

200500542A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の

総合的検討に関する研究

平成 17 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 井口昭久

平成 18 (2006) 年 3 月

## 目次

### I. 総括研究報告

- 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討に関する研究  
井口昭久 . . . . . 1

### II. 分担研究報告

1. 高齢糖尿病合併高脂血症の治療管理基準に関する検討  
—閉経後女性の検討から—  
林登志雄 . . . . . 7
2. 日本人高齢者2型糖尿病における高脂血症薬の使用状況に関する最近の動向  
—J-EDIT登録症例における検討—  
井藤英喜 . . . . . 10
3. 日本人の2型糖尿病患者においてメタボリックシンドロームが  
冠動脈疾患・脳卒中の発症に及ぼす影響  
曾根博仁 山田信博 . . . . . 17
4. 糖尿病が薬剤溶出ステントの挿入後のステント上の新生内膜形成に及ぼす影響の検討  
川嶋成乃亮 . . . . . 28
5. プラバスタチン・アトルバスタチンの脂質低下作用と  
薬物トランスポーター遺伝子多型に関する研究  
渡邊裕司 . . . . . 29
6. 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討に関する研究  
—獨協医科大学における研究—  
服部良之 . . . . . 39
7. 加齢による血管内皮機能低下とその機序  
吉栖正生 . . . . . 40
8. 高齢者における歯牙の状態と生命予後に関する研究  
大類孝 . . . . . 43
9. 高齢者における糖尿病をふくむ生活習慣病のマネジメントに関する研究  
遠藤英俊 . . . . . 44
10. ストロンゲストアチンによる脂質低下治療の有効性に関する検討  
横手幸太郎 . . . . . 48
11. 高齢糖尿病患者の認知機能低下と関連する因子の検討  
梅垣宏行 . . . . . 52
12. 経済評価を志向したアセスメントモデルのプロトタイプの構築  
佐藤貴一郎 . . . . . 55
13. 血清脂質管理値達成によるイベント発症予防に関するデータの解析方法の研究  
久保田潔 . . . . . 56

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 67

### IV. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 71

# I. 總 括 研 究 報 告

## 厚生科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）総括研究報告書

主任研究者 井口 昭久（名古屋大学大学院医学系研究科老年科学）

**研究要旨** 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果と作用機序を検討する。代謝内分泌学,循環器学,老年学,臨床薬理学専門医 14 名,12 施設,40 関連病院からなる研究班を結成した。2)17 年 3 月末までに自立している糖尿病患者(4014 名),耐糖能異常者(306 名),正常群(1112 名),計 5432 名を登録した。3)nested case control cohort 試験として,虚血性心疾患発症,死亡/同入院,CVD,ASO 発症総死亡をエンドポイントに検討している。4)糖尿病,耐糖能異常,正常群に各々 75.9%,70.8%, 52.6%の高脂血症者を認めた。高脂血症合併糖尿病,耐糖能異常,高脂血症単独群の日本動脈硬化学会脂質管理目標達成率は 32.7%,45.5%,46.5%に留まった。高脂血症薬は 68.2%,65.8%,69.7%に処方されておりスタチン製剤が 85%と最多で薬剤別の達成率の差が小さく,合併高脂血症に対し医師が管理目標値より高値を想定している可能性が示唆された。5)初年度イベント発症率は部分集計(糖尿病1563例)で3.57%で従来の高脂血症単独が対象の本邦の研究成績より高率であった。現在,I)(本邦又は欧米の)血清脂質管理値達成によるイベント予防効果,II)高脂血症病態(メタボリック症候群,閉経等)による差異,III)脳血管障害への効果,IV)新規高脂血症薬の安全性と多面的作用、V)医療経済効果を検討している。VI)更に第3年度は糖尿病学会,循環器学会,老年医学会認定施設と動脈硬化学会評議員への診療実態調査,他研究との比較解析,VII)糖尿病合併高脂血症薬の使用基準提示を目標とする。7)個別項目は,高齢者総合機能評価,冠動脈再狭窄への影響,血管内皮機能,痴呆発症(脳白室病変等),薬剤トランスポート変異等を検討する。

### A. 研究目的

背景) 本邦においては糖尿病罹患が増加しており,高脂血症合併例の増加及び心血管合併症のリスクとしての大きさが注目されている。加齢そのものによっても高脂血症患者の頻度は増大する。糖尿病性心血管病変は耐糖能異常の段階から進行し,長期罹患が増加している。糖尿病患者の死因としては心血管合併症によるものが最も多く予防法確立が急務である。一方,糖尿病合併高脂血症の治療効果は血糖降下療法を凌駕する可能性も欧米の大規模臨床試験で報告され,日本動脈硬化学会は糖尿病罹患者は血清LDL-Cholesterolの管理目標値をB3以上 120 mg/dl以下としている。さらに米国では100mg/dl以下と推奨している。さらに,スタチン製剤をはじめとする高脂血症薬には血管への直

接作用がある可能性が報告されている。複数の生活習慣病を合併する患者,心・脳血管障害合併者の増加に伴う治療方策が必要となっている。本研究は代謝内分泌学,循環器学,老年学,臨床薬理学医により研究班を結成し,エビデンスに基づく高脂血症合併糖尿病心血管病予防指針策定を目標とする。

### B&C. 研究方法と結果

対象は昨年度登録した,全国12ヶ所,40関連病院の共同研究機関より,当初計画より多い**糖尿病患者** 4014名と**耐糖能異常群**302名、**正常血糖者**1112名である。原則として外来通院者等の自立した成人であるが**高齢罹患**者,自立した心筋梗塞,脳梗塞罹患も含めた。プロフィールは糖尿病群では平均年齢(64.5歳),男女比(1.12),HbA1C7.2%,TC 206.3,TG 144.1,

HDL-C 55.5mg/dlであった。当該年度より年齢階層別 (65歳以上49%)、性別、薬剤別<スタチン製剤(約84%)、フィブラート製剤(9%)等>、更に到達脂質濃度別(日本動脈硬化学会基準達成度、総コレステロール値で32.2%)に各々分類しnested case control cohort studyとして評価検討を行っている。虚血性心血管病(心、脳血管障害,ASO)発症,入院等をend pointとし、一般所見,脂質等の冠危険因子治療経過を追う。75才以上の高齢者(登録時自立)は自立度の変化も評価する事とした。初年度イベント発症率は部分集計(糖尿病1563例)で3.57%と高値

であった。薬剤効果は現在解析中であるが、水溶性、従来型、ストロングスタチン間で高脂血症管理目標値達成率に変化なく、医師間に糖尿病リスクの判断レベルの差異を認めた。研究班として以下の方向性を出す。心血管病発症に対し1) 血清脂質管理値達成によるイベント予防効果- LDL100mg/dl(欧米)と120mg/dlの影響分析, 2) 高脂血症パターン分類に加え,metabolic症候群,閉経後,高齢者,家族性等の病因別分類による発症頻度,薬剤効果, 3) 脳血管障害予防効果, 4) 新規薬剤(ストロングスタチン)の安全性,脂質低下作用以外の多面的作用等を,統計解析により薬剤の直接,間接効果として求める。5) 医療経済効果(病態,年齢,到達脂質値別)である。個別研究は、血管内皮機能,TNF $\alpha$ ,NO代謝物等のバイオマーカー、インスリン抵抗性,痴呆発症等との関係を検討し成果が出ている。安全管理モニター(名大鍋島、浜医大中島両教授)の管理を頂いている。

1- 4により本体研究のこれまで解析された詳しい成績を示す。個別検討項目の成績は各分担研究者の研究報告書に詳述する。

#### (倫理面への配慮)

いずれの研究も、研究対象者となる協力者に対してインフォームドコンセントを徹底し、協力者の利益が損なわれる事がないように十分に留意する。本研究は名古屋大学医学部附属病院をはじめ共同研究者が所属する施設の倫理委員会に申請,承認後に施行されている。血管内皮機能検査は非侵襲的検査

のみ行っている。被験者には同意を書面で頂き、いつでも取り消しが可能である事を明記し,認知機能障害のある方は対象外としている。プライバシーは匿名化を行い個人名が特定化されないよう細心の注意をはかっている。

#### D&E. 考察と結論

本研究の意義は具体的な糖尿病、高脂血症の治療指針の策定にあるが、更に、長寿社会,日本で増加する生活習慣病自体の合併、心及び脳血管障害合併者の診療、二次予防は、総合診療学、老年科学の領域でも重要と考え、代謝内分泌学、循環器学、老年学、臨床薬理学の専門家により,研究班を結成した。

具体的な成果及び今後の発展は全体研究では、1) 糖尿病患者の重症度別評価に加え、高脂血症患者はメタボリック症候群罹患者,前期高齢者,閉経後女性(閉経後脂質上昇)等の層別の、目標脂質濃度、推奨薬剤を設定できる可能性を探る。当該研究で明らかになりつつ有るのは、糖尿病罹患者の血糖コントロールは高齢者ではむしろ良好に推移している(加齢による腎機能低下の影響か)点であり、血清脂質コントロールの意義がイベント数の現れる可能性がある。Nested case control cohort という手段をとり、症例数を4000まで増やした事で、イベントに対する各種高脂血症薬の単独作用と、脂質低下作用におうところを直接、間接作用として解析できる可能性が示唆されている。一方、実態としては欧米はおろか本邦の学会ガイドラインでさえ40%以下の準拠率である事が判明し、第2年度の班会議申し合わせが実行されればクロスオーバー試験的な作用が第3年度に期待される可能性もある。特に糖尿病合併高脂血症患者の心脳血管イベント発症率は部分集計では3.5%強に上り、昨年未報告されたMEGA,JELISの約0.5%に比し,リスクの大きさ,逆に言えば制御する必要性が示唆される。個別報告にも有るようにスーパースタチンは単剤でも目標値達成の可能性はあるが、部分集計では50%前後に留まった。適応症例がかなり重症高脂血症患者に偏っている可能性も示唆される。2) 脳血管障害は、脂溶性スタチンにのみ効果を認める可能性があり

検討している。3) 第2年度は、医療経済学者、疫学統計学者を班員に加えたため上記にみとめられる解析法が選択された。また医療経済学的には MEGA study と当該研究の医療経済効果の比較をお願いしている。4) 第3年度は各エンドポイントを中心に本格的解析を進める予定で、年々市場規模が増大している高脂血症薬の効果的、効率的な投与方法を提言したい。個別研究では高齢者の自立度及び QOL 改善に対する高脂血症薬治療の有効性の可能性を探りたい。バイオマーカーの分析により、高リスク群のスクリーニング及び治療効果の判定に応用したい。高脂血症薬の作用機序として、脂質低下作用に加え、NO 利用化による血管内皮機能改善を直接的抗動脈硬化作用の一つとして推測しており、広義の分子標的治療薬としての可能性やテロメラーゼ等、老化関連酵素への関与の可能性も探りたい。全体研究は同質の研究を企図して限定された施設で遂行しているため、06年度は、もう一つの全体研究として全国 1500 の糖尿病学会、循環器学会、老年医学会認定施設と約 400 名の動脈硬化学会評議員への診療実態調査により各専門医（施設）の診療方針の実態を明らかにする計画を持つ。第3年度（2006年度）末には中間解析を行い、糖尿病合併時の高脂血症薬の作用機序を臨床面から提示し、エビデンスに基づく診療指針を患者層別、薬剤別に具体的に明らかにすべく研究を進展させたい。

## F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

## G. 研究発表

2005年の代表的な発表論文を示す

井口昭久 1) Hayashi T, Nomura H, Esaki T, Hattori A, Kano-Hayashi H, Iguchi A. The treadmill exercise-tolerance test is useful for the prediction and prevention of ischemic coronary events in elderly diabetics. *J Diabetes Complications*. 2005;19:264-8.

2) Hayashi T, Juliet PA, Matsui-Hirai H, Miyazaki A, Fukatsu A, Funami J, Iguchi A, Ignarro LJ. L-Citrulline and L-arginine supplementation retards the progression of high-cholesterol-diet-induced atherosclerosis in rabbits. *Proc*

*Natl Acad Sci U S A*. 2005 ;102:13681-6.

3) Adeli-Rankouhi S, Umegaki H, Zhu W, Suzuki Y, Kurotani-Ohara S, Ieda S, Iguchi A. The entorhinal cortex regulates blood glucose level in response to microinjection of neostigmine into the hippocampus. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26:225-30.

4) Suzuki M, Umegaki H, Ieda S, Mogi N, Iguchi A. Factors associated with cognitive impairment in elderly patients with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:558-9.

井藤英喜 Ishikawa T, Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Nakamura H, Orimo H: Increased risk for cardiovascular outcomes and effects of cholesterol-lowering pravastatin therapy in patients with diabetes mellitus in Pravastatin anti-atherosclerosis Trial in the Elderly(PATE). *Curr Therap Res* 66:48-65, 2005 他

山田信博 Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, The 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 他

渡邊裕司 Nishio S, Watanabe H, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K: Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertension Research* 28:223-227, 2005 他

服部良之 Kase H, Hashikabe Y, Uchida K, Nakanishi N, Hattori Y: Supplementation with tetrahydrobiopterin prevents the cardiovascular effects of angiotensin II-induced oxidative and nitrosative stress. *J Hypertens* 23:1375-1382, 2005 他

吉栖正生 Noma K, Goto, Nishioka K, Hara K, Kimujra M, Umemura T, Jitsuiki D, Nakagawa K, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y: Smoking endothelial function, and Rho-kinase in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.25(12):

2630-5, 2005 他

大類孝 Ohnri T, He M, Tomita N, et al. Homicides of disabled older persons by their caregivers in Japan. J Am Geriatr Soc 53:553-554, 2005 他

川嶋成之亮 Ohashi Y, Kawashima S, Mori T, Terashima M, Ichikawa S, Ejiri J, Awano K: Soluble CD40 ligand and interleukin-6 in the coronary circulation after acute myocardial infarction: Int J Cardiol 39: 55-59,2005 他

遠藤英俊 Nomura H, Hayashi H, Hayashi T, Endo H, Miura H, Satake S, Iguchi A: Bowel incontinence is related to improvement in basic activities of daily living in residents of long-term health care facilities for the elderly in Japan. Geriatrics and Gerontology Intl 5:48-52,2005 他

横手幸太郎 Kobayashi K, Yokote K, Fujimoto M, Yamashita K, Sakamoto A, Kitahara M, Kawamura H, Maezawa Y, Asaumi S, Tokuhisa T, Mori S, Saito Y: Targeted disruption of TGF-β-Smad3 signaling leads to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury. Circ

Res 96:904-912, 2005 他

梅垣宏行 Adeli-Rankouchi S, Umegaki H, Zhu W, Suzuki Y, Kurotani S, Ieda S, Iguchi A The entorhinal cortex regulates blood glucose level in response to microinjection of neostigmine into the hippocampus. Neuroendocrinol Lett 26:225-230, 2005

林登志雄 1. Hayashi T, Juliet PA, Matsui-Hirai-H, Miyazaki A, Fukatsu A, Funami J, Iguchi A, Ignarro LJ. L-Citrulline and L-arginine supplementation retards the progression of high-cholesterol-diet-induced atherosclerosis in rabbits. Proc Natl Acad Sci USA 102:13681-13686,2005  
2. Hayashi T, Nomura H, Esaki T, Hattori A, Kano-Hayashi H, Iguchi A: The treadmill exercise-tolerance test is useful for the prediction and prevention of atherosclerotic coronary events in elderly diabetics. J Diabetes Complications 19:264-268,2005

## H. 知的財産権の出願、登録状況 特になし

### 研究組織

| ①研究者名  | ②分担する研究項目                 | ③最終卒業学校・<br>卒業年次・学位<br>及び専攻科目 | ④所属機関及び<br>現在の専門<br>(研究実施場所) | ⑤所属機関<br>における<br>職名 |
|--------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 井口 昭久  | 研究の統括                     | 名古屋大学医学部医学科                   | 名古屋大学大学院・                    | 教授                  |
| 林 登志雄  | 前向き大規模臨床研究<br>診療実態の調査     | 昭和45年卒・医学博士<br>信州大学医学部医学科     | 医学系研究科老年科学<br>名古屋大学医学部・      | 講師                  |
| 井藤 英喜  | 前向き大規模臨床研究                | 京都大学医学部医学科<br>昭和48年卒・医学博士     | 附属病院老年科<br>多摩北部医療<br>センター    | 院長                  |
| 山田 信博  | 大規模臨床研究組み入れ<br>前向き大規模臨床研究 | 東京大学医学部医学科<br>昭和53年卒・医学博士     | 筑波大学大学院・<br>臨床医学群代謝内科        | 教授                  |
| 川嶋 成乃亮 | 診療実態の調査<br>前向き大規模臨床研究     | 神戸大学医学部<br>昭和53年卒, 医学博士       | 神戸大学大学院医学<br>研究科呼吸循環器学       | 助教授                 |
| 久保田 潔  | 研究成果統計解析<br>臨床研究メタアナリシス   | 北海道大学大学院医学研<br>究科昭和55年卒, 医学博士 | 東京大学大学院・医学<br>系研究科薬剤疫学       | 助教授                 |

|        |                        |                                |                        |     |
|--------|------------------------|--------------------------------|------------------------|-----|
| 佐藤 貴一郎 | 医療経済学的解析<br>研究成果統計解析   | 慶応義塾大学大学院昭47<br>年卒, 経済学博士      | 国際医療福祉大学・<br>医療経営学     | 教授  |
| 渡邊 裕司  | 診療実態の調査<br>前向き大規模臨床研究  | 北海道大学医学部医学科<br>昭和58年卒、医学博士     | 浜松医科大学医学部<br>臨床薬理学     | 教授  |
| 服部 良之  | 診療実態の調査<br>前向き大規模臨床研究  | 独協大学医学部<br>昭和59年卒, 医学博士        | 独協医大医学部・<br>内分泌内科      | 助教授 |
| 吉栖 正生  | 内皮機能研究<br>前向き大規模臨床研究   | 東京大学医学部<br>昭和56年卒, 医学博士        | 広島大学大学院医歯<br>薬研究科循環病態学 | 教授  |
| 大類 孝   | 診療実態の調査<br>前向き大規模臨床研究  | 東北大学医学部<br>昭和59年卒, 医学博士        | 東北大学大学院医学<br>研究科老年科学   | 助教授 |
| 遠藤 英俊  | 診療実態の調査<br>前向き大規模臨床研究  | 名古屋大学大学院医学研<br>究科, 昭62年卒, 医学博士 | 国立療養所中部病院<br>包括医療部     | 部長  |
| 横手 幸太郎 | 診療実態の調査<br>前向き大規模臨床研究  | 千葉大学医学部<br>昭和63年卒, 医学博士        | 千葉大学大学院医学<br>研究院分子内科   | 助手  |
| 梅垣 宏行  | 診療実態の調査<br>前向き大規模臨床研究  | 名古屋大学医学部医学科<br>平成2年卒・医学博士      | 名古屋大学医学部・<br>附属病院老年科   | 助手  |
| 野村 秀樹  | 診療実態の調査<br>関連研究メタアナリシス | 名古屋大学大学院医学科,<br>平成5年卒、医学博士     | 名古屋北病院<br>在宅医療部        | 部長  |



## II. 分 担 研 究 報 告

厚生科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）分担研究報告書  
各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討  
高齢糖尿病合併高脂血症の治療管理基準に関する検討  
一閉経後女性の検討から一

分担研究者 林 登志雄（名古屋大学大学院医学系研究科老年科学）

**研究要旨** 昨年度は、高齢者糖尿病患者の血清脂質管理の実態を、高脂血症治療薬投与及び動脈硬化学会ガイドライン準拠率を中心に検討した。今年度は、高齢女性の注目し、中国2地区との国際比較を通じて本邦の検査所見の特異性等を考察した。  
背景) 近年の厚労省の報告は高齢女性には高脂血症の頻度が現在も高い事を示すが、高齢者を含む大規模臨床研究(ASCOT-LIA, HPS等)の成績は高齢女性は、心血管病罹患率も上昇するが高脂血症薬の効果は明らかでない事を示している。  
方法) 日本名古屋地区, 中国2地区より前期及び後期高齢女性の、更に糖尿病合併高齢女性の cohorts を設け、各種診断基準によるメタボリック症候群罹患率及び、各種サイトカインとの関連を検討した。名古屋地区は中国より罹患者が軽度少なかったがサイトカイン値の分布は共通していた。NCEP基準に比し日本基準では罹患者は1/2以下となるがadiponectin低値に対する感度は有意に高くなった。

## A. 研究目的

背景) 本邦においては糖尿病罹患者が増加しており、高脂血症合併例の増加及び心血管合併症のリスクとしての大きさが注目されている。加齢そのものによっても高脂血症患者の頻度は増大する。高齢者糖尿病合併高脂血症患者の治療指針はまだだされていない。2000年厚労省循環器疾患等総合研究や我々の検診受診者長期縦断研究においても高齢者の高脂血症は減少していない。特に女性は閉経以降約50%が高脂血症と診断される。一方、閉経後女性において虚血性心脳血管障害罹患率は増加し、特に糖尿病合併例では男性に匹敵する率となる。一方高脂血症薬治療による予防効果は必ずしも明らかではなく、最近の前期高齢者も含む欧米の研究では女性では抑制効果は弱いとするものがでてきている(ASCOT-LIA等)。目的) 本研究は高齢者糖尿病合併高脂血症の管理と治療を目的とするもので特に女性について本邦やオリエンタル人種の特異性も加味して検討する。またメタボリック症候群についても各種基準を用いて検討しサイトカイン測定を行った。

## B&C. 研究方法と結果

方法) 以下の4つの cohorts において、高脂血症（本年はメタボリック症候群）発症頻度、profileについて検討し、今後さらにprospective に観察していく。検討項目は一般検査に加え各種surrogate markerも検討した。

- I) 名古屋地区後期高齢者(82.5±8.0歳)491名
- II) 名古屋地区前期高齢者(67.8±4.2歳)241名
- III) 中国成都市、雲南市前期高齢者(66.8±5.1歳)422名
- IV) 糖尿病合併高脂血症高齢女性(68.1±4.0歳)241名  
(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部附属病院倫理委員会に申請承認後に施行されている。被験者には同意を頂き認知機能障害のある方は対象外としている。

結果)

メタボリック症候群発症率は、A)日本、B) NCEP-ATPIII, C)IDF(日本基準) とすると、各 cohorts で以下のものであった。A)日本基準 I)7.7% II)9.4% III)13.7% IV)23.4% B)NCEP基準I)20.6%II) 23.8%III) 30.6% IV)53.8%, C)IDF基準

D)10.8% II)12.4% III)17.8% IV)62.4%であった。日本基準においてウエストの基準が重みを持っている事が改めて、明らかとなり、特に糖尿病合併者のメタボリック症候群合併の診断では大きな差が認められた。一方 sullogate markerでは、どのコホートにおいても adiponectin値が低値を示す傾向にあったが、NCEP基準では一部高値の者も拾い上げてしまっており更なる検討が必要である。NOx, BNP, cGMP等の血管因子、IL-6, TNF $\alpha$ 等の炎症マーカーやAlbumin等の栄養因子についても検討している。

## D&E. 考察と結論

(考察) 高齢者のメタボリック症候群に関する検討はまだ少ない。本研究では当該年に女性を、次年度に男性を加えた検討を行い、一部prospectiveな成績やアジア地域の成績も加えてその意義に迫りたい。高齢女性、特に糖尿病合併者の動脈硬化性疾患罹患率は高く薬剤効果も一部検討できるものと期待している。糖尿病及び、高コレステロール血症の合併が高齢者においても有意な冠危険因子であり、双方の合併率は高く、その場合の高脂血症管理目標値達成率は低い事は我々の糖尿病罹患歴10年以上の高齢糖尿病患者を対象とした運動負荷試験、冠動脈造影の結果から明らかになっている(文献3、4)。近年の欧米の大規模臨床試験で高齢者高脂血症の薬物療法による血管合併症予防効果が検討されているが、必ずしも十分な効果が得られていない(前述)。当該研究の本体研究で明らかのように、高齢者は比較的糖尿病の血糖コントロールが良好な場合が多く、また我々は高齢者高脂血症患者において、糖尿病合併患者にもスタチン製剤は内皮機能を短期間で有効に改善する効果を報告している(Tsunekawa et al. Circulation 2001)。今後、糖尿病を合併している(高齢女性)高脂血症の治療法をさらに検討していきたい。潜在性心不全の経年的進行、炎症性サイトカイン

(biomaker)の経年的上昇、血管反応の良好さの維持が生存にかかわる事も我々の検討では示唆されている。あわせて、高齢糖尿病患者の高脂血症の厳格なコントロールが今後、本邦でも必要になると推測された。

(結論)

本邦及び中国の高齢女性のメタボリック症候群罹患率

を各種診断基準により検討し、各基準毎の特徴を明らかにした。ウエストサイズが日本の診断基準にみえない方の危険度が今後注目される。また、関連研究より、高齢糖尿病女性合併高脂血症には厳格なコントロールが必要な事が示唆された。

## F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

## G. 研究発表

### (1) 論文発表

1: Ding Qunfang, Hayashi T, Matsui-Hirai H, Miyazaki A, Fukatsu A, Iguchi A, Ignarro LJ. Risks of CHD identified by different criteria of metabolic syndrome and related changes of adipocytokines in elderly post menopausal women. J Diabetes and its Complication (in press)

2: Hayashi T, Matsui-Hirai H, Packiasamy AR, Kano-Hayashi H, Iguchi A. 他2名 Selective iNOS inhibitor, ONO1714 successfully retards the development of high-cholesterol diet induced atherosclerosis by novel mechanism. Atherosclerosis (in press)

3: Hayashi T, Juliet PA, Matsui-Hirai H, Miyazaki A, Fukatsu A, Funami J, Iguchi A, Ignarro LJ. L-Citrulline and L-arginine supplementation retards the progression of high-cholesterol-diet-induced atherosclerosis in rabbits. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:13681-13686.

4: Hayashi T, Nomura H, Esaki T, Hattori A, Kano-Hayashi H, Iguchi A. The treadmill exercise-tolerance test is useful for the prediction and prevention of ischemic coronary events in elderly diabetics. J Diabetes Complications. 2005;19:264-268.

5: Hayashi T, Juliet PA, Kano-Hayashi H, Tsunekawa T, Dingqunfang D, Sumi D, Matsui-Hirai H, Fukatsu A, Iguchi A. NADPH oxidase inhibitor, apocynin, restores the impaired endothelial-dependent and -independent responses and scavenges superoxide anion in rats with type 2 diabetes complicated by NO dysfunction. Diabetes Obes Metab. 2005;7:334-43.

6: Sun Y, Hayashi T, Kumagai Y. et al. 2,4,6-Trinitrotoluene inhibits endothelial nitric oxide synthase activity and elevates

blood pressure in rats. Arch Toxicol. 2005; 16:1-6

7. Nomura H, Hayashi H, Hayashi T, Endo H, Miura H, Satake S, Iguchi A "Bowel incontinence is related to improvement in basic activities of daily living (BADL) in residents of long-term care health facilities for the elderly in Japan". Geriatrics Gerontology International. 2005; 5:48-52

#### 和文総説

- 1 林 登志雄 女性における心血管疾患の病態と特徴 血管疾患 Cardiac Practice 16 361-366 2005
- 2 林 登志雄 井口昭久 エストロゲン欠乏による血管、内分泌疾患と治療 女性ホルモン Up to Date 性差と医療 3、P181-187 2006
- 3 林 登志雄 高脂血症・高齢患者の薬物治療— Medicament News, 1861 P4-7, 2006
- 4 林登志雄,井口昭久 動脈硬化症の性差—女性ホルモンの作用を中心に 総合臨床 55 P292-298 2006

#### (2) 学会発表

##### <国際学会>

#Annual Congress of the European Society of Cardiology 3-7 September Stockholm Sweden

- 1) Nomura H, Hayashi T, Osawa M, Iguchi A. BNP is a useful marker of latent cardiac failure in elderly, however IL-6 and TNF $\alpha$  are more important in bed ridden and NO in renal failure.
- 2) Hayashi T, Miyazaki-Akita A, Iguchi A. Estrogen improves the eNOS dysfunction in hyperglycemia-Implication for anti-atherosclerotic effect of estrogen in diabetes.

##### <シンポジウム等>

# 第 37 回日本動脈硬化学会 7月 14-15 日 東京

コントロールシー 1 女性の高脂血症

林 登志雄 女性の高脂血症 これからの薬物治療のあり方

# 第 13 回創薬フォーラム 9月 8 日 東京

シンポジウム「血管内皮機能障害と創薬- NO と O<sub>2</sub> をめぐって」

林 登志雄 「エストロゲンの血管内皮機能保護作用について」

##### <一般演題>

# 第 69 回日本循環器学会学術集会 3月 27-29 日 東京

##### Featured Research Session

1)Hayashi T, Osawa M, Iguchi A. Estrogen improves the eNOS dysfunction in Hyperglycemia-Implication for Anti-atherosclerotic Effect of Estrogene in Diabetes The high incidence of ischemic coronary lesion in elderly diabetics and the efficient prediction by the exercise tolerance test.

2)Hayashi T, Osawa M, Iguchi A. The Effect and Meaning of Estrogen on Telomerase Activity in Cultured Endothelial Cells-Implication of Effect of Aging on Atherosclerosis.

3)Kishimoto N, Sakuma I, Kano H, Osawa M, Nagai K, Sohma T, Hayashi T, Iguchi A, Tsutsui H. Simvastatin Improves Endothelial Function Due to Its Effects on Lipids and Pleiotropic Effects in Patients with Chronic Hemodialysis

# 第 42 回日本老年医学会学術集会 6月 16-18 日 東京

1) 大澤雅子、林登志雄、井口昭久 ニトログリセリン耐性における NO と活性酸素のクロストーク

2) 林 登志雄、大澤雅子、井口昭久 17b エストラジオールは高血糖による内皮由来 NO 合成酵素の機能異常を改善する—女性ホルモンの抗動脈硬化作用としての可能性

3) 大澤雅子、林登志雄、井口昭久 高齢者総合機能評価—特に自立度の決定評価因子の検討—血中バイオマーカーの関係について

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

## 日本人高齢者 2 型糖尿病患者における高脂血症薬の使用状況に関する最近の動向—J-EDIT 登録症例における検討—

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

高齢者糖尿病における高脂血症薬の使用状況を、高齢者糖尿病を対象とした大規模臨床介入研究（J-EDIT : Japan Elderly Diabetes Intervention Study）のデータを用いて検討した。

その結果、①高脂血症薬の使用頻度が増加傾向にあること、②高脂血症薬の内訳をみるとストロングスタチンの一つであるアトルバスタチンの使用頻度が増加し、その他のスタチン（ほとんどが第一世代スタチン）の使用頻度が減少しつつあること、③アトルバスタチン投与例では血清総コレステロール値が、その他の例に比較してより低値で推移していること、④アトルバスタチン投与群、とくに強化治療群に属する症例では血清脂質 4 項目（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロールおよびトリグリセリド）のすべてが治療目標値に達している症例が他群に比較し多い傾向にあることが明らかになった。

一方、高齢者糖尿病において、血清脂質 4 項目の治療目標値のすべてを達成した症例の頻度は 30% 前後であり、残る 70% の症例においては、いずれかの血清脂質が治療目標値に達しないまま放置されていた。

今後上記のような事実が、高齢者糖尿病のどのような臨床的ベネフィットあるいは不利益をもたらすか J-EDIT を遂行する中で検討する必要がある。

### A. 研究目的

昨年度の研究で、高齢者高脂血症では、日本動脈硬化学会の LDL コレステロール管理目標値に達した症例は 44% に過ぎず必ずしも十分な血清脂質コントロールが図られていない例の多いことを明らかにした。

一方、わが国においてもアトルバスタチン、ピタバスタチンあるいはロスバスタチ

ンといったプラバスタチン、シンバスタチン（第一世代スタチン）やフルバスタチン（第二世代スタチン）と比較してより LDL コレステロール低下作用の強い、また同時に HDL コレステロール増加作用およびトリグリセリド低下作用も同時に有するスタチン（第三世代スタチン、ストロングスタチン）が使用可能な状況となってきた。し

かし、このようなストロングスタチンが、高齢者高脂血症においてどのように使用されているかに関する報告はない。

そこで、日本人高齢者における高脂血症薬の使用状況についての最近の動向を高齢者糖尿病を対象とした大規模臨床介入研究（J-EDIT : Japan Elderly Dibetes Intervention Study）に登録され、現在前向きに追跡されている症例を用いて検討することとした。

## B.研究方法

J-EDIT の症例登録条件は、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のいずれかが後述する強化治療群における管理目標値に達していない 65 歳以上の 2 型糖尿病症例である。J-EDIT では平成 12~13 年にかけて患者登録が行われ北海道から沖縄までの日本全国の 39 施設より 1,173 例の高齢者 2 型糖尿病が登録された。

登録された症例は、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、強化治療群においては、体重は BMI:25kg/m<sup>2</sup>、HbA1C:6.5%、血圧:130/85 mmHg、血清総コレステロール：冠動脈疾患(—)例では 200mg/dl、冠動脈疾患(+)例では 180mg/dl、LDL コレステロール：冠動脈疾患(—)例 120mg/dl、冠動脈疾患(+)例では 100mg/dl、トリグリセリド:150 mg/dl 以下、HDL コレステロール:40mg/dl

以上を目標とした治療を、一方通常治療群では担当医が妥当と考える治療を行い、2 群間で糖尿病性最小血管症、動脈硬化性血管障害、ADL、認知機能、うつなどの推移を比較検討することとしている。

J-EDIT では、1 年ごとに調査を繰り返しているが、今回は平成 17 年 12 月までに集めることのできたデータを用いて、高齢者 2 型糖尿病における高脂血症の治療の実態、および最近の推移につき調査した。

## C.研究結果

表 1 は、J-EDIT 登録症例の高脂血症薬の使用状況の年次推移を示したものである。強化治療群および通常治療群の両群において高脂血症薬を使用している症例の頻度が年々増加してきている。

次にどのような高脂血症薬の使用が増加しているかを検討し表 2 に結果を示した。表 2 をもと両群においてスタチンの使用頻度が高いこと、年々アトルバスタチンの使用頻度が高くなり、その他のスタチン（ほとんどが第一世代スタチン）の使用頻度が低下していることが明らかである。さらに、アトルバスタチンの使用頻度の増加は、通常治療群と比較して強化治療群でより顕著であることも明らかになった。

表 3 は、アトルバスタチン投与例と、アトルバスタチン以外のスタチン投与例および高脂血症薬不用例の血清総コレステロールおよびトリグリセリドの推移を比較検討した結果を示したものである。3 群のいずれにおいても、総コレステロールおよびトリグリセリド値が年々低下している。しかし、アトルバスタチン群における総コレステロールおよびトリグリセリドの低下は、

他の群に比較しより顕著であった。3年次および4年次のアトルバスタチン投与群の平均総コレステロール値は190mg/dl以下となった。

さらに、アトルバスタチン群と他のスタチン投与群で、血清脂質4項目（総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロールおよびトリグリセリド）のすべてが治療目標値に達している症例の頻度を比較検討した。結果は表4に示したが、血清脂質管理目標達成率は全体的には1年次以降30%前後で推移していること、2年次以降の強化治療群でアトルバスタチンを投与されている症例では達成率が他群に比較し高値で推移している傾向を認めた。

アトルバスタチンでは、ときに耐糖能の低下を示す症例がおり注意が必要とされている。そこで、アトルバスタチン投与例と、アトルバスタチン以外のスタチン投与例および高脂血症薬不使用例のHbA1Cの年次推移を比較検討した。結果は、表5に示すように3群のHbA1Cの推移に差異を認めなかった。

#### D. 考察

高齢者2型糖尿病における高脂血症薬の使用状況をJ-EDIT登録症例を用いて検討した。

その結果、①高脂血症薬の使用頻度が近年増加傾向にあること（表1）、②高脂血症薬の内訳をみるとストロングスタチンの一つであるアトルバスタチンの使用頻度が増加し、その他のスタチン（ほとんどが第一世代スタチン）の使用頻度が減少しつつあること（表2）、③アトルバスタチン投与例では血清総コレステロール値が、その他の

例に比較してより低値で推移していること（表3）、④アトルバスタチン投与群、とくに強化治療群に属する症例では血清脂質4項目（総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロールおよびトリグリセリド）のすべてが治療目標値に達している症例が他群に比較し多い傾向にあることを明らかにした。さらに、もともとアトルバスタチンなどのストロングスタチンは、第一あるいは第二世代スタチンで十分な効果が得られない場合に使用されることが多い。その点を考慮すると、ストロングスタチンと他のスタチンとの治療目標達成率の差異は、この検討で得られた数値よりも大きいのかも知れない。これらの事実は、アトルバスタチンなどのストロングスタチンの脂質管理上の有用性を示したものと考えられる。

高齢者2型糖尿病において、血清脂質4項目の治療目標値を達成することが、どのような臨床的なベネフィットをもたらすのかという検証も含めて、J-EDITの今後研究の進展を期待したい。

表5の結果を、さらに詳細にみると、高齢者糖尿病において、血清脂質4項目の治療目標値のすべてを達成した症例の頻度は30%前後である。この事実は、残る70%の症例においては、いずれかの血清脂質が治療目標値に達しないまま放置されていることを意味する。このような事実が、高齢者糖尿病にどのような不利益をもたらすのかという問題も将来的にJ-EDITにおいて検証されるべき課題である。

尚、アトルバスタチンにおいて注意事項とされる耐糖能の低下は、今回の検討では見い出されなかった。

#### E. 結論

高齢者 2 型糖尿病においては高脂血症薬、とくにストロングスタチンの使用頻度が増加の傾向があり、脂質管理に有用な結果をだしていた。

#### F. 健康危惧情報

とくになし

#### G. 研究発表

- 1) Ishikawa T, Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Nakamura H, Orimo H, for the PATE investigators: Increased risk for cardiovascular outcomes and effect of cholesterol-lowering pravastatin therapy in patients with diabetes mellitus in Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE), Curr Therap Res 66:48-65, 2005
- 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 (JDCCS) 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



表1 高齢者2型糖尿病において高脂血症薬を使用している症例の頻度－J-EDIT登録例での検討

| 年次(平成)     | 高脂血症薬を使用している症例の頻度 |
|------------|-------------------|
| 0(平成12-13) | 423/1086(39.0%)   |
| 1(平成14)    | 434/1035(41.9%)   |
| 2(平成15)    | 418/943(44.3%)    |
| 3(平成16)    | 374/817(45.8%)    |
| 4(平成17)    | 240/505(47.5%)    |

表2 高齢者2型糖尿病(J-EDIT登録例)において使用されている高脂血症薬の内訳

|              |            | 年次(平成)        | 強化治療群          | 通常治療群          | 全例             |
|--------------|------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| スタチン         | アトルバスタチン   | 0(平成12-13)    | 17/204(8.3%)   | 25/219(11.4%)  | 42/423(9.9%)   |
|              |            | 1(平成14)       | 31/208(14.9%)  | 32/226(14.2%)  | 63/434(14.5%)  |
|              |            | 2(平成15)       | 51/200(25.5%)  | 40/218(18.3%)  | 91/418(21.7%)  |
|              |            | 3(平成16)       | 55/180(30.6%)  | 47/194(24.2%)  | 102/374(27.2%) |
|              |            | 4(平成17)       | 38/117(32.5%)  | 25/123(20.3%)  | 63/240(26.3%)  |
|              | その他のスタチン   | 0(平成12-13)    | 148/204(72.5%) | 169/219(77.2%) | 317/423(74.9%) |
|              |            | 1(平成14)       | 140/208(67.3%) | 167/226(73.9%) | 307/434(70.7%) |
|              |            | 2(平成15)       | 114/200(57.0%) | 151/218(69.3%) | 265/418(63.4%) |
|              |            | 3(平成16)       | 94/180(52.2%)  | 134/194(69.1%) | 228/374(61.0%) |
|              |            | 4(平成17)       | 64/117(54.7%)  | 86/123(69.9%)  | 150/240(62.5%) |
| スタチン以外の高脂血症薬 | 0(平成12-13) | 46/204(22.5%) | 41/219(37.4%)  | 87/423(20.6%)  |                |
|              | 1(平成14)    | 44/208(21.2%) | 44/226(19.5%)  | 88/434(20.3%)  |                |
|              | 2(平成15)    | 40/200(20.0%) | 42/218(19.3%)  | 82/418(19.6%)  |                |
|              | 3(平成16)    | 30/180(33.0%) | 23/194(23.7%)  | 53/374(14.2%)  |                |
|              | 4(平成17)    | 16/117(27.4%) | 13/123(21.1%)  | 29/240(12.1%)  |                |

表3 高齢者2型糖尿病(J-EDIT登録例)におけるスタチンの使用と血清総コレステロール、トリグリセリド値との関係

|                     | 年次         | アトルバスタチン                   | 他のスタチン        | 高脂血症薬不使用      |
|---------------------|------------|----------------------------|---------------|---------------|
| 総コレステロール<br>(mg/dL) | 0(平成12-13) | 213±36(n=40) <sup>1)</sup> | 207±32(n=381) | 198±11(n=661) |
|                     | 1(平成14)    | 196±43(n=58)               | 206±34(n=357) | 194±32(n=582) |
|                     | 2(平成15)    | 197±13(n=90)               | 202±31(n=308) | 195±33(n=498) |
|                     | 3(平成16)    | 186±44(n=101)              | 199±30(n=261) | 193±36(n=417) |
|                     | 4(平成17)    | 188±37(n=55)               | 196±31(n=137) | 191±35(n=215) |
| トリグリセリド<br>(mg/dL)  | 0(平成12-13) | 152±90(n=40) <sup>2)</sup> | 118±78(n=381) | 107±70(n=661) |
|                     | 1(平成14)    | 126±84(n=59)               | 122±81(n=358) | 103±64(n=581) |
|                     | 2(平成15)    | 133±74(n=91)               | 112±87(n=311) | 105±66(n=501) |
|                     | 3(平成16)    | 133±64(n=101)              | 111±60(n=255) | 100±73(n=414) |
|                     | 4(平成17)    | 118±72(n=54)               | 110±64(n=141) | 99±56(n=216)  |

1) mean±S. D.

2) mean±4分位偏差

表4 高齢者2型糖尿病(J-EDIT登録例)において血清脂質(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロールおよびトリグリセリド)のすべての治療目標値を達成している症例の頻度—使用薬剤との関係

|       |           | 年次  |     |     |     |     |
|-------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|
|       |           | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   |
| 強化治療群 | アトルバスタチン  | 18% | 28% | 32% | 48% | 38% |
|       | 他のスタチン    | 24% | 23% | 25% | 34% | 29% |
|       | 高脂血症薬投与全例 | 23% | 34% | 32% | 31% | 38% |
| 通常治療群 | アトルバスタチン  | 12% | 44% | 28% | 29% | 36% |
|       | 他のスタチン    | 17% | 21% | 25% | 22% | 32% |
|       | 高脂血症薬投与全例 | 19% | 34% | 34% | 33% | 35% |
| 全例    |           | 25% | 29% | 29% | 31% | 33% |

表5 高齢者2型糖尿病(J-EDIT登録例)における  
スタチンの使用とHbA1C値との関係

|            | アトルバスタチン        | 他のスタチン          | 高脂血症薬不使用        |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 0(平成12-13) | 8.1±1.0%(n=40)  | 8.0±0.9%(n=383) | 8.0±0.9%(n=660) |
| 1(平成14)    | 7.7±1.3%(n=62)  | 7.7±1.1%(n=361) | 7.5±1.0%(n=585) |
| 2(平成15)    | 7.6±1.3%(n=91)  | 7.6±1.1%(n=319) | 7.5±1.0%(n=515) |
| 3(平成16)    | 7.6±1.1%(n=102) | 7.4±1.0%(n=268) | 7.4±1.1%(n=430) |
| 4(平成17)    | 7.5±1.2%(n=60)  | 7.5±1.1%(n=163) | 7.5±1.2%(n=246) |

mean±S. D.

厚生科学研究費補助金（循環器等総合研究事業）

分担研究報告書

## 日本の2型糖尿病患者においてメタボリックシンドロームが 冠動脈疾患・脳卒中の発症に及ぼす影響

筑波大学大学院臨床医学系 内分泌代謝糖尿病内科

曾根博仁 山田信博

**研究要旨** 日本人糖尿病患者にメタボリックシンドロームが合併した際の、動脈硬化合併症への影響を検討した。Japan Diabetes Complications Study (JDCS) 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。したがって我々の日々の診療も、欧米人患者のエビデンスを用いて行っているのが現状である。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 (JDCS) 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、日本人糖尿病患者