

イベント記録用紙 様式5 —その他の糖尿病関連死—

記載可能な箇所についてのみ記入し、それ以外は空欄にして下さい

施設名 _____ 記載者氏名 _____ 記載日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者氏名またはイニシャル、頭文字 等 _____ 貴院でのカルテ番号 _____

1. 腎不全死

死亡年月日	平成 年 月 日
死の契機	
臨床経過	

2. 高血糖死

死亡年月日	平成 年 月 日
死の契機	
臨床経過	

3. 低血糖死

死亡年月日	平成 年 月 日
死の契機	
臨床経過	

イベント記録用紙 様式6 ーその他の非糖尿病関連死・心不全ー

記載可能な箇所についてのみ記入し、それ以外は空欄にしてください

施設名 _____ 記載者氏名 _____ 記載日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者氏名またはイニシャル、頭文字 等 _____ 貴院でのカルテ番号 _____

1. 事故死

死亡年月日	平成 年 月 日
経過	

2. 悪性新生物

死亡年月日	平成 年 月 日
発見の契機	
臨床経過	

3. 肺炎

死亡年月日	平成 年 月 日
診断の契機	
臨床経過	

4. その他の原因による死亡

死亡年月日	平成 年 月 日
臨床診断	
発見の契機	
臨床経過	

5. 入院を要する心不全：心筋梗塞が原因の場合は「様式1」ないし「様式2」にご記入下さい（8頁参照）

診断年月日	平成 年 月 日
発見の契機	
基礎疾患	
臨床経過	

参考資料

非致死的心筋梗塞の定義

下記のカテゴリの中のいずれか一つ以上：

- A. イベント時の確診的心電図所見
 - B. 虚血性的心臓痛と確診的酵素所見
 - C. 虚血性的心臓痛と疑診的酵素所見および疑診的心電図所見
 - D. 定期的心電図記録で前回記録時に認めなかった心筋梗塞の確診所見
 - E. その他、心筋梗塞の診断を可能とする所見
- A. 確診酵素—以下の条件のすべて：
- (1) CK, SGOT, または LDH がイベント時に測定されている
 - (2) 測定された酵素の1種以上が、当該施設の正常上限の2倍以上かつ15倍以下
- B. 疑診
- (1) CK, GOT (AST), または LDH がイベント時に測定されている
 - (2) 1種以上の測定された酵素値が上昇しているが酵素の確診基準を満たさない

ミネソタコード (抜粋)

Code 1-1. Q・QS型	
WPW 症候群や完全左脚ブロックがあれば取り上げない	
1. $Q/R \geq 1/3$ & $Q \geq 0.03\text{sec.}$	I, II, V2, V3, V4, V5, V6 のいずれか
2. $Q \geq 0.04\text{sec.}$	I, II, V1, V2, V3, V4, V5, V6 のいずれか
3. $Q \geq 0.04\text{sec.}$ & $R \geq 3\text{mm}$	aVL
4. $Q \geq 0.05\text{sec.}$ & $Q \geq 1\text{mm}$	III aVF
5. $Q \geq 0.05\text{sec.}$	aVF
6. QS 型(右よりの誘導で R 波がある時)	V2, V3, V4, V5, V6 のいずれか
7. QS 型	V1~V4 または V1~V5, V1~V6 のすべて
Code 1-2	
1. $Q/R \geq 1/3$ & $0.02 \leq Q < 0.03\text{sec.}$	I, II, V2, V3, V4, V5, V6 のいずれか
2. $0.03 \leq Q < 0.04\text{sec.}$	I, II, V2, V3, V4, V5, V6 のいずれか
3. QS 型	II
4. $0.04 \leq Q < 0.05\text{sec.}$ $Q \geq 1\text{mm}$	II aVF
5. $0.04 \leq Q < 0.05\text{sec.}$	aVF
6. $Q \geq 5\text{mm}$	III, aVF のいずれか
7. QS 型	V1, V2, V3 のすべて
Code-4. ST 接合部および ST 部偏位	
WPW 症候群、左脚ブロック、右脚ブロック、または心室内ブロックがあれば取り上げない	
1. $ST-J \downarrow \geq 1\text{mm}$ かつ STseg. は水平あるいは下り坂	I, II, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6 のいずれか
2. $0.5\text{mm} \leq ST-J \downarrow < 1\text{mm}$ かつ STseg. は水平あるいは下り坂	I, II, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6 のいずれか
3. $ST-J \downarrow < 0.5\text{mm}$ であるが STseg. が下り坂 STseg. あるいは T の最低部が P-R 基線下少なくとも 0.5mm 以上に達す	I, II, aVL, V2, V3, V4, V5, V6 のいずれか
Code-5 T 波所見	
WPW 症候群、左脚ブロック、右脚ブロック、または心室内ブロックがあれば取り上げない	
1. 陰性 T $\geq 5\text{mm}$	I, II, V2, V3, V4, V5, V6, aVL(ただし R が 5mm 以上). aVF(ただし、QRS が主として上向き)のいずれか
2. 陰性 T あるいは 2 相性(±または+型)で $1\text{mm} \leq \text{陰性相} < 5\text{mm}$	I, II, V2, V3, V4, V5, V6, aVL(ただし R が 6mm 以上). aVF(ただし、QRS が主として上向き)のいずれか
3. T が零(平低)または陰性、または 2 相性(+型)で 陰性相 $< 1\text{mm}$	I, II, V3, V4, V5, V6, aVL(ただし R $\geq 5\text{mm}$ 以上) の いずれか
Code-7. 心室伝導障害	
1. 完全左脚ブロック、WPW 症候群のない時 $QRS \geq 0.12\text{sec}$ $R \geq 0.06\text{sec}$	I, II, III, aVL, aVF のいずれか I, II, III, aVL, V5, V6 のいずれか

イベントとしての狭心症の定義

1. 観察期間中に、胸部痛や胸部不快感を伴い、且つ以下のいずれかの所見を認めた場合
 - (1) 安静時ないし軽度の労作により狭心症が出現する
 - (2) 新たに出現した狭心症
 - (3) 安定型狭心症の増悪
2. 胸部痛や胸部不快感を伴わない場合でも、入院精査にて狭心症と診断された場合

閉塞性動脈硬化症状(ASO)のイベント判定に際しての留意事項

登録時に ASO を合併していた症例では、症状は日常生活に支障をきたさないようにコントロールされ、壊疽や潰瘍は治癒しているはずである。これらの症状の再発や悪化はイベントとしてとりあげる。

前年度までに ankle pressure index (API) / ankle brachial index (ABI) が測定されておらず、偶然に測定された API (ABI) が 0.8 未満であっても、他の所見を認めない場合はイベントとみなさない。

脳梗塞の定義

脳梗塞は臨床所見に一致する梗塞巣が CT and/or MRI にて確認された発作または剖検にて脳梗塞が確認された発作である。

MRI の拡散強調画像(diffusion weighted image; DWI)のみにおいて描出された梗塞巣は脳梗塞と判定する。

脳出血およびクモ膜下出血は CT または MRI または剖検所見にて確診されたものとし、出血性梗塞は除外する。

登録時に脳血管障害を合併していた症例では、24 時間以上持続し 医師によって確認された 新たな明確で他覚的な 神経巣症状の出現はイベントとする。

CT または MRI または剖検所見にて得られた所見をもとに分類する。明らかな神経症状を認めず、偶然とられた CT または MRI にて診断された脳梗塞はイベントとみなさない。

「心不全」欄記入上の注意

1. イベントとしての心不全は「入院を要する心不全」です。
2. 「入院を必要としない心不全」についてのご記入は不要です。
3. 心筋梗塞が原因で「入院を要する心不全」を合併した場合には、本欄へのご記入は不要です。
 - ・心筋梗塞が致死的な場合には「様式1；死亡（心筋梗塞・突然死）（1頁）の「心筋梗塞による死亡」欄および「症状」「心電図」「酵素」欄に御記載下さい。
 - ・心筋梗塞が非致死的な場合には「様式2；非致死的心筋梗塞」（2頁）に御記載下さい。

「高齢者糖尿病前向き大規模介入研究」 脱落・死亡症例連絡票

糖尿病データセンター Fax 03-5298-8535

登録時分類（該当するものに○をつけてください）

追跡群： 強化治療群 / 通常治療群

登録番号：

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

患者氏名： _____

医療機関名： _____

担当医師名： _____ (印)

理由： 1. 転院・転居（最終来院日：200 年 月 日）

（転院・転居の理由： _____）

転院先の主治医の先生のご協力で追跡が可能な場合は脱落ではありません。追跡可能な場合
 研究班からの連絡は混乱をさけるため、今後も先生に調査票を差し上げますことご了承下さい。

2. 来院しない（最終来院日：200 年 月 日）

転院先が明らかで、患者さんの同意があり、かつ転院先の主治医の先生のご協力で追跡が可能な場合は脱落とは致しません。研究班からの連絡は混乱をさけるため、今後も先生に調査票を差し上げます。患者さんと全く連絡がとれない場合がこの項目に該当します。

連絡がとれ同意の撤回を確認できた場合は、同意の撤回の項目に記入して下さい。

（来院しない場合の理由： _____）

3. 同意の撤回（撤回日： 200 年 月 日）

（同意撤回の理由： _____）

4. 担当医の都合

引き継いで追跡していただける先生がおられる場合は脱落ではありません。

（事務局や研究班でできることがあれば対処いたしますので、どのような状況が発生しているかお知らせ下さい： _____）

5. 死亡（死亡日： 200 年 月 日）

最終的には、「脱落」としてではなく「観察終了」例として扱わせていただきます。

（死因： _____）

6. その他 [_____]

脱落を増やさないためのお願い： 転院の場合には、転院先と連絡を取ってくださるようお願いいたします。来院しない場合には、患者さんに電話等での確認をお願いいたします。

★データセンターからも確認の連絡をさせていただきますが、ご了承下さいますようお願い申し上げます。

II. 分担研究報告

日本人高齢者 2 型糖尿病におけるメタボリックシンドロームの頻度

—J-EDIT 登録時データを用いた検討

井藤英喜

財団法人東京都保健医療公社 多摩北部医療センター院長

高齢者においては肥満、糖尿病、高脂血症などが高頻度となる。したがって、これらが重複して出現するメタボリックシンドロームの頻度も高くなることが予想されるが、日本人高齢者 2 型糖尿病におけるメタボリックシンドロームの実態は明らかではない。

そこで、高齢者 2 型糖尿病を対象とした無作為化比較研究である J-EDIT (Japan Elderly Diabetes Intervention Study) の登録時のデータを用いて、日本人高齢者 2 型糖尿病におけるメタボリックシンドロームの頻度につき検討することとした。

その結果、高齢者男性 2 型糖尿病においては、WHO 基準ではどの年齢層においても 70%、NCEP 基準では 60%、日本基準では 50% 前後の症例がメタボリックシンドロームと診断され、成人糖尿病を対象とした JDCS (Japan Diabetes Complication Study) での頻度より明らかに高値であることが明らかとなった。一方、高齢女性糖尿病では、WHO 基準で 75%、NCEP 基準で 50%、日本基準で 22% 前後であり、成人糖尿病を対象とした JDCS での頻度より明らかに高値であった。さらに、いずれの基準を用いても、男女ともに 80 歳を越えるとメタボリックシンドロームと診断される症例の頻度は低下の傾向をしめすことが明らかとなった。

これらの結果は、日本人高齢者 2 型糖尿病の発症や、病態に肥満、とくに内臓肥満が重要な役割を果たしていることを示唆したものと考えられた。

A. 研究目的

肥満、とくに内臓型肥満には、耐糖能低下、高血圧、高トリグリセリド血症、低 HDL-コレステロール血症など動脈硬化の危険因子が合併しやすいこと、脂肪細胞から種々のサイトカイン（アディポサイトカイン）が分泌され肥満によりその分泌動態が変化すること、それらに伴い動脈硬化が促進される可能性の高いことなどが明らかになってきた。

このような研究の進歩を受けて、2005 年 4 月に日本の 8 学会（日本血栓止血、高血圧、動脈硬化、循環器、糖尿病、肥満、腎臓、内科学会）が合同で、日本人におけるメタボリックシンドロームの診断基準を公表した¹⁾。高齢者においては肥満、糖尿病、高脂血症などが高頻度となる。したがって、高齢者におけるメタボリックシンドロームの実態と、その臨床的意義を検討することは、高齢者におけるそれらの多発の背景や

治療のあり方を明らかにする上で重要な課題であるといえる。

そこで、本研究では、当研究班の中心的な研究課題である高齢者 2 型糖尿病を対象とした無作為化比較研究である J-EDIT (Japan Elderly Diabetes Intervention Study) の登録時のデータを用いて、日本人高齢者 2 型糖尿病におけるメタボリックシンドロームの頻度につき検討することとした。

B. 研究方法

J-EDIT に登録された高齢者 2 型糖尿病 1,173 症例を研究対象とした。J-EDIT には HbA1C が 7.5% 以上あるいは HbA1C が 7.0—7.5% で血圧、血清脂質あるいは体重が強化治療群における管理目標に達していない 65 歳以上の 2 型糖尿病症例が登録されている。症例登録は平成 13 年 3 月から平成 14 年 2 月の 1 年間に行われ、全国の 39 施設より症例登録が行われている。

メタボリックシンドロームの診断に必要な BMI、腹囲、血清トリグリセリド、HDL-コレステロール、血圧、尿中アルブミンとしては登録時に測定された値を用いた。全例糖尿病であることから、耐糖能異常はあるものとし、血圧に関しては降圧剤使用中の例は実測血圧値の如何にかかわらずメタボリックシンドロームでいう血圧条項を満たすものとした。

本研究登録された症例の基本的 ADL、活動能力、認知機能、うつ状態は、それぞれ Barthel Index および老研式活動指標²⁾、ミニメンタルテスト (MMSE)、老年者うつスケール (GDS) を用いて測定した。老研式活動能力は、東京都老人総合研究所が開

発した手段的 ADL、知的活動能力、社会的活動能力を測定するスケールである。

メタボリックシンドロームの診断基準として前記の日本の基準に加え、WHO³⁾ および NCEP 基準⁴⁾ を用いて検討した。

B. 研究結果

J-EDIT では、対象を、年齢、性、糖尿病治療法、HbA1C、血清脂質 (総コレステロール、トリグリセリドおよび HDL-コレステロール)、血圧、糖尿病性細小血管症および動脈硬化性血管障害の有無、高脂血症および高血圧の有無および施設を割り付け因子として通常治療群と強化治療群の 2 群に分けた。強化治療群においては、成人糖尿病と同様の体重、血糖、血清脂質、血圧管理目標値を設定した治療を行なう。一方、通常治療群では、主治医が年齢や種々の背景を考慮し妥当と考える治療を行うこととしている。

登録された 1,173 症例中 585 症例は強化治療群に、588 症例は通常治療群に割り付けられた。表 1 に示したように、両群における登録時の年齢、性、糖尿病治療法、BMI、HbA1C、血清総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール、収縮期血圧および拡張期血圧に差異は認めなかった。また、表 2 に示したように、75 歳以上、HbA1C \geq 7.5% 以上、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症薬使用、降圧薬使用の頻度および糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症および高血圧のいくつを有しているかを示したリスクの数にも両群間に有意差を認めなかった。

このような背景をもつ高齢者糖尿病にお

ける年齢階層別 WHO、NCEP および日本基準によるメタボリックシンドロームの頻度を示したものが表 3 である。表 3 には、現在 40-70 歳（平均年齢 58 歳）の日本人 2 型糖尿病 2,205 症例を対象として実施されている JDCS (Japan Diabetes Complication Study) のデータ^{5, 6)}も参考値として示した。

高齢者男性糖尿病においては、WHO 基準ではどの年齢層においても 70%、NCEP 基準では 60%、日本基準では 50%前後の症例がメタボリックシンドロームと診断され、成人糖尿病を対象とした JDCS での頻度より明らかに高値であった。一方、高齢女性糖尿病では、WHO 基準で 75%、NCEP 基準で 50%、日本基準で 22%前後であり、成人糖尿病を対象とした JDCS での頻度より明らかに高値であった。さらに、いずれの基準を用いても、男女ともに 80 歳を越えるとメタボリックシンドロームと診断される症例の頻度は低下の傾向をしめした。

D. 考察

日本人高齢者 2 型糖尿病においては、どの診断基準を用いてもメタボリックシンドロームと診断される症例の頻度が、成人糖尿病と比較し、高いことを明らかにした。この事実は、日本人高齢者における糖尿病の発症や病態に肥満、とくに内臓肥満が強くかかわっている可能性の高いことを意味している。

しかし、メタボリックシンドロームの定義により、その頻度が大きく変わることも明らかになった。この事実は、メタボリックシンドロームの定義がいずれのものであっても未成熟なものであり、暫定的なものであることを意味している。今後、い

れのメタボリックシンドロームがより適切なものであるのかを検討する中から、より臨床的な意義の深いメタボリックシンドロームの定義が定められることを期待したい。

メタボリックシンドロームの頻度や意義は欧米では高いとされているが、日本人、少なくとも日本人糖尿病では、動脈硬化性血管障害の予知因子として従来の危険因子ほどではないと報告されている⁵⁾。したがって、日本人メタボリックシンドロームの定義は、日本人のデータに基づいてなされるべきであろう。そのような定義が定まれば、高齢者糖尿病においてメタボリックシンドロームが高頻度であることの意義もより明確となると考えられる。

E. 結論

高齢者糖尿病にはメタボリックシンドロームの頻度が高い。

F. 引用文献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準、日本内科学会雑誌 94:794-809, 2005
- 2) Koyano W, Shibata H, Nakazato K, Haga H, Suyama Y: Measurement of competence: reliability and validity of TMIG index of Competence. Arch Gerontol Geriatr 13: 103-116, 1991
- 3) World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Definition, Diagnosis and

- Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999
- 4) 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 (Adults Treatment Panel III). JAMA 285:2486-2497, 2001
- 5) Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, for the Japanese Diabetes Complications Study group: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients?, Diabetes Care 28:1463-1471, 2005
- 6) 未発表
- 2) Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, for the Japanese Diabetes Complications Study group: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients?, Diabetes Care 28:1463-1471, 2005
- 3) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, for the Japanese Diabetes Complications Study (JDCC) group: The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than existing definition-Additional analysis from the Japan Diabetes Complication Study-. Diabetes Care 29:145-147, 2006

G. 研究発表

- 1) Ishikawa T, Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Nakamura H, Orimo H, for the PAT E investigators: Increased risk for cardiovascular outcomes and effect of cholesterol-lowering pravastatin therapy in patients with diabetes mellitus] in Pravastatin Anti-a

H. 知的所有権の取得状況

なし

表1 登録症例1、173例の臨床背景

	通常治療群 (N=588)	強化治療群 (N=585)
年齢(歳)	71.7±4.7	71.9±4.6
性(男/女)	272/316	271/314
糖尿病治療法 (食事/経口薬/インスリン)	53/357/178	51/357/177
BMI	23.8±4.5	24.5±5.2
HbA1C(%)	8.1±0.9	8.0±0.8
総コレステロール(mg/dl)	202.4±34.4	202.8±34.4
トリグリセライド(mg/dl)	130.8±69.7	137.2±110.3
HDL-コレステロール(mg/dl)	56.8±23.0	57.0±19.9
収縮期血圧(mmHg)	136.6±16.7	137.4±16.1
拡張期血圧(mmHg)	74.9±10.0	75.5±9.5

表2 登録症例1、173例の臨床背景(2)

	通常治療群 (N=588)	強化治療群 (N=585)
75歳以上	28% (164/588)	29% (167/585)
HbA1C≥7.5%	79% (463/588)	80% (466/585)
糖尿病網膜症	48% (283/587)	48% (280/584)
顕性糖尿病性腎症	49% (288/585)	47% (273/585)
虚血性心疾患	16% (96/588)	15% (87/585)
脳血管障害	12% (73/588)	13% (78/585)
高脂血症薬の使用	62% (365/587)	65% (378/585)
降圧薬の使用	47% (275/587)	47% (277/585)
リスクの数(～1/2～4/5～)註	113/436/39	107/436/42

註:糖尿病網膜症、腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症、高血圧の有無の6個

表3 高齢者糖尿病(N=1,173)におけるメタボリックシンドロームの頻度—J-EDIT登録時

性別	基準	年齢(歳)				参考 JDACS (40-70, 平均58)
		65-69	70-74	75-79	80-84	
男性	WHO	72%	71%	77%	63%	51%
	NCEP	57%	53%	61%	56%	45%
	日本	45%	50%	55%	53%	31%
女性	WHO	65%	70%	83%	80%	53%
	NCEP	42%	48%	56%	37%	38%
	日本	18%	22%	27%	22%	8%

厚生労働省長寿科学総合研究事業
分担研究報告書
動脈硬化性疾患に対する諸リスク因子の予測力評価

分担研究者

大橋靖雄（東京大学医学系研究科教授）

飯室 聡（東京大学大学院医学系研究科循環器内科）

徳田洋介（東京大学医学部健康科学・看護学科）

研究要旨:動脈硬化性疾患は日本の医療政策を考える上で大きなウエイトを占める領域である。予防を考える上ではハイリスク集団を選別して徹底的に介入することが必要だが、その指標については明確なエビデンスはそろっていない。常識的には血圧や血糖値、喫煙の有無、家族歴等が挙げられる。また、近年注目されているメタボリックシンドロームもハイリスク集団を選別する上での指標となる可能性をもっている。どの指標がもっともクリティカルなのか、各々の指標をどのように捉えて使うべきか、ということに方向性を与える必要があろう。本論文ではHeagertyらによって提案された時間依存性ROC(Receiver Operating Characteristic)曲線法を指標の評価のために用いた。この方法は時間と共に変化する予測力を評価できるという利点がある。この方法を高齢者糖尿病に対する大規模臨床疫学データに適用し、メタボリックシンドロームおよびその診断基準の構成要素である各リスク因子の心血管疾患発症・脳血管疾患発症に対する影響を、予測力の時間変化という観点から検討した。

A. 研究目的

心血管疾患、脳血管疾患を含むところの動脈硬化性疾患は日本の医療政策を考える上で大きなウエイトを占める領域である。その問題点は、個人のレベルで言えば、それまで本人に自覚症状がなくても発症するとそれまでの生活が一変してしまうほどの影響を与えうることであり、国家・社会のレベルで言えば、高齢化に伴って国家予算を圧迫するほどに増加してきている医療費である。

1次予防・2次予防を考える上で重要なのは、ハイリスクの集団を選別してその集団に対して徹底的に介入することであるが、選別のためにどのような指標を用いるかということに関しては明確なエビデンスはそろっていない。常識的には血圧や血糖値、喫煙の有無、

家族歴等が挙げられる。また、近年注目されているメタボリックシンドロームもハイリスク集団を選別する上での指標となる可能性をもっている。ただし、Sone¹⁾らの先行研究においては、メタボリックシンドロームの診断基準を満たすことが血管疾患発症に与えるリスクは統計的には有意でないとされている。

臨床の現場において、目の前の患者と相対したとき、どの指標がもっともクリティカルなのか、各々の指標をどのように捉えて使うべきか、ということに方向性を与える必要があろう。本論文ではHeagerty²⁾らによって提案された時間依存性ROC(Receiver Operating Characteristic)曲線法を指標の評価のために用いた。この方法は時間と共に変化する予測力を評価できるという利点があり、臨床上有益

な各リスク因子の性質を捉えることができると思われる。そこで本研究では、この方法を高齢者糖尿病に対する大規模臨床疫学データに適用し、メタボリックシンドロームおよびその診断基準の構成要素である各リスク因子の心血管疾患発症・脳血管疾患発症に対する影響を、予測力の時間変化という観点から検討した。

B. 研究方法

(1)対象

本研究では高齢者糖尿病治療と健康寿命に関するランダム化比較研究 (JEDIT) のデータを用いて解析を行った。使用したデータは JEDIT の登録時・割付時データおよび4年次までの心血管・脳血管イベントである。検査値は、収縮期血圧・拡張期血圧、BMI、T-chol、TG、HDL-chol、空腹時血糖を使用した。

登録時・割付時のデータは1173件、そのうち955件(男性521人、女性434人)のデータを用いた。イベント数は以下の通りであった。

心血管病：男性14件 女性10件

脳血管疾患：男性25件 女性14件

心+脳血管疾患：男性30件 女性43件

なお、致死イベントと非致死イベントを合わせた数値は各個人で初発のイベントのみを集計している。致死イベント数と非致死イベント数の単純な合計ではない。

解析に用いたリスク因子は、収縮期血圧(140mmHg)、拡張期血圧(90mmHg)、ウエスト周囲径(男85cm、女90cm)、BMI(25)、HDL コレステロール(男40mg/dl、女50mg/dl)、トリグリセライド(150mmHg)、空腹時血糖(100mg/dl)、メタボリックシンドローム(IDF診断基準)の8変数である。血

圧と脂質については、割付時に服薬していれば高値群に含めるとした。空腹時血糖値を100mg/dlで2値に分け内服状況を反映させなかったのは、対象が全員、糖尿病と診断されており、登録・割付時ですでにある程度コントロールがついていたからである。

(2)方法

時間依存性 ROC 曲線法は、イベント発症時点ごとに感度と特異度を定義し ROC 曲線を描く方法である。感度と特異度を定義するため、ケースは時点 t においてイベント発症したもの、コントロールは時点 t におけるリスク集団のうち時点 t でイベント発症しないもの、という定義を用いた。Heagerty らは、Cox 回帰におけるスコア方程式から、ある時点における共変量の条件付き分布が定義できることを利用して、イベント発生時点における感度と特異度を定式化した。感度と特異度の推定の際、ハザード比が時間とともに滑らかに変化すると仮定した。推定された感度と特異度を用いて ROC 曲線を描き、AUC(Area Under the Curve)を台形法により推定した。この AUC はモデルの予測力と解釈できるため、AUC を経時的に推定することで、モデル予測力の時間変化を推定することができる。また、AUC を各イベント発症時点の重みで評価し、平均をとることで一致度の要約指標 c^* が推定できる。

本研究では、時間依存性 ROC 曲線法を JEDIT データに適用し、心血管疾患発症および脳血管疾患発症に対するリスク因子の予測力を1因子ごとに求め、比較検討した。調整因子として年齢を用いた。検討項目は BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、HDL コレステロール、トリグリセライド、血糖、メタボリックシンドローム(IDF基準)に関して2値カテゴリーとした場合の予測力曲線とした。

C. 研究結果

Figure は見やすさを考慮して収縮期血圧、中性脂肪、HDL-chol、空腹時血糖、メタボリックシンドロームについて示した。

(1) 心血管疾患について

結果を figure1 に示す。

男性ではメタボリックシンドロームとウエストが短期的には予測力が強く、中性脂肪と収縮期血圧は中長期的なところで AUC が大きくなり指標として予測力の強い印象がある。女性でははっきりとした傾向は認めないが、男性では見えていなかった HDL-chol が中長期的に AUC が大きくなっていった。

(2) 脳血管疾患について

結果を figure2 に示す。

男性ではとくに目立った特徴を認めなかった。女性では、収縮期血圧の初期の AUC 値が大きかった。

(3) 心+脳血管疾患について

結果を figure3 に示す。

ここではとくに明らかな傾向を認めなかった。

D. 考察

今回の解析では、イベント数がまだ少ないこともあり期待したほどの明確な結果は認められなかった。しかし、全体的に収縮期血圧と中性脂肪がかなり敏感な指標として使えるのではないかとの印象が得られた。特に男性の心血管疾患でその傾向が認められる。メタボリックシンドロームに関しては、今回の集団においてはとくに優れた指標とはなっていなかった。これは、JEDIT という母集団がすでに糖尿病を有しているハイリスク集団であり、その中でさらにリスクの高低で2値に分けて解析したということによるものと思われる。そもそも、メタボリックシンドロームは、疾患が疾患として現象していない中等度のリス

ク集団を捉えるためのものであり、今回の集団に当てはめるべき概念ではないのかもしれない。

また、前述したようにイベント数の数が十分ではない、というのも結果の不安定性を増した原因であると思われる。JEDIT は継続中の大規模臨床試験であり、データベースの固定を待って再度解析を行えば、よりはっきりとした結果が得られるものと思われる。将来的には、短期的に見なくてはならない(=治療の優先順位が高い)指標は何か、中長期的に見なくてはならない(=生活過程の改善を含めてじっくりと取り組んでいける)指標は何か、ということに対しての提言ができればと考えている。

E. 結論

高齢者糖尿病に対する大規模臨床疫学試験である J-EDIT に、時間依存性 ROC 曲線法適用し、メタボリックシンドロームおよびその診断基準の構成要素である各リスク因子の心血管疾患発症・脳血管疾患発症に対する影響を、予測力の時間変化という観点から検討した。今回の解析では、イベント数がまだ少ないこともあり期待したほどの明確な結果は認められなかった。しかし、全体的に収縮期血圧と中性脂肪がかなり敏感な指標として使えるのではないかとの印象が得られた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

大庭幸治、大橋靖雄 : Regression Dilution. 動脈硬化予防 2005 ; 4(1) : 70-72.

Sone H. Mizuno S. Fujii H. Ohashi Y. et al: Is the Diagnosis of Metabolic Syndrome Useful

for Predicting Cardiovascular Disease in Asian Diabetic Patients?

Diabetes Care 2005;28(6):1463-1471

H. 知的財産の出願、登録状況

該当する事項なし。

[References]

- 1) Sone H, et al. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions. *Diabetes Care*. 2006;29:145-7.
- 2) Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics*. 2005;61:92-105.

Figure.1a 心血管疾患イベント男性

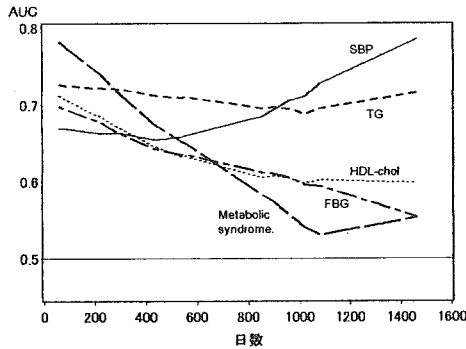


Figure.1b 心血管疾患イベント女性

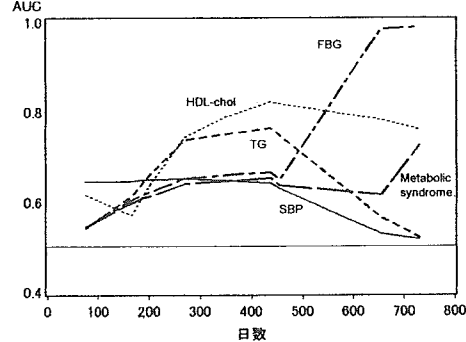


Figure.2a 脳血管疾患イベント男性

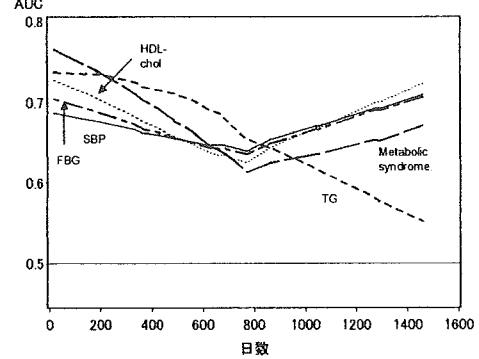


Figure.2b 脳血管疾患イベント女性

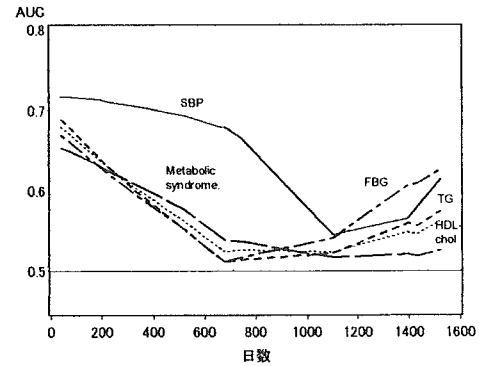


Figure.3a 心+脳血管疾患イベント男性

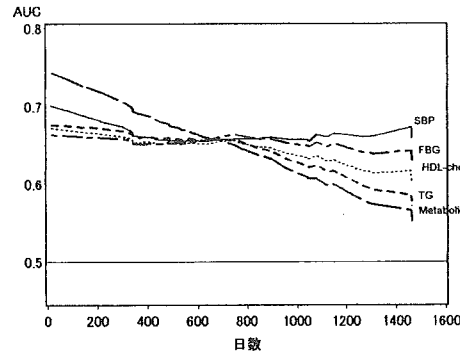
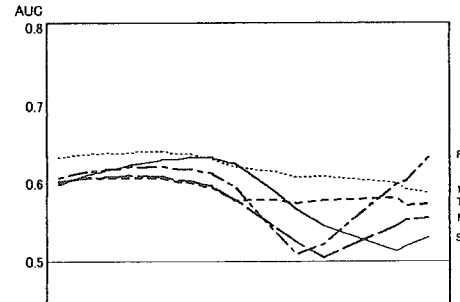


Figure.3b 心+脳血管疾患イベント女性



高齢 2 型糖尿病患者での微量アルブミン尿の remission が 心血管イベント発症に及ぼす影響 —滋賀糖尿病合併症経過外来データより—

分担研究者 滋賀医科大学内科学講座 柏木厚典 西尾善彦、
荒木信一

研究要旨

糖尿病患者における微量アルブミン尿の出現は、腎症ならびに心血管イベントの指標として考えられている。昨年度、日本人の高齢 2 型糖尿病患者において微量アルブミン尿期からの remission（寛解）が顕性腎症期への進展に比較して高頻度に生じていることを報告した。そこで、これらの症例を対象に、微量アルブミン尿の寛解が心血管イベントの発症に及ぼす影響を検討した。評価指標として有症状で入院を必要とした心血管イベント（急性虚血性心疾患、心不全、脳卒中、有痛性閉塞性動脈硬化症）の発症をエンドポイントに、追跡期間を 2005 年末までの 8 年間として検討を行った。微量アルブミン尿の remission を認めた 26 症例中、8 年間の追跡期間において心血管イベントは 3 例（12%）に認められた。一方、非寛解群 58 例では、追跡期間中 23 例（28%）に心血管イベントが発症した。統計学上、両群間で心血管イベント発生頻度に有意な差を認めるには至らなかったが、remission 群で心血管イベント発症率が低頻度であった。

A. 研究目的

微量アルブミン尿を伴った糖尿病患者は、高率に顕性腎症・慢性腎不全へ進展することより、早期糖尿病性腎症の指標として広く用いられている。また、微量アルブミン尿は、心血管イベント・死亡率の独立した危険因子としても知られており、微量アルブミン尿の進展防止は糖尿病患者の予後を考える上で重要である。

近年、適切な治療により微量アルブミン尿期から正常アルブミン尿期へ寛解（remission）する症例が、従来予想されていた以上に高頻度で認められることが明らかになってきた。我々も、微量アルブミン尿期の日本人 2 型糖尿病患者を対象に 6 年間追跡した前向き研究の結果、正常アルブミン尿期への remission（寛解）の 6 年間の累積発症率が 51% と、顕性腎症期へ

の累積発症率 28%に比較して高頻度に生じることを報告した。また、65歳の高齢2型糖尿病患者のみを対象として同様の検討を行ったところ、同様に微量アルブミン尿期からの remission が顕性腎症期への進展に比較して高頻度に生じることを昨年度の分担研究で報告した。

しかしながら、現在までのところ、微量アルブミン尿の remission の臨床的意義に関しては、十分に検討されていない。そこで、本年度は、高齢2型糖尿病患者において、微量アルブミン尿からの remission が心血管イベントに与える影響について検討した。

B. 研究方法

1996年度から1998年度に滋賀医科大学で実施している前向き糖尿病合併症経過外来に参加されている65歳以上の2型糖尿病患者を対象に、24時間尿による尿中アルブミン排泄率 (AER) を測定し、2年間の観察期間で2回以上のAERの幾何平均値より、微量アルブミン尿期 ($20\mu\text{g}/\text{min} \leq \text{AER} < 200\mu\text{g}/\text{min}$) に分類された73名と、観察期間後の2年毎の追跡期間において正常アルブミン尿期 ($\text{AER} < 20\mu\text{g}/\text{min}$) から微量アルブミン尿期へ進展した11名の計84名である。2年間の観察期間後、6年間の追跡期間を2年毎に区分し、各期間の幾何平均

AER値が正常アルブミン尿期へ改善した場合を remission (寛解) と定義した。

評価指標としては、有症状で入院を必要とした心血管イベント (急性虚血性心疾患、心不全、脳卒中、有痛性閉塞性動脈硬化症) の発症をエンドポイントに、観察期間を2005年末までの8年間として検討を行った。さらに、追跡期間中の死亡発生についても検討を加えた。

C. 成績

6年間での微量アルブミン尿から顕性蛋白尿期への remission は、26症例に認められた。

8年間の追跡期間中、19例に心血管イベントの発症を認めた (表1)。

表1. 心血管イベントの発症

総発症数	19症例
急性心筋梗塞	1例
狭心症	4例
心不全	2例
脳出血	2例
脳梗塞	9例
足壊疽(透析導入)	1例

微量アルブミン尿の remission を認めた26症例中、8年間の追跡期間において心血管イベントは3例 (12%) に認められた (表2)。一方、非寛解群58例では、追跡期間中23例 (28%) に心血管イベントが発症した。微量アルブ

ミン尿の remission の心血管イベント発症に対するオッズ比は 0.34 (95% CI: 0.09-1.3)であり、統計学上、両群間で心血管イベント発生頻度に有意な差を認めるには至らなかったが、remission 群で心血管イベント発症率が低頻度であった。

表2. 微量アルブミン尿の寛解が心血管イベント発症に及ぼす影響

	n	イベントあり	イベントなし
寛解群	26	3 (12%)	23 (88%)
非寛解群	58	16 (28%)	42 (72%)

$\chi^2 = 2.64, P = 0.16$ (Fisher's exact test)

Odds ratio = 0.34 (95% CI: 0.09-1.3)

また、追跡期間中、7例が死亡に至ったが、remissionの有無によって死亡数に明らかな差を認めなかった(表3)。

表3. 死亡発生数とその比較

総死亡数	7 症例
悪性新生物	4 例
感染症	1 例
肝不全	1 例
事故	1 例
	死亡例
寛解群	3 例 (12%)
非寛解群	4 例 (7%)

D. 考察

日本人の高齢2型糖尿病患者においても、微量アルブミン尿発症早期から厳格な血糖・血圧管理とレニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用が、微量

アルブミン尿期からの remission (寛解)を高頻度に生じさせることを昨年度報告したが、その臨床的意義に関しては不明であった。今年度の分担研究においては、remissionの臨床的意義を明らかにする目的で、心血管イベントに及ぼす影響を検討した。その結果、症例数の不足より統計学上有意ではないものの、微量アルブミン尿からの remissionを生じることのできた症例においては、心血管イベントの発症頻度が非寛解症例群に比較して低頻度であった。しかしながら、死亡数に関しては remissionの有無で明らかな差を生じなかった。

糖尿病患者に認められるアルブミン尿は、将来の末期腎不全・心血管イベントの独立した危険因子であることが多くの疫学研究の結果より明らかとなっている。したがって、アルブミン尿を減少させることは、重篤な合併症の発症を予防するための重要な治療目標であると考えられる。事実、顕性腎症期の2型糖尿病患者を対象にロサルタン(ARB)の腎保護作用を検討した大規模臨床研究であるRENAAL研究のサブ解析において、観察開始後6ヶ月での蛋白尿の減少が、試験経過中の心血管イベントの非常に強い予測因子であったことが報告され、蛋白尿が50%減少するごとに、心血管病変のリスクが18%減少することが示され

ている。また、Steno 糖尿病センターの Parving らのグループは、2.5 g/日以上的高度なアルブミン尿を呈する 1 型糖尿病患者を対象とした経過観察研究で、0.6g/日以下へのアルブミン尿の減少と定義した remission が 26% の症例で生じ、これら remission が生じた症例では、末期腎不全への移行あるいは死亡を含む複合エンドポイントに対するリスクが有意に減少したことを報告している。今回の我々の検討では、これら従来の研究で対象とされた顕性蛋白尿期以前の微量アルブミン尿期でさえ、正常アルブミン尿へ remission させることができれば、心血管イベントの発症を抑制できる可能性を示しており、今後の糖尿病患者の治療を考える上で大変興味深い結果である。

昨年度の分担研究では、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用、厳格な血糖・血圧管理が微量アルブミン尿からの remission に影響する因子として挙げる事ができた。今回の結果と考え合わせると、高齢 2 型糖尿病患者に対して、これら因子の適切な使用・厳格な管理が、心血管イベント発症抑制を考える上で重要であることを示唆している。また、その治療効果を、微量アルブミン尿からの remission により、評価できる可能性を示唆している。

以上より、高齢 2 型糖尿病患者において、微量アルブミン尿からの remission は、腎症のみならず重篤な大血管障害の発症にも強く関連していることが示唆され、微量アルブミン尿の寛解を指標とし、腎症と大血管合併症の発症阻止を目的とした治療の有効性が評価できる可能性が考えられる。今度、大規模コホート研究により、その意義について検証していくことが重要である。

E. 研究発表

1. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D: Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54:2983-2987, 2005

2. Terashima T, Kojima H, Fujimiya M, Matsumura K, Oi J, Hara M, Kashiwagi A, Kimura H, Yasuda H, Chan L: The fusion of bone-marrow-derived proinsulin-expressing cells with nerve cells underlies diabetic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:12525-12530, 2005.

3. Tsuchiya M, Suzuki E, Egawa K, Nishio Y, Maegawa H, Morikawa S, Inubushi T, Kashiwagi A: Abnormal peripheral circulation in type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial index associates with coronary atherosclerosis, large artery stiffness, and peripheral vascular resistance. *Diabetes Res*