

## B. 成績

### ①微量アルブミン尿の寛解と心血管イベントの関連

8年間の追跡期間での微量アルブミン尿から正常アルブミン尿期への寛解は、26症例に認められ、また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寛解を認めた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(表2)。

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)

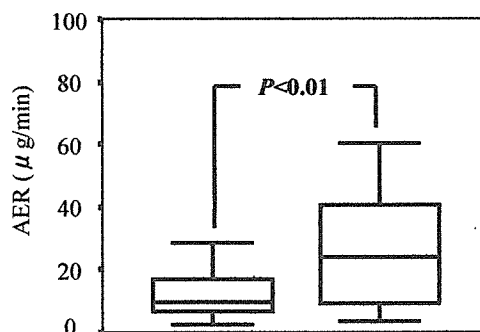
微量アルブミン尿の寛解の有無が心血管イベント発症に及ぼすオッズ比

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、寛解群で心血管イベント発症率が低頻度であった。

### ②観察開始時のアルブミン尿・腎機能と心血管イベントの関連

平均7.0±0.9年の追跡期間において、24名に腎・心血管イベントの発症を認めた。イベント発症の有無別に、観察期間中の平均AER値を比較したところ、腎・心血管イベントを発症した群では、非発症群に比較して観察期間におけるAER値が有意に高値であった(図1)。腎症病期別に検討した場合においても、正常アルブミン尿期患者に比較して、微量アルブミン尿期患者において腎・心血管イベントの発症が高頻度であった。

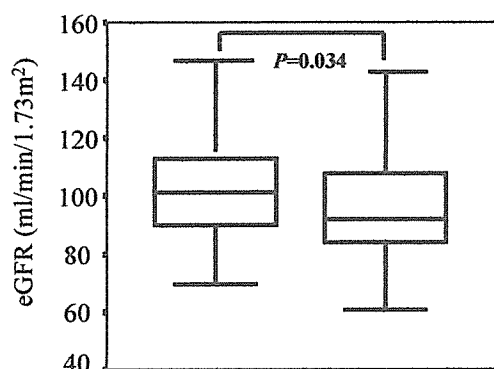
図1. 腎・心血管イベント発症別の観察開始時AER値



イベント発症	(-)	(+)
n	77	24
AER (interquartile)	9.4 (6.6-20.9)	23.9 (8.7-42.3)

さらに、イベント発症の有無別に、観察期間中の平均 eGFR 値を比較したところ、腎・心血管イベントを発症した群では、非発症群に比較して観察期間における eGFR 値が有意に低値であった (図 2)。

図 2. 腎・心血管イベント発症別の観察開始時 eGFR 値



イベント発症	(-)	(+)
n	77	24
eGFR (interquartile)	100 (87-110)	91 (79-104)

### C. 考察

我々の分担研究では、高齢 2 型糖尿病患者の QOL や生命予後の改善を目指す治療戦略を構築するために、微量アルブミン尿・腎機能と心血管イベントとの関連性について検討をおこなってきた。その結果、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寛解 (remission) を高頻度に生じさせるこ

と、さらに正常アルブミン尿へ寛解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が示された。したがって、高齢 2 型糖尿病患者においても、微量アルブミン尿を減少させることは、重篤な心血管合併症の発症を抑制するための重要な治療目標であると考えられる。

また、腎・心血管イベントを発症した非顕性蛋白尿患者群では、観察開始時の尿中アルブミン排泄率の増加、eGFR で推定される腎機能低下が認められ、尿中アルブミン排泄率の増加ならびに軽度腎機能低下が、高齢糖尿病患者の予後と関連していることが示された。つまり、高齢糖尿病患者においても、定期的に尿中アルブミン排泄率と GFR を測定することにより、より早期にその軽度な異常をとらえ、適切な治療を開始することが重要であると考えられる。

以上の結果より、高齢 2 型糖尿病患者の QOL・生命予後の改善を図るために、尿中アルブミン排泄率ならびに推定 GFR による腎機能を定期的に評価することが必要であり、軽度な異常が認められた場合には、速やかにレニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用、厳格な血糖・血圧管理などによる包括的治療を開始することが求められる。

今度、多施設大規模研究である J-EDIT 研究を用いて、これまでの我々

の分担研究により得られた成績を検証していきたい。

D. 研究発表 (研究論文)

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

3. 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

4. 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

5. Kadowaki T, Sekikawa A, Okamura T, Takamiya T, Kashiwagi A, Zaky WR, Maegawa H, El-Saed A, Nakamura Y, Evans RW, Edmundowicz D, Kita Y, Kuller LH, Ueshima H. Higher levels of adiponectin in American than in Japanese men despite obesity. *Metabolism* 55:1561-1563, 2006

6. Yoshimura T, Suzuki E, Egawa K, Nishio Y, Maegawa H, Morikawa S, Inubushi T, Hisatomi A, Fujimoto K, Kashiwagi A. Low blood flow estimates in lower-leg arteries predict cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes with normal ankle-brachial indexes. *Diabetes Care* 29:1884-1890, 2006

7. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. Polymorphisms of the protein kinase C-beta gene (*PRKCB1*) accelerate kidney disease in type 2 diabetes without overt proteinuria. *Diabetes Care* 29:864-868, 2006

8. Yamasaki Y, Katakami N, Sakamoto K, Kaneto H, Matsuhisa M, Sato H, Hori M, Haneda M, Kashiwagi A, Tanaka Y, Kawamori R, Kuno S. Combination of multiple genetic risk factors is synergistically associated with carotid atherosclerosis in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:2445-2451, 2006

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
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  
—無作為化試験 J-E D I Tを中心に—  
総合研究報告書

## 糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究

お茶の水女子大学<sup>1</sup> 筑波大学<sup>2</sup> 国立がんセンター<sup>3</sup> 東京大学<sup>4</sup>  
東京都老人医療センター<sup>5</sup>  
曾根博仁<sup>1,2</sup> 田中佐智子<sup>3,4</sup> 井藤英喜<sup>5</sup> 大橋靖雄<sup>4</sup> 山田信博<sup>2</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、共通のフォーマットの元にデータを収集・解析にあたっている Japan Diabetes Complications Study (JDACS) は、日本の糖尿病患者の現況や診療の状況、生活習慣介入の効果などを検討することにより、糖尿病とその血管合併症を抑制するためのエビデンスを確立し、患者の生命予後と QOL の改善に貢献することを目的としている。比較的緩徐な生活習慣指導を中心とした強化治療による介入研究であると同時に、コホート全体の前向き観察疫学的研究としても位置づけられている。平成 8 年に開始され、全国 59 施設の 2205 症例を登録し、開始後 10 年に達した。欧米人糖尿病患者を対象にした類似研究と比較すると、日本人患者は肥満が顕著でないことや、血糖コントロールの経時的増悪が認められないことなどを始め多くの違いが認められた。また日本人患者における各種糖尿病合併症の発症頻度とリスクファクターも明らかになりつつある。たとえば糖尿病網膜症と心血管合併症のリスクファクターに共通性があること、ミクロアルブミン尿のリスクはその量によって大きく異なること、現行のメタボリックシンドローム診断基準は日本人 2 型糖尿病患者の心血管合併症予測には必ずしも有用でないこと、日本人糖尿病患者におけるアルコール摂取の大血管合併症発症に及ぼす影響が欧米人患者とは異なること、など今後の診療にそのまま活かせるエビデンスが得られている。今回の研究により整備された JDACS と J-EDIT のコホートとデータベースは、広い患者年齢層をカバーしており、今後長期間にわたり様々な追加研究に用いることができる貴重なものであり、欧米以外で初めての 2 型糖尿病患者を対象にした介入研究として、未永くわが国の糖尿病治療・対策に貢献し続けるものと期待される。

## A. 研究目的

わが国における戦後の生活習慣の急速な変化、とりわけ食事の欧米化と身体活動量の減少は、急激な2型糖尿病患者数の増大をもたらした。平成14年度に厚生労働省から発表された糖尿病実態調査によると、わが国の成人の6.3人に一人が2型糖尿病もしくはその疑いが極めて高いという深刻な事態に陥っている。

この糖尿病患者数の増大は日本のみの現象ではなく、地球的規模とも言えるものであり、糖尿病とその血管合併症（網膜症・腎症・神経障害および大血管合併症すなわち冠動脈疾患と脳血管障害）は、世界の人々の寿命・quality of lifeならびに医療費にきわめて深刻な影響を及ぼしている。これからの本格的な高齢化社会を迎え、生活の質や高騰する医療費との関係においても、2型糖尿病はもっとも重視すべき疾患である。この危機感は、日本のみならず世界で共有されており、国連においても、‘Unite for diabetes’を合い言葉に、感染症以外では初めて単独疾患として糖尿病を取り上げて、世界で団結して取り組む姿勢をアピールしている。

これまで糖尿病ならびにその合併症に関する大規模臨床試験は、欧米を

中心に実施されてきた。主なものとしては、米国人1型糖尿病を対象にしたDiabetes Control and Complications Trial (DCCT)と、英国人2型糖尿病を対象にした英国のUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)が挙げられる。これらの欧米の研究は、糖尿病診療における多くの重要なエビデンスを生み出し、その診療に多大な貢献をした。しかしDCCTは日本には少ない1型糖尿病のみを対象にしたものであり、またUKPDSでは、介入群、非介入群ともに体重の増加、血糖コントロールの長期的悪化がみられ、介入手段としてインスリンや薬物を用いることの問題点も明らかになった。

さらにもっとも重要な問題として、遺伝的背景やライフスタイルが欧米人とは大きく異なる日本人糖尿病患者の診療方針や保健施策決定に、このような欧米のエビデンスを、そのまま適用できるかどうかという点は残る。日本人患者の診療に安心して使える臨床エビデンスを確立するために、日本人患者を対象にした大規模臨床研究によるエビデンスが求められる所以である。

本研究 Japan Diabetes Complications Study (JDACS) 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 (J-EDIT)」の姉妹研究であり、共通のフォーマットの元にデータを収集・解析にあたっている。日本全国より多数の症例を登録し、患者教育による生活習慣改善を中心的な介入手段として、前向きに追跡調査を進めてきた。平成7年度の報告書にJDCSの調査実施計画の詳細が記載されているが、そのプロトコルに基づいて平成8年4月より現在まで介入と追跡が継続されてきた。

この日本の糖尿病患者と糖尿病専門医が協力して築き上げた貴重なコホートは今後とも大切に育てていかなければならず、そこから得られるであろうエビデンスは今後、日本のみならず東アジア諸国を始めとする世界の糖尿病診療に貢献していくことが期待されている。

## B. 研究方法

JDCSの事務局は、茨城県つくば市にある筑波大学大学院臨床医学系内分泌代謝糖尿病内科におかれ、さらに東京お茶の水にある糖尿病データセンターにおいても、データの収集・解析・事務などの作業が実施されている。登録症例のすべてのデータは、散逸を防ぎ質を保証するために、この糖尿病データセンターにおいて一元管理が

なされている。

本研究の対象患者は、主治医が積極的に生活習慣改善を中心とした強化治療を行う「介入群」と、通常の外来診療を継続する「非介入群」に割り付けられている。そして両群間で、血糖コントロールや血管合併症などについて差があるかどうかを検討している。介入群の患者には、体重、血糖、血圧、血清脂質、飲酒・喫煙などについて「治療到達目標」が設定されており、主治医も患者もこれを到達するように努力することが求められている。各学会の診療ガイドラインの厳格化にともない、JDCSにおいても、途中、「治療到達目標」が改訂強化された(表1)。

各合併症の診断基準は予めプロトコルで定められており、たとえば網膜症についてはその発症(1次予防)および単純性網膜症の進展(2次予防)、腎症については尿アルブミン 300 mg/24hr 以上の出現とし、それぞれ専門家の判定委員により判定されている。各種データはコンピューターに入力し、統計専門家による解析や効果判定を実施している。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の許可に基づい

て進められており、すべての対象者においてインフォームドコンセントがなされ、同意書が得られている。従来の欧米の大規模臨床介入試験のように、非介入群をコントロール不良のまま観察することは倫理的配慮から避け、両群において内服薬やインスリンなどの変更は妨げず、非介入群についても治療目標を達成するように、通常の外来管理を継続している。また介入自体も、薬剤やインスリンによる介入と比較して安価で、低血糖などの副作用がないという点でも安全性に優れている。実際に開始後現在までの8年間、特に倫理的な問題を生じた事はなく、順調に進行している。

### C. 研究結果と考察

本研究のように長期にわたる大規模介入試験では、主治医や患者の移動に伴う登録症例の脱落が起きやすいことがもっとも苦勞した点である。将来の日本の糖尿病診療エビデンスを日本人の手で造り上げる、という本研究の趣旨を、専門医の先生方と患者さんの双方がよくご理解の上、大変な努力をしていただいたにも関わらず、10年という歳月の間には、主治医の交代、患者さんの異動などで消息が不明になってしまった患者さんがある程度おられたことは事実で、この種の研究の難しさが実感された。この貴重な経

験とノウハウは、今後わが国で行われる類似研究に活かされるものと思われる。

全患者の平均 HbA<sub>1c</sub> は約 7.6% であり、残念ながら介入群と非介入群との差は統計的に有意に達せず、生活習慣介入の難しさを示す結果となった。しかしその背景には、本研究参加施設（すべてが糖尿病診療の専門施設）の通常診療（非介入群に施されている治療）のレベルがもともと高かったこともあるとみられる。また全登録者の平均肥満度（BMI）もまったく増加しておらず、このことはむしろ、欧米の前向き調査結果では見られない本邦の糖尿病患者の特徴と言える。

本研究では、このほかにも欧米とは異なる日本人糖尿病患者の興味深い特徴が数多く捉えられた。たとえば昨年度までの解析では、JDCS 登録患者と UKPDS 登録患者との肥満度とエネルギー摂取量を比較した結果、日本人 2 型糖尿病患者は、白人患者と比較して平均肥満度は少ないにも関わらず、単位体重あたりのエネルギー摂取量は逆に多く、過食による肥満以外の要素もかなり大きく影響している可能性が示唆された。このような著明な差の背景として、白人と日本人とのインスリン分泌能やインスリン抵抗性の違い

が関与しているものと推測される。

さらに日本人糖尿病患者と欧米人糖尿病患者とのアルコール摂取の影響の違いも興味深い。すなわち欧米人糖尿病患者を対象にした研究のメタアナリシスでは、適度（エタノール換算で一日 38 g 以下）のアルコール摂取は、冠動脈疾患抑制効果を有することが示されている。しかし JDCS 登録患者ではそのような現象は認められなかった（表 2）。したがって日本人 2 型糖尿病患者に対しては、たとえ適量だとしても、飲酒はあまり勧められないことになる。

また、JDCS 登録患者と米国の糖尿病患者では、血圧や脂質の平均値がそれほど変わらないにも関わらず、降圧薬・高脂血症薬の使用頻度が極端に違うことも示唆され（表 3）、日本人と欧米人とで、これらの薬物に対する感受性が異なる可能性も考えられる。このような日本人糖尿病の特徴を抽出していくことは、その病態背景を理解し、日本人糖尿病患者に適した対策を考える上で重要であろう。

長年の追跡の結果として、多くの合併症の発症・進展例が補足されたため、各合併症のリスクファクターの解析の統計的パワーは上がりつつある。前

向き研究による日本人患者における細小血管合併症の発症率とリスクファクターのデータは多くないので、これらのデータはその意味でも貴重であり今後のさらなる解析が期待される。

細小血管合併症に関する解析結果としては、網膜症とメタボリック症候群との関連が示唆された。最近の欧米の研究では糖尿病神経障害と心血管リスクファクターとの関連が指摘されていることとあわせて考えると興味深い結果である。腎症に関する解析結果では、収縮期血圧が 140 mmHg 以上の患者の腎症発症のリスクは、130 mmHg 未満の患者の 2.7 倍に上昇していた。また HbA<sub>1c</sub> 9%以上の患者の腎症発症のリスクは、7%未満と比較して 3.3 倍であり、あらためて腎症における血圧と血糖の両方の管理の重要性が浮き彫りになった。

大血管合併症については、わが国では従来より冠動脈疾患より脳血管障害の頻度が多かったにも関わらず、糖尿病患者では、冠動脈疾患の発症率が脳血管障害の発症率を上回っており、言わば欧米型の動脈硬化疾病構造に変化しつつあることが注目される。これらの大血管イベント発症患者を、それぞれエンドポイントに達しなかつ



たものと比較すると、日本人 2 型糖尿病患者においても、大血管合併症予防には、血糖コントロールと共に脂質や血圧のコントロールも重要であることが判明した。

また介入群に対する強化治療の効果については、脳血管障害の発症が有意に少ないことが明らかになりつつある。この点については、虚血性心疾患を含むその他の合併症や検査指標に両群間差がなかっただけに、その機序に興味が集まる。今後いろいろな側面から詳細に検討される予定である。

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。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。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、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。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。

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はしたものの、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90cm（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4)。

#### D. 結論

「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)」と共通のフォーマットを有し、わが国におけるこれまでの糖尿病に関する無作為割り付け前向き臨床試験の中では最も規模の大きいJapan Diabetes Complications Study (JDCS)を実施した。その中間成績は臨床現場に役立つエビデンスを生み出しつつあり、すでに多くの国際誌で報告され、国際的知名度を高めつつある。

JDCSとJ-EDITはいずれも、わが国の多くの糖尿病専門医・患者ならびに関係者の長年の努力の結晶である。今のところまだ中間データの段階であるが、今後のさらに詳細な解析が行われることにより、広い年齢層の日本人

(東アジア人)糖尿病患者のエビデンスを確立することを通じて、わが国の将来の糖尿病診療に大きく貢献することが期待される。

#### E. 健康危険情報

該当事項なし

#### F. 研究発表

1. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, 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, 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
3. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo, K, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Meta-analysis: Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High Density Lipoprotein Cholesterol. *Arch Intern Med*, in press
  4. Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Shu M, Suzuki Emiko, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. *Diabetes Care*, in press
  5. Saito K, Sone H, Yamada N. Smoking and diabetic nephropathy *Diabetes Care*, in press

表1 強化治療群の新治療目標

下記のすべてを達成するように、主治医による強化治療を実施する。

- |   |  |
|---|--|
| ① | HbA <sub>1c</sub> : 6.5%未満   |
| ② | BMI : 22 kg/m <sup>2</sup> 未満  |
| ③ | 血圧 : 130 mmHg 未満 / 80 mmHg 未満 [ <u>目標値に達しない場合は、ARB または ACE-I (またはその両方) を用いる</u> ]  |
| ④ | 血清脂質 : LDL コレステロール < 100 mg/dl (血清総コレステロール < 180 mg/dl) [ <u>目標値に達しない場合は、スーパースタチンの中でも <u>できるだけピタバスタチン (リバロ™) を用いる</u></u> ] (治療薬剤を統一する必要があるので) |
| ⑤ | 可能な限り抗血小板療法  |

表2 日本および欧米の糖尿病患者におけるアルコール摂取と心血管合併症の関係

	Howard, et al. (2004)	JDCS (/1000人年) (文献3より)	
	冠動脈疾患	冠動脈疾患	脳卒中
飲酒なし	100%	7.3	6.5
38gエタノール(=日本酒1.5合)までの飲酒	45-66%	9.1	7.6
それ以上の飲酒	143%	8.7	12.9*

表3 日本と米国における糖尿病患者の降圧薬・高脂血症薬の使用状況と血圧および血清脂質の状況（平均±標準偏差）（文献2より引用）

	JDCS (登録時)	MGH Revere Health Care Center
患者数 [男性の比率%]	2205 [55]	128 [39]
年齢 (歳)	59 ± 7	66 ± 12
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.7 ± 1.4	7.7 ± 1.5
収縮期血圧 (mmHg)	132 ± 16	136 ± 18
拡張期血圧 (mmHg)	77 ± 10	73 ± 10
総コレステロール (mg/dL)	201 ± 35	180 ± 37
降圧薬服用率 (%)	28	80
高脂血症薬服用率 (%)	26	57

表4 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、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
1a 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)
1b 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)
2a 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)
2b 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)
2c 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)
3a 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)
3b 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)
4 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)
5a 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)						
51.2	52.5	1.3 (0.7, 2.4)	2.8 (1.0, 7.9)	2.0 (0.9, 4.1)	3.7 (1.4, 9.9)	1.6 (1.0, 2.6) 3.2 (1.6, 6.5)
<b>NCEP-ATPIII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)
<b>IDF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)



厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合 研究事業）  
研究報告書（2005-2006）

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・櫻井 孝 神戸大学大学院医学系研究科老年内科学

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1173名において、メタボリックシンドローム（MetS）の頻度、血管合併症、および認知機能、ADLに及ぼす影響について解析を行なった。また腹囲、W/H比、BMIの年齢別変化、HbA1c別のMetS頻度、およびMetSにおける心血管障害、脳血管障害の既往、腎症、末梢神経障害、網膜症、およびBarthel index、老研式活動能力指標、MMSに及ぼす、性別、年齢、高血圧、HbA1c、脂質代謝異常、腹部肥満、喫煙、飲酒の関与について検討した。MetSの診断は、WHO、NCEP-ATPⅢ、日本内科学会、IDFおよびAHA/NHLBI診断基準の基準を用いた。日本内科学会診断基準で、男性の50%、女性の20%程度にMetSを認めた。年齢別有病率では男女とも、76-80歳に最も多くMetSが認められた。また日本内科学会およびIDF基準でのMetSでは、HbA1c値が7.0-7.4%群で男女とも最も高率であった。②腹囲、W/H比、BMIは、男性では加齢と共に増加したが、女性では80歳以上群では低下した。③各診断基準においてMetS群では、大血管、細小血管合併症が増加した。MetS群の心血管障害の既往には、高血圧が関連した。末梢神経障害に対しては年齢が関与していたが、腎症、網膜症には明確な関連が見られなかった。④女性ではMetS群において老研式活動能力指標の低下が認められ、年齢・HbA1cが関連した。概略すると高齢者糖尿病において、MetSは高頻度に見られるが、女性においては80歳以降で肥満は軽度であった。年齢・性別を分けたMetSの解析が必要と考えられた。高齢者糖尿病のMetS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。本邦における高齢者糖尿病のMetSの診断、また臨床的な意義について、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

メタボリックシンドローム（MetS）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。高齢者で自立障害の原病をたどると、そのほとんどが肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管障害、心疾患などの生活習慣に基づいている。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MetSの十分な管理が肝要となる。

本来、MetSは腹部肥満を基盤として、高血圧、耐糖能障害などの疾患が重積するため、動脈硬化性病変が加速すること、

また、糖尿病の発症頻度が増加することが、その臨床的な意義と考えられる。高齢者糖尿病におけるMetSの臨床的な意義については、現在議論の残るところである。即ち、高齢者ではすでに加齢が強いリスクがあること、また糖尿病は単独でも十分に重い危険因子であり、敢えてその他のリスクの合併を1つの疾患概念としてまとめることの意義を問うものである。しかし一方で糖尿病でも、MetSのその他のリスクが併存することで、血管合併症が強まることを示した報告もあり、高齢者糖尿病のMetSの意義については更なる検討が必要である。

そこで本研究の目的は高齢者糖尿病におけるMetSについて検討を行うことである。即ち、①高齢者糖尿病における肥満、MetSの頻度、②MetSと血管合併症との関連、③MetS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

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。

MetSの診断基準：WHO, NCEP-ATPⅢ, 日本内科学会、IDFおよびAHA/NHLBI診断基準の基準を用いた。

### WHO 診断基準

耐糖能障害、インスリン抵抗性、2型糖尿病または空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$ に加え、以下の2つ以上をもつもの

- ①内臓肥満：BMI $\geq 30$ 、またはW/H 男性 $>0.9$ 、女性 $>0.85$
- ②脂質代謝異常：中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dl}$ またはHDLコレステロール 男性 $< 35\text{mg/dl}$ 、女性 $< 39\text{mg/dl}$ 未満、ただし、フィブラート内服中のものは全て含める（スタチンは除く）
- ③血圧高値：血圧 $\geq 140/90\text{mmHg}$  か降圧薬内服中
- ④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 $\geq 30 \cdot \text{g/gCr}$ 以上

### NCEP-ATPⅢの診断基準

下記のうち3つ以上を満たすもの（本研究では⑤は全例満たしている）。

- ①内臓肥満：男性 $\geq 85\text{cm}$ 、女性 $\geq 90\text{cm}$
- ②高TG血症：中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dl}$  ただし、フィブラート内服中のものは全て含

める（スタチンは除く）

- ③低HDL血症：男性 $< 40\text{mg/dl}$ 、女性 $< 50\text{mg/dl}$
- ④血圧高値：血圧 $\geq 130/85\text{mmHg}$  か降圧薬内服中
- ⑤高空腹時血糖：空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$

### 日本内科学会の診断基準

①は必須。②～④のうち2つ以上満たすもの（④については本研究では全例満たしている）。

- ①腹囲：男性 $\geq 85\text{cm}$ 、女性 $\geq 90\text{cm}$
- ②脂質代謝異常：中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dl}$  またはHDLコレステロール $< 40\text{mg/dl}$  ただし、フィブラート内服中のものは全て含める（スタチンは除く）
- ③血圧高値：血圧 $\geq 130/85\text{mmHg}$  か降圧薬内服中
- ④高空腹時血糖：空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$

### IDF 診断基準

①は必須。②～④のうち2つ以上満たすもの（⑤については本研究では全例満たしている）。

- ①腹囲：男性 $\geq 85\text{cm}$ 、女性 $\geq 90\text{cm}$
- ②高TG血症：中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dl}$  ただし、フィブラート内服中のものは全て含める（スタチンは除く）
- ③低HDL-C：男性 $< 40\text{mg/dl}$ 、女性 $< 50\text{mg/dl}$  または低HDL-Cに対して治療中
- ④血圧高値：血圧 $\geq 130/85\text{mmHg}$  か降圧薬内服中
- ⑤高空腹時血糖：空腹時血糖 $\geq 100\text{mg/dl}$

### AHA/NHLBI 診断基準

①～⑤のうち3つ以上を満たすもの(⑤については本研究では全例満たしている)。

- ①腹囲：男性 $\geq 90$ cm、女性 $\geq 80$ cm
- ②高TG血症：中性脂肪 $\geq 150$ mg/dl ただし、フィブラート内服中のものは全て含める(スタチンは除く)
- ③低HDL-C：男性 $< 40$ mg/dl、女性 $< 50$ mg/dl
- ④血圧高値：血圧 $\geq 130/85$ mmHg か降圧薬内服中
- ⑤空腹時高血糖：空腹時血糖 $\geq 100$ mg/dl

解析内容：

- ① MetS頻度とインスリン抵抗性(IRI)。
- ② MetSと心血管障害(心電図変化、胸部症状)、脳血管障害(脳梗塞)。
- ④ MetSと細小血管障害(尿ミクロアルブミン/クレアチニン比、神経障害、網膜症)。
- ⑤ MetSとMMS
- ⑥ MetSとADL(Barthel index、老研式活動能力指標)。
- ⑦高齢者糖尿病における腹囲、W/H比、BMIの年齢別変化、
- ⑧HbA1c別のMetS頻度
- ⑨MetS群、非MetS群において、心血管障害の既往、脳血管障害の既往、糖尿病性腎症(2期以上)、末梢神経障害(stage 2以上)、網膜症の有無(stage 1以上)、およびBarthel index(満点でないものを異常ありとする)、老研式活動能力指標(満点でないものを異常ありとする)、MMSの成績(満点でないものを異常ありとする)に及ぼす、性別、年齢、高血圧、HbA1c、脂質代謝異常、腹部肥満、喫煙(現在の喫煙)、飲酒(現在の飲酒)の寄与に

ついて多重ロジスティック解析を行い、Odds比を求めた。

(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

#### ①MetS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%

年齢別有病率では男女とも、76-80歳に最も多くMetSが認められた。またMetS群ではIRIが有意に高かった( $p < 0.0001$ )。

#### ②MetSと血管合併症との関連

日本内科学会基準のMetS群では心血管障害が増加した( $p = 0.0027$ )。MetS群では微量アルブミン、蛋白尿が多かった( $p < 0.0001$ )。WHOのMetS群で脳血管障害の有病率が増加する傾向が認められた( $p = 0.0026$ )。

#### ③MetSと認知機能、ADLとの関連

MetSの有無でMMSに差を認めなかった( $p < 0.3314$ )。老研式活動能力指標では、女性のMetSで低下していた( $p = 0.0022$ )。

④高齢者糖尿病における腹囲、W/H比、BMIの年齢別変化、HbA1c別のMetS頻度：65-69歳、70-74歳、75-79歳、80歳以上の患者群で性別に検討した。腹囲、W/H比、BMIは、男性では加齢と伴に増加したが、女

性では79歳までは加齢と共に増加したが、80歳以上群ではいずれの指標も低値を示した。

⑤HbA1c値から7.0-7.4%群、7.5-7.9%群、8.0-8.4%群、8.5-9.0%群、9.0%以上群に分け性別のMetS頻度を調べた。WHOの基準によるMetSは男性約65%・女性で75%、NCEP-ATPⅢ基準のMetSは男性約65%・女性で約55%、AHA/NHLBI診断基準のMetSでは、男性約55%・女性約80%であり、いずれのHbA1c群でも差が見られなかった。一方、日本内科学会およびIDF基準でのMetSでは、男性約55%・女性20%であり、HbA1c値が7.0-7.4%群で男女とも高率であった。

⑥心血管病の既往に対して、いずれの診断基準のMetS群で年齢 (OR 1.05)、高血圧 (OR 2.51-2.86) が関連していた。非MetS群では年齢 (OR 1.05-1.12)、脂質異常 (OR 2.5-3.4) で有意に関連していた。しかしHbA1c値は両群で関与がなかった。脳血管障害の既往に対しては、いずれの群でも強い関連を認めなかった。

糖尿病性腎症に対して、MetS群はいずれの因子とも強い関連を示さなかったが、非MetS群において高血圧 (OR 2.08-2.96)、腹部肥満 (OR 2.08-3.84) の関連を示した。

末梢神経障害に対しては、日本内科学会、IDFのMetS群で年齢 (OR 1.09)、WHO、NCEP-ATPⅢおよびAHA/NHLBIのMetS群で腹部肥満 (OR 1.58-1.82) との関連を認めた。一方、非MetS群では喫煙 (OR 2.1-2.7) との関連を示した。

網膜症の有無については、MetS群で特に関連した因子を認めなかった。

⑦Barthel indexに対して、日本内科学会、IDFのMetS群で女性 (OR 2.41-2.45) が関連した。老研式活動能力指標に対しては、全ての診断基準のMetS群で年齢 (OR 1.05) と関連した。またNCEP-ATPⅢを除く診断基準のMetS群で、HbA1c (OR 1.25-1.38) と関連した。

⑧MMSの成績は、すべてのMetS群、非MetS群で年齢 (OR 1.01-1.12) と関連し、WHO基準以外のMetS群で高血圧 (OR 1.8-2.2) と関連を示した。

#### D. 考察

本研究により、高齢者糖尿病でのMetS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MetSを認めた。
- ②年齢別有病率では男女とも、76-80歳に最も多くMetSが認められた。
- ③男性では加齢とともに肥満は増悪するが、女性では80歳を境にむしろ低下した。
- ④HbA1c値別にMetS頻度を調べると、WHO、NCEP-ATPⅢ、AHA/NHLBI診断基準のMetSではいずれのHbA1c群でも差が見られなかった。一方、日本内科学会およびIDF基準でのMetSでは、HbA1c値が7.0-7.4%群で男女とも最も高率であった。
- ⑤各基準において、MetS群では、大血管、細小血管合併症が増加した。MetS群の心血管障害の既往には、高血圧の関連が見られたが、HbA1c値の関与はみられなかった。脳血管障害の既往に対しては、いずれの群でも関連を認めなかった。心血管障害には糖尿病の重症度よりも血圧の関与を示唆した。糖尿病性腎症に対して、MetS群はいずれの因子とも強い関連を示さなかった