

- Complications Study Group:Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363:248-249,2004
- 2) N Mogi,H Umegaki,A Hattori,N Maeda,H Miura,M Kuzuya,H Shimokata,F Ando,H Ito,A Iguchi: Cognitive function in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. *J Diabet Compl* 18:42- 46,2004
- 3) A Araki,T Nakano,K Oba,C Ito,S Mori, S Ishibashi,F Umeda,R Abe,H kojima,R Kikkawa,R Kawamori,H Ito:Low well-being,cognitive impairment and visual impairment associated with functional disabilities in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. *Geriatric Gerontol Int* 4: 15-24, 2004
- 4) T Horiuti,H Kazama,A Araki,J Inoue,T Hosoi,T Onouchi,S Mizuno,H Ito,H Orimo:Impaired gamma carboxylation of osteocalcin in elderly women with type II diabetes mellitus;relationship between increase in undercarboxylated osteocalcin levels and low bone mineral density. *J Bone Miner Metab* 22:236-240,2004
- 5) Araki A, Murotani Y, Kamimiya F, Ito H: Low well-being is an independent predictor for stroke in elderly patients with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 52: 205-210, 2004.
- 6) Araki A, Ito H: Glucose metabolism, advanced glycation endproducts, and cognition. *Geriatrics and Gerontology International* 4: S108-S110, 2004.
- 7) Takahashi M, Araki A, Ito H. Development of a new method for simple dietary education in elderly patients with diabetes mellitus. *Geriatrics and Gerontology International* 4: 111-119, 2004.
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Araki A,Hosoi T,Orimo H,Ito H: Association of plasma homocysteine with serum interleukin-6 and C-peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 54:809-814,2005
- 11) 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(JDCS) 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

- 1 2) Orimo H,Ito H,Suzuki T,Araki A,Hosoi T,Sawabe M:Reviewing the definition of “elderly”.Geriatrics and Gerontology International 6: 149-158, 2006.
- 1 3) Ouchi Y,Ohashi Y,Ito H,Saito Y, Ishikawa T,Akishita M,Shibata T, Nakamura H,Orimo H,for the PATE study group: Influences of age,sex,and LDL-C change on cardiovascular risk reduction with pravastatin treatment in elderly Japanese patients:A post hoc analysis of data from the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly(PATE). Curr Therap Res 67:241-256,2006
- 14) Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S,Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K, Ito H. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). Diabetes Metab Res Rev22:376-384,2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1 登録症例1、173例の登録時(0年度)の臨床背景(1)

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

表2 登録症例1、173例の登録時(0年度)の臨床背景(2)

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

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

表3 高齢者糖尿病における血清脂質管理目標値達成率(登録時)

血清脂質の種類	管理目標値達成率
総コレステロール	44%(520/1173)
LDLコレステロール	41%(486/1173)
HDLコレステロール	87%(1009/1166)
トリグリセリド	70%(819/1167)

表4 高齢者糖尿病における高脂血症薬使用の有無と血清脂質管理目標値達成率の関係(登録時)

血清脂質の種類	管理目標値達成率	
	高脂血症薬非使用	高脂血症薬使用
総コレステロール	48%(357/743)	38%(163/429)
LDLコレステロール	44%(330/743)	36%(156/429)
HDLコレステロール	86%(635/739)	88%(373/426)
トリグリセリド	74%(545/741)	64%(273/425)

註: 高脂血症薬使用例における総コレステロール、LDLコレステロール管理目標率達成率は低い

表5 高脂血症薬の使用状況の推移

年度	強化治療群	通常治療群	合計
0年度	205/553(37.7%)	222/535(41.5%)	427/1088(39.2%)
1年度	210/530(39.6%)	228/512(44.5%)	438/1042(42.0%)
2年度	202/487(41.5%)	222/466(47.6%)	424/ 953(44.5%)
3年度	188/428(43.9%)	205/409(50.1%)	393/ 837(47.0%)
4年度	182/388(46.9%)	193/378(51.1%)	375/ 766(49.0%)
5年度	133/280(47.5%)	147/275(53.5%)	280/ 555(50.5%)

表6 種別別高脂血症薬の使用状況の推移(1)

	年度	強化治療群	通常治療群	合計
アトルバスタチン	0年度	18/205(8.8%)	23/222(10.4%)	41/427(9.6%)
	1年度	33/210(15.7%)	32/228(14.0%)	65/438(14.8%)
	2年度	54/202(26.7%)	42/222(18.9%)	96/424(22.6%)
	3年度	60/188(31.9%)	47/205(22.9%)	107/393(27.2%)
	4年度	61/182(33.5%)	48/193(24.9%)	109/375(29.1%)
	5年度	47/133(35.3%)	38/147(25.9%)	85/280(30.4%)
アトルバスタチン以外の スタチン	0年度	148/205(72.2%)	172/222(77.5%)	320/427(76.2%)
	1年度	139/210(66.2%)	167/228(73.3%)	306/438(69.9%)
	2年度	111/202(55.0%)	151/222(68.0%)	262/424(61.8%)
	3年度	93/188(49.5%)	141/205(68.8%)	234/393(59.5%)
	4年度	95/182(52.2%)	126/193(65.3%)	221/375(58.9%)
	5年度	69/133(51.9%)	95/147(64.6%)	164/280(58.6%)
すべてのスタチン	0年度	166/205(81.0%)	195/222(87.8%)	361/427(84.5%)
	1年度	172/210(81.9%)	199/228(87.2%)	371/438(84.7%)
	2年度	165/202(81.7%)	193/222(86.9%)	358/424(84.4%)
	3年度	153/188(81.4%)	188/205(91.7%)	341/393(86.8%)
	4年度	156/182(85.7%)	174/193(90.2%)	330/375(88.0%)
	5年度	116/133(87.2%)	133/147(90.5%)	249/280(88.6%)

表7 種類別高脂血症薬の使用状況の推移(2)

	年度	強化治療群	通常治療群	合計
フィbrate	0年度	19/205(9.3%)	21/222(9.5%)	40/427(9.4%)
	1年度	17/210(8.1%)	20/228(8.8%)	37/438(8.4%)
	2年度	16/202(7.9%)	18/222(8.1%)	34/424(8.0%)
	3年度	14/188(7.5%)	10/205(4.9%)	24/393(6.1%)
	4年度	9/182(5.0%)	10/193(5.2%)	19/375(5.1%)
	5年度	5/133(3.8%)	8/147(5.4%)	13/280(4.6%)
イコサペント酸(EPA)	0年度	12/205(5.9%)	4/222(1.8%)	16/427(3.7%)
	1年度	17/210(8.1%)	9/228(4.0%)	16/438(3.7%)
	2年度	12/202(5.9%)	10/222(4.5%)	22/424(5.2%)
	3年度	9/188(4.8%)	4/205(2.0%)	13/393(3.3%)
	4年度	10/182(5.5%)	5/193(2.6%)	15/375(4.0%)
	5年度	8/133(6.0%)	2/147(1.4%)	10/280(3.6%)
その他(プロブコール、 ニコチン酸製剤)	0年度	16/205(7.8%)	18/222(8.1%)	34/427(8.0%)
	1年度	11/210(5.2%)	18/228(7.9%)	29/438(6.6%)
	2年度	11/202(5.4%)	14/222(6.3%)	25/424(5.9%)
	3年度	12/188(6.4%)	15/205(7.3%)	27/393(6.9%)
	4年度	10/182(5.5%)	12/193(6.2%)	22/375(5.9%)
	5年度	9/133(6.8%)	10/147(6.8%)	19/280(6.8%)

表8 スタチンと血清総コレステロール(T-chol)およびトリグリセリド(TG)値の関係

T-chol	アトルバスタチン			他のスタチン			内服なし		
	n	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD
0年度	41	213.9	38.25	319	208.2	33.40	726	199.3	34.47
1年度	62	198.4	42.16	294	206.0	34.56	631	194.5	31.42
2年度	95	200.4	43.94	250	203.9	30.82	548	195.8	33.70
3年度	107	186.4	32.55	227	200.1	29.97	484	193.4	34.42
4年度	107	187.5	36.82	212	192.0	29.02	427	192.4	33.51
5年度	83	186.7	32.82	160	197.5	30.90	303	187.5	33.71

TG	アトルバスタチン			他のスタチン			内服なし		
	n	median	4分位偏差	n	median	4分位偏差	n	median	4分位偏差
0年度	41	152.0	90.00	319	118.0	79.00	723	108.0	74.00
1年度	63	130.0	78.00	295	116.0	83.00	631	106.0	72.00
2年度	95	137.0	72.75	250	110.0	67.00	557	105.3	67.00
3年度	106	130.9	77.50	227	111.0	61.00	482	103.0	66.00
4年度	107	115.0	73.00	217	110.0	62.00	429	101.0	65.00
5年度	82	85.0	75.00	159	112.0	77.00	302	99.5	66.00

表9 スタチンとHbA1cの関係

HbA1c	アトルバスタチン			他のスタチン			内服なし		
	n	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD
0年度	41	8.1	0.99	319	8.1	0.89	726	8.1	0.88
1年度	63	7.7	1.19	295	7.7	1.09	632	7.5	1.01
2年度	95	7.6	1.19	252	7.6	1.05	560	7.5	1.03
3年度	107	7.6	1.08	229	7.5	0.99	489	7.4	1.06
4年度	108	7.6	1.10	216	7.5	1.08	444	7.4	1.06
5年度	84	7.7	1.20	162	7.6	1.25	304	7.4	1.27

日本人2型糖尿病患者の大血管合併症の 発症率とリスクファクターに関する研究

お茶の水女子大学¹ 筑波大学² 国立がんセンター³ 東京大学⁴

曾根博仁^{1,2} 田中佐智子^{3,4} 大橋靖雄⁴ 山田信博²

研究要旨

本研究と一部の患者データを共有するJapan Diabetes Complications Study (JDACS) では、大血管合併症のうち特に冠動脈疾患（狭心症、心筋梗塞）と脳卒中（脳梗塞、脳出血）とについて、発症率やリスクファクターを解析した。開始9年後までの1000人年あたり発症率は、冠動脈疾患で9.6、脳卒中で7.6であった。この日本人一般人口とは逆の、冠動脈疾患の方が脳卒中より多い傾向が、今回さらに強まった。上位のリスクファクターとしては、冠動脈疾患ではLDLコレステロール、トリグリセリド、HbA_{1c}、血清インスリン（Cペプチド）、脳卒中では血圧であった。日本人2型糖尿病患者の大血管合併症予防のためには、今後本研究のデータベースをさらに細かく検討していく必要がある。

A. 研究目的

糖尿病患者に合併する動脈硬化合併症は大血管合併症と言われ、糖尿病患者の生命予後に直結する重大な合併症である。大血管症は糖尿病特有の合併症ではないが、糖尿病患者はそうでない者と比較して心血管疾患の発症率が数倍以上高く、さらに発症後の予後も不良である。

近年欧米において、糖尿病大血管症イベントの予防に関する多くの大規模臨床介入試験やメタアナリシスが行われ、少なくとも欧米人患者における臨床エビデンスはかなり充実してきた。しかし東アジア人患者の大規模研究は限られている。さらに日本の2型糖尿病患者における発症率やリスクファクターなどのデータも必ずし

も十分でない。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。

本研究では日本人2型糖尿病患者の大血管合併症について、冠動脈疾患（狭心症と心筋梗塞）と脳卒中（脳梗塞と脳出血）の発症をエンドポイントとし、その発症率やリスクファクターを経時的に解析している。また生活習慣改善を中心とした強化治療介入の効果も検討している。今回もこれらのイベントを集計して中間解析を実施した。

B. 研究方法

開始時から平成18年3月31日までに大血管症エンドポイント（冠動脈疾患及び脳卒中）に至った患者について、例年通り3名（山崎義光、笈田耕治、山田信博）の判定委員が独立して、エンドポイント基準（詳細は平成7年度報告書参照）を満たしているかどうかの認定作業を行った。さらにそれらの患者の登録時データを用いて、既知の危険因子に関して多変量解析を含む統計的解析を実施した。またJDCS登録患者のうち、WHO, NCEP, IDFの診断基準に含まれ

る検査項目のすべてのデータが揃っている患者を対象に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の意義に関する解析を行った。

C. 研究結果と考察

1000人年あたり発症率は、冠動脈疾患で9.6、脳卒中で7.6といずれも昨年と同程度であった。本研究の糖尿病コホートでは、わが国の一般住民とは異なり、冠動脈疾患が脳卒中より多いという特徴がみられてきたが、両者の発症率の差は今回さらに拡大し、冠動脈疾患の優位性が明らかになってきた（表1）。これらの大血管合併症のリスクファクターをロジスティック重回帰分析で解析したものを表2にまとめた。冠動脈疾患の発症にはLDLコレステロール、トリグリセリド、HbA_{1c}、Cペプチドが、また脳卒中においては収縮期血圧が上位にみられた。

D. 考察

JDCS登録患者は心血管疾患既往のない2型糖尿病患者であることから、発症率とリスクファクターを検討することが可能である。本研究では以前より、冠動脈疾患の頻度が脳卒中の頻度を上回っている。本年度はこの差がさらに広がった。これは、

従来の日本の特徴であった脳卒中優位型から、欧米型の冠動脈疾患優位型への疾病構造の変化が、2型糖尿病患者では非糖尿病患者に先駆けて進んでいることを示している可能性がある。

E. 結論

日本の2型糖尿病患者を対象とした10年間の前向き追跡調査により、冠動脈疾患と脳卒中の発症率とリスクファクターを解析した。日本人においても2型糖尿病患者においては、従来の日本型の動脈硬化疾病構造とは異なり、冠動脈疾患が脳卒中と同程度以上に発症しやすく、いかにこれを早期に発見し対策を立てるかが重要である。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

- (1) 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
- (2) 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

- (3) Saito K, Sone H, Yamada N. Smoking and diabetic nephropathy *Diabetes Care*, in press
- (4) Sone H, Kawai K, Takagi H, Yamada N, Kobayashi M. Outcome of one-year of specialist care of patients with type 2 diabetes: a multi-center prospective survey (JDDM 2). *Intern Med*. 45:589-97, 2006.
- (5) 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

表 1 JDCS 9 年次中間報告における大血管合併症の 1000 人あたりの発症率

	冠動脈心疾患	脳卒中
JDCS 9 年次	9.6	7.6
一般住民 (久山町研究第 3 集団*)	男 3.5/女 1.8	男 5.3/女 3.9
UKPDS (対照群/強化治療群)	17.4/14.7	5.0/5.6
(* IGT/DM が約 30% 含まれる)		

表 2 JDCS 9 年次中間報告における大血管合併症の年齢性別調整リスクファクター(COX 回帰分析, 変数減少法, $p < 0.05$, $p < 0.10$)

大血管合併症全体
 性別(0.012)、罹病期間(0.039)、HbA1c(0.003)、SBP(0.066)、ウエスト・ヒップ比(0.094)、TG(0.026)、LDLコレステロール(0.058)

冠動脈疾患
 性別(0.172)、HbA1c(0.070)、TG(0.001)、LDL(0.001)、CPR(0.063)、インスリン(0.058)、喫煙(0.094)

脳卒中
 性別(0.172)、SBP(0.056)

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)

総合研究報告書

「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」

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¹ 筑波大学²

曾根博仁^{1,2} 山田信博²

研究要旨

本研究とデータベースの一部を共有する Japan Diabetes Complications Study (JDCS)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。JDCS は、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、マイ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。本研究ならびに JDCS のデータベースは、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、末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

戦後 60 年間のわが国における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、2 型糖尿病患者数の急激な増大をもたらした。たとえば、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至っている。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の一つである。

糖尿病患者数とその血管合併症（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）の増大は、日本のみの問題ではなく、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。この危機感は、世界的に共有されており、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 (JDCS) は、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、そのプロトコールに基づいて平成8年4月より現在まで介入と追跡が継続されてきた。

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ー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労した点である。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_{1c} 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_{1c} 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、わが国の一般人口では従来から冠動脈疾患発症率より脳血管障害発症率が高かったにも関わらず、糖尿病患者では、両者が逆転して欧米型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っ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。

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 90 cm（日本人の場合）を超えていなければ、その他の項目をすべて満たしていてもメタボリックシンドロームとは診断されない。両診断基準は、トリグリセリドとHDLコレステロールの扱い以外はほぼ同一である。このうちIDF診断基準をJDCS患者のデータにあてはめて解析したところ、従来のWHO、NCEP診断基準よりむしろ心血管疾患予知能が低く、男性患者においても女性患者においても、虚血性心疾患・脳卒中いずれのハザード比も有意には上昇させなかった（表4）。

D. 結論

本研究とデータベースの一部を共有し、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)を実施している。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。

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. 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
2. 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
3. Saito K, Sone H, Yamada N. Smoking and diabetic nephropathy *Diabetes Care*, in press
4. Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDACS) 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
5. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Hideki I, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Japan Diabetes Complications Study (JDACS) 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* 29: 145-147, 2006
6. Sone H, Yamada N, Mizuno S, Ohashi Y, Ishibashi S, Yamazaki Y. Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. *Am J Med* 117:711-2, 2004

7. Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 141:408-9, 2004
8. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 248-249, 2004
9. Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361: 85, 2003
10. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCStudy Group. Effects of Lifestyle Modifications on Patients with Type 2 Diabetes: The Japan Diabetes Complications Study (JDCCS) Study Design, Baseline Analysis and Three Year-Interim Report. *Horm Meta Res* 34:509-15, 2002