

表③ JDCS (日本) と UKPDS (英国) の 2 型糖尿病患者の栄養調査データの比較

	日本 (JDCS)	英国 (UKPDS)
年齢 (歳)	59	55
体重 (kg)	58.6	78.2
BMI (kg/m ²)	23.1	27.9
HbA _{1c} (%)	7.7	7.1
一日総エネルギー摂取量 (kcal/日)	1,580	1,650
体重あたりエネルギー摂取量 (kcal/日/kg)	27.0	21.1

(Sone H *et al*, 2004⁹⁾ より改変引用)

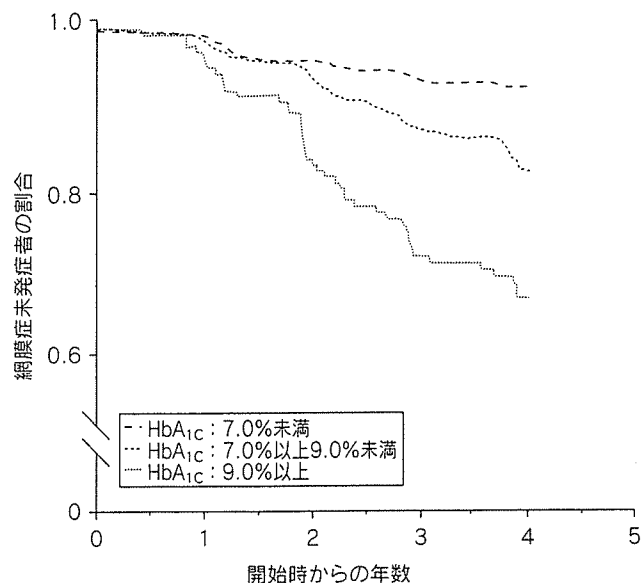
生活習慣介入とその効果

糖尿病未発症者の生活習慣を介入によって変化させることにより 2 型糖尿病を抑制 (一次予防) できることはよく知られている。たとえば米国の Diabetes Prevention Program (DPP) では、徹底した生活習慣介入が糖尿病発症を 58% 低下させた¹⁰⁾。その一方で、すでに発症後の 2 型糖尿病患者における長期の生活習慣介入の有効性に関するエビデンスは不十分であった¹¹⁾。本研究はこの点についても検討してきた¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。

生活習慣介入の血糖コントロールに及ぼす影響は、経口剤やインスリンによる介入ほど大きくないことは予想されたとおりであったが、介入群と非介入群を比較すると、開始 2 年目から 5 年後までわずかながら HbA_{1c} 値の有意差が認められた。ただし有意とはいえ両群差は 0.2% にとどまり、さらに 6 年目にはその差も縮小したことより、全体としては、生活習慣介入のむずかしさを示す結果となっている¹⁾。ただし、介入効果の群間差が出にくかった理由の一つとして、非介入群で継続された従来の外来治療 (これにも必然的に、いくつかの生活習慣指導は含まれる) のレベルがかなり高かった可能性も考えられる¹²⁾¹³⁾。なお HbA_{1c} 値以外の諸データについても、経過中、両群間に有意差は認められなかった。

登録時年齢と HbA_{1c} の影響

長期血糖コントロールに影響した因子を検討するため、登録者全体を登録時の年齢や HbA_{1c} 値により層別化し、その後 6 年間の HbA_{1c} 変化量を検討した。その結果、登録時年齢 55 歳以上または登録時 HbA_{1c} 値 7.5% 未満の層の患者が、いずれもその後 6 年間で HbA_{1c} 値の改善

図① JDCS における開始時の HbA_{1c} 値別のその後 4 年間の網膜症発症率の推移 (カプラン・マイヤー解析)

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% 未満の層の患者は、いずれもその後 6 年間で HbA_{1c} の増悪をきたしていた。このことは、比較的若年または初期の患者が経年的に血糖コントロールの増悪をきたしやすいことを示しており、大血管合併症 (心血管疾患) の発症が、糖尿病初期においても非糖尿病患者と比較すると明らかに高率に発症する¹⁴⁾ ことから、今後の糖尿病診療を考えるうえで重要と思われる。

糖尿病網膜症

本研究の結果、開始時 HbA_{1c} 値の違いにより、その後の網膜症発症率に明らかな差が認められ、血糖コントロールの重要性が確かめられた (図①)。また中間解析の段階ではあるが、有意 ($p < 0.05$) な網膜症発症のリスクファクター (Cox 比例ハザードモデルによる) としては、糖尿病罹患期間 ($p < 0.0001$)、HbA_{1c} ($p < 0.0001$)、収縮期血圧 ($p = 0.0148$) などが示された。

糖尿病腎症

腎症については、随時尿中の微量アルブミン排泄量が連続 2 回以上 300 mg/gCre 以上を示した時点で発症と定義されており、開始時の血糖コントロールまたは血圧が、その後の網膜症および腎症の発症に及ぼす影響につ

いても検討したが、HbA_{1c}値 7%未満の層と比較すると、HbA_{1c}値 9%以上の層のリスクは、網膜症で 5.2 倍、腎症で 4.5 倍にも達することが示された。また 6 年次の時点における有意な腎症発症のリスクファクター (Cox 比例ハザードモデル, $p < 0.05$) としては、収縮期血圧 ($p = 0.0003$)、HbA_{1c}値 ($p = 0.0008$)、年齢 ($p = 0.0100$)、トリグリセリド (TG) 値 ($p = 0.0439$) が判明している。

糖尿病神経障害

1997 年の日本臨床内科医会の断面調査¹⁵⁾¹⁶⁾によると、わが国の糖尿病患者における神経障害の有病率は 36.7%で、60~70 歳代の患者が 2/3 を占めており、糖尿病罹患年数が長いほど有病率が増す傾向がみられた。血糖コントロールとの関係では、調査時に HbA_{1c}値が 6~7%の患者でも約 35~38%に神経障害が認められている。一方、大規模前向き研究による糖尿病神経障害発症のリスクファクターはこれまで十分検討されてこなかったが、最近のヨーロッパの 1 型糖尿病患者を対象にした研究¹⁷⁾では、HbA_{1c}値と罹患年数のほかに、これらで調整した解析では、多くの心血管疾患発症リスクファクターが神経障害のリスクファクターであることが判明している。しかし JDCS 登録患者について、アキレス腱反射消失と異常感覚の出現のリスクファクターを HbA_{1c}値と罹患年数で調整しても、ウエスト/ヒップ比の高値以外には心血管疾患発症リスクファクターで有意なものはみられなかった¹⁸⁾。したがって神経障害発症リスクファクターについても、糖尿病の型や人種による差がみられる可能性が示唆された。

糖尿病大血管合併症 (心血管疾患)

8 年次途中までの解析結果によると、患者 1,000 人あたりの 1 年間の心血管疾患 (冠動脈疾患および脳血管障害) 発症数は、冠動脈疾患が 8.8 (男性 10.6, 女性 6.8)、脳血管障害が 7.9 (男性 8.5, 女性 7.0) であった。これを英国の UKPDS と比較すると、冠動脈疾患は約半数、脳血管障害はやや多い程度であった。またわが国では、従来から冠動脈疾患より脳血管障害の頻度が多いことが知られているが、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上回っていた。これは 2 型糖尿

病患者においては、脳血管障害優位型から欧米型の虚血性心疾患優位型に変わりつつあることを示している。

8 年次途中の段階で心血管疾患発症リスクファクターを解析した結果、冠動脈疾患では、LDL-コレステロール (LDL-C) 値、男性、TG 値が有意なリスクファクターであった。一方脳血管障害においては、収縮期血圧が重要なリスクファクターであった。LDL-C 100 mg/dl 未満の患者の虚血性心疾患のリスクを 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, Cox 単回帰解析) になり、収縮期血圧 130 mmHg 未満の脳血管障害のリスクを 1 とした場合、150 mmHg 以上のリスクは 2.2 (95%信頼区間: 1.2~3.9) に達した。両者をあわせた心血管疾患全体でみれば、HbA_{1c}値 6.5%未満のリスクを 1 とした場合、8.5%以上ではリスクは 2.2 (95%信頼区間: 1.3~3.9) に達した。このデータからもわかるように日本人患者においても、2 型糖尿病の心血管合併症の抑制のためには、血圧や血清脂質のコントロールが、血糖コントロールにまさるとも劣らないほど重要である。

糖尿病患者における高血圧と高脂血症

1999~2000 年の NHANES の報告⁸⁾によると、成人糖尿病患者のうち「収縮期血圧 130 mmHg 未満なおかつ拡張期血圧 80 mmHg 未満」の血圧コントロール目標値を達成している患者は 36%に過ぎず、逆に「収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 80 mmHg 以上」の患者が 40%にも達していた。さらにこのような状況は最近 10 年間改善されておらず、米国糖尿病患者の血清脂質と血圧のコントロールが不十分であることが示されている⁸⁾¹⁹⁾。

ここでわが国の状況をふりかえって、JDCS の日本人糖尿病患者データ¹⁾を、上記の米国糖尿病患者の血圧や血清脂質データと比較してみると、肥満度が極端に違うことを除くとかなり近似していた (表①)。しかも JDCS 登録患者でも登録時から 6 年間、血圧や脂質の平均値は大きく変化していない。したがって残念ながらわが国でも米国同様、血圧や血清脂質が目標域に達しない患者がかなりいるものと推測される。糖尿病患者に発症する冠動脈疾患や脳血管障害を抑制するためには、このような

血圧・血清脂質コントロール不良者に対する強化治療が必要であろう。

一方薬物治療にあたっては、JDCS 登録患者と米国の糖尿病患者では、前述のように血圧や脂質の平均値が極端には変わらないにもかかわらず、降圧薬・高脂血症治療薬の使用頻度が 2～3 倍も違うことが示唆されており (表④)²⁰⁾、日本人と欧米人とで、これらの薬剤に対する感受性が異なる可能性も考えられる。

大血管合併症に対するアルコール摂取の影響

欧米人糖尿病患者を対象にした研究のメタアナリシス²¹⁾によると、適度 (純エタノール換算で 1 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⑤)²²⁾。このように動脈硬化症に対するアルコール摂取の影響についても、日本人糖尿病患者は欧米人患者とでは大きく異なっており、日本人 2 型糖尿病患者に対しては、たとえ適量でも飲酒を積極的に勧める根拠はあまりないようである。

2 型糖尿病患者におけるメタボリックシンドローム (MetS) の意義

MetS は、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リスクファクターの重積が、心血管疾患の発症を著しく上昇させる病態である。現在世界的に使われている MetS の診断基準は、世界保健機関 (World Health Organization : WHO) によるものと米国 National Cholesterol Education Program (NCEP) によるものである。しかしこれらの診断基準はいずれも欧米人を中心に考えられた基準であり、日本人患者を含む東アジア人の心血管疾患発症予測における有用性は十分実証されていない。そこで心血管疾患の高リスク集団である 2 型糖尿病患者における MetS の臨床的意義を明らかにするために、JDCS 患者を対象にこれらの基準を構成する項目 (個別ならびに累積) の有無によって心血管疾患発症のリスクがどのくらい変わるかを検討した (表⑥)²³⁾。

NCEP 基準の腹部肥満 (腹囲 : 男性 102 cm 以上、女性 89 cm 以上) の項目は、アジア人には適当でないことがすでに示されているので、かわりに日本肥満学会の基準 (男性 85 cm、女性 90 cm 以上) を用いたが、そのような

表④ 日本と米国における糖尿病患者の降圧薬・高脂血症治療薬の服用率と血圧および血清脂質の状況 (平均±標準偏差)

	JDCS (登録時)	MGH Revere Health Care Center
患者数 [男性の比率 %]	2,205 [55]	128 [39]
年齢 (歳)	59±7	66±12
HbA _{1c} (%)	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
高脂血症治療薬服用率 (%)	26	57

(Sone H *et al*, 2004²⁰⁾ より引用)

表⑤ 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大血管合併症の関係

	冠動脈疾患 ²¹⁾	冠動脈疾患 ²²⁾	脳卒中 ²²⁾
飲酒なし	100%	100%	100%
38 g エタノール (=日本酒 1.5 合) までの飲酒	45~66%	125%	117%
それ以上の飲酒	143%	119%	198%*

* 飲酒なしに対して $p < 0.05$

(Howard AA *et al*, 2004²¹⁾, Sone H *et al*, 2004²²⁾ より作成)

表⑥ WHO および NCEP の MetS 診断基準, およびその各項目を満たす患者の比率, および満たした際の心血管疾患ハザード比 (95%信頼区間)

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 またはウエスト/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 腰囲≥85 cm (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)
3 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)
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)
5 TG≥50 mg/dl または 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)
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 (1.0, 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)
WHO 診断基準項目 (1a, 2a, 5, 6) を満たす個数 (糖尿病以外)								
≥1 (vs. <1)	18.6	16.4	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
≥2 (vs. <2, MetS)	81.5	83.6	1.7 (0.7, 4.5)	3.9 (0.5, 28.4)	1.0 (0.4, 2.5)	2.3 (0.5, 9.7)	1.2 (0.7, 2.4)	2.8 (0.9, 9.0)
≥3 (vs. <3)	51.2	52.5	1.3 (0.7, 2.4)	2.8 (1.0, 7.9)	2.0 (1.0, 4.1)	3.7 (1.4, 9.9)	1.6 (1.0, 2.6)	3.2 (1.6, 6.5)
NCEP 診断基準項目 (1b, 2b, 3, 4) を満たす個数 (糖尿病以外)								
≥1 (vs. <1)	20.1	21.6	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
≥2 (vs. <2, MetS)	79.9	78.4	1.9 (0.7, 4.9)	1.6 (0.4, 5.6)	1.0 (0.4, 2.2)	6.4 (0.9, 46.7)	1.3 (0.7, 2.4)	2.7 (1.0, 7.7)
≥3 (vs. <3)	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)
	14.5	11.5	2.5 (1.3, 4.9)	0.9 (0.2, 3.7)	0.9 (0.3, 2.4)	0.3 (0.0, 2.2)	1.8 (1.0, 3.2)	0.5 (0.2, 1.7)

(Sone H *et al* : *Diabetes Care*, in press より引用)

補正をおこなってもなお、女性患者では NCEP 基準にもとづく MetS は心血管疾患リスクを有意に上昇させなかった。しかし WHO 基準に関しては、それを構成する血圧以外の個々の基準（個別の心血管疾患発症リスクファクター）にあてはまっても、心血管疾患リスクは有意には上昇しなかったのに対し、WHO 基準の MetS 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 個以上をあわせもった場合）は、約 3 倍の有意な心血管疾患リスクの上昇がみられることが判明した。いけると現行の WHO 基準は日本人女性糖尿病患者の心血管合併症の予測には、かなり有用であるといえる²³⁾。

一方男性糖尿病患者では、冠動脈疾患発症リスクは、WHO 基準による MetS の存在によっては有意に上昇せず、NCEP 基準による MetS の存在によっては 1.9 (95% 信頼区間: 1.0~3.6) と一応有意には上昇するものの、その上昇度は、TG (150 mg/dl 以上) 単独を満たした場合のリスク上昇度 [2.9 (95% 信頼区間: 1.6~5.3)] より小さかった。このことは、日本人男性糖尿病患者において、現行基準にもとづく MetS の診断は、心血管疾患の発症予測にそれほど有用ではなかったことを示唆している²³⁾。

おわりに

JDCS は、多くの糖尿病専門医、関係者ならびに患者の賜物であり、日本人 2 型糖尿病の代表的なコホートとし

て、その心血管合併症を含む病態に関する貴重なデータを含んでいる。欧米人とは基礎的病態が大きく異なる可能性がある日本人糖尿病患者の診療や保健施策においては、日本人患者のデータから得たエビデンスが求められており、その意味でも JDCS の今後の展開が期待される。

謝辞

本研究は下記の糖尿病専門施設の共同研究であり、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。本研究は厚生労働科学研究（循環器疾患等総合研究事業）として実施され、長寿科学振興財団、日本心臓財団、日本動脈硬化予防研究基金などからもご支援をいただいております。

JDCS グループ

主任研究者：山田信博（筑波大学） 評価委員：赤沼安夫（朝日生命糖尿病研究所） 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（香川大学）、藤田芳邦、矢島義忠（北里大学医学部）、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 (慶應義塾大学), 貴岡正史 (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), 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, 田中佐智子, 藤井仁美, 飯室聡, 大橋靖雄 (東京大学), 藤田美明 (東京都老人総合研究所), 井藤英喜 (東京都多摩老人医療センター), 白井厚治 (東邦大学附属佐倉病院), 高橋和真 (東北大学), 村勢敏郎, 小田原雅人 (東京医科大学), 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)



文 献

- 1) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S *et al* : 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
- 2) McNeely MJ, Boyko EJ : Type 2 diabetes prevalence in Asian Americans : results of a national health survey. *Diabetes Care* 27 : 66-69, 2004
- 3) Sone H, Mizuno S, Ohashi Y *et al* : Type 2 diabetes in Asian subjects. *Diabetes Care* 27 : 1251-1252, 2004
- 4) Tan CE, Emmanuel SC, Tan BY *et al* : Prevalence of diabetes and ethnic differences in cardiovascular risk factors. The 1992 Singapore National Health Survey. *Diabetes Care* 22 : 241-247, 1999
- 5) UK Prospective Diabetes Study Group : UK Prospective Diabetes Study. XII : Differences between Asian, Afro-Caribbean and white Caucasian type 2 diabetic patients at diagnosis of diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabet Med* 11 : 670-677, 1994
- 6) Nelson KM, Reiber G, Boyko EJ : Diet and exercise among adults with type 2 diabetes : findings from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Diabetes Care* 25 : 1722-1728, 2002
- 7) Sone H, Ito H, Ohashi Y *et al* : Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361 : 85, 2003
- 8) Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC : Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 291 : 335-342, 2004
- 9) Sone H, Yoshimura Y, Ito H *et al* : Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363 : 248-249, 2004
- 10) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE *et al* : Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346 : 393-403, 2002
- 11) Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM *et al* : Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes : a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 24 : 561-587, 2001
- 12) Sone H, Akanuma Y, Yamada N *et al* : Still a chance for diabetes education. *Horm Metab Res* 35 : 334-335, 2003
- 13) Sone H, Ito H, Saito Y *et al* : The long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes on glycemic control. *Diabetes Care* 25 : 2115-2116, 2002
- 14) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I *et al* : Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan : The Hisayama Study. *Diabetes* 45 (suppl 3) : S14-S16, 1996
- 15) 日本臨床内科医会調査研究グループ : 糖尿病性神経障害に関する調査研究. 第1報わが国の糖尿病の実態と合併症. 日本臨床内科医会会誌 16 : 167-195, 2001
- 16) 日本臨床内科医会調査研究グループ : 糖尿病性神経障害に関する調査研究. 第3報網膜症, 腎症, 足動脈拍動, 合併症終末像. 日本臨床内科医会会誌 16 : 383-406, 2001
- 17) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE *et al* : EURODIAB Prospective Complications Study Group : Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352 : 341-

350, 2005

- 18) Sone H, Mizuno S, Yamada N : Vascular risk factors and diabetic neuropathy. (Letter) *N Engl J Med* 352 : 1925-1927, 2005
- 19) Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC *et al* : Hypertension management in patients with diabetes : the need for more aggressive therapy. *Diabetes Care* 26 : 355-359, 2003
- 20) Sone H, Yamada N, Mizuno S *et al* : Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. *Am J Med* 117 : 711-712, 2004
- 21) Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN : Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus : a systematic review. *Ann Intern Med* 140 : 211-219, 2004
- 22) Sone H, Mizuno S, Aida R *et al* : Alcohol use and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141 : 408-409, 2004
- 23) Sone H, Mizuno S, Fujii H *et al* : Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients?—Analysis from the Japan Diabetes Complications Study—. *Diabetes Care* (in press)

曾根 博仁 (そね・ひろひと)

筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系内科講師
同付属病院代謝内分泌内科外来医長

1965 年横浜市生まれ。

1990 年筑波大学医学専門学群卒業，1990 年筑波大学付属病院内科研修医（代謝・内分泌），1997 年米国ミシガン大学医学部代謝内分泌内科研究員（日本学術振興会海外特別研究員兼任），1999 年より現職。日本内科学会専門医会学術担当幹事・評議員，日本動脈硬化学会評議員，ほか国内外学会所属。2001 年日本内科学会認定内科専門医会研究奨励賞，2002 年長寿科学財団研究奨励賞，2004 年日本糖尿病合併症学会 Young Investigator Award。

専門：代謝内分泌学，健康スポーツ医学。

研究テーマ：①エネルギー代謝疾患・動脈硬化性疾患の分子病態解明，②生活習慣病の大規模臨床研究と運動療法。

趣味：トライアスロン，バロック音楽鑑賞。

生活習慣病の病態解明と治療法開発のために，分子生物学から大規模臨床疫学まで含めた包括的な視点をもって研究をつづけたいと思います。

特集

糖尿病腎症の発症と進展

糖尿病腎症の発症と進展
—JDC Study 6 年次解析*

片山茂裕¹⁾ 横田千津子¹⁾
守屋達美²⁾ 矢島義忠²⁾
山田研一³⁾ 水野佐智子⁴⁾
大橋靖雄⁴⁾ 曾根博仁⁵⁾
山田信博⁵⁾ 赤沼安夫⁶⁾

Key Words : diabetic nephropathy, blood glucose control, hypertension, blood pressure control, lifestyle improvement

はじめに

平成14年の厚生労働省が行った糖尿病実態調査では、糖尿病が強く疑われる人が740万人、糖尿病の可能性を否定できない人が880万人、合計1,620万人に達している。そして、同年に糖尿病腎症により血液透析に導入される患者数が12,627人余/年(全体の39.1%)に達し、1998年以降その原因疾患の第1位になっている¹⁾。これまでの検討から、高血糖や高血圧が糖尿病性腎症の進行を促進することが明らかである。糖尿病患者における腎機能障害の最初の臨床徴候は微量アルブミン尿であり、欧米では毎年患者の2~5%において発現し²⁾³⁾、そしてその20~40%が顕性蛋白尿に進行すると報告されている⁴⁾⁵⁾。さらに、蛋白尿患者の10~50%では、最終的に透析または移植が必要な慢性腎疾患が発現する^{6)~8)}。最近では、微量アルブミン尿がある2型糖尿病患者

の40~50%は、心血管疾患で死亡することが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。この割合は、糖尿病であるが糖尿病腎症を発症していない患者における心血管疾患による死亡率より3倍も高い³⁾。すなわち、微量アルブミン尿が心血管系疾患の予測因子あるいは危険因子となり、糖尿病腎症を発症した患者は心血管系疾患の高リスク群となることが明らかである。

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(JDC Study)は、2,000名余の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わが国では初めての大規模介入試験である¹¹⁾¹²⁾。本稿では、JDC Studyの6年次の糖尿病腎症に関する成績を紹介する。

研究目的

「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(JDC Study)」におけるライフスタイル介入の糖尿病腎症(以下、腎症と略)の発症・進展に及ぼす効果を検討する。

* Progression of diabetic nephropathy in Japanese Type 2 diabetics : JDC Study.

¹⁾ Shigehiro KATAYAMA, M.D., Ph.D. & Chizuko YOKOTA, M.D., Ph.D.: 埼玉医科大学内科学内分泌・糖尿病内科部門〔〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38〕; Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Medicine, Saitama Medical School, Saitama 350-0495, JAPAN

²⁾ Tatsumi MORIYA, M.D., Ph.D. & Yoshitada YAJIMA, M.D., Ph.D.: 北里大学医学部内科

³⁾ Kenichi YAMADA, M.D., Ph.D.: 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター

⁴⁾ Sachiko MIZUNO & Yasuo OHASHI, Dr.Eng.: 東京大学大学院疫学・生物統計学

⁵⁾ Hirohito SONE, M.D., Ph.D. & Nobuhiro YAMADA, M.D., Ph.D.: 筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系内科

⁶⁾ Yasuo AKANUMA, M.D., Ph.D.: 朝日生命糖尿病研究所

表1 新たに解析から除外した症例数

除外理由	症例数
登録時検査で2回連続で尿Alb/Cr比が300以上	27
まったく追跡されていない	130
登録時検査日が1963年	1(ID=408)

表2 登録時背景因子

平均値(標準偏差)	介入群	非介入群	全 体
症例数(例)	919	877	1,796
性別(男/女)	500/419	460/417	960/836
年齢	58.65(7.43)	58.51(7.48)	58.58(7.46)
罹病期間(年)	10.78(7.40)	10.07(7.13)	10.43(7.28)
HbA _{1c} (%)	7.69(1.28)	7.81(1.43)	7.75(1.36)
Body Mass Index(kg/m ²)	23.23(3.11)	23.00(2.82)	23.12(2.97)
収縮期血圧(mmHg)	132.53(16.32)	131.80(16.07)	132.18(16.20)
拡張期血圧(mmHg)	76.97(9.82)	77.32(10.11)	77.14(9.96)
血清総コレステロール(mg/dl)	200.31(33.24)	200.17(35.89)	200.24(34.55)
血清中性脂肪(mg/dl)	122.18(75.41)	124.12(82.58)	123.13(78.98)
血清LDLコレステロール	121.7(31.31)	120.36(33.83)	120.98(32.56)
血清HDLコレステロール	54.29(16.01)	55.10(17.88)	54.69(16.95)
Lp(a)	23.50(26.93)	23.54(27.36)	23.52(27.13)
空腹時血清CRP(ng/ml)	2.13(2.39)	2.14(2.59)	2.13(2.49)
空腹時血清IRI(μU/ml)	11.16(31.33)	10.15(18.00)	10.67(25.75)

研究方法

1. 対 象

本研究の細小血管症追跡対象症例について、腎症に関しては、登録時に①試験紙法による蛋白尿陰性、②随時尿アルブミン・クレアチニン比(Alb/Cr比)150mg/gCr以下(連続2回)、③尿沈渣正常の症例を対象とした。なお、非糖尿病腎症の既往を有する者は除外した。ただし、この基準を満たさない症例についても追跡を行った。

追跡対象者2,205例(平均年齢59.4歳、平均糖尿病罹病年数11.3年、平均HbA_{1c}7.74%、平均血圧132/77mmHg、平均BMI 23.1)のうち、判定委員会によって定められた糖尿病腎症追跡対象者1,917例を対象とした。さらに、1,917例のうち、表1の症例を除外した1,796例を解析対象者(表2)とした。

2. 介 入

介入群においては、本部から保健士・栄養士などの資格を有する専門の指導員が約2週間に1度で、電話をかけ直接患者を指導している。その詳細は、すでに他に公表されているので、

そちらを参照されたい¹¹⁾¹²⁾。

3. 追 跡

①腎症に関する追跡調査は、少なくとも年4回は試験紙法により尿蛋白定性試験を行い、陰性の場合には尿Alb/Cr比(尿アルブミン測定はRIAあるいはEIA法のいずれかによる)を測定し、ならびに尿沈渣検査を施行する。血清CrおよびBUNの測定も行った。

②上記①において、尿Alb/Cr比が連続2回以上300mg/gCrになった場合には、蓄尿による尿アルブミン排泄率(μg/minあるいはmg/24h)を測定した。

4. エンドポイント

顕性腎症への進展、すなわち2回連続で尿Alb/Cr比が300以上となった症例をイベント発症と定義した。ここで、同じ年次内の2回連続ではなくても、発症とした(たとえば、4年次の2回目と5年次の1回目など)。ただし、年次をまたいでいる場合、2回の間隔が2年以上の症例に関しては、発症としなかった。生存時間は、開始日を介入開始日1995/04/01とし、発症日は、2回連続で尿Alb/Cr比が300以上となったときの、1回

表3 登録時尿ALB/Cr比

	介入群	非介入群	全 体
30未満	630	640	1,270
30～150	237	205	442
150～300	27	21	48
300以上	25	11	36

表4 年次ごとのイベント数

	介入群		非介入群	
	発症	打ち切り	発症	打ち切り
1年目	7	18	8	18
2年目	9	51	5	49
3年目	6	74	3	75
4年目	3	49	5	51
5年目	6	254	6	243
6年目	1	417	3	380
6年以降	1	23	0	31

目の検査日とした。打ち切り日は、尿Alb/Cr比の最終検査日とした。

5. 解析方法

まず、 Kaplan-Meier法による生存関数の推定を行い、次にログランク検定により、介入効果の検討を行った。さらに、各リスク要因の単変量ごとの生存時間への影響を調べた。最後に、コックス比例ハザードモデルを用いてリスク因子の評価を行った。

結 果

1. 登録時背景因子と登録時尿ALB/Cr比

登録時背景因子と登録時尿ALB/Cr比の集計を、それぞれ表2と表3に示す。

2. イベント数

2回連続で尿ALB/Cr比が300以上となったのは、66例であった。ただし、2回の間隔が2年以上であった3例に対しては、発症が確定できなと考えた。したがって計63例のイベントが確定された(介入群919例中33例、非介入群847例中30例)。表4に各年次ごとのイベント数の集計結果を記す。

3. 生存関数の推定と介入効果の検討

図1に Kaplan-Meierプロットを示す。介入効果を検討するために、ログランク検定を行った。 χ^2 乗値は0.0289(自由度1)、 p 値は0.865となり、介入効果の有効性は示されなかった。

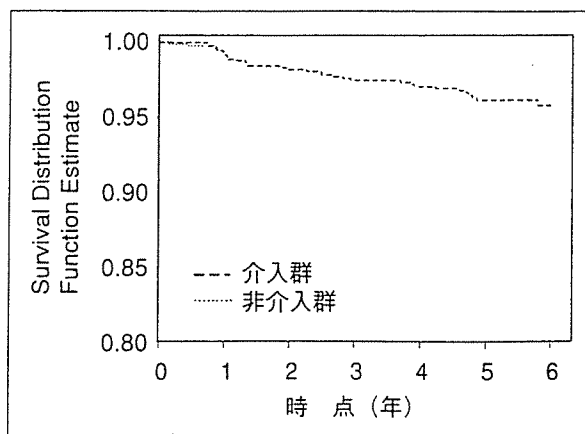


図1 カプラン・マイヤープロット

表5 単変量ごとの影響の評価

変 数	χ^2 乗値	p 値
性	0.0682	0.7939
年齢	3.3345	0.0678
罹病期間	0.3917	0.5314
HbA _{1c}	4.1595	0.0414
SBP	11.2328	0.0008
DBP	0.394	0.5302
BMI	7.6313	0.0057
総コレステロール	0.0191	0.89
TG	8.0991	0.0044
HDL	3.4374	0.0637
LDL	0.0817	0.775
LPA	0.000406	0.9839
CPR	0.0827	0.7737
インスリン	0.2848	0.5936

4. リスク因子の検討

予備的解析として、単変量ごとの影響の評価を行った。まず、各リスク因子を連続量として用いて、ログランク検定にて各リスク因子と腎症発症の関連を調べた。表5に解析結果を記すが、HbA_{1c}・収縮期血圧(SBP)・BMI・中性脂肪(TG)が有意な因子であった。次に、登録時HbA_{1c}を[7.0未満/7.0以上9.0未満/9.0以上]に区切ったとき、登録時SBPを[130未満/130以上140未満/140以上]に区切ったときの腎症発症への影響を調べた。ここではコックス回帰によるワルド検定を用いた。さらに、登録時HbA_{1c}[7.0未満]に対する[7.0以上9.0未満]、[7.0未満]に対する[9.0以上]のハザード比を調べた。登録時SBPについても、[130未満]に対する[130以上140未満]、[130未満]に対する[140以上]のハザード比を調べた。

表6 HbA_{1c}とSBPの影響

	ハザード比	95%信頼 区間下限	95%信頼 区間上限
HbA _{1c}			
7.0未満	1		
7.0以上9.0未満	2.62	1.27	5.41
9.0以上	4.28	1.89	9.69
SBP			
130未満	1		
130以上140未満	2.343	1.23	4.466
140以上	2.749	1.507	5.016

表6に結果を示すが、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2.62倍、4.28倍であった。SBP[130未満]に対して[130以上140未満][140以上]でハザード比が2.34倍、2.75倍であった。次に、コックス回帰(比例ハザードモデル)を用いてリスク因子の検討を行った。共変量としては、先行研究と予備解析の結果から、まず、群・年齢・HbA_{1c}・SBP・BMI・TG、HDLコレステロールとした。表7,8

にコックス回帰によるパラメーター推定値、ワルド検定の結果とハザード比の推定結果を記す。その結果、ハザードは1単位増えるごとに、1~1.2倍になっていた。すなわち、HbA_{1c}では1%上昇するごとに1.241倍、SBP 1 mmHg上昇するごとに1.026倍となった。コックス回帰の結果より、年齢、HbA_{1c}、SBP、BMI、TGが糖尿病腎症発症に影響していることが示唆された。また、HbA_{1c}とSBPをカテゴリ化したコックス回帰の結果より、HbA_{1c}は、[7.0未満]と比較して、[7.0以上9.0未満][9.0以上]のハザード比が2.71倍、4.49倍であった。SBPは、[130未満]に対して[130以上140未満][140以上]がハザード比が2.27倍、2.33倍であった。

考 察

JDC Studyの6年次までの解析では、腎症の発症・進展に対するライフスタイル介入効果の有効性はいまだ示されなかったこととなる。通常、

表7 解析結果

変数	自由度	パラメータ推定		ワルド検定		ハザード比		
		推定値	標準誤	χ^2 乗	p値	推定値	95%下限	95%上限
群	1	-0.04086	0.25256	0.0262	0.8715	0.96	0.585	1.575
年齢	1	0.04613	0.01791	6.6345	0.01	1.047	1.011	1.085
HbA _{1c}	1	0.21632	0.0646	11.2137	0.0008	1.241	1.094	1.409
SBP	1	0.02604	0.00712	13.3733	0.0003	1.026	1.012	1.041
BMI	1	0.10379	0.05315	3.8131	0.0509	1.109	1	1.231
TG	1	0.00233	0.00116	4.059	0.0439	1.002	1	1.005
HDL	1	-0.00512	0.0082	0.3898	0.5324	0.995	0.979	1.011

表8 HbA_{1c}とSBPをカテゴリ化した場合の多変量解析

変数	自由度	パラメータ推定		ワルド検定		ハザード比		
		推定値	標準誤	χ^2 乗	p値	推定値	95%下限	95%上限
群	1	-0.03	0.25	0.01	0.91	0.97	0.59	1.60
年齢	1	0.05	0.02	7.15	0.01	1.05	1.01	1.08
HbA _{1c}								
7.0未満	—	—	—	—	—	1	—	—
7.0以上	1	1.00	0.37	7.29	0.01	2.71	1.31	5.60
9.0以上	1	1.50	0.41	13.14	0.00	4.49	1.99	10.10
SBP								
130未満	—	—	—	—	—	1	—	—
130以上	1	0.82	0.33	6.21	0.01	2.27	1.19	4.32
140以上	1	0.85	0.31	7.63	0.01	2.33	1.28	4.25
BMI	1	0.11	0.05	4.65	0.03	1.12	1.01	1.24
TG	1	0.00	0.00	4.27	0.04	1.00	1.00	1.01
HDL	1	0.00	0.01	0.25	0.62	1.00	0.98	1.01

腎症の発症は糖尿病発症後10年以上を経てみられる。したがって、本研究の観察期間がまだ十分長期でなく、イベント発生症例数が少ないことが大きな理由と考えられる。しかしながら、従来いわれてきたように、腎症の発症に血糖コントロールの指標であるHbA_{1c}や高血圧が関与することが、本研究でも示された。

本研究の昨年度までの結果では、介入群において血糖コントロールがやや良好であるが、有意差は得られていない。また、血圧に対して、十分な介入を行っていないのが現状である。血圧との関係をより詳細に解析するため、経年的な血圧値、降圧薬の有無、降圧薬の種類などと腎症発症・進展との関連を検討する必要があると考えられる。これらの情報を基に、今後、介入群には血糖コントロールだけでなく、血圧コントロールもより良好とするためのなんらかの働きかけが必要と考えられる。

このように、当初予期したようなライフスタイル介入の腎症の発症・進展に対する有効性はいまだ示されなかったが、JDC Studyは現代日本の2型糖尿病患者を代表するデータベースとなっている。わが国での正確な統計は数少ない。Sasakiらによる検討¹³⁾によると、1960～1979年に登録した1196例の平均10年間の追跡で、持続性アルブミン尿の発症が16.2%であり、1,000人・年あたり16.16と報告されている。東京女子医科大学を1970～1990年に受診した30歳以前に糖尿病を発症した426例の平均6.8年の観察では、41例(1,000人・年あたり14.1)に蛋白尿が発症したという¹⁴⁾。JDC Studyの6年次の微量アルブミン尿から蛋白尿への移行を指標とした場合の腎症の進展は、全体で3.51%、すなわち0.54%/年となる。同様な進展率をみた報告では、滋賀医科大学の吉川らの報告¹⁵⁾では122例における10年間の観察で約6%/年であり、われわれの4.5年間の観察¹⁶⁾では34例中14例(9.2%/年)ときわめて高率である。英国のUKPDS³⁾では、10年間の観察で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、蛋白尿から血清クレアチニン濃度の上昇あるいは透析・移植への移行は2.3%/年と報告されている。したがって、10年以上前のわ

が国の成績やあるいは英国の成績に比べて、わが国の糖尿病専門施設で行われた最近の糖尿病治療が腎症の進展を抑制しているといえる。良好な血糖コントロール、そしてACE阻害薬やARBを用いた血圧コントロールなどがその理由と考えられる。

JDCSグループ参加施設：旭川医科大学、朝日生命成人病研究所、朝日生命糖尿病研究所、医療法人ガラシア病院、大阪警察病院、大阪厚生年金病院、大阪大学、太田西ノ内病院、香川医科大学、北里大学、九州大学、京都府立医科大学、熊本大学、久留米大学、慶応義塾大学、公立昭和病院、国立大阪病院、国立佐倉病院、国立循環器病センター、済生会熊本病院、済生会福島総合病院、埼玉医科大学、滋賀医科大学、四国大学、静岡県立総合病院、自治医科大学、自治医科大学大宮医療センター、順天堂大学、竹田総合病院、立川相互病院、千葉大学、筑波大学、帝京大学市原病院、東京医科歯科大学、東京慈恵会医科大学、東京女子医科大学、東京大学、東京都済生会糖尿病臨床研究センター、東京都多摩老人医療センター、東邦大学佐倉病院、東北大学、富山医科薬科大学、虎の門病院、長崎大学、名古屋大学、日本医科大学、日本大学、広島大学、福井医科大学、福井県済生会病院、福井県立病院、福井赤十字病院、北海道大学、松戸市立病院、水戸済生会総合病院、箕面市立病院、山形大学、横浜市立大、横浜労災病院、和歌山県立医科大学

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会、同小委員会。わが国の慢性透析療法の現況(2002年12月31日現在)。透析会誌 2004 ; 37 : 1.
- 2) Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus : prospective, observational study. BMJ 1997 ; 314 : 783.
- 3) Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003 ; 63 : 225.
- 4) Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset

- diabetes. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 356.
- 5) Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. Assessing risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 1761.
 - 6) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861.
 - 7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851.
 - 8) Nelson RG, Newman JM, Knowler WC, et al. Incidence of end-stage renal disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 1988 ; 31 : 730.
 - 9) Eurich DT, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 1330.
 - 10) Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In : Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The kidney*. 7th ed. Philadelphia : Saunders ; 2004. p. 1777.
 - 11) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, et al. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes : The Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 2002 ; 34 : 509.
 - 12) 曾根博仁, 水野佐智子, 大橋靖雄, ほか. Japan Diabetes Complications Study (JDACS) の中間結果. *Diabetes Frontier* 2003 ; 14 : 445.
 - 13) Sasaki A, Horiuchi N, Hasagawa K, et al. Persistent albuminuria as an index of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients in Osaka Japan-incidence, risk factors, prognosis and causes of death. *Diabetes Res Clin Pract* 1989 ; 7 : 299.
 - 14) Yokoyama H, Yamada H, Okudaira M, et al. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 1080.
 - 15) 吉川隆一. 糖尿病性腎症の疫学. In : 吉川隆一・編. *糖尿病性腎症のアプローチ*. 東京 : 分光堂 ; 2001. p. 2.
 - 16) 陳 素芳, 丸野世志, 稲葉宗通, ほか. 糖尿病性腎症における尿中アルブミン排泄量や腎機能によぼす血圧の影響. *Ther Res* 1995 ; 16 : 2020.

* * *

1. 疫 学

日本の2型糖尿病患者における動脈硬化症の現状
—Japan Diabetes Complications Study (JDACS) より—

Atherosclerotic complications in Japanese patients with type 2 diabetes.
Results from Japan Diabetes Complications Study (JDACS)

曽根 博仁¹ Hirohito Sone ・ 水野佐智子³ Sachiko Mizuno ・ 笈田 耕治⁵ Koji Oida
山崎 義光⁶ Yoshimitsu Yamasaki ・ 豊永 哲至⁷ Tetsushi Toyonaga ・ 及川 眞一⁸ Shinichi Oikawa
齋藤 康⁹ Yasushi Saito ・ 大橋 靖雄⁴ Yasuo Ohashi ・ 山田 信博² Nobuhiro Yamada

JDACSグループ (Japan Diabetes Complications Study Group)

筑波大学大学院人間総合科学研究科内科講師¹／教授²・東京大学大学院医学系研究科健康科学³／教授⁴

福井中央クリニック糖尿病生活習慣病科⁵・大阪大学大学院医学系研究科内科助教授⁶

熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内科学⁷・日本医科大学内科学第3教授⁸

千葉大学大学院医学研究科細胞治療学教授⁹

Summary

Japan Diabetes Complications Study (JDACS) はわが国有数の2型糖尿病患者コホートである。その中間解析により、日本人2型糖尿病患者においても、高血圧や高脂血症が大血管合併症のリスクを大きく上昇させており、その予防のためには、血糖コントロールとともに脂質や血圧のコントロールも重要であることが明らかになった。また糖尿病患者では、虚血性心疾患が脳血管障害より高頻度に見られるなど、非糖尿病患者にはみられない特徴が明らかになっている。さらに日本人糖尿病患者と欧米人糖尿病患者との間には、基礎的病態から薬物の効果に至るまで多くの違いが存在していることもわかってきた。

Key words

- Japan Diabetes Complications Study (JDACS)
- 大血管合併症
- 脳血管障害
- 虚血性心疾患
- リスクファクター

1 糖尿病の動脈硬化合併症

糖尿病患者における動脈硬化合併症(すなわち大血管合併症)は、糖尿病患者の健康寿命および生命予後を規定する重要な合併症である。多くの疫学研究により、糖尿病(耐糖能障害を含む)患者は非糖尿病患者と比較して、動脈硬化性疾患(大血管合併症)の合併頻度・重症度が高いことが示されており¹⁾²⁾、2型糖尿病患者がわが国成人の6～7人に1人を占めるまでに増加している現在、その対策は急務である。

本稿では、日本の2型糖尿病患者における動脈硬化合併症(虚血性心疾患と脳血管障害)の発症頻度やリスクファクターなどの現状をJapan Diabetes Complications Study (JDACS)の中間結果に基づいて概説する。

2 Japan Diabetes Complications Study (JDACS) の概要

JDACSは、欧米以外ではじめての2型糖尿病患者を対象にした多施設臨床介入試験(multi-center randomized controlled trial)であり、現代日本の糖尿病患者の病態的特徴や合併症の発症・増悪因子、診療

内容をプロスペクティブに調査しながら、生活習慣介入 (lifestyle intervention) の長期効果を検討している。対象は全国59カ所の糖尿病専門施設に外来通院中の、日本糖尿病学会の診断基準に合致するHbA_{1c}が6.5%以上の2型糖尿病患者(45~70歳)2205名である。すでに進行した糖尿病合併症(網膜症(前増殖性以上)、腎症(随時尿中アルブミン150mg/gクレアチニンまたは血清クレアチニン値1.3mg/dL以上)、心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症など)をもっていた患者はあらかじめ対象から除外された。全登録患者の開始時平均年齢は59歳、平均糖尿病罹患年数は11年、平均HbA_{1c}値は約7.7%であった(表1)。

対象者は、登録前までの外来管理を継続する「非介入群」と、外来受診時や電話指導(2週間~1ヵ月に1回)により生活指導を受け生活習慣改善を目指す「介入群」の2群に割り付けられ、介入効果が検討されてきた。本稿のテーマから外れるため詳細は割愛するが、介入群のHbA_{1c}は非介入群と比較して、開始2年目でわずかながら有意な改善が認められている³⁾。

JDCSのもう1つの目的は、コホート全体の観察により、現代日本の糖尿病患者の状況について前向きに追跡調査を行うことである。これについても1996年度より、各患者の血糖コントロール、脂質、血圧、細小血管(網膜症・腎症・神経障害)・大血管合併症などが毎年調査されてきた。動脈硬化疾患エンドポイントは、虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞)または脳血管障害(脳梗塞、脳出血)の発症とし、あらかじめ定められた診断基準に基づき複数の専門委員による判定を実施している。本研究は、糖尿病専門施設の糖尿病専門医によって追跡されているためデータの信頼性が高く、現代日本の2型糖尿病患者の代表的データベースとなっている。

3 動脈硬化合併症の頻度とリスクファクター

1. 虚血性心疾患と脳血管障害の発症率

JDCS開始後7年間の観察期間中、84人が虚血性心疾患を、78人が脳血管障害を発症したと認定された。その発症率は1000人を1年間追跡した場合に換算する

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=2205)	UKPDS (n=2015)
年齢(歳)	59	62
糖尿病罹患期間(年)	11	9
血圧(mmHg)	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
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	23.1	29.4
一般人口の平均BMI (kg/m ²)	22.7	24.1

(文献10)より改変)

と、虚血性心疾患は8.0、脳血管障害は7.4であった。脳血管障害の発症率はほとんど男女差がなかったのに対し、虚血性心疾患発症率は、男性10.1で、女性5.6の約2倍であった。わが国では従来から、虚血性心疾患より脳血管障害の発症率が多いことが知られていたが、JDCSの結果によると虚血性心疾患が年々増加し、最近では脳血管障害を上回るようになった。

わが国の虚血性心疾患発症率は、一般人口⁴⁾、糖尿病患者⁵⁾いずれにおいても欧米より低いことが知られている。英国人2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床研究United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁶⁾と比較してみると、JDCSの脳血管障害発症率は大体UKPDSと同程度であったのに対して、虚血性心疾患の発症率はやはりUKPDSの約半分であった。

2. 虚血性心疾患と脳血管障害のリスクファクター

JDCS登録患者における虚血性心疾患および脳血管障害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結果を表2に示した。虚血性心疾患におけるLDLコレステロール、脳血管障害における血圧は、非糖尿病患者でもよく知られたリスクファクターであるが、JDCSで特徴的なのは、トリグリセリドが虚血性心疾患の、またLp(a)が脳血管障害のそれぞれ有意なリスクファクターとして算出されたことである(表2)。Lp(a)は、台湾人2型糖尿病患者においても、末梢動脈疾患のリスクファクターであることが最近報

告されており⁷⁾、特にアジア人糖尿病合併症における意義について今後の検討が待たれる。

これらのリスクファクターの一部について、ロジスティック単回帰分析によりオッズ比の推定を行ったところ、登録時のHbA_{1c}が6.5%未満の患者と比較して8.5%以上の患者では、虚血性心疾患と脳血管障害を併せたリスクが2.5倍となっていた。LDLコレステロールが160mg/dL以上の患者の虚血性心疾患リスクは、100mg/dL未満の患者の3.7倍になっており、また収縮期血圧が130mmHg以上の患者の脳血管障害リスクは、150mmHg未満の患者の2.5倍に達していた。

これらの結果は日本人2型糖尿病患者においても、高血圧や高脂血症が大血管合併症のリスクを大きく上昇させており、その予防のためには、血糖コントロールとともに脂質や血圧のコントロールも重要であることを改めて示した。なお、これらは登録時の血圧や脂質との関連をみたものであり、各リスクファクターの追跡開始後のコントロール状態が、大血管合併症発症とどのように関連するかについて解析が進められている。

4 リスクファクターのコントロール

1. 血圧と血清脂質

1999～2000年の米国国民健康栄養調査の報告⁸⁾によると、成人糖尿病患者のうち「収縮期血圧130mmHg未満なおかつ拡張期血圧80mmHg未満」の血圧コントロール目標値を達成している患者は36%にすぎず、逆に「収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧80mmHg以上」の患者が40%にも達していた。さらにこのような状況は最近10年間改善されておらず、米国糖尿病患者の血清脂質と血圧のコントロールが不十分であることが示されている⁸⁾⁹⁾。

ここで日本の状況をふりかえって、JDCSの日本人糖尿病患者データ³⁾を、上記の米国糖尿病患者の血圧や血清脂質データと比較してみると、肥満度が極端に違うことを除くとかなり近似していた(表3)。しかもJDCS登録患者でも登録時から6年間、血圧や脂質の平均値は大きく変化していない。したがって残念ながら日本でも米国同様、血圧や血清脂質が目標域に達しない患者がかなりいるものと推測される。糖尿病患者に発症する虚血性心疾患や脳血管障害を抑制するため

表2 JDCS登録2型糖尿病患者における虚血性心疾患と脳血管障害のリスクファクター

	虚血性心疾患	脳血管障害
全体	性別(0.001), トリグリセリド(0.003), 年齢(0.004), LDLコレステロール(0.007)	収縮期血圧(0.002), HbA _{1c} (0.028), Lp(a)(0.039), 年齢(0.062)
男性	年齢(0.001), トリグリセリド(0.002), LDLコレステロール(0.015)	収縮期血圧(0.016), HbA _{1c} (0.047)
女性	有意なものは算出されず	年齢(0.020), 収縮期血圧(0.026)

開始後7年目までのデータに基づく、()内はp値

表3
日本と米国の糖尿病患者における臨床データの比較

平均±標準偏差

	日本 (JDCS登録時 ³⁾)	米国 (NHANES 1999～2000 ⁸⁾)
患者数[男性の比率(%)]	2205[54.6]	441[50.0]
年齢(歳)	59.4±7.4	59.3±13.8
糖尿病罹病期間(年)	11.3±7.3	12.5±13.8
Body mass index(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

には、このような血圧・血清脂質コントロール不良者に対する強化治療が必要であろう。

JDCS開始後6年間で、降圧薬使用者は27%から41%へと、高脂血症薬使用者は25%から34%へとそれぞれ増加した。したがって前記のように平均血圧や平均血清脂質が変化していないのは、専門医による薬物治療の効果であり、実質的には、糖尿病患者の血圧や血清脂質は年々上昇している可能性が高い。6年次における降圧薬および高脂血症薬の使用状況を図1に示す。この結果より、少なくとも約4割の患者が高血圧または高脂血症を、約2割の患者はその両方を合併していることが推測される。糖尿病患者が高血圧と高脂血症を合併するとメタボリックシンドロームの診断基準を満たす可能性があり、心血管疾患に対する嚴重な注意が必要である。

一方薬物治療にあたっては、JDCS登録患者と米国の糖尿病患者では、前述のように血圧や脂質の平均値が極端には違わないにもかかわらず、降圧薬・高脂血

症薬の使用頻度が2～3倍も違うことが示唆されており(表4)¹⁰⁾、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。

2. 血糖コントロール

JDCS登録者において長期的な血糖コントロールに影響した因子を検討するため、登録者全体を登録時年齢および登録時HbA_{1c}値により層別化し、その後6年間のHbA_{1c}変化量を検討した(図2)。その結果、登録時年齢55歳以上または登録時HbA_{1c}値7.5%以上の患者が、いずれもその後6年間でHbA_{1c}の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%未満の層の患者は、いずれもその後6年間でHbA_{1c}の増悪をきたした。この結果は、「若年患者より高齢患者の方が」あるいは「元のコントロールが良かった患者より悪かった患者の方が」血糖コントロールが改善したことを示している。逆にもともと若年または軽症の患者は、経年的に血糖コントロールの増悪を

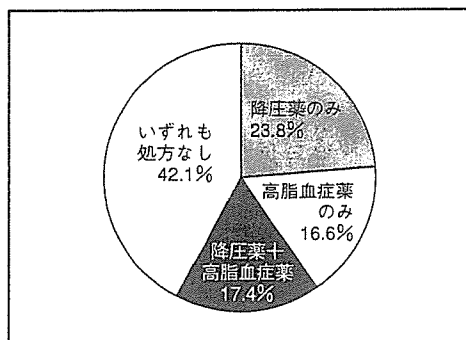


図1 JDCS 6年次における降圧薬、高脂血症薬の使用状況

表4 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

	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 _{1c} (%)	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

(文献10)より改変)

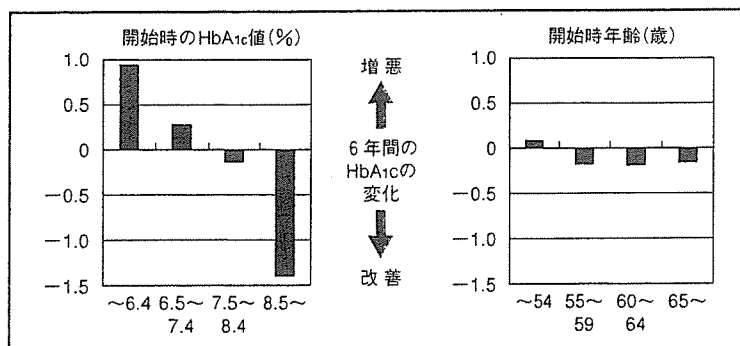


図2 JDCS開始時年齢・HbA_{1c}値とその後6年間のHbA_{1c}値変化との関係

きたしていた。このような比較的軽症の糖尿病においても、非糖尿病患者と比較すると動脈硬化疾患の発症は明らかに高いことから¹¹⁾¹²⁾、2型糖尿病患者の大血管合併症予防においては、患者側も医療者側も油断しがちな若年患者・軽症患者のコントロールを、一層厳格に行っていく必要があると思われる。

3. 体重と肥満

糖尿病と肥満の結びつきは広く知られており、実際に欧米では糖尿病患者の多くが肥満している。しかし日本人2型糖尿病患者は、過去に一時的に肥満していた人は多いが、欧米でよくみられるBody Mass Index (BMI)が30を超えるような重症肥満者はそれほど多くないように思われる。実際にJDCSのデータと、英国のUKPDSの白人データとを比較してみると(表1)、年齢・罹病期間・血糖コントロールなどの背景因子が類似していたにもかかわらず、白人糖尿病患者では著しい肥満(平均BMI約29)がみられたのに対して、日本人患者はほとんど肥満していない(平均BMI約23)ことがわかる¹³⁾。さらに白人および日本人それぞれの一般人口のBMIを糖尿病患者と比較してみると、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(表1)。同様の関係は、前記の米国人患者との比較(表3)においても認められた。したがって糖尿病の予防と治療において肥満の改善はきわめて重要であるが、欧米では教科書的である「糖尿病患者の多くが肥満である」という事実は、日本人にはあてはまらない。

両者の著しいBMIの差の背景を探るためにJDCSとUKPDSの栄養調査結果をみると、調査法が異なるので厳密な比較は不可能であるものの、両コホートの平均摂取エネルギー量はいずれも平均1600~1700kcalであった¹⁴⁾(表5)。エネルギー摂取量が同等にもかかわらず、これほど肥満度が異なる理由として、遺伝的背景やライフスタイルに基づく基礎代謝率やインスリン抵抗性の相違などが推測される。

さらに表6にJDCS患者における過食者と肥満者の比率の関係を示す。患者全体のうち約4分の1が、摂

取エネルギー>35kcal/kgであったが、この過食患者のうち肥満(BMI>25)していたのは約4分の1であり、したがって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た」患者の割合は、全2型糖尿病患者のわずか約5%にすぎなかったこと、すなわち「食べ過ぎのため太っている」糖尿病患者は決して多くないことが判明した¹⁴⁾。このような基礎的病態の差異が、両者の動脈硬化合併症の発症・進展度にどのような影響を及ぼしているかは、今後の合併症対策を考えるうえで参考になる。

4. アルコール摂取

欧米人糖尿病患者を対象にした研究のメタアナリシス¹⁵⁾によると、適度(エタノール換算で1日38g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7)¹⁶⁾。このように動脈硬化症に対するアルコール摂取の影響についても、

表5 JDCS(日本)とUKPDS(英国)の2型糖尿病患者の栄養調査データの比較

	日本 (JDCS)	英国 (UKPDS)
年齢(歳)	59	55
体重(kg)	58.6	78.2
BMI(kg/m ²)	23.1	27.9
HbA _{1c} (%)	7.7	7.1
1日総エネルギー摂取量(kcal/日)	1580	1650
(男)	1778	1797
(女)	1598	1439
体重あたりエネルギー摂取量 (kcal/日/kg)	27.0	21.1

(文献14)より改変)

表6 JDCS登録患者における過食(摂取エネルギー>35kcal/理想体重kg)と肥満(BMI>25)の関係¹⁴⁾

	男性	女性
摂取エネルギー>35kcal/理想体重kg の患者比率(a)	19%	27%
上記のうちBMI>25の患者比率(b)	20%	29%
全体に占める「過食で肥満」している 患者の比率(a×b)	3.8%	7.8%

表 7

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 ¹⁵⁾	JDCS (/1000人年) ¹⁶⁾	
	冠動脈疾患	冠動脈疾患	脳血管障害
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*

日本人糖尿病患者は欧米人患者とでは大きく異なっており、日本人2型糖尿病患者に対しては、たとえ適量でも特に飲酒を勧める必要はないと考えられる。

まとめ

JDCSの中間解析により、わが国の2型糖尿病患者における動脈硬化合併症の発症率、リスクファクターなどが次第に明らかになりつつある。同時に日本人糖尿病患者と欧米人糖尿病患者との間には、基礎的な病態から薬物の効果に至るまで多くの違いが存在していることもわかってきた。したがって、欧米人患者を対象にした大規模臨床研究のエビデンスを、われわれ日本の糖尿病患者にあてはめる際には留意が必要であり、できれば日本人糖尿病患者の動脈硬化疾患抑制対策は、日本人糖尿病患者の大規模臨床研究データに基づいて立てられることが望ましい。そのためにも多くの糖尿病関係者の努力の結晶である本研究から、将来のわが国の糖尿病診療に役立つ多くのエビデンスが生まれることが期待される。

謝 辞

本研究にご参加いただいている日本全国の各施設(下記)の先生方・関係者ならびに患者さんのご尽力に、この場をお借りして深く感謝申し上げます。本研究は厚生科学研究(21世紀型医療開拓推進研究事業)として実施され、公益信託日本動脈硬化予防研究基金、日本心臓財団の御支援もいただいております。

JDCSグループ参加施設

旭川医科大学、朝日生命成人病研究所、大阪警察病院、大阪厚生年金病院、大阪大学、太田西ノ内病院、香川医科大学、ガラシア病院、北里大学、九州大学、京都府立医科大学、熊

本大学、久留米大学、慶應義塾大学、公立昭和病院、国立大阪病院、国立佐倉病院、国立循環器病センター、済生会熊本病院、済生会福島総合病院、埼玉医科大学、滋賀医科大学、四国大学、静岡県立総合病院、自治医科大学、自治医科大学大宮医療センター、順天堂大学、竹田総合病院、立川相互病院、千葉大学、筑波大学、帝京大学市原病院、東京医科歯科大学、東京慈恵会医科大学、東京女子医科大学、東京大学、東京都済生会糖尿病臨床研究センター、東京都多摩老人医療センター、東邦大学佐倉病院、東北大学、富山医科薬科大学、虎の門病院、長崎大学、名古屋大学、日本医科大学、日本大学、広島大学、福井医科大学、福井県済生会病院、福井県立病院、福井赤十字病院、北海道大学、松戸市立病院、水戸済生会総合病院、箕面市立病院、山形大学、横浜市立大、横浜労災病院、和歌山県立医科大学

文 献

- 1) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration : The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* **26** : 360-366, 2003
- 2) Almdal T, Scharling H, Jensen JS, et al : The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death ; a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* **164** : 1422-1426, 2004
- 3) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, et al : Japan Diabetes Complication Study (JDCS) 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
- 4) van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, et al : The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* **342** : 1-8, 2000
- 5) Lee ET, Keen H, Bennett PH, et al : Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes ; general description and morbidity.

- Diabetologia 44(Suppl. 2) : S3-S13, 2001
- 6) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352 : 837-853, 1998
 - 7) Tseng CH : Lipoprotein(a) is an independent risk factor for peripheral arterial disease in Chinese type 2 diabetic patients in Taiwan. Diabetes Care 27 : 517-521, 2004
 - 8) Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC : Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 291 : 335-342, 2004
 - 9) Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al : Hypertension management in patients with diabetes ; the need for more aggressive therapy. Diabetes Care 26 : 355-359, 2003
 - 10) Sone H, Yamada N, Mizuno S, et al : Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. Am J Med 117 : 711-712, 2004
 - 11) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, et al : Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan ; The Hisayama Study. Diabetes 45 (Suppl. 3) : S14-16, 1996
 - 12) Caballero AE, Lim SC, Horton ES, et al : Vascular abnormalities in the prediabetic state. in Diabetes and Cardiovascular Disease, ed by Johnstone MT, Veves A. Totowa NJ, Humana Press, 65-80, 2001
 - 13) Sone H, Ito H, Ohashi Y, et al : Japan Diabetes Complication Study(JDCS) Group : Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. Lancet 361 : 85, 2003
 - 14) Sone H, Yoshimura Y, Ito H, et al : Japan Diabetes Complications Study Group : Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. Lancet 363 : 248-249, 2004
 - 15) Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN : Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus ; a systematic review. Ann Intern Med 140 : 211-219, 2004
 - 16) Sone H, Mizuno S, Aida R, et al : Alcohol use and diabetes mellitus. Ann Intern Med 141 : 408-409, 2004

Is the Diagnosis of Metabolic Syndrome Useful for Predicting Cardiovascular Disease in Asian Diabetic Patients?

Analysis from the Japan Diabetes Complications Study

HIROHITO SONE, MD, PHD, FACP¹
SACHIKO MIZUNO, PHD²
HITOMI FUJII, MD²
YUKIO YOSHIMURA, PHD, RD³
YOSHIMITSU YAMASAKI, MD, PHD⁴
SHUN ISHIBASHI, MD, PHD⁵
SHIGEHITO KATAYAMA, MD, PHD⁶

YASUSHI SAITO, MD, PHD⁷
HIDEKI ITO, MD, PHD⁸
YASUO OHASHI, PHD²
YASUO AKANUMA, MD, PHD⁹
NOBUHIRO YAMADA, MD, PHD¹
THE JAPAN DIABETES COMPLICATIONS
STUDY GROUP*

CONCLUSIONS — We found that MetS is relatively common in diabetic patients with no history of CVD. We suggest that the commonly used definitions of MetS, at least in their present forms, have limited clinical usefulness for Asian diabetic patients and may need some ethnic group-specific modifications for global use.

Diabetes Care 28:1463–1471, 2005

OBJECTIVE — The metabolic syndrome (MetS) is believed to be associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD). Although its prevalence is extremely high among diabetic patients, its prevalence in those with no history of CVD has not been determined. Moreover, prospective studies published on the association between MetS and cardiovascular events in diabetic populations have used only the World Health Organization (WHO) definition of MetS and included only white European subjects. The aim of this study was to determine the prevalence of MetS, as defined by both the WHO and the National Cholesterol Education Program (NCEP), and its predictive value for CVD in Asian diabetic patients in a long-term, prospective setting.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — The baseline characteristics and incidence/hazard ratio of cardiovascular events (coronary heart disease and stroke) were determined in 1,424 Japanese type 2 diabetic patients with and without MetS, as defined by WHO (WHO-MetS) or the NCEP.

RESULTS — A high prevalence (38–53%, depending on sex and definition) of MetS was found among diabetic patients, even those with no history of CVD. During the 8-year study period, only WHO-MetS was a predictor for CVD in female patients. In male patients, although both definitions of MetS were significant predictors for CVD, individual components of MetS, such as hyperlipidemia or hypertension, were equivalent or better predictors.

From the ¹Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Japan; the ²Department of Biostatistics, Epidemiology and Preventive Health Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan; the ³Training Department of Administrative Dietician, Shikoku University, Tokushima, Japan; the ⁴Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; the ⁵Department of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical College, Tochigi, Japan; the ⁶Fourth Department of Medicine, Saitama Medical School, Saitama, Japan; the ⁷Department of Internal Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan; the ⁸Tama-Hokubu Medical Center, Tokyo, Japan; the ⁹Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation, Tokyo, Japan.

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

Received for publication 3 December 2004 and accepted in revised form 17 February 2005.

H.S. and S.M. contributed equally to the study.

*A complete list of members of the Japan Diabetes Complications Study Group can be found in the APPENDIX.

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; ECG, electrocardiogram; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; JDCS, Japan Diabetes Complications Study; MetS, metabolic syndrome; NCEP, National Cholesterol Education Program; UKPDS, U.K. Prospective Diabetes Study; WHO, World Health Organization; WHR, waist-to-hip ratio.

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.

The metabolic syndrome (MetS) is an important cluster of metabolic abnormalities linked with insulin resistance and cardiovascular disease (CVD) (1). The diagnostic criteria of MetS proposed by the World Health Organization (WHO-MetS) (2) and the National Cholesterol Education Program (NCEP-MetS) (3) are currently the most widely used. Although the prevalence of MetS in the general population reportedly differs widely among ethnic groups (4–8) and according to the definition of MetS used (7,9–11), the prevalence among patients with known diabetes is consistently high (70–90%) regardless of ethnicity or definition (12–20). Considering the high prevalence of CVD in the diabetic population (21) and the fact that subjects with a history of CVD often have multiple cardiovascular risk factors, it has been speculated that the extremely high prevalence of MetS among diabetic patients (12–20) may be due to the large number of patients who already have a history of CVD. However, the prevalence of MetS in diabetic patients without CVD has not been widely investigated to date. It is rational to examine this because diabetic patients with MetS have a higher incidence of CVD than those without MetS (15,16) and MetS is a stronger risk factor for CVD in patients with type 2 diabetes than in non-diabetic subjects (12).

Most prospective studies have shown that subjects with MetS are at increased risk of incident CVD (22,23) and mortality due to CVD (9,24–27). However,