

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
「健康診査・保健指導の有効性評価に関する研究」
分担研究報告書

糖尿病発症および75歳未満の循環器疾患死亡の予測要因の検討：
NIPPON DATA80 および YKK スタディ

研究分担者 三浦 克之 滋賀医科大学社会医学講座
研究協力者 櫻井 勝 金沢医科大学衛生学講座
研究協力者 高嶋 直敬 滋賀医科大学社会医学講座
研究協力者 佐藤 敦 滋賀医科大学社会医学講座

研究要旨

健康診査における糖尿病予防及び循環器疾患早世の予測における項目の有用性を明らかにするため、二つのコホート研究(NIPPON DATA80 および YKK スタディ)を用いて健診項目との関連をCox 比例ハザードモデルで確認し、予測能の改善をC-indexを用いて検討を行った。YKK スタディにおける男女別の糖尿病予測能の検討では年齢、空腹時血糖値およびHbA1cとは独立して特に男性で肝機能検査値が糖尿病発症と有意に関連した。しかし糖尿病発症予測の観点からは追加項目に加えることの有用性は確認できなかった。一方、NIPPON DATA80において、75歳未満の循環器疾患早世は性・年齢とは独立して高血圧、糖尿病、喫煙が有意に関連した。またこれらの項目を加えることで予後予測能が改善した。循環器疾患早世予防の目的では現在の健診項目の有用性が再確認できた。しかし75歳以上の高齢者においては年齢が最も強い予後予測因子であり、そのほかの要因を考慮しても予測能は改善しなかった。

A. 研究目的

健康診査の糖尿病発症予測と循環器疾患死亡予測における各要因の有用性を明らかにするために以下の二つについて検討した。①特定健診で使用されている一般的な健診項目や、特に近年、糖尿病や脳心血管疾患発症との関連が多数報告されている肝機能検査値について将来の糖尿病発症との関連を検討し、健診項目の組み合わせにより糖尿病発症予測能がどのように改善するかを検討した。②特定健診で使用されている一般的な健診項目を用いて、健診項目の組み合わせにより循環器疾患による早世(75歳未満の死亡)予測能をどのように改善するかについて検討した。

B. 研究方法

① 将来の糖尿病発症との関連を検討し、健診項目の組み合わせにより糖尿病発症予測能がどのように改善するかについては、YKK スタディにおける北陸の金属製品製造業事業所に勤務する35-55歳の非糖尿病の従業員3,538名(男2,061名、女1,477名)を対象として検討を行った。2003年の健診をベースラインとし、毎年行われる定期健診の結果から、空腹時血糖値(FPG)126 mg/dL以上、HbA1c(NGSP)6.5%以上、または問診における糖尿病の薬物治療開始を糖尿病発症と定義し、10年間の糖尿病発症を観察し

た。Cox 比例ハザードモデルを用いて健康診断項目と糖尿病発症リスクの関連を検討した。また、糖尿病発症スクリーニングに用いる項目 (FPG, HbA1c) に各健診項目を加えたモデルでの予後予測能を concordance index (C-index) を用いて比較した。

② 健診項目の組み合わせにより循環器疾患死亡予測能をどのように改善するかについての検討は 1980 年の循環器疾患基礎調査対象者(30 歳以上男女)をその後、2009 年までの 29 年間にわたって追跡を行った NIPPON DATA80 を用いて検討を行った。検討に必要なデータに欠損がなく、追跡が行われた 8,994 名(男性 3,998 名、女性 4,996 名)を対象に検討を行った(ベースライン時 75 歳未満は 8,612 名[男性 3,835 名、女性 4,786 名])。循環器疾患(CVD)死亡は ICD9:393-459 または、ICD10:I00-I99 で定義した。うち冠動脈疾患は ICD9:51-52、ICD10:I20-25、脳卒中は ICD9:58-60、ICD10:I60-69 で定義し 29 年間の循環器疾患死亡を観察した。Cox 比例ハザードモデルを用いて 75 歳未満での死亡(早世)について健康診断項目と循環器疾患死亡リスクとの関係について検討を行った。性、年齢に加えて生活歴、健診項目の異常値の有無を加えたときのモデルの予後予測の C-index を用いて比較した。高血圧は血圧が 140/90mmHg 以上または降圧剤服用、高コレステロール血症は総コレステロール 240 mg/dL 以上、糖尿病は随時血糖 200 mg/dL 以上と定義した。またベースライン時で 65 歳未満の集団についても同様の検討を行った(7,618 名[男性 3,380 名、女性 4,238 名])。さらに 75 歳以上の集団においてその後の死亡との関連について検討した(373 名、男性 163 名、女性 210)。

C. 研究結果

① 10 年間で 311 名 (男 241 名、女 70 名) の新規糖尿病発症を確認した。糖尿病発症率(対 1,000 人年)は男性 15.1、女性 5.9 であった。

FPG および HbA1c は独立して糖尿病発症と関連していた。年齢、FPG、および HbA1c で調整したモデルでは、男性では body mass index

(BMI)、収縮期血圧 (SBP)、中性脂肪 (TG)、HDL コレステロール (HDLc)、AST、ALT、 γ GTP、糖尿病家族歴、喫煙、運動習慣が糖尿病発症と有意に関連し、女性では BMI、SBP、 γ GTP が糖尿病発症と有意な関連を認めた(表 1)。

年齢、FPG、および HbA1c (ベースモデル)に、糖尿病発症と関連する健診項目を加えたときに糖尿病発症予測能がどのように改善するかを検討した(表 2)。男性ではベースモデルの C-index (95%信頼区間)は 0.842 (0.805-0.879)で、各項目を加えたときの C-index は 0.843~0.857 と有意な改善は認めなかった。女性ではベースモデルの C-index は 0.902 (0.833-0.971)であり、他の関連する項目を加えても C-index の有意な改善は認めなかった。

次に、男性において現在の特定保健指導の階層化に用いられている項目 (FPG、HbA1c、SBP、TG、HDLc、喫煙)に、ALT を加えたときの糖尿病発症予測能を比較した。階層化に用いる項目で求めた C-index は 0.859 (0.822-0.896)、ここに ALT を加えた場合の C-index は 0.867 (0.830-0.904)であり、ALT を加えても糖尿病発症予測能は改善しなかった。

② 29 年間の追跡で 75 歳未満の CVD 死亡は 278 例(男性 165 例、女性 113 例)、冠動脈疾患死亡は 63 例(男性 41 例、女性 22 例)、脳卒中死亡は 122 例(男性 74 例、女性 48 例)であった(対象者を 65 歳未満にした場合は CVD 死亡が 252 例、冠動脈疾患死亡が 57 例、脳卒中死亡が 112 例)。75 歳以上では CVD 死亡が 171 例、脳卒中死亡が 78 例、冠動脈死亡が 25 例であった。

現在喫煙、肥満(BMI ≥ 25.0 kg/m²)、高血圧、糖尿病は性・年齢と独立して循環器疾患早世と関連していた(表 3)。肥満は血圧カテゴリ、糖尿病、高コレステロール血症を調整したモデルでは有意な関連は消失した(表 3)。この関連はベースライン時に 65 歳未満の集団での解析でも同様の結果を認めた(表 4)。

性年齢調整のベースモデルの C-index (95%信頼区間)は 0.77 (0.75, 0.80)で、喫煙・飲酒

歴、肥満を加えたモデルでは C-index は 0.78、このモデルに高血圧、高コレステロール血症、糖尿病を加えたモデルでは 0.81、高血圧に変えて血圧カテゴリを加えたモデルでは 0.82 でいずれもベースのモデルと比較して有意な改善が認められた(表 3)。またベースライン時を 65 歳未満に限定しても結果はほぼ同様であった(表 4)。

75 歳以上では性年齢調整のベースモデルの C-index (95%信頼区間) は 0.63 (0.58, 0.68)であった。すべての要因を調整したモデル 4 ではわずかに改善を認めた(C-index、0.67 [0.62, 0.72])。

D. 考察

① 健康診断で測定される項目のうち、男性では BMI、SBP、HDLc、AST、ALT、GGT、糖尿病家族歴、喫煙状況、運動習慣が、女性では BMI、収縮期血圧、GGT が空腹時血糖値および HbA1c と独立して 10 年間の糖尿病発症リスクと関連していた。これまでの報告と同様に、本研究対象者でも、特に男性で肝機能検査値が糖尿病発症と有意な関連を認めた。中高年男性の肝機能障害の原因としては、飲酒や肥満に伴う脂肪肝の影響が考えられ、これらが糖尿病発症リスクを高めている可能性がある。

女性では、男性と比較して糖尿病発症と関連する項目が少なく、肝機能検査値と糖尿病発症との関連が弱かった。また年齢、FPG、HbA1c を用いたモデルの C-index は 0.902 と高い糖尿病発症予測能を示した。女性では喫煙者や肥満者、多量飲酒者が少ないなど、男性ほど生活習慣の個人差は少ないため、FPG や HbA1c などの現在の血糖状態がより強く将来の糖尿病発症と関連している可能性が考えられた。

糖尿病の診断に用いる FPG や HbA1c に、糖尿病発症と関連する健診項目を加えることで糖尿病発症予測能がどのように改善するかを検討したところ、男性では肝機能検査値を加えた場合に C-index は最も大きくなったが、FPG と HbA1c のみのモデルと比べて有意な C-index の改善を認めなかった。同様に、現在特定保健指導の階層化において一般的に用いられている項目を用いたモ

デルに肝機能検査値を加えても C-index の有意な改善はなかった。肝機能検査値は、糖尿病発症との関連を認めるものの糖尿病発症予測を有意に改善させることはなく、また女性では糖尿病との関連が弱いことを考えると、糖尿病発症予防のための健診項目を考える上で受診者全員を対象に測定を必須とするにはエビデンスが弱く、性差やコストも踏まえて慎重に考える必要がある。

本研究の限界としては、職域を対象とした研究であり、一般人口集団と比較して健康な可能性がある。また、今回は糖尿病発症をエンドポイントとした解析を行ったが、肝機能検査値は脳心血管疾患との関連も報告されており、循環器疾患予防全体における肝機能検査値の有用性については更なる検討が必要である。

② 循環器疾患早世に関する分析では性・年齢に加えて高血圧、糖尿病、喫煙などの循環器疾患危険因子を考慮することで有意に予測能が改善した。一方で、高齢者では循環器疾患死亡に対しては年齢が最も強力な予測因子であり、そのほかの要因を考慮してもほとんど予測能は改善しなかった。また循環器疾患死亡ではなく、冠動脈疾患及び脳卒中死亡のみに限定してもほぼ同様の結果を認めた。循環器疾患による早世の予測については、肥満の有無の予測能は、高血圧、糖尿病をモデルに入れることによって消失しており、肥満単独での意義は少ない。また、脳卒中を含む循環器疾患全体の予測能においては高コレステロール血症の予測能は弱かった。わが国では高血圧、喫煙、糖尿病が循環器疾患による早世予防には特に重要であると考えられた。

E. 結論

肝機能検査値は、将来の糖尿病発症と有意な関連を認めるものの、糖尿病発症予測の観点からは現在の特定保健指導の項目に加えることの有用性は確認できなかった。糖尿病発症予防の観点から健診項目を考える上では、肝機能検査を受診者全員を対象に必須項目とするにはエビデンスが弱く、性差やコストも踏まえて考える必要がある。

高血圧、糖尿病などの検査について循環器疾患
早世(75歳未満の死亡)の予測能が改善することか
ら、健診項目としての有用性が改めて確認できた。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

表 1. 糖尿病発症の予測要因に関する分析（多変量調整ハザード比）（YKK スタディ、10 年追跡）

	Men			Women		
	HR	95%CI		HR	95%CI	
Body mass index (1SD)	1.32	1.16	- 1.49	1.38	1.14	- 1.66
SBP (1SD)	1.31	1.16	- 1.49	1.53	1.26	- 1.85
log TG (1SD)	1.23	1.09	- 1.39	1.23	0.99	- 1.53
HDLc (1SD)	0.74	0.64	- 0.85	0.79	0.62	- 1.02
log AST (1SD)	1.19	1.09	- 1.31	0.90	0.70	- 1.17
log ALT (1SD)	1.38	1.23	- 1.54	1.23	0.98	- 1.54
log GGT (1SD)	1.24	1.11	- 1.39	1.22	1.01	- 1.48
Family history (+)	1.50	1.08	- 2.09	1.37	0.75	- 2.49
Smoking ex-smoker	0.61	0.39	- 0.94	1.69	0.22	- 12.8
current smoker	1.15	0.86	- 1.54	0.52	0.07	- 3.78
Alcohol by chance	1.09	0.39	- 3.00	1.56	0.38	- 6.43
drinking <20 g/day	0.78	0.55	- 1.11	0.79	0.43	- 1.44
drinking ≥20 g/day	0.78	0.56	- 1.09	0.55	0.07	- 3.99
Habitual exercise yes	0.74	0.57	- 0.96	1.02	0.63	- 1.65

Cox 比例ハザードモデル. 年齢、空腹時血糖値、HbA1c で調整。

連続変数は 1 標準偏差上昇あたりのハザード比、カテゴリ変数は各々の項目の「なし」を基準とした時のハザード比を示す。

表 2. 年齢、空腹時血糖値、HbA1c に各項目を加えたときの C-index の変化の比較（YKK スタディ）

	Men			Women		
	C-index	95%CI		C-index	95%CI	
Age, FPG, HbA1c	0.842	0.805	- 0.879	0.902	0.833	- 0.971
+ Body mass index	0.847	0.810	- 0.884	0.914	0.845	- 0.983
+ SBP	0.850	0.813	- 0.887	0.914	0.845	- 0.983
+ log TG	0.851	0.814	- 0.888	-		
+ HDLc	0.844	0.807	- 0.881	-		
+ log AST	0.853	0.816	- 0.890	-		
+ log ALT	0.857	0.820	- 0.894	-		
+ log GGT	0.855	0.818	- 0.892	0.902	0.833	- 0.971
+ Family history	0.843	0.806	- 0.880	-		
+ Smoking	0.848	0.811	- 0.885	-		
+ Habitual exercise	0.844	0.807	- 0.881	-		

Cox 比例ハザードモデル.

表3 75歳未満の循環器疾患早世(75歳未満死亡)と各リスク因子との関連 (NIPPON DATA80、男女 8612名、29年追跡)

	Model 1 HR (95%CI)	Model 2 HR (95%CI)	Model 3 HR (95%CI)	Model 4 HR (95%CI)
男性 (vs. 女性)	1.95 (1.54, 2.48)	1.54 (1.07, 2.23)	1.44 (0.99, 2.09)	1.40 (0.96, 2.04)
年齢 (10歳上昇毎)	3.25 (2.75, 3.84)	3.24 (2.74, 3.84)	2.73 (2.29, 3.25)	2.53 (2.12, 3.03)
現在喫煙 (vs. 喫煙未経験)		1.58 (1.12, 2.24)	1.58 (1.11, 2.24)	1.60 (1.12, 2.29)
過去喫煙 (vs. 喫煙未経験)		0.91 (0.55, 1.51)	0.93 (0.56, 1.53)	0.93 (0.56, 1.54)
現在飲酒 (vs. 飲酒未経験)		0.97 (0.71, 1.31)	0.94 (0.69, 1.29)	0.91 (0.66, 1.25)
過去飲酒 (vs. 飲酒未経験)		2.31 (1.39, 3.85)	2.30 (1.38, 3.85)	2.19 (1.31, 3.66)
肥満 (vs. 標準体重)		1.59 (1.22, 2.07)	1.32 (1.01, 1.73)	1.18 (0.90, 1.55)
やせ (vs. 標準体重)		1.26 (0.78, 2.02)	1.44 (0.89, 2.32)	1.54 (0.95, 2.48)
高血圧(vs.なし)			2.55 (1.93, 3.36)	
血圧(120/80mmHg 未満を基準)				
120/80-130/85 mmHg				2.20 (1.14, 4.25)
130/85-140/90 mmHg				2.66 (1.39, 5.10)
140/90-160/100 mmHg				3.70 (2.00, 6.85)
160/100~180/110 mmHg				5.42 (2.84, 10.37)
180/110 mmHg 以上				8.79 (4.47, 17.29)
降圧剤服用 (vs.非服用)				1.64 (1.19, 2.27)
高コレステロール血症			1.06 (0.71, 1.60)	1.04 (0.69, 1.56)
糖尿病			2.95 (2.00, 4.34)	3.01 (2.04, 4.43)
Harrell's c (95%CI)	0.77 (0.75, 0.80)	0.78 (0.76, 0.81)	0.81 (0.78, 0.84)	0.82 (0.80, 0.85)
P value (vs. Model 1)		0.017	<0.001	<0.001

※高血圧、血圧 140/90mmHg 以上または降圧剤服用、高コレステロール血症、総コレステロール 240 mg/dL 以上、糖尿病 血糖 200 mg/dL 以上、やせ (BMI <18.5kg/m²)、肥満 (BMI ≥25.0 kg/m²)

表4 65歳未満の循環器疾患早世(75歳未満死亡)と各リスク因子との関連 (NIPPON DATA80、男女 7618名、29年追跡)

	Model 1 HR (95%CI)	Model 2 HR (95%CI)	Model 3 HR (95%CI)	Model 4 HR (95%CI)
男性 (vs. 女性)	2.02 (1.57, 2.60)	1.73 (1.17, 2.56)	1.59 (1.06, 2.38)	1.53 (1.02, 2.30)
年齢 (10歳上昇毎)	3.34 (2.77, 4.03)	3.35 (2.77, 4.04)	2.79 (2.29, 3.40)	2.56 (2.10, 3.13)
現在喫煙 (vs. 喫煙未経験)		1.47 (1.02, 2.13)	1.49 (1.02, 2.16)	1.52 (1.04, 2.22)
過去喫煙 (vs. 喫煙未経験)		0.85 (0.50, 1.47)	0.87 (0.51, 1.49)	0.88 (0.51, 1.51)
現在飲酒 (vs. 飲酒未経験)		0.93 (0.67, 1.28)	0.90 (0.64, 1.25)	0.87 (0.62, 1.21)
過去飲酒 (vs. 飲酒未経験)		1.91 (1.06, 3.44)	1.87 (1.03, 3.39)	1.77 (0.97, 3.21)
肥満 (vs. 標準体重)		1.54 (1.17, 2.03)	1.27 (0.96, 1.68)	1.13 (0.85, 1.50)
やせ (vs. 標準体重)		1.05 (0.60, 1.85)	1.18 (0.67, 2.09)	1.25 (0.71, 2.21)
高血圧(vs.なし)			2.54 (1.91, 3.38)	
血圧(120/80mmHg 未満を基準)				
120/80-130/85 mmHg				1.99 (1.02, 3.87)
130/85-140/90 mmHg				2.45 (1.27, 4.73)
140/90-160/100 mmHg				3.50 (1.88, 6.51)
160/100-180/110 mmHg				5.43 (2.83, 10.45)
180/110 mmHg 以上				8.28 (4.15, 16.53)
降圧剤服用 (vs.非服用)				1.66 (1.18, 2.35)
高コレステロール血症			1.00 (0.64, 1.55)	0.97 (0.62, 1.51)
糖尿病			3.43 (2.30, 5.13)	3.45 (2.31, 5.16)
Harrell's c (95%CI)	0.76 (0.74, 0.79)	0.77 (0.74, 0.80)	0.80 (0.77, 0.83)	0.81 (0.78, 0.84)
P value (vs. Model 1)	-	0.03	<0.001	<0.001

※高血圧、血圧 140/90mmHg 以上または降圧剤服用、高コレステロール血症、総コレステロール 240 mg/dL 以上、糖尿病 血糖 200 mg/dL 以上、やせ (BMI <18.5kg/m²)、肥満 (BMI ≥25.0 kg/m²)