

†性、年齢、BMI、総コレステロール、喫煙

図9 耐糖能レベル別(WHO分類)にみた肝臓癌による死亡の相対危険  
3集団の住民8,633名, 平均12.3年間追跡

## ブドウ糖負荷試験により判定される血糖カテゴリと循環器死亡との関連

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

吹田研究、久山町研究、端野・壮瞥町研究の3コホートによる統合データから心血管疾患（CVD）既往者を除外した9,123名を対象とし、正常群、IFG単独群（ $100 \leq \text{FPG} \leq 125 \text{mg/dl}$ ）、IGT単独群（ $140 \leq \text{負荷後2時間血糖値} \leq 199 \text{mg/dl}$ ）、IFG+IGT群、DM群（ $126 \text{mg/dl} \leq \text{FPG}$ かつ/または $200 \text{mg/dl} \leq \text{負荷後2時間血糖値}$ かつ/または治療中の者）に分けた。エンドポイントはCVD死亡とし、各血糖カテゴリのCVD死亡リスクを検討した。Cox比例ハザードモデルによるハザード比は、IFG+IGT群では1.54、DM群では1.72と有意なリスクとして採択された。さらに正常群、IFG群、IGT群、糖尿病群の各群を喫煙の有無で8群に分けて検討すると、IFG喫煙群で1.65、IGT喫煙群で1.86、DM喫煙群で2.73と有意なCVD死亡リスクとなることが示された。軽症糖代謝異常におけるCVD死亡リスクを評価する上ではOGTTの負荷前と負荷後の血糖値の組み合わせによって評価することが重要であり、また喫煙との組み合わせでそのリスクが高まったことから喫煙習慣も含めた生活習慣の改善がCVDイベント予防のためには重要であると考えられた。

### A. 研究目的

近年、欧米では簡便さや食前後の影響を受けないことなどからHbA1cのみによって糖尿病の診断を行う方向にあるが、日本においては診断基準にHbA1cを取り入れるものの基本的には75gブドウ糖負荷試験（OGTT）を行って診断することを基本としている。負荷後血糖によって判定される耐糖能異常（IGT）や負荷後高血糖が心血管疾患（CVD）リスクとなることは以前より指摘されており、CVDイベント予防の観点からは糖負荷試験は依然として重要な役割を果たすと考えられる。

また糖尿病には至らない軽度の糖代謝異常には前述のIGTに加えて、負荷前あるいは空腹時血糖によって判定される空腹時血糖高値（IFG）があり、IFGとIGTのいずれ

がより強いCVDリスクとなるのかあるいはその両者に該当する場合にCVDリスクはさらに上昇するのかなどの検討を行う必要もあるが、細かい血糖カテゴリに層別化する必要があるため、多数のOGTTデータが必要となるため、エビデンスは多くないのが現状である。

今回、研究プロトコルが近似しているわが国を代表する3コホートのOGTT統合データを元に、血糖カテゴリとCVD死亡との関連、および喫煙との組み合わせによるCVD死亡に与える影響を検討した。

### B. 研究方法

統合データはベースラインで75gOGTTを施行している大阪の吹田研究、九州の久山町研究、北海道の端野・壮瞥町研究の3コ

ホートからのデータを統合した 9,365 名となった。解析対象はここから CVD 既往者 242 名を除外した 9,123 名である。

全例空腹時に身長、体重、臍周囲腹囲径、安静坐位血圧値 (SBP、DBP)、総コレステロール値、中性脂肪値、HDL コレステロール値を測定した。全例 75gOGTT を施行しているが、負荷後の採血時間や回数は各コホートによってことなるため、負荷前血糖値と負荷後 2 時間血糖値のデータを統一して使用することとしている。

エンドポイントは脳卒中、冠動脈疾患、心不全などによる全心血管疾患死亡とし、2006 年 12 月末までの生存・移動情報をもとに最大 16.5 年の追跡を行った。

負荷前血糖値と負荷後 2 時間血糖値によって、IFG 群 ( $100\text{mg/dl} \leq$  負荷前血糖値  $\leq 125\text{mg/dl}$ )、IGT 群 ( $140\text{mg/dl} \leq$  負荷後 2 時間血糖値  $\leq 199\text{mg/dl}$ )、DM 群 ( $126\text{mg/dl} \leq$  負荷前血糖値かつ/または  $200\text{mg/dl} \leq$  負荷後 2 時間血糖値かつ/または糖尿病治療中の者)、残りを NGT (正常) 群と判定した。Kaplan-Meier 法による累積生存曲線を描き、血糖カテゴリ各群の CVD 死亡に対する累積生存率を比較した。また Cox 比例ハザードモデルにより、交絡要因で調整後の NGT 群を対照群とした各血糖カテゴリの CVD 死亡に対するハザード比を算出した。

さらに喫煙の有無によって各血糖カテゴリを 2 群に分け、NGT 非喫煙群、NGT 喫煙群、IFG 非喫煙群、IFG 喫煙群、IGT 非喫煙群、IGT 喫煙群、DM 非喫煙群、DM 喫煙群の 8 群に分けて、同様の検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

各コホートともすべての対象者から文書による同意を得ており、それぞれのコホートにおいて倫理審査委員会の承認を得て行われている。個人を特定できる情報は全て

除かれた形で統合データが作成されている。

#### C. 研究結果

追跡期間中に 375 例の CVD 死亡を認めた。内訳は脳梗塞 64 例、脳出血 38 例、くも膜下出血 25 例、その他の脳卒中 13 例、冠動脈疾患 100 例、心不全 51 例、その他の循環器疾患 84 例であった。

Kaplan-Meier 法による累積生存曲線を描くと、IFG 群、IGT 群、DM 群のいずれにおいても NGT 群と比較して有意に累積生存率は低値を示した (Fig. 1)。ただし Cox 比例ハザードモデルによるハザード比を算出すると、年齢、性別、body mass index、喫煙、総コレステロール、SBP、コホートで調整後のハザード比は IFG 群で 1.26、IGT 群で 1.23 であったが統計学的に有意なリスクとはならず、DM 群のみで 1.91 と有意なリスクとして採択される結果であった (Table. 1)。

しかし、IGT 群をさらに IGT 単独群と IFG にも該当する IFG+IGT 群の 2 群に分けて検討すると、IFG 群、IGT 単独群は有意なリスクとしては採択されなかったが、IFG+IGT 群は累積生存率も NGT 群と比較して糖尿病群と同様の低下を示しており、Cox 比例ハザードモデルによるハザード比も 1.54 と有意なリスクとして採択される結果であった (Fig. 2、Table. 2)。

また喫煙との組み合わせで対象を 8 群に分けた検討では、Kaplan-Meier 法による累積生存曲線において IFG 喫煙群、IGT 喫煙群、DM 喫煙群はいずれも NGT と比較して有意に累積生存率は低値を示し (Fig. 3)、Cox 比例ハザードモデルによるハザード比も、IFG 喫煙群で 1.65、IGT 喫煙群で 1.86、DM 喫煙群で 2.73 と有意なリスクとして採択された (Table. 3)。

#### D. 考察

今回の検討より、①境界域の糖代謝異常で IFG と IGT の両者に該当する者は糖尿病と比較してもほぼ同等の CVD 死亡リスクをもつこと、②また喫煙との組み合わせでは IFG や IGT と喫煙が加わることによって糖代謝としては糖尿病に至らない程度だとしても有意な CVD リスクとなることが示された。

食後のインスリンの追加分泌不全あるいはインスリン抵抗性による効果不足から食後高血糖を来す IGT においては、膵臓の疲弊によって基礎分泌が低下してくると空腹時の血糖も上昇してくることになるため、今回の結果での IGT に該当する者の中でも IFG にも該当することが CVD 死亡のリスクとなったことから、IFG+IGT 群というのは IGT におけるさらなる糖代謝異常の悪化を示している可能性が考えられる。IGT 単独よりも IFG+IGT はより糖尿病へ移行しやすいハイリスク状態であるとも考えられ、糖尿病群とほぼ同等の CVD 死亡リスクとなっていたことも矛盾しない結果であると考えられる。

また軽症の糖代謝異常に関して喫煙の有無を加えて検討すると、糖尿病で喫煙している群で最もリスクが高くなるのはもちろんのこと、IFG や IGT であっても喫煙している群では有意な CVD 死亡リスクとなっていた。糖代謝異常の者に対する保健指導としては、食事と運動による代謝の改善を指導することが中心となるが、今回の検討で喫煙が加わると強い CVD リスクとなることから、禁煙指導がイベント予防には大きな効果をもたらすものと考えられる。

今回はエンドポイントとして死亡のみの調査であることから、IFG、IGT といった軽症の糖代謝異常と CVD イベントとの関連については、過小評価している可能性は十分

考えられること。また 3 コホートを合わせて約 1 万人のデータベースになったが、CVD 死亡のみでは 375 例であり、さらなる層別解析では統計的な検出力が不十分な状況であった。追跡期間をさらに延長することや CVD 罹患も検討することにより、さらに詳細な検討が可能になると考えられた。

#### E. 結論

今回の検討で、OGTT によって判定される軽症の糖代謝異常特に IFG と IGT の両方に該当する者は糖尿病と同等の CVD 死亡リスクがあることが示されており、CVD 死亡に対するハイリスク者の同定には OGTT によって IFG、IGT の評価を行うことが重要であると考えられた。

また IFG や IGT の軽症糖代謝異常の者に喫煙がくわわることによって有意な CVD 死亡リスクになることも示されており、CVD イベント予防の観点からは喫煙を含めた生活習慣への介入を行うことが重要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

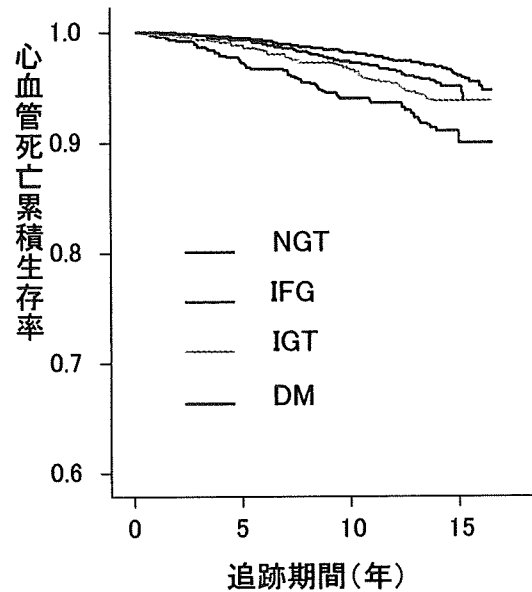
なし

#### G. 研究発表

#### H. 特許取得

なし

Fig. 1 Kaplan-Meier 法による各血糖カテゴリーの心血管疾患死亡に対する累積生存曲線



IFG: 負荷前血糖値100~125 mg/dl

IGT: 負荷後2時間血糖値140~199 mg/dl

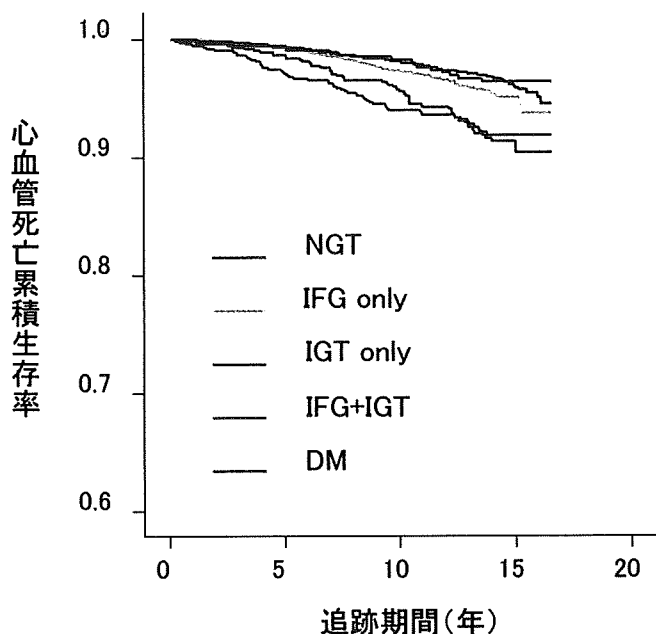
DM: 負荷前血糖値 $\geq 126$ mg/dlかつ/または負荷後2時間血糖値 $\geq 200$ mg/dlかつ/または治療中の者

Table.1 Cox 比例ハザードモデルによる各血糖カテゴリーの心血管疾患死亡に与える影響

	オッズ比	95%信頼区間	p
NGT	1.00	-	-
IFG	1.26	0.95-1.66	0.106
IGT 単独	1.23	0.92-1.63	0.161
DM	1.91	1.38-2.64	< 0.001

年齢、性別、BMI、喫煙、SBP、T.chol、コホートで調整後

Fig.2 Kaplan-Meier 法による各血糖カテゴリーの心血管疾患死亡に対する累積生存曲線  
(IGT をさらに IGT 単独と IFG+IGT に分けた場合)



IFG: 負荷前血糖値100~125 mg/dl

IGT: 負荷後2時間血糖値140~199 mg/dl

DM: 負荷前血糖値 $\geq 126$ mg/dlかつ/または負荷後2時間血糖値 $\geq 200$ mg/dlかつ/または治療中の者

Table.2 Cox 比例ハザードモデルによる各血糖カテゴリーの心血管疾患死亡に与える影響 (IGT をさらに IGT 単独と IFG+IGT に分けた場合)

	オッズ比	95%信頼区間	p
NGT	1.00	-	-
IFG	1.24	0.93-1.64	0.139
IGT 単独	0.63	0.36-1.09	0.097
IFG+IGT	1.54	1.11-2.14	0.009
DM	1.72	1.24-2.38	0.001

年齢、性別、BMI、喫煙、SBP、T.chol、コホートで調整後

Fig.3 血糖カテゴリと喫煙による心血管疾患死亡に対する累積生存曲線

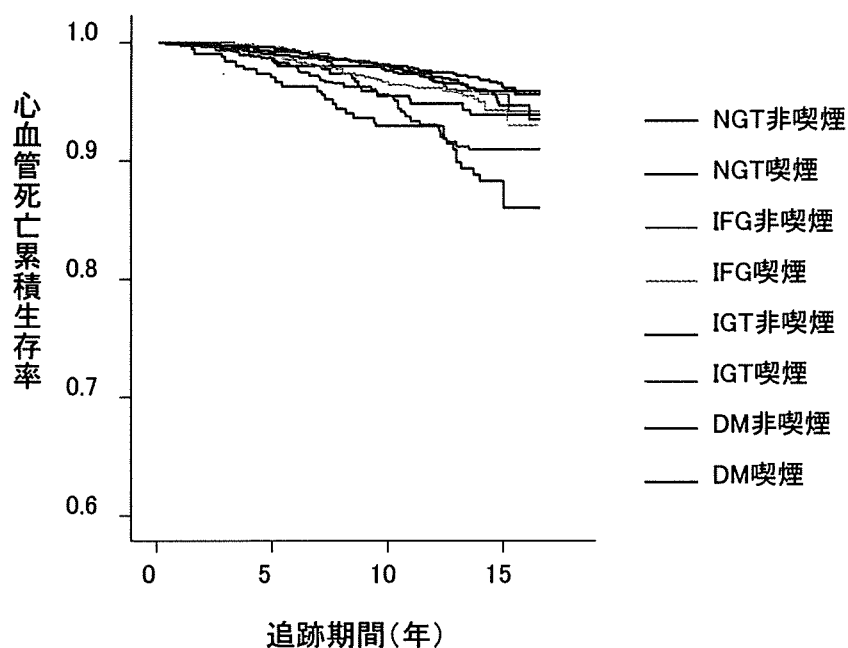


Table.3 各血糖カテゴリと喫煙の心血管疾患死亡に与える影響

	オッズ比	95%信頼区間	p
NGT 非喫煙	1.00	-	-
NGT 喫煙	1.22	0.84 - 1.77	0.303
IFG 非喫煙	1.13	0.77 - 1.65	0.543
IFG 喫煙	1.65	1.05 - 2.58	0.029
IGT 非喫煙	0.85	0.55-1.33	0.483
IGT 喫煙	1.86	1.22-2.84	0.004
DM 非喫煙	1.37	0.81-2.31	0.245
DM 喫煙	2.73	1.71-4.37	< 0.001

年齢、性別、BMI、喫煙、SBP、T.chol、コホートで調整後

## ウエスト周囲径と総死亡・循環器疾患死亡との関連

齊藤 功（愛媛大学大学院医学系研究科・准教授）

### 研究要旨

3 地域の疫学研究を統合しウエスト周囲径レベルと総死亡、循環器疾患死亡との関連について検討を行った。前向きコホート研究から循環器疾患の既往除く男性 3,941 名、女性 4,891 名を平均 12.5 年間追跡し、比例ハザードモデルを用いて分析した。結果、ウエスト周囲径レベルが増加しても総死亡と循環器疾患死亡のハザード比は増加しなかった。この傾向は、ベースラインから 5 年間の追跡期間を除いても変わらなかった。男性の喫煙者では、ウエスト周囲径レベルが小さいほど総死亡のハザードは高くなった。また、ウエスト周囲径レベルの高値は死亡リスクとして認めなかった。本研究から、ウエスト周囲径レベルと死亡リスクとの間には、男性では負、女性では U-字の関連が示唆された。

### A. 研究目的

特定健診・特定保健指導が開始され、健康指標の一つとしてウエスト周囲径に関心が集まっている。しかしながら、これまでのところ、日本人を対象とする前向き研究に基づいたウエスト周囲径レベルと死亡リスクについての検討は行われていない。また、メタボリックシンドロームの診断基準に関して、ウエスト周囲径を診断基準の上位に置くことの妥当性について賛否がある。最近の国際的な診断基準では、メタボリックシンドロームにおけるウエスト周囲径は他の危険因子と並列に置かれ、必ずしも必須条件とはなっていない。このような意見の乖離の背景には、わが国のウエスト周囲径についての疫学的根拠が乏しいことに原因の一端がある。

そこで、日本人において適切なウエスト周囲径を求めるために、本班の統合データを用いて、長期予後との関連から検討を行

うことにした。

### B. 研究方法

本研究班の大阪府吹田市、福岡県久山町、北海道端野・壮瞥町における 3 地域の疫学統合データを用いた。3 地域で合計 9,159 人の内、ベースラインデータから循環器疾患既往者を除き、ウエスト周囲径の測定が実施できた 8,832 人を分析対象とした。

採血は全例空腹時採血が行われた。今回の分析には、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、血糖値を共変量として用いた。

各地域においてベースラインから 2008 年 12 月末までの平均 12.5 年間の転出・死亡を確認し、死亡例については人口動態統計の ICD コードを突合せ原死因の把握を行った。なお、人口動態統計の使用については、総務省による目的外使用の申請に基づいて適切に処理された。



エンドポイントは、総死亡、ならびに循環器疾患死亡 (ICD-10:I00-I99) とし、比例ハザードモデルを用いて、ウエスト周囲径レベル別に死亡イベントに関連するハザード比を計算した。

### C. 研究結果

追跡期間中 1,320 人の死亡を確認した。このうち循環器疾患死亡は 345 人であった。

性別にウエスト周囲径レベル別に循環器疾患危険因子との関連をみた (表 1)。男女とも、ウエスト周囲径レベルが大きくなるに従って、BMI、最大血圧、最小血圧、総コレステロール、中性脂肪、血糖値の平均値、もしくは中央値は明らかに上昇し、一方、HDL コレステロールは明らかに減少した。また、高血圧、高脂血症、糖尿病の頻度もウエスト周囲径レベルが大きくなるに従って高くなった。

男性(女性)のウエスト周囲径レベルを、75 (70)cm 未満、75-79 (70-74)cm、80-84 (75-79)cm、85-89 (80-84)cm、90-94 (85-89)cm、95 (90)cm 以上の 6 グループに分け、75 (70)cm 未満の群を基準としたときの総死亡に対するハザード比を求めた (表 2)。男性の場合、基準の群に比べて他の群のハザード比は有意に低くなった。年齢調整のモデル、もしくは、他の危険因子を調整したモデルにおいても、ウエスト周囲径レベルが最も高い 95 (90)cm 以上の群のハザード比が最も低く有意に 1 を下回った (0.65 (0.47-0.89))。女性の場合には、ウエスト周囲径レベル 85-89cm の群のハザード比がもっとも低く、基準に比べて 0.61 (0.43-0.86) であった。もっともウエスト周囲径レベルの高い 90cm 以上の群のハザ

ード比は上昇し、基準の群とほぼ等しくなった。この傾向は、ベースラインから 5 年間の追跡期間を除いても変わらなかった。

次に、ウエスト周囲径レベルを循環器疾患死亡について見たところ (図)、80 (75)cm 未満、80-84 (75-79)cm、85-89 (80-84)cm、90 (85)cm 以上に分け、ハザード比を求めたところ男女ともほぼ横ばいになり、ウエスト周囲径との関連は有意ではなかった。

喫煙別に見ると、喫煙者においてよりウエストの小さい群の死亡ハザードが高くなったが、非喫煙者においても傾向は同様で、ウエスト周囲径レベルが大きくなるに従って死亡ハザードの上昇は認めなかった。

### D. 考察

本研究は 3 地域のコホート研究を統合してウエスト周囲径レベルと死亡リスクとの関連を検討した。その結果、ウエスト周囲径レベルが大きくなっても死亡リスクの上昇は認めなかった。むしろ、男性ではウエスト周囲径レベルの低い群の方が総死亡リスクは高くなる傾向を認めた。また、女性は 85~90cm の総死亡リスクがもっとも低く U-字の関連を認めた。循環器疾患死亡とウエスト周囲径レベルの間は、男女とも 85-89 (80-84)cm のレベルでリスクが最も低くなったが、統計学的に有意ではなかった。

ベースラインのデータからウエスト周囲径のレベルと循環器疾患リスクの間には明らかな直線的な関連があるにもかかわらず、死亡リスクは必ずしも増大しなかった。

日本人では、従来から肥満や体重増加と総死亡との間には、U-字もしくは負の関連が認められてきた。ウエスト周囲径を指標

とした場合もほとんど同様であった。

### E. 結論

ウエスト周囲径レベルの増加は、総死亡もしくは循環器疾患死亡の独立した危険因子にはならない。

### F. 研究発表

1. Saito I, et al. Impact of weight change on specific-cause mortality among

middle-aged Japanese individuals. *J Epidemiol Community Health*. 2009; 63: 447-54.

2. Saito I, et al. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular disease mortality: Japan: Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study. *Circ J*. 2009; 73: 878-84.

表1 ウエスト周囲径レベルと循環器疾患危険因子

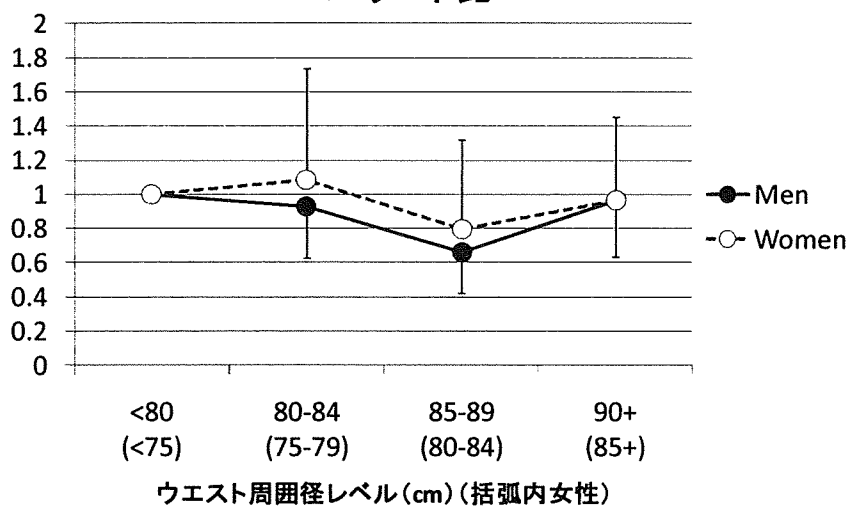
		Waist levels in men (women), cm						
		<75 (<70)	75-79 (70-74)	80-84 (75-79)	85-89 (80-84)	90-95 (85-89)	95+ (90+)	ANOVA
Men	Number	623	682	932	905	482	317	
	Age	59.2	57.0	56.5	57.4	58.2	58.0	<0.001
	Body mass index	19.4	21.2	22.7	24.1	25.6	27.8	<0.001
	Systolic blood pressure	124.8	126.6	128.4	132.2	134.1	137.1	<0.001
	Diastolic blood pressure	74.0	76.1	78.4	80.4	81.9	84.4	<0.001
	Total cholesterol	189.5	191.2	197.8	198.9	202.0	203.6	<0.001
	HDL cholesterol	57.0	54.1	51.1	47.9	48.0	46.1	<0.001
	Triglyceride(median)	82.0	96.0	110.0	130.0	133.0	146.0	<0.001
	Plasma glucose(median)	94.0	97.0	98.0	100.0	102.0	103.0	<0.001
	Hypertension	26.0	30.8	32.4	39.6	45.6	54.3	<0.001
	Dyslipidemia	16.5	22.4	37.7	49.5	49.8	57.4	<0.001
	Diabetes	5.5	5.7	7.0	8.0	8.7	12.9	<0.001
	Smoking status							
	Current smoker	59.2	53.1	45.3	47.5	42.7	40.1	<0.001
	Ex-smoker	22.0	27.1	29.6	30.4	34.8	34.7	
	Never smoker	18.8	19.9	25.1	22.1	22.5	25.2	
Alcohol drinking								
Regular drinker	59.9	71.9	72.4	69.8	69.8	70.2	<0.001	
Ex-drinker	5.1	5.0	4.9	5.0	4.0	4.1		
Never drinker	35.0	23.1	22.7	25.2	26.3	25.7		
Women	Number	851	877	933	850	663	717	
	Age	52.6	54.3	56.9	58.2	59.8	61.6	<0.001
	Body mass index	19.5	21.1	22.2	23.4	24.4	27.0	<0.001
	Systolic blood pressure	118.9	123.9	127.4	130.8	132.7	137.1	<0.001
	Diastolic blood pressure	70.8	74.0	74.9	76.8	77.7	79.7	<0.001
	Total cholesterol	197.2	203.3	209.1	214.9	217.8	219.4	<0.001
	HDL cholesterol	63.0	59.5	57.2	55.7	53.1	51.3	<0.001
	Triglyceride(median)	73.0	80.0	88.0	99.0	107.0	112.0	<0.001
	Plasma glucose(median)	91.0	92.0	94.0	95.0	98.0	100.0	<0.001
	Hypertension	19.2	25.4	31.1	36.2	41.6	53.4	<0.001
	Dyslipidemia	6.2	15.4	18.7	25.1	30.9	35.6	<0.001
	Diabetes	2.2	2.2	3.6	3.7	6.2	9.9	<0.001
	Smoking status							
	Current smoker	11.6	9.1	8.0	7.6	8.7	10.0	0.064
	Ex-smoker	2.6	2.1	2.6	2.6	3.4	3.9	
	Never smoker	85.8	88.9	89.4	89.8	87.9	86.1	
Alcohol drinking								
Regular drinker	25.7	23.2	21.5	21.8	19.5	16.6	0.005	
Ex-drinker	1.5	1.7	1.5	0.8	1.5	1.8		
Never drinker	72.8	75.1	77.0	77.3	78.9	81.6		

表2 ウエスト周囲径レベルと総死亡に対するハザード比

			<75 (<70)	75-79 (70-74)	80-84 (75-79)	85-89 (80-84)	90-94 (85-89)	95+ (90+)	P for trend	
Men	All-cause	Event	199	136	169	173	102	61		
		Person-year	7,290	8,406	11,463	11,157	5,753	3,870		
	Model 1	1.00 (ref)	0.70 0.56-0.87	0.68 0.55-0.83	0.70 0.57-0.86	0.79 0.62-1.00	0.64 0.48-0.86	0.006		
	Model 2	1.00 (ref)	0.71 0.57-0.89	0.72 0.58-0.90	0.72 0.58-0.89	0.80 0.62-1.03	0.65 0.47-0.89	0.021		
Women	All-cause	Event	73	78	90	72	59	108		
		Person-year	10,934	11,125	11,809	10,826	8,512	9,041		
	Model 1	1.00 (ref)	1.00 0.73-1.38	0.89 0.65-1.22	0.70 0.51-0.97	0.84 0.45-0.90	0.93 0.70-1.27	0.16		
	Model 2	1.00 (ref)	1.03 0.75-1.42	0.90 0.66-1.24	0.72 0.51-0.99	0.61 0.43-0.86	0.86 0.63-1.18	0.032		

Model 1:年齢調整、Model 2:喫煙、飲酒、高血圧、高脂血症、糖尿病で調整

図 ウエスト周囲径レベルと循環器疾患死亡ハザード比



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

研究分担者 小久保喜弘（国立循環器病センター 予防検診部医長）

**研究の要旨**

都市部の糖尿病と原死因についてのエビデンスがほとんど見られない。また、特定健診で必須項目となった腹囲が実際に循環器病のリスクであるのかについて、わが国での検討がほとんどなされていない。そのため、都市部での糖尿病と原死因との関係と腹囲が循環器病発症との関係がみられるか検討することを目的とした。糖尿病は全死亡、心血管病、脳卒中、がんのリスクであった。女性の耐糖能異常は、全死亡、心血管病でリスクであった。食後高血糖、インスリン抵抗性は女性の全死亡、循環器死亡のリスクと考えられた。また、都市部一般住民を対象とした研究で、女性の腹囲84cm以上の群で、循環器疾患及び脳卒中発症と有意に関連していることが分かった。

**A. 研究目的**

我が国では特に男性を中心とした肥満者の増加により糖尿病とメタボリックシンドロームの増加が指摘されている。しかし、都市部の糖尿病についてのエビデンスがほとんど見られない。また、特定健診で必須項目となった腹囲が実際に循環器病のリスクであるのかについて、わが国での検討がほとんどなされていない。そのため、吹田市の一般住民を対象としたコホート研究を用いることにより、都市部での糖尿病と原死因との関係と腹囲が循環器病発症との関係がみられるのかどうかについて検討することを目的とする。

**B. 研究方法**

**(1) 都市部一般住民を対象とした糖負荷検査と原死因との関係に関する追跡研究**

性年代別に無作為抽出された吹田市一般住民4,647名（心血管病とがん既往歴のない

者）に75g経口糖負荷試験を1990年～1995年の間に実施した。空腹時血糖（FPG）100mg/dL未満でかつ負荷後2時間時血糖（2h-PG）140mg/dL未満を正常群、FPG 100～125mg/dLでかつ2h-PG 140mg/dL未満を空腹時高血糖群、FPG 100～125mg/dLでかつ2h-PG 140～199mg/dLを耐糖能異常群、FPG 126mg/dL以上または2h-PG 200mg/dL以上または糖尿病治療を糖尿病群と分類した。HOMA指数は空腹時血糖と空腹時インスリン値を405で割った値を用いた。解析はCox比例ハザードを用いて、性年齢、body mass index、高血圧、脂質異常、喫煙、飲酒歴による調整を行った。

**(2) 都市部一般住民を対象とした腹囲と循環器病発症との関係に関する追跡研究**

平成元年に大阪府吹田市住民台帳より性年齢別に無作為抽出され、平成元年～平成4年度にかけて国立循環器病センター予防検

診部にて健診を受診した30歳～79歳の住民を対象者とした。腹囲のデータを有する者のうち脳卒中・心筋梗塞の既往のない男性2,560名（平均年齢55.8歳）、女性2,914名（54.1歳）を2005年末まで追跡し、新規脳卒中及び心筋梗塞の発症を登録した。腹囲は性別に四分位に分類し、循環器疾患発症との関連について年齢調整Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。

### C. 研究結果

#### (1) 都市部一般住民を対象とした糖負荷検査と原死因との関係に関する追跡研究

59,979人年の追跡の間に、676名の死亡が確認された（153名の循環器疾患（脳卒中50名、虚血性心疾患67名）、280名の悪性新生物）。正常群を基準として、糖尿病群は全死亡で1.7（1.4～2.2）倍、循環器疾患で2.1（1.3～3.5）倍、脳卒中で3.5（1.5～8.0）倍、脳梗塞で6.2（2.2～17.1）倍、悪性新生物で1.9（1.3～2.8）倍であった。また、女性の耐糖能異常は全死亡で1.6（1.1～2.2）倍、循環器疾患で2.2（1.1～4.3）倍であった。食後高血糖（負荷後2時間時血糖140mg/dL以上）は、女性の全死亡で1.2（1.0～1.5）倍、循環器死亡で1.5（1.0～2.3）倍であった。HOMA指数1.5未満を基準として、HOMA指数2.5以上の群において、女性の全死亡、循環器疾患、悪性新生物死亡のリスクは有意に高かった。

#### (2) 都市部一般住民を対象とした腹囲と循環器病発症との関係に関する追跡研究

平均11.7年の追跡期間中（男性29,314人年、女性34,907人年）、男性204名（脳卒中116名、心筋梗塞88名）、女性136名（脳卒中91名、心筋梗塞45名）が循環器疾患を発症した。腹囲第1四分位を基準とした循環器疾患の年齢調整ハザード比は、第4四分位（男性

≥88cm、女性≥84cm）で男性1.3（95%信頼区間：0.9～1.9）、女性1.8（1.0～3.3）であり、女性で統計学的に有意な関連がみられた。病型別では、脳卒中は男性1.3（0.8～2.3）、女性2.8（1.2～6.3）と女性で有意な関連が見られるが、心筋梗塞では男女共に有意な関連がみられなかった。

### D. 考察

今回の空腹時血糖と原死因の関係は、負荷後2時間後血糖と原死因の関係とほぼ同じであった。食後高血糖が死亡との関係が見られるので、2009年の米国糖尿病学会で糖尿病の診断にHbA1cを使われることとなるが、食後高血糖の対象者のHbA1cと血糖値との相関がよくないことがわかった（Data not shown）。そこで、食後高血糖が特に女性の原死因と関連があることは意義のあるエビデンスであると考えられる。

さらに、糖尿病や境界型が循環器病のみでなくて、悪性新生物、また全死亡と関連が見られるということは、糖負荷検査が予後を予測できる可能性があることがわかったが、糖負荷検査は、被験者に時間と複数にわたる採血を余儀なくされ、また経費もかかるので、糖負荷検査を実施する代わりになり得るものがないかどうか、検討をすることは大切なことである。

今回、HOMA指数を検討して、糖負荷検査とほぼ同じような原死因との関係が得られたことから、糖負荷検査をする代わりに、HOMA指数をみることで代わりになり得るか今後検討していく必要がある。HOMA指数は、負荷をかけないため、被験者の負担が軽減できるが、インスリンを測定すること自身が経費をかさむこととなるので、血糖値がどのくらいからある者に対してインスリンを図ればよいかも検討していけば、医療経済的にもよいこととなるため、今後の検討

を待たれる。

#### E. 結論

糖尿病は全死亡、心血管病、脳卒中、がんのリスクであった。女性の耐糖能異常は、全死亡、心血管病でリスクであった。食後高血糖、インスリン抵抗性は女性の全死亡、循環器死亡のリスクと考えられる。

都市部一般住民を対象とした研究で、女性の腹囲84cm以上の群で、循環器疾患及び脳卒中発症と有意に関連していることが分かった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究業績

1. Kokubo Y, Toyoda K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Yamamoto H, Nagatsuka K. Impact of Blood Pressure Category on Carotid Artery Intima-Media Thickness with and without Higher C-reactive Protein in a General Urban Japanese Population: The Suita Study. *Stroke*. 2010;41. (in press)
2. Kokubo Y, Makino H, Okamura T, Miyamoto Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Furukawa Y, Yamamoto H, Yoshimasa Y. The Relationship of Oral Glucose Tolerance Test with All-cause and Stroke Mortality in a General Urban Japanese Cohort: The Suita Study. *Stroke*. 2010;41.(in press)
3. Furukawa Y, Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Kawanishi K, Okayama A, Date C. The Relationship between Waist Circumference and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. *Stroke*. 2010;41. (in press)
4. Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Makino H, Miyamoto Y, Furukawa Y, Yoshimasa Y. The Relationships of Oral Glucose Tolerance Test with All-cause Mortality, Cardiovascular Diseases, and Cancers Mortality in a Prospective Urban Japanese Population: The Suita Study. *Circulation*. 120:S398-399, 2009.
5. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2009 Sep 12. [Epub ahead of print]
6. Kokubo Y, Kamide K. High-normal blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *Circ J*. 73:1381-1385, 2009.
7. Watanabe M, Okamura T, Kokubo Y, Higashiyama A, Okayama A. Elevated serum creatine kinase predicts first-ever myocardial infarction: a 12-year population-based cohort study in Japan, the Suita study. *Int J Epidemiol*. 2009 Jun 25. [Epub ahead of print]
8. Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A. Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease. *Circ J*. 73:2258-6322, 2009.
9. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban

10. Japanese cohort study: The Suita Study. *Atherosclerosis*.203:587-592, 2009.
11. Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke*.40:2674-2679, 2009.

#### H. 研究協力者

岡村智教、渡邊至、東山綾、小野優  
(国立循環器病センター予防検診部)

古川曜子

(奈良女子大人間文化学科公衆栄養学)

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清原 裕	リスクファクターを疫学から識る 心血管イベントの変遷:久山町研究から	小川久雄, 吉川純一, 笠貫 宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎益徳	新・心臓病診療プラクティス 心血管イベントのリスクファクターとその管理	文光堂	東京	2009	20-24
清原 裕	久山町研究から見た日本人2型糖尿病 Up-to-date.	岡 芳知, 谷澤幸生	糖尿病学 2009	診断と治療社	東京	2009	108-115
清原 裕	糖尿病とアルツハイマー病	渥美義仁, 門脇 孝, 春日雅人, 清野 進	分子糖尿病学の進歩-基礎から臨床まで-2009	金原出版株式会社	東京	2009	154-158
清原 裕	久山町研究	及川眞一	生活習慣病キーワード	医事出版社	東京	2009	100-101
清原 裕	メタボリックシンドロームと脳血管病 (成人)	五十嵐 隆	小児メタボリックシンドローム	中山書店	東京	2009	90-93
清原 裕	糖尿病と認知症	門脇 孝, 石橋 俊, 佐倉 宏, 戸邊一之,	糖尿病学 基礎と臨床 アップデート版 I	西村書店	東京	2009	143-146
斎藤重幸	臓器障害を考慮した薬物療法	浦 信行	高血圧診療ハンドブック	羊土社	東京	2009	165-169
斎藤重幸	気管支喘息を有する高血圧	浦 信行	高血圧治療薬ハンドブック	羊土社	東京	2009	224-227
斎藤重幸	コレステロールの性差	寺本民夫	コレステロール-基礎から臨床へ	ライフサイエンス出版	東京	2009	103-108
斎藤重幸, 島本和明	高齢者高血圧の疫学と生活習慣修正	日本老年医学会雑誌編集委員会編	老年医学 Update2009-10	メディカルビュー社	東京	2009	9-18
斎藤重幸	糖尿病/メタボリックシンドローム	土橋卓也	降圧薬のコンビネーションセラピー	医薬ジャーナル社	東京	2009	88-97
斎藤重幸	メタボリックシンドローム症候群を中心とした疫学	小川久雄, 土師一夫	心血管イベントリスクファクターとその管理	文光堂	東京	2009	38-43

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kokubo Y</u> , Makino H, Okamura T, <u>Miyamoto Y</u> , Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Furukawa Y, Yamamoto H, <u>Yoshimasa Y</u> .	The Relationship of Oral Glucose Tolerance Test With All-cause and Stroke Mortality in a General Urban Japanese Cohort: The Suita Study.	Stroke	41	in press	2010
<u>Kokubo Y</u> , Toyoda K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Yamamoto H, Nagatsuka K.	Impact of Blood Pressure Category on Carotid Artery Intima-media Thickness With and Without Higher C-reactive Protein in a General Urban Japanese Population: The Suita Study.	Stroke	41	in press	2010
Furukawa Y, <u>Kokubo Y</u> , Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Kawanishi K, Okayama A, Date C.	The Relationship between Waist Circumference and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study.	Stroke	41	in press	2010
Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, <u>Kokubo Y</u> , Okayama A	Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease--comparison of relative contribution in urban Japanese population: the Suita study.	Circ J	73	2258-2263	2009
Okamura T, <u>Kokubo Y</u> , Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, <u>Miyamoto Y</u> , <u>Yoshimasa Y</u> , Okayama A.	Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study.	Atherosclerosis.		in press	2009
Watanabe M, Okamura T, <u>Kokubo Y</u> , Higashiyama A, Okayama A.	Elevated serum creatine kinase predicts first-ever myocardial infarction: a 12-year population-based cohort study in Japan, The Suita study.	Int J Epidemiol	38	1571-1579.	2009

<u>Kokubo Y,</u> Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y.	Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: The Suita Study.	Stroke	40	2674-2679	2009
<u>Doi Y,</u> Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Kubo M, Tanizaki Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y	Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: The Hisayama Study.	Stroke	40	1187-1194	2009
<u>Mukai N,</u> Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y	Impact of metabolic syndrome compared to impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: The Hisayama Study.	Diabetes Care	32	2288-2293	2009
<u>Ikeda F,</u> Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, Hata J, Tanizaki T, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y	Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by Helicobacter pylori infection: a population-based cohort study.	Gastroenterology	136	1234-1241	2009
<u>Imamura T,</u> Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y	LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: The Hisayama Study.	Stroke	40	382-388	2009

Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, <u>Kiyohara Y</u>	Impact of blood pressure levels on different types of stroke: The Hisayama Study.	J Hypertens	27	2437-2443	2009
Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, <u>Kiyohara Y</u> :	Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: The Hisayama Study.	Hypertens Res	32	1119-1122	2009
Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, <u>Kiyohara Y</u> , Sueishi K	Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: The Hisayama Study.	Am J Kidney Dis	55	1-4	2009
Nakashima Y, <u>Kiyohara Y</u> , Doi Y, Kubo M, Iida M, Sueishi K	Risk factors for coronary atherosclerosis in a general Japanese population: The Hisayama Study.	Pathol Res Pract	205	700-708	2009
<u>Saitoh S</u>	Uric acid and left ventricular hypertrophy.	Circ J	73	624-625	2009
Kinoshita M, Ohnishi H, Maeda T, Yoshimura N, Takeoka Y, Yasuda D, Kusano J, Mashimo T, <u>Saitoh S</u> , Shimamoto K, Teramoto T	Increased serum apolipoprotein B48 concentration in patients with metabolic syndrome.	J Atheroscler Thromb	16	517-522	2009