

研究課題 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  
課題番号 (H19-循環器等(生習)一般-017)  
主任研究者 (所属施設) 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科 部長  
(氏名) 吉政 康直

## 1. 本年度の研究成果

### A. 班全体の研究成果：3施設プールドデータによる研究

厚生労働省大臣官房統計情報部から、磁気データを受け取り、3施設 OGTT のデータ（吹田 4,963 名、久山 2,487 名、端野壮警町 1,938 名の合計 9,388 名）を使用し、糖尿病型、境界型とベースラインから 2006 年末までの間に亡くなった死因別（総死亡、循環器病死亡、がん死亡）との関係を解析し、生活習慣との関係を解析した。また、腹囲、各種メタボリックシンドロームの診断基準と総死亡、循環器病死亡、がん死亡との関係を解析した。

### B. 各地域の研究成果：

#### (1) 吹田研究

今年度の研究実績は、前回糖負荷検査を受けた 30 歳～59 歳の住民で、今回糖負荷検査に同意された方を対象としている。現在 643 名の同意を取得しており（平成 20 年 12 月 2 日現在）、継続収集している。糖負荷検査に合わせて、基本健診、腹囲、腰囲、体組成、四肢血圧、頸部血管エコー、服薬調査、栄養調査、身体活動度調査を行っている。

#### (i) 糖尿病と循環器疾患との追跡研究

性年齢別に無作為抽出された 5,321 名を 2005 年末まで追跡した。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、女性の境界型で 1.6、糖尿病型で 3.3 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 であった。脳卒中、脳梗塞のハザード比は、循環器病とほぼ同じ結果であった。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（\*： $P < 0.05$ ）。

#### (ii) 肥満指数と循環器疾患との追跡研究

心血管病の既往のない 5,332 人を平均 12 年間追跡した。腹囲を男女別に四分位に分けて、第 1 四分位を基準にした場合、女性の腹囲第 4 四分位で、年齢、喫煙、飲酒歴調整ハザード比が 2.0 であった。60 歳未満では、男性の腹囲第 4 四分位で、調整ハザード比が 3.8、60 歳以上では、女性の腹囲第 4 四分位で、調整ハザード比が 1.9 であった。調整変数をさらに、現病歴（高血圧、糖尿病、脂質異常症）を加えて調整すると、すべての有意な関係が消えた。BMI を男女別に 4 分位に分けて解析を行ったが、有意な関係は見られなかった。

#### (2) 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。FPG100mg/dl 未満を基準にすると、年齢調整後の脳梗塞発症の相対危険は、男性では 126mg/dl 以上で 2.1、女性では 110-125mg/dl で 2.0、126mg/dl 以上で 2.5 と有意に上昇した。虚血性心疾患の相対危険は、女性では 126mg/dl 以上で 5.3 と増加した。同様に 2hPG の 119mg/dl 未満を基準にすると、脳梗塞発症の相対危険は 200mg/dl 以上で男性 2.7、女性 2.8 とともに有意に上昇した。一方、虚血性心疾患の相対危険は、女性の 200mg/dl 以上では 6.5 と有意に増加した。

#### (3) 端野壮警町研究：

1399 名を 10 年間追跡した研究では、高血圧発症者は非発症者に比較して初年度の収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値・インスリン値が有意に高値であった。HOMA-IR と Matsuda-DeFronzo index の 4 分位における、高血圧発症率では HOMA-IR はインスリン抵抗性と高血圧発症の有意な傾向を認めないが、Matsuda index では index が低値ほど高血圧

発症率が有意に高くなった。多変量解析でも Matsuda index は BMI とともに高血圧発症の予測因子として採択された。

## 2. 前年度までの研究成果

平成 19 年度は、実施研究の倫理委員会の承認を受けて、吹田、久山、端野壮警町のデータ統合を行う基盤づくりと準備を進めた。

吹田研究では、多変量調整ハザード比は、NCEP-ATPIII 基準で、男性 1.8、女性 1.9、日本の診断基準で、男性 1.3、女性 2.2 であった。また、60 歳未満の男性において、日本の診断基準と NCEP-ATPIII の診断基準による心血管病のハザード比は、それぞれ 2.9、1.9 であった。心血管病の発症のリスクは、メタボリックシンドロームの構成因子の数が増えるに従って増加したが、同じ構成因子の数の中で、内臓肥満の有無ではリスクが変わらなかった。

久山町研究では、肥満および糖尿病を含む耐糖能異常の頻度は時代とともに顕著に増加した。さらに 1988 年と 2002 年の 2 集団の 75g 経口糖負荷試験による糖尿病の有病率調査では、糖尿病の頻度は 1988 年では男性 15.0%、女性 9.9% であったが、2002 年ではそれぞれ 23.6%、13.4% に増加した。年齢階級別に糖尿病の有病率の変化をみると、2002 年の集団では 1988 年と比べ 60 歳以上の高齢者においてその増加が著しかった。また、NCEP 基準による MetS の頻度は、男性 17.4%、女性 15.7% であったが、IDF 基準ではそれぞれ 18.6%、31.0% で、NCEP 基準に比べ男女ともに高かった。一方、日本基準を用いるとその頻度は男性 28.7%、女性 8.9% となり、男女の頻度は IDF の診断基準に比べ逆転した。年齢階級別に MetS の頻度をみると、男性では各年齢階級層で大きな違いは認められなかったが、女性の MetS の頻度は、加齢とともに増加した。

端野壮警町研究では、OGTT 実施における意義を住民意識から検討した。地域住民での OGTT 実施には、検査時間や、複数回の採血の必要性など問題点がある。採血回数や拘束時間よりも自分は隠れ糖尿病に該当しないという考えが検査の必要性を感じさせないという結果が得られた。地域での OGTT の実施には、一般住民への糖尿病の病態と合併症の知識の啓発が必要と考えられた。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病、メタボリックシンドロームと脳卒中、心筋梗塞発症および死亡との関係についての前向き研究の報告がほとんどない。しかし、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。3 施設とも再度糖負荷検査を実施し、ベースライン時からの循環器病発症及び死亡を検討することにより、糖尿病及びメタボリックシンドロームと循環器病発症及び死亡との関係を明らかにする。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は何かを明らかにする。今回、再度の糖負荷検査を実施するので、糖尿病、境界型の割合と、正常や境界型から、境界型や糖尿病に推移する危険因子を解析することが初めて可能になる。これらのことを多人数の一般住民を対象に明らかにすることは、他に類を見ない本研究の特徴で、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、国民の保健・医療・福祉に十分貢献することができる。

## 4. 倫理面への配慮

本研究計画は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成 16 年 12 月 28 日改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 16 年 12 月 28 日改正)、「行政機関の保有する個人情報保護に関する法律」(平成 17 年 4 月 1 日施行)に従って作成されている。事前に本研究の趣旨および安全性などについて十分に説明し、本研究への参加のインフォームドコンセントを取得したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守

されることを保証する。また、専用のコンピューターを用いて厳重に管理するので、個人情報情報の漏洩は起こり得ないものと考えられる。万が一起きたとしても、迅速に対応する。

### 5. 発表論文集 (発表論文多数のため 2008 年分のみ記載)

1. Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawanishi K, Kotani Y, Okayama A, Tomoike H. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: The Suita Study. *Hypertens Res*. 2008;31:2041-2049.
2. 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 Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2008.
3. Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension*. 2008;52:652-9.
4. Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res*. 2008;31:1069-77
5. Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura Akie, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y: Circulating CD34-Positive Cell Number Is Associated With Brain Natriuretic Peptide level in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2008;31:157-158.
6. Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Akie TK, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Pioglitazone treatment stimulates circulating CD34-positive cells in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:327-30.
7. Makino H, Doi K, Hiuge A, Nagumo A, Okada S, Miyamoto Y, Suzuki M, Yoshimasa Y. Impaired flow-mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79:177
8. Kawano Y, Sato Y, Yoshinaga K. A Randomized Trial of the Effect of an Angiotensin II Receptor Blocker SR47436 (Irbesartan) on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. *Hypertens Res*. 2008;31:1753-63.
9. Niizuma S, Nakahama H, Kamide K, Fukuchi K, Iwanaga Y, Nakata H, Yoshihara F, Horio T, Nakamura S, Kawano Y. The cutoff value of aldosterone-to-renin ratio for the diagnosis of primary aldosteronism in patients taking antihypertensive medicine. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30:640-7.
10. Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Miwa Y, Yoshii M, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tomoike H, Miyata T, Kawano Y. Associations of hypertension and its complications with variations in the xanthine dehydrogenase gene. *Hypertens Res*. 2008;31:931-40.
11. Fujii H, Takiuchi S, Kawano Y, Fukagawa M. Putative role of asymmetric dimethylarginine in microvascular disease of kidney and heart in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2008;21:650-6.
12. Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Arai Y, Schwenke DO, Hino J, Okano I, Kawano Y, Kohno M, Miyazato M, Nakao K, Kangawa K. Regulator of G-protein signaling subtype 4 mediates antihypertrophic effect of locally secreted natriuretic peptides in the heart. *Circulation*. 2008;117:2329-39.
13. Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, Kamide K. Masked hypertension: subtypes and target organ damage. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30:289-96.
14. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. Pulmonary venous flow and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:798-805.
15. Niizuma S, Takiuchi S, Okada S, Horio T, Kamide K, Nakata H, Yoshihara F, Nakamura S, Kawano Y, Nakahama H, Iwanaga Y, Nakatani S. Decreased coronary flow reserve in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2324-8.
16. Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Kamide K, Kangawa K, Kawano Y. Plasma adrenomedullin as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk patients: comparison with C-reactive protein and adiponectin. *Peptides*. 2008;29:599-605.
17. Matayoshi T, Kato T, Nakahama H, Nakata H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Nakamura S, Kawano Y. Brain natriuretic peptide in hemodialysis patients: predictive value for hemodynamic change during hemodialysis and cardiac function. *Am J Nephrol*. 2008;28:122-7.
18. 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* 2008;28:1385-91.
19. Kawaguchi A, Yonemoto K, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Yanagawa T, Truong YK: Application of functional ANOVA models for hazard regression to the Hisayama data. *Stat Med* 2008;27:3515-27.
20. Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, Yamada N: Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J*

- Atheroscler Thromb* 2008;15:116-21.
21. 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* 2008;31:1339-45.
  22. Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Saitoh S, Nakamura Y, Akasaka T, Kita Y, Ueshima H. relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all cause mortality in a representative sample off the Japanese population. NIPPON DATA80. *Diabetologia* 2008;51:575-82.
  23. Miyazaki Y, Akasaka H, Ohnishi H, Saitoh S, DeFRONZO RA, Shimamoto K. Differences in insulin action and secretion, plasma lipids and blood pressure levels between impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in Japanese subjects. *Hypertens Res*. 2008;31:1357-63.
  24. Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Frugen M, Mori M, Shimamoto K. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res*. 2008;31:1385-90.
  25. Yoneyama S, Miura K, Itai k, Yoshita K, Nagaoka H, Shinmura T, Okayama A, Sakata K, Saitoh S, Ueshima H, Elliott P, Stamler J the INTERMAP Research Group. Dietary intake and urinary excretion of selenium in the Japanese adult population: the INTERMAP study Japan. *European J of Clinical Nutrition*. 2008;62,1187-93.
  26. Nagaoka I, Shimizu W, Itoh H, Yamamoto S, Sakaguchi T, Oka Y, Tsuji K, Ashihara T, Ito M, Yoshida H, Ohno S, Makiyama T, Miyamoto Y et al. Mutation site dependent variability of cardiac events in Japanese LQT2 form of congenital long-QT syndrome. *Circ J*. 2008;72:694-9.
  27. Sakaguchi T, Shimizu W, Itoh H, Noda T, Miyamoto Y, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito M, Tsuji K, et al. Age- and genotype-specific triggers for life-threatening arrhythmia in the genotyped long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:794-9.
  28. Nakayama M, Kudoh T, Kaikita K, Yoshimura M, Oshima S, Miyamoto Y, Takeya M, Ogawa H. Class A macrophage scavenger receptor gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2008;198:426-33.
  29. Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Tomoike H, Miyata T, Kawano Y, et al. Associations of hypertension and its complications with variations in the xanthine dehydrogenase gene. *Hypertens Res*. 2008;31:931-40.
  30. Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S. Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: the JPHC Study Cohort I. *Stroke*. 2008;39:2449-56.
  31. Ishihara J, Iso H, Inoue M, Iwasaki M, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Okayama A, Tsugane S. Intake of folate, vitamin B6 and vitamin B12 and the risk of CHD: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort I. *J Am Coll Nutr*. 2008;27:127-36.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
吉政 康直	研究の総括 研究企画立案	京都大学大学院医学研究科 昭和60年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター 内分泌代謝学(動脈硬化代謝内科部門)	部長
河野 雄平	高血圧合併糖尿病と循環器コホート研究	九州大学医学部 昭和49年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター 高血圧、腎臓病学(内科高血圧・腎臓病部門)	部長
清原 裕	久山研究における糖尿病と循環器コホート研究	ソビエト連邦ロストフ国立医科大学 昭和52年卒 医学博士 内科・老年医学	九州大学医学研究院環境医学 内科学・老年医学	教授
斎藤 重幸	端野壮警町における糖尿病と循環器コホート研究	札幌医科大学 昭和60年卒 医学博士 内科・循環器病学	札幌医科大学内科学第2講座	講師

## 研究成果発表会 III-2

宮本 恵宏	糖尿病およびメタボリックシンドロームの循環器疾患の病態に関する解析	京都大学大学院医学研究科 平成 9 年卒 医学博士 内分泌代謝学	国立循環器病センター 内分泌代謝学・臨床試験 (臨床研究開発部・動脈硬化代謝内科部門)	医長
小久保喜弘	多施設における糖尿病と循環器病のホー	東京医科歯科大学大学院 平成 12 年卒 医学博士 疫学一般	国立循環器病センター 循環器疫学 (予防検診部)	医長

## 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21年2月10日  
国立循環器病センター  
動脈硬化代謝内科部長  
吉政康直

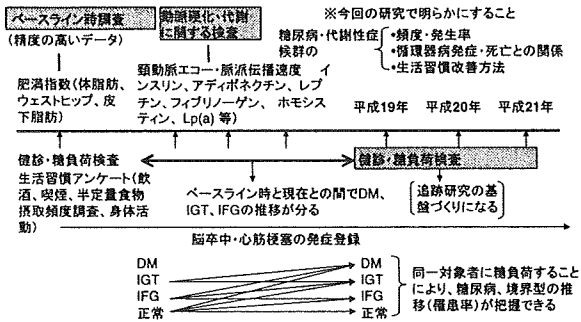
## 研究の概要

我が国では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、同一集団において糖尿病とメタボリックシンドロームの有病率を長期にわたって比較した研究はほとんどみられない。本研究は同一集団に対して、再度糖負荷検査を実施することにより、

- ①1990年代との有病率を比較して、糖尿病、耐糖能障害の推移を縦断的に把握する、
- ②糖尿病および耐糖能障害、メタボリックシンドロームの罹患要因を明らかにする、
- ③経口糖負荷試験と循環器疾患発症との関係を追跡研究し、生活習慣改善要因を探求するものである。

## 研究の概要

都市部：吹田 農村部：久山町・端野壮瞥町⇒日本の代表



## 3施設プールドデータによる研究

- ・目的：我が国で腹囲や経口糖負荷試験を既に行っているコホートはきわめて少数であり、無作為抽出住民を対象としたコホートを統合して詳細な解析を可能にし、糖尿病、境界型、メタボリックシンドロームと循環器疾患死亡との関連を生活習慣も含めて解析し、有用な情報をまとめる。
- ・倫理的配慮（承認事項）
  - ・平成19年9月14日 高度先駆的医療研究専門委員会
  - ・平成19年9月27日 倫理委員会（M19-30）

## 死亡票データの目的外利用

- ①3地域の循環器疾患モデル人口調整死亡率を解析。
- ②3地域の平成18年未死亡及び健診データを連結不可能匿名化で予防検診部に収集(2,120名)、解析を行う。各施設からデータ提供を受ける際に、その施設責任者と覚書を交わす。
- ③死亡票データを厚生労働省大臣官房統計情報部に目的外利用申請し、予防検診部内LANで作業を行う(申請済み)。
  - ・請求資料名称：人口動態調査死亡票（磁気テープ転写分）
  - ・請求資料年次：1988年1月1日～2006年12月31日
  - ・請求資料の地域：大阪府吹田市、福岡県糟屋郡久山町、北海道北見市端野町・有珠郡壮瞥町
  - ・属性的範囲：日本人（当該3地区の対象年次全対象者）

## 耐糖能レベル別による原死因の ハザード比：吹田研究

性	要因	死亡数	観察人年 (性)年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	
循環器病 男女	正常型	76	39,127	1	
	境界型	77	22,420	1.18 (0.86-1.63)	1.74 (1.09-2.77)
	糖尿病型	24	4,233	1.18 (0.85-1.63)	1.63 (1.02-2.61)
男性	正常型	47	15,013	1	
	境界型	43	12,460	0.92 (0.60-1.39)	1.56 (0.90-2.71)
	糖尿病型	18	2,624	0.90 (0.59-1.37)	1.45 (0.83-2.53)
女性	正常型	29	24,114	1	
	境界型	34	9,960	1.73 (1.05-2.85)	1.94 (0.80-4.70)
	糖尿病型	6	1,609	1.77 (1.06-2.93)	1.90 (0.78-4.64)
全死亡 男女	正常型	335	39,122	1	
	境界型	308	22,415	1.09 (0.93-1.28)	1.65 (1.31-2.06)
	糖尿病型	102	4,232	1.11 (0.95-1.31)	1.61 (1.28-2.03)
男性	正常型	209	15,010	1	
	境界型	208	12,460	0.99 (0.82-1.20)	1.50 (1.15-1.96)
	糖尿病型	76	2,624	1.02 (0.84-1.24)	1.48 (1.14-1.94)
女性	正常型	126	24,112	1	
	境界型	100	9,955	1.30 (1.00-1.69)	2.01 (1.31-3.08)
	糖尿病型	26	1,608	1.32 (1.01-1.73)	1.93 (1.25-2.97)

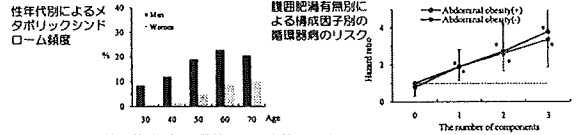
## メタボリックシンドローム日本の診断基準と循環器疾患発症との関係：吹田研究

	Men			Women		
	MetS(-)	MetS(+)	P value	MetS(-)	MetS(+)	P value
<b>All subjects</b>						
Cases, n	140	48		110	19	
Person-year	23,542	4,817		32,325	1,526	
Age-adjusted	1	1.31(0.94-1.82)	0.109	1	2.16(1.31-3.54)	0.002
Multivariate-adjusted	1	1.34(0.96-1.87)	0.080	1	2.20(1.31-3.68)	0.003
<b>&lt;60 years old</b>						
Cases, n	27	15		25	4	
Person-year	14,752	2,366		22,085	529	
Age-adjusted	1	2.76(1.46-5.23)	0.002	1	5.39(1.82-15.98)	0.002
Multivariate-adjusted	1	2.92(1.54-5.55)	0.001	1	6.25(2.08-18.79)	0.001
<b>≥60 years old</b>						
Cases, n	113	33		85	15	
Person-year	8,790	2,451		10,240	997	
Age-adjusted	1	1.04(0.70-1.53)	0.841	1	1.83(1.05-3.18)	0.033
Multivariate-adjusted	1	1.06(0.71-1.57)	0.764	1	1.80(1.01-3.20)	0.046

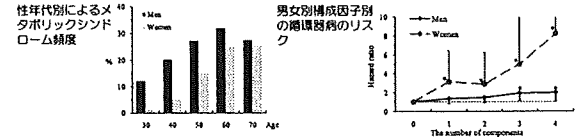
Kokubo Y. Hypertension Res. 2008

## メタボリックシンドローム年代別頻度と構成要素の循環器疾患発症との関係：吹田研究

日本の診断基準 (健闘: 男性85cm・女性90cm)



NCEP-ATPIIIの診断基準 (健闘: 男性90cm・女性80cm)



\*:p<0.05

Kokubo Y. Hypertension Res. 2008

## 平成20年度の吹田研究

- 倫理委員会(平成19年7月26日)承認後、10月より糖負荷検査を開始した。
- 40歳～74歳の住民672名(1月20日現在、同意率87%)
- 健診項目:
  - 基本健診, 腹囲, 腰囲, 体組成, 血圧, 四肢血圧,
  - 75g経口糖負荷試験(空腹時, 負荷後120分),
  - 頸部血管エコー, 服薬調査, 栄養調査, 身体活動度調査

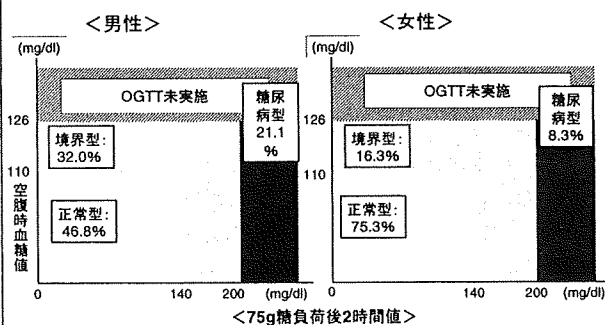
## 糖尿病病型別にみた心血管病発症のリスク：吹田研究

	正常型	境界型	糖尿病型	糖尿病型(-)	糖尿病型(+)
<b>Men and women</b>					
Person-year	42,800	16,819	2,605	59,622	2,605
case	167	121	33	288	33
age-adjusted	1	1.29(1.02-1.64)	2.19(1.50-3.20)	1	1.97(1.37-2.84)
multivariable-adjusted	1	1.24(0.97-1.58)	1.81(1.21-2.70)	1	1.64(1.11-2.40)
<b>Men</b>					
Person-year	16,912	9,879	1,572	26,792	1,572
case	96	78	20	174	20
age-adjusted	1	1.14(0.84-1.53)	1.74(1.07-2.82)	1	1.64(1.03-2.61)
multivariable-adjusted	1	1.12(0.82-1.53)	1.50(0.90-2.49)	1	1.42(0.88-2.30)
<b>Women</b>					
Person-year	25,888	6,940	1,033	32,830	1,033
case	71	43	13	114	13
age-adjusted	1	1.57(1.07-2.30)	3.27(1.79-5.96)	1	2.80(1.57-5.01)
multivariable-adjusted	1	1.44(0.97-2.16)	2.48(1.28-4.79)	1	2.14(1.13-4.06)

Multivariate analyses were adjusted for age, body mass index, Hypertension, hyperlipidemia, and smoking and drinking status.

\*Users of antidiabetic medications were included.

## >解析対象者における正常型・境界型・糖尿病型の割合(性別)



## 平成20年度久山町の循環器健診

糖負荷検査(平成19年度に実施):

40歳以上の久山町住民 3,230名(受診率75.0%)

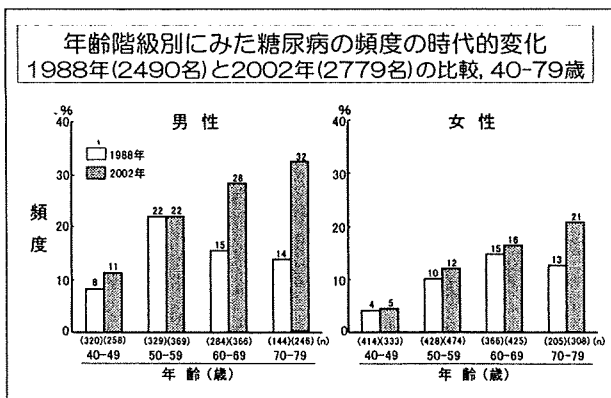
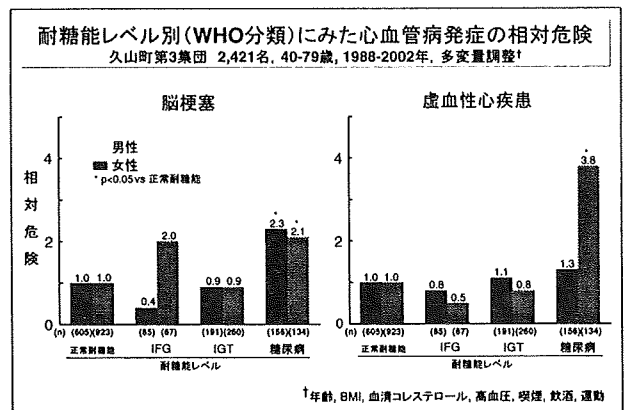
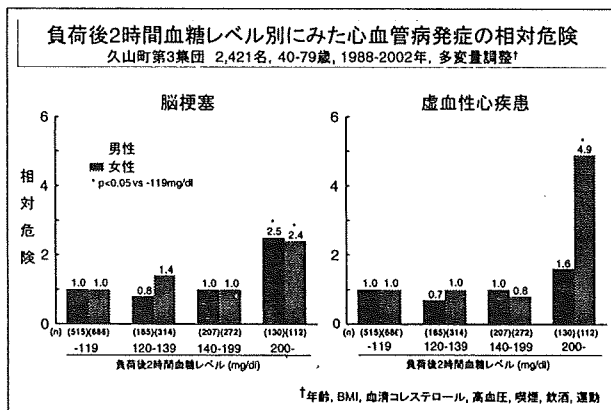
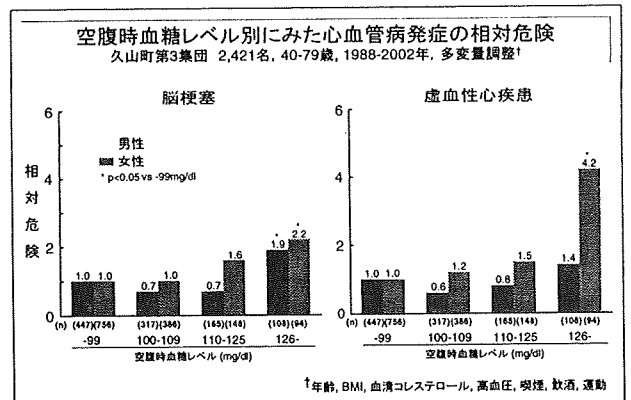
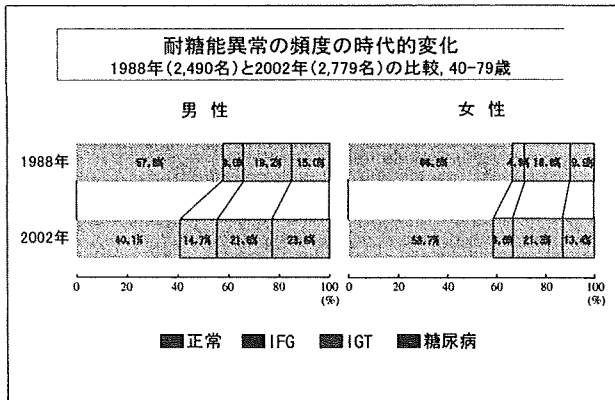
健診データと整備中である

健診以外の項目: 体脂肪率, 骨密度, 家庭血圧,

Augmentation Index, 頸部血管エコー, 栄養調査,

身体活動度調査, うつ病調査, 眼科健診, 歯科健診

20年度研究: 糖負荷検査と心血管病発症との関係



### 平成19年度端野壮警町研究

- インスリン抵抗性の指標である WHO/ADA耐糖能分類、HOMA-Rはお互いに良好に相関していた
- 初年度の断面研究において、収縮期血圧とHOMA-Rはともに良好な相関を認め、インスリン抵抗性と高血圧の関連が示唆された



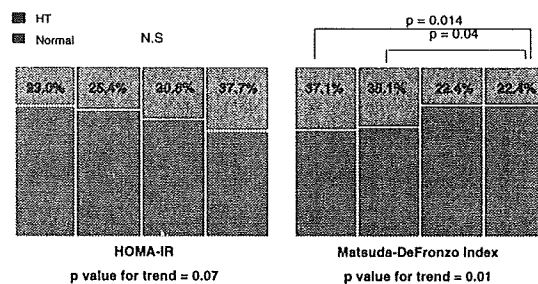
### 追跡研究における初年度の対象背景

	all (n=462)	HT発症(n=135)	非発症 (n=327)
Age	58.3±12.1	59.5±11.2	57.8±12.5
BMI	23.1±2.9	23.5±2.86	22.9±2.94
収縮期血圧	119.2±10.5	122.7±9.9	117.8±10.3 **
拡張期血圧	73.0±7.3	74.7±7.7	72.4±7.0 *
空腹時血糖値	87.9±10.8	89.6±10.0	87.2±11.1 *
空腹時血漿 インスリン値	4.5±2.6	4.8±2.8	4.3±2.5 *
HOMA-IR	0.99±0.63	1.09±0.69	0.95±0.60 *
Matsuda-DeFronzo index	13.0±6.8	11.6±6.6	13.5±6.8 *

mean ± SD

\* p<0.05, \*\* p<0.001 vs HT(?)

### 10年後の高血圧発症率とHOMA-IR, Matsuda-DeFronzo indexの関連



### 今後の端野壮警町研究計画

- ・ 端野・壮警町の対象者において、追跡期間中の高血圧発症と心血管疾患発症を引き続き詳細に調査する
- ・ 2007年8月末までの15年の追跡調査により、インスリン抵抗性が高血圧発症に与える影響と心血管疾患発症に与える影響をさらに検討する

### 平成21年度の研究計画

- ・ 糖負荷検査のデータ収集を継続する。
- ・ 糖負荷検査と生活習慣（食事、運動、喫煙、飲酒など）との関係を解析する。
- ・ 3施設のデータを合わせた解析を進める
  - ・ メタボリックシンドローム
  - ・ 糖負荷検査
  - ・ 生活習慣との関係を検討
    - ⇒生活習慣改善指導の基礎資料を作成する
    - ⇒糖負荷検査に変わりうる検査・問診があるかどうか検討

研究課題 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  
課題番号 (H19-循環器等(生習)一般-017)  
主任研究者 (所属施設) 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科 部長  
(氏名) 吉政 康直

## 1. 本年度の研究成果

厚生労働省大臣官房統計情報部から、磁気データを受け取り、3施設 OGTT のデータ(吹田 4,963 名、久山 2,487 名、端野壮瞥町 1,938 名の合計 9,388 名)を使用し、糖尿病型、境界型(IFG、IGT)とベースラインから 2006 年末までの間に亡くなった死因別(総死亡、循環器病死亡、がん死亡)との関係を解析し、生活習慣との関係を解析した。また、腹囲、各種メタボリックシンドロームの診断基準と総死亡、循環器病死亡、がん死亡との関係を解析した。

### (1) 75g 経口糖負荷試験と全死亡とのコホート研究

114,300 人年の追跡の間に、1,427 名の死亡が確認された。正常群を基準として、IFG、IGT、糖尿病型の全死亡に対する調整ハザード比は 1.1 (0.9-1.3)、1.2 (1.0-1.4)、1.7 (1.4~2.0) 倍であった。また、女性の IFG、IGT、糖尿病型の全死亡に対する調整ハザード比は 1.4 (1.0-1.8)、1.5 (1.1-2.0)、2.2 (1.6~3.1) 倍であった。男性の糖尿病型の全死亡に対する調整ハザード比は 1.5 (1.2-1.9) 倍であった。また、HOMA 指数 1.5 未満を基準として、HOMA 指数 2.5 以上の群の男女合計の全死亡調整ハザードは 1.2 (1.0-1.4) と有意に高かった。

糖尿病正常群で非喫煙群を基準に、全死亡のハザード比は、耐糖能正常で喫煙群が 1.6 (1.3-2.0)、IFG で非喫煙群が 1.1 (0.9-1.3)、IFG で喫煙群が 1.8 (1.4-2.3)、IGT で非喫煙群が 1.3 (1.1-1.6)、IGT で喫煙群が 1.8 (1.4-2.3)、糖尿病型で非喫煙群が 1.7 (1.4-2.2)、糖尿病型で喫煙群が 2.9 (2.2-3.8) であった(喫煙と糖尿病カテゴリー別の全死亡における交互作用  $P=0.60$ )。また、血圧と糖尿病カテゴリー別の全死亡における交互作用  $P=0.08$  であった。生活習慣要因、生活習慣病(高血圧、脂質異常)で糖尿病カテゴリー別と全死亡との関係において交互作用は見られなかったが、要因を有している場合には、糖尿病と全死亡との関連が高い結果となることから、糖尿病で他の要因を有している場合、全死亡のリスクを下げるために、生活習慣要因や生活習慣病を改善する必要があることが分かった。

### (2) 75g 経口糖負荷試験と循環器死亡とのコホート研究

統合データ 9321 名から心血管疾患(CVD)既往者と糖尿病治療中の者を除外した 8926 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  $200 \text{mg/dl} \leq \text{負荷後 2 時間血糖値}$ )に分けた。エンドポイントは CVD 死亡とし、各血糖カテゴリーの 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 1.66、DM 群では 1.81 と有意なリスクとして採択された。男女別に検討を行うと男性では DM 群で 1.88、女性では IFG 単独群で 1.75、IFG+IGT 群で 1.85 であった。以上より、糖尿病のみならず負荷後の指標を含む境界群が CVD 死亡リスクとなることから、負荷前と負荷後の組み合わせによって評価することが重要であると考えられた。

### (3) 75g 経口糖負荷試験と悪性腫瘍死亡とのコホート研究

端野・層別町、吹田市、久山町の 3 集団を統合した追跡調査において、75g 経口糖負荷試験で判定した耐糖能レベルと悪性腫瘍死の関係を検討した。総計で 8,602 人を平均 12.3 年追跡し、568 例の悪性腫瘍死をみた。空腹時血糖値を  $<100$ 、 $100-109$ 、 $110-125$ 、 $126 \leq \text{mg/dl}$  のレベルに分けると、 $<100 \text{mg/dl}$  のレベルを基準とした悪性腫瘍死の多変量調整後の相対危険は  $110-125 \text{mg/dl}$  で 1.64、 $126 \leq \text{mg/dl}$  で 1.41 といずれも有意に高かった ( $p < 0.05$ )。一方、負荷後 2 時間血糖値のレベルと悪性腫瘍死との間に明らかな関連はなかった。WHO の診断基準別に検討すると、多変量調整後の悪性腫瘍死の相対危険は IFG 群 1.75、糖尿病群 1.65 でいずれも有意に高かった ( $p < 0.05$ )。部位別に検討すると、膵癌のリスクが糖尿病群で、肝臓癌のリスクが IFG 群と糖尿病群で有意に上昇した。

## 2. 前年度までの研究成果

平成 19 年度は、実施研究の倫理委員会の承認を受けて、吹田、久山、端野壮警町のデータ統合を行う基盤づくりと準備を進めた。

吹田研究では、多変量調整ハザード比は、NCEP-ATPIII基準で、男性1.8、女性1.9、日本の診断基準で、男性1.3、女性2.2であった。また、60歳未満の男性において、日本の診断基準とNCEP-ATPIIIの診断基準による心血管病のハザード比は、それぞれ2.9、1.9であった。心血管病の発症のリスクは、メタボリックシンドロームの構成因子の数が増えるに従って増加したが、同じ構成因子の数の中で、内臓肥満の有無ではリスクが変わらなかった。循環器病と糖尿病との関係は、男性の糖尿病型で1.7、女性の境界型で1.6、糖尿病型で3.3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、血糖正常群では正常高値血圧から、境界群では正常血圧から、糖尿病群ではどの血圧カテゴリーでも有意であった。腹囲と心血管病発症との関係では、女性の腹囲第4四分位で、年齢、喫煙、飲酒歴調整ハザード比が2.0であった。調整変数をさらに、現病歴(高血圧、糖尿病、脂質異常症)を加えて調整すると、すべての有意な関係が消えた。BMIを男女別に4分位に分けて解析を行ったが、有意な関係は見られなかった。

久山町研究では、1988年、2002年、2007年の集団に75g経口糖負荷試験を行った検討では、1988年と比べ、2002年の集団では糖尿病の有病率は男女ともに顕著に増加した。2007年の集団ではこの増加傾向は頭打ちとなったが、男性22.4%、女性13.4%に糖尿病を認めた。1988年の集団を14年間追跡した成績によると、糖尿病群では正常耐糖能群に比べ男女の脳梗塞と女性の虚血性心疾患の相対危険が有意に高かった(脳梗塞:男性2.5、女性2.0、虚血性心疾患:女性3.5)( $p < 0.01$ )。一方、HbA1cと胃癌発症の関係を検討すると、HbA1c5.0-5.9%の群と比べHbA1c6.0%以上の群では胃癌発症の相対危険が有意に高く、またHbA1cレベルの上昇は *Helicobacter pylori* 感染と相互作用し胃癌発症を増加させた。

端野壮警町研究では、平成19年度は、地域一般住民の調査により、ブドウ糖負荷試験(OGTT)のニーズと、地域でのOGTT実施上の問題点を検討した。720人のアンケート調査では、耐糖能評価のためにOGTTが必要であることは認知されており、対象の56%がOGTT検査を受けることに積極的であった。平成20年度は一般住民健診受診者400名のデータベースから、腹囲径と高血圧発症の関連を検討した。腹部肥満はインスリン抵抗性、耐糖能異常に関連する因子であるが、腹部肥満群は非腹部肥満群に比し高血圧新規発症に対するオッズ比は2.33であった。同様に腹部肥満は糖尿病発症の強力な予知因子であり、高血圧、耐糖能異常とメタボリックシンドローム発生予防の観点からは腹部肥満介入に対する意義が明らかとなった。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病、メタボリックシンドロームと脳卒中、心筋梗塞発症および死亡との関係についての前向き研究の報告がほとんどない。しかし、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。3施設とも再度糖負荷検査を実施し、ベースライン時からの循環器病発症及び死亡を検討することにより、糖尿病及びメタボリックシンドロームと循環器病発症及び死亡との関係を明らかにする。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は何かを明らかにする。今回、再度の糖負荷検査を実施するので、糖尿病、境界型の割合と、正常や境界型から、境界型や糖尿病に推移する危険因子を解析することが初めて可能になる。これらのことを多人数の一般住民を対象に明らかにすることは、他に類を見ない本研究の特徴で、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る。国民の保健・医療・福祉に十分貢献することができる。

## 4. 倫理面への配慮

本研究計画は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日

改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日改正)、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」(平成17年4月1日施行)に従って作成されている。事前に本研究の趣旨および安全性などについて十分に説明し、本研究への参加のインフォームドコンセントを取得したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。また、専用のコンピューターを用いて厳重に管理するので、個人情報の漏洩は起こり得ないものと考えられる。万が一起きたとしても、迅速に対応する。

5. 発表論文集 (発表論文多数のため2009年分のみ記載)

1. Saitoh S. Uric acid and left ventricular hypertrophy. *Circ J*. 2009;73:624-625.
2. Akasaka H, Katsuya T, Saitoh S, Sugimoto K, Ohnishi H, Congrain A, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T, Shimamoto K. A promoter polymorphism of Lamin A/C gene is an independent genetic predisposition to arterial stiffness in Japanese general population (The Tanno-Sobetsu study). *J Atheroscler Thromb* 2009;16: 404-409.
3. Kinoshita M, Ohnishi H, Maeda T, Yoshimura N, Takeoka Y, Yasuda D, Kusano J, Mashimo T, Saitoh S, Shimamoto K, Teramoto T. Increased serum apolipoprotein B48 concentration in patients with metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16:517-522.
4. O'Seaghdha CM, Perkovic V, Lam TH, McGinn S, Barzi F, Gu DF, Cass A, Suh I, Muntner P, Giles GG, Ueshima H, Woodward M, Huxley R and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure is a major risk factor for renal death: an analysis of 560 352 participants from the Asia-Pacific region. *Hypertension*.2009;54:509-515.
5. Doi Y, 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
6. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 2010, in press
7. Mukai N, 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
8. Ikeda F, 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
9. Imamura T, 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
10. Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama Study. *J Hypertens* 27:2437-2443, 2009
11. Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 2009, in press
12. Matsushita T, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Ashikawa K, Liang B, Hata J, Doi Y, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y: Lack of association between variations of *PDE4D* and ischemic stroke in the Japanese population. *Stroke* 40:1245-1251, 2009
13. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 2009, in press
14. Nakashima Y, Kiyohara Y, 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
15. Song J, Sumiyoshi S, Nakashima Y, Doi Y, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Overexpression of heme oxygenase-1 in coronary atherosclerosis of Japanese autopsies with diabetes mellitus: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 202:573-581, 2009

16. 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)
17. 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)
18. 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)
19. 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*. 2009;120:S398-399.
20. 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]
21. Kokubo Y, Kamide K. High-normal blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *Circ J*. 2009;73:1381-5.
22. 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]
23. 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*. 2009;73:2258-63.
24. 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 Japanese cohort study: The Suita Study. *Atherosclerosis*. 2009;203:587-92.
25. 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*. 2009;40:2674-9.
26. Momiyama Y, Kawaguchi A, Kajiwara I, Ohmori R, Okada K, Saito I, Konishi M, Nakamura M, Sato S, Kokubo Y, Mannami T, Adachi H, Kario K, Iso H, Ohsuzu F, Tsushima M. Prognostic value of plasma high-sensitivity C-reactive protein levels in Japanese patients with stable coronary artery disease: The Japan NCCV-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis*. 2009;207:272-6.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
吉政 康直	研究の総括 研究企画立案	京都大学大学院医学研究科 昭和 60 年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター 内分泌代謝学(動脈硬化代謝内科部門)	客員部長
河野 雄平	高血圧合併糖尿病と循環器コホート研究	九州大学医学部 昭和 49 年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター 高血圧、腎臓病学(内科高血圧・腎臓病部門)	部長
清原 裕	久山研究における糖尿病と循環器コホート研究	ソビエト連邦ロストフ国立医科大学 昭和 52 年卒 医学博士 内科・老年医学	九州大学医学研究院環境医学 内科学・老年医学	教授
斎藤 重幸	端野壮瞥町における糖尿病と循環器コホート研究	札幌医科大学 昭和 60 年卒 医学博士 内科・循環器病学	札幌医科大学内科学第 2 講座	講師
斉藤 功	愛媛県東温市における糖尿病と循環器コホート研究	大分医科大学・平成 4 年・博士(医学)・公衆衛生学	愛媛大学大学院公衆衛生・健康医学分野・公衆衛生学(愛媛大学)	准教授
宮本 恵宏	糖尿病及びメタボリックシンドロームの循環器疾患の病態に関する解析	京都大学大学院医学研究科 平成 9 年卒 医学博士 内分泌代謝学	国立循環器病センター 内分泌代謝学・臨床試験(臨床研究開発部・動脈硬化代謝内科部門)	医長

**研究成果発表会 III-3**

小久保喜弘	多施設プールデー タにおける糖尿病 と循環器コホート 研究	東京医科歯科大学大学院 平成 12 年卒・医学 博士・疫学一般	国立循環器病センター 循環器疫学(予防検診 部)	医長
-------	--	---------------------------------------	--------------------------------	----

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

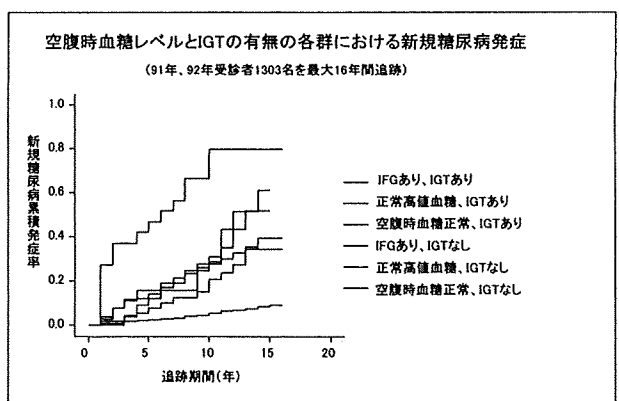
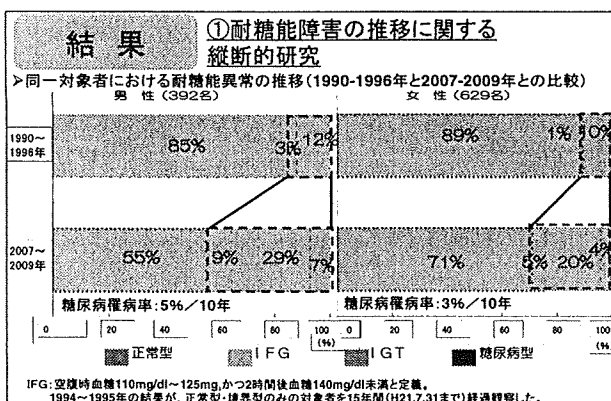
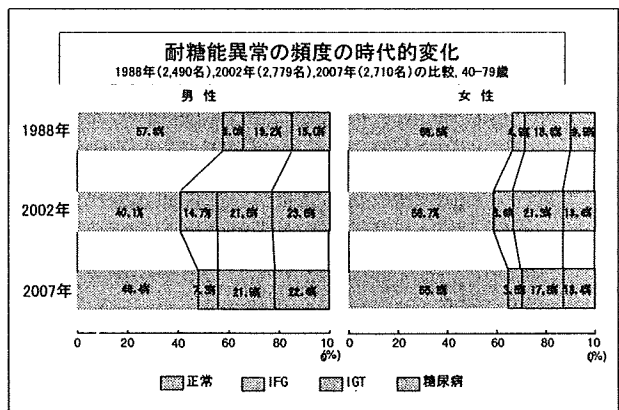
平成22年2月9日  
国立循環器病センター  
動脈硬化代謝内科部長  
吉政康直

## 研究の概要

我が国では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、同一集団において糖尿病とメタボリックシンドロームの有病率を長期にわたって比較した研究はほとんどみられない。本研究は同一集団に対して、再度糖負荷検査を実施することにより、

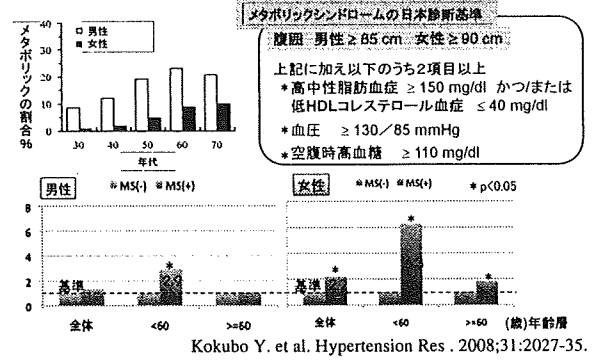
- ①1990年代との有病率を比較して、糖尿病、耐糖能障害の推移を縦断的に把握する、
- ②糖尿病および耐糖能障害、メタボリックシンドロームの循環器病との関係を明らかにする、
- ③経口糖負荷試験と循環器疾患発症・死亡等の関係を追跡研究により明らかにし、生活習慣改善要因を探求する。

## ①糖尿病・耐糖能障害の 推移を縦断的に把握

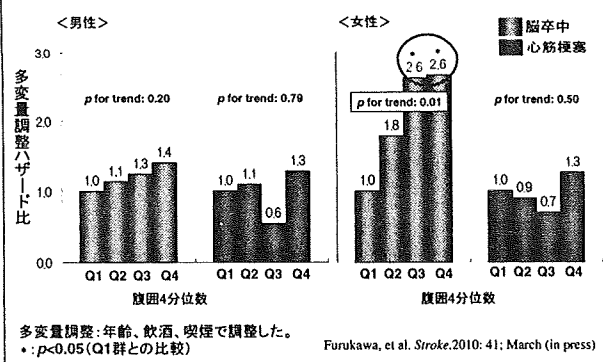


## ②糖尿病・メタボリックシンドロームと循環器病との関係（追跡研究）

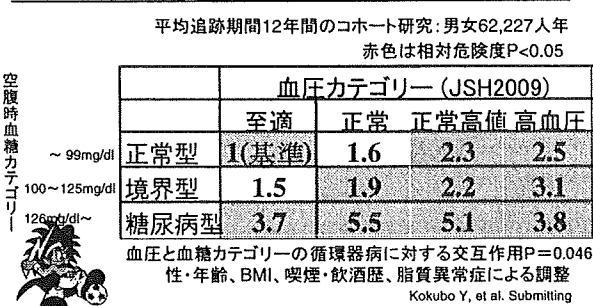
### メタボリックシンドロームの割合と循環器病の危険度：吹田研究



### 腹囲4分位別にみた脳卒中・心筋梗塞発症との関係：吹田研究

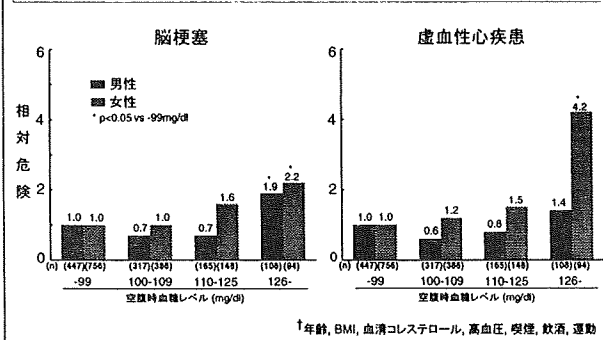


### 血圧カテゴリー・糖尿病型別にみた循環器病発症の相対危険度：吹田研究



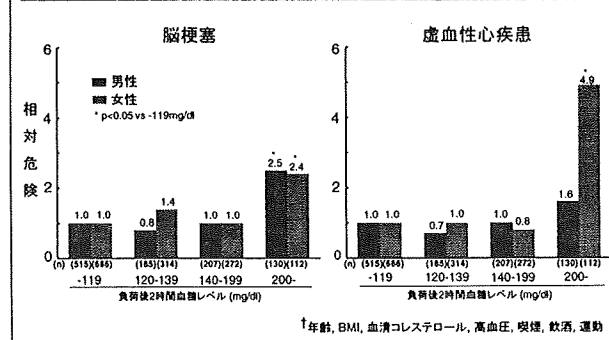
### 空腹時血糖レベル別にみた心血管病発症の相対危険

久山町第3集団 2,421名, 40-79歳, 1988-2002年, 多変量調整<sup>†</sup>

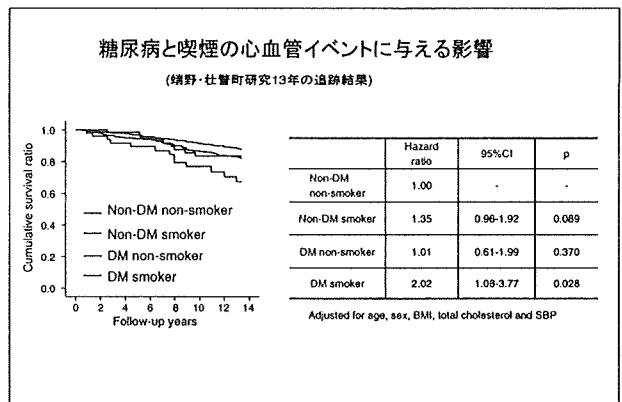
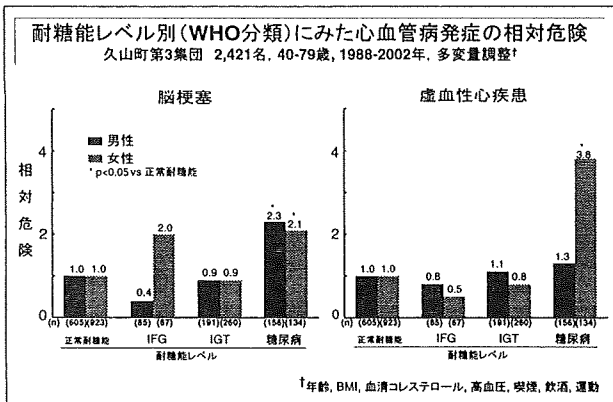


### 負荷後2時間血糖レベル別にみた心血管病発症の相対危険

久山町第3集団 2,421名, 40-79歳, 1988-2002年, 多変量調整<sup>†</sup>



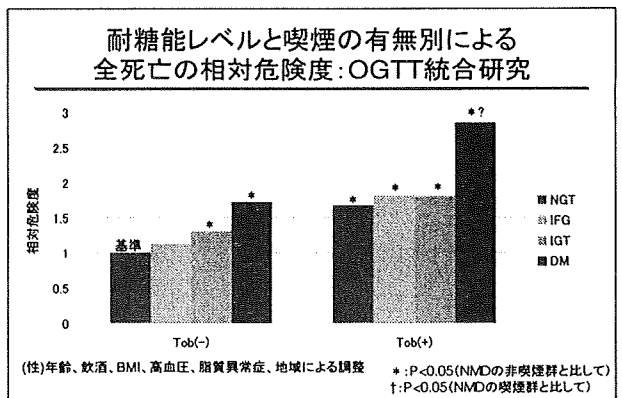
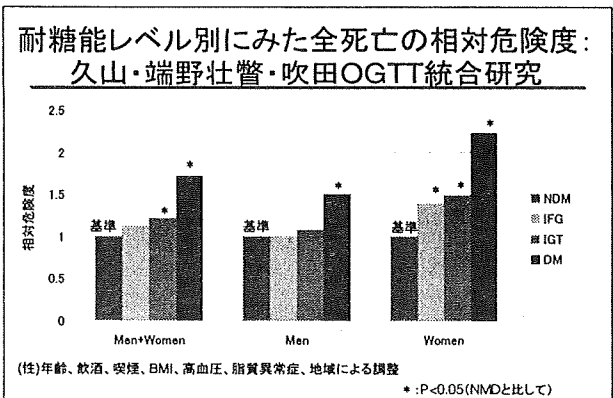




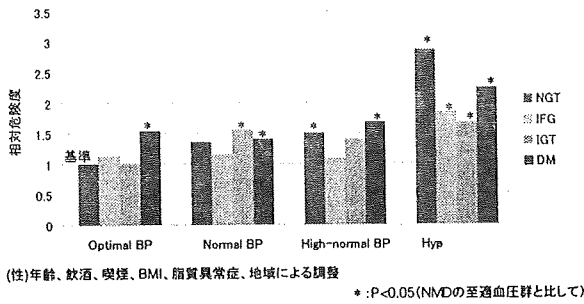
## ③経口糖負荷試験と循環器疾患等の関係と生活習慣改善要因の探求

### プールドデータによるコホート研究

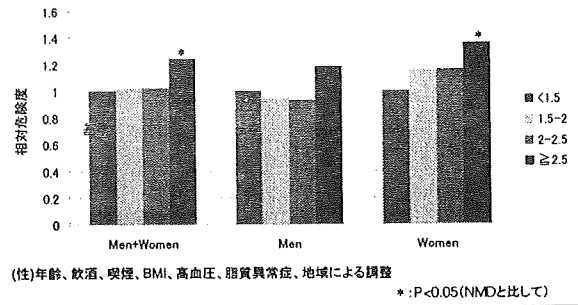
- 目的：我が国で腹囲や経口糖負荷試験を既に実施しているコホートはきわめて少数であり、無作為抽出住民を対象としたコホートを統合して詳細な解析を可能にし、糖尿病、境界型、メタボリックシンドロームと循環器疾患死亡との関連を生活習慣も含めて解析し、有用な情報をまとめる。
- 倫理的配慮
  - 平成19年9月27日 倫理委員会 (M19-30)
- 対象者：吹田、久山、端野・壮瞥町の平成初年次をベースラインに糖負荷検査を実施した8,546名



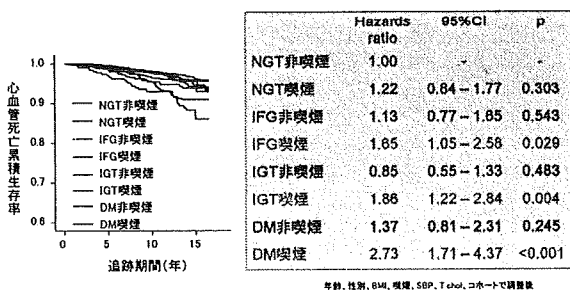
### 耐糖能レベルと血圧カテゴリー別による全死亡の相対危険度: OGTT 統合研究



### HOMA-IRと全死亡の相対危険度: 久山・端野 壮警・吹田OGTT 統合研究

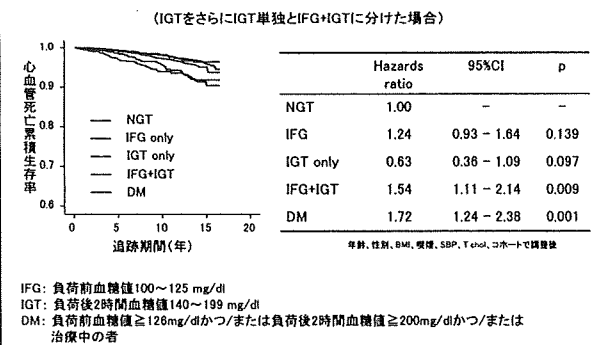


### 血糖カテゴリーと喫煙の組み合わせがCVD死亡に与える影響

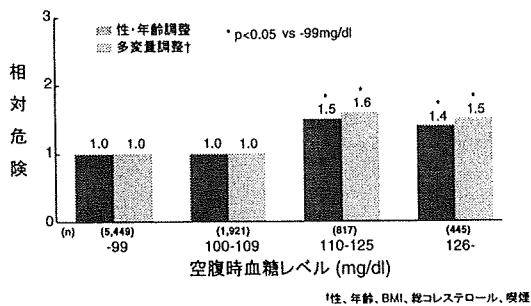


IFGやIGTの境界域の糖代謝異常に喫煙が加わることで有意なCVD死亡リスクとなる。

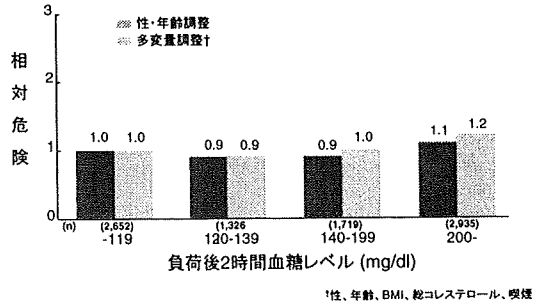
### 各血糖カテゴリーの心血管疾患死亡に与える影響



### 空腹時血糖レベル別にみた悪性腫瘍死の相対危険度 3集団の住民8,633名, 平均12.3年間追跡

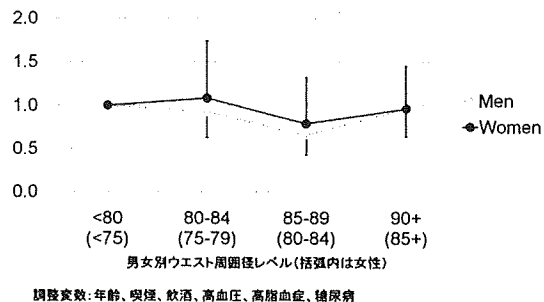


### 負荷後2時間血糖レベル別にみた悪性腫瘍死の相対危険度 3集団の住民8,633名, 平均12.3年間追跡

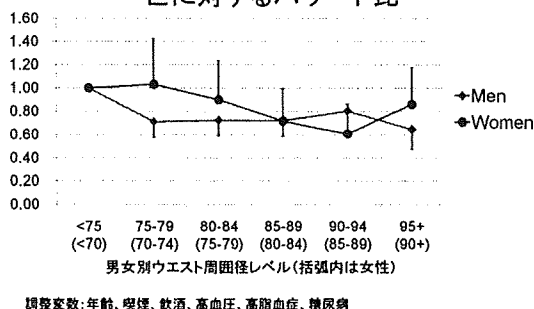


## 腹囲と循環器病発症、原死 因との関係

### 多変量調整済みウエスト周囲径の循環器疾患 死亡に対するハザード比



### 多変量調整済みウエスト周囲径の総死 亡に対するハザード比



### 結論1

- ・久山町研究では、1988年から2002年にかけて糖尿病型の推移は男性で15%から24%へ、女性で10%から13%と増加している。
- ・吹田研究では、平成2-5年に正常型であった男性5%、女性3%が糖尿病型に移行し、男性26%、女性19%がIGTに移行した。
- ・糖尿病の罹病は、IFG、IGT共にはない群と比較し、IFG、IGTどちらかあると罹病率が増え、さらにIFGとIGT両方を有するとさらに罹病率が増える。

### 結論2

- ・メタボリックシンドロームは循環器病のリスクであるが、性年齢依存である可能性がある。
- ・吹田研究で、腹囲は女性の循環器病発症のリスクであることがわかった。
- ・糖尿病は循環器病発症のリスクであり、血圧や喫煙のリスクが重なるとさらにリスクが高くなる。

### 結論3

- ・糖負荷検査の統合データの結果、IGT、糖尿病型は、全死亡のリスクであった。
- ・喫煙、血圧は、IGT、糖尿病型と全死亡、循環器病死亡との関係をさらに高めることが分かった。
- ・IFG、糖尿病型は、悪性腫瘍死亡のリスクであった。
- ・腹囲が増加すると、女性の循環器病のリスクとしてみられるが、循環器病の危険因子で調整すると関連性がなくなる。
- ・腹囲は総死亡、循環器病死亡のリスクではなかった。

## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表