

*Clin Pract* 70:253-262, 2005.

4. Guo B, Inoki K, Isono M, Mori H, Kanasaki K, Sugimoto T, Akiba S, Sato T, Yang B, Kikkawa R, Kashiwagi A, Haneda M, Koya D: MAPK/AP-1-dependent regulation of PAI-1 gene expression by TGF-beta in rat mesangial cells. *Kidney Int* 68:972-984, 2005.

5. Maeda S, Tsukada S, Kanazawa A, Sekine A, Tsunoda T, Koya D, Maegawa H, Kashiwagi A, Babazono T, Matsuda M, Tanaka Y, Fujioka T, Hirose H, Eguchi T, Ohno Y, Groves CJ, Hattersley AT, Hitman GA, Walker M, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Kamatani N, McCarthy MI, Nakamura Y: Genetic variations in the gene encoding TFAP2B are associated with type 2 diabetes mellitus. *J Hum Genet* 50:283-292, 2005

6. Kanazawa A, Kawamura Y, Sekine A, Iida A, Tsunoda T, Kashiwagi A, Tanaka Y, Babazono T, Matsuda M, Kawai K, Iizumi T, Fujioka T, Imanishi M, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakamura Y, Maeda S: Single nucleotide polymorphisms in the gene encoding Kruppel-like factor 7 are associated with type 2 diabetes. *Diabetologia* 48:1315-1322, 2005

7. Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, Sekine A, Saito S, Tsunoda T, Koya D, Babazono T, Tanaka Y, Matsuda M, Kawai K, Iizumi T, Imanishi M, Shinosaki T, Yanagimoto T, Ikeda M, Omachi S, Kashiwagi A, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakajima M, Nakamura Y, Maeda S: Genetic variations in the gene encoding

ELMO1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes* 54:1171-1178, 2005

8. Shibuya K, Kanasaki K, Isono M, Sato H, Omata M, Sugimoto T, Araki S, Isshiki K, Kashiwagi A, Haneda M, Koya D: N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents renal insufficiency and mesangial matrix expansion in diabetic db/db mice. *Diabetes* 54:838-845, 2005.

9. Chin M, Isono M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Sato H, Haneda M, Kashiwagi A, Koya D: Estrogen and Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, ameliorate renal damage in *db/db* Mice. *Am J Pathol* 166:1629-1636, 2005

10. Kodama K, Nishio Y, Sekine O, Sato Y, Egawa K, Maegawa H, Kashiwagi A: Bidirectional regulation of monocyte chemoattractant protein-1 gene at distinct sites of its promoter by nitric oxide in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 289:C582-590, 2005

11. Shinozaki K, Nishio Y, Yoshida Y, Koya D, Ayajiki K, Masada M, Kashiwagi A, Okamura T: Supplement of tetrahydrobiopterin by a gene transfer of GTP cyclohydrolase I cDNA improves vascular dysfunction in insulin-resistant rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 46:505-512, 2005.

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合 研究事業）

（総合）研究報告書

## 日本の2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームとその構成因子が冠動脈疾患・脳卒中発症に及ぼす影響の検討

筑波大学大学院臨床医学系 内分泌代謝糖尿病内科<sup>1</sup>

東京大学大学院医学研究科 生物統計学・疫学<sup>2</sup>

曾根博仁<sup>1</sup> 水野佐智子<sup>2</sup>、大橋靖雄<sup>2</sup>、山田信博<sup>1</sup>

**研究要旨** 「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究（J-EDIT）」の姉妹研究であり、多くのフォーマットを共有するJapan Diabetes Complications Study（JDCS）は、中壮年の日本人2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床研究である。このJDCSの前向きデータを、これまで世界的に汎用されてきた3種類（WHO、米国NCEP、IDF）のメタボリックシンドローム診断基準に当てはめ、日本人糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームの頻度と、冠動脈疾患・脳卒中発症に及ぼす影響と意義について検討を行った。その結果、WHO、米国NCEPの診断基準によるメタボリックシンドローム患者は、心血管疾患を合併していない2型糖尿病患者のおよそ半数を占めていた。しかしJDCS登録患者において、メタボリックシンドロームの診断が心血管疾患（冠動脈疾患・脳卒中）発症に及ぼす影響は、患者の性別や用いられた定義によって一定せず、特にIDF診断基準によるメタボリックシンドロームの診断は、冠動脈疾患・脳卒中中のリスクをいずれも有意には上昇させなかった。今後は高齢者も含めた日本人糖尿病患者に適した同診断基準が、日本人のエビデンスに基づいて作られることが望ましい。

### A. 研究目的

糖尿病の病態や合併症には人種・民族間較差が存在することが知られている。本来は、人種・民族ごとに最適化された糖尿病治療が行われることが望ましいが、糖尿病に関するこれま

での疫学・大規模臨床研究は欧米人患者を対象としたものが大部分で東アジア人患者の大規模研究は限られている。したがって日本人糖尿病患者に対する我々の診療も、欧米人患者のエビデンスを用いて行っているのが実

情である。日本人糖尿病患者の病態的特徴に即した診療を行い、その予後を改善するためにも、日本人（東アジア人）糖尿病患者のエビデンスを充実させる必要がある。

Japan Diabetes Complications Study (JDACS) は、日本人2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床研究であり、J-EDITの姉妹研究として、共通のフォーマットでデータを収集し、同様の方法で解析を実施してきた。このようにシステムの共通化して中壮年患者と高齢患者とのデータを合同で解析、もしくは対比して検討することにより、日本人糖尿病の年齢的特徴や加齢変化の影響が明らかになることが期待される。

メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性を背景に、耐糖能障害を含む糖尿病、(腹部)肥満、高血圧、血清脂質異常などの心血管リスクファクターの重積が、心血管疾患のリスクを著しく上昇させる病態である。2型糖尿病または耐糖能異常は、メタボリックシンドロームを構成する因子の一つであり、メタボリックシンドロームの病態背景とされるインスリン抵抗性とも関係が深い。

現在世界的に汎用されているメタ

ボリックシンドロームの診断基準としては、World Health Organization (WHO)によるものと米国National Cholesterol Education Program (NCEP)によるもの、さらに2005年に発表されたInternational Diabetes Federationの世界共通診断基準の3種類が挙げられる(表1)。IDF基準に先立って発表された日本の診断基準は、dyslipidemiaの扱いが異なる以外はほとんど共通である。

これまでのWHOまたはNCEPの診断基準を用いた欧米の研究においては、2型糖尿病患者中におけるメタボリックシンドローム患者の比率はいずれも70-90%ときわめて高率であることが報告されている。2型糖尿病患者ではもともと、非糖尿病患者と比較して心血管疾患のリスクが数倍以上高いことが知られているが、これらの先行研究でも、解析対象者に心血管疾患既往者が含まれている。これらの心血管疾患罹患者が、すでに多くの心血管リスクファクターを有していることから、上記のような極端に高い数値に結びついた可能性も考えられる。一方、心血管既往者を除いた2型糖尿病患者中におけるメタボリックシンドロームの頻度は知られていなかった。

またメタボリックシンドロームは

本来、心血管疾患の高リスク者を効率的にスクリーニングして、予防的介入治療に役立てることを目的として、診断基準が定められてきた。しかしメタボリックシンドローム診断基準の日本人における臨床的意義（すなわち、前向き研究に基づく、心血管疾患予測における有用性）はまだ十分実証されていない。

心血管疾患の高リスク集団である2型糖尿病患者において、メタボリックシンドローム診断が冠動脈疾患・脳卒中発症に及ぼす影響を明らかにすることは、極めて心血管疾患のリスクの高い対象者を発見し、その心血管疾患を未然に防ぐために有効である。このことは、限られた医療資源を効率的に配分する上でも重要であると思われる。したがって今回は、日本人2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームの合併率、ならびに日本人2型糖尿病患者におけるWHO, NCEP, IDFの診断基準によるメタボリックシンドローム診断が冠動脈疾患・脳卒中発症に及ぼす影響について、JDCSのデータを用いて検討した。

## B. 研究方法

JDCSは、全国59ヶ所の糖尿病専門施設外来で経過観察中の、日本糖尿病学

会の診断基準に合致する45-70歳（平均59.4歳）でHbA<sub>1c</sub> 6.5%以上（平均7.7%）の2型糖尿病患者2205名で平成8年に開始された。本年で9年目に入っているが、開始時の平均糖尿病罹患期間は11.3年であった。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）・心血管疾患（大血管合併症）など多くの項目について毎年調査を継続して現在に至っている。

このJDCS登録患者のうち、WHO, NCEP, IDFの診断基準に含まれる検査項目のすべてのデータが揃っている患者を対象に解析を行った。これらの診断基準に含まれる検査項目のうち、NCEP基準の「腹部肥満」の項（腹囲が男性102cm以上、女性89cm以上）は、先行研究により、すでにアジア人を対象とした際には適当でないことが明らかにされているので、これに換えて日本肥満学会の基準（男性85cm、女性90cm以上）を用いた。心血管疾患としては、虚血性心疾患（狭心症または心筋梗塞）、および脳卒中とし、あらかじめ定められたプロトコールに基づいて判定された。

（倫理面への配慮）

本研究のプロトコールは、すでに各施設の倫理委員会において承認され

ており、これまで倫理面で問題を生じたことはない。

### C. 研究結果

JDCS登録患者の、開始時における各診断基準に基づくメタボリックシンドローム患者の割合を求めたところ、WHO基準では男性51%、女性53%、NCEP基準では男性45%、女性38%、IDF基準では男性32%、女性9%であった。

次に3種類のメタボリックシンドロームの基準とそれらの構成因子基準に当てはまる患者の、そうでない患者に対する冠動脈疾患ならびに脳卒中リスク（ハザード比）の上昇の有無を表3に示した。それによると、女性糖尿病患者では、WHO基準のメタボリックシンドロームを満たした場合（すでに存在する糖尿病に加え、他の項目2個以上を合わせ持った場合）は、約3倍の有意な心血管疾患リスクの上昇がみられた。しかしNCEP-ATPIII基準は、これによりメタボリックシンドロームと診断された患者とそうでない患者との間で、心血管疾患リスクの有意な違いはみられず、その発症予測に有用とは言えなかった。

一方男性糖尿病患者では、WHO基準によりメタボリックシンドロームと診断された患者とそうでない患者と

の間に、心血管疾患リスクの有意な違いはみられなかった。NCEP基準によりメタボリックシンドロームと診断された患者は、それ以外の患者と比較して心血管疾患リスクは有意に上昇したものの、その上昇度は、「トリグリセリド上昇（150 mg/dl以上）」一項目を満たした場合のリスク上昇度に及ばず、メタボリックシンドロームより、むしろトリグリセリド上昇を単独で合併したときの方が、心血管疾患の発症リスクを大きく上昇させることが示唆された。

一方、日本の診断基準とIDFの国際診断基準はいずれも腹囲がメタボリックシンドローム診断の必須項目となっているのが特徴である。すなわち腹囲が男性85cm，女性90 cm（日本人の場合）を超えていなければ、その他の項目をすべて満たしていてもメタボリックシンドロームとは診断されない。両診断基準は、トリグリセリドとHDLコレステロールの扱い以外はほぼ同一である。このうちIDF診断基準をJDCS患者のデータにあてはめて解析したところ、従来のWHO，NCEP診断基準よりむしろ心血管疾患予知能が低く、男性患者においても女性患者においても、虚血性心疾患・脳卒中いずれのハザード比も有意には上昇させなかった（表3）。

#### D. 考察

JDCSの登録患者には、心血管疾患既往のない2型糖尿病患者が登録されている。WHOやNCEPの診断基準を用いると、心血管疾患既往がない2型糖尿病患者中においても、メタボリックシンドロームの患者はかなり高率に存在することが明らかになった。

米国糖尿病学会と欧州糖尿病学会の合同ステートメントでは、2型糖尿病患者をさらにメタボリックシンドロームと診断しても臨床的価値がないため、2型糖尿病は、メタボリックシンドロームの診断からは除外すべきであると指摘している。これは二重に診断しても、もともと心血管疾患の高リスク群である2型糖尿病患者に対する治療を及ぼさないという考え方に基づくようである。

しかし前述の米国国民栄養調査(National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES)の断面研究では、糖尿病患者であってもメタボリックシンドロームを合併していなければ、糖尿病もメタボリックシンドロームも有さない者と冠動脈疾患有病率は変わらないという結果が発表されている。またこれまで欧米で行

われた、2型糖尿病対象のコホート研究(表2)の多くでは、メタボリックシンドロームを合併した糖尿病患者は、合併しない糖尿病患者より心血管疾患のリスクが有意に高まることが報告されている。したがって少なくとも欧米人においては、メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病患者は、もともと心血管疾患発症リスクが高い2型糖尿病患者のうちでもさらにリスクが高い群として集中的な治療介入のターゲットであると言える。

このように日本人2型糖尿病における欧米の定義に基づくメタボリックシンドロームの診断が、それほど臨床的に有用とは言えないという事実は、日本人患者の診療には、欧米の研究結果でなく日本人の大規模臨床データに基づくエビデンスが必要なことを示している。今後は「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究」とJDCSのデータを比較検討すれば、このような日本人糖尿病患者の特徴が年齢とともにどのように変化していくのかも含めて、高齢糖尿病患者の病態解明に役立つと思われる。

現在メタボリックシンドロームの臨床的意義をめぐっては世界的な論争があり、米国・欧州糖尿病学会などが

らは見直しの機運がみられる。一方その揺り返しもみられており、やや混沌とした印象さえ受ける。複数の診断基準の存在も問題を複雑にしている。このような状況の中で、基本に立ち返って日本人の心血管疾患ならびに心血管死亡を減らすためのエビデンスを地道に蓄積すること、さらに日本人患者の予後予測に役立つ科学的診断基準を作り出していくことが、将来の我々の日常診療の質を高めていくのに重要ではないかと思われる。

#### E. 結論

JDCSの中間解析結果から、2型糖尿病とメタボリックシンドロームの関係について、これまでの欧米のデータとは異なった結果が得られた。これは日本人（または東アジア人）に適したメタボリックシンドロームの診断基準の必要性を示唆する。

#### F. 研究発表（研究論文）

- (1) Sone H, Mizuno S, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Katayama S, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? –Analysis from the Japan Diabetes Complications Study–. *Diabetes Care* 28: 1463-1471, 2005.
- (2) Sone H, Mizuno S, Yamada N. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 352:1925-7, 2005.
- (3) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions. Additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29: 145-147, 2006
- (4) 曾根博仁. 特集「糖尿病診療の Quality of care を向上させたい」日本人の血糖コントロールの現状 糖尿病診療マスター 4: 21-25, 2006.
- (5) 曾根博仁, 山田信博. 日本人の糖尿病治療の前向き研究 内科 97: 16-21, 2006
- (6) 曾根博仁. 特集最新の高脂血症治療とエビデンス. 高脂血症治療による糖尿病の発症ならび

に動脈硬化合併症への効果 最新医学 60: 2410-2420, 2005.

- (7) 曾根博仁, 山田信博. 特集虚血性心疾患 2006. メタボリックシンドロームと虚血性心疾患. 成人病と生活習慣病 35: 1104-1111, 2005.

- G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当するものは特になし



表1 主なメタボリックシンドロームの診断基準または定義  
 (\*それぞれの異常に対する薬物治療を実施している場合も含む)

診断基準の種類	WHO修正基準	NCEP-ATPIII	IDF新基準	日本の新基準
判定	2型糖尿病、耐糖能障害、空腹時高血糖、インスリン抵抗性のうち何れかと、下記のうち2つ以上を満たすもの	下記のうち3つ以上を満たすもの	腹囲と他の2つ (腹囲閾値は人種により異なる)	腹囲と他の2つ
(腹部)肥満	BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> またはウエスト/ヒップ比 > 0.90 (男性) > 0.85 (女性)	腹囲 > 102 cm (男性) > 89 cm (女性)	腹囲(日本人の場合) ≥ 85 cm (男性) ≥ 90 cm (女性)	腹囲 ≥ 85 cm (男性) ≥ 90 cm (女性)
トリグリセリド (mg/dL)	≥ 150	≥ 150 (=1.70 mmol/L)	≥ 150 *	≥ 150 *
HDL-コレステロール (mg/dL)	または < 35 (男性) < 39 (女性)	< 40 (男性) < 50 (女性)	< 40 (男性) < 50 (女性) *	または < 40 *
血圧 (mmHg)	≥ 140/90	≥ 130/85	≥ 130/85 *	≥ 130/85 *
空腹時血糖 (mg/dL)		≥ 110 (=6.1 mmol/L)	≥ 100 *	≥ 110 *
尿中微量アルブミン	> 20 ug/分または > 30 ug/gクレアチニン			

表2 糖尿病(DM)患者を対象にした前向き研究における、メタボリックシンドローム(MS)による心血管疾患発症リスクのハザード比(HR)(95%信頼区間)。有意に上昇しているHRを太字で示す。

報告	対象	追跡期間	使用されたMSの定義	冠動脈疾患発症または死亡*のHR	脳卒中発症または死亡*のHR	心血管疾患全体の発症または死亡*のHR
Isomaa B, et al. 2001 (Botnia Study)	北欧人2型DM患者777人	6.9年	WHO	2.23 (p<0.001)		1.15(0.68-1.94) *
Bonora E, et al. 2003 (Verona Diabetes Complications Study)	イタリア人2型DM患者559人	4.5年	WHO	4.89 (1.16-20.67)		
Gimeno Orma, et al. 2004	スペイン人2型DM患者318人	4.6 +/- 1.5年	WHO 4因子すべて	7.4 (1.3-41.1)		5.0 (1.6-15.9)
Bruno G, et al. 2004 (Casale Monferrato Study)	イタリア人2型DM患者1565人	11年	WHO	1.01(0.78-1.28)*		
Hiller TA, et al. 2005 (Study of Osteoporotic Fractures)	米国人高齢女性DM患者682人	12.2年	NCEP	3.3 (1.6-6.9)* (MS非合併DMでは0.6(0.1-4.7))		2.8 (1.6-4.8)* (MS非合併DMでは0.3(0.0-2.4))
Guzder RN, et al. 2006	英国人新規診断	5年	WHO Modified	2.6 (1.2-5.7)* (MS非合併DMでは1.3(0.4-4.0))		2.0 (1.1-3.8)* (MS非合併DMでは1.3(0.6-2.9))

(Poole Diabetes Study)	2 型DM患者428人		NCEP			
Ko GT, et al. 2006	中国人 2 型DM患者5202人	2.1年	Modified NCEP	死亡率 <b>1.5%</b> (MS非合併DMでは1.6%(p=0.78))		
				死亡率 <b>2.0%</b> (MS非合併DMでは0.8%(p=0.016))		
Juutilainen A, et al. 2006	フィンランド人 2 型DM患者1059人	18年	Modified WHO	男性 <b>1.6 (1.1-2.2) *</b> 女性 <b>1.1 (0.8-1.6) *</b>		
JDCA group, 2005, 2006	日本人 2 型糖尿病患者1424人	8年	Modified NCEP	男性 <b>1.9 (1.0-3.6)</b>	男性 <b>1.4 (0.7-2.8)</b>	男性 <b>1.8 (1.1-2.8)</b>
				女性 <b>1.7 (0.7-4.0)</b>	女性 <b>1.3 (0.6-2.8)</b>	女性 <b>1.4 (0.8-2.5)</b>
			WHO	男性 <b>1.3 (0.7-2.4)</b>	男性 <b>2.0 (0.9-4.1)</b>	男性 <b>1.6 (1.0-2.6)</b>
				女性 <b>2.8 (1.0-7.9)</b>	女性 <b>3.7 (1.4-9.9)</b>	女性 <b>3.2 (1.6-6.5)</b>
IDF	男性 <b>1.7 (0.9-3.2)</b>	男性 <b>1.1 (0.6-2.3)</b>	男性 <b>1.5 (0.9-2.4)</b>			
			女性 <b>1.2 (0.3-4.9)</b>	女性 <b>1.1 (0.3-4.1)</b>	女性 <b>1.1 (0.4-3.0)</b>	

表3 WHO, NCEP-ATPIII, IDFによるメタボリックシンドローム診断基準ならびにそれらを構成する各項目を満たした2型糖尿病患者の比率(%)、および満たした患者群が満たさなかった患者群に対し動脈硬化疾患リスクが何倍上昇したか(ハザード比)を示した。( )内は95%信頼区間で、をつけたものが統計的に有意な上昇とみなされたもの。なおNCEP基準の腹部肥満の閾値については日本肥満学会の基準に置き換えて解析した。

個別項目	登録時有病率 (%)		冠動脈疾患ハザード比		脳卒中ハザード比		冠動脈疾患または脳卒中ハザード比	
	男	女	男	女	男	女	男	女
<b>1a</b> BMI>30 or ウエスト/ヒップ比 >0.90 (男性), >0.85 (女性)	39.4	37.5	1.3 (0.7, 2.5)	1.2 (0.5, 3.0)	1.3 (0.7, 2.6)	1.1 (0.5, 2.3)	1.4 (0.8, 2.2)	1.2 (0.6, 2.1)
<b>1b</b> 腹囲 ≥ 85cm (男性), 90 cm (女性)	36.7	9.6	1.7 (0.9, 3.0)	1.0 (0.2, 4.4)	0.90(0.4, 1.9)	1.1 (0.3, 3.7)	1.3 (0.8, 2.1)	1.1 (0.4, 2.8)
<b>2a</b> 収縮期血圧 ≥140 または拡張期血圧 ≥90 mmHg	38.9	38.9	0.8 (0.4, 1.6)	1.0 (0.4, 2.6)	2.1 (1.1, 4.3)	2.4 (1.1, 5.5)	1.3 (0.8, 2.1)	1.8 (1.0, 3.2)
<b>2b</b> 収縮期血圧 ≥130 または拡張期血圧 ≥85 mmHg	60.7	62.2	0.9 (0.5, 1.6)	0.9 (0.4, 2.2)	1.4 (0.7, 2.9)	1.8 (0.7, 4.5)	1.1 (0.6, 1.7)	1.2 (0.7, 2.4)
<b>2c</b> 収縮期血圧 ≥130 または拡張期血圧 ≥85 mmHg またはそのための薬物治療	64.1	68.8	1.0(0.5, 2.0)	1.1(0.4, 2.8)	2.1(0.9, 4.8)	1.6(0.6, 4.4)	1.3(0.8, 2.2)	1.3(0.6, 2.6)
<b>3a</b> トリグリセリド (TG) ≥150 mg/dL	24.8	21.0	2.9 (1.6, 5.3)	1.7 (0.6, 4.4)	1.1 (0.5, 2.4)	0.7 (0.2, 1.9)	2.0 (1.2, 3.2)	1.1 (0.5, 2.2)
<b>3b</b> トリグリセリド (TG) ≥150 mg/dL またはそのための薬物治療	26.5	23.4	2.9 (1.6, 5.5)	2.0(0.8, 5.0)	1.1(0.5, 2.4)	0.6(0.2, 1.8)	2.0 (1.2, 3.2)	1.1(0.6, 2.3)
<b>4</b> HDLコレステロール (HDL-C) ≤ 40 mg/dL	19.3	36.3	1.8 (0.9, 3.5)	1.5 (0.6, 3.6)	1.0 (0.4, 2.5)	1.3 (0.6, 2.9)	1.6 (0.9, 2.6)	1.3 (0.7, 2.4)
<b>5a</b> TG ≥150 mg/dL or HDL-C <35 mg/dL	28.5	27.0	2.8 (1.6, 5.2)	1.8 (0.7, 4.5)	0.9 (0.4, 1.9)	1.6 (0.7, 3.5)	1.8 (1.1, 2.9)	1.6 (0.9, 2.9)

5b HDL cholesterol < 40 mg/dL (男性), 50 mg/dL (女性) またはそのため の薬物治療	19.3	36.3	1.8(0.9, 3.5)	1.5(0.6, 3.5)	1.0(0.4, 2.4)	1.3(0.6, 2.9)	1.5(0.9, 2.6)	1.3(0.7, 2.4)
6 尿中アルブミン排泄率 > 30 µg/g CRE	51.2	57.7	1.2(0.6, 2.3)	2.9(0.9, 8.7)	1.8(0.9, 3.8)	1.1(0.5, 2.4)	1.4(0.9, 2.3)	1.6(0.8, 3.0)
<b>WHO診断基準</b> によるメタボリックシンドローム (糖尿病以外に1a, 2a, 5a, 6のうち2つ以上)								
NCEP-ATPIII診断基準によるメタボリックシンドローム (糖尿病以外に1b, 2b, 3a, 4のうち2つ以上)	45.0	38.0	1.9(1.0, 3.6)	1.7(0.7, 4.0)	1.4(0.7, 2.8)	1.3(0.6, 2.8)	1.8(1.1, 2.8)	1.4(0.8, 2.5)
IDF診断基準によるメタボリックシンドローム (糖尿病以外に1bを満たした上, 2c, 3b, 5bのうち1つ以上)	32.0	9.2	1.7(0.9, 3.2)	1.2(0.3, 4.9)	1.1(0.6, 2.3)	1.1(0.3, 4.1)	1.5(0.9, 2.4)	1.1(0.4, 3.0)

高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームに関する研究

分担研究者 横野浩一 神戸大学大学院医学系研究科老年内科学教授

研究要旨：厚生省長寿科学総合研究—高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究に初年度登録された対象者 1173 名において、メタボリックシンドロームの頻度、血管合併症、および認知機能、鬱、ADL に及ぼす影響について解析を行なった。①日本内科学会診断基準で、男性の 50%、女性の 20%程度にメタボリックシンドロームを認めた。②各基準においてメタボリックシンドローム群では、大血管、細小血管合併症が増加した。③認知機能では有意差を認めなかった。④女性ではメタボリックシンドローム群において鬱傾向、i-ADL（老研式活動能力指標）の低下傾向が認められた。概略すると高齢者糖尿病のメタボリックシンドロームでは、リスクの集積により、より血管合併症が増加し ADL の低下を来していることが示唆された。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームは高血圧や糖尿病などの生活習慣病が集積した医学的な疾患概念である。現在、生活習慣病として、肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症、肺癌、脳血管障害、心疾患、歯周病が対象とされているが、高齢者で自立困難の原病をたどると、そのほとんどが生活習慣に基づいている。つまり高齢者の自立障害を予防し、要介護状態に至るプロセスを抑制するためには、中高年期からのメタボリックシンドロームの十分な管理が不可避の課題である。そこで本研究の目的は高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームの実情について検討をおこなうことである。具体的には、①高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームの頻度、②メタボリックシンドロームと血管合併症との関連、③メタボリックシンドロームが認知機能、鬱、ADLに与える影響について検討した。

B. 研究方法

a. 対象

高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究に初年度登録された 1173 名。  
b. メタボリックシンドロームの診断基準は、WHO、NCEP-ATP III、日本内科学会の基準を用いた。

WHO の診断基準

- ①内臓肥満群：腹囲 85 cm 以上または BMI 30 以上、または W/H > 0.9（男性、> 0.85（女性）
- ②高 TG 血症群：中性脂肪 150mg/dl 以上、または HDL コレステロール 35mg/dl 未満（男性）、39mg/dl 未満（女性）。ただし、フィブрат内服中のものは全て含める（スタチンは除く）
- ④血圧高値群：140/90mmHg 以上、または降圧薬内服者。
- ⑤高 FPG 血症群：空腹時血糖値 110mg/dl 以上。
- ⑥微量アルブミン尿：尿マイクロアルブミン/クレアチニン比 30mg/gCr 以上。

（本研究では全例⑤を満たしており、その他を 2 つ以上みたすもの）

### NCEP-Ⅲの診断基準

- ①内臓肥満群：腹囲 85 cm以上
- ②高 TG 血症群：中性脂肪 150mg/dl 以上
- ③低 HDL 血症群：HDL コレステロール 40mg/dl 未満
- ④血圧高値群：収縮期血圧 130mmHg 以上かつまたは拡張期血圧 85mmHg 以上
- ⑤高 FPG 血症群：空腹時血糖値 110mg/dl

(本研究では⑤は全例満たしており、その他に2つ以上を満たすもの。)

### 日本内科学会の診断基準

- ①ウエスト周囲径：男性  $\geq 85$  cm 女性  $\geq 90$  cm。
- ②中性脂肪 (TG)  $\geq 150$ mg/dl かつ、または HDL コレステロール  $< 40$ mg/dl。
- ③収縮期血圧  $\geq 130$ mmHg かつ、または、拡張期血圧  $\geq 85$ mmHg。
- ④空腹時血糖  $\geq 110$ mg/dl。

①は必須。②～④のうち2つ以上満たすものをメタボリックシンドロームとする。②～③についてはフィブレート系、降圧剤内服中のものは数値に関係なく満たすものとする。④については本研究では全例満たしている。

### c. 評価項目

- ①メタボリックシンドロームとインスリン抵抗性(IRI)。
- ②メタボリックシンドロームと心血管合併症(心電図変化、胸部症状の有無)。

- ③メタボリックシンドロームと脳血管障害(脳梗塞の有無)。
- ④メタボリックシンドロームと細小血管障害(尿尿マイクロアルブミン/クレアチニン比)。
- ⑤メタボリックシンドロームと認知機能(MMSスコア)。
- ⑥メタボリックシンドロームと鬱傾向(GDSスコア)。
- ⑦メタボリックシンドロームとADL (Barthel index、老研式活動能力指標)。(倫理面への配慮)

本研究は基本的に観察および非侵襲的な研究であり、対象者の身体的・精神的な不利益になる可能性はない。研究結果は個人の情報が主たるデータベースとなるが、個人情報非特定化して、情報の保護に特に留意する。

### C. 研究結果

- ①高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームの年齢別頻度

	男性	女性
WHO	71.8%	72.4%
NCEP	56.4%	47.1%
日本内科学会	49.7%	21.8%

またメタボリックシンドローム群ではIRIが有意に高かった( $p < 0.0001$ )。

- ②メタボリックシンドロームと血管合併症との関連

1. 日本内科学会基準においてメタボリックシンドローム群では有意に心血管障害が増加した( $p = 0.0027$ )。
2. メタボリックシンドローム群では有意な腎機能低下(微量アルブミン、蛋白尿)の有無。

白尿)を認めた( $p < 0.0001$ )。

3. メタボリックシンドローム (WHO基準) 群で脳血管障害の有病率が増加する傾向が認められた( $p = 0.0026$ )。
- ③メタボリックシンドロームが認知機能、鬱、ADLに与える影響
  1. メタボリックシンドロームの有無で認知機能に有意差を認めなかった( $p < 0.3314$ )。
  2. 女性ではメタボリックシンドローム群 (WHO基準) で、GDSが増加する傾向が見られた( $p = 0.3314$ )。
  3. メタボリックシンドロームの有無でのADLについて有意な差は認められなかった( $p = 0.024$ )。
  4. 基本的 ADL にはメタボリックシンドローム群で差を認めなかった。老研式活動能力指標では、メタボリックシンドローム群 (WHO 基準) の女性では低下していた( $p = 0.0022$ )。

#### D. 考察

本年度の解析により、高齢者糖尿病でのメタボリックシンドロームについて以下の結果が明らかとなった。

- ①日本内科学会診断基準で、男性の50%、女性の20%程度にメタボリックシンドロームを認めた。
  - ②各基準において、メタボリックシンドローム群では、大血管、細小血管合併症が増加した。
  - ③認知機能では有意差を認めなかった。
  - ④女性ではメタボリックシンドローム群において鬱、ADL 低下(老研式)が認められた。
- 診断基準により結果には多少の変動は見

られるが、概略すると高齢者糖尿病のメタボリックシンドロームでは、血管合併症がより進行しており、鬱、ADL低下との関連が示された。つまりリスクの集積により、より血管合併症が増加しADLの低下を来たしえらるという、従来のメタボリックシンドロームの臨床的意義を追認する結果であった。しかしメタボリックシンドロームは本来、内臓肥満を基盤として、インスリン抵抗性(耐糖能障害)、高血圧、高中性脂肪血症、低HDL血症をきたす症候群と定義される概念である。本研究では高齢者で糖尿病をすでに有するものを対象としているため、メタボリックシンドロームの結果については慎重な検討が必要である。今後、糖尿病の重症度から対象者を分類してメタボリックシンドロームを解析する、交絡因子の排除、最近提唱されたメタボリックシンドローム診断基準に合わせて解析を行ないたい。

#### E. 結論

高齢者糖尿病において、メタボリックシンドロームは高頻度に見られ、血管合併症が進行していた。さらに鬱、ADL低下との関連が示された。本研究では高齢者で糖尿病をすでに有するものを対象としているため、メタボリックシンドロームの結果については更なる解析が必要である。

F. 健康危惧情報 特にありません。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Harada N, Maniwa Y, Yoshimura M, Nagata M, Hamada H, Yokono K, Okita Y.



E1B-deleted adenovirus replicates in p53-deficient lung cancer cells due to the absence of apoptosis. *Oncol Rep.* 2005 Nov;14(5):1155-63.

Danawati CW, Nagata M, Moriyama H, Hara K, Yasuda H, Nakayama M, Kotani R, Yamada K, Sakata M, Kurohara M, Wiyono P, Asdie H, Sakaue M, Taniguchi H, Yokono K. A possible association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene with obesity in native Javanese in Indonesia. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 Sep-Oct;21(5):465-9.

## 2. 学会発表

1) 第47回日本老年医学会学術集会(平成17年6月15-17日) 糖尿病と未病(神戸大学大学院医学系研究科老年内科) 永田正男

2) 第24回日本老年医学会総会・第47回日本老年医学会学術集会(平成17年6月15-17日) 高齢者における総頸動脈血流量の臨床的意義について(神戸大学大学院医学系研究科老年内科) 奥町恭代、永田正男、神田水鈴、芳野 弘、黒原みどり、坂田宗昭。安田尚史、森山啓明、原 賢太、横野浩一

3) 第47回日本老年医学会学術集会(平成17年6月15-17日) 無グルコース時の

海馬神経細胞のエネルギー代謝についての基礎研究(神戸大学老年内科) 向田善之、櫻井 孝、明寄太一、高田俊宏、横野浩一

4) 第24回日本老年医学会総会・第24回日本老年医学会総会・第47回日本老年医学会学術集会(平成17年6月15-17日) 高齢者糖尿病患者における腎症の臨床的検討(神戸大学大学院医学系研究科老年内科) 神田水鈴、黒原みどり、安田尚史、原 賢太、櫻井 孝、岡野裕行、永田正男、横野浩一(保健管理センター) 藤平和弘、馬場久光

5) 第48回日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月12-14日) 急性・慢性高血糖における脳穿通枝動脈の拡張性について(神戸大学大学院医学系研究科老年内科学) 櫻井 孝、横野浩一

6) 第48回日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月12-14日) ラット海馬切片培養における低血糖およびβアミロイドによる神経障害について(神戸大学大学院医学系研究科老年内科学) 櫻井孝、宋 秀珍、横野浩一(神戸大学大学院保健学科) 呉 斌

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特にありません。
2. 実用新案登録 特にありません。
3. その他 特にありません。

## 高齢者糖尿病に対する総合診療体制確立のための総合的研究

分担研究者 梅垣 宏行 名古屋大学医学部附属病院老年科助手

### 研究要旨

J-EDITの登録時における認知機能検査MMSEの結果について解析し、高齢糖尿病患者の認知機能低下に関連する因子をあきらかにした。

高齢糖尿病患者においては、高年齢であること、身長が低いこと、脳血管障害の既往があること、血清アルブミン値が低いことが有意に認知機能低下と関連することがあきらかになった。

#### A. 研究目的

高齢糖尿病患者においては、認知機能低下や認知症の発症のリスクが高いことはこれまで多くの研究によって示されてきた(1)。我々も外来通院中の非認知症高齢糖尿病患者にたいして詳細な認知機能を施行することによって、高齢糖尿病患者においては、非糖尿病患者と比較して軽度の認知機能低下があることを報告した(2)。しかしながら、これまでのところ認知機能低下がおこる機序については、さまざまな仮説が提唱されているものの、不明な点が多い。

今回我々は、高齢者を対象とした前向き大規模臨床介入研究(Japanese Elderly Diabetes

Intervention Trial, JEDIT)の登録時に施行された認知機能のスクリーニング検査であるMini-Mental State Examination (MMSE)の得点の低下に関連する臨床的な指標を特定するための解析を行った。

#### B. 研究方法

登録時には、緒検査値(体重、BMI、血圧、HbA1c、血清脂質、血清アルブミン値など)、治療法、糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害、基本的ADL、東京都老人総合研究所式活動能力指標、抑うつ度(GDS-15)、嗜好品の摂取などともに、認知機能評価としてMini-Mental State Examination (MMSE) (3)を用いた。

認知症スクリーニングのためのMMSEの一般的なカットオフである23/24で対象者を2群にわけた。連続変数はT検定にて、非連続変数は $\chi^2$ 乗検定によって、2群間で有意な差を認めた項目からステップ減少法で変数を選択して説明変数とし、MMSE23点以下となることを目的変数としてロジスティック回帰分析を行った。

(倫理面への配慮)

JEIT参加者には研究内容につき十分な説明を行った後、文書による同意を頂いている。データについては、匿名で処理され個人が特定されないように配慮した。

### C. 研究結果

MMSEの得点は、満点の30点が全体の38.8%で、一般的な認知症スクリーニングのカットオフである23点以下は6.5%であった。MMSEの得点が24点以上(高得点)と23点以下(低得点)の2群を比較した結果、低得点群は統計学的有意に( $P<0.05$ )、年齢が高く、身長が低く、体重が少なく、ADLが低く、抑うつ度が高く、血清アルブミン値が低かった(表1)。また、 $\chi^2$ 乗検定では、低得点群は統計学的有意に( $P<0.05$ )、仕事をもつ頻度が低く、

飲酒習慣、喫煙習慣の頻度が低く、抗血小板薬の内服の頻度が高く、糖尿病性腎症の合併の頻度が高く、脳血管障害の既往のある頻度が高かった(表2)。

高得点群、低得点群の2群間で、統計学有意に差があった項目によって行ったロジスティック回帰分析の結果、高年齢であること、身長が低いこと、脳血管障害の既往があること、血清アルブミン値が低いことが有意に低得点と関連することがあきらかになった(表3)。

### D. 考察

今回の検討では、高齢糖尿病患者において、一般的な認知症のスクリーニングのカットオフである23点以下の得点と関連のある因子があきらかになった。

最もオッズ比が大きかったのは脳血管障害の既往であり、このことから、高齢糖尿病患者の認知機能低下を防ぐためには脳卒中の予防が第一に重要であると考えられる。少なくとも中年期の糖尿病患者においては、降圧治療やスタチン剤による高コレステロール血症治療によって脳卒中が予防されうることは多くの研究が示しており、中年期からの厳格な血糖、血圧、脂質のコントロールによって脳血管障害の予防をはか

ることが重要であろう。一方では、高齢になってからもこれらのエビデンスがそのまま当てはまるか否かについては更なる検討が必要であろう。血清アルブミン値の低下も比較的強い関連が示されたが、認知機能低下に関連する機序は今回の検討からは不明である。MMSE低得点群の血清アルブミン値は平均4.06±0.46 g/dlと正常範囲内であり、低栄養の関与は考えにくい。正常範囲内のアルブミン低値は、心血管イベントの危険因子であるとの報告や(4)、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインは肝臓におけるアルブミンの産生を抑制するとの報告もある(5)。今回の結果も慢性炎症状態やそれによる動脈硬化の進行との関連がある可能性があると考えられる。低身長と認知機能低下についても、その関連の機序は不明であるが、低身長と認知症発症の関連を指摘する報告もあり(6, 7)、発育期の低栄養状態との関連がある可能性も否定はできない。ただし、今回の身長データはJEDITへの登録時のものであり、高齢期になってからの、脊椎圧迫骨折などによる身長低下によって修飾されている可能性もあり、今後さらなる検討が必要である。この検討では、早朝空腹時血糖、HbA1c、血清インスリン値など血糖

コントロールに関連する因子は認知機能低下との有意な関連が示されなかった。JEDITの登録者の平均HbA1cは8%を越えており、比較的血糖コントロールの不良な集団である。従って、今回の解析結果を単純に糖尿病患者全般にあてはめることはできない。事実、血糖コントロールと認知機能との関連を示唆する報告もあり(8)、血糖コントロールと認知機能低下との関連についてはさらに検討が必要である

今回の検討では、高齢糖尿病患者の認知症の予防のためには、早期からの脳卒中の予防が第一と考えられるが、今後さらに血清アルブミンの低下と認知機能低下との関連の機序について解明することが、新たな治療法の開発につながる可能性もあると考えられる。

#### E. 結論

高齢糖尿病患者においては、高年齢であること、身長が低いこと、脳血管障害の既往があること、血清アルブミン値が低いことが有意に認知機能低下と関連することがあきらかになった。今後さらに検討を加え、認知機能低下を防止するための方策をみいだす必要がある。