

## 1. Japan Diabetes Complications Study (JDACS) の概要

平成8年度から(1996年4月介入開始)継続されているJDACSの第一の目的は、現代日本の2型糖尿病患者とその診療の現況を調査し、その病態の特徴や合併症の発症・増悪因子を解明することである。また介入研究としては、主に生活習慣介入(lifestyle intervention)の長期効果も検討している。本研究は全国多数(59カ所)の糖尿病専門施設において実施されており、追跡人数(登録時2,205人)も多いため、現代日本の2型糖尿病患者を代表するデータベースとなっている。登録患者は平成8年当時に、HbA<sub>1c</sub>が6.5%以上であった45~70歳の2型糖尿病患者の方々である。糖尿病網膜症については単純網膜症まで、腎症については随時尿中アルブミン150mg/gクレアチニン以下の患者のみが対象とされた。除外基準としては、心疾患・脳血管障害・閉塞性動脈硬化症・家族性高コレステロール血症・III型高脂血症・血清クレアチニン値>1.3mg/dlの腎障害・ネフローゼ症候群などに当てはまる患者とされた。

開始時の全登録患者の平均年齢は59.4歳、平均糖尿病罹患年数は11.3年、平均HbA<sub>1c</sub>値は7.7%であった。これらの登録患者の協力と全国の主治医のたゆまぬ努力により、各患者の血糖コントロール関連、脂質、血圧、合併症関連など種々の指標について、毎年調査が継続されている。

## 2. 日本人患者と白人患者の特徴

欧米の大規模臨床研究から得られたエビデンスを日本人糖尿病患者の診療に適用する際には、日本人糖尿病患者と欧米人患者との病態の相違を考慮する必要がある。しかしその相違に関する客観的データはまだ十分でない。そこでJDACSの患者データを英国の2型糖尿病患者の代表的

コホートであるUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)の白人患者のデータと比較してみた。すると両コホートの糖尿病罹患期間、年齢、血糖コントロール、血清脂質などはごく近似した値であったにも関わらず、BMI(body mass index)についてはJDACSの約23に対してUKPDSでは約29と極めて大きな差がみられた(表1A)<sup>4)</sup>。さらに白人糖尿病患者は、白人一般人口と比較してもかなり肥満しているのに対して、日本人糖尿病患者のBMIは、一般人口とあまり変わらないことも判明した。したがって一般的に信じられている「糖尿病患者には肥満者が多い」という教科書的事実は、白人にはよく当てはまっても日本人には必ずしも当てはまらない。

この両者の著しい肥満度の相違の背景を検討するために栄養摂取状況を調べてみると、JDACS患者の平均摂取エネルギー量はUKPDS患者のそれと実はほとんど変わらず、いずれも平均1,600~1,700kcalであった(表1B)<sup>5)</sup>。糖尿病の予防と治療において肥満の除去は重要であるが、同程度のエネルギー摂取量で、2型糖尿病患者の肥満度が日本人と白人とでこれほど違うことから考えても、日本人糖尿病患者においては、「過食による肥満」以外の要素、すなわち遺伝的背景に基づく基礎代謝率の相違、または脂肪摂取量や運動量などライフスタイルの相違、などの存在も推測される。実際にJDACSの患者において、「過食でなおかつ肥満している患者」は2型糖尿病全体の5%に過ぎなかった(表2)。また他研究においても、白人と比較して、アジア人が比較的軽度な肥満で2型糖尿病の発症リスクが上昇することが示唆されており、肥満と糖尿病の関係にはかなりの人種差が存在する可能性がある<sup>6)</sup>。

## 3. ライフスタイル介入とその効果

糖尿病未発症者のライフスタイル(食事内容や身体活動量など)を、医療側の介入によって

表 1. JDCS (日本) と UKPDS (英国) の 2 型糖尿病患者の検査所見 (A) (文献 4 より改変引用) および栄養調査データ (B) の比較 (文献 5 より改変引用)

(A)		
	日本 (JDCS)	英国 (UKPDS)
年齢 (歳)	59	62
糖尿病罹患期間 (年)	11	9
血圧 (mm Hg)	132/77	140/80
空腹時血糖 (mg/dL)	158	147
Hb A <sub>1c</sub> (%)	7.7	7.9
総コレステロール (mg/dL)	201	205
トリグリセリド (mg/dL)	125	137
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1	29.4
一般人口の平均 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7	24.1
(B)		
	日本 (JDCS)	英国 (UKPDS)
年齢 (歳)	59	55
体重 (kg)	58.6	78.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1	27.9
Hb A <sub>1c</sub> (%)	7.7	7.1
一日総エネルギー摂取量 (kcal/day)	1,580	1,650
(男)	1,778	1,797
(女)	1,598	1,439
体重あたりエネルギー摂取量 (kcal/day/kg)	27.0	21.1

表 2. JDCS 登録患者における過食 (摂取エネルギー > 35kcal/理想体重 kg) と肥満 (BMI > 25) の関係

	男性	女性
摂取エネルギー > 35kcal/理想体重 kg の患者比率 (a)	19%	27%
上記のうち BMI > 25 の患者比率 (b)	20%	29%
全体に占める「過食で肥満」している患者の比率 (a × b)	3.8%	7.8%

変えさせることにより、2 型糖尿病をある程度予防しうることはエビデンスとして確立されている<sup>7-9)</sup>。たとえば米国の Diabetes Prevention Program (DPP) で、徹底したライフスタイル介入が、糖尿病発症を 58% 低下させたことは有名である<sup>7)</sup>。しかし一方、すでに発症して加療中の 2 型糖尿病患者におけるライフスタイル介入の有効性については、比較的小規模短期の臨床研究がみられるのみで、長期効果に関するエビデンスは不十分であった<sup>10)</sup>。JDCSはこの点について大規模長期間で追跡してきた<sup>11)</sup>。

JDCS登録患者は平成 8 年度から、それまでの外来管理を継続する「非介入群」と、外来や電話における生活指導強化によりライフスタイル改善を目指す「介入群」の 2 群に割り付けられている。介入群に対しては、主治医と協力して生活習慣改善を中心とした糖尿病管理強化 (具体的には、①毎回の外来における主治医による治療・指導の強化、②糖尿病教育者による電話による定期的な生活指導、③コントロール不良者に対する中央からの教育資料送付など) などを実施し、「非介入群」と比較してその効果を検

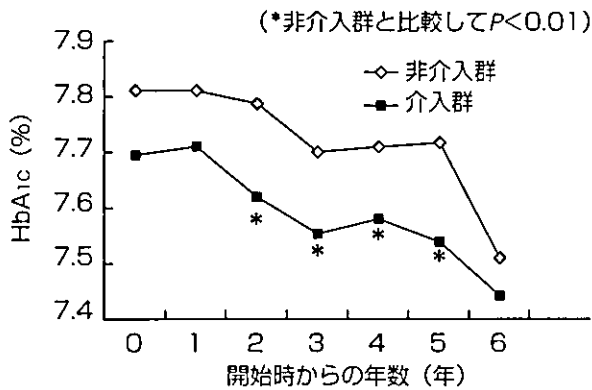


図 1. JDCS開始後6年間の介入群および非介入群のHbA<sub>1c</sub>値の推移

討している。また血糖コントロール、肥満度、血中脂質、血圧などの各指標において学会の治療ガイドラインに沿った治療目標を設定し、これを満たさない介入群の患者については、主治医に報告して教育入院や来院頻度増加などの教育強化依頼がなされる。患者自身に対しても指導用パンフレットが送付され、生活習慣改善の指導強化がなされている。ただし倫理的配慮から、従来の欧米の介入試験のように、非介入群をコントロール不良のまま放置観察することは避け、両群において内服薬やインスリンなどの変更は妨げていない。

ライフスタイル介入の血糖コントロールに及ぼす影響は、内服薬やインスリンによる介入ほどは大きくないと予想されていたが、介入と非介入群を比較すると、開始2年後から5年後までの間、わずかながらHbA<sub>1c</sub>の有意差が認められた(図1)。ただし有意とは言え両群差は0.2%に過ぎず、さらに6年目にはその差も縮小したことから、全体としては、ライフスタイル介入の難しさを示す結果となった。なおHbA<sub>1c</sub>以外の諸データについても、経過中、両群間に有意差は認められなかった(表3)。糖尿病教育の効果に関する従来の研究のメタアナリシス<sup>12)</sup>においても、教育によるHbA<sub>1c</sub>の改善効果は、平均で0.76%であり、さらに介入中止後にはその差が0.26%にまで縮小したことが報告されている。

これらの結果をみると、すでに加療中の糖尿病患者にとって、ライフスタイル介入の効果は一次予防ほどには劇的でないように見える。しかし研究の性質上、非介入群に対する通常診療も、完全に生活習慣指導抜きに行うことは不可能であるため、これらの「ライフスタイル介入研究」の成果は過小評価されている可能性も考えられる。実際にJDCSにおいては、対照の非介入群においても経年的なHbA<sub>1c</sub>の低下が認められ、このような現象は欧米の薬物介入による研究にはみられない。これは非介入群で継続された「従来の外来治療」(必然的に幾分かの生活習慣指導は含まれる)のレベルが、わが国において高かったことを示しており、そのために介入効果の群間差が出にくかった可能性もある<sup>13)</sup>。

#### 4. 長期的な血糖コントロールに影響した因子の解析

長期血糖コントロールに影響した因子を検討するため、登録者全体を登録時の年齢やHbA<sub>1c</sub>値により層別化し、その後6年間のHbA<sub>1c</sub>変化量を検討した(図2)。その結果、登録時年齢55歳以上または登録時HbA<sub>1c</sub>値7.5%未満の層の患者が、いずれもその後6年間でHbA<sub>1c</sub>の改善を認めたのに対して、登録時年齢54歳以下または登録時HbA<sub>1c</sub>値7.5%未満の層の患者は、いずれもその後6年間でHbA<sub>1c</sub>の増悪を来した。

この結果は、「若年患者より高齢患者の方が」あるいは「元のコントロールが良かった患者より悪かった患者の方が」血糖コントロールが改善したことを示している。逆に若年または軽症の患者は、経年的に血糖コントロールの増悪を来していた。この詳しい原因はまだ明らかでないものの、今後の糖尿病診療を考える上で重要な問題をはらんでいると思われる。なぜなら後述する虚血性心疾患や脳血管障害などの大血管合併症は、このような比較的軽症の糖尿病においても、非糖尿病者と比較して、明らかに高率

表 3. JDCS の開始時および 7 年次の各群別のデータ

	開始時 (1995)		7 年次 (2002)	
	介入群	非介入群	介入群	非介入群
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.7 ± 1.3	7.8 ± 1.4	7.55 ± 1.15	7.58 ± 1.18
空腹時血糖 (mg/dl)	157 ± 44	160 ± 45	164 ± 49	161 ± 52
インスリン (mU/L)	8.2 ± 6.8	8.3 ± 6.4	8.3 ± 9.3	7.4 ± 6.4
Body Mass Index	23.2 ± 3.1	23.0 ± 3.0	23.2 ± 3.2	23.1 ± 3.1
収縮期血圧 (mmHg)	132 ± 16	131 ± 16	133 ± 16	133 ± 15
拡張期血圧 (mmHg)	77 ± 10	77 ± 10	74 ± 10	75 ± 9
総コレステロール (mg/dl)	201 ± 32	201 ± 36	201 ± 32	200 ± 35
トリグリセリド (mg/dl)	124 ± 82	126 ± 89	117 ± 77	116 ± 69
HDL コレステロール (mg/dl)	55 ± 16	55 ± 18	58 ± 18	59 ± 22

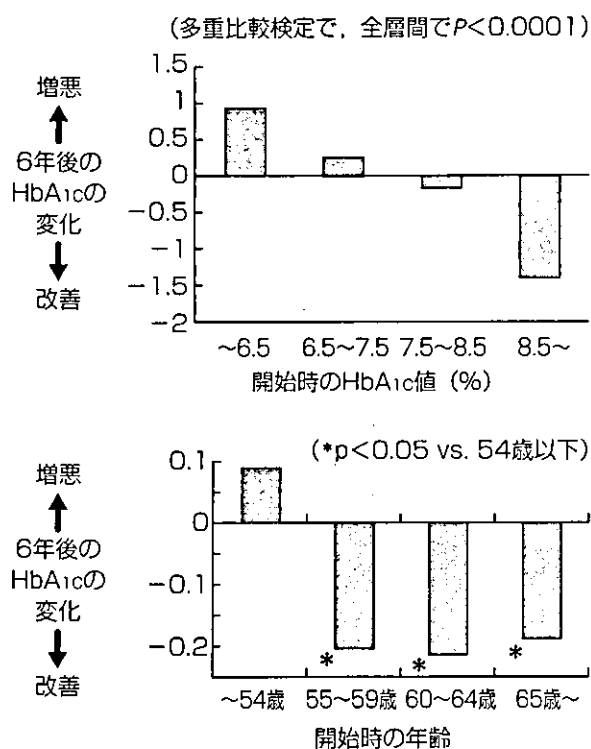


図 2. JDCS開始時年齢 (A) または開始時HbA<sub>1c</sub>値 (B) 別の、開始後 6 年間のHbA<sub>1c</sub>値変化 (正值は 6 年後に開始時より増悪, 負値は改善)

に発症するからである<sup>14)</sup>。

### 5. 細小血管合併症の発症頻度とリスクファクター

JDCS患者全体の前向き調査の結果, 患者全体

の 5~6% に糖尿病網膜症の新規発症が, 1~2% に網膜症の進展増悪がみられることが初めて明らかになった<sup>15)</sup>。さらに開始時HbA<sub>1c</sub>値によりその後の網膜症発症率に明らかな差が認められ, 血糖コントロールの重要性が確かめられた (図 3)。また有意な網膜症発症のリスクファクター (Cox比例ハザードモデル,  $p < 0.05$ ) としては, 糖尿病罹患期間 ( $p < 0.0001$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0.0001$ ), 収縮期血圧 ( $p = 0.0148$ ) などが明らかにされた<sup>15)</sup>。

腎症については, 随時尿中の微量アルブミン排泄量が, 連続 2 回以上 300mg/gCre以上を示した時点を発症と定義し, これに基づいて腎症発症のリスクファクター (Cox比例ハザードモデル,  $p < 0.05$ ) が算出された。その結果有意なものとして, 収縮期血圧 ( $p = 0.0003$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0.0008$ ), 年齢 ( $p = 0.0100$ ), トリグリセリド ( $p = 0.0439$ ) が明らかになった。

### 6. 大血管合併症の発症頻度とリスクファクター

JDCS開始後 7 年間に於いて大血管合併症を発症したのは, 虚血性心疾患 84 人, 脳血管障害 78 人の計 157 人であった (重複発症者含む)。JDCSのコホートにおける 1,000 人年あたりの虚血性心疾患の発症数は 8.0, 脳血管障害では 7.4 であった。脳血管障害では, 発症率にほとんど男女差

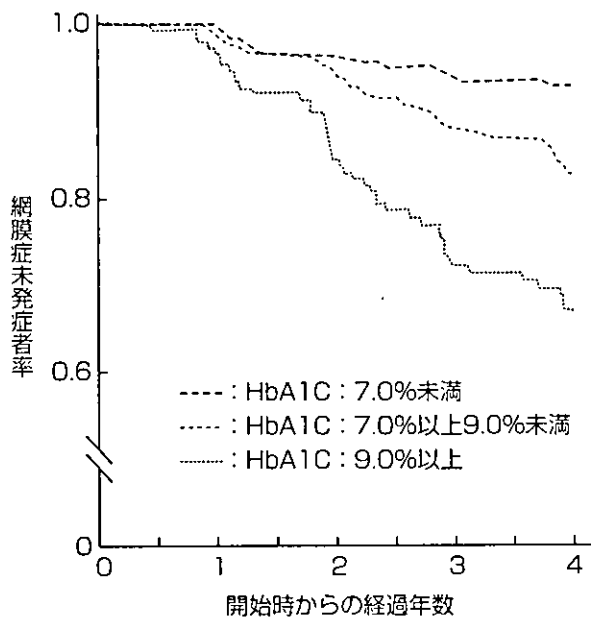


図3. JDCS全登録者において開始時HbA1c値により層別化した際の網膜症発症者の経時変化 (カプランマイヤー解析)

が認められなかったのに対し、虚血性心疾患においては、男性の発症数 (10.1/1,000 人年) は女性 (5.6/1,000 人年) の約 2 倍であった。わが国では従来から虚血性心疾患より脳血管障害の頻度が多いことが知られていたが、JDCSの結果によると、少なくとも 2 型糖尿病患者においては両者の頻度は逆転しつつある。また UKPDS のデータ<sup>16)</sup>と比較すると、JDCS登録患者の虚血性心疾患の発症率はまだ約半分には止まっているとは言え、約 10 年前に行われた久山町研究の虚血性心疾患発症数 (5.0/1,000 人年) よりは上昇していた。このことは、糖尿病患者の大血管合併症発症率が、以前より必ずしも改善されていない可能性も示唆しており、最近の米国の調査<sup>17)</sup>でも指摘されているように、おそらくわが国でも糖尿病患者の血圧・脂質等のリスクファクター管理をさらに強化する必要があるだろう。

## 7. 大血管合併症のリスクファクターと治療

大血管合併症発症者と非発症患者を比較してロジスティック重回帰分析でリスクファクターを算出したところ、虚血性心疾患では、性別 ( $p=0.001$ )、トリグリセリド ( $p=0.003$ )、年齢 ( $p=0.004$ )、LDLコレステロール ( $p=0.007$ ) が、脳血管障害では、収縮期血圧 ( $p=0.002$ )、HbA1c ( $p=0.028$ )、Lp(a) ( $p=0.039$ )、年齢 ( $p=0.062$ ) が、それぞれ有意なリスクファクターとなった。さらにこれらのリスクファクターの一部について、ロジスティック単回帰分析によりオッズ比の推定を行ったところ、血糖コントロールについては、HbA1c 6.5% 未満の大血管合併症全体のリスクを 1 とした場合、8.5% 以上では相対リスクは 2.5 となった。一方、LDLコレステロールについては、100mg/dl 未満の虚血性心疾患のリスクを 1 とした場合、160mg/dl 以上の患者のリスクは 3.7 倍になった (図 4A)。収縮期血圧 130 mmHg 未満の脳血管障害のリスクを 1 としたとき、150mmHg 以上のリスクは 2.5 倍に達した (図 4B)。これらは 2 型糖尿病患者の大血管合併症予防における、脂質や血圧コントロールの重要性をよく示している。

## 8. 日本の糖尿病専門施設の治療内容

登録患者における血糖コントロールに対する薬物治療としては、この 6 年間でインスリン投与を受ける患者が 20% から 30% に増加した他、また単剤で治療される患者が減り多剤併用患者が増加していることも明らかになった。特にピグアナイド薬の使用率も大幅に上昇した。降圧薬および高脂血症薬の使用状況 (図 5) をみると、JDCS 開始後 6 年間で、降圧薬使用者は全体の 27% から 41% へと、高脂血症薬使用者は 25% から 34% へとそれぞれ増加した。6 年後において、いずれかを服用している患者は全体の 58% に上

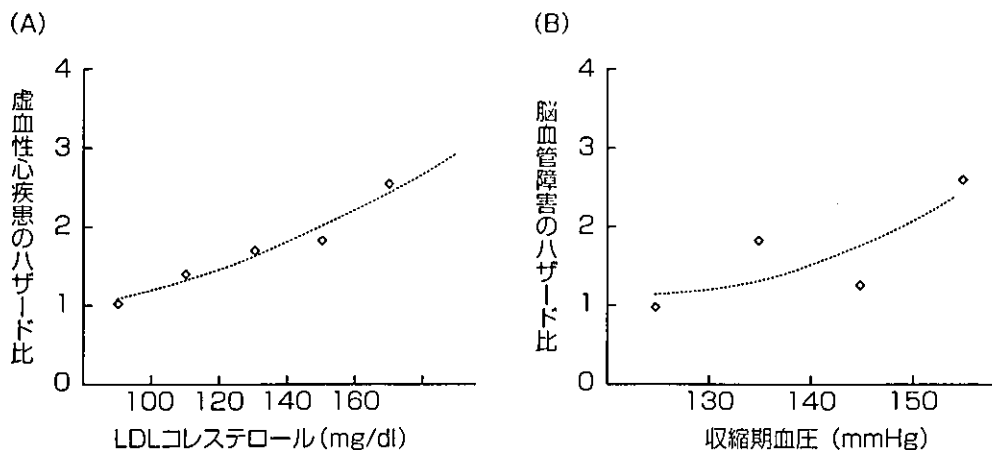


図4. JDCS 7年次における, (A)LDLコレステロールと冠動脈疾患発症リスク, および (B) 血圧と脳血管障害発症リスク, との関係 (Cox比例ハザードモデルによる, LDLコレステロール<100mg/dl, 収縮期血圧<130mmHgをそれぞれハザード比1とした)

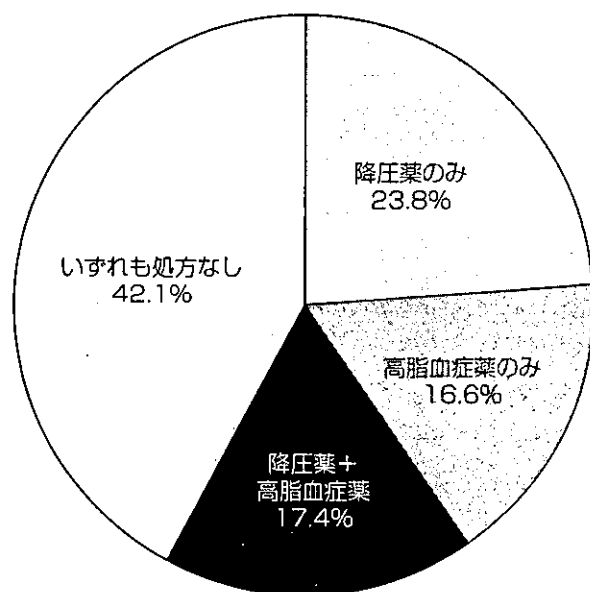


図5. JDCS 6年次における降圧薬,高脂血症薬の使用状況

り, 両者を併用している患者も 17% みられる。これは 2 型糖尿病患者で高血圧や高脂血症合併者が経年的に増加していることを示唆するとともに, 糖尿病患者における血圧や血清脂質コントロールの重要性が次第に認識されてきたためと思われる。

#### まとめ

JDCSの中間解析により, 日本人 2 型糖尿病患者の特徴, 合併症の発症率やリスクファクターなどが明らかにされつつある。JDCSは日本全国の糖尿病専門医ならびに関係者の長年の努力により構築された貴重なデータベースである。今後の継続によりさらに多くのエビデンスが得られ, 将来の国民の糖尿病診療や保健行政に大きく貢献するものと期待されている。

**謝辞** 本研究にご参加いただいている全国の糖尿病専門施設(下記)の先生方および関係者のご尽力に, この場をお借りして深く感謝申し上げます。JDCSの統計解析は, 東京大学大学院疫学・生物統計学教室の水野佐智子先生, 藤井仁美先生にご担当いただいております。また本研究は厚生科学研究(21世紀型医療開拓推進研究事業)の一環として実施されており, 公益信託日本動脈硬化予防研究基金の御支援もいただいております。

#### JDCSグループ参加施設

旭川医科大学, 朝日生命成人病研究所, 朝日生命糖尿病研究所, 医療法人ガラシア病院, 大阪警察病院, 大阪厚生年金病院, 大阪大学, 太田西ノ内病院, 香川大学, 北里大学, 九州大学, 京都府立医科大学, 熊本大学, 久留米大学, 慶応義塾大学, 公立昭和病院, 国立大阪病院, 国立佐倉病院, 国立循環器病センター, 済生会熊本病院, 済生会福島総合病院, 埼玉医科大学, 滋賀医科大学, 四国大学, 静岡県立総合病院,

自治医科大学, 自治医科大学大宮医療センター, 順天堂大学, 竹田総合病院, 立川相互病院, 千葉大学, 筑波大学, 帝京大学市原病院, 東京医科歯科大学, 東京慈恵会医科大学, 東京女子医科大学, 東京大学, 東京都済生会糖尿病臨床研究センター, 東京都多摩老人医療センター, 東邦大学佐倉病院, 東北大学, 富山医科薬科大学, 虎の門病院, 長崎大学, 名古屋大学, 日本医科大学, 日本大学, 広島大学, 福井大学, 福井県済生会病院, 福井県立病院, 福井赤十字病院, 北海道大学, 松戸市立病院, 水戸済生会総合病院, 箕面市立病院, 山形大学, 横浜市立大, 横浜労災病院, 和歌山県立医科大学

## 文 献

- 1) Wild S, et al: Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-1053, 2004.
- 2) 曾根博仁, 他: 日本人糖尿病患者における動脈硬化性疾患の現状: JDCSより. *糖尿病* 46: 903-905, 2003.
- 3) Sone H, et al: Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: The Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 34: 509-515, 2002.
- 4) Sone H, et al: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361: 85, 2003.
- 5) Sone H, et al: Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 248-249, 2004.
- 6) Sone H, et al: Type 2 diabetes prevalence in Asian subjects. *Diabetes Care* 27: 1251-1252, 2004.
- 7) Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
- 8) Eriksson J, et al: Prevention of type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia* 42: 793-801, 1999.
- 9) Pan XR, et al: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes-Care* 20: 537-544, 1997.
- 10) Norris SL, et al: Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 24: 561-587, 2001.
- 11) Sone H, et al: The long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes on glycemic control. *Diabetes Care* 25: 2115-2116, 2002.
- 12) Norris SL, et al: Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 25: 1159-1171, 2002.
- 13) Sone H, et al: Still a chance for diabetes education. *Hormone and Metabolic Research* 35: 334-335, 2003.
- 14) Fujishima M, et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 45 Suppl 3: S14-16, 1996.
- 15) 曾根博仁, 他: 日本の2型糖尿病患者における血管合併症とそのリスクファクター. *あたらしい眼科* 21: 449-453, 2004.
- 16) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
- 17) Saydah SH, et al: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 291: 335-342, 2004.

## 日本人糖尿病患者における動脈硬化性疾患の現状： JDACS より

曾根 博仁\*<sup>1</sup> 赤沼 安夫\*<sup>2</sup> 山田 信博\*<sup>1</sup>  
JDACS グループ\*<sup>3</sup>

### はじめに

多くの疫学研究の結果より、境界型を含む糖尿病患者は、非糖尿病患者と比較して動脈硬化性疾患(大血管合併症)の発症頻度・重症度が高いことが知られている。本稿では、日本の2型糖尿病患者における心血管疾患(虚血性心疾患と脳血管障害)の発症頻度やリスクファクター等について、Japan Diabetes Complications Study(JDACS)の中間結果を中心に紹介する。

### JDACS の概要

JDACS は、欧米以外では初めての2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床介入試験(randomized controlled trial)であり、生活習慣改善を中心とした介入が行われている。対象は全国59カ所の糖尿病専門施設に外来通院中の、日本糖尿病学会の診断基準に合致するHbA<sub>1c</sub> 6.5%以上の2型糖尿病患者(45~70歳)2,205名である。対象者は、それまでの外来管理を継続する「非介入群」と、外来受診時や電話指導により生活指導を受け生活習慣改善を目指す「介入群」の2群に割り付けられ、その介入効果が検討されている。本稿のテーマから外れるため詳細は割愛するが、介入群と非介入群を比較すると、開始2年目でわずかながらHbA<sub>1c</sub>の有意差が認められている<sup>1)</sup>。JDACSのもう一つの目的は、コホート全体の観察により、現代日本の糖尿病患者の状況について前向きに追跡調査を行うことである。こちらについても、平成8年度より毎年中間結果を集計している。

### 登録患者背景と前向き調査

開始時における登録者全体の平均年齢は59.4歳、平均糖尿病罹患年数は11.3年、平均HbA<sub>1c</sub>値は約

7.74%であった。開始後、血糖コントロール、脂質、血圧、細小血管(網膜症・腎症・神経障害)・大血管合併症などの各評価項目について毎年調査し、細小血管・大血管合併症の発症または進展がみられた時点をエンドポイントとした。大血管合併症については、虚血性心疾患(狭心症と心筋梗塞)と脳卒中(脳梗塞と脳出血)の発症をエンドポイントとし、各診断基準に基づき複数の専門委員による判定を実施している<sup>1)</sup>。

### 大血管合併症の発症頻度

開始後5年間で113人が、大血管合併症イベントを発症し(虚血性心疾患60人、脳血管障害58人)、その発症率は、12.8/1000人・年(虚血性心疾患6.7/1000人・年、脳血管障害6.5/1000人・年)であった。脳血管障害の発症率には、ほとんど男女差が認められなかったのに対して、虚血性心疾患発症率は、男性(8.7/1000人・年)が女性(4.4/1000人・年)の2倍の高値を示した。この結果を、約10年前に行われた久山町研究<sup>2)</sup>の結果(虚血性心疾患5.0/1000人・年、脳血管障害6.5/1000人・年)と比較してみると、虚血性心疾患がやや増加した以外はかなり近似していた。JDACSには非糖尿病患者は含まれていないものの、久山町研究の非糖尿病患者(虚血性心疾患1.6/1000人・年、脳血管障害1.9/1000人・年)と比較すると3~4倍の高値を示した。

糖尿病が心血管イベントの発生に及ぼすリスクについては、過去にもいくつか研究がみられる。遺伝的背景が日本人と共通で環境因子が異なる在ハワイ日系男性において、糖尿病患者群と非糖尿病患者群とを比較したHonolulu Heart Program<sup>3)</sup>では、非糖尿病患者と比較した糖尿病患者の虚血性心疾患の相対危険度は2.26と

\*<sup>1</sup> 筑波大学臨床医学系内科(〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1)

\*<sup>2</sup> 朝日生命糖尿病研究所(〒100-0005 東京都千代田区丸の内1-6-1 丸の内センタービルディング)

\*<sup>3</sup> 参加施設は後記



**Table 1** JDCS 5 年次中間結果における大血管合併症の有意なリスクファクター  
(ロジスティック重回帰分析, 変数減少法,  $p < 0.05$ )

大血管合併症全体	
全 体	性別 ( $p=0.0212$ ), 年齢 ( $p=0.0021$ ), HbA <sub>1c</sub> ( $p=0.0005$ ), HDL コレステロール ( $p=0.0414$ ), 収縮期血圧 ( $p=0.0005$ )
男性のみ	年齢 ( $p=0.0057$ ), HbA <sub>1c</sub> ( $p=0.0055$ ), 収縮期血圧 ( $p=0.0225$ )
女性のみ	ウエスト/ヒップ比 ( $p=0.0484$ ), HbA <sub>1c</sub> ( $p=0.0336$ ), 収縮期血圧 ( $p=0.0052$ )
虚血性心疾患	
全 体	性別 ( $p=0.0018$ ), 年齢 ( $p=0.0191$ ), HbA <sub>1c</sub> ( $p=0.0136$ ), LDL コレステロール ( $p=0.0027$ ), 収縮期血圧 ( $p=0.0392$ )
男性のみ	年齢 ( $p=0.0051$ ), LDL コレステロール ( $p=0.0023$ )
女性のみ	LDL コレステロール ( $p=0.0372$ ), 罹病期間 ( $p=0.0263$ )
脳血管障害	
全 体	収縮期血圧 ( $p=0.0056$ )
男性のみ	収縮期血圧 ( $p=0.0316$ )
女性のみ	

報告されている。Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)<sup>4)</sup>においても、糖尿病患者における心血管死亡率は 8.5/1000 人・年であり、非糖尿病患者群の 2.3/1000 人・年のやはり約 3 倍であったことが報告されている。ごく最近発表された Asia Pacific Cohort Studies Collaboration によるメタ・アナリシスでも、心血管イベントにおける糖尿病のもたらす相対危険度は 1.97 と算出されており、さらにアジア人とオセアニア白人との間で差がなかった<sup>5)</sup>。したがって糖尿病は、人種にかかわらず心血管疾患のリスクを約 2~4 倍に増加させると考えられる。

JDCS は全国の糖尿病専門施設に通院中の患者を、久山町研究は一自治体の全住民を、それぞれ対象にしているが、これら 2 つの異なる研究結果がかなり近似していたことより、日本の 2 型糖尿病患者における大血管合併症の発症頻度に関するデータの信頼度はかなり高まったと考えられる。やや意外であったのは、現代の糖尿病専門施設に通院している患者の大血管合併症発症率が、10 年前の久山町研究の結果より必ずしも低くなかったという点である。この理由として、全国的な血清コレステロールレベルの上昇などの影響も考えられるが、最近の米国の研究においても指摘されているように<sup>6)</sup>、糖尿病患者においては、後述するような血圧・脂質等のリスクファクターをより嚴重に管理していく必要があるのかもしれない。

また本邦では、冠動脈疾患より脳血管障害の頻度が多いことが知られていたが、JDCS や久山町研究の結果によると、少なくとも 2 型糖尿病患者では、冠動脈疾患と脳血管障害の発症頻度は大体同程度となっており、徐々に欧米型に近づいてきているといえる。

### 大血管合併症のリスクファクター

これらの大血管イベント発症患者を、それぞれエンドポイントに達しなかったものと比較して、ロジスティック重回帰分析でリスクファクターを検討したものを Table 1 にまとめた。虚血性心疾患における LDL コレステロール、脳血管障害における血圧の関与が目立つが、大血管合併症全体としては、いわゆる metabolic syndrome を構成する因子の多くが含まれる。さらに、これらのリスクファクターの一部についてロジスティック単回帰分析によりオッズ比の推定を行ったところ、Table 2 のようになった。血糖コントロールについては、HbA<sub>1c</sub> 6.5% 未満の大血管合併症全体のリスクを 1 とした場合、8.5% 以上では相対危険率は 2.5 となった。また LDL コレステロールについては、100 mg/dl 未満の虚血性心疾患のリスクを 1 とした場合、160 mg/dl 以上の患者のリスクは 3.7 倍になった。収縮期血圧 130 mmHg 未満の脳血管障害のリスクを 1 としたとき、150 mmHg 以上のリスクは 2.5 倍に達する。したがって日本人患者においても、大血管合併症予防には、血糖コントロールとともに脂質や血圧のコントロールも重要であることが確認された。今回の解析に用いられたリスクファクターのデータは、いずれも登録時のものである。現在、各リスクファクターの追跡開始後のコントロール状態と大血管症発症との関連について解析を進めている。

### 本邦の糖尿病患者の特徴

一方 JDCS では、欧米の研究結果とは異なる日本人の糖尿病の特徴も捉えられている。まず観察開始後、体重と HbA<sub>1c</sub> が長期的に低下していく傾向は、他の欧米の大規模臨床介入研究ではあまりみられず、本邦

**Table 2** 大血管合併症発症における各種リスクファクターを相対化した際のオッズ比の推定(JDCS 5年次中間結果, ロジスティック単回帰分析による)

大血管合併症全体と HbA1c との関係				
HbA1c(%)	オッズ比推定値	95% 信頼下限	95% 信頼上限	Wald 検定 p 値
~6.5	1			
6.5~7.5	1.706	0.843	3.451	0.1372
7.5~8.5	1.108	0.517	2.375	0.7912
8.5~	2.495	1.222	5.095	0.012

虚血性心疾患と LDL コレステロールとの関係				
LDL コレステロール (mg/dl)	オッズ比推定値	95% 信頼下限	95% 信頼上限	Wald 検定 p 値
~100	1			
100~120	1.361	0.542	3.42	0.5115
120~140	2.266	0.967	5.312	0.0599
140~160	1.896	0.739	4.866	0.1834
160~	3.743	1.544	9.077	0.0035

脳血管障害と収縮期血圧との関係				
収縮期血圧(mmHg)	オッズ比推定値	95% 信頼下限	95% 信頼上限	Wald 検定 p 値
~130	1			
130~140	2.213	1.185	4.132	0.0127
140~150	0.921	0.368	2.307	0.8609
150~	2.51	1.189	5.298	0.0158

の糖尿病患者管理の高い水準を反映するものであると同時に、何らかの遺伝的背景の相違が示唆される。実際に、昨年発表された UKPDS 開始9年後(糖尿病診断後9年目)の結果のうち白人のデータを、JDCS の開始時(平均糖尿病罹患期間約11年)データを比較してみると、両コホートの年齢、血糖コントロール状態、血清脂質などは、非常によく近似しているにもかかわらず、肥満度の著明な差(JDCS の body mass index (BMI)約23に対して、UKPDSでは約29)が見られた<sup>7)</sup>。すなわち欧米の糖尿病患者は、一般人口(BMI約24)と比してもかなり肥満しているのに対して、日本の糖尿病患者のBMIは、一般人口とそれほど変わらないことも判明した。インスリン分泌能やインスリン抵抗性の違いなどを背景にした、欧米人と日本人との2型糖尿病の病態・病型差を示唆するデータとして興味深い。これらのことが、日本の糖尿病患者における動脈硬化性合併症の病態背景、対策を考える上で重要であると思われる。

**まとめ**

多くの糖尿病専門医や関係者の長年の努力の結晶である本研究により、本邦の2型糖尿病患者における合併症の発症率、リスクファクターなどが明らかにされ

つつある。現在はまだ中間データの段階であるが、今後の進展により、将来の糖尿病診療に役立つエビデンスが得られることが期待される。

**謝辞**

本研究の統計解析には、東京大学大学院生物統計学教室の大橋精雄先生、水野佐智子氏、藤井仁美先生のご協力をいただいた。

**JDCS グループ参加施設:** 旭川医科大学, 朝日生命成人病研究所, 朝日生命糖尿病研究所, 医療法人ガラシア病院, 大阪警察病院, 大阪厚生年金病院, 大阪大学, 太田西ノ内病院, 香川医科大学, 北里大学, 九州大学, 京都府立医科大学, 熊本大学, 久留米大学, 慶応義塾大学, 公立昭和病院, 国立大阪病院, 国立佐倉病院, 国立循環器病センター, 済生会熊本病院, 済生会福島総合病院, 埼玉医科大学, 滋賀医科大学, 四国大学, 静岡県立総合病院, 自治医科大学, 自治医科大学大宮医療センター, 順天堂大学, 竹田総合病院, 立川相互病院, 千葉大学, 筑波大学, 帝京大学市原病院, 東京医科歯科大学, 東京慈恵会医科大学, 東京女子医科大学, 東京大学, 東京都済生会糖尿病臨床研究センター, 東京都多摩老人医療センター, 東邦大学佐倉病院, 東北大学, 富山医科薬科大学, 虎の門病院, 長崎大学, 名古屋大学, 日本医科大学, 日本大学, 広島大学, 福井医科大学, 福井県済生会病院,

福井県立病院, 福井赤十字病院, 北海道大学, 松戸市立病院, 水戸済生会総合病院, 箕面市立病院, 横浜市立大学, 横浜労災病院, 和歌山県立医科大学, 山形大学

文 献

- 1) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study (JDACS) Group (2002) Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 34 : 509-515
- 2) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Yoshitake T (1996) Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 45 (Suppl 3) : S 14-S 16
- 3) Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K, Curb JD (1999) Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 22 : 1262-1265
- 4) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D (1993) Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16 : 434-444
- 5) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2003) The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 26 : 360-366
- 6) Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Glickman M, Friedman R, Kader B (2003) Hypertension management in patients with diabetes: the need for more aggressive therapy. *Diabetes Care* 26 : 355-359
- 7) Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study (JDACS) Group (2003) Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361 (9351) : 85

**Table.** Baseline Characteristics and Incidence of Coronary Heart Disease and Stroke in Patients with Previously Diagnosed Diabetes, Stratified according to the Daily Consumption of Alcohol\*

Characteristic	Daily Alcohol Intake		
	None	0-3 Drinks	>3 Drinks
Patients (men), n (%)	1194 (34)	645 (82)	143 (99)
Age, y	58.7 ± 7.5	58.9 ± 7.3	57.8 ± 7.2
Time since diagnosis, y	10.7 ± 7.2	11.5 ± 7.4†	10.1 ± 6.4
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.1 ± 3.2	23.0 ± 2.8	23.6 ± 2.6
Hemoglobin A <sub>1c</sub> level, %	7.9 ± 1.4	7.5 ± 1.2†	7.4 ± 1.3†
Systolic blood pressure, mm Hg	132 ± 16	131 ± 16	135 ± 15
Diastolic blood pressure, mm Hg	77 ± 10	77 ± 10	80 ± 10†
Total serum cholesterol level, mmol/L (mg/dL)	5.25 ± 0.91 (203 ± 35)	5.09 ± 0.85 (197 ± 33)†	5.09 ± 0.88 (197 ± 34)
Serum triglyceride level, mmol/L (mg/dL)	1.31 ± 0.82 (117 ± 73)	1.42 ± 0.97 (127 ± 87)†	1.77 ± 1.15 (158 ± 103)†
Geometric mean serum triglyceride level [95% CI], mmol/L (mg/dL)	1.1 [0.4-3.1] (101 [37-276])	1.2 [0.4-3.6] (108 [37-315])†	1.5 [0.5-4.5] (134 [46-395])†
Incidence of CHD per 1000 person-years (95% CI)	7.32 (5.45-9.84)	9.10 (6.40-12.93)	8.66 (3.89-19.27)
Incidence of stroke per 1000 person-years (95% CI)	6.45 (4.71-8.82)	7.59 (5.17-11.14)	12.94 (6.73-24.86)‡

\* "One drink" is equivalent to 12.6 g of ethanol, according to the U.S. Department of Agriculture definition (1). Data presented with a plus/minus sign are means ± SD. CHD = coronary heart disease.

†  $P < 0.05$  by the Dunnett test followed by analysis of variance.

‡  $P < 0.05$  by Cox regression analysis.

alcohol consumption on noncardiac complications in diabetic patients (1). Our long-term study of a large cohort of patients with previously diagnosed type 2 diabetes mellitus (2-4) may shed light on some of the unanswered issues raised by Howard and colleagues.

We stratified our 2205 patients into 3 groups according to daily alcohol consumption at baseline and compared the incidence of CHD, stroke, and other characteristics during the first 6 years of the study (Table). We observed that stroke incidence was much higher in patients with heavy alcohol consumption than in the other subgroups. Serum triglyceride levels increased in parallel with the incidence of stroke (Table). However, there was no significant difference in stroke incidence between patients who consumed less alcohol and those who consumed no alcohol at all. Thus, we concluded that heavy alcohol consumption was associated with a significantly higher incidence of stroke in Japanese patients with diabetes.

No equivalent relationship existed between alcohol consumption and CHD in our patients (Table), in contrast to the observations of Howard and colleagues. It is known that Japanese patients with type 2 diabetes are much less obese and have a lower incidence of CHD than white patients (3, 4) and that impaired alcohol metabolism is much more common in Asian persons than in white persons (5). These complex differences in patient backgrounds probably had a bearing on our results and those of Howard and colleagues and suggest that clinicians should consider ethnic differences when applying the observations of Howard and colleagues (1) to clinical practice.

Hirohito Sone, MD, PhD  
Nobuhiro Yamada, MD, PhD  
University of Tsukuba  
Tsukuba 305-8575, Japan

Sachiko Mizuno, MS  
Rei Aida, MS  
Yasuo Ohashi, PhD  
University of Tokyo  
Tokyo 113-0033, Japan

### Alcohol Use and Diabetes Mellitus

**TO THE EDITOR:** In their excellent systematic review of the effects of alcohol consumption on diabetes mellitus, Howard and colleagues (1) showed that moderate alcohol consumption (1 to 3 drinks per day) was associated with a 34% to 55% lower incidence of coronary heart disease (CHD) in diabetic patients. The authors also pointed out the need for further studies examining the long-term effects of

**Note:** This letter was written on behalf of the Japan Diabetes Complications Study Group.

#### References

1. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140:211-9. [PMID: 14757619]
2. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, et al. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCC) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res.* 2002;34:509-15. [PMID: 12384828]
3. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes [Letter]. *Lancet.* 2004;363:248-9. [PMID: 14738815]
4. Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients [Letter]. *Lancet.* 2003;361:85. [PMID: 12517507]
5. Bosron WF, Li TK. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology.* 1986;6:502-10. [PMID: 3519419]

**REQUIREMENT FOR  
HYPERTENSION AND  
HYPERLIPIDEMIA  
MEDICATION IN U.S. AND  
JAPANESE PATIENTS WITH  
DIABETES**

**To the Editor:**

Recent discussion of the undertreatment of hypertension in patients with known diabetes (1) led us to re-evaluate our previously examined cohort of patients (2) for possible differences in treatment by ethnicity. We compared data from U.S. patients

**Table.** Comparison of Characteristics Related to Vascular Risk Factors among U.S. and Japanese Patients with Previously Diagnosed Diabetes\*

Characteristic	U.S. Patients	Japan Diabetes
	(n = 128)	Complications Study (n = 2205)
	Mean ± SD or Number (%)	
Male sex	50 (39)	1205 (55)
Age (years)	66 ± 11.7	59.4 ± 7.4
Hemoglobin A <sub>1c</sub> (%)	7.7 ± 1.5	7.7 ± 1.4
Systolic blood pressure (mm Hg)	136 ± 18	132 ± 16
Diastolic blood pressure (mm Hg)	73 ± 10	77 ± 10
Total serum cholesterol (mg/dL)	180 ± 37	201 ± 35
Taking medication for hypertension	102 (80)	607 (28)
Taking medication for hyperlipidemia	73 (57)	567 (26)

\* From references 2 and 3.

with established type 2 diabetes (3) with those of the Japan Diabetes Complications Study (2), a representative cohort of Japanese adults with previously diagnosed type 2 diabetes who had similar glycohemoglobin A<sub>1c</sub> levels to the U.S. patients (Table). We found that U.S. patients took medications for hypertension and hyperlipidemia far more frequently than did Japanese patients, despite having very similar blood pressure and serum cholesterol levels. This suggests that a greater proportion of U.S. patients require medication to achieve blood pressure and serum cholesterol levels that are similar to those achieved in Japanese patients.

The mechanism underlying this difference in requirements for hypertension and hyperlipidemia medications is not known. The increase in average body mass index (from 29.9 to 32.3 kg/m<sup>2</sup>) seen between NHANES III (1988–1994) and the NHANES 1999–2000 study was not accompanied by elevations in blood pressure and cholesterol level, and was explained by the greater use of antihypertension and

dyslipidemia medications (1). This is consistent with what we found, that the body mass index of U.S. and British (4,5) diabetic patients was much higher than that of Japanese diabetic patients. Indeed, an earlier observation of Japanese Americans showed that changes in body weight could modify rates of hypertension (6).

Such striking differences among ethnic groups, with regard to body mass index and the requirement for pharmacologic treatment, highlight the pathophysiological relation that exists between obesity and other risk factors and the necessity for ethnic group-specific management of vascular risk factors in patients with diabetes.

Hirohito Sone, MD, PhD  
Nobuhiro Yamada, MD, PhD  
University of Tsukuba Institute of  
Clinical Medicine  
Tsukuba, Japan

Sachiko Mizuno, MSc  
Yasuo Ohashi, PhD  
University of Tokyo School of Health  
Sciences and Nursing  
Tokyo, Japan

Shun Ishibashi, MD, PhD  
Jichi Medical School  
Tochigi, Japan

Yoshimitsu Yamazaki, MD, PhD  
Osaka University Graduate  
School of Medicine  
Osaka, Japan  
for the Japan Diabetes  
Complications Study Group

1. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004;291:335–342.
2. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, et al. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res*. 2002;34:509–515.
3. Grant RW, Singer DE, Devita NG, et al. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1408–1412.
4. Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet*. 2003;361:85.
5. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 2004;363:248–249.
6. Masaki KH, Curb JD, Chiu D, Petrovitch H, Rodriguez BL. Association of body mass index with blood pressure in elderly Japanese American men. The Honolulu Heart Program. *Hypertension*. 1997;29:673–677.

# JDCS tudy Newsletter

JDCStudy事務局 TEL.029-853-3053

FAX.029-853-3174

筑波大学 臨床医学系 代謝内分泌科

305-8575 つくば市天王台1-1-1

e-mail : jdcstudy@md.tsukuba.ac.jp

-JDCStudy に参加して-

福井大学医学部第三内科 鈴木仁弥

私は本年1月より笈田耕治先生の異動に伴い、後を引き継ぐかたちで JDC study に参加させて頂くことになりました。今後とも宜しくお願いいたします。私どもの福井大学医学部附属病院では当初40名でスタートし、現在30名の方を追跡中です。担当医師も私で3代目となり、転出した患者さんについては転出先の先生方のご協力でスタディを継続している次第です。

去る2月13日に行われた班会議では7年次の集計結果が報告され、日本人糖尿病患者の現状と実態を示す多くの成績に私は感銘を受けました。なかでも7年間の経過の中で、電話による介入により2年次から5年次までHbA1cが介入群で有意に低値を示したことは、介入の有効性を示す上で非常に重要だと思われまます。しかしながら6年次以後有意差を認めない点は、本研究で行われた介入方法の限界や、患者さん側の介入慣れなどの問題点を提示する上で、貴重なデータだと受け止めています。また、我が国において全国的にこのような中央介入方法が、7年間の長期にわたって実践できることを証明できたことは、今後の糖尿病治療への新たなアプローチを提示し得るものでしょう。本年度で生活習慣介入は終了されることが報告されましたが、長期間、患者指導に携わって頂いた安全センターの看護師、栄養士さんは本当に大変であったと思います。ご苦労様でした。

米国の Diabetes Prevention Program や Finish DPS に代表されるように、糖尿病予防に対してライフスタイルへの介入は驚くべき効果があることが証明され、我々も古来(?)より謳われている食事、運動、薬物療法に加えて、またはそれら全てを統括する意味で「生活習慣介入」を明確な治療手段へと位置づける必要性が出てきたと感じます。では、ローコストで有効な生活習慣介入療法とはどのようなもののでしょうか。DPPで行われたようなインテンシブな介入はあまりにもコストがかさみ、よほど従順な人でない限り反発を覚えるかも知れませんが、実践できる患者層もインテリの裕福な人たちに限られるかも知れません。また時間的な問題も克服しなければいけません。例えば私どもの糖尿病外来では患者さんの来院は月に一回から3ヶ月に一回で、一人当たりにかかる時間はおそらく5分から10分程度、患者さんと向き合っているよりもコンピューターに向かっている時間の方が長いのが現状です。これでは効果的にライフスタイルに介入するような時間があるとは残念ながら思えません。このような現状で、現実的に最も期待が持てるのは、糖尿病療養指導士や糖尿病看護認定看護師の方々による現場での介入ではないでしょうか。現在全国で糖尿病療養指導士は6000名以上、糖尿病看護認定看護師は30名以上になりました。我々の施設について少し紹介させて頂くと、数年前に外来指導相談室が設置され、糖尿病看護認定看護師の資格を持つ師長を筆頭に看護師が積極的に外来診察に同席し、ライフスタイルをはじめとして糖尿病治療に問題ありと思われる患者さんを次々と個室に軟禁し(看護師さんごめんさい)、縛り上げているかどうかは密室なのでわかりませんが、こつてりと指導して下さるようになりました。さらにその後には栄養士さんの待つこれまた密室の外来栄養相談室へエスコートされ、栄養学についてのいろは、、、を教えてもらいます。ただこのような流れはけっして我々が強要しているわけではなく、私も不思議に思っているのですが、患者さんは割と抵抗なく指導室に向かっています。これはひとえにスタッフのフレンドリーなキャラクターがそうさせているのだと思います。皆さんの施設ではいかがでしょうか? このようなシステムが構築された背景には、糖尿病患者の増加と健康保険による在宅療養指導料の設定、社会的にも、生活習慣改善の重要性とそれによってもたらされる医療費削減への恩恵が近年になってようやく認識されてきたのではないかと考えています。今後、より効果的な介入療法が考案され、糖尿病治療が進歩することを期待しています。



# JDCS study Newsletter

JDCStudy事務局 TEL029-853-3053

FAX029-853-3174

筑波大学大学院 人間総合科学研究科

内分泌代謝・糖尿病内科

305-8575 つくば市天王台1-1-1

-糖尿病網膜症の発症予防を目指して-

山形大学医学部情報構造統御学講座

視覚病態学分野 川崎 良

ETDRS 以後、糖尿病網膜症の治療としてはレーザー網膜光凝固の有効性が示され浸透しています。適切な時期にレーザー網膜光凝固を行うことで90%以上の失明予防が可能と推測されています。また手術治療としては硝子体手術の進歩によりこれまで失明にいたっていたような重症の増殖糖尿病網膜症症例でも失明を予防することができる例も珍しくなくなっております。これらの治療により多くの患者様に対して「失明を防ぐ」ことが可能となりました。このことから眼科医の中には「糖尿病網膜症の治療は来るところまで来た」という雰囲気が蔓延しています。

しかし、実際のレーザー網膜光凝固治療は網膜を広い範囲で凝固しますので中心の視力は保たれていても視野が狭くなり、暗いところに順応することが難しくなります。またレーザー網膜光凝固の合併症としての黄斑浮腫の発症もみられることもあります。レーザー網膜光凝固はかなり「破壊的な治療法」であり、失明は防ぐことはできますが「視機能の質 Quality of Vision」という観点からはかなり低いものがあります。このようなことを考えると糖尿病網膜症に関しては、今やっと「失明を防ぐ」というスタートラインに到達したばかりであり、今後さらに「よい良い視機能を維持する」という新しい目標を掲げる時期にさしかかっていると考えております。これまでは眼科ではレーザー網膜光凝固や硝子体手術をどのように施行するかということに関心が集まっておりました。しかし DCCT や Kumamoto Study 以降、高血糖の是正により網膜症の発症や進展が大きく抑えられることがはっきりと示されております。JDCSでも1次予防群において糖尿病罹病期間、BMI、HbA1c、収縮期血圧と糖尿病網膜症発症との有意な関連が示され、特に HbA1c は 1%上がるごとに 1.4 倍のハザード比でした。2次介入群においても HbA1c と糖尿病網膜症進展との有意な関連が示された。HbA1c は 1%上がるごとに 1.6 倍のハザード比でした。現時点では生活指導（ライフスタイル介入）については網膜症進展阻止の効果は確認されませんでした。今後のデータ解析が待たれます。

現在、WHO では Vision2020 という活動を行っていますが、その目的は「避けることができる失明 (avoidable blindness) をなくす」というものです。全世界的には失明原因の上位を占める白内障やオンコセルカ症が重要ですが、日本においてはそれらの疾患は解決されております。日本で失明原因の上位を占めるのは糖尿病網膜症や緑内障や加齢黄斑変性です。緑内障や加齢黄斑変性については未だに発症を予防する方法は見つかっておりません。けれども糖尿病網膜症に関しては高血糖の是正や薬物治療などによって発症・進展を防ぐことができる可能性があります。そのような意味では現時点で日本において唯一の「避けることができる失明」にあたる疾患ではないかと考えております。臨床眼科医として JDCS にかかわらせていただき、私自身があらためて糖尿病網膜症に対する治療を根本から考え直すきっかけとなっております。今後ともよろしくお願いたします。

### 日本における生活習慣介入の難しさ みなみ赤塚クリニック 高橋秀夫

JDCStudyも8年次を迎え、日本発の様々なエビデンスが発信されるに至り、当初から携わっているもの一人としてたいへん喜ばしく思うと同時にその遂行に大いなる責任を感じております。これまでの解析では電話コンタクトを中心とした介入ではDCCT、UKPDSのような明らかな介入効果が得られていないようであり、日本における生活習慣への介入がいかにかに困難であるかが痛感されます。コンタクトを取っていただいているコメディカルの皆さんはじっくりと患者さんの声に耳を傾けていただきたきながら対応していただいていることは外来にいらっしゃる患者さんの声からも明らかです。しかし日本の場合、対応したコメディカルの方々が直接インスリン量の変更をするような治療上の指示を出すことは法的に困難であるため、得られた貴重な患者情報を実際の治療に反映させにくい環境にあり、電話コンタクトによる介入効果が得がたいように思われます。

また、今日のようにめまぐるしく生活環境が変化する世の中において生活習慣病である2型糖尿病の治療を行うには、それぞれの患者さんにとって今何が必要なのかを外来受診のその日のうちに判断して治療指針を患者さんへ示すことが求められております。しかし、当院を始めJDCStudyに参加されているほとんどの施設が1ヶ月以上に1回の間隔で、毎回3分程度の外来診療を行っているのが現状であり、ここに日本糖尿病療養指導士(JCDE)をはじめとしたコメディカルスタッフが有機的に患者さんを中心としたチーム医療に関わる必要性が生じてきます。JDCStudyが始まった後、数多くのJCDEが誕生し、現在糖尿病治療の各方面で活躍中であります。しかし、様々な疾患の患者さんに携わらなければならない総合病院において、看護師は患者さんの検査案内、介助に奔走し、栄養士、検査技師は自分の持ち場の仕事で手一杯であり、とても外来まで出向いて患者さんと接することすらできず、患者さんに満足していただけたような医療を提供できていないのが現状と思われれます。

毎日3回、4回とつらい思いをしながら測定したSMBGのデータが記載されたSMBG手帳をしっかりと見て、せめて何かひとことでも声がけができるような心の余裕を持つことが生活習慣介入の第一歩ではないでしょうか。

JDCStudy事務局 TEL 029-853-3053 ・ FAX 029-853-3174  
筑波大学大学院人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病科  
主任研究者 山田 信博  
事務局 菅根 博仁  
担当教員 丸山 泰子  
〒305-8574 つくば市天王台1-1-1  
e-mail: jdcstudy@md.utsukuba.ac.jp

### 事務局より

**8年次調査票を提出されていない施設は大至急提出をお願い申し上げます**  
ご多忙中にも関わらず、平素よりJDCSにご協力いただきましてありがとうございます。8年次までのデータを一旦集計して大規模な中間解析が行われます。したがって7年次まで提出されていない症例でも、8年次調査票をまず優先して大至急ご提出ください。

### 来年度から調査票は大幅に簡略化されます

本研究自体は今後も継続されますが、先生方のご負担を少しでも減らすために、次回から調査票は大幅に簡略化いたします。今後ともより一層のご協力をよろしくお願い申し上げます。

### 提出先

〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13  
西山興業御茶ノ水ビル5F  
NPO法人 日本臨床研究支援ユニット  
(J-CRSU) 糖尿病データセンター  
TEL 03-5298-8551 ・ FAX 03-5298-8535  
担当 水野 佐智子・藤井 仁英

平成16年度 全体班会議の予定  
平成17年2月9日(水) 15:00 からを予定しており  
ます。会場については未定です。時期が近づきましたら、  
あらためてご案内を差し上げます。

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)  
分担研究報告書  
糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究(JDCStudy)

糖尿病合併症（細小血管症・大血管症）に関する報告  
分担研究者 野田光彦 虎の門病院内分泌代謝科

日本人糖尿病患者における、糖尿病合併症の予防は、過去は細小血管症の発症・進展が主な対象となっていた。しかし、近年の食生活の欧風化や、生活の都市化により、日本人においても欧米と同様に、心筋梗塞・狭心症等の冠動脈疾患、脳梗塞・脳出血等の脳血管障害、閉塞性動脈硬化症等の、動脈硬化疾患の発症・進展もその主たる対象となってきた。これは、脂肪摂取率の増加、運動不足、肥満傾向によるインスリン抵抗性の増大にその原因があると考えられる。このような点から、2型糖尿病患者に対する食事療法や運動療法についての介入は大血管障害の発症・進展予防に重要であると推察される。

細小血管症の発症・進展は、眼底所見、尿中微量アルブミン定量等の指標により、比較的コンスタントに経過を追いやすいが、大血管障害は発症・進展の指標を心血管等のイベントとすることがエンドポイントとして妥当と考えられ、長期の追跡が通常必要である。

JDC 研究 (JDCS) のこれまでの解析により、大血管症エンドポイントについて、例えば糖尿病患者の冠動脈疾患の発症が高まってきていることが明らかになっており、欧米白人と比較して、その二分の一程度にまで発症率が増加してきている。この結果を踏まえると、今後、介入による長期的な大血管障害発症・進展抑制効果が明らかになる可能性がある。このように、エンドポイントの出現までにはある程度の観察期間を要するため、今後の中～長期的な観察が求められる。

日本人で重要な危険因子は何か、それらは欧米白人との間に差異はあるか、日本人で高い喫煙率がどの程度関与しているか等について分析しうる可能性や、また、糖尿病腎症・網膜症を合併した症例での大血管障害の合併について分析することにより大血管障害発症に対する危険因子としての細小血管症の位置付けも明らかになる可能性がある。介入効果の分析とともに、上述のような疫学的なデータを得るといふ点も重要であろう。