

## NIPPON DATA80 とリスク評価チャートの作成

### 1. NIPPON DATA80 の特性

NIPPON DATA80 のリスク評価チャートの作成には、追跡調査において生死が確認され、かつ、ベースライン時の必要データに欠損のない9,353人(男: 4,098人 平均年齢50.3歳, 女: 5,255人 平均年齢50.8歳)のデータが用いられた<sup>1,2)</sup>。 血圧, 総コレステロール, 随時血糖値, 喫煙率などのベースライン特性を表①に示した。 19年間の追跡期間中の循環器疾患, 冠動脈疾患および脳卒中の死亡数はそれぞれ, 男性で339人, 67人, 162人, 女性で339人, 65人, 150人であった。

### 2. リスク評価チャートの作成

リスク評価チャートとは, 目的とするエンドポイント(死亡や発症)が10年以内に起こる確率を, ベースライン時の危険因子の組み合わせごとに推定し, その確率をレベル別に色分けした図のことである。 これまで, Framingham 研究や European task force on coronary prevention によって作成されたリスク評価チャートが存在するが, これ

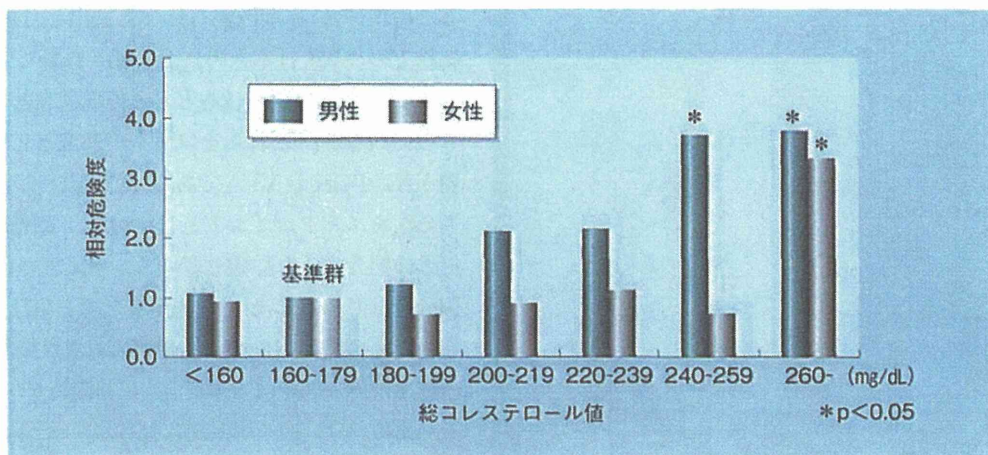
表① NIPPON DATA80のベースライン特性

	男	女
対象者数	4,098	5,255
年齢(歳)	50.3±13.1	50.8±13.3
収縮期血圧(mmHg)	138.4±20.8	133.9±21.4
総コレステロール(mg/dL)	186.1±32.7	190.8±34.1
随時血糖(mg/dL)	101.0±32.4	99.6±28.7
随時血糖≥200mg/dL以上(%)	1.61	1.16
喫煙率(%)	63.3	8.8

(文献2より引用)

らは欧米人のデータを元に作成されており, 日本人にそのまま適用するのは, 危険因子の保有状況や冠動脈疾患死亡率などが大きく異なるため問題がある。 前述したように NIPPON DATA80 は日本人の代表集団を追跡しており, 日本人に適用可能な独自のリスク評価チャートを作成するのに適したコホート研究といえる。

NIPPON DATA80 を用いたリスク評価チャートでは, 年齢, 収縮期血圧, 血清総コレステロール, 随時血糖, 喫煙を要因とし, Cox 比例ハザードモデルを用いて10年以内の循環器疾患の死亡確率を推定している。 信頼性の高いリスク評価チャートを作成するには, ベースとなるコホート研究において, 推定に用いる要因と目的とするエン

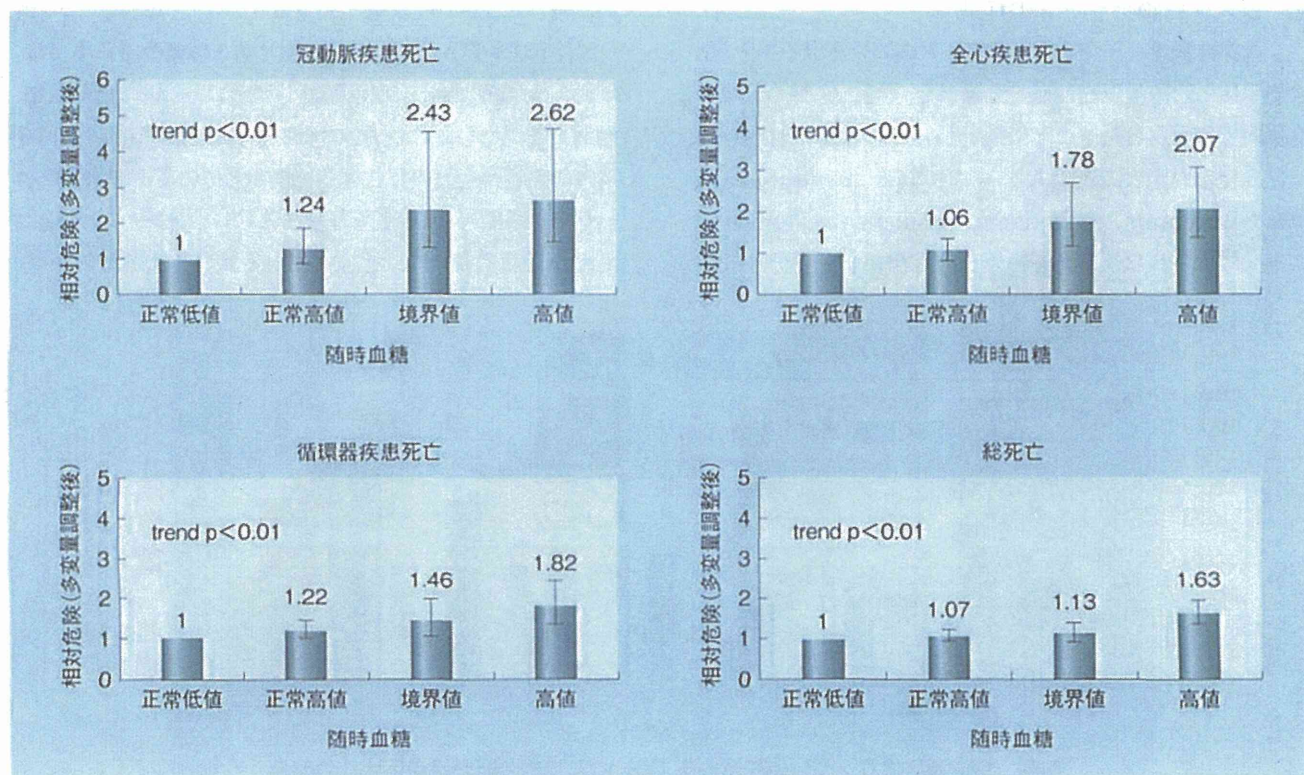


図① 総コレステロールと冠動脈疾患死亡の関連 NIPPON DATA80

(文献5より引用)

ドポイントとの関連が事前に論文などで詳細に検討されていることが望ましい。NIPPON DATA80の場合、年齢以外の推定に用いた四つの要因(血圧、総コレステロール、喫煙、随時血糖)について、循環器疾患死亡との関連がこれまで論文にされている<sup>3-7)</sup>。簡単にまとめてみると、まず、血圧に関しては、血圧の区分(至適血圧、正常血圧、正常高値血圧、軽症高血圧、中等症高血圧、重症高血圧)が1区分上がるごとの調整後相対危険は男性で約1.4倍、女性で約1.2倍であった。総コレステロールに関しては、男性では総コレステロールの上昇に伴い冠動脈疾患死亡のリスクは上昇し、160~179mg/dLを基準としたとき、200mg/dLを境に調整後相対危険は2倍を超え、240~259mg/dL、260mg/dL以上ではそれぞれ3.7倍、3.8倍となっていた。

一方、女性では、259mg/dLまではほぼ横ばい状態でリスクの上昇は認めず、260mg/dL以上で3.3倍のリスク上昇を認めており、男女で傾向が大きく異なっていた(図①)。総コレステロールと脳卒中の関連に関しては、既存の国内のコホート研究と同じく、一定の傾向は認められず、男女別の解析でも同様の結果であった。喫煙に関しては、もともと吸わない人を基準とすると、男性では1日1箱以内の人で循環器疾患死亡の調整後相対危険は1.5倍、1日2箱以上で2倍であった。また、女性では1日1箱以内の人で1.4倍、1日2箱以上で2.4倍であった。心筋梗塞、脳卒中に分けて解析しても同様の傾向が認められていた。最後に、糖尿病に関しては、随時血糖140mg/dL以上であることは、食後経過時間に関係なく冠動脈疾患死亡と正の関連を認め



図② 随時血糖と各死因の関連 NIPPON DATA80

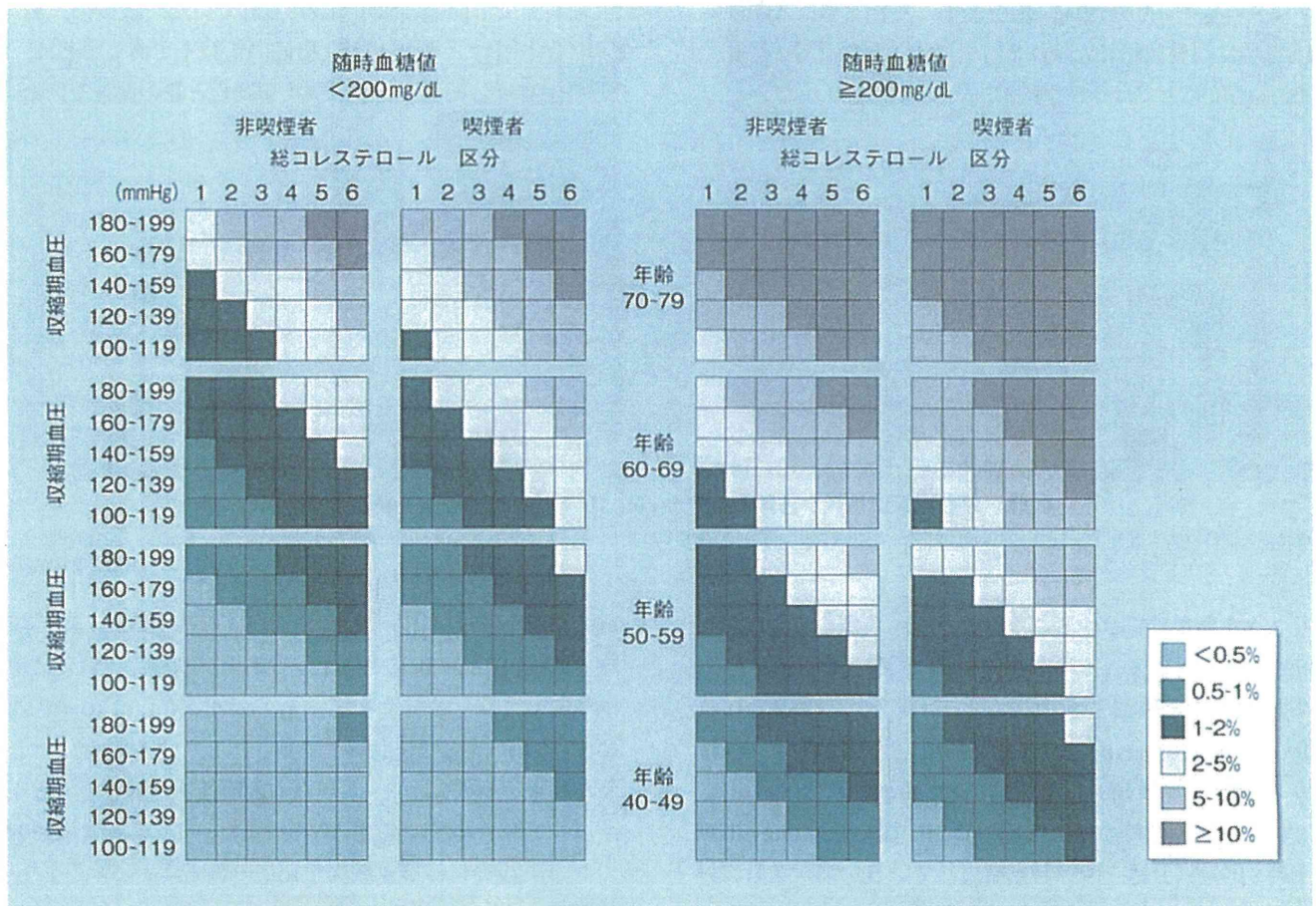
(文献7より引用)

ており、また、随時血糖によって高値群(200mg/dL以上または糖尿病の既往)、境界値群(140mg/dL以上200mg/dL未満)、正常高値群(94mg/dL以上140mg/dL未満)、正常低値群(94mg/dL未満)と定義したときには、冠動脈疾患死亡、全心疾患死亡、循環器疾患死亡、総死亡のいずれにおいても、正常低値群に対する相対危険は随時血糖が高くなるに伴って上昇していた(図②)。以上のように、NIPPON DATA80ではリスク評価チャートで用いる各要因と循環器疾患との関連について検討・公表されており、また、内容

的にも妥当な結果が得られており、これらに基づいて作成したリスク評価チャートも信頼性があるものと考えられる。

### リスク評価チャートの活用

前述したように、リスク評価チャートとは個人ごとの危険因子の保有状況に対応した10年以内の死亡や発症の確率を視覚的に理解しやすくしたものであり、個人のおよその



図③ 冠動脈疾患リスク評価チャート(男) 10年以内の冠動脈疾患死亡の確率

総コレステロール 区分: 1=160-179mg/dL, 2=180-199mg/dL, 3=200-219mg/dL, 4=220-239mg/dL, 5=240-259mg/dL, 6=260-279mg/dL (文献2より引用)

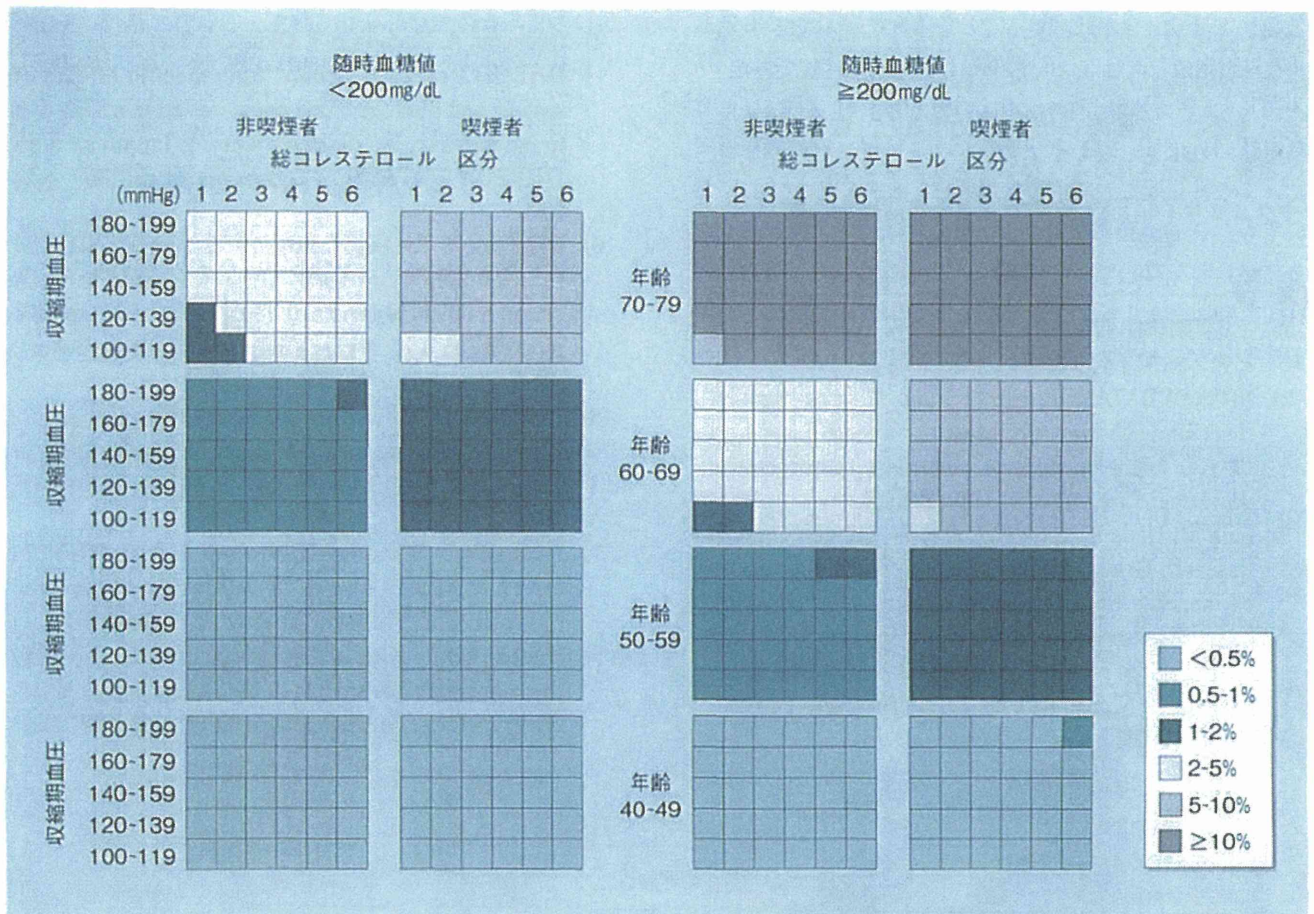


図4 冠動脈疾患リスク評価チャート(女) 10年以内の冠動脈疾患死亡の確率

総コレステロール 区分: 1=160-179mg/dL, 2=180-199mg/dL, 3=200-219mg/dL, 4=220-239mg/dL, 5=240-259mg/dL, 6=260-279mg/dL (文献2より引用)

リスクを簡単に提示することができる。実際の冠動脈疾患死亡のリスク評価チャートを男女別に図③、④に示した<sup>2)</sup>。年齢は40歳~79歳まで10歳ごとに4区分、収縮期血圧は100mmHg~199mmHgまでを20mmHgごとに5区分、総コレステロールは160mg/dL~279mg/dLまでを20mg/dLごとに6区分、随時血糖値は200mg/dL未満と200mg/dL以上の2区分に分け、マス目を構成している。各マス目に対応する10年以内の死亡確率は6段階(0.5%未満, 0.5~1%未満, 1~2%未満, 2~5%未満, 5~10%未満, 10%以上)で色分け表示されている。たとえば、65歳の男性喫煙者で、

収縮期血圧150mmHg、総コレステロール200mg/dL、随時血糖値210mg/dLであったとすると、図④でこれらに対応するマス目を参照すると、冠動脈疾患死亡は10年以内に5~10%の確率で起こると予測される。具体的にこのような結果を本人に示し、現在の危険性を理解してもらうツールとして非常に重要である。また、この人が非喫煙者であった場合には冠動脈疾患死亡の確率は2~5%となり、禁煙でのリスクの低下が示唆される。実際には禁煙をはじめとする危険因子の改善による死亡確率の変化を厳密にリスク評価チャートから求めることはできないが、危険因子

の改善によりリスクが低下することを本人に提示でき、治療や生活習慣改善の動機付けツールとして活用可能である。また、今後は、危険因子の値を入力すると、確率が数値として計算、表示されるようなソフトウェアとして、パソコンやウェブサイト上で活用されることも期待される。

■文 献

- 1) 上島弘嗣(編): NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス, 日本医事新報社, 東京, 2008
- 2) NIPPON DATA80 Research Group: Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 70 (10): 1249-1255, 2006
- 3) Lida M, Ueda K, Okayama A et al: Nippon Data 80 Research Group: Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese: 14 year follow-up of randomly selected population from Japanese -- Nippon data 80. *J Hum Hypertens* 17 (12): 851-857, 2003
- 4) Okayama A, Kadowaki T, Okamura T et al: NIPPON DATA80 Research Group: Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens* 24 (3): 459-462, 2006
- 5) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N et al: 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
- 6) Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A et al: Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke* 35 (8): 1836-1841, 2004
- 7) Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A et al: NIPPON DATA Research Group: Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80. *Diabetologia* 51 (4): 575-582, 2008

# I. 日本の疫学研究の最近の話題

## 2. NIPPON DATA90

### —経年的変化をどう読むか—

京都女子大学家政学部生活福祉学科 教授  
中村 保幸

#### [Summary]

NIPPON DATA80とNIPPON DATA90を比較すると男女とも10年間に収縮期・拡張期血圧平均値がわずかに低下したが、降圧薬服薬率は増加した。高血圧有病率には大きな変化がなかった。糖尿病有病率、平均血清総コレステロール値(TCH)は明らかに増加した。男性ではBMI 25kg/m<sup>2</sup>以上の肥満者の割合がすべての年齢群で増加したが、女性では60歳未満の群では減少し、60歳以上の群で増加していた。喫煙率は男性ですべての年齢群で低下していたが、1990年には70歳未満で半数以上が依然喫煙をしていた。女性の喫煙率は50歳未満の年齢群で増加していた。NIPPON DATA80では鶏卵摂取量とTCHとに有意な関連があり、鶏卵摂取量が多いほどTCHが高かった。しかしNIPPON DATA90ではこの関連は消失した。この原因として食生活の変化により鶏卵以外の食餌由来コレステロールが増加したこと、さらに健康指導・知識の普及によりTCH高値例が鶏卵摂取を避けるようになったことなどが想定される。

#### Key Words:

NIPPON DATA90 □循環器疾患基礎調査 □高血圧 □  
糖尿病 □肥満 □総コレステロール値

#### はじめに

1980年代早期からわが国は世界一の長寿国となった。これは1960年代中期に頂点をみた脳卒中死亡率が約80%低下したこと、先進工業国の中で虚血性心疾患の死亡率・罹患率が最も低く推移したこと、さらに乳児死亡率が世界一低くなったことなどに起因する。このままよい状態が維持するためにどのような施策が必要か、近年のリスクファクターの経年的変化をNIPPON DATA90研究とNIPPON DATA80研究を比較して概観してみる。

日本国民の循環器疾患対策を行うにあたって、循環器疾患の実態を把握するために厚生省(現 厚生労働省)が日本循環器管理研究協議会の協力を得て、1960年代から10年おきに実施しているのが循環器疾患基礎調査である。この循環器疾患基礎調査は本来横断研究であり、追跡を目的としたものではなかった。この横断研究を上鳥らの多大な尽力により追跡調査へと発展させたのが1980年の循環器疾患基礎調査をもとにしたNIPPON DATA80、1990年の循環器疾患基礎調査をもとにしたNIPPON DATA90である<sup>1)</sup>。

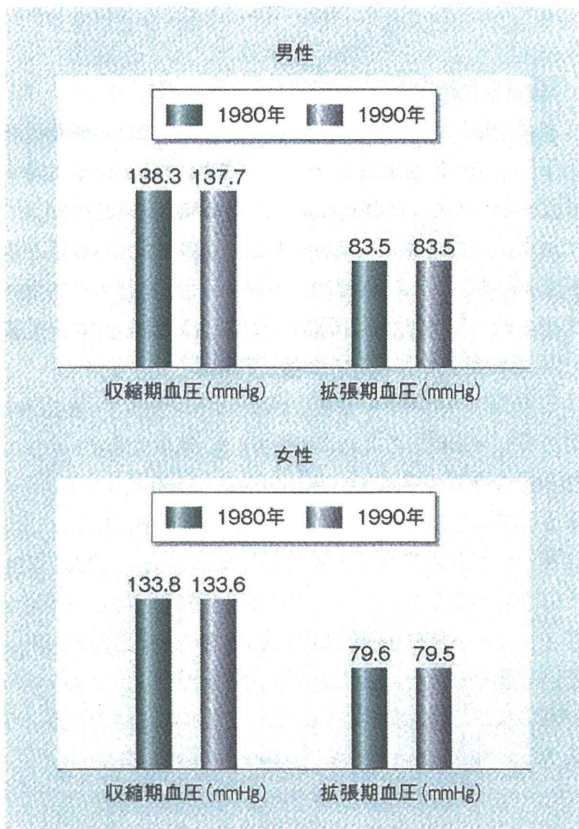
リスクファクターの経年的変化

図①に1980年と1990年の循環器疾患基礎調査による平均血圧値を男女別に示す。この値は降圧薬服用者も含んでいる。男女とも10年間の平均血圧値がわずかに低下した。男性では収縮期血圧、拡張期血圧が女性より少し高いことも同様である。

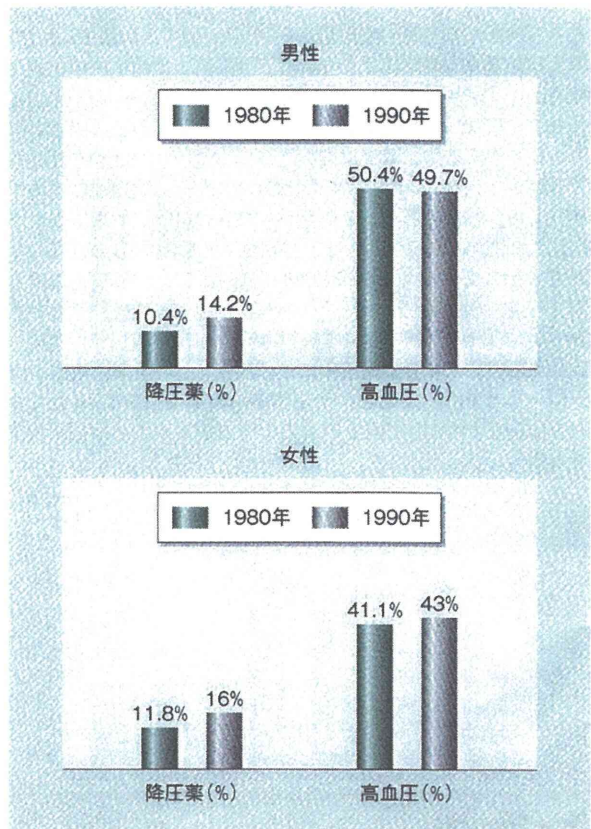
図②に降圧薬服用率、高血圧有病率の経年的変化を示す。男女とも降圧薬服用率は増加したが、高血圧有病率には大

差がない。ここでの高血圧の定義は収縮期血圧が140mmHg以上、または拡張期血圧が90mmHg以上、または降圧薬の服用とした。このため、降圧薬服用率が少し増えたにもかかわらず平均血圧値が大きく低下しなかったのは、未治療では国民全体の血圧が上昇した可能性がある。

図③に糖尿病有病率、肥満頻度(BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>)、喫煙率の経年的変化を示す。男女とも糖尿病有病率が増えている。糖尿病は糖尿病と指摘されたもの、または8時間以上絶食の場合は血糖値が140mg/dL以上、8時間未満絶食の場合は血糖値が200mg/dL以上と定義した。さらに1980年



図① 血圧値の経年的変化：  
循環器疾患基礎調査結果 1980年と1990年の比較  
(文献1より引用)

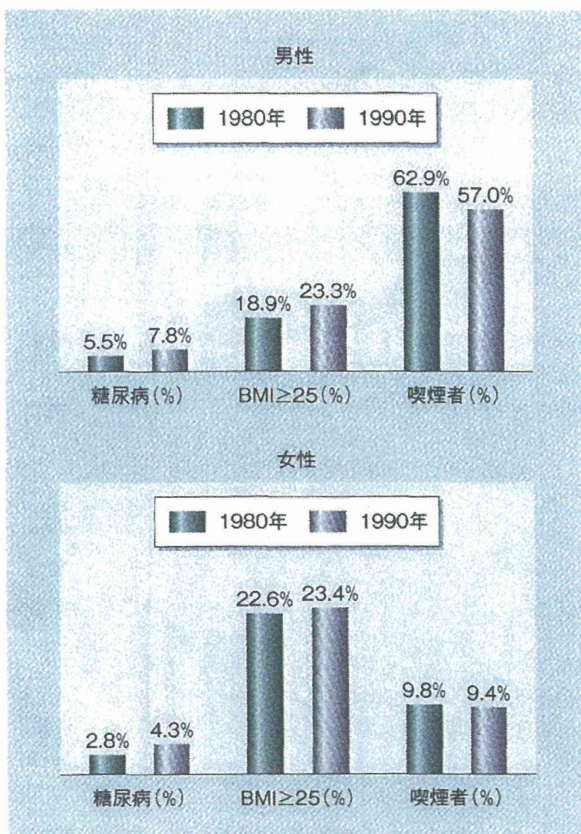


図② 降圧薬服用率、高血圧有病率の経年的変化：  
循環器疾患基礎調査結果 1980年と1990年の比較  
(文献1より引用)

と1990年の循環器疾患基礎調査の血糖値測定の方法が異なったため、1980年の測定値を1990年の測定値に換算して用いた。

BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>の肥満は男性では18.9%から23.3%と明らかに増加した。女性ではその増加はわずかである。喫煙率は男性で62.9%から57.0%へと明らかに低下したものの、1990年には男性の半数以上が喫煙していたことになり、わが国の喫煙率は非常に高かった。女性全体では喫煙率に大差なかったが、後で年齢群別に比較する必要がある。

図④に血清総コレステロール値の経年的変化を示す。



図③ 糖尿病有病率、肥満頻度、喫煙率の経年的変化：循環器疾患基礎調査結果1980年と1990年の比較

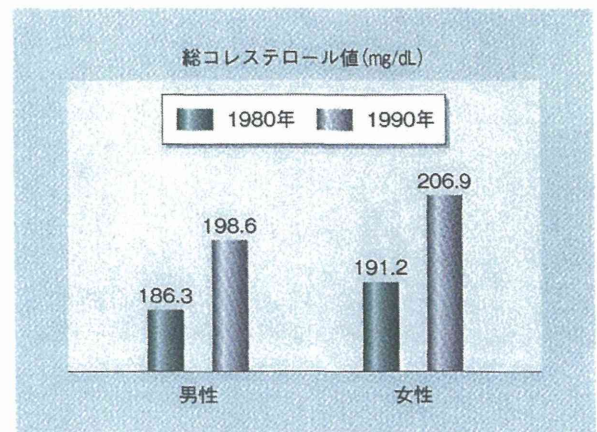
(文献1より引用)

男女とも血清総コレステロール値の平均値が明らかに上昇した。

### リスクファクターの年齢群別経年的変化

表①に男性のリスクファクターの年齢群別経年的変化を表す。高血圧有病率は各年齢群内ではわずかな低下をみたが、糖尿病有病率は各年齢群内で明らかに増加した。平均BMIはどの年齢群でもわずかに増加し、BMI25kg/m<sup>2</sup>以上の肥満者の割合もすべての年齢群で増加した。喫煙率はすべての年齢群で低下したが、70歳未満では半数以上が依然喫煙をしていた。平均血清総コレステロール値はすべての年齢群で増加した。

表②に女性のリスクファクターの年齢群別経年的変化を表す。高血圧有病率はすべての年齢群内ではわずかな低下をみたが、糖尿病有病率は各年齢群内で明らかに増加した。平均BMIは男性とは異なり、50歳未満の群ではBMIの平均値が減少した。一方50歳以上の群ではBMIの平均値が増加した。BMI25kg/m<sup>2</sup>以上の肥満者の割合は60歳未満



図④ 総コレステロール値の経年的変化：循環器疾患基礎調査結果1980年と1990年の比較

(文献1より引用)



表① リスクファクターの年齢群別経年的変化(男性):循環器疾患基礎調査結果1980年と1990年の比較

		30歳代		40歳代		50歳代		60歳代		70歳以上	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
人数(人)	1980年	1,220		1,196		1,019		679		471	
	1990年	661		839		798		714		492	
高血圧(%)	1980年	25.6%	—	46.1%	—	58.9%	—	71.0%	—	78.6%	—
	1990年	21.5%	—	38.4%	—	55.4%	—	65.1%	—	75.0%	—
糖尿病(%)	1980年	1.4%	—	3.6%	—	8.0%	—	9.6%	—	9.3%	—
	1990年	1.7%	—	4.9%	—	8.3%	—	11.8%	—	14.2%	—
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1980年	22.6	2.8	23.0	2.8	22.6	2.8	22.0	—	21.4	2.9
	1990年	22.9	3.1	23.5	2.9	23.3	2.8	22.6	—	22.0	3.1
BMI≥25 kg/m <sup>2</sup> (%)	1980年	19.4%	—	23.1%	—	20.0%	—	14.1%	—	11.5%	—
	1990年	23.3%	—	28.4%	—	26.1%	—	18.6%	—	17.3%	—
喫煙率(%)	1980年	68.4%	—	62.1%	—	67.1%	—	59.1%	—	48.2%	—
	1990年	64.9%	—	59.2%	—	51.5%	—	52.0%	—	39.8%	—
総コレステロール値 (mg/dL)	1980年	186.7	30.8	188.3	33.5	188.8	34.8	184.7	32.1	177.5	31.2
	1990年	196.4	35.2	204.5	36.6	200.2	36.6	197.1	37.7	191.4	36.7

(文献1より引用)

表② リスクファクターの年齢群別経年的変化(女性):循環器疾患基礎調査1980年と1990年の比較

		30歳代		40歳代		50歳代		60歳代		70歳以上	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
人数(人)	1980年	1,583		1,469		1,319		900		566	
	1990年	1,033		1,177		1,044		921		704	
高血圧(%)	1980年	10.9%	—	32.3%	—	52.8%	—	67.9%	—	77.9%	—
	1990年	9.5%	—	28.8%	—	49.7%	—	65.9%	—	77.3%	—
糖尿病(%)	1980年	0.6%	—	1.6%	—	2.9%	—	6.4%	—	6.0%	—
	1990年	0.9%	—	1.7%	—	5.0%	—	7.8%	—	8.1%	—
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1980年	22.1	3.1	23.2	3.4	23.3	3.3	23.0	3.5	22.5	3.5
	1990年	21.8	3.0	22.8	3.2	23.4	3.2	23.5	3.6	22.8	3.5
BMI≥25 kg/m <sup>2</sup> (%)	1980年	14.8%	—	24.3%	—	29.3%	—	24.2%	—	21.7%	—
	1990年	13.3%	—	20.7%	—	28.5%	—	30.8%	—	25.4%	—
喫煙率(%)	1980年	10.9%	—	8.2%	—	8.9%	—	12.1%	—	9.4%	—
	1990年	11.2%	—	11.3%	—	7.6%	—	8.5%	—	7.2%	—
総コレステロール値 (mg/dL)	1980年	176.9	29.9	185.8	30.8	202.6	33.0	203.0	35.4	199.8	34.7
	1990年	185.7	32.0	199.9	34.7	218.1	36.9	222.4	38.0	214.5	41.9

(文献1より引用)

の群では減少し、60歳以上の群では増加した。喫煙率は50歳未満の年齢群で増加した。すでに現在女性での肺癌死亡が増加したが、今後比較的若い女性層での禁煙対策を強

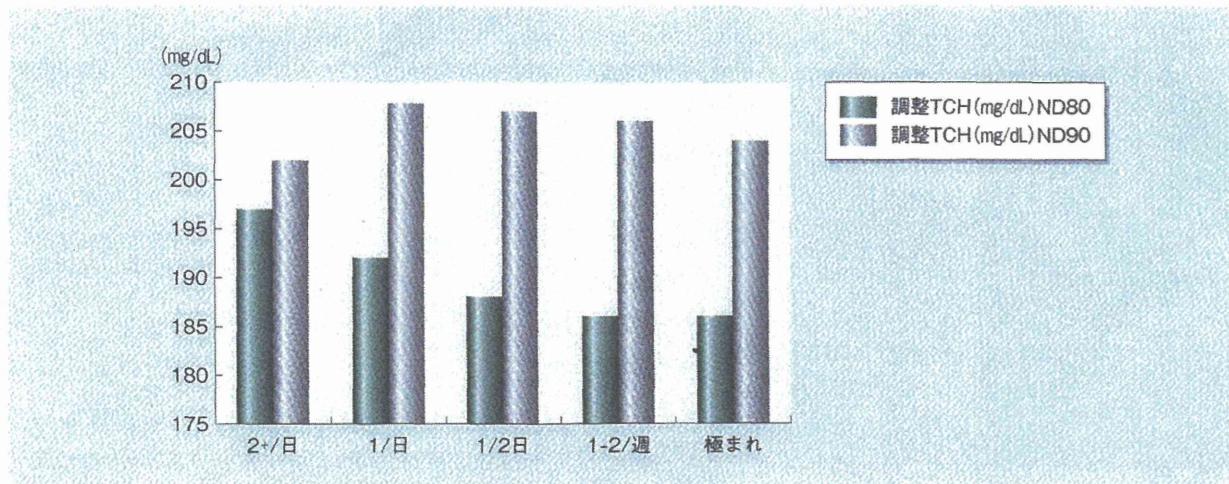
化させる必要がある。喫煙率は50歳以上の群では低下した。平均血清総コレステロール値はすべての年齢群で増加した。

## 血清総コレステロール値と鶏卵摂取について

卵黄は多量のコレステロールを含有するため先進工業国での栄養指導では鶏卵摂取は制限されている。事実米国のガイドライン(National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel; NCEP ATP)Ⅲでは鶏卵摂取を週に2個までに控えるように推奨している<sup>2)</sup>。NIPPON DATA80研究で鶏卵摂取量と血清総コレステロール値の関連をみたところ女性では有意な関連があり(図⑤)、鶏卵摂取量が少ないほど年齢、BMI、喫煙、飲酒で補正した調整血清総コレステロール値(調整TCH)が低かった(傾向 $p < 0.0001$ 、(傾向 $p$ は年齢、BMI、喫煙、飲酒で補正した分散分析による))。男性では鶏卵摂取量と調整TCHとの間に有意な関連を認めなかった。Cox多変量解析結果を用いて鶏卵摂取量と総死亡、疾患別死亡について検討した。鶏卵を1日1個摂取する群を基準(1とする)としたとき総

死亡率は1日1個未満摂取する三つの群で低く、特に週に1~2個摂取群では総死亡相対危険度が0.78(95%信頼区間: 0.63-0.96)と統計的に有意に低かった。また統計的に有意ではなかったが脳卒中、心筋梗塞、癌死亡率も週に1~2個摂取群で低い傾向にあった。一方男性においては鶏卵摂取と総死亡率、死因別死亡率にはなんら関連は認めなかった<sup>3)</sup>。

1980年循環器疾患基礎調査の10年後に実施された1990年循環器疾患基礎調査をもとにした研究NIPPON DATA90のデータベースを用いて同様の検討を行ったが、女性において鶏卵摂取頻度と血清総コレステロール値とは関連せず(図⑤)(傾向 $p=0.63$ )、総死亡率との関連もみられなかった。またNIPPON DATA80に比べてNIPPON DATA90ではどの鶏卵摂取群でも調整TCHが上昇していた。この原因として食生活の変化により鶏卵以外の食餌由来コレステロールの増加したこと、さらに健康指導・知識の普及によりコレステロール高値例が鶏卵摂取を避けるようになった



図⑤ 鶏卵摂取と調整血清総コレステロール値(調整TCH)の関係: NIPPON DATA90と80の女性での比較

1980年循環器疾患基礎調査とその10年後に実施された1990年循環器疾患基礎調査をもとにした研究NIPPON DATA90のデータベースを用いて鶏卵摂取頻度と年齢、BMI、喫煙、飲酒で補正した調整TCHの関連の検討を行った。1980年循環器疾患基礎調査の結果では鶏卵摂取量と調整TCHとに有意な関連があり(傾向 $p < 0.0001$ 、(傾向 $p$ は年齢、BMI、喫煙、飲酒で補正した分散分析による))、鶏卵摂取量が多いほど量依存的に調整TCHが高かった。しかし1990年循環器疾患基礎調査の結果では鶏卵摂取頻度と血清総コレステロール値とは関連せず(傾向 $p=0.63$ )、総死亡率との関連もみられなかった

(文献3より引用)

ことなどが想定される。1990年代前半に開始された別コホートの検討でも同様の現象が観察された<sup>4)</sup>。わが国における初めてのスタチン系薬物プラバスタチンの発売は1989年であり、このころから臨床現場での高コレステロール血症に対する食事指導や一般人に対する啓蒙活動が本格的となった。食事指導の際避けるべき食品として指摘されるのは鶏卵である。つまり1990年代のコホートで鶏卵摂取頻度と血清総コレステロール値が関連しなくなったのはむしろ健康教育が有効に行われた証ともいえよう。したがって鶏卵摂取をある程度制限することは健康上有用であることは現在も不変である。

■文 献

- 1) 上島弘嗣(編): NIPPON DATAからみた循環器疾患のエビデンス. 日本医事新報社, 東京, 2008
- 2) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment

- of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) .*JAMA* **285** (19): 2486-2497, 2001
- 3) Nakamura Y, Okamura T, Tamaki S et al: Egg consumption, serum cholesterol, and cause-specific and all-cause mortality: the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80) . *Am J Clin Nutr* **80** (1): 58-63, 2004
  - 4) Nakamura Y, Iso H, Kita Y et al: Egg consumption, serum total cholesterol concentrations and coronary heart disease incidence: Japan Public Health Center-based prospective study. *Br J Nutr* **96** (5): 921-928, 2006

日本臨牀 第68巻・第5号（平成22年5月号）別刷

特集：糖尿病大血管症

## NIPPON DATAにおける糖尿病と心血管病

門田 文 三浦克之 上島弘嗣

我が国における糖尿病大血管症発症・進展制御のエビデンス  
発症・進展予防に対する疫学調査からの知見

## NIPPON DATAにおける糖尿病と心血管病

門田 文<sup>1</sup> 三浦克之<sup>1</sup> 上島弘嗣<sup>2</sup>

### Diabetes and cardiovascular disease in NIPPON DATA

<sup>1</sup>Aya Kadota, <sup>1</sup>Katsuyuki Miura, <sup>2</sup>Hirotsugu Ueshima

<sup>1</sup>Department of Health Science, Shiga University of Medical Science

<sup>2</sup>Lifestyle-Related Disease Prevention Center, Shiga University of Medical Science

#### Abstract

We studied the influence of diabetes mellitus on cardiovascular disease (CVD) mortality among NIPPON DATA, which was a cohort study of representative general Japanese. The hazard ratios (HRs) of CVD mortality and coronary heart disease mortality were almost 2 folds. These tendencies of CVD risk increase were also found among participants below the thresholds of diabetes mellitus. Among diabetic participants, prevalence of other metabolic risk factors was much higher than the nondiabetic participants. The CVD mortality of metabolic syndrome with diabetes is higher than those of metabolic syndrome without diabetes (HR, 3.67 vs 1.61). These data indicated that diabetes mellitus plays an important role among metabolic syndrome. Thus, it is very important to stop the progression of diabetic status to prevent CVD.

**Key words:** diabetes mellitus, casual blood glucose, HbA1c, cardiovascular disease, metabolic syndrome, cohort study

#### はじめに

我が国では近年の高齢化と生活習慣の欧米型変化に伴い糖尿病患者数が増加しており、平成19年度の国民健康栄養調査によると糖尿病患者数は890万人、糖尿病が疑われるものを合わせると2,210万人に達している (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>)。糖尿病は網膜症、腎症、神経障害といった特有の小血管障害のほか、冠動脈疾患や脳卒中などの大血管症を合併する。したがって、健康寿命延伸のためにも高騰する医療費対策のためにも

糖尿病対策を講じる必要がある。

我が国は欧米諸国と比較すると、心筋梗塞が少なく、脳卒中が多い。また、日本人は肥満度の割に、糖尿病の有病率が高いという特徴をもつ。そのため、糖尿病が大血管症に与える影響を検討するには、単に海外における検討結果を外挿するのではなく、我が国独自のデータによりその影響を検討することが重要となる。

NIPPON DATA コホートは1980年および1990年にそれぞれ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 NIPPON DATA80 コホート 10,546

<sup>1</sup>滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門 <sup>2</sup>滋賀医科大学生活習慣病予防センター

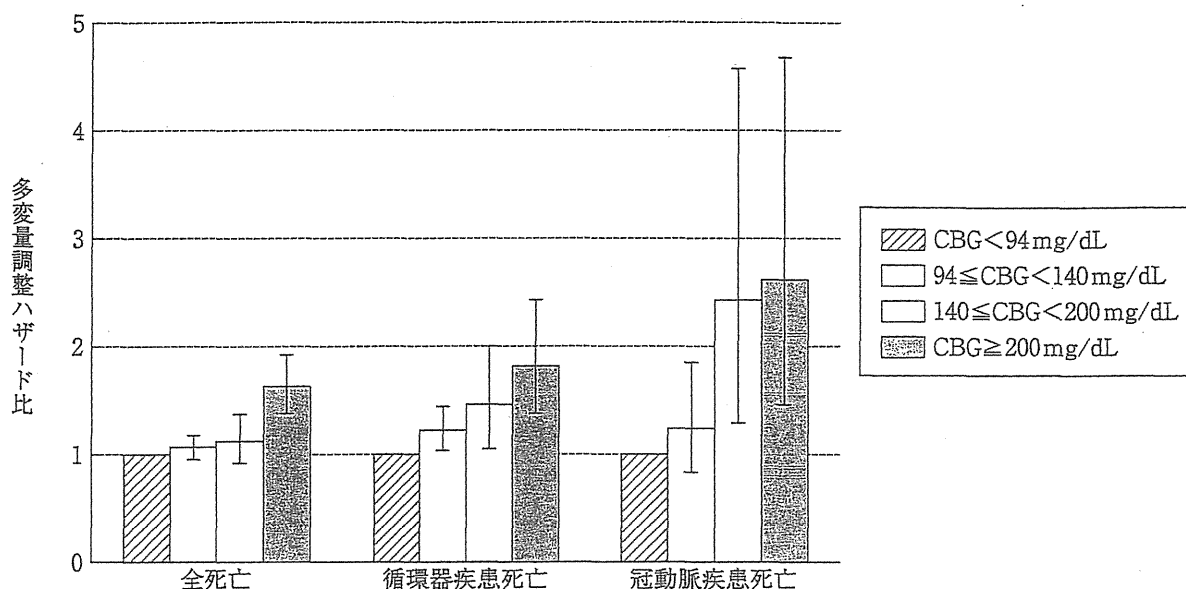


図1 随時血糖値と多変量調整循環器疾患死亡リスク (NIPPON DATA80 19年追跡)  
 多変量調整 HR は Cox 比例ハザードモデルにて算出。性別、年齢、総コレステロール、  
 BMI、高血圧(140/90mmHg 以上)、喫煙、飲酒、居住地を調整。  
 (文献<sup>4,5)</sup>より改変)

人と NIPPON DATA90 コホート 8,384 人からなり、我が国の代表性集団と考えられる<sup>1)</sup>。両コホートとも、5年ごとに、生死ならびに死亡原因の追跡調査と生存者の ADL および QOL 調査を実施している。

本稿では NIPPON DATA における糖尿病と大血管症に関する検討結果を概説する。

## 1. 随時血糖値と循環器疾患

### a. 随時血糖値と循環器疾患

医療機関では通常、空腹時採血を行うが、地域の健診現場では、やむを得ず随時採血となることが多い。近年、食後血糖の重要性が明らかにされているが<sup>2,3)</sup>、随時血糖は食事時間により左右されるため評価が困難ではあるものの、ある程度、食後血糖を反映した指標となる可能性がある。

NIPPON DATA80 では循環器疾患(冠動脈疾患および脳卒中)既往のない人を対象に、随時血糖値(CBG)を4群(CBG < 94 mg/dL, 94 mg/dL ≤ CBG < 140 mg/dL, 140 mg/dL ≤ CBG < 200 mg/dL, 200 mg/dL ≤ CBG または糖尿病既往あり)に分類し、19年追跡時の循環器疾患死亡

との関連を検討した<sup>4,5)</sup>(図1)。多変量調整 Cox 比例ハザードモデルにより算出した心血管死亡ハザード比(HR)は血糖値の増加とともに上昇し、随時血糖値 94 mg/dL 未満の群を対照とすると、94 mg/dL 以上の群では統計学的にも有意なリスク上昇を認めている。200 mg/dL 以上すなわち糖尿病群の心血管死亡リスクは1.8倍であった。

### b. 随時血糖値と冠動脈疾患

同様に、随時血糖値と冠動脈疾患死亡リスクとの関連を検討すると、冠動脈疾患死亡 HR も血糖値の増加とともに上昇している<sup>4,5)</sup>(図1)。随時血糖値 140 mg/dL 以上の冠動脈疾患死亡 HR は 2.42 であり、統計学的に有意なリスク上昇を認めた。この群には境界型に該当する者が多く含まれると考えられるが、この群の冠動脈疾患死亡のリスクが既に対照群の2倍以上であることは注目すべき結果である。むしろ、随時血糖値 200 mg/dL 以上群の冠動脈疾患死亡リスクは更に高値であった(HR=2.62)。同様に、海外の著名なコホート研究を用いたメタ解析でも、糖尿病と診断されるに至らない耐糖能障害であっても循環器疾患のリスクが上昇している

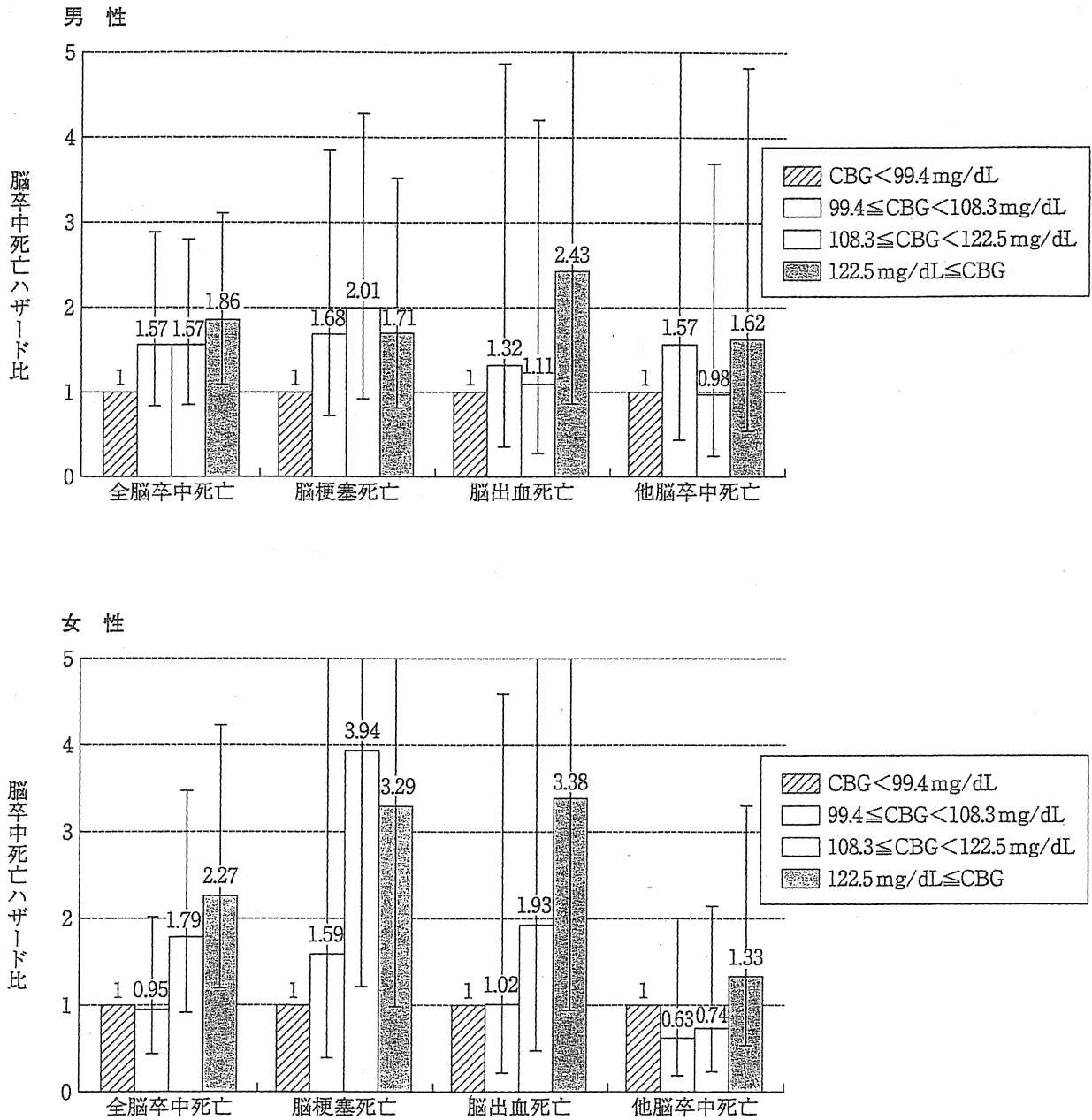


図2 随時血糖値と年齢調整脳卒中死亡リスク (NIPPON DATA80 19年追跡)  
調整 HR は Cox 比例ハザードモデルにて算出. 年齢のみ調整.  
(文献<sup>7)</sup>より改変)

ことが確認されている<sup>6)</sup>.

c. 随時血糖値と脳卒中

NIPPON DATA80 では脳卒中既往のない人を対象に、随時血糖値により等分した4群 (CBG <99.4 mg/dL, 99.4 mg/dL ≤ CBG <108.3 mg/dL, 108.3 mg/dL ≤ CBG <122.5 mg/dL, 122.5 mg/dL ≤ CBG または糖尿病既往あり) に分類し、19年追跡時の脳卒中死亡との関連を検討した<sup>7)</sup> (図2). Cox 比例ハザードモデルにより算出し

た全脳卒中死亡の年齢調整 HR は男女とも血糖値の増加とともに上昇している. 随時血糖値 99.4 mg/dL 未満の群を対照とすると、122.5 mg/dL 以上群の年齢調整 HR は男性 1.86、女性 2.27 であった. 病型別に検討すると脳梗塞死亡および脳出血死亡とも血糖値の増加とともにリスクが増加する傾向を認めた. しかし、統計学的に有意な上昇を認めたのは女性における脳出血死亡のみである. この点については、更に長期の

追跡結果を用いて詳細に検討する必要がある。

## 2. HbA1c と循環器疾患

HbA1c は最近 1-2 カ月の平均血糖値を反映し、食事の影響を受けないため、疫学調査や健診ではより有用な糖尿病の指標であると考えられる<sup>8,9)</sup>。近年、我が国では糖尿病学会や関連する諸機関により HPLC による測定法の標準化や IFCC による国際標準化が推進されているが、これまでの過渡期は測定方法による誤差が問題となっていた。

NIPPON DATA90 ではベースライン時に単独施設にて HbA1c を標準化測定している。HbA1c を 4.9% から 0.5% ごとに 5 群 (4.9% 以下, 5.0-5.4%, 5.5-5.9%, 6.0-6.4%, 6.5% 以上) に分類し、10 年追跡時の循環器疾患 (脳卒中および冠動脈疾患) 死亡との関連を検討した<sup>10)</sup>。各群の循環器疾患死亡 HR はそれぞれ 1 (比較レベル), 1.32, 2.07, 1.41, 1.97 であり、既に HbA1c 5.0-5.4% の水準から HbA1c の増加とともに循環器疾患死亡リスクが上昇することを確認した。この結果は HbA1c が循環器疾患のハイリスク者を検出するのに有用であることを示している。また、日本糖尿病学会が HbA1c 6.5% 以上を糖尿病と定義していることを勧告すると、先述の随時血糖値の結果と同様、糖尿病と診断とされる以前の段階から耐糖能障害が循環器疾患リスクを上昇させることを示している。

## 3. 糖尿病とメタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは危険因子集積の概念であり、インスリン抵抗性や内臓脂肪蓄積を核とした危険因子が複数存在する状態である<sup>11)</sup>。この状態において耐糖能が重要な役割を担うことに異論はない。

NIPPON DATA90 コホートにおいて危険因子集積と耐糖能障害の関連を検討した<sup>12)</sup> (図 3)。危険因子それぞれの保有割合をみると血圧高値が 63% と最も多く、肥満は 24%、血糖高値は 8% であったが、耐糖能障害の有無別に検討すると、血糖高値群は他の代謝性危険因子を複数合併する割合が高い。

耐糖能障害の有無別に危険因子集積と循環器疾患死亡の関連を検討すると、同じ危険因子集積状態にあっても血糖高値群は非高血糖群に比べ有意に循環器疾患死亡 HR が上昇していた。非高血糖群では他の危険因子数 3 以上群の HR は 1.61 であるのに対して、高血糖群では高血糖を含む危険因子数が合計 3 以上群の HR は 3.67 に達する。これらの結果は代謝性危険因子の集積状態において耐糖能障害が重要な役割を担うことを示唆している。Ford によるメタ解析においても、耐糖能障害を必須項目とする WHO 診断基準によるメタボリックシンドロームの循環器疾患発症および死亡ハザードが高いと報告されており、著者らの知見と合致している<sup>13)</sup>。

## おわりに

我が国の代表性集団においても、糖尿病は耐糖能障害の段階から脳卒中や心筋梗塞など心血管病の危険因子であること、また、他の代謝性危険因子の合併率も高く、メタボリックシンドロームにおいて重要な役割を担うことを確認した。

国民に対する糖尿病の啓発活動を含め、より早期から糖尿病の進展予防・管理に取り組むことが、加速する高齢化社会における国民の幸福、健康寿命の延伸、高騰する医療費対策のいずれにもつながるよう期待している。

## ■ 文 献

- 1) NIPPON DATA80 Research Group: Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 70: 1249-1255, 2006.
- 2) Tominaga M, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not



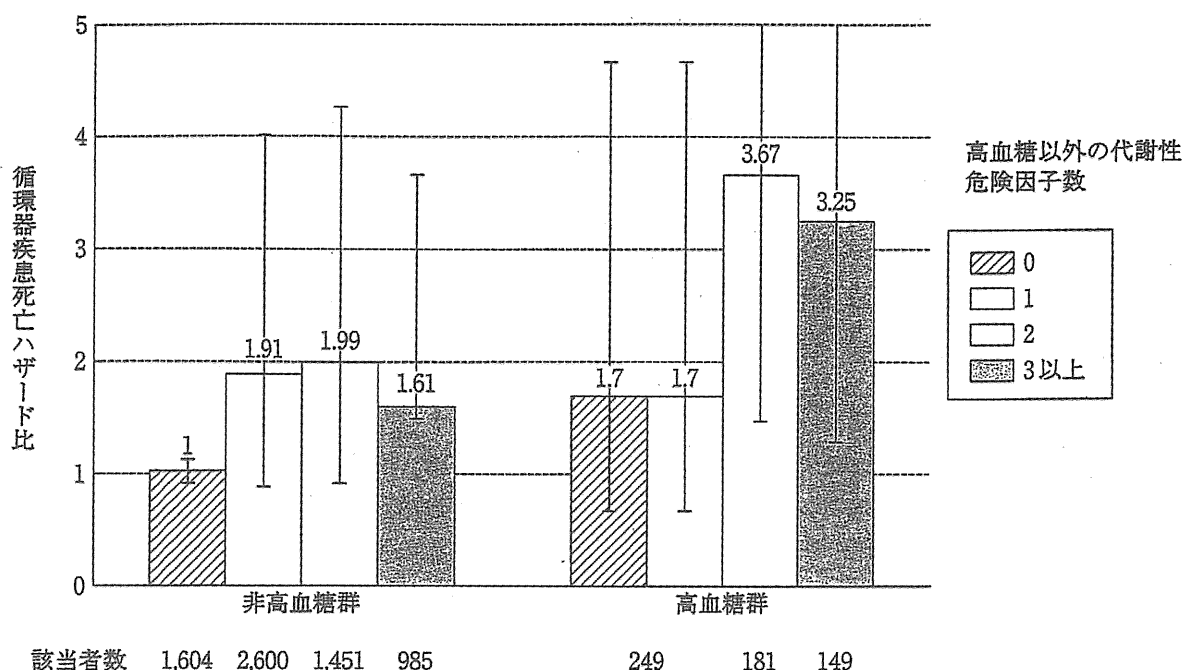


図3 代謝性危険因子数と多変量調整循環器疾患死亡リスク—耐糖能障害の有無による層別化検討 (NIPPON DATA90 15年追跡)

高血糖の定義：随時血糖 $\geq 140$ mg/dLかつ/または内服治療中。

他の代謝性危険因子の定義：肥満(BMI $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup>，血圧高値(SBP $\geq 130$ mmHgかつ/またはDBP $\geq 85$ mmHgかつ/または内服治療)，トリグリセリド高値(トリグリセリド $\geq 200$ mg/dLかつ/または内服治療)，HDL-コレステロール低値(HDL-コレステロール $\leq 40$ mg/dL(男性)， $\leq 50$ mg/dL(女性))。

調整HRはCox比例ハザードモデルにて算出。高血糖群は他の危険因子数0群と1群を合算。

年齢，性別，総コレステロール，喫煙，飲酒，運動習慣を調整。

(文献<sup>12)</sup>より改変)

impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 22: 920-924, 1999.

- 3) Meigs JB, et al: Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk. The Framingham Offspring Study. Diabetes Care 25: 1845-1850, 2002.
- 4) 斉藤重幸：糖尿病と冠動脈疾患 NIPPON DATA80の解析から。NIPPON DATAからみた循環器疾患のエビデンス(上島弘嗣編)，p117-122，日本医事新報社，2008。
- 5) Kadowaki S, et al: Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80. Diabetologia 51: 575-582, 2008.
- 6) Levitan EB, et al: Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? Arch Intern Med 164: 2147-2155, 2004.
- 7) 小野田敏行ほか：耐糖能異常が病型別脳卒中死亡に及ぼす影響—日本人の代表的集団 NIPPON DATA80の19年間追跡結果より。厚生の指標 51: 10-16, 2004。
- 8) Nathan DM, et al: International Expert Committee report on the role of the A1c in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 32: 1327-1334, 2009.
- 9) Khaw KT, Wareham N: Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. Curr Opin Lipidol 17: 637-643, 2006.
- 10) 斉藤重幸：HbA1cと循環器疾患 NIPPON DATA90から。NIPPON DATAからみた循環器疾患のエビデンス(上島弘嗣編)，p123-127，日本医事新報社，2008。
- 11) Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37: 1595-1607, 1988.
- 12) Kadota A, et al: for the NIPPON DATA Research Group: Relationship between metabolic risk factor

- clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000. *Diabetes Care* 30: 1533-1538, 2007.
- 13) Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence. *Diabetes Care* 28: 1769-1778, 2005.

# 食生活・栄養素摂取状況が高齢者の健康寿命に与える影響に関する研究： NIPPON DATA80・90の追跡調査



門田 文  
(かどた あや)

滋賀医科大学社会医学講座  
公衆衛生学部門特任講師

●略歴：2009年：滋賀医科大学医学部博士課程修了、94年：滋賀医科大学内分泌代謝内科研修医、96年：星ヶ丘厚生年金病院内科医員、2010年より現職。2010年（平成22年）度若手研究者表彰事業長寿科学振興財団奨励賞受賞

●専門分野：内科学・糖尿病・循環器疫学。医学博士

### 研究にあたってのエピソード

日常診療で感じる疑問点を、上島弘嗣先生にご指導いただき、研究班の方々とも熱く賑やかに議論しています。疫学調査に賛同いただいた多くの参加者に感謝するとともに、今後も疫学研究を通じて「健康長寿の秘訣」を伝えたいと思います。

### 研究の目的

世界で有数の長寿国家となった今日、われわれの課題は単なる延命ではなく、日常生活能力（ADL）や生活の質（QOL）の保たれた健康寿命を延伸することである。これは個人だけの問題ではなく、高騰する医療費問題等も考えると国家にとっても非常に重要な課題である。

心筋梗塞や脳卒中等の循環器疾患はADLやQOL低下の主な原疾患であり、これらの疾患をいかに予防するかが健康寿命延伸の鍵となる。われわれNIPPON DATA研究グループは、循環器疾患等の要因を解明することで健康寿命延伸のための予防策を探求することを目的としている。その中で、筆者らは日本人の代表性集団であるNIPPON DATAコホートにおいて「高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常症」といった代謝性の危険因子が集積した場合、その組み合わせにより循環器疾患死亡にどのような影響をもたらすか」という疑問を解明した。またNIPPON DATAコホートとハワイに在住する高

齢日系人とを比較することにより、ADLの低下状況およびADLの低下要因を探った。本稿では筆者らが中心に行ったこれらの研究成果を紹介する。

### コホート研究 NIPPON DATA80/90とは

疫学研究では、危険因子を明らかにする方法として、コホート研究という手法を用いる。「コホート」とは一定の期間、追跡される集団という意味で、古代ローマの大隊「コホルス」を語源とする説がある。コホート研究では、調査開始時点に、予測される危険因子の有無を確認し、追跡調査を開始する。そして、その後の疾患の罹患率や死亡率が調査開始時点の危険因子の有無でどの程度異なるかを比較することにより、危険因子を明らかにするのである。

NIPPON DATAコホートは、1980年及び1990年にそれぞれ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NIPPON DATA80コホート10,546人とNIPPON DATA90コホート8,384人からなり、わが国の代表性集団と考

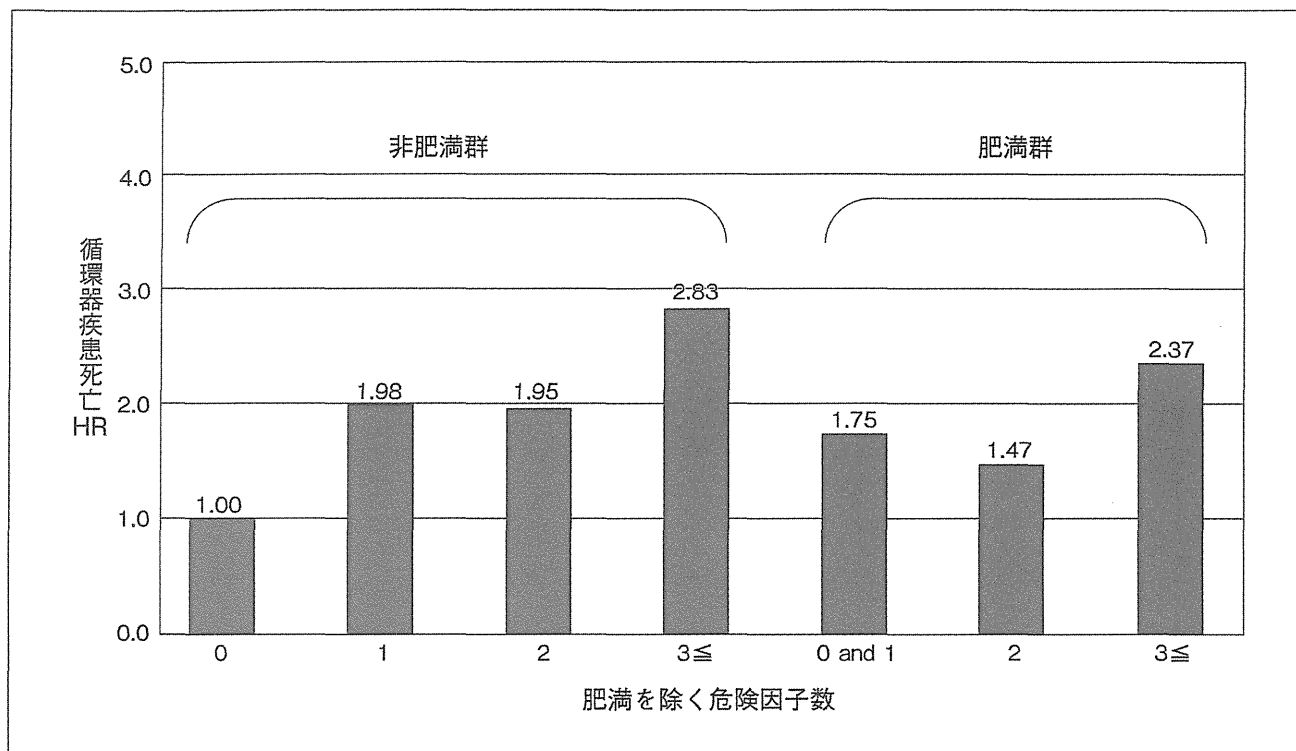
えられる。両コホートとも、生死や死亡原因の追跡調査と生存者のADL及びQOL調査を5年ごとに実施している。また、昨年より平成22年国民健康・栄養調査受検者を対象とした追跡調査、NIPPON DATA2010コホートを新たに開始している。

### 代謝性危険因子の集積と循環器疾患リスク

近年、生活習慣の欧米化や高齢化に伴い「肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症」といった循環器疾患の危険因子の有病者は増加している。個々の危険因子が明らかになるにつれて、これら危険因子の重複、すなわち、危険因子の集積は循環器疾患の危険性が高いと容易に推測される。近年、提唱されたメタボリックシンドロームは危険因子集積の概念であり、インスリン抵抗性や内臓脂肪蓄積を中心として危険因子が複数存在する状態である。

筆者らはNIPPON DATA90コホートを対象として危険因子の保有割合と危険因子の集積状況を検討した。危険因子それぞれの割合をみると血圧高値

図1 危険因子の集積数と循環器疾患死亡リスク  
肥満の有無による層別化解析  
NIPPON DATA90 10年追跡より  
(Kadota A et al. Diabetes Care 2007 より改変引用)



調整ハザード比 (HR) はコックス比例ハザードモデルにて算出。年齢、性別、総コレステロール、喫煙、飲酒、運動習慣にて調整。

危険因子の定義:

肥満 (BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$ )

血糖高値 (随時血糖  $\geq 140\text{mg/dl}$  かつ / 又は内服治療),

血圧高値 (SBP  $\geq 130\text{mmHg}$  かつ / 又は DBP  $\geq 85\text{mmHg}$  かつ / 又は内服治療)

中性脂肪高値 (中性脂肪  $\geq 200\text{mg/dl}$  かつ / 又は内服治療)

HDL-コレステロール低値 (HDL-コレステロール  $\leq 40\text{mg/dl}$  (男性),  $\leq 50\text{mg/dl}$  (女性))

が63%と最も多く、続いてHDLコレステロール低値31%、肥満24%、中性脂肪高値17%、血糖高値8%であった。危険因子集積の割合をみると、危険因子を1つ持つものが最も多く37%、2つ持つものは23%、3つ以上持つものは18%であった。一方、肥満を必須とした本邦のメタボリックシンドローム診断基準に準じると、1990年当時のメタボリックシンドロームの有病率は12%であった。すなわち、本邦では肥満の基準には該当しないが他の代謝性危険因子が集積している人が大勢いるのである。

われわれは、さらに、代謝性危険因子の集積数が循環器疾患死亡に及ぼす影響を検討した。その影響は危険因子数が多いほど高くなる傾向を示し、危険因子を3つ以上持つ者のリスクは危険因子をまったく持たない者の2倍以上であった。さらに同様の検討を肥満の有無に分けて検討しても同様の結果であり、肥満の有無で危険因子の集積による影響の強さに違いを認めないことが明らかとなった(図1)。すなわち、循環器病死亡を防ぐためには肥満の有無にかかわらず危険因子を予防、管理することが重要なのである。

メタボリックシンドロームについては概念として肥満が病態の上流にあるのかそれともインスリン抵抗性すなわち耐糖能障害にあるのかという議論がある。そこでわれわれは、耐糖能障害すなわち高血糖の有無に分けて、危険因子の集積数が循環器疾患死亡に及ぼす影響を検討した。結果、耐糖能障害がある場合、他の危険因子が集積する割合も高く、危険因子の集積数が耐糖能障害と合わせて合計3つ以上あると、循環器疾患死亡の危険性は3.6倍に及ぶことが明らかとなった(図2)。これは、循環器疾患死亡を予防するた