡村智教、上島弘嗣（滋賀医科大学福祉保健医学）、早川岳人（島根医科大学公衆衛生学）、岡山明（国立循環器病センター循環器予防健診部）

（背景と目的）血圧実測値に基づいて判定された高血圧は、循環器疾患の重要な危険因子であることは周知の通りである。自己申告に基づく高血圧既往歴は、血圧に関する情報として容易に得ることができ、実測により判定された高血圧に対して、ある程度の感度と特異度を有することが知られている。よって、自己申告による高血圧既往歴も循環器疾患死亡を予測する可能性があるが、自己申告による高血圧既往歴と循環器疾患の関連については、ほとんど検討がなされていない。本研究ではこれらの関連について明らかにすることを目的とした。

（方法）1980 年循環器疾患基礎調査の対象者のうち、循環器疾患既往のない 30 歳から 59 歳の男女 6,427 人を 19 年間追跡した。高血圧既往歴は、保健婦により聴取された。1980 年当時の高血圧判定基準に基づき、対象者を実測値もしくは内服薬の有無により、高血圧有り・無しの 2 群に分け、高血圧の有無に関する既往歴の感度、特異度を算出した。循環器疾患及び脳卒中、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患による死亡についての高血圧既往歴のハザード比を、コックス比例ハザードモデルにて算出した。その際調整因子として、性、年齢、糖尿病既往歴、BMI、血清総コレステロール値、喫煙及び飲酒習慣の有無を用いた。全対象を実測収縮期血圧値 20mmHg ごとのカテゴリーで分割し、各々で年齢調整循環器疾患死亡率を算出してプロットし、更に高血圧既往歴有り群の年齢調整循環器疾患死亡率を算出して、高血圧既往歴のリスクが、実測値何 mmHg のリスクに相当するかを検討した。

（結果）高血圧既往歴の、実測等に基づき判定された高血圧に対する感度は、男性 52%、女性 65%であり、特異度は男女とも 95%であった。男女統合で、上記の調整因子を用いて算出された既往歴のハザード比は、循環器疾患死亡において 2.49 (95%CI:1.72-3.61)、脳卒中死亡 3.22 (95%CI:1.88-5.53)、脳梗塞死亡 3.50 (95%CI:1.56-7.87)、脳出血死亡 3.20 (95%CI:1.13-9.06)、冠動脈疾患死亡 1.53 (95%CI:0.67-3.47) であった。既往歴の有無と高血圧の有無により、対象を 4 群に分け、既往歴・高血圧共に無しの群のハザード比を 1 とした場合のハザード比は、既往歴無し高血圧有り群で 2.69 (95%CI:1.60-4.54)、既往歴有り高血圧有り群で 2.68 (95%CI:1.50-4.76)、既往歴有り高血圧無し群で 2.09 (95%CI:1.03-4.24) であった。更に同じモデルに、実測収縮期血圧値を調整因子として投入した所、各ハザード比の有意性は消失したが、傾向は残存していた。高血圧既往歴有りの群の年齢調整循環器疾患死亡率は千人年あたり 2.3 であり、この値は収縮期血圧 160-179mmHg の群の年齢調整循環器疾患死亡率に相当していた。

（結論）高血圧既往歴は、実測高血圧者の約半数をスクリーニングすることができ、また循環器疾患死亡と有意な関連がみられた。この結果から、地域住民に対し継続的に血圧測定を施行することが困難な場合などに、高血圧スクリーニングの一手段として、自己申告による高血圧既往歴が有用である可能性が示唆された。

NIPPON DATA80 の 14 年追跡による循環器疾患の性差とその要因
玉置淳子 (近畿大学医学部 公衆衛生学)

【背景】近年、我が国の循環器疾患死亡は減少し、疾患別では、脳卒中は 1965 年以降、心疾患は 1970 年以降減少しているが、性別にみると循環器疾患死亡は女性より男性に多く、これまで諸外国で循環器疾患死亡の男女差にリスク要因の性差がどの程度関与しているかが報告されてきた。しかし、アジア諸国ではいまだ十分検討されていない。一方、日本や中国、シンガポールといった他のアジア諸国での喫煙率の男女差は西欧諸国より大きく、我が国の 2004 年の喫煙率は 男性で 43.3%、女性で 12.0% と報告されている。

【目的】そこで、NIPPON DATA80 の 14 年追跡データを用いて循環器疾患のリスク要因、特に喫煙が、循環器疾患死亡の男女差にどの程度関与しているかを検討した。

【対象と方法】本解析では、1994 年に生死の確認および死因が同定できた 9,638 人中、ベースライン時に 30 ~89 歳で循環器疾患の既往をもたない男性 3,976 人、女性 4,962 人を解析対象とした。循環器疾患のリスク要因における性差が 男性における循環器疾患死亡の超過リスクにどの程度関与しているかを、以下に示す Jousilahti らが用いた方法で検討した。男性の女性に対する循環器疾患死亡の年齢調整ハザード比と年齢及びリスク要因で調整したハザード比の差を、 $(HR_0 - HR_1) / (HR_0 - 1)$ で除した値を算出し検討した [HR_0 は、男性の女性に対する年齢調整ハザード比、 HR_1 は、年齢及びリスク要因で調整したハザード比]。

【結果】女性に対する男性の年齢調整死亡率比は、循環器疾患で 1.60 (95% 信頼区間 1.32-1.94)と男性の死亡リスクが有意に高かった。循環器疾患死亡に関するコックス比例ハザードモデルに、性、年齢を投入すると男性の女性に対する年齢調整ハザード比は 1.61 であった。次に、性、年齢、およびリスク要因 (高血圧、肥満、高コレステロール、糖尿病、喫煙習慣有り、飲酒習慣有りのいずれか) を投入したところ、リスク要因で調整した女性に対する男性のハザード比が最も小さかったのは喫煙習慣有りを変数として投入したモデルで、男性の女性に対する年齢調整ハザード比は 1.33、超過リスクのうち喫煙の性差で説明できた割合 $[(HR_0 - HR_1) / (HR_0 - 1)]$ は 46%であった。飲酒習慣の性差で説明できた割合は -24%と男性の超過リスクに負に関連していた。循環器疾患における男性の超過リスクのうち、全リスク要因の性差で説明できた割合は 36%であった。

【考察】今回の検討で循環器疾患死亡における男性の超過リスクの 4 割強が喫煙習慣の性差によって説明された。しかし喫煙習慣を含めたリスク要因の性差全体で説明されたのは約 3 分の 1 であった。これは、冠動脈疾患に対する飲酒習慣の予防的効果によると思われる。循環器疾患に関するハザード比は、飲酒習慣を除き男女で違いがみとめられなかった。日本人の代表性のあるコホート集団で喫煙率の男女差が循環器疾患死亡の男性の超過リスクのおよそ半分に寄与していた解析結果は、禁煙が循環器疾患死亡における男性の超過リスクを減少し得ることを示唆していると言える。

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、高齢糖尿病患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患者頻度が高く、また高齢ほど糖尿病患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 万に及ぶ糖尿病患者の増加があり、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 に糖尿病患者と非糖尿病患者を比較した。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とした累積生存曲線をカプランマイヤー法で示した。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±6.8歳）、女性1,625名（69.3±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。

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に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