

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

多施設コホートを基盤とした
糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と
脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21(2009)年3月

研究代表者 吉 政 康 直

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と
脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21(2009)年3月

研究代表者 吉 政 康 直

目 次

I. 総括研究報告

- 多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの
発症要因と脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究 - 1
吉政 康直

II. 分担研究報告

1. 75 g 経口糖負荷試験による耐糖能レベルが
心血管病発症におよぼす影響 ----- 7
清原 裕
2. 地域一般住民における腹部肥満からの高血圧発症
リスクに関する検討～端野・壮瞥町研究～ ----- 13
斎藤 重幸・大西 浩文・島本 和明
3. 都市部一般住民を対象とした糖尿病・メタボリックシンドロームの
発症要因と脳卒中・心筋梗塞の発症に関する研究 ----- 17
小久保喜弘

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 23

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 29

I. 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)
総括研究報告書

多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と脳卒中・心筋梗塞
の発症に果たす役割に関する研究

主任研究者 吉政康直

国立循環器病センター動脈硬化代謝内科部門 部長

研究の要旨

本研究は、代謝病の重積するメタボリックシンドロームおよび糖尿病が循環器疾患のハイリスクであることを検証するとともに、これらの疾患の早期診断、および予防の包括的な方法を確立することを目的としている。一地域では、求める危険度の信頼区間が大きく、生活習慣を群分けして解析するためにはさらに大きなサンプル数を要し、吹田市(都市部)、久山町(郊外)、端野・壮瞥町(農村部)の3地域では、ベースライン時に糖負荷検査が実施され、ウェスト周囲径が測定されているとともに、動脈硬化に関する検査が精密に実施し、9千人程になるため、本研究に最も適した循環器病コホートと考えられる。

吹田市、久山町、端野・壮瞥町研究の対象者9,390名(男性4,222名、女性5,168名)のベースライン時健診と75g糖負荷検査の結果を用いて、平均観察期間13.2年の追跡研究を行った。総死亡の多変量調整ハザード比は、男性の糖尿病型で1.60 (1.32-1.93)、女性の境界型で1.30 (1.07-1.56)、糖尿病型で、1.89 (1.40-2.41)であった。また、平成2年から7年に、糖負荷検査を受けた30-59歳の男女のうち、今年度健診を受けられた809名(男性272名、女性437名)に糖負荷検査を実施し、15年間の間に、都市部住民における糖尿病型への移行率は男性で0.5%/年、女性で0.3%/年であった。一方、1988年に、久山町の住民に75g経口糖負荷試験を行い、心血管病の既発症者を除いた2,421名を14年間追跡した。その結果、糖尿病型では、男女の脳梗塞と女性の虚血性心疾患の発症率(年齢調整)が有意に上昇した[脳梗塞: 男性:多変量調整後のハザード比HR=2.5 (95%信頼区間, 1.4-4.6); 女性:HR=2.0 (1.1-3.8); 虚血性心疾患: 女性:HR=3.5 (1.6-7.5)]。しかし、耐糖能レベルと男性の虚血性心疾患発症との間には、有意な関連はなかった。

以上のことから、糖尿病、境界型は心血管病のリスクだけではなく、全死亡のリスクにもなっていた。最終年度は、糖尿病になりにくい生活習慣にはどのようなものがあるのかを解析する。

分担研究者

清原 裕 九州大学医学研究院

環境医学 教授

斎藤重幸 札幌医科大学医学部

第二講座 教授

河野雄平 国立循環器病センター

腎臓高血圧部門 部長

宮本恵宏 国立循環器病センター

動脈硬化代謝内科部門 医長

小久保喜弘 国立循環器病センター

予防検診部門 医長

A. 研究目的

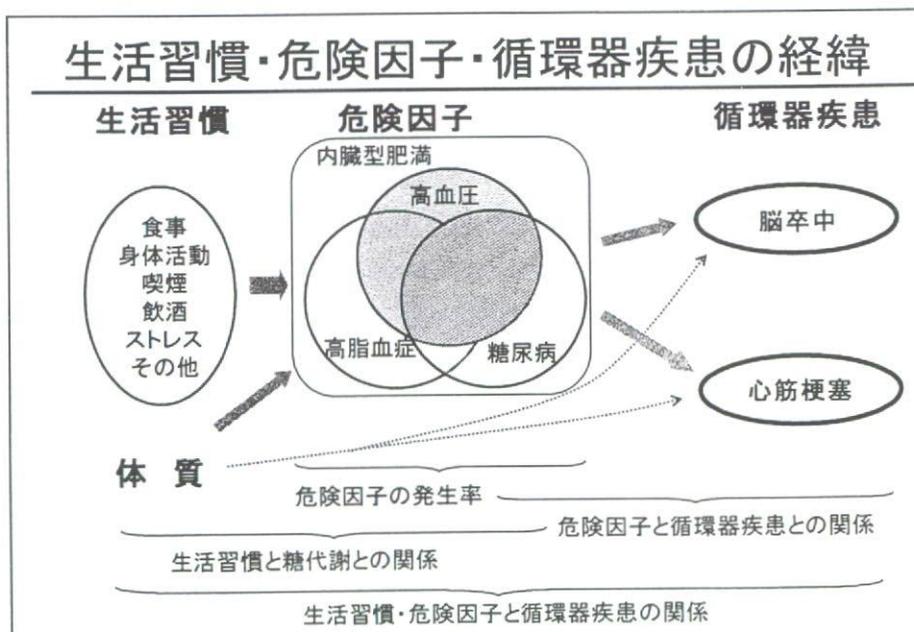
近年、車社会、ストレス社会、飽食、脂肪摂取過剰状態を背景に、肥満の割合が増加している。特に内臓脂肪型肥満を基盤に境界型糖尿病、脂質代謝異常、高血圧、脂肪肝などの病態が一個人に集積することが明らかにされ、メタボリックシンドロームの概念が新しく提唱された。平成16年国民健康・栄養調査によると、男性の25.7%、女性の

10.0%がメタボリックシンドロームを有し、メタボリックシンドロームを基盤に発症する動脈硬化性疾患のさらなる増加が懸念される。我が国の循環器病で死亡する割合は、平成17年の人口動態統計で30.4%と増加している。また、平成16年度国民生活基礎調査によると、寝たきりとなった原因の35%が脳血管疾患であ

り、循環器病のADLに与える影響は深刻なものである。従って、循環器疾患の1次予防、2次予防に関して新たな戦略を構築することの重要性は論を待たない。しかし、糖尿病やメタボリックシンドロームと脳卒中と心筋梗塞の発症および死亡に関する前向き研究はほとんどなされていない。

このことを背景に、本研究は、代謝病の重積するメタボリックシンドロームおよび糖尿病が循環器疾患のハイリスクであることを検証するとともに、これらの疾患の早期診断、および予防の包括的な方法を確立することを目的としている。

一地域では、求める危険度の信頼区間が大きく、生活習慣を群分けして解析するためにはさらに大きなサンプル数を要し、またメタボリックシンドロームは最近の概念であるため、それを診断するためのデータの蓄積が不十分である。しかし、吹田市(都市部)、久山町(郊外)、端野・壮瞥町(農村部)の3地域でおこなわれている循環器病コホート研究



では、ベースライン時に糖負荷検査が実施され、またウェスト周囲径が測定されているとともに、動脈硬化に関する検査が精密に実

施されている。さらに、対象者数は8千人程になるため、本研究に最も適した循環器病コホートと考えられる。多施設大規模コホート研究デザインにより、初年度に、糖尿病及びメタボリックシンドロームの頻度・発生率、動脈硬化性疾患との関係を明らかにし、次年度に、糖尿病及びメタボリックシンドロームと脳卒中・心筋梗塞による発症および死亡との関係を明らかにし、最終年度に、糖尿病やメタボリックシンドロームを予防するための生活習慣のありかたを明らかにする。

その成果から、メタボリックシンドロームの早期診断は何かを確立でき、メタボリックシンドロームの有効な予防方法を提示することができ、脳卒中や心筋梗塞の発症を減らす具体的方法が提示することができ、国の政策立案に十分貢献でき、国民の保健・医療・福祉の向上につながるようにすることを目的とする。

B. 研究方法

(1) 吹田・久山町・端野・壮警町研究の統合データにおける糖負荷検査と総死亡との関係に関する研究:糖負荷統合研究

吹田市、久山町、端野・壮警町研究の対象者9,390名(男性4,222名、女性5,168名)のベースライン時健診と75g糖負荷検査の結果を用いて、平均観察期間13.2年の追跡研究を行った。

原死因の把握のために、厚生労働省大臣官房統計情報部長宛てに指定統計調査調査票の使用申請を行い、平成20年3月19日に内諾を頂き、平成20年4月より、データの統合と併せて、原死因の把握を行った。高度先駆的医療・研究専門委員会に申請し(平成19年9月)、承認の後、倫理委員会に申請し、平成19年9月27日に承認を受けた(申請書番号 M19-30)。また、それぞれの

地域の分担研究者間で申し合わせ書かわした。

糖負荷は、空腹時に75g糖液を服用させて負荷2時間後に血糖を測定した。糖尿病の病型は、空腹時血糖100mg/dl未満、かつ負荷2時間後血糖値140mg/dlを正常型、空腹時血糖100mg/dl以上126mg/dl未満、かつ負荷2時間後血糖値140mg/dl以上200mg/dl未満を境界型、空腹時血糖126mg/dl以上または負荷2時間後血糖値200mg/dl以上を糖尿病型とした。

(2) 空腹時血糖と脳卒中・心筋梗塞発症との追跡研究:吹田研究

吹田コホート対象者5,321名を2005年末まで追跡し、新規脳卒中、心筋梗塞の発症とベースライン時の糖尿病の病型との関係について、Cox比例ハザードモデルを解析した。血圧はESH-ESC 2007ガイドラインを用い、至適血圧、正常血圧、正常高値血圧、高血圧群に分け、高血圧治療は高血圧群に分類し、血圧の糖尿病と循環器病との関係をCox比例ハザードモデルで解析した。

(3)糖負荷検査による15年後の糖尿病の病型の推移に関する研究:吹田研究

平成2年から7年にかけて、糖負荷検査を受けた30-59歳の男女のうち、今年度健診を受けられた方を対象に、説明と同意を取得し、809名(男性272名、女性437名)が糖負荷検査を実施し、15年間の間に、糖尿病の病型の推移を解析した。

(4) 糖負荷試験による耐糖能レベルが心血管病発症におよぼす影響:久山研究

1988年に、久山町の循環器健診を受けた40-79歳の住民2,480名に75g経口糖負荷試

験を行い、これに10名のインスリン治療者を加えた2,490名から心血管病の既発症者を除いた2,421名を14年間追跡した。心筋梗塞発症、発症一時間以内の心臓突然死、経皮的冠動脈形成術・冠動脈バイパス術施行を虚血性心疾患と定義した。調整因子として、年齢、body mass index (BMI)、収縮期血圧、心電図異常(左室肥大、ST低下)、血清総コレステロール、HDL-コレステロール、喫煙、飲酒、運動を用い、Cox比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。

(5) 腹部肥満からの高血圧発症リスクに関する検討:端野・壮瞥町研究

端野・壮瞥町住民で1994年と2002年の健診を受診した者から、94年時点で高血圧の者(収縮期血圧 ≥ 140 mmHgかつ/または拡張期血圧 ≥ 90 mmHgかつ/または降圧剤内服中の者)を除いた396名を解析対象とした。対象をわが国の腹部肥満の基準(男性腹囲 ≥ 85 cm、女性腹囲 ≥ 90 cm)を用いて腹部肥満群と非腹部肥満群の2群に分け、2002年での高血圧者の頻度を比較検討した。

C. 研究結果

(1) 吹田・久山町・端野壮瞥町研究の統合データにおける糖負荷検査と総死亡との関係に関する研究:糖負荷統合研究

平均観察期間13.2年の追跡期間に、男性931名、女性535名が死亡された。全死亡の糖尿病型別のハザード比は、正常型を基準にして、男女合わせた場合に性年齢調整ハザード比は、境界型で1.10 (95%信頼区間0.98-1.65)で、糖尿病型で1.69 (95%信頼区間1.45-1.97)であった。性年齢、BMI、高血圧、脂質異常症、喫煙による調整ハザード比は、境界型で1.13 (95%信頼区間1.01-

1.27)、糖尿病型で1.68 (95%信頼区間1.44-1.97)であった。次に男女別に分けた多変量調整ハザード比は、男性の境界型で1.04 (0.90-1.20)、糖尿病型で1.60 (1.32-1.93)、女性の境界型で1.30 (1.07-1.56)、糖尿病型で、1.89 (1.40-2.41)であった。

(2) 空腹時血糖と脳卒中・心筋梗塞発症との追跡研究:吹田研究

正常群を基準にすると、循環器病の年齢調整ハザード比は、男性の糖尿病型で1.7 (95%信頼区間:1.1-2.8)、女性の境界型で1.6 (1.1-2.3)、糖尿病型で3.3 (1.8-6.0)であった。心筋梗塞の年齢調整ハザード比は、女性の糖尿病型で4.1 (1.5-10.9)であった。血圧カテゴリー順に循環器病と糖尿病との関係では、血糖正常かつ至適血圧群を基準に性年齢調整ハザード比が、血糖正常群で1.6、2.3*、2.5*、境界群で1.5、1.9*、2.2*、3.1*、糖尿病群で3.7*、5.5*、5.1*、3.8*であった(*:P<0.05)。

(3)糖負荷検査による15年後の糖尿病の病型の推移に関する研究:吹田研究

15年前の糖尿病の病型は、男性で正常型60%、IFG27%、IGT13%、女性で正常型81%、IFG 10%、IGT 9%であった。この同一対象者の15年後の病型別の割合は、男性で、正常型29%、IFG 35%、IGT 29%、DM型7%、女性で、正常型 53%、IFG 24%、IGT 19%、糖尿病型4%であった。

(4) 糖負荷試験による耐糖能レベルが心血管病発症におよぼす影響:久山研究

糖尿病型では、男女の脳梗塞と女性の虚血性心疾患の発症率(年齢調整)が有意に上昇した。この関係は、前述の交絡因子で

調整しても変化なかった[脳梗塞: 男性: 多変量調整後のハザード比HR=2.5 (95%信頼区間, 1.4-4.6); 女性: HR=2.0 (1.1-3.8); 虚血性心疾患: 女性: HR=3.5 (1.6-7.5)]。しかし、耐糖能レベルと男性の虚血性心疾患発症との間には、有意な関連はなかった。

(5) 腹部肥満からの高血圧発症リスクに関する検討: 端野・壮瞥町研究

年齢、性別、1994年での正常高値血圧の有無、喫煙、総コレステロール値、空腹時血糖値で調整後のオッズ比は、94年の腹部肥満で2.3、94年から2002年までの腹囲径の1cm増加あたりのオッズ比が1.1であり、それぞれ独立した説明変数であった。

D. 考察

糖尿病の病型別に分類すると、境界型、糖尿病型の対象者が少なくなり、一つのコホートで十分な統計的な検出力のある解析は困難であり、さらに生活習慣を合わせた解析には、さらに大きなデータが必要である。そこで、今回、吹田研究、久山町研究、端野・壮瞥町研究を統合することにより、統計的検出力を上げることにより、対象者の少ない、特に境界型で関連性があるのかどうか解析することが可能となる。糖尿病の病型別にみた場合、男性の糖尿病型、女性の境界型と糖尿病型は全死亡のリスクとなった。このことから、血糖値のコントロールをすることにより、死亡率が上がりにくくなる。

糖尿病は循環器疾患のリスクであることが分かり、境界型、糖尿病型となるにつれて、心血管病のリスクとなる血圧のカテゴリーが

正常高値血圧、正常血圧、至適血圧へとカテゴリーが下がることも明らかになった。このことから、糖尿病を合併している高血圧患者は、血糖のコントロールのみならず、血圧のコントロールも厳格に行う必要があることがわかった。さらに、都市部住民における糖尿病型への移行率も男性で0.5%/年、女性で0.3%/年であることがわかり、10年間には、男性は5%、女性は3%の方が糖尿病になる。次年度は、糖尿病に移行しやすい群と移行しない群との間で何が違うのか(例を挙げると内臓肥満があるとより糖尿病に移行しやすい、過剰飲酒など)、解析して糖尿病になりにくい生活習慣にはどういったものがあるのかを提示できるようにしたい。

E. 結論

9千名の糖負荷検査の一般住民のコホート解析の結果から、男性の糖尿病型、女性の境界型と糖尿病型は全死亡のリスクであり、死亡率を低下させるには、血糖のコントロールが必要である。今回、都市部住民における解析結果から、この都市部集団での糖尿病型への移行率も男性で0.5%/年、女性で0.3%/年であることがわかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表 (別紙参照)

II. 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究）
多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と脳卒中・
心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究
分担研究報告書

75g 経口糖負荷試験による耐糖能レベルが心血管病発症におよぼす影響

清原 裕（九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授）

研究要旨

福岡県久山町の追跡調査において、75g 経口糖負荷試験によって正確に判定した耐糖能レベルと心血管病の関係を検討した。1988年に、久山町の循環器健診を受けた40-79歳の住民のうち糖負荷試験を受けた者と10名のインスリン治療者から心血管病の既発症者を除いた2,421名を対象とし、14年間追跡した。この集団において、空腹時血糖値と経口負荷後2時間血糖値のレベルおよびWHOの耐糖能レベルと脳梗塞および虚血性心疾患発症との関係を検討した。年齢、BMI、収縮期血圧、心電図異常、血清総コレステロール、HDL-コレステロール、喫煙、飲酒、運動で調整した多変量解析で空腹時血糖値レベルと心血管病発症との関連をみると、男女の脳梗塞発症リスクと女性の虚血性心疾患の発症リスクは、99mg/dl以下に比べ126mg/dl以上の糖尿病レベルで有意に上昇したが、男性の虚血性心疾患では有意な関連を認めなかった。経口糖負荷後2時間の血糖レベル別に同様の検討を行うと、負荷後2時間血糖が200mg/dl以上の糖尿病レベルは男女の脳梗塞および女性の虚血性心疾患の有意な危険因子となったが、やはり、男性の虚血性心疾患については明らかな関連はなかった。WHO基準で定義された糖尿病についても同じような関連が認められた。以上より、久山町の一般住民では、糖尿病は男女の脳梗塞と女性の虚血性心疾患の独立した有意な危険因子であった。

A. 研究目的

近年わが国では、生活習慣の欧米化に伴い肥満とともに糖尿病が急増し、医学的のみならず社会的にも大きな問題となりつつある。糖尿病は血管障害に基づく多彩な合併症を引き起こし、生活の質(QOL)や日常生活動作(ADL)の低下の大きな原因となり、生命予後にも重大な影響を与える。糖尿病とその合併症は加齢とともに増えることから、高齢人口が急増しているわが国では、糖尿

病や耐糖能異常と血管障害の関係を把握しその予防対策を講じることは、国民の健康を守るうえで最も重要な課題の一つといえる。しかし本邦では、糖負荷試験によって耐糖能レベルを正確に判定して心血管病発症との関係をみた一般住民の追跡研究は極めて少ない。そこで、福岡県久山町における追跡調査の成績をもとに、空腹時と75g経口糖負荷後2時間血糖値、およびWHO基準による耐糖能レベルが心血管病発症に与

える影響を検討した。

B. 研究方法

1988年に、久山町の循環器健診を受けた40-79歳の住民2,480名(当該年齢人口の77%)に75g経口糖負荷試験を行い、これに10名のインスリン治療者を加えた2,490名から心血管病の既発症者を除いた2,421名(男性1,037名、女性1,384名)を14年間追跡した。心筋梗塞発症、発症一時間以内の心臓突然死、経皮的冠動脈形成術・冠動脈バイパス術施行を虚血性心疾患と定義した。追跡期間中に脳梗塞132例、虚血性心疾患112例の発症をみた。人年法を用いて年齢調整発症率を算出した。また調整因子として、年齢、body mass index (BMI)、収縮期血圧、心電図異常(左室肥大、ST低下)、血清総コレステロール、HDL-コレステロール、喫煙、飲酒、運動を用い、Cox比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。

倫理面の配慮

本研究は2省合同の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、九州大学医学研究院等倫理委員会の承認の元で行われた。本研究は、健診受診者を対象とした疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ることはない。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

1. 空腹時血糖レベルと心血管病発症の関係

対象者を男女別に空腹時血糖値のレベルで99、100-109、110-125、126-mg/dlの4

群に分けて、脳梗塞および虚血性心疾患発症との関係について検討した。その結果、女性の年齢調整後の脳梗塞発症率は、99mg/dl以下の群に比べ空腹時血糖レベル110-125mg/dlの群で有意に上昇した。しかし、年齢、BMI、収縮期血圧、心電図異常、血清総コレステロール、HDL-コレステロール、喫煙、飲酒、運動で調整した多変量解析では、この有意な関係はなくなった(図1)。一方、男女の脳梗塞と女性の虚血性心疾患の発症率(年齢調整)は空腹時血糖値126mg/dl以上の群で有意に高く、この関係は上記の交絡因子で調整後も維持された(脳梗塞:男性:多変量調整後の相対危険=2.2;95%信頼区間,1.1-4.3;p=0.03;女性:多変量調整後の相対危険=2.1;95%信頼区間,1.0-4.4;p=0.045;虚血性心疾患:女性:多変量調整後の相対危険=3.8;95%信頼区間,1.6-9.3;p=0.003)(図1)。

2. 75g経口糖負荷後2時間血糖レベルと心血管病発症の関係

対象者を75g経口糖負荷後2時間血糖値のレベルで119、120-139、140-199、200-mg/dlの4群に分けて、同様の検討を行った。

糖負荷後2時間血糖119mg/dl以下の群に比べ、200mg/dl以上の群で、男女の脳梗塞と女性の虚血性心疾患の年齢調整後の発症率が有意に上昇した。この関係は、前述の交絡因子で調整後も変わらなかった(脳梗塞:男性:多変量調整後の相対危険=2.7;95%信頼区間,1.4-5.2;p=0.003;女性:多変量調整後の相対危険=2.2;95%信頼区間,1.1-4.5;p=0.03;虚血性心疾患:女性:多変量調整後の相対危険=4.4;95%信頼区間,1.9-10.6;p<0.001)(図2)。しか

し、男性では負荷後 2 時間血糖値と虚血性心疾患発症との間には、有意な関連を認めなかった。

3. 耐糖能レベル (WHO 基準) と心血管病発症の関係

最後に WHO 基準に基づいた耐糖能レベルと脳梗塞および虚血性心疾患発症との関係を検討した。その結果、正常耐糖能に比べ、impaired fasting glycemia (IFG) および impaired glucose tolerance (IGT) のレベルでは、男女ともに脳梗塞および虚血性心疾患の年齢調整発症率の有意な上昇を認めなかった。一方、糖尿病レベルでは、男女の脳梗塞と女性の虚血性心疾患の発症率 (年齢調整) が有意に上昇した。この関係は、前述の交絡因子で調整しても変化なかった (脳梗塞: 男性: 多変量調整後の相対危険=2.5; 95%信頼区間, 1.4-4.6; $p=0.002$; 女性: 多変量調整後の相対危険=2.0; 95%信頼区間, 1.1-3.8; $p=0.03$; 虚血性心疾患: 女性: 多変量調整後の相対危険=3.5; 95%信頼区間, 1.6-7.5; $p=0.002$) (図 3)。しかし、耐糖能レベルと男性の虚血性心疾患発症との間には、有意な関連はなかった。

D. 考 察

久山町の地域住民を 14 年間追跡した結果、糖尿病は男女の脳梗塞と女性の虚血性心疾患の有意な危険因子であったが、男性の虚血性心疾患との間には有意な関連を認めなかった。男性において、糖尿病と虚血性心疾患との間に有意な関連が認められなかった原因は明らかではないが、日本人では虚血性心疾患より脳卒中の発症率が高いため、男性の糖尿病群で動脈硬化性疾患のリスクが高い者は、脳卒中 (とくに脳梗塞)

を先に発症することにより、虚血性心疾患との関連が弱められたのかもしれない (competing risk)。また、男性で頻度が高い喫煙が、非糖尿病群における虚血性心疾患の発症率を上昇させて、正常群と糖尿病群における虚血性心疾患の発症リスクの差を縮小した可能性がある。

本研究の結果によると、空腹時血糖の 110-125mg/dl レベルでは、女性で脳梗塞の発症率の有意な上昇を認めた。しかし年齢、BMI、収縮期血圧、心電図異常、血清総コレステロール、HDL-コレステロール、喫煙、飲酒、運動で調整するとこの関係は消失した。空腹時血糖の 110-125mg/dl レベルの集団は、心血管病の危険因子を多く有しており、これらの危険因子を介して脳梗塞のリスクを上昇させたことがうかがえる。

これまでにいくつかの疫学研究で、IGT と心血管病の関係が指摘されているが、本検討では有意な関係を認めなかった。本集団を 5 年間追跡した以前の報告では、1985 年の WHO 基準による IFG は、心血管病の独立した有意な危険因子であった。長期間の追跡は、血糖レベルと心血管病発症の関係を減弱させるのかもしれない。

E. 結 論

久山町の地域住民を対象にした追跡調査では、糖尿病は男女の脳梗塞および女性の虚血性心疾患の独立した有意な危険因子であった。心血管病を減少させるには、糖尿病の予防を推進する必要がある。

F. 健康危険情報

糖尿病は男女の脳梗塞発症と女性の虚血性心疾患の発症に関連する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Arima H, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Fasting plasma glucose cutoff for diagnosis of diabetes in a Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3425-3429, 2008
2. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1385-1391, 2008
3. Maebuchi D, Arima H, Ninomiya T, Yonemoto K, Kubo M, Doi Y, Tanizaki Y, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. Arterial stiffness and QT interval prolongation in a general population: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 31:1339-1345, 2008
4. Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Secular trends in the incidence and risk factors of ischemic stroke and its subtypes in the Japanese population. *Circulation* 118: 2672-2678, 2672-2678, 2008
5. Ninomiya Y, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A, Ohashi Y, Ueshima H. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan

Arteriosclerosis Longitudinal Study. Circulation 118: 2694-2701, 2008

2. 学会発表

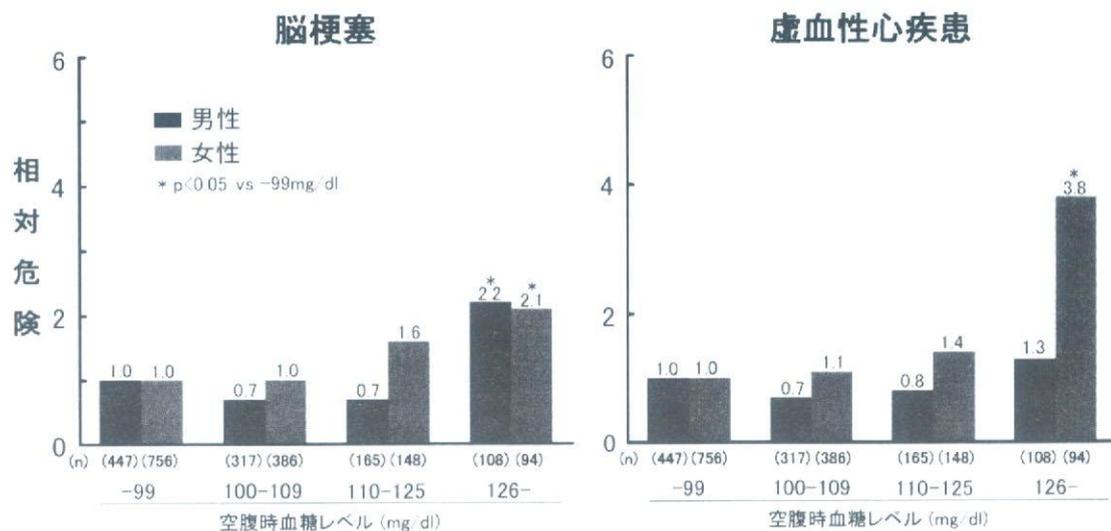
1. 清原 裕. 急増する代謝性疾患の現状と課題：久山町研究, 第 45 回関東甲信地区医学検査学会, 山梨県昭和町, 2008
2. 清原 裕. 生活習慣病の疾病構造の時代的变化と現状：久山町研究, 第 67 回日本公衆衛生学会総会, 福岡市, 2008
3. 清原 裕. 久山町研究, 第 31 回日本高血圧学会総会, 札幌市, 2008
4. 清原 裕、土井康文、今村 剛. The new evidence from the Hisayama Study. 疫学学会からのメッセージ:エビデンスを埋める, 第 40 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, つくば市, 2008
5. 清原 裕. 急増する糖尿病とその合併症：久山町研究, 第 77 回日本糖尿病学会中部地方会, 富山市, 2008
6. 清原 裕. メタボリックシンドロームの疫学 メタボリックシンドロームの克服をめざして, 第 42 回糖尿病学の進歩, 高松市, 2008
7. 清原 裕. 生活習慣病の疾病構造の時代的变化と現状：久山町研究, 第 11 回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都市, 2008

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

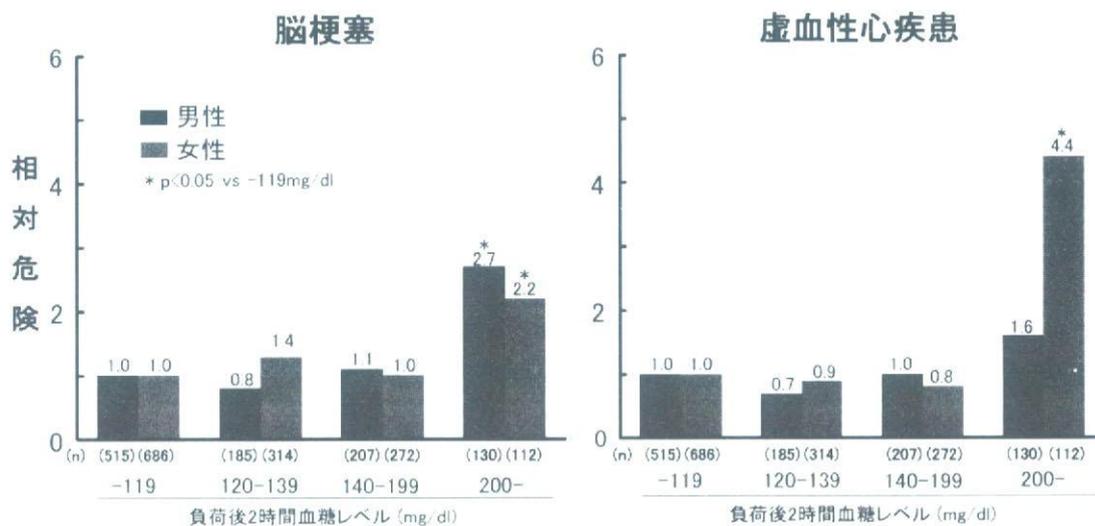
I. 研究協力者

土井康文 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学)



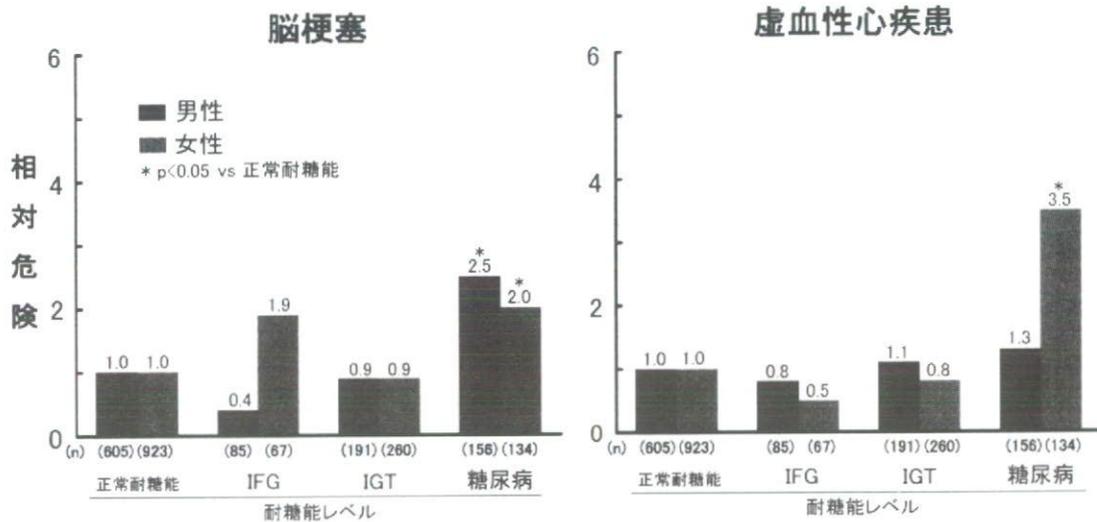
†年齢, BMI, 血清コレステロール, 高血圧, 喫煙, 飲酒, 運動

図1. 空腹時血糖レベル別に見た心血管病発症の相対危険
久山町第3集団 2,421名, 40-79歳, 1988-2002年, 多変量調整†



†年齢, BMI, 血清コレステロール, 高血圧, 喫煙, 飲酒, 運動

図2. 負荷後2時間血糖レベル別に見た心血管病発症の相対危険
久山町第3集団 2,421名, 40-79歳, 1988-2002年, 多変量調整†



†年齢, BMI, 血清コレステロール, 高血圧, 喫煙, 飲酒, 運動

図3. 耐糖能レベル別 (WHO分類) にみた心血管病発症の相対危険
久山町第3集団 2,421名, 40-79歳, 1988-2002年, 多変量調整†

地域一般住民における腹部肥満からの高血圧発症リスクに関する検討 -端野・壮瞥町研究-

斎藤重幸、大西浩文、島本和明（札幌医科大学医学部内科学第二講座）

研究要旨

腹囲径によって判定される腹部肥満はメタボリックシンドロームの重要な構成要素の一つであるが、わが国の基準の腹部肥満からの高血圧発症リスクに関する検討は少ないため、今回我々は地域一般住民を対象に腹部肥満の高血圧発症リスクに関して検討を行った。端野・壮瞥町住民で1994年と2002年の健診を受診した者から、94年時点で高血圧の者（収縮期血圧 ≥ 140 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg かつ/または降圧剤内服中の者）を除いた396名を解析対象とした。対象をわが国の腹部肥満の基準（男性腹囲 ≥ 85 cm、女性腹囲 ≥ 90 cm）を用いて腹部肥満群と非腹部肥満群の2群に分け、2002年での高血圧者の頻度を比較検討した。ロジスティック回帰分析の結果より、腹部肥満の高血圧新規発症に対するオッズ比は2.33であり、腹囲径1cm増加当たりのオッズ比は1.06であった。今回の結果より、わが国の基準による腹部肥満は将来の高血圧発症リスクとなることが占められ、高血圧予防の観点からは腹部肥満に対して積極的に介入すること、また定期的な腹囲の測定により、その増減に注意していく必要がある可能性が示された。

A. 研究目的

2005年の4月には日本内科学会を中心に関連8学会合同の我が国におけるメタボリックシンドローム（以下MetS）の診断基準が発表され、また2008年より始まった特定健診・特定保健指導においては、MetSが重要な骨子として採用されている。MetSの病態としては、内臓脂肪の蓄積によりインスリン抵抗性やアディポサイトカインの産生・分泌異常が引き起こされて、血圧高値、血糖高値、脂質代謝異常などが集積し、動脈硬化を進展させることが知られているが、実際に腹部肥満該当者が将来の高血圧発症リスクとなるのかについて検討した報告は少ないのが現状である。今回我々は当教室で30年来継続中のコホートである端野・壮瞥町の住民健診受診者を対象に、地域一般住民における腹部肥満の高血圧発症リスクに関する検討を行った。

B. 研究方法

対象は1994年と2002年の両健診を受診した端野・壮瞥町住民712名から94年の時点で高血圧（収縮期血圧（SBP） ≥ 140 mmHg かつ/または拡張期血圧（DBP） ≥ 90 mmHg かつ/または降圧剤内服中の者）を除いた396名である。

全例早朝空腹時に臍周囲腹囲径、安静坐位血圧値（SBP、DBP）、空腹時血糖値、中性脂肪値、HDLコレステロール値を測定した。

わが国のMetSの診断基準を用いて、対象を腹部肥満群（男性腹囲 ≥ 85 cm、女性腹囲 ≥ 90 cm）と非腹部肥満群の2群に分けた。また、1994年の腹部肥満判定からその後変化する者がいることを考慮し、2002年での腹部肥満判定を元に、非腹部肥満のまま、非腹部肥満から腹部肥満へ変化、腹部肥満から非腹部肥満へ変化、腹部肥満のままの4群に分けて、高血圧罹患者の頻度を比較検討した。ロジスティック回帰分析により腹部肥満や腹囲径

変化量の高血圧罹患に対するオッズ比を算出した。

(倫理面への配慮)

すべての対象者から文書による同意を得ている。住民健診データの保存は、個人情報が出ないように配慮した。すなわち、①データは本研究の担当者のみが取り扱い、本研究目的外の使用を行わない、②住民のデータベースが構築された後は個人名、生年月日、住所を消去して保存し、以後個人が同定できないデータベースを用いて解析を行った。なお本研究は札幌医科大学倫理審査委員会の承認を得て行われている。

C. 研究結果

初年度の腹囲径と2002年の高血圧罹患者の頻度との関連では、1994年の腹囲径が増大するにつれて高血圧罹患者の頻度も増加するという関連が認められた (Fig. 1)。

また非腹部肥満群312名のうち177名が2002年も非腹部肥満のままであり、79名が腹部肥満へと変化した。腹部肥満群84名のうち15名が2002年には非腹部肥満へと変化しており、69名が腹部肥満のままであった。非腹部肥満であり続けた者からは31.8%の高血圧罹患者を認め、腹部肥満へと変化した群から45.6%、腹部肥満から非腹部肥満へ変化した群では26.7%、腹部肥満であり続けた群からは58.0%が高血圧に罹患していた (Fig. 2)。

2002年での高血圧罹患を従属変数としたロジスティック回帰分析を行うと、年齢、性別、1994年での正常高値血圧の有無、喫煙、総コレステロール値、空腹時血糖値で調整後のオッズ比は、94年の腹部肥満で2.33、94年から2002年までの腹囲径の1cm増加あたりのオッズ比が1.06であり、それぞれ独立して有意な説明変数として採択されていた (Table. 1)。

D. 考察

今回の検討より、①腹部肥満群における高血圧罹患者は非腹部肥満群と比較して有意に高率であること、②腹囲径の増加が高血圧罹患者を増加させること、③腹囲径によって判定される腹部肥満の有無と腹囲径の増大はそれぞれ独立して高血圧罹患に影響を与えることが示された。

このことはMetSの病態である内臓脂肪の蓄積からインスリン抵抗性やアディポサイトカインの産生・分泌異常が引き起こされて、高血圧へ進展させる機序と矛盾しない結果であった。また今回の検討より、腹部肥満から非腹部肥満へと改善した群においては、非腹部肥満であり続けた群と高血圧罹患者の頻度は同程度であった。今回の検討は介入試験ではないものの、腹部肥満を改善させることにより、高血圧発症リスクを下げるができる可能性が考えられた。

腹囲径のカットオフ値に関しては議論の多いところであるが、2008年度より特定健診・特定保健指導が開始されており、実際に現場の保健師や医療関係者は現在の基準を用いてハイリスク者の抽出と指導・介入を行っている。よって現在の基準でどの程度ハイリスクの者を抽出できるのかを検討するため、現在の基準である男性 ≥ 85 cm、女性90cmを用いた。男女別に検討をおこなうと、女性の90cm以上の腹部肥満者の頻度が少なく、女性においては現在の腹部肥満の基準では将来の高血圧発症のハイリスク者を見逃している可能性も考えられる。将来の高血圧発症リスクをよりの確に判別できる腹囲径に関してはさらなる検討が必要であると考えられる。

E. 結論

今回の検討より、日本のMetS基準による腹部肥満は将来の高血圧罹患の有意なリスクとなることが示され、また初年度の腹部肥満の有無とは独立してその後の腹囲径の増加が有意なリスクとして示されたことより、高血圧予防の観点からは腹部肥満の改善に積極的に取り組むことのみならず、定期的に腹囲径を測定して、その増減に注意を払う必要がある可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Furugen M, Furukawa T, Mori M, Shimamoto K. Incidence of Hypertension in Individuals with Abdominal Obesity in a Rural Japanese Population: The Tanno and Sobetsu Study.

Hypertens Res 2008; 31: 1385-1390.

2. 大西浩文、斎藤重幸、赤坂 憲、三俣兼人、千葉瑞恵、古堅 真、古川哲章、森 満、島本和明. メタボリックシンドローム、危険因子集積と尿中微量アルブミンとの関連-端野・壮瞥町研究-. 日循協誌 2008; 43: 132-138.

H. 特許取得
なし

Fig. 1 腹囲径と高血圧罹患者の頻度との関連

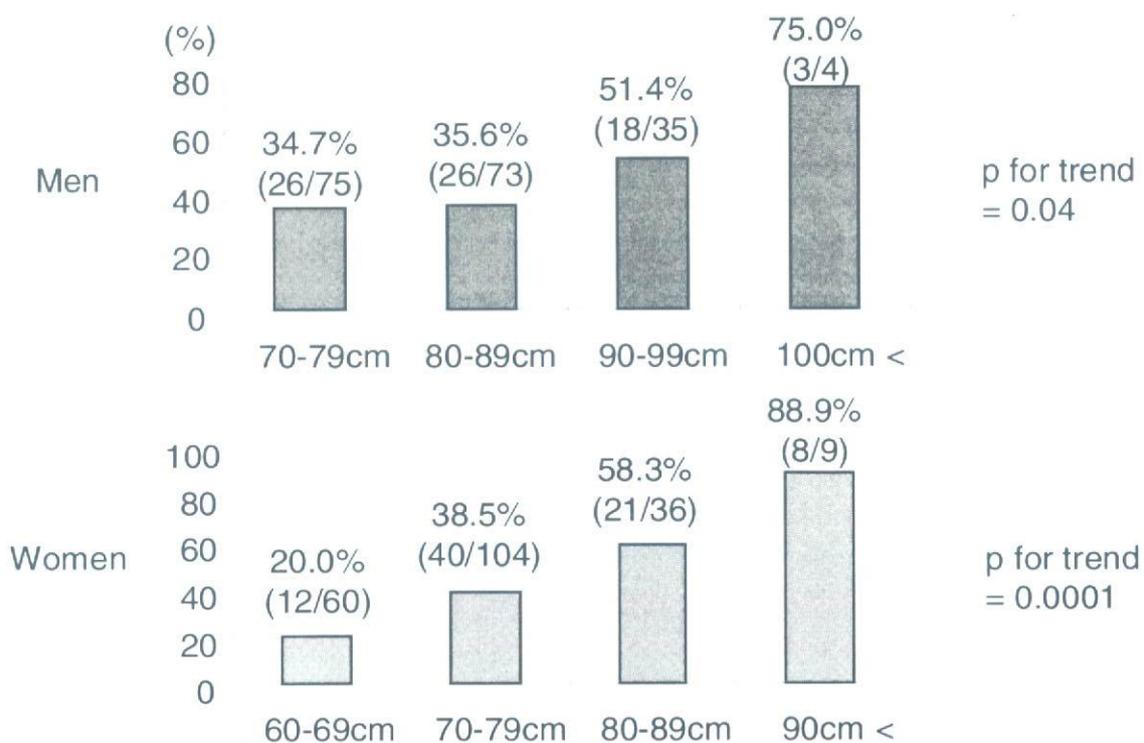


Fig.2 腹部肥満の判定変化群別の高血圧罹患頻度の比較

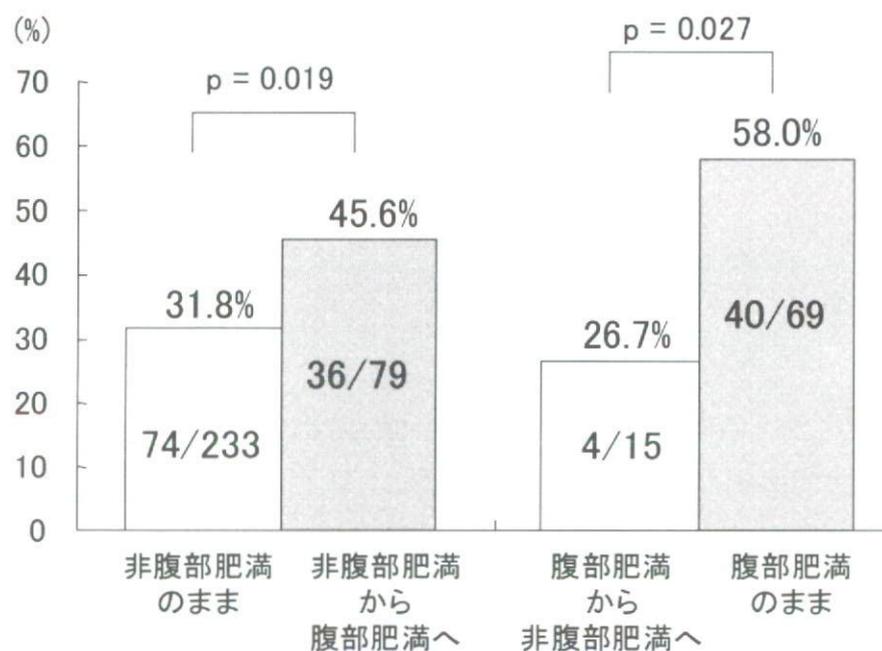


Table.1 高血圧罹患の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析

	オッズ比	p	95%信頼区間
年齢	1.05	0.001	1.02-1.08
性別	1.47	0.301	0.71-3.02
正常高値血圧の有無(1994年)	6.33	<0.0001	3.84-10.43
喫煙	1.34	0.379	0.70-2.56
空腹時血糖値	0.99	0.64	0.98-1.01
総コレステロール	0.99	0.41	0.98-1.01
腹部肥満の有無(1994年)	2.33	0.016	1.17-4.63
1cm当たりの腹囲の増加	1.06	0.003	1.02-1.10