

研究要旨

JDCC Studyは日本人2型糖尿病についての大規模かつ長期間にわたる臨床研究である。本研究を遂行する上での臨床現場における問題点について当施設においてその要因を検討した。

A. 研究目的

JDCC の問題点を挙げ、その解決を目的とした。

B. 研究方法

当施設における本研究実施上の現状と問題点を把握し、対策を検討した。

C. 研究結果と考察

① 登録患者における現状と問題点

症例調査が隔年となり本年度は調査票の非作成年次であったが、対象症例の方から調査への継続的な協力が得られ引き続き定期検査を施行している。また8年次での追跡調査を施行した。転院された症例についても患者や担当医のご協力により大血管症の発症状況を追跡しえた。当院は国家公務員共済組合連合会の運営する病院であり近接する職域からの受診者が少なくなく、対象者の定年退職・異動に伴う脱落に今後も留意する必要がある。転医先に引き続き協力を賜って継続調査していくことが重要と考えられる。

② 担当医師側の現状と問題点

平成18年初より当院の外来診療システムが一新され、電子カルテによる患者の診療予約状況、検査予約状況の把握が可

能となった。このため臨床検査所見を継続して得ることが可能となるよう診療録に事務局からのシールを添付することに加え、JDCC の対象症例の受診予定をあらかじめ確認して、受診前日に担当医に検討事項の一覧の附箋を渡し対応を進めた。

D. 結論

医師の異動によるデータ脱落を最小限とすべく、周辺医療機関との連携や JDCC シールの活用により長期追跡をおこなうことが重要と考えられる。大血管合併症への関心が高まる中 JDCC を通じて日本人2型糖尿病の最新のエビデンスが提供されている。JDCC の解析により治療の現状と合併症の発現状況、糖尿病症例の慢性合併症以外の健康上の問題点などが年次ごとに集計されている。この貴重な成果は日本人2型糖尿病の医療対策を構築するうえで最も信頼される EBM であると考えられる。また糖尿病患者や糖尿病に関心を持つ一般の方々に糖尿病の正確な現状を通知し生活習慣改善の啓蒙を行う際にも大いに活用が期待されると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書
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（JDCStudy）

JDCStudy の問題点とその解決

石橋 俊 自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門 教授

研究要旨

糖尿病における血管合併症の予防、進展抑制を目的とした介入効果についての研究を遂行する上で、問題点を把握、その要因について検討した。

A. 研究目的

本研究は、我が国における糖尿病患者における糖尿病合併症特に血管合併症を把握、その予防、進展抑制をはかるための手段、特にライフスタイルへの介入効果を検討し、我が国独自の大規模臨床として成果を上げつつある。そこでさらに効果的な介入をはかるための、問題点とその対策について検討した。

B. 研究方法

本研究を実施するにあたり、現状と当施設における遂行上の問題点を把握し、その対策についての検討を行った。

C. 研究結果と考察

1. JDCSubstudy（2型糖尿病を対象とした強化治療介入研究）の進捗状況：平成16年に立案され、当院では平成17年から介入が開始されている。計54名のフォローを行っている。強化療法群と対照療法群の治療内容に差をつけづらい印象がある。同一医師が両群の患者の診療にあっている場合は、第3者による介入内容

の監査がない限り、介入プロトコール通りに差をつけて診療を行うのは困難と考えられる。そこで、今後の予定として、治療内容の監査を行い、診療担当医へ指導を行う予定とする。その際、通院しなくなった患者を拾い出し、通院中断の理由を早期に突き止めたい。JDCS 本試験における経験からは、電話介入をうけた介入群で、参加同意の撤回例が多かった印象がある。このような症例は治療に対する compliance が悪い可能性があり、従って介入群には治療 compliance の良い症例が多く残り、結果として、見かけ上、介入効果改善をもたらす可能性が懸念された。

2. J-DOIT3 との比較：昨年から J-DOIT3

（2型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための強化療法と従来治療とのランダム化比較試験）が開始された。試験の目的は JDCS とほぼ同一であるが、JDCS の当初のプロトコールが、保健婦による生活指導が介入の主な方法であったのと比較すると、生活習慣の改善についても、栄養師の参加を必須とし、コアカ

リキュラム・ライフコーダー・自動血圧計の貸与等に緻密化がうかがえる。又、医師の側も、血糖値・血圧・血清脂質値に応じて具体的な段階的薬物療法ガイドラインが設定されている。しかも、CRCによる補助を前提としており、医師の負担の軽減が図られている。以上のような集学的アプローチは Steno 2 のプロトコルを模しており、恐らく JDCS で得られた経験にも立脚している。但し、前述したように、介入が厳しければ、脱落や同意撤回例が増える懸念がある。その点への配慮が大切であろう。

D. 結論

本研究の成果を仔細に検討し、新たな糖尿病合併症予防プログラムを作製してゆく必要がある。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
曾根博仁、赤沼安夫、山田信博、大橋靖雄 :	日本人2型糖尿病患者における心血管イベントとメタボリックシンドローム。	編集 岡芳知、谷澤幸生	糖尿病学2006			2006	133-142.

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada Y, Japan Diabetes Complication Study 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	<i>Diabetes Care</i>	29(1)	145-147,	2006
Sone H, Tanaka S, Ohashi Y, Yamada N,	Cut points of Waist Circumference	<i>Diabetes Care</i>	29(5)	1188-9,	2006
曾根博仁、水野佐智子、清野弘明、大橋靖雄、他 JDCグループ:	日本から発信する血管病のEBM。JDC (Japan Diabetes Complications Study).	Journal of Vascular Medicine ;	1(1):	86-94.	2005
片山茂裕、横田千津子、守屋達美、大橋靖雄、他:	糖尿病腎症の発症と進展 - JDC Study 6年次解析。	内分泌・糖尿病科;	20(3):	261-266.	2005
曾根博仁、水野佐智子、笈田耕治、大橋靖雄、他:	日本の2型糖尿病患者における動脈硬化症の現状 - Japan Diabetes Complication Study (JDCS) より。	Angiology Frontier ;	4(1):	11-17.	2005

Sone H. Mizuno S. Fujii H. Ohashi Y. et al:	Is the Diagnosis of Metabolic Syndrome Useful for Predicting Cardiovascular Disease in Asian Diabetic Patients?	Diabetes Care ;	28(6):	1463-1471.	2005
Ishikawa T. Ito H. Ouchi Y. Ohashi Y. et al:	Increased Risk for Cardiovascular Outcomes and Effect of Cholesterol-Lowering Pravastatin Therapy in Patients with Diabetes Mellitus in the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE).	Current Therapeutic Research ;	66(1):	48-65.	2005
上島弘嗣、原田亜紀子、大橋靖雄:	JALS (日本動脈硬化縦断研究)。	日本臨牀;	64(Suppl6):	112-115.	2006
中村治雄、荒川規矩雄、板倉弘重、大橋靖雄 他MEGA Study グループ:	プラバスタチンによる心血管系疾患の一次予防: 日本における前向き無作為化比較試験MEGA Studyの成績。	LANCET;	368:	1155-1163.	2006 (日本語版)
Nakamura H. Arakawa K. Itakura H. Ohashi Y et al (for the MEGA Study Group):	Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial.	LANCET ;	368:	1155-1163.	2006
大橋靖雄	: MEGA Studyが明らかにしたもの。	からだの科学;	248:	28-36.	2006
Akasaki t. Sakurai T. Takata T. Ohashi Y et al:	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 Metabolism Research and Reviews ;	22:	376-384.	2006

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

HIROHITO SONE, MD, PHD, FACP¹
SACHIKO TANAKA, PHD²
SHUN ISHIBASHI, MD, PHD³
YOSHIMITSU YAMASAKI, MD, PHD⁴
SHINICHI OIKAWA, MD, PHD⁵
HIDEKI ITO, MD, PHD⁶

YASUSHI SAITO, MD, PHD⁷
YASUO OHASHI, PHD⁸
YASUO ARANUMA, MD, PHD⁹
NOBUHIRO YAMADA, MD, PHD¹
FOR THE JAPAN DIABETES COMPLICATIONS
STUDY (JDCS) GROUP*

We previously reported (1) the limited clinical significance for Japanese diabetic patients of the widely used World Health Organization (WHO) (2) and National Cholesterol Education Program (NCEP) (3) definitions of metabolic syndrome and suggested that an international definition of metabolic syndrome that was applicable regardless of ethnicity was necessary (1).

Recently, the International Diabetes Federation published a long-awaited new worldwide definition of metabolic syndrome (4) that is intended to be applicable to various ethnic groups. The new definition is similar to the NCEP definition (3) but has several important differences. Notably, most components of the new definition now include subjects who are receiving specific treatments for the abnormalities that comprise metabolic

syndrome. Also, central obesity (defined by waist circumference with ethnic modification in its thresholds) has become a mandatory component in the new definition. In this report, we evaluated the predictive power of the new international definition for cardiovascular disease (CVD), as compared with that of previous definitions, in Japanese diabetic patients.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

— The Japan Diabetes Complications Study (JDCS) has been described in detail elsewhere (1,5). The same dataset was used for evaluation so that the new definition of metabolic syndrome could be directly compared with the WHO and NCEP definitions (1–4). A total of 1,424 Japanese patients (771 men and 653 women, age 58.4 ± 7.4 years [means \pm SD]) with previously diagnosed

type 2 diabetes but without known CVD were followed for 8 years for coronary heart disease (CHD) and stroke events. Fatal and nonfatal CHD and stroke were defined as previously reported (1). The new International Diabetes Federation definition (4) was used with a recommended ethnic modification for Japanese subjects in relation to waist circumference (men ≥ 85 cm, women ≥ 90 cm). Since all of the subjects had diabetes, metabolic syndrome diagnosis was made in patients who met criteria for central obesity plus one or more of the following: increased triglycerides, increased blood pressure, or reduced HDL cholesterol (see Table 1 for detailed thresholds). Incidence rates in the two groups (with and without metabolic syndrome) were estimated under the Poisson assumption using person-year methods. Cox regression analysis was used to calculate the age-adjusted hazard ratio (HR) and 95% CI of metabolic syndrome risk factors with CHD, stroke, or both. The SAS software package (version 8.0; SAS Institute, Cary, NC) was used for all analyses. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS — At baseline, the prevalence of metabolic syndrome, using the new definition (Table 1), was notably lower, especially in female patients, than the prevalence under the WHO (2) and NCEP (3) definitions, which was $\sim 50\%$ on average (1). Diabetes duration in patients with (9.9 ± 6.9 years) or without (10.7 ± 7.3 years) metabolic syndrome did not differ significantly ($P = 0.07$). The proportion of patients that met the central obesity criterion (an essential component of the new definition) was 36.7% for men and 9.7% for women, such that 87% of men and 95% of women with central obesity had metabolic syndrome.

The incidence (per 1,000 patient-years) of CHD (13.5 [with metabolic syn-

From the ¹Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Japan; the ²Statistics and Cancer Control Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan; the ³Department of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical College, Tochigi, Japan; the ⁴Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; the ⁵Department of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; the ⁶Tama-Hokubu Medical Center, Tokyo, Japan; the ⁷Department of Internal Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan; the ⁸Department of Biostatistic, Epidemiology and Preventive Health Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan; and ⁹The Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation, Tokyo, Japan.

Address correspondence and reprint requests to Nobuhiro Yamada, MD, PhD, Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, Japan 305-8575. E-mail: jdcstudy@md.tsukuba.ac.jp.

Received for publication 20 July 2005 and accepted in revised form 24 September 2005.

*Members of the JDCS Study Group have been listed previously (1).

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; JDCS, Japan Diabetes Complications Study; NCEP, National Cholesterol Education Program; WHO, World Health Organization.

A table elsewhere in this issue shows conventional and Système International (SI) units and conversion factors for many substances.

© 2005 by the American Diabetes Association.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Table 1—Patient prevalence at baseline, age-adjusted HRs with 95% CIs, and incidence of CHD, stroke, or both in 1,424 Japanese patients with type 2 diabetes (771 men and 653 women) according to individual cardiovascular risk factors comprising the metabolic syndrome as defined by the International Diabetes Federation (b, c, and d include specific treatment for each abnormality)

	Prevalence at baseline (%)		HR for CHD		HR for stroke		HR for CHD and/or stroke	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
	a) Waist circumference \geq 85 cm (men), \geq 90 cm (women)	36.7	9.7	1.68 (0.92–3.08)	1.13 (0.26–4.86)	0.91 (0.44–1.86)	1.11 (0.31–4.05)	1.32 (0.83–2.10)
b) Triglycerides \geq 150 mg/dl	26.5	23.4	2.93 (1.55–5.53)	2.03 (0.81–5.04)	1.10 (0.51–2.36)	0.59 (0.20–1.78)	1.96 (1.21–3.19)	1.13 (0.56–2.26)
c) HDL cholesterol $<$ 40 mg/dl (men), $<$ 50 mg/dl (women)	19.3	36.3	1.82 (0.94–3.54)	1.48 (0.63–3.49)	0.99 (0.41–2.40)	1.34 (0.61–2.94)	1.53 (0.90–2.61)	1.34 (0.74–2.40)
d) SBP \geq 130 mmHg or DBP \geq 85 mmHg a plus one or more of b, c, or d	64.1	68.8	1.04 (0.53–2.01)	1.05 (0.39–2.84)	2.08 (0.90–4.82)	1.63 (0.60–4.37)	1.29 (0.77–2.17)	1.29 (0.64–2.59)
	32.0	9.2	1.72 (0.94–3.15)	1.15 (0.27–4.90)	1.14 (0.56–2.34)	1.13 (0.31–4.11)	1.47 (0.91–2.35)	1.14 (0.44–3.01)

DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

drome] vs. 8.1 [without metabolic syndrome] in men; 5.8 vs. 5.5 in women) or stroke (8.1 vs. 7.5 in men; 8.8 vs. 7.0 in women) did not differ significantly between subjects with or without metabolic syndrome. Age-adjusted HRs were calculated to determine whether the new metabolic syndrome definition or its components could predict cardiovascular events (Table 1). Patients diagnosed as having metabolic syndrome, even when subgrouped by therapeutic contents (oral hypoglycemic agents or insulin use), did not show significantly raised HRs for CHD, stroke, or both compared with subjects without metabolic syndrome. However, male patients with raised triglyceride levels and/or having specific treatment for this condition had a significantly increased risk of CHD (HR 2.93, $P < 0.001$) and combined CHD and stroke (1.96, $P = 0.006$), regardless of whether they had metabolic syndrome (Table 1).

CONCLUSIONS— Our previous analysis (1) showed that HRs for CVD in patients with WHO-defined metabolic syndrome were significantly elevated compared with HRs in subjects without metabolic syndrome (although the HR for CHD in male patients was not elevated). Diagnosis of metabolic syndrome by the NCEP definition was less predictive but still associated with a significantly elevated HR for CHD in male patients. However, metabolic syndrome diagnosis by the new definition was not predictive for CVD in either male or female patients in the same prospective setting. Therefore, the new definition did not improve the prediction of adverse cardiovascular events, and its clinical usefulness in Japanese diabetic patients is rather less than that of the existing definitions or of hypertriglyceridemia alone in male patients.

The indispensability of central obesity to the new definition was a major cause of the decrease in the prevalence of metabolic syndrome observed using the new definition. The fact that most patients with central obesity were classified as having metabolic syndrome revealed that metabolic syndrome diagnosis by the new definition was highly dependent on waist circumference when applied to Japanese diabetic subjects. It also denoted that most patients with central obesity had at least one other cardiovascular risk factor, suggesting a close relationship between central obesity and other cardiovascular risk factors. However, this

combination was not necessarily associated with an increased risk of CVD in our patients. This latter observation led us to further evaluate the significance of waist circumference in our patients by modifying the threshold within the 65- and 105-cm range and recalculating the HRs. Interestingly, we could not find any thresholds associated with significantly elevated HRs for cardiovascular events in either male or female subjects (data not shown). Therefore, the new definition's lower prediction power for CVD seemed to be derived from the indispensability of the waist circumference component.

To date, prospective trials examining the significance of metabolic syndrome as a predictor of CVD in diabetic patients (1,6–9) have been inadequate (10,11). Many important issues remain to be resolved. 1) Is the new definition of metabolic syndrome a good predictor of CVD in diabetic patients of differing ethnicities (12)? 2) Are there any other combinations of components (or different thresholds) that are better predictors of CVD in Asian diabetic patients (13–15)? 3) Is the concept of metabolic syndrome truly applicable or relevant to diabetic patients in general? Investigations of these issues would aid the screening of diabetic patients at especially high risk of CVD, as well as inform and direct ethnic group-specific management of diabetes (16–19).

Acknowledgments— The JDCS was financially supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

References

1. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: 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. World Health Organization: *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva, World Health Org., 1999
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults

- (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486–2497, 2001
4. The International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome [article online], 2005. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_metasyndrome_definition.pdf. Accessed 10 July 2005
 5. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, the JD Study Group: Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 34:509–515, 2002
 6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683–689, 2001
 7. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julian B, Portilla Cordoba DP: Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev Esp Cardiol* 57:507–513, 2004 [article in Spanish]
 8. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M: Metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 21:52–58, 2004
 9. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P: Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 27:2689–2694, 2004
 10. Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 28:1769–1778, 2005
 11. Reynolds K, Muntner P, Fonseca V: Metabolic syndrome: underrated or underdiagnosed? *Diabetes Care* 28:1831–1832, 2005
 12. Jorgensen ME, Borch-Johnsen K: The metabolic syndrome: is one global definition possible? *Diabet Med* 21:1064–1065, 2004
 13. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES: Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 27:1182–1186, 2004
 14. Mandavilli A, Cyranoski D: Asia's big problem. *Nat Med* 10:325–327, 2004
 15. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D: Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 291:2591–2599, 2004
 16. Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, the Japan Diabetes Complications Study Group: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients (Letter). *Lancet* 361:85, 2003
 17. Sone H, Yamada N, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y: Alcohol use and diabetes mellitus (Letter). *Ann Intern Med* 141:408–409, 2004
 18. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, the Japan Diabetes Complications Study Group: Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes (Letter). *Lancet* 363:248–249, 2004
 19. Sone H, Mizuno S, Yamada N: Vascular risk factors and diabetic neuropathy (Letter). *N Engl J Med* 352:1925–1927, 2005

Ischemia Imaging and Plaque Imaging in Diabetes: Complementary Tools to Improve Cardiovascular Risk Management

Response to Rutter and Nesto

We read with interest the letter by Rutter and Nesto (1) in reply to our review article; however, we believe we had already addressed several, if not all, of the concerns they express. In fact, we made the following statements in our study. 1) "Our goal was to verify whether existing data support the use of these techniques (ischemia and atherosclerosis imaging) in isolation or as complementary tools for improved risk prediction" (not necessarily management!). 2) "Continued research will be needed to confirm that the integration of several imaging modalities improves clinical outcome in a cost effective manner." 3) "Figure 1 is an algorithm with . . . an attempt to integrate ischemia and atherosclerosis imaging . . . based on personal opinion." 4) "Whether all asymptomatic diabetic patients should be tested remains debatable and unlikely to be financially affordable for society. To make asymptomatic screening more affordable at least one of the following conditions should be present. . ."

The tone of our writing was more one of hope for improvement in risk assessment than a call for unnecessary expenditure. Unfortunately, the prevailing argument used by Drs. Rutter and Nesto, that atherosclerosis imaging leads to unnecessary invasive diagnostic and interventional procedures, is a bit trite and not supported by substantial literature. On the contrary, some of us have shown that the performance of calcium screening in symptomatic patients at low-intermediate pretest probability of disease reduces the rate of normal cardiac catheterizations (hence unnecessary) and increases the number of "necessary" procedures, with a net 30–35% saving compared with a traditional diagnostic pathway (2). It was far from our intention to instruct physicians on doing unnecessary procedures; it was our desire to educate the readers as to what is currently known regarding coro-

nary artery disease imaging in diabetes. The summary is that ischemia imaging is useful in some subgroups of diabetic patients, but it fails to completely define risk in a sizable portion of individuals and for any prolonged period of time. The enormous burden of disease inherent in diabetes deserves, therefore, better risk assessment. Evidence is accumulating that atherosclerosis imaging may help this task progress. Large amounts of calcium or an increased intima-media thickness actually adds useful prognostic information in diabetes (3,4), and absence of calcium is a good marker of low risk in diabetic and nondiabetic patients alike (3). Our appeal is for a conscientious application of imaging techniques while we learn more about their risk and benefit, as we use them daily.

PAOLO RAGGI, MD¹
ANTONIO BELLASI, MD^{1,2}
CARLO RATTI, MD³

From the ¹Division of Cardiology, Emory University, Atlanta, Georgia; the ²Department of Nephrology, Ospedale San Paolo, Milan, Italy and University of Milan, Milan, Italy; and the ³Division of Cardiology, University of Modena, Modena, Italy.

Address correspondence to Paolo Raggi, MD, Division of Cardiology, Emory University, 1365 Clifton Rd. NE, Suite AT-504, Atlanta, GA 30322. E-mail: praggi@excite.com

DOI: 10.2337/dc06-0352

© 2006 by the American Diabetes Association.

References

1. Rutter MK, Nesto RW: Ischemia imaging and plaque imaging in diabetes: complementary tools to improve cardiovascular risk management (Letter). *Diabetes Care* 29:1187, 2006
2. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ, Patterson RE: Evaluation of chest pain in patients with low to intermediate pre-test probability of coronary artery disease by electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 85:283–288, 2000
3. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ: Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 43:1663–1669, 2004
4. Bernard S, Serusclat A, Targe F, Charriere S, Roth O, Beaune J, Berthezene F, Moulin P: Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 28:1158–1162, 2005

Cut Points of Waist Circumference

Response to Sone and Colleagues

Sone and colleagues (1,2) adopted Japanese criteria of abdominal obesity (waist circumference ≥ 85 cm in men and ≥ 90 cm in women) for the diagnosis of metabolic syndrome. These Japanese criteria of abdominal obesity were proposed by the Examination Committee of Criteria for Obesity Disease in Japan set up by the Japan Society for the Study of Obesity (3). They proposed waist circumferences of 85 cm in men and 90 cm in women as equivalent values for visceral fat area (VFA) of 100 cm². However, these cut points of waist circumference resulted from the inappropriate presupposition that VFA is linearly proportional to waist circumference. They determined the values by linear regression lines without revealing the sensitivities and specificities of these cut points. In fact, the dots in their VFA–waist circumference graphs were not scattered along linear lines, though VFA and waist circumference correlated well (3). If they had determined the cut points of waist circumference by receiver operating characteristic curves as they did to determine the cut points of BMI and VFA and determined the cut points of VFA separately by sex, the cut points of waist circumference might have been equivalent to Asian criteria (≥ 90 cm in men and ≥ 80 cm in women). For example, Shiwaku et al. (4) reported that optimal cut points of waist circumference were 82 cm for men and 73 cm for women in Japan. If the Examination Committee calculated areas under receiver operating characteristic curves, waist circumference might reveal to be a poor discriminator of VFA especially in women. After all, waist circumference is a marker of abdominal (central) obesity not of visceral obesity, which is assessed by VFA using computer tomography scanning, exposing subjects to X-ray irradiation. Therefore, Sone et al. should reanalyze their data using Asian criteria of waist circumference (≥ 90 cm in men and ≥ 80 cm in women) before reaching conclusions on the prognostic significance of metabolic syndrome defined with both National Cholesterol Education Panel (1) and International Diabetes Federation (2) criteria in Asian diabetic patients.

Eiji ODA, MD

From the Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Yoshida Hospital, Yoshida, Nishikanbara, Niigata, Japan.

Address correspondence to Eiji Oda, MD, Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Yoshida Hospital, Yoshida, Nishikanbara, Niigata, 959-0242, Japan. E-mail: ijie@venus.sannet.ne.jp.

DOI: 10.2337/dc06-0146

© 2006 by the American Diabetes Association.

References

1. 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 Japan Diabetes Complications Study: 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, the Japan Diabetes Complications Study 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. The Examination Committee of Criteria for “Obesity Disease” in Japan, Japan Society for the Study of Diabetes: New criteria for “Obesity Disease” in Japan. *Circ J* 66:987–992, 2002
4. Shiwaku K, Anuurad E, Enkhmaa B, Nogi A, Kitajima K, Yamasaki M, Yoneyama T, Oyunsuren T, Yamane Y: Predictive values of anthropometric measurements for multiple metabolic disorders in Asian populations. *Diabetes Res Clin Pract* 69:52–62, 2005

Cut Points of Waist Circumference

Response to Oda

We are grateful for Dr. Oda’s comments (1) on our recent reports (2,3) regarding the utility of waist circumference cutoff values in clinical risk assessments for cardiovascular disease. We agree with his point that the current Japanese criteria for abdominal obesity (85 cm for men and 90 cm for women in waist circumference) (4) are problematical, notwithstanding their adoption by the International Diabetes

Federation (IDF) (5) and the American Heart Association (AHA) (revised version by the National Cholesterol Education Program [NCEP]) (6) in their definitions of metabolic syndrome.

We recalculated the risk of metabolic syndrome, as defined by the IDF and the NCEP, for cardiovascular events applying the Asian cutoff for waist circumference (90 cm for men and 80 cm for women) (7) and found that the hazard ratio (HR) of metabolic syndrome in female diabetic patients improved to some extent but that waist circumference alone was still not predictive for cardiovascular disease. In female patients, the HR of NCEP–metabolic syndrome for stroke improved to become significant (2.68 [95% CI 1.20–5.97]), and the HR of NCEP–metabolic syndrome and IDF–metabolic syndrome for combined cardiovascular events (either of coronary heart disease or stroke) also improved to become significant (2.02 [1.13–3.62] and 1.91 [1.07–3.42], respectively) using the Asian waist cutoff. The HRs for male patients did not change significantly under this modification. Consequently, modifying the IDF and the NCEP definitions by substituting the Japanese for the Asian cutoff value significantly improved the prognostic implications for female Japanese patients with type 2 diabetes, although it is notable that the HRs were still lower than those obtained using the World Health Organization definition (3).

An important limitation to the waist cutoff data (both Japanese [4] and Asian [7]) is that the values were determined from cross-sectional observations rather than from prospective cohort studies. Before undertaking any further discussions on the most appropriate cutoff value for waist circumference, further large-scale prospective studies are necessary to determine whether waist circumference per se is in fact a significant risk factor for cardiovascular events and/or mortality in East Asian diabetic and nondiabetic populations.

HIROHITO SONE, MD, PHD, FACP¹

SACHIKO TANAKA, PHD²

YASUO OHASHI, PHD³

NOBUHIRO YAMADA, MD, PHD¹

From the ¹Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Japan; the ²Statistics and Cancer Control Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan; and the ³Department of Biostatistic, Epidemi-

ology and Preventive Health Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

Address correspondence to Nobuhiro Yamada, MD, PhD, Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, Japan 305-8575. E-mail: jdcstudy@md.tsukuba.ac.jp.

DOI: 10.2337/dc06-0329

© 2006 by the American Diabetes Association.

References

1. Oda E: Cut points of waist circumference (Letter). *Diabetes Care* 29:1188–1189, 2006
2. Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, the 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
3. 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 Japan Diabetes Complications Study: 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
4. Examination Committee of Criteria for “Obesity Disease” in Japan, Japan Society for the Study of Obesity: new criteria for “obesity disease” in Japan. *Circ J* 66:987–992, 2002
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059–1062, 2005
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F, the American Heart Association, the National Heart, Lung, and Blood Institute: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735–2752, 2005
7. World Health Organization (WHO)/International Association of the Study of Obesity (IASO)/the International Obesity Task Force (IOTF): The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment [article online], 2000. Available from http://www.diabetes.com.au/pdf/obesity_report.pdf. Accessed 1 February 2006

JDCStudy

80号 2006/4/26

Newsletter

JDCStudy 事務局 TEL 029-853-3053
FAX 029-853-3174

筑波大学大学院人間総合科学研究科
内分泌・代謝・糖尿病科 担当秘書 丸山 藤子
305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

JDCS：現在の取り組み状況 筑波大学大学院人間総合科学研究科 山田信博、曾根博仁

JDCSの症例票提出に関しては平素より大変お世話になっております。1996年から始まって10年になる本研究は、日本人2型糖尿病患者の貴重なコホートとして、内外から大きな期待がかけております。これまで本研究成果を中間解析結果として断片的に発表してきましたが、長年にわたり本研究に協力していただいた先生方や患者さんから、調査結果の全体像を早く知りたいというご要望が多く寄せられております。以前からお知らせしておりますように、本研究は8年目までのデータでいったん大規模な集計作業を行い(データのフィックス)、脱落症例をできるだけ減らした上で症例票を確保し、記入漏れや誤記入の点検と各施設への再確認(データのクリーニング作業)を行った上で、8年次データセットの確定を行っております。現在は保健婦介入を終了して、合併症の経過観察を中心としたフォローアップ研究が進行中です。そしてこの8年次データセットの完成次第、データセンターと各作業班が協力し、網膜症や腎症を始めとするさまざまな合併症の正確な発症頻度、リスクファクター(どのような患者さんに合併症が起こりやすかったのか)、治療の効果(薬物使用の有無による違いなど)など多くの解析が可能になると期待しております。

現在、事務局やデータセンターとして一生懸命取り組んでいるのが症例票の回収です。JDCSが、今後の糖尿病診療のエビデンスを生み出せるかどうかは、いかに症例票の回収が進むかにかかっていると各方面よりご意見を頂いています。同時代に進行していたMEGAやJELISの結果が集計されて、発表されたことも刺激となっています。事務局やデータセンターから担当者、各施設の先生方にご協力をお願いしていますが、幸いなことに多くの先生方が、以前出し忘れていた症例票を提出して下さったり、転院した患者さんのデータを何回も電話して追跡して下さったりして協力していただきます。症例補足率は少しずつ上がってきています。時間のかかる作業でご苦勞をおかけしていますが、大規模前向き研究としては、大変重要な作業です。どうか一層のご支援・ご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

中間解析の結果や班会議の内容についても、レターにて順次お知らせしたいと思います。

主任研究者 山田信博
事務局 曾根博仁

(事務局の曾根ですが、これから正念場を迎えるJDCSの集計作業にできるだけ時間を割くためあって、4月からお茶の水女子大学生生活科学部食物栄養学科に異動しております。JDCSの事務局はこれまでどおり担当しておりますので、何かございましたらいつでもお申し付け下さい)

事務局より

諸先生方にはご繁忙にもかかわらずJDCStudyにご協力いただき、お世話になっております。深謝いたします。

Newsletterにつきましては発行が滞り、ご迷惑をおかけいたしました。また今回より改めましてよろしくお

願い申し上げます。

今後、調査票以外で書類を事務局へご郵送いただく際は、担当秘書丸山 泰子宛でお願いいたします。

JDCStudy

Newsletter

81号 2006/6/7

JDCStudy 事務局 TEL 029-853-3053

FAX 029-853-3174

筑波大学大学院人間総合科学研究科

内分泌代謝・糖尿病科 担当秘書 丸山藤子

305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

H16年度調査報告 国民栄養調査結果によるメタボリックシンドローム 四国大学生生活科学部 吉村 幸雄

最近特にメタボリックシンドローム (MS) が新聞、テレビに話題になっている。これは、H16年の国民栄養調査の速報を厚生労働省がマスコミに発表した事によると思われる。5月9日の朝日新聞に「心筋梗塞や脳卒中など生活習慣病の引き金となるメタボリックシンドローム (内臓脂肪症候群) の疑いが強いが、その予備軍とみられる人が40歳を過ぎると急増し、40歳から74歳の男性の約半数に上ることが、厚生労働省の初めての全国調査で分かった」と掲載された。その発表でのMSの疑いが強いという指標は、独自の指標による。すなわち国民栄養調査では空腹時血糖および中性脂肪値の値を測定していないので、血中脂質についてはHDLコレステロール、血糖についてはヘモグロビンA1cで判定した。強く疑われるとは腹囲計が男性では85cm以上で、HDLコレステロール、血圧、ヘモグロビンA1cと服薬 (コレステロール、血圧、血糖を下げる薬の服用あるいはインスリン注射) の4つの項目の内2つ以上の項目に該当する者とした。そしてMSの予備軍は該当する項目を1つとした。その結果MSを強く疑われる者は、男性のうち20歳代、30歳代、40歳代、50歳代、60歳代、70歳代ではそれぞれ5.1, 7.4, 16.5, 22.1, 27.4, 34.4%となった。MSの疑いを加えると、20歳代、30歳代で17.8, 21.0%となり、40歳代では急激に増加し42.4%となり、50歳代以上は新聞発表通り50%を超える。BMI25以上でかつ腹囲85cm以上の上半身肥満者の占める割合は、20歳代、30歳代の若い年齢であっても18.9%, 26.8%と多くなっている。昨年発表の15年次調査では、20歳代では10.3%であったので著しい増加となっている。エネルギー摂取量は15年よりも平均ではわずかに減少しているものでエネルギー一摂取過多による説明は困難である。一方、消費エネルギーの指標として1日の歩数を15年次調査と比較すると15年次の20歳代の平均歩数は、8,007歩で、16年次調査は8,302歩と平均では増加しているので平均値による説明もできない。しかしながら、1日6,000歩以下しか歩行しない者の割合は、逆に30.4から38.1%と増加している。運動不足がさらに20歳代まで進行したのではないだろうか? 中年のみならず若者 (男性) に対して注意を喚起する発表であった。

事務局より

日頃より JDCStudy にご協力いただき、深謝申し上げます。

JDCStudy に関してのご意見、ご提案などございましたら、この Newsletter を通して発信したいと考えておりますので、事務局までご連絡いただければ幸甚に存じます。

今後、調査票以外で書類を事務局へご郵送いただく際は、担当秘書丸山泰子宛でお願いいたします。

『Mission Impossible? 未回収症例票 回収大作戦 ～8年次固定に向けてのお願い～』

JDCS の症例票提出に関しては平素より大変お世話になっております。1996年より始まって10年になる本研究はみなさまのお陰を持ちまして、日本人2型糖尿病患者の貴重なコホートとして、内外より大きな期待がかけられております。

さてみなさまのお手元には最近、今ままでとは別の形式の症例票が届いたことと存じます。前回のニュースレターでもお知らせしましたように、現在8年次までのデータ固定の作業を鋭意行っております。4年次以降で症例票の回収できていない分については、様々な理由があることは存じておりますが、少しでも回収の可能性が期待できそうな症例に関しましては、生存の確認・イベントの有無・最低限の検査データだけでもご協力いただきたく、簡易版の症例票をお送りさせていただきますました。大変お忙しいとは存じますが、日本人2型糖尿病患者のエビデンスとして少しいの質の高い成果をみなさまに還元できますよう、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

現在の症例票の回収状況はおおよそ表1のようになっております。3年次で一度データ固定をしておりますので4年次からの状況を載せています。7年次から回収状況が大きく落ち込んでいるのがお分かりいただけるかと存じます。そこで、データセンターにて1例1例確認して、調査にご協力いただいた可能性が少しでもあると判断されたものに関して、前述の簡易版症例票をお送りいたしました。3年次で一度データ固定をしていること、およびカルテの保存等の理由から、3年次以前から継続的に追跡できていない症例に関しては回収困難と判断いたしました。したがって、「未回収CRF数」と「今回の目標回収CRF数」はおおよそ200件ほどの違いがございます。事務局・データセンターとしましては、最終的な追跡完遂割合85%を達成したいと考えています。

失礼ながら、今回の症例票は7月末を締め切りとさせていただきます。その上で、どうしても追跡が困難な症例に関しましては、研究にご協力をいただいている先生のご許可・ご協力をいただいた上で、センターの方でさらに追跡をさせていただこうと考えております。

データの入力およびクリーニング作業を経て8年次のデータセットが完成し次第、データセンターと各作業班が協力して、心血管イベント・脳血管イベント・網膜症や腎症をはじめとする様々な合併症の正確な発症頻度、リスクファクター、治療の効果など、多くの解析が可能になります。今回の班会議には多くの成果をみなさまに還元できないのではないかと考えています。表1

みなさまのご協力を重ねてお願い申し上げます。

年次	追跡対象者数 【件】	死亡数累積 【件】	回収済み CRF数	回収済み+ 死亡数	現在の追跡 完遂割合	未回収CRF数 【件】	今回の目標 回収CRF数	100%回収 できたとして
4年次	2205	4	1866	1870	84.8%	335	111	89.7%
5年次	2205	11	1796	1807	82.0%	398	178	89.5%
6年次	2205	42	1588	1630	73.9%	575	362	88.4%
7年次	2205	52	1437	1489	67.5%	716	494	87.6%
8年次	2205	62	1319	1381	62.6%	824	605	87.3%

糖尿病腎症の発症と進展-JDC Study8 年次までの解析
 埼玉医科大学 内科学
 内分沁・糖尿病内科部門 片山 茂裕

JDCStudy は、2 型糖尿病患者で生活習慣の改善に対する介入効果をみた我が国では始めての大規模介入試験です。介入効果の有無は別として、JDCStudy は今や 2 型糖尿病の我が国を代表するコホートといたっても過言ではありません。実際、6-7 年時あたりから、こと糖尿病に関する限り、我が国でも冠動脈疾患が脳卒中を超え、欧米型となってきたことが本研究から明らかになってきました。最新の 9 年次中間報告における大血管合併症の 1000 人・年あたりの発症率は、冠動脈疾患 8.9 (男 10.7、女 6.8)、脳卒中 7.8 (男 8.5、女 7.0) と算出されています。

さて、本研究では、糖尿病性腎症の進展も検討されてきました。追跡対象者 2,205 例のうち、随時尿アルブミン・クレアチニン比 (Alb/Cr 比) 150 mg/gCr 以下 (連続 2 回) で尿沈渣正常の 1800 余例を対象としました。エンドポイントには顕性腎症への進展 (2 回連続で尿 Alb/Cr 比が 300 以上) をイベント発症と定義しました。8 年次までのコックス回帰の結果より、年齢、HbA_{1c}、収縮期血圧 (SBP)、BMI、中性脂肪が腎症発症に影響していることが示されました。HbA_{1c} [7.0 未満] と比較して、[7.0 以上 9.0 未満] [9.0 以上] では、ハザード比が 2.2 倍、4.0 倍でした。SBP [130 未満] に対して [130 以上 140 未満] [140 以上] でハザード比が 1.55 倍、2.0 倍でした。血糖コントロールの悪いほど、収縮期血圧の高いほど、顕性腎症の発症リスクが高まることが明らかになったといえます。今回、1000 人・年あたりの顕性腎症発症率が 7.86 と始めて算出されました。介入群 8.08、非介入群 7.65 と介入の効果は明らかではありませんが、正常アルブミン尿が 2/3、150 mg/gCr 以下の微量アルブミン尿が 1/3 の集団からの蛋白尿への進展率が算出できたことは、特筆されるべき成果といえます。英国の UKPDS では、正常アルブミン尿から微量アルブミン尿への移行は 2.0%/年、微量アルブミン尿から蛋白尿への移行は 2.8%/年と報告されており、今回の JDCStudy の normo- & low micro-albuminuria から蛋白尿への移行が約 0.8%/年という成績は、現在の日本の糖尿病治療がかなりうまくいっていることを示すものといえるかと思えます。

各施設の先生方には、引き続き未回収症例の回収ならびにデータの固定にご協力をお願い申し上げます。

事務局より

次回班会議の予定

平成 19 年 2 月 7 日 (水) 16 時～
 興和本社ホール
 (東京日本橋、昨年までと同様)

8 年次分までの回収作業について
 すでにお知らせしておりますように、現在 8 年次までの調査票回収に全力であたっております。高回収率を確保するため、簡易版調査票を作成し、来院されなくなつた患者様についても、可能な範囲で、転院先問い合わせや患者様にお直接電話連絡などによる調査をお願い申し上げます。各先生方にはご多忙のところ、大変困難な作業で申し訳ありませんが、どうかご協力の程よろしく申し上げます。

本年度以降の調査票について
 先生方のご負担を少しでも軽減するために、本年実施の調査 (平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月) から調査票は隔年ということになりましたが、本年の調査票はなしとなり、調査自体もイベントを中心とした簡易版を用いることになりました。どうか引き続きよろしく申し上げます。

JDCStudy

84号 2006/10/16

Newsletter

JDCStudy 事務局 TEL 029-853-3053

FAX 029-853-3174

筑波大学大学院人間総合科学研究科

内分泌代謝科 糖尿病内科 担当 松本 丸山 藤子

305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

JDCStudy に参加して

旭川医科大学内科学講座

病態代謝内科学分野(旧 第二内科)

伊藤 博史

事務局より

旭川医科大学旧第二内科として、このJDCStudyに参加させていただき、今年で約10年が経過しております。当科においては、担当医師は時代と共に交替しつつ現在に至っておりますが、先輩から後輩医師へとバトタッチしつつ、何とか毎年の症例報告の記入を続けてきております。

本研究が始まり、当初は中央からの定期的な(2週に1回)電話による生活習慣への介入の有無による糖尿病及びその他エンドポイントの結果の差異について検討していたわけですが、経過を通して、介入の効果は認められなかったという結果を得たものと思われまます。原因としては、介入にかける時間が十分ではなかった、電話、手紙などの手段では介入インパクトが弱かった、あるいは、今回の参加施設においては、介入群、非介入群ともにある程度の指導が行き届いていたから両群間に差が認められなかった、などが考えられるかと思いますが、今後の方向性を再度検討するためにも、十分な考察が必要ではないかと個人的に考えております。一方で、糖尿病療養指導士の資格試験が始まるなど、コメデイカルによる患者への各診療現場での直接的な生活指導などのサポートの重要性が公に認められつつあるところですが、今後の効果的で効率的な介入方法を探る上でも、この療養指導の分野における前向き調査研究が考慮されるべきかとも感じております。

さて、全国の主な糖尿病の施設から参加していただいた約2000名の2型糖尿病患者さんの息の長い前向き大規模研究の結果がよいよ次々に発表されてきている昨今ですが、これらのデータを提供できた参加施設ののひとつとして、大変誇りに思っているところです。また同時に、データ解析の中心となつてご尽力頂いている山田、曾根両先生に大変感謝申し上げます。

これから先どれくらいこの期間のフォローとなるかはわかりませんが、「日本人2型糖尿病患者のエビデンス」を作り上げて頂くために、今後でもできる限りご協力させていただきたいと存じます。

10月10日現在で約半数の施設からご返送いただいております、引き続き8年次までのデータ固定にご協力をお願いいたします。

患者さんの追跡調査のことなど

朝日生命成人病研究所

本田 律子

事務局より

6月、昨年度の会議で予告されていたとおり、「8年次までのデータをまとめるので脱落例の調査を」と20名の患者さんのリストが送られてきました。まず古いカルテを外部保管されている倉庫から引き出し、うち15名の方には8年次までのデータがあることが判明しました。残る5名の方とどのように連絡をとろうか悩むところでした。当時の主治医は退職しているため、面識のないものが電話をするわけにもいかず、依頼の手紙とこれまでの解析結果をお知らせするリーフをつけてアンケートを送りました。個人情報保護が声高に叫ばれる昨今、見知らぬ者が知らない住所（該当する患者さんが通っていた新宿の病院は統合・移転によりなくなり、丸の内引越してしまいました）から送った手紙に返事は来るのか、正直、あてにしておりませんでした。しかしまもなく、3名の患者さんからお返事をいただくことができました。そのうちのおひとり、丁寧に現在の状況、投薬内容までお知らせ下さりました。加えて「特にメタボリックシンドロームの問題が今急激にクロアズアップされている時、貴院からのメールが届いたこと、迷惑どころか、大いに評価したいと考えます。有難うございました（原文のまま）」とのお言葉までいただき恐縮した次第です。JDCStudyにご協力くださった多くの患者さん、多くの先生方の善意と期待に答えるためにも、より多くの8年次までのデータが集まり、より信頼性の高い結果が得られることを祈念いたしております。

一班会議のお知らせー

日時 平成19年2月7日(水)

16:00～18:00

場所 興和株式会社

東京第一支店

11F大ホール

(例年と同じ場所です)

※まだご出欠のお返事をい
だだいてない先生におかれ
ましては、早急にご連絡く
ださいますようお願い申し
上げます。

JDCStudy

86号 2007/2/1

News Letter

JDCStudy 事務局 TEL 029-853-3053

FAX 029-853-3174

筑波大学大学院人間総合科学研究科

内分沁代謝・糖尿病内科 担当秘書 丸山藤子

335-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

JDCStudy News Letter

大阪大学大学院医学系研究科

内分沁・代謝内科学

松久 宗英

事務局より

このたび、大阪大学旧第一内科の担当を山崎義光から引き継ぎました松久宗英です。JDCStudy には、登録開始当初から3年間、当科の最も末端の医師として登録症例の管理および報告書作成を中心的に関与しました。生活習慣への介入という糖尿病治療の最大の命題に立ち向かったJDCStudy に関与でき多くのことを学ぶ機会を得ました。特に、生活習慣への介入はきめの細かさだけでなく、動機付けとその維持が重要であり、そのためには患者に共感し褒めることが有効であることを体感できました。これらの糧は、現在の私の診療のスタイルの形成にも役立っております。

その後は、主治医としてJDCStudy 登録の少数例の管理を行うもの、JDCS そのものからは離れていきましたが、講演や論文でその成果を教えていただき、1病院や1医師では見えてこない日本全体としての糖尿病合併症に関する知見やメタボリックシンドロームに関する知見を知ることができました。しかしながら、生活習慣への介入が決して簡単でないことを改めて証明したこの研究は、我々医療関係者に大きな宿題を投げかけたと言えます。その解決方法は、当たり前前のことでしょうか **face to face** の患者を中心にしたりチーム医療と考えます。JDCStudy での生活介入は、保健師が電話により行ったもので、栄養士、看護師として医師が患者の顔をみながら有機的にそして繰り返し行えば結果も変わったかもしれません。大阪大学医学部附属病院では、栄養士を中心に連日の個人指導による生活介入を行っており、一定の成果が上がっております。

臨床の現場で最も大事なことは「見ること」と「聞くこと」と考えております。わが国の糖尿病専門医が多くおられる医療機関で、患者様がどのような臨床経過を経ているのか真摯に「見ること」そして患者様の個々の声に「耳を澄ますこと」から、JDCStudy は今後も糖尿病血管合併症の発症危険因子とその管理指針に関して多くのことを明らかにしてくれよう。これからも、研究の分担医として微力ながら積極的にお手伝いさせていただきます。

— 班会議のお知らせ —

日時 平成19年2月7日(水)

16:00~18:00

場所 興和株式会社

11F大ホール

(例年と同じ場所です)

東京都中央区日本橋本町

3-4-14

TEL 03-3279-7446

当日はお忙しい中、恐れ入りますがご出席の程、宜しくお願ひ申し上げます。

日本から発信する 血管病の

E B M

第 1 回

JDCS (Japan Diabetes Complications Study)

曾根 博仁*¹ 田中 佐智子*² 清野 弘明*³ 山崎 義光*⁴ 石橋 俊*⁵ 山下 英俊*⁶
井藤 英喜*⁷ 齋藤 康*⁸ 片山 茂裕*⁹ 大橋 靖雄*² 赤沼 安夫*¹⁰ 山田 信博*¹

JDCS グループ

JDCS (Japan Diabetes Complications Study) は、欧米人以外の 2 型糖尿病患者を対象にした世界初の大規模臨床介入研究であり、その目的はわが国の 2 型糖尿病患者の現況ならびに生活指導を含む治療介入効果を検討することである。JDCS は、日本人 2 型糖尿病患者における合併症の発症率やリスクファクター、日本人 2 型糖尿病患者の特徴など多くの新たな知見をもたらしつつあるが、同時に日本人と欧米人 2 型糖尿病患者では、肥満度や治療薬・アルコールの影響などさまざまな点に違いがみられることも明らかになった。本研究の今後の継続により、将来のわが国の糖尿病診療に役立つさらに多くのエビデンスが期待される。

KEY WORDS

2 型糖尿病 肥満 血管合併症 リスクファクター

はじめに

糖尿病の三大合併症（網膜症，腎症，神経障害）はいずれも毛細血管の障害（細小血管合併症）により発症する。一方，糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して，大血管合併症（心血管疾患）のリスクが数倍以上高いことも知

られている。このように多くの血管障害を引き起こす 2 型糖尿病は，現在成人国民の約 6 人に 1 人にまで急増しており，国民の生命と QOL (quality of life) を脅かしている。1996 年に開始された JDCS (Japan Diabetes Complications Study) は，欧米人以外の 2 型糖尿病患者を対象にした，世界初の大規模臨床介入研究である。

- *¹ Sone Hirohito, Yamada Nobuhiro/筑波大学大学院臨床医学系内科
*² Tanaka Sachiko, Oohashi Yasuo/東京大学大学院医学系研究科生物統計学
*³ Seino Hiroaki/太田西ノ内病院
*⁴ Yamasaki Yoshimitsu/大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学
*⁵ Ishibashi Shun/自治医科大学内科学
*⁶ Yamashita Hidetoshi/山形大学医学部視覚病態学
*⁷ Itoh Hideki/多摩北部医療センター
*⁸ Saitoh Yasushi/千葉大学大学院医学研究院細胞治療学
*⁹ Katayama Shigehiro/埼玉医科大学内科学
*¹⁰ Akanuma Yasuo/朝日生命成人病研究所

JDCS の概要¹⁾

目的

日本人 2 型糖尿病患者の特徴や診療状況を明らかにし、将来のわが国の糖尿病治療・予防に役立つエビデンスを確立すること。

対象症例

糖尿病専門の全国 59 施設（後記）に外来通院中の日本糖尿病学会の診断基準に合致するヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) 値が 6.5% 以上で 45~70 歳の 2 型糖尿病患者 2,205 名。

除外基準

本研究は糖尿病合併症の発症率とそのリスクファクターを検討することを主要な目的の一つとしているので、すでに進行した合併症（前増殖以上の網膜症や、随時尿中アルブミン 150 mg/gCre 以上の症例、心疾患・脳血管障害・閉塞性動脈硬化症・家族性高コレステロール血症・Ⅲ型高脂血症・Cre>1.3 mg/dl の腎障害・ネフローゼ症候群など）を有している患者は対象から除外された。

群の割り付け

開始時に、それまでの通常の外来診療を継続する「非介入群」と、生活指導強化により生活習慣改善をめざす「介入群」の 2 群に割り付けられた。

介入内容

1996 年度より、介入群に対しては、血糖コントロール、肥満度、血中脂質、血圧などについて到達目標を設定し、①外来主治医による生活習慣改善を中心とした治療・指導の強化、②糖尿病教育者の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を実施してきた。

調査項目

血糖、脂質、血圧、生活習慣、合併症などについて毎年調査がつづけられている。合併症についてはあらかじめ

め定められた診断基準にもとづき、専門委員の判定により発症または進展を判定している。

開始時の全登録患者の平均年齢は 59.4 歳、平均糖尿病罹患期間は 11.3 年、平均 HbA_{1c} 値は約 7.74% であった（表①）。本研究はまだ進行中であるが、現在までに得られた中間結果と考察について以下にまとめる。

日本人（東アジア人）糖尿病患者の特徴

アジア人は他人種と比較して軽度の肥満でも 2 型糖尿病に罹患しやすい可能性が示唆されている²⁾³⁾。2 型糖尿病患者の病態にも人種差が存在することが知られ⁴⁾⁵⁾、その内容によっては治療方針の人種別最適化 (ethnic group-specific diabetes care/management) が必要と思われるが、東アジア人糖尿病患者に関するデータは多くない。日本人患者に適した糖尿病対策を考えるためには、その病態の特徴を理解することが必要であり、それは欧米の大規模臨床研究のエビデンスをどこまで日本人患者の診療にあてはめるかを考えるうえでも重要である。

JDCS は、全国多施設の糖尿病専門家によりデータが収集されており、一般の疫学調査と比較して、糖尿病に特化した詳細なデータが蓄積されている。このデータベースの解析により、欧米人 2 型糖尿病患者とは異なった日本人（東アジア人）患者の特徴がしだいに明らかになれつつある。

2 型糖尿病患者における肥満度

肥満の是正は糖尿病の予防・治療における中心的役割を占める。また同一人種内では肥満者は非肥満者と比較して、耐糖能異常や 2 型糖尿病を合併しやすいことが知

表① JDCS 開始時の登録患者の背景と UKPDS 登録患者（開始 9 年後、白人のみ）との比較

	JDCS (n=2,205)	UKPDS (n=2,015)
年齢 (歳)	59	62
糖尿病罹患期間 (年)	11	9
血圧 (mm Hg)	132/77	140/80
空腹時血糖 (mg/dl)	158	147
HbA _{1c} (%)	7.7	7.9
総コレステロール (mg/dl)	201	205
トリグリセリド (mg/dl)	125	137
BMI (kg/m ²)	23.1	29.4
一般人口の平均 BMI (kg/m ²)	22.7	24.1

(Sone H *et al*, 2003⁷⁾より引用)

られている。そのため欧米の研究結果⁶⁾などにみられるように、2型糖尿病患者は過食と運動不足で肥満していると思われがちである。しかし多くの日本人2型糖尿病患者をみると、過去に肥満歴を有する人は多いものの、平均的にはそれほど肥満していないように思われる。

そこでJDCSの登録時データを、英国の2型糖尿病患者の大規模臨床研究UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)の白人患者の開始9年後(糖尿病罹患期間をJDCSに近づけるため)のデータと比較した⁷⁾。すると糖尿病罹患期間、年齢、血糖コントロールなどの指標が両コホートでかなり近かったにもかかわらず、白人糖尿病患者のbody mass index (BMI)は約29で、日本人糖尿病患者の約23と比較して著明に高値であった(表①)。さらにこれらの白人および日本人糖尿病患者のBMIを、それぞれの一般人口と比較してみると、白人糖尿病患者は、白人一般人口(平均BMI約24)と比較してもかなり肥満しているのに対して、日本人糖尿病患者のBMIは、一般人口(平均BMI約23)とほとんど変わらないことも判明した。

同様の関係は最近の米国全国健康栄養調査(National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES)⁸⁾との比較においても認められた(表②)。したがって欧米人糖尿病患者には肥満が多いといえても、日本人では必ずしもそうではない。逆の見方をすると、日本人では肥満していなくても血糖コントロールが悪い患者も多く、その病態には肥満以外の要素もかなり大きく影響していることが推測される。

2 型糖尿病患者における摂食量と肥満度

上記の日本人と欧米人の糖尿病患者における著しい肥満度の差の背景を探るために、JDCS症例とUKPDS症例の食事調査結果を比較してみた(表③)。すると意外なことに両コホートの平均摂取エネルギー量は、いずれも平均1,600~1,700 kcalとそれほど変わらないことが判明した⁹⁾。もともと両者には体格差があるので体重あたりの摂取エネルギー量で比較すると、日本人患者は英国人患者よりかなり高く(表④)、摂食量に対する太りやすさの程度が、両人種間でかなり異なる可能性が示唆された。その理由としては、遺伝的背景やライフスタイルにもとづく基礎代謝率やインスリン抵抗性・インスリン分泌予備能の相違などが推測されるが詳細はまだ明らかではない。

さらにJDCS登録患者における過食者と肥満者の比率を検討したところ、2型糖尿病患者全体のうち約1/4が、摂取エネルギー>35 kcal/kgであったが、これら「過食」患者のうち、肥満の基準(BMI>25)を満たしたのは約1/4であった。すなわち2型糖尿病患者全体に占める「過食でなおかつ肥満している」患者の割合は、全2型糖尿病患者のわずかに約5%であった。したがって前述のように肥満の是正は2型糖尿病治療の基本であることには変わりないが、「肥満糖尿病患者は食べ過ぎに違いない」という先入観のもとで診療にあたると、日本人患者の実態にそぐわないものになる可能性もある。実際にJDCS登録患者全体の平均では、BMIの有意な低下なしに、HbA_{1c}値は経時的に有意に低下している¹⁾。

表② 日本と米国の糖尿病患者における臨床指標の比較
(平均±標準偏差)

	日本*	米国**
患者数 [男性の比率%]	2,205 [54.6]	441 [50.0]
年齢 (歳)	59.4±7.4	59.3±13.8
糖尿病罹患期間 (年)	11.3±7.3	12.5±13.8
BMI (kg/m ²)	23.1±3.0	32.3±7.4
HbA _{1c} (%)	7.7±1.4	7.8±2.0
収縮期血圧 (mmHg)	132±16	135±20
拡張期血圧 (mmHg)	77±10	72±14
総コレステロール (mmol/l)	201±35	209±44

* JDCS登録時 ** NHANES 1999~2000
(Sone H *et al*, 2002¹⁾, Saydah SH *et al*, 2004⁸⁾より作成)