

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

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

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

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

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

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

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

Study Limitations and Future Direction

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

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

CONCLUSIONS

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

ACKNOWLEDGMENTS

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

REFERENCES

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

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

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

(continued on next page)

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

Appendix I. The PATE Investigators.

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

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

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

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

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

18

曾根博仁¹，大橋靖雄²，赤沼安夫³，山田信博⁴

1.お茶の水女子大学大学院人間文化研究科 食環境科学

2.東京大学大学院医学系研究科 生物統計学/疫学・予防保健学

3.朝日生命成人病研究所

4.筑波大学大学院人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病内科

日本人糖尿病のエビデンスの必要性

糖尿病の病態や合併症には人種・民族差 (ethnic differences) が存在するため¹⁾，理想的には，人種・民族ごとに最適化された糖尿病治療 (ethnic group-specific diabetes care/management) が行われることが望ましい。しかし糖尿病に関するこれまでの疫学・大規模臨床研究の大部分は欧米人患者を対象としているため，日本人糖尿病患者に対する診療も，欧米人患者のエビデンスを用いざるを得ないのが実情である。日本人糖尿病患者の病態の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。

1996年，欧米人以外の糖尿病患者を対象にした初めての大规模臨床介入研究 (Japan Diabetes Complications Study : JDCS*) が開始された²⁾。その目的は，①現代日本の2型糖尿病患者の各種病態や治療状況などについて前向きに調査し，日本人に適した糖尿病治療エビデンスの確立に寄与すること，ならびに②生活習慣介入を中心とした強化治療の有効性を検討すること，の2つである。JDCSには，全国の糖尿病

専門施設 59カ所に通院する心血管疾患や重症細小血管合併症を持たない2型糖尿病患者 2,205人がご登録いただいております。各種臨床指標や合併症発症，診療内容，生活習慣介入の効果などについて前向きに追跡調査されている。合併症については，予め定められた診断基準に基づき専門委員による発症の判定が行われている。

糖尿病における心血管疾患の発症率

血糖コントロールと心血管疾患（冠動脈疾患と脳卒中）リスクとの関係を見ると，心血管疾患リスクは HbA_{1c} が正常の範囲内から連続的に上昇していることが最近の欧米の研究³⁾で明らかにされている。また糖尿病と診断されていなかった日本人冠動脈疾患患者に経口糖負荷試験を行ったところ，その37%に耐糖能障害，10%に糖尿病が見つかったことも報告されている⁴⁾。一方，Framingham Studyの成績⁵⁾では，45～64歳の非糖尿病患者1,000人あたり1年間の心血管疾患発症数が5.4であったのに対し，糖尿病患者では14.7とそのリスクは約2.5倍になっていた。このように耐糖能障害・糖尿病と心血管疾患との結びつきは強く，一般に耐糖能障害・糖尿病患者はそうでない人より，心血管疾患発症率が2～4倍以上高い⁶⁾。このこと自体は，

* JDCS グループ (JDCS group) : 参加施設は末尾記載

欧米人でもアジア人でも共通であるが、東アジア人は一般に欧米人より冠動脈疾患の発症率が低く、糖尿病患者においても、日本人を含むアジア人は欧米人と比較する冠動脈疾患発症率は低い^{10,11)}。

実際に JDCS の中間解析結果でも、患者 1,000 人あたりの 1 年間の心血管疾患(冠動脈心疾患および脳卒中)発症数は、冠動脈心疾患が 8.8 (男性 10.6, 女性 6.8), 脳卒中が 7.9 (男性 8.5, 女性 7.0) で、英国の United Kingdom Prospective Study (UKPDS) 対照群の冠動脈疾患発症率 17.4, 脳卒中発症率 5.0 のそれぞれ、約 0.5 倍, 1.6 倍であった¹²⁾。

一方、従来わが国では脳卒中発症率が冠動脈疾患発症率を上回っていたが、2 型糖尿病患者においては脳卒中発症率よりむしろ冠動脈疾患発症率が高く、日本的な脳卒中優位型から欧米的な冠動脈心疾患優位型への移行が、糖尿病患者では一般人口に先駆けて起きつつあるものと思われた。

糖尿病血管合併症と そのリスクファクター

アジア人糖尿病患者は他人種と比較して相対的に腎症や透析導入のリスクが高く¹³⁻¹⁵⁾、網膜症^{13,16)} や足壊疽による下肢切断^{17,18)} のリスクは逆に低いことが知られる。また、ヨーロッパの 1 型糖尿病患者を対象にした研究¹⁹⁾ では、糖尿病神経障害のリスクファクターと、主要心血管リスクファクターの多くが共通であることが報告されたが、JDCS に登録された日本人患者ではまったくそうではなく²⁰⁾、血管合併症の頻度やリスクファクターにも病型や人種による差があることが示された。

心血管合併症に関しても同様で、たとえばこれまでの途中経過における JDCS 登録患者の冠動脈心疾患の主要リスクファクターは、年齢・

性別の他、LDL コレステロール、トリグリセリドであった。しかし UKPDS²¹⁾ では、LDL コレステロールについて HDL コレステロールが主要なリスクファクターとなっており、トリグリセリドと HDL コレステロールのリスクファクターとしての重要度が両者で異なっていた。一方脳卒中では、JDCS, UKPDS²²⁾ いずれにおいても年齢性別を除くと、収縮期血圧が最も重要なリスクファクターであった。

また少量のアルコール摂取は、冠動脈疾患を抑制するとされ、欧米人患者を対象にした研究のメタアナリシス²³⁾ では、糖尿病患者においてもそうであることが示されている。しかし JDCS に登録された日本人患者で解析してみると、そのような抑制効果は認められなかった²⁴⁾ (表 1)。さらに JDCS 登録患者と米国の糖尿病患者では、血圧や血清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²⁵⁾ (表 2)、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。

一方、糖尿病患者の血圧・血清脂質の治療管理はまだ不十分で改善の余地が大きい。登録時の JDCS 患者で、収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上の患者は 39% に達し、総コレステロール値 200 mg/dL 以上の患者も 54% にみられた²⁶⁾。これらは米国人糖尿病患者の調査結果(それぞれ 40%, 52%)²⁷⁾ や、最近報告されたオーストラリア人患者²⁸⁾ の結果とほとんど変わらない。JDCS 途中解析結果では、LDL コレステロール 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) 倍になり、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) 倍に達している。し

表 1 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

	欧米人糖尿病患者		日本人糖尿病患者	
	冠動脈疾患(%)		冠動脈疾患(%)	脳卒中(%)
飲酒なし	100		100	100
38g エタノールまでの飲酒 (=日本酒 1.5 合)	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: Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. Ann Intern Med. 2004;140:211-219. および Sone H, et al: Alcohol Use and Diabetes Mellitus. Ann Intern Med 2004;141:408-409 より作成

表 2 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	米国 MGH
	(登録時)	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

(平均±標準偏差)

Scott M. et al: Spertus, Fernando Costa. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, 2005;112:2735-2752 より引用

たがって 2 型糖尿病の心血管合併症抑制のためには、血圧や血清脂質のコントロールが、血糖コントロールと同様に重要である。

メタボリックシンドロームの 診断とその意義

メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性を共通背景とした耐糖能障害、(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複が、心血管疾患やそれによる死亡

のリスクを大きく上昇する病態である。すでに確立された個々のリスクファクターとは別に、あえてその集合体を新しい疾患単位とした背景には、心血管疾患の高リスク者を効率的にスクリーニングして、予防介入に役立てたいというねらいがある²⁹⁻³²⁾。

これまでいくつかのメタボリックシンドロームの定義・診断基準が提唱され、臨床的に用いられてきた(表 3)。ただしこれらの定義・診断基準が上記のねらいに合っているかは、これらの定

表3 主なメタボリックシンドロームの診断基準または定義

診断基準の種類	WHO 修正基準 ³³⁾	NCEP-ATP III ³⁴⁾	IDF 新基準 ³³⁾	日本の新基準 ²⁹⁾
判定	2型糖尿病, 耐糖能障害, 空腹時高血糖, インスリン抵抗性のうち何れかと, 下記のうち2つ以上を満たすもの	下記のうち3つ以上を満たすもの	腹囲と他の2つ (腹囲閾値は人種により異なる)	腹囲と他の2つ
(腹部) 肥満	BMI > 30kg/m ² または ウェスト/ヒップ比 > 0.90 (男性) > 0.85 (女性)	腹囲 > 102cm (男性) > 89cm (女性)	腹囲 (日本人の場合) ≥ 85cm (男性) ≥ 90cm (女性)	腹囲 ≥ 85cm (男性) ≥ 90cm (女性)
トリグリセリド (mg/dL)	≥ 150 または	≥ 150 (= 1.70mmol/L)	≥ 150 *	≥ 150 *
HDL-コレステロール (mg/dL)	< 35 (男性) < 39 (女性)	< 40 (男性) < 50 (女性)	< 40 (男性) < 50 (女性) *	< 40 *
血圧 (mmHg)	≥ 140/90	≥ 130/85	≥ 130/85 *	≥ 130/85 *
空腹時血糖 (mm/dL)		≥ 110/90 (= 6.1mmol/L)	≥ 100 *	≥ 110 *
尿中微量アルブミン	> 20 μg/分または > 30 μg/g Cre			

* : それぞれの異常に対する薬物治療を実施している場合も含む

義・診断基準によりメタボリックシンドロームと判定された群とそれ以外の群を前向きに観察し, 両群間の心血管疾患発症率や同死亡率に有意差があるかを検証する必要がある. 言い換えると, ある診断基準にあてはまる患者群が, あてはまらない患者の群より, 統計的に有意に高い心血管疾患 (虚血性心疾患や脳卒中) 発症率や死亡率を示せば, その診断基準は心血管疾患の予知に有用である. これらの診断基準のうち, 従来から世界的に使われてきた World Health Organizing (WHO)³³⁾ と米国の National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)³⁴⁾ の診断基準 (最近さらに改定された³⁵⁾) は, 糖尿病患者とは限らない, または糖尿病患者を除いた欧米人では心血管疾患予知に有用であったことが, 多くのコ

ホート研究 (historical cohort も含む)³⁶⁻⁴¹⁾ で示されている.

糖尿病患者における メタボリックシンドローム診断の意義

糖尿病患者はもともと心血管疾患リスクが高いため, そのなかでもさらにリスクが高い群をスクリーニングできれば, 重点的な治療介入の対象とできる. にもかかわらず, 対象を糖尿病患者に限定したメタボリックシンドロームのコホート研究は少なく⁴²⁻⁴⁵⁾, しかもすべて欧米人糖尿病患者を対象にしていた. メタボリックシンドロームの定義を糖尿病患者に適用しても臨床的意義は乏しいという意見³¹⁾ もあるが, 従来の欧米の研究⁴²⁻⁴⁵⁾ では, 実際にメタボリックシンドロームを有する糖尿病患者は, 非メタボリックシン

ドローム糖尿病患者より、高い心血管疾患リスクを有していた（すなわち従来のメタボリックシンドロームの診断基準は、欧米においては糖尿病患者にも有用であった）。しかし、これまで述べてきたような日本人糖尿病患者と欧米人糖尿病患者との差違^{23,24,46,47)}を考慮すると、この結果がそのまま日本人糖尿病患者にあてはまるか不明である。

日本人糖尿病患者におけるメタボリックシンドローム診断の有用性

JDCS は前向き研究なのでその縦断データを用いることにより、JDCS 開始時にメタボリックシンドローム診断基準にあてはまった患者とあてはまらなかった患者が、その後それぞれの程度心血管疾患を発症したか算出することが可能である。国際的に汎用されてきたメタボリックシンドロームの診断基準が、日本人 2 型糖尿病患者の心血管疾患（大血管合併症）の発症予知に有用であるかを検討するため、JDCS 患者でこれらの診断基準ならびにその構成因子を満たした場合の、満たさなかった場合に対する心血管疾患リスクを算出した^{26,48)}（表 4）。

その結果、女性糖尿病患者では、WHO 基準を構成する血圧以外の個々の因子に当てはまっても、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 個以上を併せ持った場合）は、約 3 倍の有意な心血管疾患リスクの上昇がみられた。したがって 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有用であった²⁶⁾（表 4）。しかし NCEP-ATP III 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で、心血管疾患リスクの有意な違いはみられなかった。

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差はみられなかった。NCEP-ATP III 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が 1.9 倍（95% 信頼区間：1.0 ~ 3.6）と有意に上昇したものの、その上昇度は、「トリグリセリド上昇（150 mg/dL 以上）」1 項目を満たした場合のリスク上昇度（2.9 [同：1.6 ~ 5.3] 倍）より小さかった。したがって日本人男性糖尿病患者においては、従来の診断基準による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²⁶⁾（表 4）。高トリグリセリド血症は、中国人糖尿病患者においても心血管リスクファクターであることが示されている⁴⁹⁾。また非糖尿病患者を含む日本人の冠動脈疾患のリスクファクターとして、高トリグリセリド血症と糖尿病が重要であることを示唆する報告⁵⁰⁾もみられ、東アジア人の心血管疾患と高トリグリセリド血症との関連の強さが示唆される。

2005 年になってわが国の新しいメタボリックシンドローム基準²⁹⁾と International Diabetes Federation (IDF)³²⁾の国際診断基準が相次いで発表された。これらはいずれも腹囲が診断の必須項目となっているのが特徴である。すなわち腹囲が男性 85cm、女性 90cm（日本人の場合）を超えていなければ、その他の項目をすべて満たしていてもメタボリックシンドロームとは診断されない。両診断基準は、トリグリセリドと HDL コレステロールの扱いが異なるほかは共通である。この 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、腹囲 90cm を超える女性患者が糖尿病患者全体の 9.6% に過ぎず、メタボリックシンドロームである糖尿病患者も、男性の 32%、女性の 9% と、従来の診断基準を

表4 WHO, NCEP-ATPIII, International Diabetes Federation (IDF) によるメタボリックシンドローム診断基準ならびにそれらを構成する各項目を満たした2型糖尿病患者の比率(%), および満たした患者群が満たさなかった患者群に対し動脈硬化疾患リスクが何倍上昇したか(ハザード比)を示した。

個別項目	登録時有病率 (%)		冠動脈疾患ハザード比	
	男	女	男	女
1a BMI > 30 または ウェスト/ヒップ比 > 0.90 (男), > 0.85 (女)	39.4	37.5	1.3 (0.7, 2.5)	1.2 (0.5, 3.0)
1b 腹囲 ≥ 85cm (男), 90cm (女)	36.7	9.6	1.7 (0.9, 3.0)	1.0 (0.2, 4.4)
2a 収縮期血圧 ≥ 140 または 拡張期血圧 ≥ 90mmHg	38.9	38.9	0.8 (0.4, 1.6)	1.0 (0.4, 2.6)
2b 収縮期血圧 ≥ 130 または 拡張期血圧 ≥ 85mmHg	60.7	62.2	0.9 (0.5, 1.6)	0.9 (0.4, 2.2)
2c 収縮期血圧 ≥ 130 または 拡張期血圧 ≥ 85mmHg または そのための薬物治療	64.1	68.8	1.0 (0.5, 2.0)	1.1 (0.4, 2.8)
3a TG ≥ 150mg/dL	24.8	21.0	2.9 (1.6, 5.3)	1.7 (0.6, 4.4)
3b TG ≥ 150mg/dL または そのための薬物治療	26.5	23.4	2.9 (1.6, 5.5)	2.0 (0.8, 5.0)
4 HDL-C ≤ 40mg/dL	19.3	36.3	1.8 (0.9, 3.5)	1.5 (0.6, 3.6)
5a TG ≥ 150mg/dL または HDL-C < 35mg/dL	28.5	27.0	2.8 (1.6, 5.2)	1.8 (0.7, 4.5)
5b HDL-C < 40mg/dL (男), 50mg/dL (女) または そのための薬物治療	19.3	36.3	1.8 (0.9, 3.5)	1.5 (0.6, 3.5)
6 尿中アルブミン排泄率 > 30 μg/g CRE	51.2	57.7	1.2 (0.6, 2.3)	2.9 (0.9, 8.7)
WHO 診断基準による メタボリックシンドローム(糖尿病以外に 1a, 2a, 5a, 6 のうち 2 つ以上)	51.2	52.5	1.3 (0.7, 2.4)	2.8 (1.0, 7.9)
NCEP-ATPIII 診断基準による メタボリックシンドローム(糖尿病以外に 1b, 2b, 3a, 4 のうち 2 つ以上)	45.0	38.0	1.9 (1.0, 3.6)	1.7 (0.7, 4.0)
IDF 診断基準による メタボリックシンドローム(糖尿病以外に 1b を満たした上, 2c, 3b, 5b のうち 1 つ以上)	32.0	9.2	1.7 (0.9, 3.2)	1.2 (0.3, 4.9)

Sone H, Yamada N, et al: Diabetes Care 2005; 28:1463-1471 および Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group: Diabetes Care 2006;29:145-147 より改変

適用した場合より大幅に低下した⁴⁵⁾。心血管疾患発症予測に役立つかという点でも、残念ながら従来の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⁴⁶⁾。

おわりに

糖尿病患者は洋の東西を問わず、動脈硬化疾

患の高リスク群であるが、日本人糖尿病患者と欧米人糖尿病患者とは、基礎的病態から合併症の発症状況やリスクファクターに至るまで異なる点が多くみられる。したがって日本人糖尿病患者の動脈硬化合併症対策においては、日本人患者の大規模臨床データから得たエビデンスに基づいて行われることが望ましく、日本人2型糖尿病の代表的コホートであるJDCSの今後の展開が期待される。またこれまでの診断基準を用

() 内は 95% 信頼区間で、太字が統計的に有意な上昇とみなされたもの。なお NCEP 基準の腹部肥満の閾値については日本肥満学会の基準に置き換えて解析した。

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
1.3 (0.7, 2.6)	1.1 (0.5, 2.3)	1.4 (0.8, 2.2)	1.2 (0.6, 2.1)
0.90(0.4, 1.9)	1.1 (0.3, 3.7)	1.3 (0.8, 2.1)	1.1 (0.4, 2.8)
2.1 (1.1, 4.3)	2.4 (1.1, 5.5)	1.3 (0.8, 2.1)	1.8 (1.0, 3.2)
1.4 (0.7, 2.9)	1.8 (0.7, 4.5)	1.1 (0.6, 1.7)	1.2 (0.7, 2.4)
2.1(0.9, 4.8)	1.6(0.6, 4.4)	1.3(0.8, 2.2)	1.3(0.6, 2.6)
1.1 (0.5, 2.4)	0.7 (0.2, 1.9)	2.0 (1.2, 3.2)	1.1 (0.5, 2.2)
1.1(0.5, 2.4)	0.6(0.2, 1.8)	2.0(1.2, 3.2)	1.1(0.6, 2.3)
1.0 (0.4, 2.5)	1.3 (0.6, 2.9)	1.6 (0.9, 2.6)	1.3 (0.7, 2.4)
0.9 (0.4, 1.9)	1.6 (0.7, 3.5)	1.8 (1.1, 2.9)	1.6 (0.9, 2.9)
1.0(0.4, 2.4)	1.3(0.6, 2.9)	1.5(0.9, 2.6)	1.3(0.7, 2.4)
1.8 (0.9, 3.8)	1.1 (0.5, 2.4)	1.4 (0.9, 2.3)	1.6 (0.8, 3.0)
2.0 (0.9, 4.1)	3.7 (1.4, 9.9)	1.6 (1.0, 2.6)	3.2 (1.6, 6.5)
1.4 (0.7, 2.8)	1.3 (0.6, 2.8)	1.8 (1.1, 2.8)	1.4 (0.8, 2.5)
1.1(0.6, 2.3)	1.1(0.3, 4.1)	1.5(0.9, 2.4)	1.1(0.4, 3.0)

いる限り、日本人 2 型糖尿病患者においてメタボリックシンドロームの診断を行っても、日本人患者における有用性はそれほど高くないことが判明し、日本人糖尿病患者に適した効率的な心血管疾患のスクリーニング法をさらに検討する必要があると考えられた。

謝 辞

本研究の統計解析処理は国立がんセンターの

田中佐智子先生が中心になって行われている。また本研究は下記の糖尿病専門施設の共同研究であり、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申し上げる。

JDCS グループ：過去のメンバー (旧所属) も含む

主任研究者：山田信博 (筑波大学)

評価委員：赤沼安夫 (朝日生命糖尿病研究所)

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 (医療法人ガラシア病院), 清水靖久, 小杉圭右 (大阪警察病院), 星充, 渡會隆夫 (大阪厚生年金病院), 竹村芳, 難波光義, 宮川潤一郎, 山崎義光 (大阪大学), 阿部隆三 (太田記念病院), 清野弘明 (太田西ノ内病院), 石田俊彦 (香川医科大学医学部), 藤田芳邦, 矢島義忠 (北里大学医学部), 名和田新 (九州大学大学院医学研究院), 中埜幸治, 中村直登 (京都府立医科大学医学部), 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 (久留米大学医学部), 武井泉 (慶応大学医学部), 貴田岡正史 (公立昭和病院), 今泉昌利, 東堂龍平 (国立大阪病院), 山田研一 (国立佐倉病院), 原納優, 吉政康直 (国立循環器病センター), 野上哲史, 西山敏彦 (済生会熊本病院), 松岡健平 (済生会糖尿病臨床研究センター) 梅津啓孝, 仲野淳子 (済生会福島総合病院), 片山茂裕 (埼玉医科大学), 柏木厚典 (滋賀医科大学), 吉村幸雄 (四国大学), 井上達秀 (静岡県立総合病院), 石橋俊 (自治医科大学), 川上正舒 (自治医科大学大宮医療センター), 河盛隆造 (順天堂大学医学部), 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 (千葉大学医学部), 曾根博仁, 山下亀次郎 (筑波大学), 坂本美一, 茂久田修 (帝京大学市原病院), 田中明 (東京医科歯科大学), 佐々木敬 (東京慈恵会医科大学), 門脇孝, 大須賀淳一, 水野佐智子, 藤井仁美, 飯室聡, 大橋靖雄 (東京大学), 藤田美明 (東京都老人研究所), 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 (東北大学大学院医学系研究科), 村勢敏郎, 小田原雅人 (虎の門病院) 小林正 (富山医科薬科大学), 長瀧重信, 赤澤昭一, 川崎英二 (長崎大学医学部附属病院), 堀田饒, 中村二郎 (名古屋大学医学部), 及川眞一 (日本医科大学) 林洋一 (日本大学医学部), 江草玄士, 大久保政通, 山根公則 (広島大学医学部), 仲井継彦, 笈田耕治 (福井医科大学), 番度行弘 (福井県済生会病院), 竹越忠美, 若杉隆伸 (福井県立病院), 豊岡重剛 (福井赤十字病院), 小池隆夫 (北海道大学医学部), 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 (横浜市立大学医学部), 西川哲男 (横浜労災病院), 南條輝志男 (和歌山県立医科大学)

参考文献

1. Abate N, Chandalia M: The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2003;17:39-58.
2. Lanting LC, Joung IM, Mackenbach JP, et al: Ethnic differences in mortality, end-stage complications, and quality of care among diabetic patients: a review. *Diabetes Care* 2005;28:2280-2288.
3. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, et al: JD Study Group. 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;34:509-515.
4. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al: Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141:413-420.
5. Selvin E, Coresh J, Golden SH, et al: Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005;165:1910-1916.
6. Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, et al: Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1182-1186.
7. Caroline SF, Sean C, Paul D, et al: Savage. Trends in Cardiovascular Complications of Diabetes. *JAMA* 2004;292:2495-2499.
8. Barrett-Conner E, Pyoeraelae K: Long-term complications: Diabetes and coronary heart disease. In *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*. Ekoe JM, Zimmet P, Williams R, (eds). John Wiley and Sons Ltd. (West Sussex, UK) pp.263-272,2001.
9. Hurst RT, Lee RW: Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003;139:824-34.
10. Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, et al: Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA* 2002;287:2519-2527.
11. 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* 2001;44 (Suppl 2) S3-13.
12. 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* 1998;352:837-853.
13. Samanta A, Burden AC, Jagger C: A comparison of the clinical features and vascular complications of diabetes between migrant Asians and Caucasians in Leicester, U.K. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;14:205-213.
 14. Burden AC, McNally PG, Feehally J, et al: Increased incidence of end-stage renal failure secondary to diabetes mellitus in Asian ethnic groups in the United Kingdom. *Diabet Med* 1992;9:641-645.
 15. Young BA, Katon WJ, Von Korff M, et al: Racial and ethnic differences in microalbuminuria prevalence in a diabetes population: the pathways study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:219-28.
 16. Keen H, Lee ET, Russell D, et al: The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44 (Suppl 2) S22-30.
 17. Young BA, Maynard C, Reiber G, et al: Effects of ethnicity and nephropathy on lower-extremity amputation risk among diabetic veterans. *Diabetes Care* 2003;26:495-501.
 18. Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, et al: Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA* 2002;287:2519-2527.
 19. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al: EURO-DIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341-350.
 20. Sone H, Mizuno S, Yamada N: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:1925-1927.
 21. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-828.
 22. Davis TM, Millns H, Stratton IM, et al: Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med* 1999;159:1097-1103.
 23. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN: Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:211-219.
 24. Sone H, Mizuno S, Aida R, et al: Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:408-409.
 25. 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* 2004;117:711-712.
 26. Sone H, Mizuno S, Fujii H, et al: 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* 2005;28:1463-1471.
 27. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004;291:335-342.
 28. Kemp TM, Barr EL, Zimmet PZ, et al: Glucose, lipid, and blood pressure control in Australian adults with type 2 diabetes: the 1999-2000 Aus Diab. *Diabetes Care* 2005;28:1490-1492.
 29. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *内科学会誌* 2005;94:794-809.
 30. Gale EA: The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48:1679-1683.
 31. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al: American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-2304.
 32. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
 33. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: Department of non-communicable Disease Surveillance; 1999
 34. 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* 2001;285:2486-2497.
 35. Scott MG, James IC, Stephen RD, et al: Spertus, Fernando Costa. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
 36. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ: The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351-375.
 37. Park YW, et al: The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-436.
 38. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al: Bruneck study. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003;26:1251-1257.
 39. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
 40. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, et al:

- Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. *Diabetes Care* 2004;27:2135-2140.
41. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, et al: Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666-673.
 42. Gimeno OJA, Lou ALM, Molinero HE, et al: Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:507-513.
 43. Bonora E, Targher G, Formentini G, et al: Metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2004;21:52-58.
 44. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al: Casale Monferrato Study: Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2004;27:2689-2694.
 45. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, et al: Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabet Med* 21:252-255, 2004
 46. Sone H, Ito H, Ohashi Y, et al: Japan Diabetes Complication Study Group. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 2003;361:85.
 47. 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* 2004;363:248-249.
 48. Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, et al: Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group. The new world wide 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* (in press)
 49. Chan WB, Tong PC, Chow CC, et al: Triglyceride predicts cardiovascular mortality and its relationship with glycaemia and obesity in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:183-188.
 50. Yamamoto A, Richie G, Nakamura H, et al: ASPAC study members in Japan; Research Committee on Serum Lipid Survey 1990 Japan. Risk factors for coronary heart disease in the Japanese — comparison of the background of patients with acute coronary syndrome in the ASPAC study with data obtained from the general population. Asia-Pacific Collaboration on CHD Risk Factor Intervention study. *J Atheroscler Thromb* 2002;9:191-199.

JALS (日本動脈硬化縦断研究)

Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study

大橋靖雄¹ 上島弘嗣² 原田亜紀子³**Key words** : MEGA Study, 高脂質血症, プラバスタチン, ランダム化一次予防試験

1. JALS とは

日本動脈硬化縦断研究 (Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study: JALS) は、全国各地で行われている循環器コホート研究の個人データを統計的に統合し、日本人の循環器疾患発症リスクとリスク因子の影響を定量的に評価することを目的として開始された大型研究である。その研究資金は、2001年3月に認可設立された公益信託・日本動脈硬化予防研究基金により提供されている。公益信託とは、原則として基金の果実を原資として研究助成を行う財団とは異なり、信託銀行によって管理された基金を(追加の寄付は当然受けつけるものの)取り崩すことによって研究助成を行うシステムであり、本基金は、厚生労働省管轄はもとより我が国最大級の公益信託である。2001年から開始されたJALSは、①標準化を達成し前向きにデータを統合する研究(統合研究)、②先行するコホート研究における個人単位の成績を緩やかな標準化によって統合する研究(0次統合研究と呼ばれている)の2つの研究からなっている。参加・データ提供を行っている各地域コホートの研究者は、独自の研究資金を獲得するとともに、毎年申請・審査のもとに公益信託から研究資金援助を受けて

いる。統合のための標準化・データ収集・データ解析は、同基金からの研究助成の形でNPO日本臨床研究支援ユニットが行っている。また研究事務も、同NPOが基金からの事務委託の形で実施している。

2. 疫学研究におけるメタアナリシス

JALSの方法論は、対象者ごとのデータを解析に用いる‘個票ベースのメタアナリシス’に分類される。このようなメタアナリシスにより

- ・一つの研究では得られない、小さな効果やリスクに対する精度の高い推定
 - ・一つの研究では対象者数の限界から検討できない、特定部分集団に対する解析
 - ・研究間の異質性を解析することにより、結果の一般化可能性の検討
- が可能となる。一方で、出版バイアスをいかに避けてもれなく研究を収集するか、各研究の質の違いをどう評価し解析に反映させるか、など実施上の課題も多い。JALSのように事前に標準化を行うことが理想であるが、このような例はまれである。疫学コホート研究では、PSC (Prospective Studies Collaboration)^{1,2)}やAPCC (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration)^{3,4)}が有名であり、そのコンセプト(個人データの利用)ある

¹Yasuo Ohashi: Department of Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health Sciences, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo 東京大学大学院医学系研究科 生物統計学/疫学・予防保健学 ²Hirotsugu Ueshima: Department of Health Science, Shiga University of Medical Science 滋賀医科大学 福祉保健医学 ³Akiko Harada: Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo 東京大学大学院医学系研究科 薬剤疫学

表1 JALS研究組織

○委員長	上島弘嗣(滋賀医科大学)
○事務局長	大橋靖雄(東京大学大学院医学系研究科)
○顧問	小澤利男(東京都老人医療センター名誉院長)
○統合研究委員	今井 潤(東北大学大学院薬学系研究科), 豊嶋英明(名古屋大学大学院医学系研究科), 島本和明(札幌医科大学), 磯 博康(大阪大学社会医学系), 松林公蔵(京都大学東南アジア研究センター), 清原 裕(九州大学大学院医学系研究科), 中川秀昭(金沢医科大学), 山科 章(東京医科大学), 久代登志男(日本大学駿河台病院)
○参加コホート	35施設
○栄養WG	佐々木 敏(国立健康栄養研究所)
○身体活動WG	内藤義彦(武庫川女子大学), 井上 茂(東京医科大学), 荒尾 孝(早稲田大学スポーツ科学学術院), 北畠義典(明治生命厚生事業団・体力医学研究所), 原田亜紀子(東京大学大学院医学系研究科)
○脂質標準化	中村雅一(大阪府立健康科学センター)
○事務局	原田亜紀子, 佐藤 潤(東京大学大学院医学系研究科)

いは統計解析手法とも今回のJALSのモデルである。

なお、メタアナリシスには、論文に発表された集計データに基づく解析も存在するが、個別データを用いることにより

- ・詳細な部分集団解析
- ・多数の因子を調整した解析
- ・欠損や項目間の整合性を調べることによる

研究の質の評価

などが可能となる。

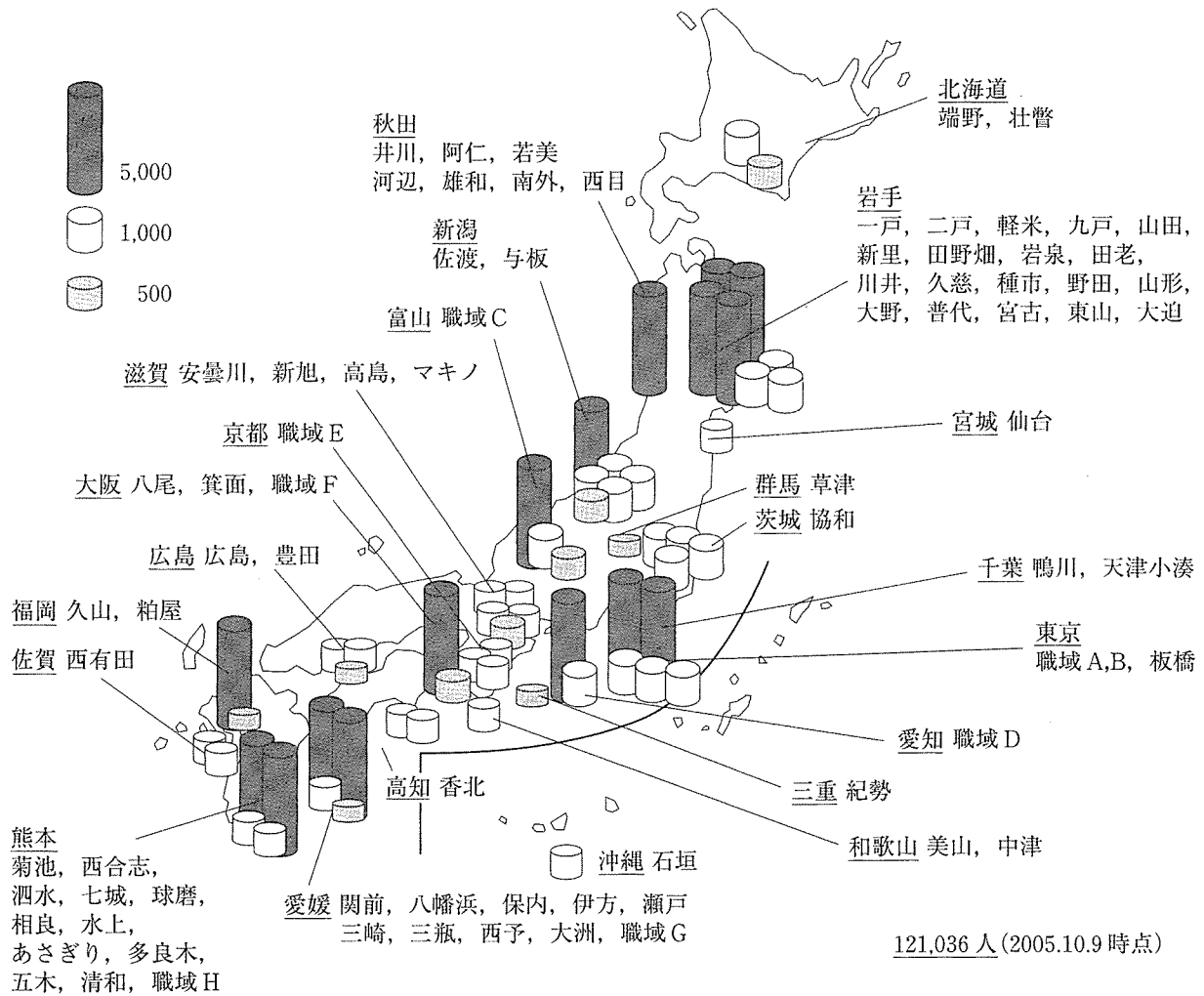
3. 参加コホートと研究の進捗

JALSの研究組織を表1に、参加コホートを図1に示した。2001年8月に標準化のための初めての会議を開催し、次いで参加の可能性のある研究者に対する説明会が開催された。我が国の循環器系疫学調査では当時存在していなかった標準化された調査票作成のために栄養・身体活動ワーキンググループが設立され、精力的な検討が開始された。2002年に研究マニュアルの原案とともに2度目の説明会が開催され、8月には、参加研究者間の意思統一・研究細部のすり合わせ・研究者の研鑽を兼ねた研究会が開催された。同様の研究会はその後毎年夏に開催されている。その後の何回かの検討委員会や全体でのワークショップを通じ、標準化について研究者間の見解の統一が図られ、討議の結果は研究

マニュアル改訂の形で成果として逐次残され、今後の遵守基準として用いられる。

統合研究に関しては、(2006年3月現在)33コホート、122,422人の登録が完了した。生活習慣調査については、栄養調査91,927例、身体活動調査82,401例の登録を既に終えている。今後はベースラインデータの集計・解析とともに、ワーキンググループ(モニタリンググループ)による疾患登録の質管理が行われていく予定である。具体的には、参照コホートの疾患発症率をもとに各コホートにおける期待イベント数を計算し、この期待値と実測値との乖離をモニタリングし、各コホートへフィードバックする予定である。

一方、0次統合研究については、21コホートから参加の意思表示があり、このうち2003年4月現在で登録を完了したコホートは18コホート68,851人であった。2003年3月には、データの集積状況の確認とデータ統合を行ううえでの課題などについて話し合いをもった。この際に、集積データを元に再確認が必要な事項としてあげられた事項としては、血液データを集約するうえでの脂質標準化実施の有無、血圧の測定回数やデータ棄却方法などの条件、イベントを確定するために使用しているデータソース(死亡小票、診療録)の違いによる影響、服薬情報(高血圧、高脂質血症、血糖降下、インスリン)などについてであった。前向きに標準化を行った統



島本和明	札幌医科大学	佐藤眞一	大阪府立健康科学センター
岡山 明	国立循環器病センター	北村明彦	大阪府立健康科学センター
中村元行	岩手医科大学	内藤義彦	大阪府立健康科学センター
鈴木一夫	秋田県脳血管研究センター	中西範幸	大阪大学
今井 潤	東北大学	都島基夫	国際医療福祉大学
辻 一郎	東北大学	坂田清美	岩手医科大学
磯 博康	大阪大学	新宮哲司	広島大学
水嶋春朔	国立保健医療科学院	山田美智子	放射線影響研究所
鈴木隆雄	東京都老人総合研究所	小西正光	愛媛大学
新開省二	東京都老人総合研究所	三木哲郎	愛媛大学
山科 章	東京医科大学	西永正典	高知医科大学
久代登志男	日本大学	林 純	九州大学
百都 健	厚生連佐渡総合病院	清原 裕	九州大学
中川秀昭	金沢医科大学	小川久雄	熊本大学
豊嶋英明	名古屋大学	河野宏明	熊本大学
喜多義邦	滋賀医科大学	(統合研究 33 コホート)	
武田和夫	京都府立医科大学	足達 寿	久留米大学
松林公蔵	京都大学	田辺直仁	新潟大学
		(0次研究のみ参加 2 コホート)	

図1 JALS 参加コホート

合研究と異なり、これらに関する各コホートのデータ収集状況にはかなりの程度の違いがある。これらの違いが、複数コホート研究の結果を総合的に解釈することを困難としてきた要因である。これらの疑問点を問い合わせを通じて解消する作業と並行して予備的解析が行われた。その結果の提示とともに複数の分野別グループが構成され、東京大学の解析グループとともに解析作業が進行中である。脳卒中、心筋梗塞の発症および総死亡について、血圧、喫煙、HDL-C、総コレステロール、脈圧などのリスク因子との関連について検討が行われ、これらの成果は、日本高血圧学会、日本疫学会で報告されている。

4. JALS における標準化と研究の意義

統合研究の最大の特徴は、前向きに研究者間の合意形成とともに行ってきた標準化である。具体的には

- (1) 血圧測定
 - (2) 脂質測定(総コレステロールとHDLについて大阪府立健康科学センターのご協力のもとに実施)
 - (3) 栄養調査票
 - (4) 身体活動調査票
 - (5) 問診項目
 - (6) 疾患発症の定義特に心筋梗塞と脳卒中とそれらの確認レベル
 - (7) 提供するデータ形式
- の標準化が行われた。

JALSは、我が国の循環器疫学研究としてはこれまでに計画・実施された最大のものである。その意義が、標準化によってある程度の質が保

たれた大規模なデータを作り出すこと、これを用いることにより、疾患発症とリスク因子の影響に関するより精密なデータが得られること、その地域差が明らかとなることにあることは明らかであるが、これら以外に今後の研究の活性化に貢献することが期待される。すなわち、標準化と研究実施の議論を通じて我が国を代表する循環器疫学研究者のフォーラムが形成されたことは大きな財産である。共同作業を通じてお互いが研鑽し合えること、次世代の教育の場が形成されること、成果を共有することにより個別のデータの意義がより増すことも重要な副産物である。

更に、新しい研究方法論の検討・調査の実施もJALSを母体に展開できる期待がある。今回のメタアナリシスにおいては、性・年齢別の発症率を複数の因子の調整を伴って推定するため、また多数コホートの違いを解析するため、従来の研究で採用されているCox回帰ではなく、より柔軟性のあるPoisson回帰を主たる解析に採用している。通常の計算方法では収束が困難であるため最新の解析方法であるMarkov Chain Monte Carlo法を採用する予定である。これによりコホートの影響(ベースライン)やリスクの地域差(交互作用)を‘変量効果’として解析することが可能となる。その他、BMIやコレステロールのようにU字型の影響が予想される因子については、従来のカテゴリー分けによる解析ではなくスプライン関数を用いた解析が計画されている。また、測定誤差や未測定の変数因子の影響評価なども行う予定である。

■ 文 献

- 1) MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, Part 1. Lancet 335: 765-774, 1990.
- 2) Prospective Studies Collaboration: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 360: 1903-1913, 2002.
- 3) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Determinants of cardiovascular diseases in the Asian Pacific region: Protocol for a collaborative overview of cohort studies. CVD Prevention 2: 281-289, 1999.
- 4) 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.