

For the primary end point in patients with and without DM and overall, the Cox regression analysis was used to assess the effectiveness of standard-dose pravastatin compared with low-dose pravastatin adjusted for age, sex, DM, smoking history, hypertension, and history of CVD. Cardiovascular risk in patients with DM was also assessed using the Cox regression analysis adjusted for treatment group, age, sex, smoking history, hypertension, and history of CVD.

$P < 0.05$ (2-sided) was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SAS software version 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).

RESULTS

Patient Population

A total of 703 patients were enrolled in the original PATE.¹ After randomization, 38 patients were excluded for the following reasons: no attendance at hospital after registration (19 patients), withdrawal of informed consent (6), another cholesterol-lowering regimen in use at the start of pravastatin treatment (4), duplicate entry (3), active malignancy (3), familial hypercholesterolemia (2), and secondary hypercholesterolemia due to hypothyroidism (1). The remaining 665 patients (527 women, 138 men; mean [SD] age, 72.8 [5.7] years) were followed up (Table I). The L group contained 334 patients (104 with DM, 230 without it); the S group, 331 patients (95 with DM, 236 without it). The numbers of patients with and without DM were statistically similar between the 2 treatment groups.

No significant differences in age, HbA_{1c} concentration, or presence of cardiovascular risk factors (eg, hypertension, history of CVD, smoking) were found between the 2 treatment groups. Mean (SD) HbA_{1c} concentrations in the patients with DM were 6.9% (1.2%) (range, 4.8%–10.6%) in the L group and 6.9% (1.1%) (range, 5.1%–10.1%) in the S group. The percentages of patients with DM and a history of CVD were 26.9% (28/104) and 17.9% (17/95) in the L and S groups, respectively. The percentage of S-group female patients without DM was higher than those with DM ($P = 0.049$).

The clinical profile of the patients with DM ($n = 199$), including their concomitant drug regimens (eg, antihypertensive drugs, nitrites, antidiabetic drugs) is shown in Table II. Major DM complications present in these patients included diabetic nephropathy (L group, 1.9% [2/104]; S group, 2.1% [2/95]) and diabetic retinopathy (L group, 0; S group, 1.1% [1/95]). A total of 44.2% (46/104) of patients with DM in the L group and 45.1% (43/95) in the S group were receiving antihypertensive drugs. The numbers of patients receiving antihypertensive drugs were statistically similar between the L and S groups. The proportions of patients receiving hydrochlorothiazide were 1.9% (2/104) and 1.1% (1/95) in the L and S groups, respectively.

During the follow-up period, the mean pravastatin doses were 4.5 and 8.3 mg/d in the L and S groups, respectively. Patients who discontinued treatment were

Table I. Baseline demographic and clinical characteristics of patients in the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly.

Characteristic	Patients with DM		Patients Without DM		All Patients ¹	
	L Group (n = 104)	S Group (n = 95)	L Group (n = 230)	S Group (n = 236)	L Group (n = 334)	S Group (n = 331)
Demographic						
Age, mean (SD), y	72.5 (5.4)	72.5 (5.3)	72.6 (5.5)	73.2 (6.1)	72.6 (5.5)	73.0 (5.9)
Sex, no. (%)						
Female	76 (73.1)	73 (76.8)	178 (77.4)	200 (84.7)*	254 (76.0)	273 (82.5)
Male	28 (26.9)	22 (23.2)	52 (22.6)	36 (15.3)	80 (24.0)	58 (17.5)
Clinical						
BMI, mean (SD), kg/m ²	23.6 (3.1)	23.2 (2.9)	22.9 (3.2)	23.4 (3.3)	23.2 (3.2)	23.3 (3.2)
Lipid levels, mean (SD)						
TC, mg/dL	254 (16)	254 (15)	253 (15)	253 (16)	253 (15)	253 (15)
HDL-C, mg/dL	56 (15)	58 (15)	55 (16)	54 (14)	55 (15)	55 (15)
LDL-C, mg/dL	160 (24)	162 (25)	166 (23)	168 (25)	164 (23)	166 (25)
TG, mg/dL	161 (87)	147 (69)	149 (69)	155 (104)	153 (75)	152 (95)
HbA _{1c} , %	6.9 (1.2)	6.9 (1.1)	-	-	-	-
Risk factors						
HTN, no. (%) [†]	50 (48.1)	46 (48.4)	121 (52.6)	121 (51.3)	171 (51.2)	167 (50.5)
History of CVD, no. (%)	28 (26.9)	17 (17.9)	67 (29.1)	65 (27.5)	95 (28.4)	82 (24.8)
Smokers, no. (%) [‡]	12/104 (11.5)	6/95 (6.3)	21/226 (9.3)	18/234 (7.7)	33/330 (10.0)	24/329 (7.3)

DM = diabetes mellitus; L = low-dose pravastatin; S = standard-dose pravastatin; BMI = body mass index; TC = total cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides; HbA_{1c} = glycosylated hemoglobin; HTN = hypertension; CVD = cardiovascular disease.

* $P < 0.05$ versus patients with DM.

[†]Hypertension was defined as systolic/diastolic blood pressure $\geq 160/\geq 90$ mm Hg²⁵ and/or the use of antihypertensive drugs.

[‡]Data were unavailable in 12 patients.

Table II. Diabetes mellitus (DM) type, complications, and concomitant drug use in patients (no. [%]) in the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly.*

Variable	L Group (n = 104)	S Group (n = 95)
DM type		
1	1 (1.0)	2 (2.1)
2	103 (99.0)	93 (97.9)
Complications		
Diabetic nephropathy	2 (1.9)	2 (2.1)
Diabetic retinopathy	0 (0.0)	1 (1.1)
Drug use		
Antihypertensive drugs		
CCB	34 (32.7)	36 (37.9)
ACEI	13 (12.5)	9 (9.5)
Beta-blocker	4 (3.8)	4 (4.2)
Hydrochlorothiazide	2 (1.9)	1 (1.1)
Alpha-blocker	1 (1.0)	5 (5.3)
Alpha- and beta-blocker	1 (1.0)	3 (3.2)
Sulfonylureas	45 (43.3)	35 (36.8)
Nitrites	4 (3.8)	1 (1.1)
Insulin	3 (2.9)	8 (8.4)

L = low-dose pravastatin; S = standard-dose pravastatin; CCB = calcium channel blocker; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor.

*No significant between-group differences were found.

included in the calculation of the mean dose given in the S group (8.3 mg/d). The total discontinuation rate was 23.9% (L group, 21.3%; S group, 26.5%).

Total DM patients and total non-DM patients showed similar percent reductions in serum TC and LDL-C levels (**Figure 1A, B**). Furthermore, both DM and non-DM patients experienced similar reductions in TC and LDL-C in response to either low- or standard-dose pravastatin (**Figure 1C–F**). A significant difference ($P < 0.01$) between the L and S groups was seen in DM patients (**Figure 1C, D**) and non-DM patients (**Figure 1E, F**).

At the end of follow-up, in the L group of patients with DM, the mean (SD) serum TC level decreased from 254 (16) to 217 (27) mg/dL, and LDL-C from 160 (24) to 131 (26) mg/dL. In the S group, the mean (SD) TC level decreased from 254 (15) to 208 (28) mg/dL, and LDL-C from 162 (25) to 125 (25) mg/dL. LDL-C decreased to ≤ 100 mg/dL in 8.7% (9/104) of patients with DM receiving the low dose, and 13.7% (13/95) of patients with DM receiving the standard dose.

The subgroup with DM experienced 32 CVEs compared with 39 CVEs in the subgroup without DM. In the subgroup with DM, 17 CVEs occurred in patients receiving the low dose, and 15 CVEs in patients receiving the standard dose.

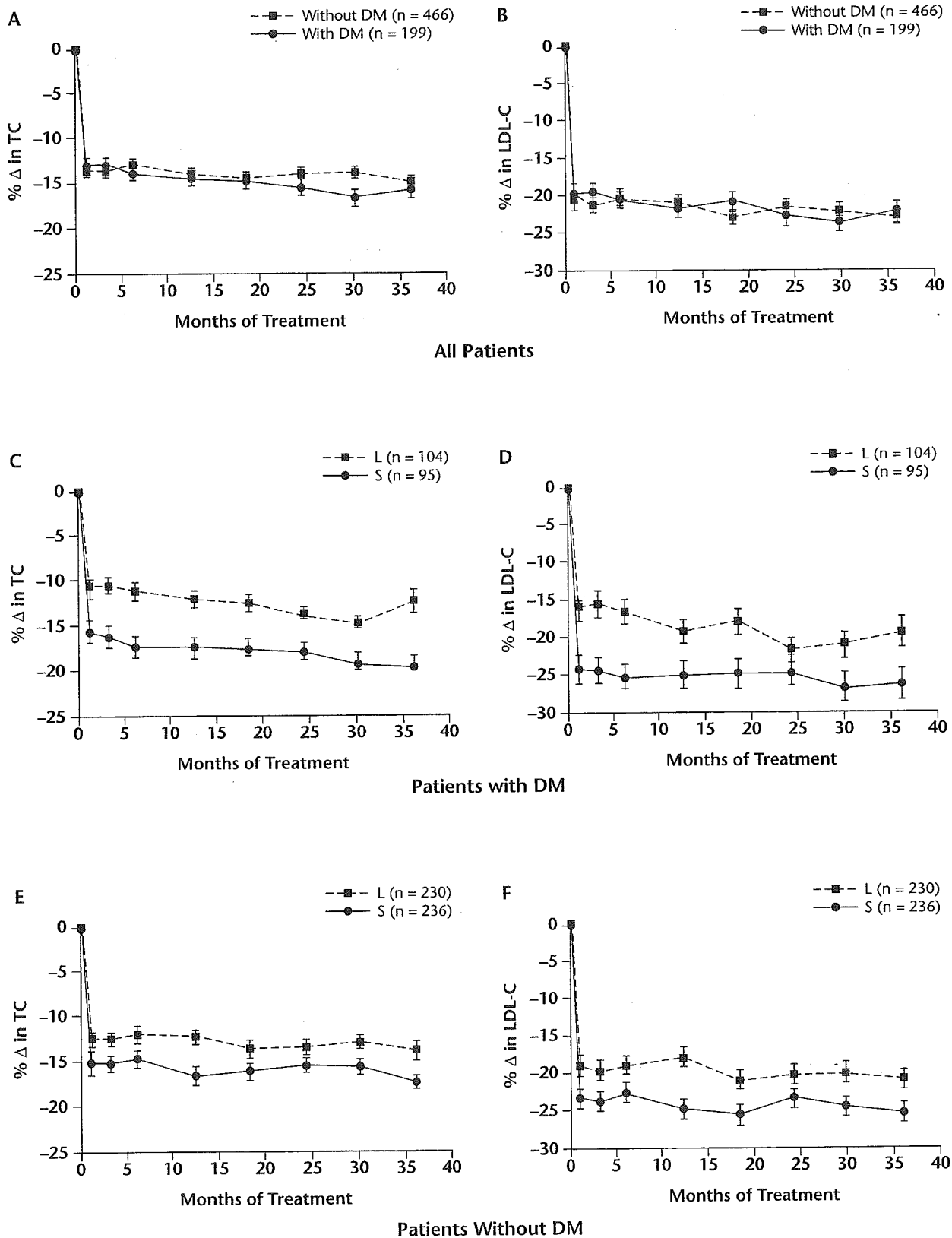


Figure 1. Least squares mean (SE) percentage changes in total cholesterol (TC) (A, C, E) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (B, D, F) over time in patients in the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly.¹ DM = diabetes mellitus; L = low-dose pravastatin; S = standard-dose pravastatin. C-F, significant difference ($P < 0.01$) between the L and S groups.

In the subgroup without DM, 25 and 14 CVEs occurred in patients receiving the low and standard doses, respectively.

The S:L CVE risk ratio for the prevalence of fatal or nonfatal CVEs was 0.94 (95% CI, 0.46–1.92) in the subgroup with DM and 0.54 (95% CI, 0.28–1.05) in the subgroup without DM. The S:L risk ratio for the overall population was 0.70 (95% CI, 0.43–1.12) (Figure 2). For the combined prevalence of MI, AP, and death from any cause, the S:L risk ratios were 0.54 (95% CI, 0.18–1.63) and 0.79 (95% CI, 0.24–2.55) in the subgroups with and without DM, respectively. None of the differences were statistically significant. In patients with DM and a history of CVD, the S:L hazard ratio was 0.35 (95% CI, 0.06–1.93), whereas in patients with DM and without a history of CVD, the S:L hazard ratio was 1.23 (95% CI, 0.05–2.85).

The relative risk (RR) for CVEs in the DM subgroup, adjusted for dose group, age, sex, and CVD risk factors, was 1.87-fold (95% CI, 1.09–3.20; $P = 0.02$) higher in patients with $\text{HbA}_{1c} < 8.0\%$ and 3.79-fold (95% CI, 1.92–7.48; $P < 0.01$) higher in patients with $\text{HbA}_{1c} \geq 8.0\%$ than that observed in the subgroup without DM (Figure 3). When the risk for CVEs in patients with neither DM nor a history of CVD was assigned a reference value of 1, the RR in patients with DM but without a history of CVD (calculated in the same manner) was 3.34 (95% CI, 1.77–6.31; $P < 0.01$). In patients without DM but with a history of CVD, the RR was 3.57 (95% CI, 1.88–6.78; $P < 0.01$). In patients with DM and a history of CVD, the RR was 3.73 (95% CI, 1.57–8.86; $P < 0.01$).

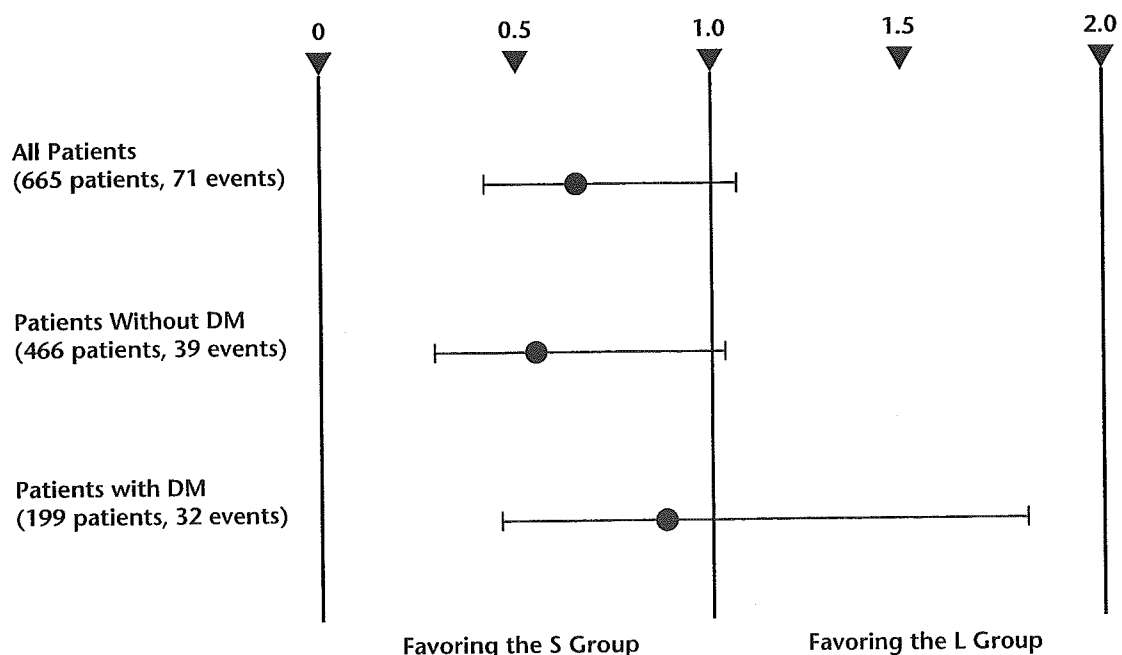


Figure 2. Risk ratios (95% CI) for the prevalence of fatal and nonfatal cardiovascular events (primary end point) in the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly.¹ Risk ratios were calculated using Cox regression analysis adjusted for age, sex, diabetes mellitus (DM), smoking history, hypertension, and history of cardiovascular disease. S = standard-dose pravastatin; L = low-dose pravastatin. No significant between-group differences were found.

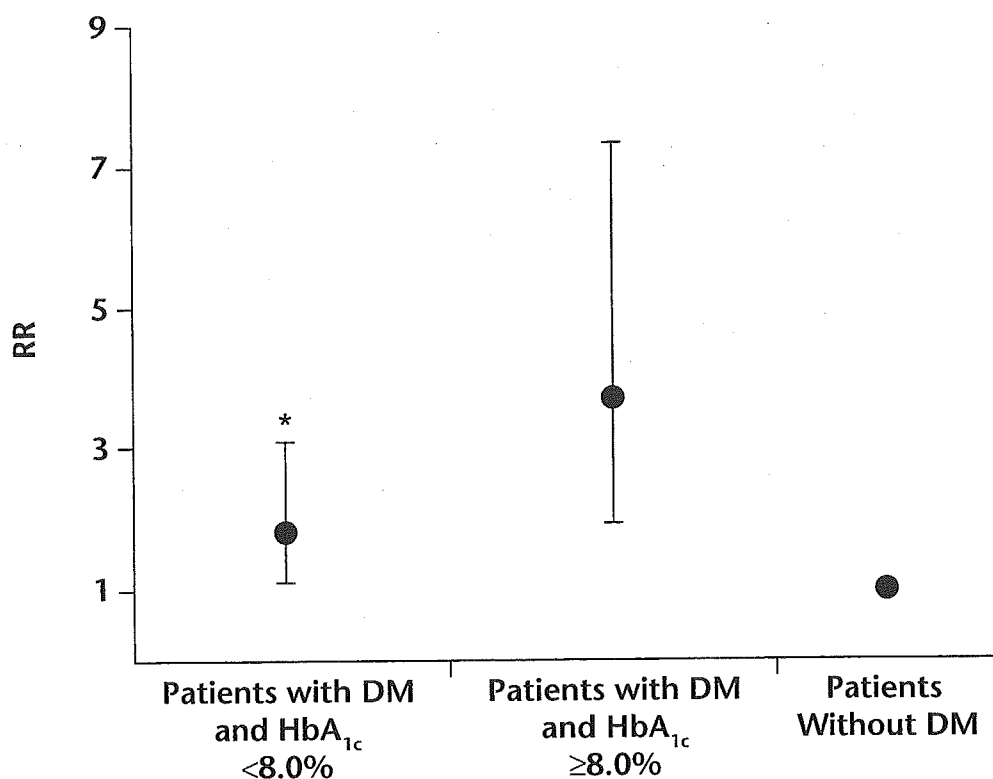


Figure 3. Risk ratios (RRs) (95% CI) for cardiovascular events.¹ Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) concentrations were measured on enrollment. RRs were calculated from Cox regression analysis adjusted for group, age, sex, smoking history, hypertension, and history of cardiovascular disease. **P* = 0.02 versus patients without diabetes mellitus (DM); †*P* < 0.01 versus patients without DM.

Table III shows the baseline characteristics of 2 subsets of patients with DM (ie, HbA_{1c} <8.0% vs HbA_{1c} ≥8.0%) compared with patients without DM. Because their baseline HbA_{1c} concentrations were not measured, 7 patients with DM were excluded from the analysis of the effect of the extent of glycemic control on CVE prevalence. No significant within-group differences in age or serum lipid levels were observed.

Tolerability

In PATE,¹ the prevalence of adverse events other than CVEs and malignant disease was similarly low in the L group (19 events in 5.4% [18/334] of patients) and the S group (26 events in 6.0% [20/331] of patients). The most common adverse drug reactions observed in the study were a slight elevation in creatine kinase activity (6 cases in the L group; 12 in the S group) and gastrointestinal symptoms (5 cases in the L group; 6 in the S group). Forty-two of 45 adverse events were mild, but 3 events were moderate (L group, decreased peripheral leukocyte count [from 3900 to 2400 cells/μL in 1 patient]; S group, increased blood urea nitrogen [from 20 to 27 mg/dL in 1 patient; from 21 to 29 mg/dL in 1 patient]). All 3 of the moderate adverse events resolved on continuation of drug therapy. No serious adverse events were reported in PATE. The prevalence of adverse drug reactions was statistically similar between the groups with and without DM.

Table III. Baseline demographic and clinical characteristics of patients in the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly.

Characteristic	Patients with DM*		Patients Without DM (n = 466)
	HbA _{1c} <8.0% (n = 152)	HbA _{1c} ≥8.0% (n = 40)	
Pravastatin dose, no. (%)			
Low	78 (51.3)	24 (60.0)	230 (49.4)
Standard	74 (48.7)	16 (40.0)	236 (50.6)
Demographic			
Age, mean (SD), y	72.5 (5.4)	72.9 (5.4)	72.9 (5.8)
Sex, no. (%)			
Female	116 (76.3)	30 (75.0)	378 (81.1)
Male	36 (23.7)	10 (25.0)	88 (18.9)
Clinical			
Lipid levels, mean (SD), mg/dL			
TC	254 (15)	251 (15)	253 (15)
HDL-C	57 (15)	57 (16)	55 (15)
LDL-C	162 (24)	160 (25)	167 (24) [†]
TG	152 (80)	160 (74)	152 (88)
HbA _{1c} , %	6.5 (0.8)	8.7 (0.7)	—
Risk factors, no. (%)			
HTN [‡]	74 (48.7)	17 (42.5)	242 (51.9)
History of CVD	28 (18.4)	11 (27.5)	132 (28.3)
Smokers	14 (9.2)	4 (10.0)	39/460 [§] (8.5)

DM = diabetes mellitus; HbA_{1c} = glycosylated hemoglobin; TC = total cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides; HTN = hypertension; CVD = cardiovascular disease.

*Seven patients with DM were excluded from this analysis because their baseline HbA_{1c} levels were not measured.

[†]P = 0.03 versus patients with DM.

[‡]Hypertension was defined as systolic/diastolic blood pressure ≥160/≥90 mm Hg²⁵ and/or the use of antihypertensive drugs.

[§]Data were unavailable in 6 patients.

DISCUSSION

DM is a significant risk factor for CVEs in elderly patients with hypercholesterolemia.⁵ The results of the present analysis suggest that patients with DM have a similar risk for CVEs as those with a history of CVD. The risk was higher when glycemia was poorly controlled. Although the duration of DM in patients in PATE was not recorded, it has been shown to be proportional to the risk for CVEs.⁵ Thus, glycemic control is important in reducing the risk for CVD in elderly patients.

The CARE trial,¹⁹ the 4S,^{20,21} and the Heart Protection Study²² have shown that cholesterol-lowering therapy provides effective prevention of CVDs in patients with and without DM. However, in PATE,¹ CVD risk reduction with pravastatin in patients with DM was less than that in patients without DM. TC and LDL-C levels were decreased in both subgroups, although the difference between the L and S groups was statistically significant ($P < 0.01$).

The discontinuation rate among all patients in PATE was 23.9%, which is similar to the 4-year discontinuation rate of 24.7% observed in the similarly designed West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS),²⁶ but lower than the 31.3% rate observed in the Helsinki Heart Study.²⁷

The daily doses of pravastatin used in the 2 treatment groups in PATE were 5 and 10 mg, a difference of 5 mg. This difference was smaller than that in the CARE trial¹⁹ (40 mg). In the present analysis, the decrease in LDL-C level in patients with DM was not small. Moreover, statins are known to have pleiotropic effects. The decreased risk for CVDs may have been significant in both the L and S groups if a placebo group had been available for comparison. Also, had the LDL-C level been decreased more, a significant risk reduction may have been found. However, the risk reduction was not significant in either of the 2 treatment groups, perhaps because of the small (6%) difference in LDL-C reduction observed between the 2 groups. Furthermore, no linear relationship was found between the degree of TC and LDL-C reduction and the risk for CVDs in CARE¹⁹ or WOSCOPS,²⁶ in which pravastatin was used.

The small difference between the doses given to the 2 groups in PATE may have obscured the expected CVD risk reduction in elderly patients with DM. The disease picture in elderly patients with DM and hypercholesterolemia is likely so complicated that cholesterol lowering alone may not reduce the risk for CVDs. As for the subgroup with DM, the number of patients with a history of CVD was statistically similar between the L and S groups. In patients with a history of CVD, the S:L hazard ratio was 0.35 (95% CI, 0.06–1.93), whereas in patients with no history of CVD, the S:L hazard ratio was 1.23 (95% CI, 0.53–2.85). The number of patients with DM was too small to analyze the impact of the difference in CVD risk in patients or to allow for further adequate analysis of CVD risk.

The Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Cardiovascular Disease (PROSPER) study,²⁸ a large, randomized, placebo-controlled trial in which patients in the active-treatment arm received pravastatin 40 mg/d, showed that cholesterol-lowering therapy in elderly patients reduced the risk for CVD. Eleven percent of elderly patients in the PROSPER study had a history of DM. Compared with placebo, pravastatin carried a hazard ratio of 0.79 ($P < 0.01$) in the group of patients without a history of DM and 1.27 ($P = \text{NS}$) in the group in whom DM was reported. However, as in the present study, the number of patients with DM in the PROSPER study was too small to allow an accurate analysis of the effects of therapy.

Freeman et al²⁹ reported that patients receiving pravastatin had a significantly reduced risk for DM compared with placebo. It is unclear whether this effect

came about in PATE, because changes in glycemia were not recorded. Although patients with DM in the S group had a lower prevalence of CVEs than those in the L group, no clear conclusion could be reached regarding which dose is better for elderly patients with DM. In these patients, there are cardiovascular risk factors in addition to DM (eg, exaggerated platelet adhesiveness, impaired renal function), and these risk factors affect one another. Due to the small sample size and small differences in LDL-C levels, differences in CVE prevalence between the L and S groups in patients with DM were not significant.

Study Limitations and Future Direction

The results of this analysis suggest that pravastatin is effective in reducing the risk for CVEs. However, due to nonsignificant differences in LDL-C reduction between the 2 treatment groups and the small sample size of the study, this study did not show the efficacy of pravastatin in improving hypercholesterolemia. Further study will be necessary to confirm this finding. In addition, the influence of diet was not investigated in this analysis. In future studies, monitoring diet and exercise habits in studies of low- versus standard-dose pravastatin may reveal an expected similarity in the changes in TC and LDL-C levels between treatment groups.

It is clear that elderly patients with DM have an increased risk for CVD. It is hoped that the significance of cholesterol-lowering therapy in such patients can be established.

CONCLUSIONS

In this post hoc analysis of the effect of long-term cholesterol-lowering therapy (low- and standard-dose pravastatin) on cardiovascular outcomes in elderly patients with DM, dose had no effect on the risk for CVEs in these patients as it did in those without DM. In addition, poorer glycemic control in patients with DM was related to a higher risk for CVEs. The lack of pravastatin efficacy found in the subgroup with DM may have been attributable to the small differences in LDL-C levels found between the 2 treatment groups and/or the small sample size of the study.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by Sankyo K.K. (Tokyo, Japan), which has no financial affiliation with the Wellness Center. Research funds were provided by Sankyo to the institutions participating in the study (**Appendix I**).

REFERENCES

1. Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, et al. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: The pravastatin

- anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE) [published correction appears in *J Atheroscler Thromb*. 2001;8:following 100]. *J Atheroscler Thromb*. 2001;8:33–44.
2. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, et al. Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. *Diabetes*. 1987;36:730–739.
 3. Diabetes mellitus: A major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1132–1133.
 4. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis*. 1998;137(Suppl):S65–S73.
 5. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, et al. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 1993;36:1175–1184.
 6. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229–234.
 7. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:258–268.
 8. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823–828.
 9. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al, for the Funagata Diabetes Study. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 1999;22:920–924.
 10. Rodriguez BL, Curb JD, Burchfiel CM, et al, for the Honolulu Heart Program. Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. *Diabetes Care*. 1996;19:587–590.
 11. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173–194.
 12. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;83:25F–29F.
 13. Enas EA. Triglycerides and small, dense low-density lipoprotein. *JAMA*. 1998;280:1990–1991.
 14. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: The Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2140–2147.
 15. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkänen L, et al, for the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. LDL particle size in relation to insulin, proinsulin, and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 1999;22:1688–1693.
 16. Cigolini M, Targher G, Seidell JC, et al. Relationships of plasminogen activator inhibitor-1 to anthropometry, serum insulin, triglycerides and adipose tissue fatty acids in healthy men. *Atherosclerosis*. 1994;106:139–147.
 17. Jokl R, Klein RL, Lopes-Virella MF, Colwell JA. Release of platelet plasminogen activator inhibitor 1 in whole blood is increased in patients with type II diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:1150–1155.

18. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al, for the CARE Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: Subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation*. 1998;98:2513–2519.
19. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, et al. Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: The Cholesterol and Recurrent Events trial (CARE) [published correction appears in *Am J Cardiol*. 1992;69:574]. *Am J Cardiol*. 1991;68:1436–1446.
20. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–1389.
21. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: Subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*. 1999;159:2661–2667.
22. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.
23. Kosaka K, Akanuma Y, Goto Y, et al. Committee report for diagnosis for diabetes mellitus [in Japanese]. *J Jpn Diabetes Soc*. 1982;25:859–866.
24. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499–502.
25. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1988;148:1023–1038.
26. Barringer TA III. WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Group. *Lancet*. 1997;349:432–433.
27. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-age men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237–1245.
28. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of cardiovascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1626–1630.
29. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103:357–362.

(continued on next page)

Address correspondence to: Toshitsugu Ishikawa, MD, PhD, Wellness Center, Sony Corporation, 6-7-35, Kitashinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo 141-0001, Japan. E-mail: Toshitsugu.Ishikawa@jp.sony.com

Appendix I. The PATE Investigators.

The PATE Investigators included: Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital: H. Ito, A. Hattori, and T. Sato; Teikyo University School of Medicine: T. Teramoto, M. Kinoshita, and N. Hashizume; Tokyo University School of Medicine: Y. Ouchi, M. Akishita, K. Kozaki, K. Toba, Y. Hashimoto, Y. Horie, H. Sato, K. Tsukamoto, K. Atarashi, K. Motoyama, and T. Inoue; Juntendo University School of Medicine: T. Komiya, T. Tozima, and K. Mochizuki; Nippon Medical School: K. Ohba and H. Nakano; Keio University School of Medicine: H. Suzuki, H. Kumagai, and Y. Kanno; Aiso Clinic: Y. Aiso; Tokyo Teishin Hospital: S. Miyazaki; Toranomom Hospital: T. Murase; Tokyo Medical and Dental University: F. Numano, A. Tanaka, and E. Fujinuma; Tokyo Medical College: M. Takasaki, T. Iwamoto, S. Konjiki, Y. Osawa, K. Shin, Y. Yoneda, H. Arai, M. Tabata, and K. Hoshiai; Tokyo Women's Medical University, Daini Hospital: N. Kikuchi; Omori Red Cross Hospital: H. Aijima; Yokufukai Geriatric Hospital: A. Itagaki; Itabashi Medical Association Hospital: T. Saito; Kishibojin Hospital: H. Kawai; Nakazawa Clinic: M. Nakazawa; Tokyo-to Saiseikai Mukojima Hospital: S. Kitamura and T. Motomiya; Tokyo Metropolitan Tama Geriatric Hospital: T. Nakano; Kyorin University School of Medicine: M. Yamamoto and S. Mizukawa; KKR Tachikawa Hospital: K. Mori; Inagi Municipal Hospital: K. Koizumi; Shonan Hospital: T. Shiota; Yamachika Hospital: S. Endo; Sagamihara Kyodo Hospital: Y. Araki, T. Tochihara, T. Ito, and T. Kojima; Chiba University School of Medicine: N. Morisaki, S. Murano, J. Tashiro, J. Kobayashi, K. Yokote, and M. Shinomiya; Matsudo Municipal Hospital: T. Nishide; Juntendo Urayasu Hospital, Juntendo University School of Medicine: T. Kano; Jikei University Kashiwa Hospital: R. Watanabe; Omiya Medical Center, Jichi Medical School: M. Kawakami; National Defense Medical College: T. Ishikawa; National Nishisaitama Chuo Hospital: T. Saito, N. Kimura, and S. Hayashi; Suifu Hospital: K. Iitake; Jichi Medical School: T. Kojo, N. Ueno, S. Kawashima, and M. Nishizawa; Dokkyo University School of Medicine: S. Tada, M. Fujikane, K. Hirata, S. Sunami, T. Soma, and M. Miyamoto; Rosai Hospital for Silicosis: M. Mishina; Gunma University School of Medicine: S. Kawazu, M. Shimizu, and S. Tomono; Takasaki National Hospital: N. Kanazawa; Yamanashi Prefecture Central Hospital: M. Nezu and Y. Noda; Shinshu University School of Medicine: T. Aizawa, H. Ohtsuka, and A. Sakurai; Mitsuke City Hospital: S. Takahashi; Chizu Municipal Hospital: E. Esumi, H. Moritani, N. Tokuyama, T. Kamesaki, and M. Kumada; Majima Hospital: K. Majima; Wada Clinic: H. Wada; Hoshi Clinic: A. Hoshi; Shonan Taiheidai Hospital: T. Chikazoe; Koto Hospital: H. Kuroda and T. Hishiki; Sekikawa Hospital: M. Kunii; and Kubojima Clinic: J. Ohshima.

Appendix II. Blood glucose levels (mg/dL) used to determine the presence of diabetes mellitus (DM) according to the Japan Diabetes Society.²³

Diabetic Status	Venous Plasma	Capillary Whole Blood	Venous Whole Blood
Healthy/normal	FPG <110 and 1hPG <160 and 2hPG <120	FPG <100 and 1hPG <160 and 2hPG <120	FPG <100 and 1hPG <140 and 2hPG <110
Borderline	Neither normal nor diabetic	Neither normal nor diabetic	Neither normal nor diabetic
DM	FPG ≥140 and/or 2hPG ≥200	FPG ≥120 and/or 2hPG ≥200	FPG ≤120 and/or 2hPG ≤180

FPG = fasting plasma glucose; 1hPG = 1-hour plasma glucose level on oral glucose (75 mg) tolerance test (OGTT); 2hPG = 2-hour plasma glucose level on OGTT.

Glycemic control status in Japanese patients with diabetes mellitus

日本人の血糖コントロールの現状

JDCS のデータにみる日本の糖尿病患者の姿は？

曾根 博仁・山田 信博・JDCS グループ

Key Words: ① JDCS ② 大規模臨床研究 ③ 血糖コントロール ④ リスクファクター

血糖コントロールが良い、若い患者のほうが長期的に悪化しやすいので油断しないようにしよう

JDCS における日本人糖尿病患者の血糖コントロールの現況は

従来の糖尿病の疫学・大規模臨床研究の多くは欧米白人患者を主な対象としており、一部研究はアフリカ系やヒスパニック系の患者を含むものの、まとまった人数の東アジア人患者を含む研究は多くない。そのためわれわれの毎日の診療においても、これら欧米人患者のエビデンスを日本人患者に適用せざるを得ないのが実情である。しかしアジア人と欧米人の糖尿病患者との病態の相違^{1,2)}を考慮すると、そのようなエビデンスの「使いまわし」が可能かどうかは疑問である。

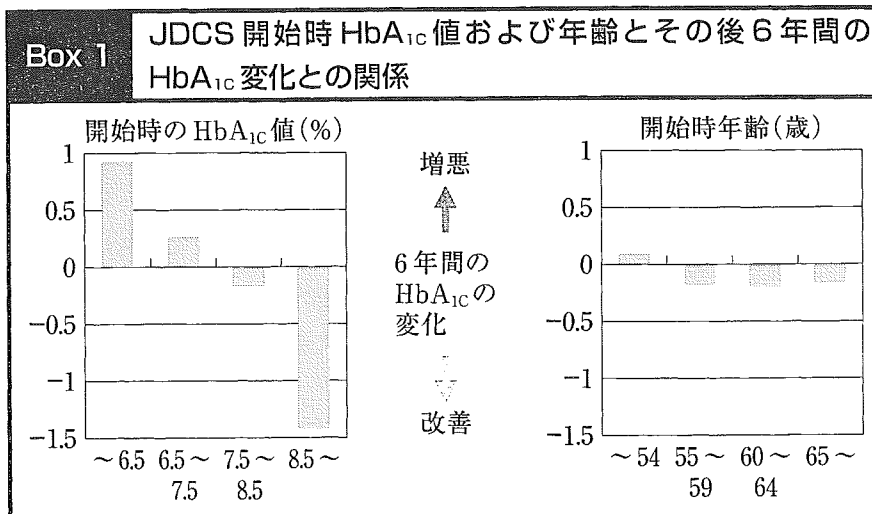
1996年に開始されたJapan Diabetes Complications Study (JDCS)^{3,4)}は欧米人以外の糖尿病患者を対象にした初めての大規模臨床介入研究で、日本人2型糖尿病患者の特徴や診療状況、生活習慣介入の効果などを前向きに調査し、わが国の糖尿病治療に役立てることを目的にしている。登録されているのは全国59カ所の糖尿病専門施設に通

院する2型糖尿病患者2,205名で、開始時の平均年齢は59歳、平均糖尿病罹病期間は11年であった。

JDCS開始時の血糖コントロールは、平均HbA_{1c} 7.7%、平均空腹時血糖158 mg/dLであった。その後6年間、登録者全体の平均HbA_{1c}は7.5～7.6%と大きくは変化しておらず、糖尿病専門施設で管理されている患者については、血糖コントロールの経年的増悪はそれほど目立たないことが示唆された。

血糖コントロールが改善した患者の特徴は

JDCSの登録患者全体を登録時の年齢とHbA_{1c}値でカテゴリー分類したうえで、その後6年間の血糖コントロールを検討した(Box 1)。その結果、登録時年齢55歳以上または登録時HbA_{1c}値7.5%未満の患者は、いずれもその後6年間でHbA_{1c}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_{1c}値7.5%未満の患者は、いずれもその後6年間でHbA_{1c}が増悪した。これは、高齢あるいは重症の患者の血糖コントロールより、若く血糖コントロールがそれほど悪くない患者の血糖コントロールのほうが経時的に増悪し



やすかったことを示している。欧米の研究では、心血管疾患のリスクは、HbA_{1c} が正常範囲内から連続的に上昇し始めることが示されている^{5,6)}。このことから考えても、医師も患者自身も甘くなりがちな若年初期糖尿病患者の管理をさらに強化する必要がある。

血糖コントロールが良くなった患者の特徴は?

JDCS 登録時とその 6 年後の HbA_{1c} 値の差で、1%以上改善していた患者群と 1%以上増悪していた患者群との間で、食事と運動について比較した。その結果意外にも、増悪群と改善群との間で、総摂取エネルギーや脂肪摂取量については有意差がなかった。これに対し改善群では、増悪群より、有意に身体活動、特にスポーツ活動が多かったことが判明した。これは日本人糖尿病患者の血糖コントロールにおける運動療法の重要性を示唆している可能性がある。

生活習慣改善は血糖コントロール改善に有効か?

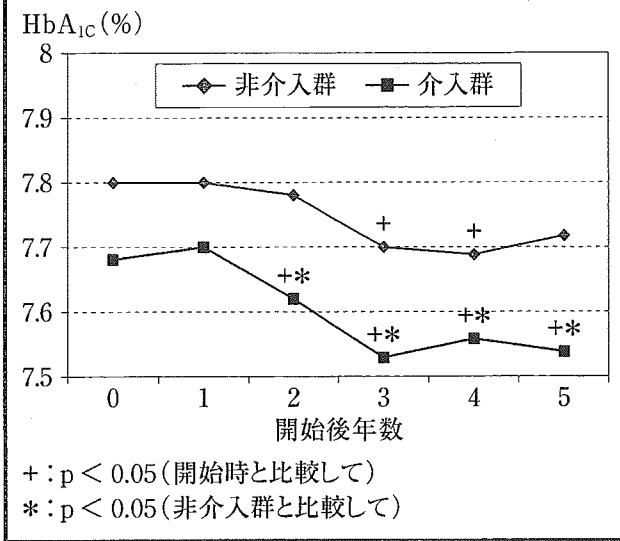
食事や運動などの生活習慣に対する介入が、2 型糖尿病の予防に有効であることについてはすで

に多くのエビデンスがある。しかしすでに発症した 2 型糖尿病患者に対する生活習慣介入の有効性については、比較的小規模短期の臨床研究のメタアナリシス⁷⁾がみられるのみで、その HbA_{1c} 改善効果も平均 0.76% と比較的小さく、介入中止後にはさらに 0.26% にまで縮小したことが報告されている。

JDCS 登録患者は開始時において、開始前の外来管理をそのまま継続する「非介入群」と、生活指導を中心とした強化治療を行う「介入群」の 2 群に無作為に割り付けられている。「介入群」に対しては、血糖、肥満度、血中脂質、血圧などの各指標において治療目標を設定し、これを実現するように、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が行われ、両群の違いが比較検討されてきた³⁾。

開始 2 年後から 5 年後までの間、非介入群を比較して、介入群では HbA_{1c} が約 0.2% 有意に低かったが、6 年後にはその差も縮小した。また HbA_{1c} 以外の BMI、血圧、血中脂質などについては、群間差を認めていない (Box 2)。したがって前記のメタアナリシスと同様、生活習慣介入は非常に効果的とは言えない結果であった。しかしこのような研究では、非介入群に対する通常診療も、生活習慣指導を完全に抜きに行うことは不可能であるため、群間差が過小評価されている可能性がある。

Box 2 JDCS 開始後 5 年間の HbA_{1c} の変化



る⁹⁾。また JDCS においては、非介入群においても経年的な HbA_{1c} の低下が認められ、従来の欧米の薬物介入による研究にはみられない日本の特徴の一つと考えられている。

JDCS を含む、2 型糖尿病患者を対象とした研究 22 編をまとめたメタアナリシス⁹⁾によると、生活習慣介入による体重減少効果は平均 1.7 kg (介入前より 3.1% の減少) であった。JDCS においては、開始後 7 年間にわたり BMI はほぼ一定であった。インスリンを含む血糖降下薬を主体とした長期介入研究においては体重増加が見られることが多いので、後述するように HbA_{1c} 改善効果が小さくても体重が増加しない点は、生活習慣介入の利点であると思われる。

血糖コントロールに対する薬物治療の内容は

血糖コントロールに関する治療内容としては、JDCS 開始時に全体の約 2 割を占めていた食事・運動療法のみ患者は、開始 6 年後に 1 割以下に減少した。これに対して、2 種類以上の血糖降下薬 (インスリン含む) を使う患者は、開始時の約 2 割から開始 6 年後に約 5 割にまで増加した。またインスリン使用患者の比率は、開始時の約 2 割から

開始 6 年後の約 3 割に増加した。また、UKPDS¹⁰⁾ の影響と考えられるが、ビグアナイド薬を使用する患者の頻度も大幅に上昇した。前記のとおり、この 6 年間に JDCS 登録患者の平均 HbA_{1c} には表面的には増悪は見られていないが、それはこのような専門医による治療努力のおかげであるとも言える。同時に、もしも適切な治療管理が行われなければ (通院中断など)、血糖コントロールのかなりの増悪が起こりうる可能性がある。

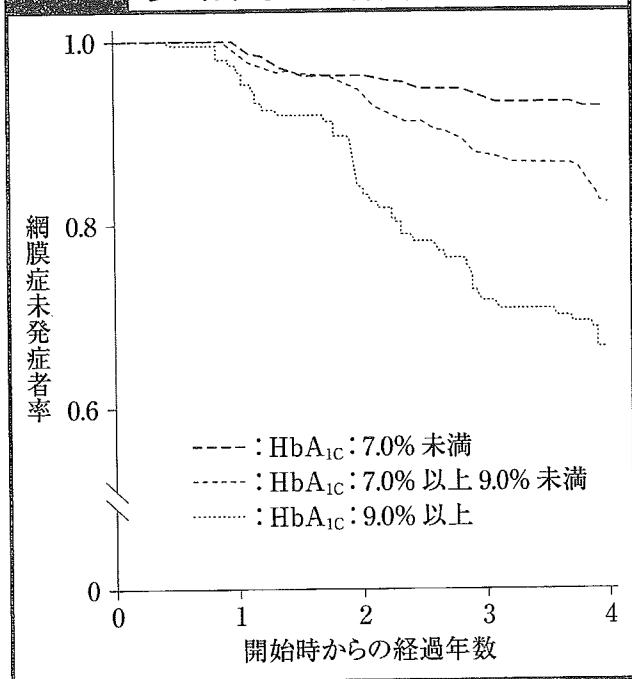
血糖コントロールと細小血管合併症との関係は

糖尿病に特徴的な合併症である細小血管合併症においては、血糖コントロールの影響がきわめて大きいことが UKPDS などの結果から知られている。JDCS における網膜症 (山形大眼科 山下英俊教授担当) 発症の推移を、開始時 HbA_{1c} 別に Box 3 に示したが、HbA_{1c} 9% 以上の群では、その後 4 年間に 3 割以上が網膜症を発症していた。一方、HbA_{1c} 7% 未満であっても発症は完全に抑制されおらず、網膜症発症予防のためには非常に厳格な血糖コントロールを要することが示唆された。また糖尿病腎症 (埼玉医大内科 片山茂裕教授担当) の発症リスクも、HbA_{1c} 7% 未満の群と比較すると 9% 以上の群のリスクは、6 年間で 4.5 倍に達した。

血糖コントロールと大血管合併症との関係は

一方、大血管合併症 (心血管疾患) 予防のためには、血糖コントロールのみでは不十分であることが UKPDS などの結果から示唆されている。JDCS の中間解析によると、患者 1,000 人を 1 年間経過観察した際にみられる心血管疾患 (冠動脈疾患および脳卒中) の発症数は、冠動脈心疾患が 8.8 (男性 10.6, 女性 6.8)、脳卒中が 7.9 (男性 8.5, 女性 7.0) であった。これは、一般住民の男性 3.48,

Box 3 JDCS における開始 4 年後までの糖尿病網膜症発症状況(開始時の HbA_{1c} レベルによって層別化した場合)



女性 1.81 (久山町研究 1988～2000 年の第三コホート¹⁴⁾) の 2 倍以上であった。英国の UKPDS と比較すると、冠動脈疾患の発症率は約半数、脳卒中はやや多い程度であった。わが国では従来から脳卒中の頻度が高いことが知られるが、2 型糖尿病患者においては、冠動脈疾患の頻度が脳血管障害を越えている。

HbA_{1c} 6.5% 未満の患者の心血管疾患のリスクを 1 とした場合、8.5% 以上の患者のリスクは 2.2 (95% 信頼区間: 1.3～3.9) 倍であった。一方、LDL コレステロール 100 mg/dL 未満の患者の冠動脈疾患のリスクを 1 とした場合、160 mg/dL 以上の患者のリスクは 3.1 (95% 信頼区間: 1.6～6.3) 倍になり、収縮期血圧 130 mmHg 未満の脳卒中のリスクを 1 とすると、150 mmHg 以上の患者のリスクは 2.2 (95% 信頼区間: 1.2～3.9) 倍に達した。このことからわかるように、糖尿病患者の心血管合併症を抑制するためには、血糖のみではなく、血清脂質や血圧のコントロールも重要であることがわかる。

それにも関わらず糖尿病患者の血圧・血清脂質のコントロールの現状は十分とは言えない。たと

えば血圧については、JDCS の登録患者全体のうち、収縮期血圧 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg を満たすコントロール良好な患者は 36% に過ぎず、逆に収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上のコントロール不十分な患者は 40% に達していた⁴⁾。また血清脂質についても、総コレステロール 200 mg/dL 以上の患者は、全体の 54% を占めていた⁴⁾。血圧やコレステロールが治療目標に達していない、このような患者の比率は、米国¹²⁾ やオーストラリア¹³⁾ の糖尿病患者の場合も日本とほとんど変わらないことが報告されている。

おわりに

糖尿病マネジメントにおける血糖コントロールの重要性は揺るがないが、近年のエビデンスの蓄積により、それだけでは十分と言えないことが明らかになっている。そのような中で、多くの患者・糖尿病専門医・関係者の尽力により継続されている JDCS は、日本人 2 型糖尿病患者の代表的コホートとして、血糖コントロールとともに、それ以外についても治療に役立つエビデンスを今後とも生み出し続けるものと期待される。

謝辞

本研究の統計解析は、東京大学大学院生物統計学/疫学教室の大橋靖雄教授・田中佐智子先生 (現: 国立がんセンターがん予防・検診研究センター情報研究部) が担当されています。また本研究にご参加いただいている多くの先生方・関係者・患者さんのご尽力に深謝いたします。■

文献

- 1) Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, et al (2003) Japan Diabetes Complication Study Group. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361: 385
- 2) Sone H, Mizuno S, Yamada N (2005) Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 1925-1927
- 3) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, et al (2002) JD Study Group. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDSC) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 34: 509-515
- 4) Sone H, Mizuno S, Fujii H, et al (2005) Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascu-

JDCS グループ(過去の構成員も含む)

主任研究者：山田信博(筑波大学) 評価委員：赤沼安夫(朝日生命成人病研究所)

分担協力研究者：衛藤雅昭, 伊藤博史, 網頭慶太(旭川医科大学), 赤沼安夫, 菊池方利, 野田光彦(朝日生命成人病研究所), 福本泰明, 鷺見誠一(医療法人ガラシア病院), 清水靖久, 小杉圭右(大阪警察病院), 星充, 渡會隆夫(大阪厚生年金病院), 竹村芳, 難波光義, 宮川潤一郎, 山崎義光(大阪大学), 阿部隆三(太田記念病院), 清野弘明(太田西ノ内病院), 石田俊彦(香川医科大学), 藤田芳邦, 矢島義忠(北里大学), 名和田新(九州大学), 中埜幸治, 中村直登(京都府立医科大学), 岸川秀樹, 豊永哲至(熊本大学), 野中共平, 牧田善二, 山田研太郎(久留米大学), 武井泉(慶応大学), 貴田岡正史(公立昭和病院), 今泉昌利, 東堂龍平(国立大阪病院), 山田研一(国立佐倉病院), 原納優, 吉政康直(国立循環器病センター), 野上哲史, 西山敏彦(済生会熊本病院), 松岡健平(済生会糖尿病臨床研究センター)梅津啓孝, 仲野淳子(済生会福島総合病院), 片山茂裕(埼玉医科大学), 柏木厚典(滋賀医科大学), 吉村幸雄(四国大学), 井上達秀(静岡県立総合病院), 石橋俊(自治医科大学), 川上正舒(自治医科大学大宮医療センター), 河盛隆造(順天堂大学), 大森安恵, 河原玲子, 佐藤麻子(東京女子医科大学)北田俊雄, 渡部良一郎(竹田総合病院), 宮川高一(立川相互病院), 井藤英喜(多摩北部医療センター), 高橋和男, 金塚東, 橋本尚武, 齋藤康(千葉大学), 曾根博仁, 山下亀次郎(筑波大学), 坂本美一, 茂久田修(帝京大学市原病院), 田中明(東京医科歯科大学), 佐々木敬(東京慈恵会医科大学), 門脇孝, 大須賀淳一, 水野佐智子, 藤井仁美, 飯室聡, 大橋靖雄(東京大学), 藤田美明(東京都老人研究所), 白井厚治(東邦大学佐倉病院), 高橋和真(東北大学), 村勢敏郎, 小田原雅人(虎の門病院)小林正(富山医科薬科大学), 長瀧重信, 赤澤昭一, 川崎英二(長崎大学), 堀田饒, 中村二郎(名古屋大学), 及川眞一(日本医科大学)林洋一(日本大学), 江草玄士, 大久保政通, 山根公則(広島大学), 仲井継彦, 笈田耕治(福井医科大学), 番度行弘(福井県済生会病院), 竹越忠美, 若杉隆伸(福井県立病院), 豊岡重剛(福井赤十字病院), 小池隆夫(北海道大学)松島保久(松戸市立病院), 布目英男(水戸済生会総合病院), 豊島博行(箕面市立病院), 高橋秀夫(みなみ赤塚クリニック), 川崎良, 山下英俊(山形大学), 関原久彦(横浜市立大学), 西川哲男(横浜労災病院), 南條輝志男(和歌山県立医科大学)

lar disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. Diabetes Care 28 : 1463-1471

- 5) Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al(2004) Association of hemoglobin A 1c with cardiovascular disease and mortality in adults : the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med 141 : 413-420
- 6) Selvin E, Coresh J, Golden SH(2005) Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes : the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med 165 : 1910-1916
- 7) Norris SL, Lau J, Smith SJ, et al(2002) Self-management education for adults with type 2 diabetes : a meta-analysis of the effect on glycemic control. Diabetes Care 25 : 1159-1171
- 8) Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group(2003) Still a chance for diabetes education. Horm Metab Res 35 : 334-335
- 9) Norris SL, Zhang X, Avenell A(2004) Effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes : a meta-analysis. Am J Med 117 : 762-774
- 10) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group(1998)

Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). Lancet 352 : 854-865

- 11) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I(2003) Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community : the Hisayama study. Stroke 34 : 2349-2354
- 12) Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC(2004) Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 291 : 335-342
- 13) Kemp TM, Barr EL, Zimmet PZ(2005) lipid, and blood pressure control in Australian adults with type 2 diabetes : the 1999-2000 AusDiab. Diabetes Care 28 : 1490-1492

そね ひろひと

筑波大学大学院臨床医学系 内分泌代謝糖尿病内科 / 健康スポーツ医学

やまだ のぶひろ

同 内分泌代謝糖尿病内科

JDCS グループ

参加施設, 共同研究者は上記

《日本人の糖尿病治療の前向き研究》 Japan Diabetes Complications Study (JDACS)

曾根博仁 山田信博* JDACS グループ

要 旨

- アジア人糖尿病の大規模臨床試験や前向き疫学研究に基づくエビデンスは、これまで不十分であった。
- JDACS は、日本全国の 2 型糖尿病患者 2,200 人余を前向きに追跡している臨床研究である。
- JDACS のデータにより、日本人と欧米人の糖尿病患者を比較すると、肥満や合併症の頻度、合併症のリスクファクターなど、さまざまな違いがみられることが明らかになった。
- 日本人糖尿病患者に最適化された治療のためには、多数の日本人糖尿病患者から得られた臨床エビデンスがさらに充実することが望まれる。

糖尿病の人種差と日本のエビデンスの必要性①

2000 年の糖尿病患者数は世界人口の 2.8% (1 億 7,100 万人) に達し¹⁾、糖尿病は全世界で 290 万人の過剰死亡(全死亡の 5.2%)を引き起こしたと推測されている²⁾。その中でも患者数で世界 5 位のわが国は、文字通りの「糖尿病大国」といえる¹⁾。とくに 2 型糖尿病は、世界的に蔓延する疫病にもたとえられるが、その病態には、かなりの人種・民族間のバリエーション(ethnic differences)があることが知られるようになってきた^{3,4)}。

これまでの糖尿病の疫学・大規模臨床研究の多くは欧米白人患者を対象としており、一部研究はアフリカ系やヒスパニック系の患者を含むものの、多くの東アジア人を含んだ研究はまれであった。したがって、われわれが日本人糖尿病患者を診療する際にも、これらの欧米の研究から得られたエビデンスを用いざるをえなかった。しかしア

ジア人と欧米人の糖尿病患者との病態の相違を考慮すると、欧米の大規模臨床研究のエビデンスを、そのまま日本人患者の治療に適用しうるのかは疑問である。

日本人糖尿病患者の大規模臨床試験 JDACS②

1996 年以来継続されている Japan Diabetes Complications Study (JDACS)⁵⁾の主目的は、① 現代日本の 2 型糖尿病患者の各種病態や治療状況などについて前向き調査を行い、日本人に適した糖尿病治療エビデンスの確立に寄与する、② 欧米以外でははじめての糖尿病患者対象の大規模介入研究として、生活習慣介入を中心とした強化治療の有効性を検討する、の 2 つである。登録者は全国の糖尿病専門施設 59カ所に通院する HbA_{1c} 6.5% 以上の 2 型糖尿病患者 2,205 名(臨床的特徴は Table 1 に示す)で、血糖・血圧・血清脂質・肥満度・合併症などさまざまな項目について、年 1 回の調査が続けられている。とくに合併症については、あらかじめ定められた診断基準に基づき専門

* H. Sone(講師)^{1,2)}, N. Yamada(教授)¹⁾: 1 筑波大学大学院臨床医学系内分代謝糖尿病内科, 2 健康スポーツ医学。

委員により発症の判定が行われている。

糖尿病患者は肥満で食べ過ぎか○

欧米では、糖尿病患者の大部分は食べ過ぎと運動不足のため肥満しているとされる⁶⁾。しかし日本人糖尿病患者は一般の人々と比較して、平均的にそれほど肥満しているようにはみえない。そこで、JDCSの登録時データを、英国(United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS)や米国(National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES)の糖尿病患者のデータと比較したところ^{7,8)}、糖尿病罹患期間、年齢、血糖コントロールなど多くの指標が各集団でかなり類似していたにもかかわらず、英国や米国人糖尿病患者のbody mass index (BMI)は、日本人患者と比較して著明に高値であることが明らかになった(Table 1)。

また英・米国人糖尿病患者は、一般人と比較して平均肥満度が高かったのに対して、日本人2型糖尿病患者は一般人と肥満度がほとんど変わらず、前述の欧米の認識と日本の実態とのズレが実際に存在することが確認された。逆に日本人では肥満していなくても血糖コントロールがよくない患者が多いという見方もできる。JDCSとUKPDS症例の食事調査結果を比較してみると、意外にも両コホートの平均摂取エネルギー量がそれほど違わなかったことから⁹⁾、摂食量と太りやすさの関係が、両人種間でかなり異なる可能性が考えられる。

細小血管(毛細血管)合併症の現状○

JDCSにおける網膜症(担当:山形大学眼科,山下英俊教授ほか)発症率を、開始時HbA_{1c}別にFig. 1に示したが、HbA_{1c}9%以上の群では、その後4年間に3割以上が網膜症を発症していた。一方、HbA_{1c}7%未満であっても発症は完全に抑制されておらず、網膜症発症予防のためには非常に厳格な血糖コントロールを要することを示している。また開始後6年間の糖尿病腎症(担当:埼玉医科

Table 1. JDCS(登録時)と英国,米国の糖尿病患者の臨床的特徴の比較

	JDCS (日本)	UKPDS (英国)	NHANES (米国)
症例数(人)	2,205	2,015	441
年齢(歳)	59	62	59
糖尿病罹患期間(年)	11	9	13
血圧(mmHg)	132/77	140/80	135/72
空腹時血糖(mg/dl)	158	147	データなし
HbA _{1c} (%)	7.7	7.9	7.8
総コレステロール(mg/dl)	201	205	209
トリグリセリド(mg/dl)	125	137	データなし
body mass index (BMI) (kg/m ²)	23.1	29.4	32.3
一般人口の平均BMI (kg/m ²)	22.7	24.1	28.5

[文献6,7)より引用, 改変]

大学内科,片山茂裕教授ほか)の発症リスクも、HbA_{1c}7%未満の群と比較すると9%以上の群のリスクは4.5倍に達した。

最近のヨーロッパの1型糖尿病患者を対象にした研究¹⁰⁾では、HbA_{1c}と罹病年数で統計的に調整すると、糖尿病神経障害と心血管合併症のリスクファクターの多くが共通であると報告された。しかしJDCS登録患者については、ウエスト/ヒップ比以外の心血管リスクファクターで有意な神経障害のリスクファクターになっているものはみられず¹¹⁾、糖尿病合併症のリスクファクターも病型や人種による差があることが示唆された。

心血管合併症の特徴○

JDCS8年間の途中解析結果では、患者1,000人あたりの1年間の冠動脈疾患発症数は8.8(男性10.6,女性6.8)、脳血管障害は7.9(男性8.5,女性7.0)であった。これは、一般住民を対象にした久山町研究の最近の冠動脈疾患発症率(男性3.48,女性1.81)¹²⁾と比べてもかなり高いことがわかる。また英国の2型糖尿病患者の大規模臨床研究UKPDS¹³⁾と比較すると、JDCSでは虚血性心疾