

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

2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究
(JDCStudy)

糖尿病の治療に関する研究－JDCSの問題点と提案

分担研究者 森 保道 虎の門病院内分泌代謝科

研究要旨

JDCS 研究は日本人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

JDCS 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

症例調査が指定年度施行制へ移行し、昨年度に引き続き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。調査対象症例の高齢化に伴い、糖尿病に加え悪性疾患などの重篤疾患を合併する症例が多く認められる。糖尿病の病態は複雑であり長期予後を規定する因子は多岐にわたる。今後の継続調査に当たり、糖尿病の慢性合併症のみならず全身的な罹病状態を報告することにより現在の2型糖尿病症例の長期予後因子を解析する貴重な資料となることが期待される。

また当院は近接する職域からの受診者が少なくなく、対象者の退職・異動に伴う脱落に今後も留意し、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年より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、JDCS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、その結果検査指示を円滑に履行しえた。

D. 結論

大血管合併症への関心が高まる中 JDCS 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。JDCS の解析により糖尿病慢性合併症の発現状況および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。

長期予後に関する調査の観点から非通院症例に対しても、転院先ないしは直接の連絡による定期的な健康状態の確認が重要であると考えられる。

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）
2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究
分担研究報告書

JDCStudy 登録患者追跡の問題点および運動療法実施状況

分担研究者 鈴木 進 太田総合病院附属太田西ノ内病院糖尿病センター

研究要旨

当施設における本研究実施上の現状、問題点を把握し、研究継続の為の対策を検討した。JDC Study 登録患者は次第に高齢化しており、通院困難などの理由により、他の医療機関との連携が必要になる症例の増加が必須であると考えられた。登録患者の運動療法の実施状況について聞き取り調査を実施した。運動療法の遵守状況は JDCStudy 登録患者で高い傾向が明らかになった。

A. 研究目的

本研究は日本人糖尿病の臨床的な特徴を明確にするなど、質の高い大規模臨床的研究として国際的に高く評価されている。しかし、長期にわたる追跡研究であり、当施設における現状と問題点を調査し、今後の対策を検討してやることとした。また、運動療法の実施状況を合わせて調査してみた。

B. 研究方法

当施設における本研究実施上の現状、問題点を把握し、研究継続の為の対策を検討した。また、運動療法実施状況を聞き取り調査した。

C. 研究結果と考察

1. 登録患者の現状と問題点

当院における今年1年間の新たな脱落症例は2名であった。症例は転居による脱落であり、その後の追跡が不可能であった。登録患者は次第に高齢化しており、通院困難などの理由により、他の医療機関との連携が必要になる症例の増加が必須であると考えられた。登録患者のニーズに応じた地域の医療機関との連携が重要になってくると考えられる。

患者転院先の医療施設と連携して、

JDCStudy 事務局からの調査連絡やシールを、連携先の医療施設へ送付して、調査を継続してもらうように手配する必要があるものと考えられる。

2. 運動療法実施状況

本年度も運動療法実施状況などを糖尿病療養指導士が聞き取り調査した。性・年齢をマッチさせた対照の糖尿病患者に比べて、運動療法の遵守状況は JDCStudy 登録患者で高い傾向が明らかになった。また、血糖コントロール状況も良好な傾向を示した。本研究での毎年の調査が患者のモチベーションの保持に関係している可能性が示唆された。

D. 結論

1. 登録患者は次第に高齢化しており、通院困難などの理由により、他の医療機関との連携が必要になる症例が増加してきている。登録患者のニーズに応じた地域の医療機関との連携が重要になってきている。
2. 運動療法の遵守状況は JDCStudy 登録患者で高い傾向が明らかになった。また、血糖コントロール状況も良好な傾向を示した。

JDCStudyの問題点とその解決

分担研究者 沖田考平 大阪大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科

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し、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の細小および大血管合併症の発症状況を把握し、その予防・進展抑制をはかるための介入効果を検討した我が国独自の大規模臨床研究として成果を上げており、国際的にも高い評価を得ている。そこでさらに質の高い研究とするため、現在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、その対策について検討を行った。

C. 研究結果と考察

(1) 登録患者における問題点

本年度、認知症のため通院継続困難な例が認められた。本研究は長期にわたっており、登録患者は、転勤・転居などの理由により他院へ通院する、本人・家族等の問題により通院継続が困難になる、主治医の異動に伴って転院する、あるいは死亡するなどの理由で今後も脱落したり追跡が困難になる症例が出現する可能性がある。本研究の目的を遂行するためには、脱落症例を出来るだけ少なくすることが必要である。通院継続の為には、データをフィードバックするなど患者のモチベーションを上げる努力を行う必要

がある。また、患者が転院した場合は、転院先と連携し追跡を続ける努力が必要である。

(2) 医療サイドにおける問題点

本研究は長期におよんでいるため、医療サイドにおいては、主治医の交代も多い。そのため当研究への興味が減弱していく可能性がある。主治医交代時には十分な申し送りを行うとともに、登録証のシールを有効に活用し、確実に治療・検査を行うことが必要である。また各施設においても定期的なミーティングなどを行い、通院状況、治療状況、検査の進行具合をチェックし確実に追跡調査する努力が必要である。

D. 結論

本研究は長期かつ大規模な臨床研究であり、登録患者の追跡維持が困難な症例も存在する。また、担当医師の異動も多く、本研究の当初の目的を遂行する上で支障をきたすこともあるが、患者、主治医および事務局との十分なコミュニケーションをはかり、登録患者を最後まで追跡していく努力をすることが必要である。本研究により日本人2型糖尿病患者の血管障害の発症や増悪に関与する因子が明らかになるものとして期待される

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
2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究（JDICS）

JDICS の課題と今後への提案

分担研究者 水流添 覚 熊本大学医学部附属病院 代謝・内分泌内科

研究要旨

研究を遂行する上で問題となる臨床現場における課題について、当施設においてその要因を解析・検討し、また今後の本研究遂行について考察した。

A. 研究目的

本研究は日本人糖尿病患者独自の特徴を発見するなど質の高い大規模臨床研究として国際的にも評価されている。今後も本研究の質の高さを保つため、当施設における本研究遂行の現状と問題点を整理することで、本研究の課題とその対策を検討せんとした。

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、対策と今後の展望を検討した。

C. 研究結果と考察

①調査項目・隔年毎のデーター報告

調査項目の縮減は、登録患者ならびに担当医側両者ともに負担が減少している。検査項目を確実に網羅するために JDICS 事務局からのシールが有効であったが、診療録の更新などの理由より毎年シールが事務局より配布されれば、より良いと考えられる。隔年毎のデーター報告は担当医の負担軽減となっているが、データーの抜けの懸念がある。

②登録患者脱落および高齢化

当施設における研究登録患者は開始時の割り付け患者 45 名、2006 年度に報告可能であったものは 21 名。2007 年度中に脱落となったもの 3 名である。脱落の理由は死亡 1 名、要介護状態となり通院不可能 1 名、不詳 1 名であった。当院においても登録患者が次第に高齢化しており、2008 年 1 月 1 日時点での患者平均年齢 72.1 歳（60 才～79 才）、75 歳以上の後期高齢者 6 人含まれる。

当施設におけるこれまでの調査脱落の主な理由は、患者死亡、転居、来院中止、経済的理由以外での登録中止が多かった。

今後考慮すべき点として医療政策上の変化に対応する必要性があげられる。一点目として、前期高齢者の医療費自己負担率の増に伴い経済的理由による通院中断などが起こることが否定できない。登録患者の糖尿病罹病期間は当然ながら長期化しており、インスリン自己注射率（当科では現在約 40%）と思われるが、経済的理由により最適な治療を選択できないケースも生じうる。もう一つは後期高齢者医療制度で予定される登録主治医制への対応である。登録主治医制度の場合、後期高齢者は診療所を主たる通院治療機関とし管理されることとなると思われ、研究機関と診療所等の医療機関の連携が益々重要になってくると思われる。

③担当医師側の現状と課題

担当医師の異動に伴う問題点が少なからず認められる。特に登録患者や検査データーの引継ぎの不手際が見られる場合もある。JDICS 事務局からのシールはその防止に有効であった。また当施設では 8 名の外来担当医師が登録患者の診療にたずさわることが、うち 5 名は JDICS 研究途中から研究に参加しており、研究の意義や実際について、十分に理解していない面も見受けられ、随時担当医側の教育も必要であると思われる。

D. 結論

- ・調査項目の縮減・隔年毎のデーター報告、は研究の遂行に利する。
- ・JDICS 事務局からのシールは有効に機能しており毎年配布が望まれる。
- ・高齢化および医療制度の変化を考慮しつつ研究を遂行する必要がある。

2型糖尿病患者のQOL、血管合併症および長期予後改善のための前向き研究

分担研究者 松久宗英 大阪大学大学院内分泌・代謝内科 助教

研究要旨

2型糖尿病とその血管合併症（網膜症、腎症、神経障害および大血管合併症）に関する約2000人を対象とした前向き観察試験である。生活指導等を強化した介入群と非介入群において、血管合併症の発症頻度とその危険因子を明らかとし、糖尿病合併症の発症および進展阻止を可能とする治療の実現へ貢献する。

A. 研究目的

本研究は、わが国の2型糖尿病患者における血管合併症の発症・進展にかかわる因子を抽出し、その抑制のためのエビデンスを確立し、患者の生命予後とQOLの改善へ貢献することを目的とする。この研究の中で、我々は特に心血管疾患を中心とした大血管合併症の評価を担当する。

B. 研究方法

「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（JDCS: Japan Diabetes Complication Study）」において、約2000例の対象を生活習慣指導を中心とした強化治療法による介入群と、非介入群による前向き観察研究としてその病態と糖尿病血管合併症の発症頻度、危険因子を経年的に評価解析する。

C. 研究結果

現在まで10年間の観察が行われ、8年次のdataの固定が行われている。糖尿病大血管合併症の発症頻度は、虚血性心疾患および脳梗塞ともに経年的に増加してきており、近年では心筋梗塞の発症頻度が脳梗塞よりも高率となり、日本の疾病状態が欧米型に近づきつつあることが明らかとなった。また、危険因子として高血糖（HbA1c）、LDL-コレステロール、中性脂肪、血圧、および喫煙など古典的危険因子が、本研究でも大血管合併症と関連することが明らかとなった。その男女別の解析も進められている。その中で、生活習慣への介入が持つ意義は、本研究では明らかにできなかった。

D. 考察

本研究の結果10年にも及ぶ長期の観察により、日本人の2型糖尿病患者における細小血管から大血管の合併症の危険因子が解明されてきた。糖尿病合併症の研究において、民族の特殊性や生活環境の特色を踏まえたものにするためには、本研究のように長期にわたる多数例の検討

を行うことは必要不可欠である。したがって本研究は、非常に貴重なコホート研究であり、今後も継続して調査研究を行うことは、非常に大きな意義がある。そして、他の研究ではあまり評価検討なされていない日本人の食生活を含めた生活習慣に立脚した検討が今後進むものと期待される。

今回生活習慣への介入が糖尿病血管合併症の発症進展に抑制効果を示さなかったが、これは必ずしも生活介入が意味のないことを示すものではなく、既にある程度厳格な生活介入が行われていたため、介入群と非介入群での差が明確とならなかったと考える。

現在までの2型糖尿病患者における心血管疾患の危険因子の解析からも、その発症・進展の阻止に向けたアプローチが現実のものとなってきた。本研究で得られたエビデンスを今後広く啓発していくとともに、糖尿病大血管障害の進展阻止のための治療指針を作成し、臨床現場に着実に活かしていく必要がある。

E. 結論

生活の変化とともに、わが国の糖尿病合併症も欧米型へ変化を遂げており、今後糖尿病血管合併症を予防するためには、高血糖の是正とともに複数の関連危険因子を厳格に管理していくことが重要であると考えられた。

F. 研究発表 特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況 1 特になし

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
2 型糖尿病患者の QOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究（JDCS）

JDCS の課題と今後への提案
分担研究者 林 登志雄 名古屋大学医学部附属病院老年医学

研究要旨

JDCS 研究は日本人 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問題点についてその要因を検討し、今後の研究遂行について考察した。

A. 研究目的

本研究は日本人 2 型糖尿病患者を対象に、病態及びその各合併症の発症頻度、要因、危険因子等につき、本邦独自の特徴を発見、報告してきた。本邦の大規模臨床研究を代表する質の高い研究として国際的にも評価されている。10 年余に及ぶ世界的にも類い稀な長期研究である本研究が今後もその質の高さを保つため、本研究遂行の現状と問題点を整理することで、その課題と対策を検討せんとした。

B. 研究方法

本研究登録患者の平均年齢が第 8 年次には男女とも 66 歳をこえた。分担研究者が属する老年医学の立場から本研究実施上の現状と問題点を把握し、対策と今後の展望を検討した。

C. 研究結果と考察

① 8 年次データ固定・調査項目の縮減・隔年毎のデータ報告について

9 年次より開始された調査項目の縮減は、医療現場において診療の負担が減少し、登録患者ならびに担当医側の双方に良好に受け入れられていると感じた。これだけの長期研究は他に類をみず、どうしても登録患者の脱落、登録項目調査の逸脱等が生じると考えられる。事務局主導で登録時から第 8 年次にまでのデータの固定が行われた事は論文発表のみならず、今後の研究継続上も有意義だと考えられた。隔年毎のデータ報告も担当医が交代されていく中、負担軽減となっている。但し、データの抜きの懸念がある。

② 登録患者における現状と課題

登録患者が高齢化しており、通院困難などの理由により他医院や他科との連携が今後は重要になろう。一部の患者は後期高齢者になっており主治医制度の下で、診療所と連携する必要も出てくると考える。

③ 登録患者の高齢化に起因する課題

本研究の主題である血管合併症においては登録患者の高齢化により当初と危険因子が異なってくる可能性がある。また女性の発症が増加すると思われる年代である。脂質、血圧等を含め年代別縦断成績での解析等が望まれる。

一般的問題として、1) 高齢者を個別には何歳までおうか、2) 脳血管合併症や認知症にどう取り組むか、3) ADL 障害(寝たきり)も含め、除外基準を作るか等を評価する必要があると考える。また JEDIT 等、本邦で行われている高齢者糖尿病研究とのデータの相違等も評価可能になってきたと考える。

④ 今後への提言

本研究が開始され既に 10 年経過しており、既登録患者の減少・脱落が懸念される。日本人における糖尿病血管合併症の発症進展に関する新しい解析のため、新規患者を登録して、新たな観察対象群を設定する試みも必要かと考えられる。私どもが開始しているコホート群も平均年齢が近く有用かもしれない。

D. 結論

患者高齢化、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等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 JDCS を通じ日本人 2 型糖尿病の最新のエビデンスが提供され、成果は日本人 2 型糖尿病の医療対策を構築する上で最も信頼される EBM である。高齢社会日本をも代表する成績に育つと期待される。

現在の登録患者のみならず、年齢を一致させた新規の患者登録も考慮する必要があるかもしれない。

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirohito Sone, Yukio Yoshimura, Sachiko Tanaka, Satoshi Iimuro, Yasuo Ohashi, Hideki Ito, Hiroaki Seino, Shun Ishibashi, Yasuo Akanuma, Nobuhiro Yamada for the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group	Cross-sectional association between BMI, glycemic control and energy intake in Japanese patients with type 2 diabetes Analysis from the Japan Diabetes Complications Study	Diabetes Research and Clinical Practice	77S	S23-S29	(2007)
曾根博仁、赤沼安夫、山田信博、JDCSグループ	Japan Diabetes Complications Study (JDCS) - 日本人2型糖尿病患者の特徴と現状	医学のあゆみ	Vol. 220	No. 3	2007. 1. 20
曾根博仁、赤沼安夫、山田信博、JDCSグループ	Japan Diabetes Complications Study (JDCS) - 日本人2型糖尿病患者の大規模臨床研究 -	実験治療	685	6-10	2007
Yoshida M. Matsuyama Y. Ohashi Y	: Estimation of treatment effect adjusting for dependent censoring using the IPCW method: an application to a large primary prevention study for coronary events (MEGA study).	Clinical Trials	4:	318-328.	2007
大橋靖雄 :	臨床試験に対する生物統計学の社会的貢献 : 4半世紀の経験と今後の展望。	Japanese Journal of Biometrics	28 (Special Issue) :	S75-S86.	2007 ;
大橋靖雄 :	大規模臨床試験の品質管理 - MEGA Studyを例として - 。 第27回日本臨床薬理学会年会シンポジウム : わが国の心血管病大規模臨床試験の現状と課題より。	臨床薬理	38 (4) :	89S-90S.	2007 ;
寺本民生、大橋靖雄、桑島 巖、他	: 循環器疫学サイトepi-c.jp 座談会「疫学研究を臨床に結びつけるために」。	Therapeutic Research	28 (2) :	179-186.	2007 ;
大橋靖雄 :	大規模臨床試験の品質管理 - MEGA Studyの経験から - 。	呼吸と循環	55 (3) :	293-300.	2007



Cross-sectional association between BMI, glycemic control and energy intake in Japanese patients with type 2 diabetes Analysis from the Japan Diabetes Complications Study

Hirohito Sone^{a,b,1}, Yukio Yoshimura^{c,1}, Sachiko Tanaka^d, Satoshi Iimuro^e,
Yasuo Ohashi^e, Hideki Ito^f, Hiroaki Seino^g, Shun Ishibashi^h,
Yasuo Akanumaⁱ, Nobuhiro Yamada^{a,*}

for the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group

^a Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan

^b Department of Lifestyle Medicine and Applied Nutrition, Ochanomizu University, Japan

^c Training Department of Administrative Dietician, Shikoku University, Tokushima, Japan

^d Statistics and Cancer Control Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan

^e Department of Biostatistic, Epidemiology and Preventive Health Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan

^f Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

^g Diabetes Center, Ohta-Nishinouchi Hospital, Kohriyama, Fukushima, Japan

^h Department of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical College, Tochigi, Japan

ⁱ The Institute for Adult Diseases, Asahi Life Foundation, Tokyo, Japan

Accepted 29 January 2007

Available online 23 May 2007

Abstract

Although, weight loss is associated with improved glycemic control in diabetic patients, the relationships between patient weight, daily energy intake (EI), and glycemic or other control status have been poorly investigated. Baseline characteristics of the Japan Diabetes Complications Study, a representative cohort of Japanese diabetic patients, were used for quartile analysis stratified according to patient body mass index (BMI) and EI. Despite a 1.4-fold discrepancy in BMI between the highest and the lowest quartiles, no significant linear trend in HbA_{1C} levels or EI between quartiles was seen, although, waist/hip ratio, blood pressure, total cholesterol and triglycerides increased and HDL cholesterol decreased with the increase in BMI. Quartile analysis, according to EI, revealed a 1.8-fold elevation in EI between the lowest and the highest quartile. Nevertheless, the differences in patient BMI between the lowest and the highest quartile were no more than 3% and there were no significant linear trends among the four quartiles in most parameters including HbA_{1C}, blood pressure, serum lipids. These results revealed only very limited cross-sectional correlations among BMI, EI and other parameters suggesting that it is necessary to consider much wider variations in ideal weight and optimal dietary prescription when making assessments of diabetic patients.

© 2007 Published by Elsevier Ireland Ltd.

Keywords: Body mass index; Energy intake; Glycemic control; Japan Diabetes Complications Study (JDACS)

* Corresponding author. Fax: +81 29 853 3174.

E-mail addresses: son.hirohito@ocha.ac.jp (H. Sone), jdcstudy@md.tsukuba.ac.jp (N. Yamada).

¹ These authors contributed equally to the study.

1. Introduction

Obesity increases morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes and short-term studies have demonstrated that even moderate weight reduction through diet and/or exercise can improve patient hyperglycemia [1–3]. However, the few long-term cohort studies on the effects of weight loss on glycemic control in diabetic patients produced inconsistent results [2–5]. It has been speculated that the inconsistencies may have arisen from the confounding effects of other influences on body weight, such as the disease process itself or the medications used [6,7]. Even the detailed cross-sectional relationships between body weight and glycemic control indices in type 2 diabetic patients have been poorly investigated in large-scale settings, and the clinical utility of patient body weight and energy intake data has yet to be fully evaluated. To deepen our understanding of obesity in diabetic patients, further analysis of patient data obtained from the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) was performed to clarify the cross-sectional relationships between obesity, energy intake and diabetes control status within a single ethnic group.

2. Patients and methods

The JDACS is a nationwide prospective study of the characteristics of 2205 Japanese patients with type 2 diabetes aged between 40 and 70 years old at registration [8–12]. All patients had been previously diagnosed with type 2 diabetes, having glycohaemoglobin A_{1C} levels of more than 6.5%. Patients with impaired glucose tolerance were not included in this study. Other characteristics of the patients and details of the protocol were described previously [8]. The protocol received ethical approval from the committee of the Ministry of Health and Welfare, Japan and written informed consent was obtained from all patients enrolled. From the study cohort, we analysed the baseline data from 1637 patients who completed a baseline dietary survey, comprised of food records and a food frequency questionnaire (FFQ). Daily energy intake (EI) was adjusted for height and a height-adjusted EI was calculated from the residuals (plus total mean) of a simple regression model of EI on height [13]. Exercise amount (content and frequency) was determined by questionnaire and expressed in kilocalories of energy expenditure per day. Glycohemoglobin A_{1C} assays were standardized with 5.8% as the upper normal limit. All other laboratory tests were determined by standard methods in each clinic. Statistical analyses of male and female data were carried out separately using the SAS software package version 8.0. A *p* value of less than 0.05 was considered significant.

3. Results

The results, according to quartile of BMI, are shown in Table 1. Despite a 1.4-fold discrepancy in BMI between the highest (BMI-Q4) and the lowest (BMI-Q1) quartiles, no significant linear trend in glycohemoglobin A_{1C} levels between quartiles was seen in either men or women. There was no clear tendency in fasting plasma glucose in BMI-Q2, -Q3 and -Q4, although, it was significantly lower in BMI-Q1. Thus, BMI and glycemic control had only a very modest cross-sectional correlation in these patients. The lack of a significant linear trend in EI, as well as the very minor differences in fat intake and exercise activity between these four categories, indicated that these factors were insufficient to explain the differences in patient BMI. Furthermore, the highest BMI seen in BMI-Q4 was not due to pharmacological treatment because the proportion of patients on insulin therapy was markedly lower than that of the patients in BMI-Q1.

Waist circumference and waist/hip ratio increased in parallel with BMI (Table 1). Blood pressure, total cholesterol and triglycerides increased and HDL cholesterol decreased with the increase in BMI despite the increased frequency of antihypertensive and anti-dyslipidemia medication use, and most of the cardiovascular risk factors that comprise the metabolic syndrome were shown to be significantly elevated with increased BMI.

Quartile analysis according to EI (height-adjusted) (Table 2) revealed a 1.8-fold elevation in EI (i.e. nearly 1000 kcal/day) between the lowest (EI-Q1) and the highest (EI-Q4) quartile, in parallel with a 2-fold increase in fat intake. Nevertheless, the differences in patient BMI between EI-Q1 and -Q4 were no more than 3% (i.e. approximately 2 kg), which supports the previously noted poor correlation between EI and BMI. Furthermore, unlike the BMI categorization (Table 1), there were no significant linear trends in waist size, glycohemoglobin A_{1C}, fasting plasma insulin, blood pressure, serum lipids among the four quartiles, nor any specific trends in exercise activity or pharmacological therapeutic contents (Table 2).

4. Discussion

A common preconception is that patients with higher energy intake are more obese. However, previous population-based studies of mostly non-diabetic subjects revealed a rather inverse correlation between weight and energy intake [13,14], while among European or East Asian patients with established type

Table 1
Baseline characteristics of Japanese patients with type 2 diabetes (N = 1637) in the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) stratified into quartiles according to their BMI (i.e. BMI-Q1 at lowest and BMI-Q4 at highest)

	Men (N = 891)				Women (N = 746)				*P values		
	Total	BMI-Q1 (N = 221)	BMI-Q2 (N = 223)	BMI-Q3 (N = 215)	BMI-Q4 (N = 232)	Total	BMI-Q1 (N = 180)	BMI-Q2 (N = 190)		BMI-Q3 (N = 189)	BMI-Q4 (N = 187)
BMI (kg/m ²)	22.7 (2.6)	19.4 (1.1)	21.7 (0.5)	23.5 (0.5)	26.1 (1.4)	23.3 (3.3)	19.2 (1.3)	22.0 (0.6)	24.1 (0.7)	27.7 (1.9)	<0.0001
Weight (kg)	62.2 (8.7)	53.0 (5.0)	59.3 (4.5)	64.3 (5.3)	71.7 (6.1)	54.3 (8.5)	44.7 (4.0)	51.8 (3.6)	56.2 (3.9)	64.4 (6.2)	<0.0001
Age (years)	58.4 (7.3)	59.5 (7.0)	59.0 (6.8)	58.1 (7.3)	57.2 (8.0)	58.8 (7.3)	58.8 (7.2)	59.4 (7.1)	58.9 (7.0)	58.3 (7.9)	0.4008
Diabetes duration (years)	11.3 (7.4)	12.4 (7.5)	11.9 (7.3)	11.2 (7.6)	9.9 (7.1)	10.2 (6.7)	11.6 (7.7)	11.4 (6.8)	9.4 (5.8)	8.6 (5.9)	<0.0001
Waist circumference (cm)	82.1 (7.9)	74.4 (5.8)	79.8 (4.4)	83.6 (5.4)	90.0 (5.9)	76.6 (9.5)	67.6 (6.5)	74.2 (6.7)	78.4 (6.1)	86.2 (7.8)	<0.0001
Waist/hip ratio	0.89 (0.06)	0.85 (0.06)	0.88 (0.05)	0.89 (0.06)	0.93 (0.06)	0.83 (0.07)	0.79 (0.07)	0.83 (0.07)	0.84 (0.06)	0.88 (0.07)	<0.0001
Systolic blood pressure (mmHg)	131 (16)	128 (18)	129 (15)	133 (15)	135 (15)	132 (16)	126 (16)	132 (16)	134 (16)	134 (16)	<0.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	77 (10)	75 (10)	76 (10)	78 (9)	80 (10)	76 (9.9)	73 (9)	75 (10)	78 (9)	78 (10)	<0.0001
Glycohaemoglobin A1c (%)	7.59 (1.33)	7.57 (1.40)	7.70 (1.39)	7.54 (1.30)	7.55 (1.22)	8.00 (1.39)	7.89 (1.19)	8.15 (1.53)	7.95 (1.26)	8.02 (1.54)	0.6896
Fasting plasma glucose ^a (mmol/L)	148	146	153	150	150	155	144	157	157	157	0.0019
Fasting plasma insulin ^a (pmol/L) ^d	(130, 178)	(121, 168)	(133, 182)	(130, 175)	(128, 191)	(132, 182)	(124, 175)	(133, 182)	(135, 184)	(137, 186)	<0.0001
Serum total cholesterol (mmol/L)	6.0 (0.5, 2.0)	4.3 (0.5, 2.0)	5.0 (0.5, 1.8)	6.2 (0.5, 1.8)	9.2 (0.5, 1.8)	7.0 (0.5, 2.0)	4.7 (0.5, 2.0)	6.5 (0.5, 1.7)	8.5 (0.5, 1.8)	9.0 (0.5, 2.0)	<0.0001
Serum HDL cholesterol (mmol/L)	193 (35)	184 (34)	194 (32)	201 (37)	194 (34)	209 (34)	203 (31)	208 (33)	212 (36)	213 (33)	0.0010
Serum triglycerides (mmol/L)	53 (17)	58 (19)	53 (15)	51 (15)	47 (15)	57 (17)	65 (20)	58 (17)	52 (14)	53 (12)	<0.0001
Daily energy intake, height-adjusted (kcal/day)	109	90	102	116	132	101	78	96	117	119	<0.0001
Fat intake (g/day)	(53, 150)	(57, 140)	(54, 148)	(52, 154)	(54, 147)	(52, 151)	(54, 148)	(54, 149)	(53, 152)	(56, 143)	<0.0001
Exercise activity ^b (kcal/day)	1817 (45)	1814 (45)	1815 (45)	1817 (49)	1820 (43)	1642 (60)	1640 (60)	1649 (56)	1639 (61)	1639 (63)	0.5394
Oral hypoglycaemic reagents: OHA (without insulin) use (%)	54.3 (17.1)	53.4 (16.1)	54.3 (17.9)	55.0 (18.2)	54.7 (16.3)	53.2 (18.8)	51.5 (17.1)	51.5 (18.2)	54.3 (19.0)	55.1 (20.5)	0.0278
Insulin (with or without OHA) use (%)	163	170	156	179	147	127	113	151	140	125	0.0683
Medication for hypertension (%)	(55, 354)	(59, 302)	(52, 316)	(64, 393)	(34, 355)	(34, 256)	(39, 233)	(50, 259)	(25, 319)	(26, 247)	0.6558 ^e
Medication for hyperlipidemia (%)	60.0	53.4	61.8	61.9	62.9	61.0	59.4	65.8	59.3	59.4	0.0112 ^e
	17.2	25.3	17.5	13.5	12.5	21.6	27.2	22.6	20.1	16.6	<0.0001 ^e
	23.8	17.9	22.2	28.3	31.6	30.5	12.8	20.7	32.6	33.9	<0.0001 ^e
	16.4	15.1	19.9	29.4	35.6	33.8	17.9	21.8	32.1	28.2	0.0006 ^e

Values are mean (S.D.).
^a Analysis of variance with contrast test for linear trend.
^b Median (IQR).
^c Geometric mean (1 S.D.).
^d Patients with insulin therapy were excluded.
^e Mantel test.

Table 2
Baseline characteristics of Japanese patients with type 2 diabetes ($N = 1637$) in the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) stratified into quartiles according to their daily energy intake (EI) (height-adjusted) (i.e. EI-Q1 at lowest and EI-Q4 at highest)

	Men ($N = 891$)				Women ($N = 746$)				"P values	EI -Q4 ($N = 187$)	"P values
	EI-Q1 ($N = 223$)	EI-Q2 ($N = 222$)	EI-Q3 ($N = 224$)	EI-Q4 ($N = 222$)	EI-Q1 ($N = 186$)	EI-Q2 ($N = 187$)	EI-Q3 ($N = 186$)	EI-Q4 ($N = 187$)			
Daily energy intake, height-adjusted (kcal/day)	1346 (139)	1658 (73)	1920 (86)	2343 (256)	1199 (160)	1486 (60)	1716 (72)	2165 (339)			
Fat intake (g/day)	37.9 (8.7)	49.0 (10.1)	57.7 (9.9)	72.7 (15.8)	35.7 (8.0)	46.5 (7.9)	55.2 (8.9)	75.0 (19.3)	<0.0001		
BMI (kg/m^2)	22.5 (2.5)	22.6 (2.7)	22.7 (2.8)	23.1 (2.5)	22.9 (3.4)	23.4 (3.4)	23.0 (3.0)	23.9 (3.2)	0.0165		0.0234
Weight (kg)	61.7 (8.2)	61.8 (8.6)	61.9 (8.7)	63.4 (9.1)	53.8 (8.7)	54.4 (8.6)	53.4 (7.9)	55.9 (8.4)	0.0493		0.0650
Age (year)	58.0 (7.7)	58.9 (7.4)	58.2 (6.8)	58.6 (7.5)	58.1 (7.1)	59.4 (7.6)	59.1 (7.1)	57.9 (6.7)	0.6142		0.1809
Diabetes duration (year)	11.2 (7.1)	12.1 (7.5)	11.3 (7.3)	10.9 (7.8)	10.6 (7.1)	11.2 (7.2)	9.7 (6.4)	9.4 (6.1)	0.4611		0.0163
Waist circumference (cm)	82.1 (7.3)	81.3 (8.4)	81.7 (7.7)	83.2 (8.0)	76.5 (9.0)	76.3 (9.8)	75.6 (9.4)	78.1 (9.8)	0.1039		0.1905
Waist/hip ratio	0.89 (0.06)	0.89 (0.07)	0.89 (0.06)	0.89 (0.06)	0.84 (0.07)	0.83 (0.07)	0.83 (0.07)	0.84 (0.08)	0.6375		0.8525
Systolic blood pressure (mmHg)	132 (15)	131 (17)	130 (15)	132 (16)	131 (17)	133 (16)	131 (16)	132 (16)	0.8962		0.7616
Diastolic blood pressure (mmHg)	77 (10)	78 (10)	77 (10)	77 (9)	75 (10)	75 (10)	77 (10)	77 (10)	0.7249		0.0548
Glycohaemoglobin A _{1c} (%)	7.59 (1.27)	7.45 (1.24)	7.64 (1.42)	7.67 (1.37)	7.85 (1.17)	8.00 (1.35)	8.11 (1.52)	8.05 (1.49)	0.2994		0.6896
Fasting plasma glucose ^b (mmol/L)	149	149	149	152	160	156	152	154			
Fasting plasma insulin ^c (pmol/L) ^d	(127, 176)	(127, 180)	(131, 181)	(132, 189)	(129, 183)	(134, 187)	(129, 180)	(134, 180)	0.0269		0.7162
Serum total cholesterol (mmol/L)	5.7 (0.5, 1.8)	6.5 (0.5, 2.0)	6.0 (0.5, 2.0)	6.0 (0.5, 2.2)	6.7 (0.5, 2.0)	7.2 (0.5, 1.8)	6.8 (0.5, 2.0)	7.3 (0.5, 2.0)	0.6003		0.4112
Serum HDL cholesterol (mmol/L)	192 (35)	195 (31)	191 (37)	195 (36)	210 (35)	211 (33)	207 (34)	208 (32)	0.6026		0.3835
Serum triglycerides ^e (mmol/L)	51 (16)	54 (18)	53 (16)	52 (16)	57 (18)	58 (17)	56 (15)	56 (16)	0.5414		0.3274
Exercise activity (kcal/day)	112	110	104	111	97	103	100	105			
Oral hypoglycaemic reagents (without insulin) use (%)	(54, 150)	(55, 145)	(53, 151)	(51, 155)	(52, 153)	(51, 156)	(54, 149)	(53, 150)	0.615		0.2595
Insulin (with or without OHA) use (%)	138	179	153	160	123	143	133	120			
Medication for hypertension (%)	(44, 303)	(67, 363)	(58, 354)	(46, 381)	(34, 259)	(49, 289)	(25, 230)	(27, 257)	0.0468		0.7754
Medication for hyperlipidemia (%)	59.6	62.2	61.6	56.8	62.9	62.0	57.0	62.0	0.5327 ^e		0.6333 ^e
Values are mean (S.D.).											
^a Analysis of variance with contrast test for linear trend.											
^b Median (IQR).											
^c Geometric mean (I.S.D.).											
^d Patients with insulin therapy were excluded.											
^e Extended Mantel test.											

2 diabetes, almost no correlation between BMI and non-fasting blood glucose levels was found [15]. Fasting blood glucose, glycohemoglobin, EI and oral medication use were not determined simultaneously in these studies. Our analyses, while revealing that the differences in BMI or EI did not reflect the averaged glycemic control status of patients, also support the earlier studies and provide evidence of relationships between BMI and EI and parameters such as serum lipids and blood pressure. It is also clear from our analyses that it is impossible to ascertain the glycemic control status of an individual patient from a single assessment of their BMI or EI. The lack of significant differences in EI and the relatively small differences in physical activity in the face of a large discrepancy in BMI seen in our patients (Table 1) suggested that lifestyle-related factors play relatively limited roles in determining the current BMI of the patients.

Glycemic control was poorly correlated with BMI while blood pressure and serum lipids showed significant step-wise elevations with increased BMI (Table 1), despite all three parameters reportedly improving with weight loss in intervention studies of diabetic patients [1]. This suggests that the relationship between obesity and hyperglycemia is quite complex. The higher proportion of insulin therapy, and also the longer diabetes duration and the lower fasting plasma insulin levels, seen in patients in the lower BMI categories (Table 1) suggest that Japanese diabetic patients have quite limited insulin secretory capacity and are becoming obese only during the early stages of the disease. This supports previous speculation that the disease process profoundly influences the BMI of patients [4] and could also explain the much lower average BMI in Japanese patients than in white patients [9,10].

Several potential sources of bias need to be considered in interpreting our data. One is BMI-dependent underreporting of energy intake, which has been observed mainly in 24 h dietary recalls [16–18], but also in food frequency questionnaires [18]. However, we combined food recording with FFQ in our dietary survey and observed differences in energy intake (Table 2) that were much broader than the reported BMI-dependent effect (20–25% over the BMI range of approximately 10 kg/m²) [18]. Another limitation of this study is that we only included patients who had completed a dietary survey for analysis. Neither could we discuss the role of ethnicity because comparable analyses of other ethnic groups could not be found. Such a comparison would have aided our understanding of the underlying pathophysiological

relationship between energy intake and obesity in patients with type 2 diabetes and the influence of genetic background on the pathophysiology of the disease.

Acknowledgments

This study was financially supported by the Health Sciences Research Grants (Research on Health Services) provided by the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. We gratefully acknowledge all the patients, physicians, co-medical staffs and secretaries who are taking part in the JDCS.

Appendix A

The Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group:

Primary investigator: Nobuhio Yamada (University of Tsukuba),

Chief in Assessment Committee: Yasuo Akanuma (Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation).

Keita Ato, Masaaki Eto, Hiroshi Ito (Asahikawa Medical College), Yasuo Akanuma, Ritsuko Honda, Masatoshi Kikuchi (Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation), Azuma Kanatsuka, Naotake Hashimoto, Yasushi Saito, Kenichi Sakurai, Kazuo Takahashi, Kazuo Yagi, Kotaro Yokote (Chiba University), Tadami Takekoshi, Takanobu Wakasugi (Fukui Prefectural Hospital), Shigetake Toyooka (Fukui Red Cross Hospital), Yukihiko Bando (Fukui Saiseikai Hospital), Tsugihiko Nakai, Koji Oida, Jinya Suzuki (Fukui University), Yasuaki Fukumoto, Seiichi Sumi (Garatia Hospital), Genshi Egusa, Rumi Fujikawa, Masamichi Okubo, Kiminori Yamane (Hiroshima University), Takao Koike, Narihito Yoshioka (Hokkaido University), Motonobu Anai, Ritsuko Honda, Masatoshi Kikuchi (Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation), Shun Ishibashi (Jichi Medical University), Masanobu Kawakami, Kazuyuki Namai, Hiroyuki Tamemoto (Jichi Medical School Omiya Medical Center), Takashi Sasaki, Masami Nemoto (Jikei University), Ryuzo Kawamori, Yasushi Tanaka (Juntendo University), Toshihiko Ishida (Kagawa University), Izumi Takei (Keio University), Yoshikuni Fujita, Keiji Tanaka, Yoshihiro Yajima (Kitazato University), Hideki Kishikawa, Tetsushi Toyonaga (Kumamoto University), Yoichi Imamura, Shingo Komichi, Zenji Makita, Kyohei Nonaka, Kentaro Yamada (Kurume University), Naoto Nakamura, Koji Nakano (Kyoto Prefectural University of Medicine), Toyoshi Iguchi, Hajime Nawata (Kyushu University),

Yasuhisa Matsushima (Matsudo City Hospital), Hideo Takahashi (Minami Akatsuka Clinic), Hiroyuki Toyoshima (Minoh City Hospital), Shoichi Akazawa, Eiji Kawasaki, Shigenobu Nagataki (Nagasaki University), Nigishi Hotta, Jiro Nakamura (Nagoya University), Kentaro Doi, Yu Harano, Hisashi Makino, Yasunao Yoshimasa (National Cardiovascular Center), Yoichi Hayashi (Nihon University), Shinichi Oikawa (Nippon Medical School), Ryuzo Abe, Hiroaki Seino, Daishiro Yamada (Ohta-Nishinouchi Hospital), Mitsuru Hoshi, Eiichi Konno, Takao Watarai (Osaka Koseinenkin Hospital), Masatoshi Imaizumi, Ryohei Todo (Osaka National Hospital), Keisuke Kosugi, Yasuhisa Shimizu, Yutaka Umayahara (Osaka Police Hospital), Junichiro Miyagawa, Mitsuyoshi Namba, Kohei Okita, Kaoru Takemura, Yoshimitsu Yamasaki (Osaka University), Yoshihito Atsumi, Kazuhiro Hosokawa, Kempei Matsuoka (Saiseikai Central Hospital), Junko Nakano, Hirota Umezu (Saiseikai Fukushima General Hospital), Akihiko Hoshino, Toshihiko Nishiyama, Tetsushi Nogami (Saiseikai Kumamoto Hospital), Hideo Nunome (Saiseikai Mito Hospital), Shigehiro Katayama, Atsuhito Togashi (Saitama Medical College), Kenichi Yamada (Sakura National Hospital), Shinichi Araki, Atsunori Kashiwagi, Yoshihiko Nishio (Shiga University of Medical Science), Yukio Yoshimura (Shikoku University), Tatsuhide Inoue (Shizuoka General Hospital), Masafumi Kitaoka (Showa General Hospital), Koichi Miyakawa (Tachikawa Sogo Hospital), Toshio Kitada, Akio Shirai, Ryoichiro Watanabe (Takeda General Hospital), Hideki Ito (Tama-Hokubu Medical Center), Takaichi Miyagawa (Tama Minami Clinic), Yoshikazu Sakamoto, Osamu Mokuta, Ryo Okazaki (Teikyo University Ichihara Hospital), Kazuma Takahashi (Tohoku University), Koji Shirai, Hiroshi Miyashita (Toho University Sakura Hospital), Akira Tanaka (Tokyo Medical and Dental University), Yoshiaki Fujita (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology), Reiko Kawahara, Yasue Omori, Asako Sato (Tokyo Women's Medical University), Yasumichi Mori, Toshio Murase, Mitsuhiko Noda, Masato Odawara (Toranomon Hospital), Masashi Kobayashi, Masaharu Urakaze (Toyama Medical and Pharmaceutical University), Hitomi Fujii, Satoshi Iimuro, Takashi Kadowaki, Sachiko Tanaka, Yasuo Ohashi, Junichi Osuga, Yasuyoshi Ouchi, Akane Katagiri Takahashi (University of Tokyo), Hirohito Sone, Kamejiro Yamashita (University of Tsukuba), Ryo Kawasaki, Hidetoshi Yamashita (Yamagata University), Hisahiko Sekihara, Yasuo Terauchi, Yasumichi Mori (Yokohama City University), Tetsuo Nishikawa (Yokohama Rosai

Hospital), Hiroto Furuta, Kishio Nanjo (Wakayama Medical University).

References

- [1] C.A. Maggio, F.X. Pi-Sunyer, Obesity and type 2 diabetes, *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 32 (2003) 805–822.
- [2] A.J. Scheen, Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity, *Drugs* 63 (2003) 1165–1184.
- [3] L. Aucott, A. Poobalan, W.C. Smith, A. Avenell, R. Jung, J. Broom, et al., Weight loss in obese diabetic and non-diabetic individuals and long-term diabetes outcomes—a systematic review, *Diab. Obes. Metab.* 6 (2004) 85–94.
- [4] S.M. Shoff, R. Klein, S.E. Moss, B.E. Klein, K.J. Cruickshanks, Weight change and glycemic control in a population-based sample of adults with older-onset diabetes, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 53 (1998) M27–M32.
- [5] American Diabetes Association, Nutrition principles and recommendations in diabetes (clinical practice recommendation), *Diabetes Care* 1 (27 Suppl.) (2004) S36–S46.
- [6] S. Heller, Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diab. Res. Clin. Pract.* 65 (Suppl.) (2004) S23–S27.
- [7] The 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 (1998) 837–853.
- [8] H. Sone, A. Katagiri, S. Ishibashi, R. Abe, Y. Saito, T. Murase, 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.* 34 (2002) 509–515.
- [9] Japan Diabetes Complications Study Group, Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients, *Lancet* 361 (2003) 85.
- [10] Japan Diabetes Complications Study Group, Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes, *Lancet* 363 (2004) 248–249.
- [11] H. Sone, S. Mizuno, H. Fujii, Y. Yoshimura, Y. Yamasaki, S. Ishibashi, 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* 28 (2005) 1463–1471.
- [12] H. Sone, S. Tanaka, S. Ishibashi, Y. Yamasaki, S. Oikawa, H. Ito, et al., 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 (2006) 145–147.
- [13] I. Romieu, W.C. Willett, M.J. Stampfer, G.A. Colditz, L. Sampson, B. Rosner, et al., Energy intake and other determinants of relative weight, *Am. J. Clin. Nutr.* 47 (1988) 406–412.
- [14] H. Keen, B.J. Thomas, R.J. Jarrett, J.H. Fuller, Nutrient intake, adiposity and diabetes, *Br. Med. J.* 1 (6164) (1979) 655–658.
- [15] N. Chaturvedi, J.H. Fuller, Mortality risk by body weight and weight change in people with NIDDM. The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes, *Diabetes Care* 18 (1995) 766–774.
- [16] G. Johansson, A. Wikman, A.M. Ahren, G. Hallmans, I. Johansson, Underreporting of energy intake in repeated 24 h recalls

- related to gender, age, weight status, day of interview, educational level, reported food intake, smoking habits and area of living, *Public Health Nutr.* 4 (2001) 919–927.
- [17] P. Ferrari, N. Slimani, A. Ciampi, A. Trichopoulou, A. Naska, C. Lauria, et al., Evaluation of under- and overreporting of energy intake in the 24 h diet recalls in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), *Public Health Nutr.* 5 (6B) (2002) 1329–1345.
- [18] D.W. Heerstrass, M.C. Ocke, H.B. Bueno-de-Mesquita, P.H. Peeters, J.C. Seidell, Underreporting of energy, protein and potassium intake in relation to body mass index, *Int. J. Epidemiol.* 27 (1998) 186–193.

●アウトカム研究

Japan Diabetes Complications Study(JDCS)

—日本人 2 型糖尿病患者の特徴と現状

Japan Diabetes Complications Study(JDCS)

—Characteristics and current situations in Japanese patients with type 2 diabetes

曾根博仁 Hirohito SONE^{1,2} 赤沼安夫 Yasuo AKANUMA³ 山田信博 Nobuhiro YAMADA²

JDCS グループ (Japan Diabetes Complications Study Group) (表 6)

お茶の水女子大学大学院人間文化研究科¹, 筑波大学大学院人間総合科学研究科², 朝日生命成人病研究所³

◎アジア人糖尿病患者の大規模臨床研究に基づくエビデンスはこれまで不十分であった。JDCS は日本全国の 2 型糖尿病患者 2,200 人を前向きに追跡している臨床研究で、糖尿病発症後平均 10 年の患者において生活習慣介入を中心とした強化治療の有効性を検討している。日本人と欧米人の糖尿病患者を比較すると、肥満や合併症の頻度、合併症のリスクファクターなどさまざまな違いがみられることが JDCS のデータにより明らかになった。日本人糖尿病患者に最適化された治療のためには、多数の日本人糖尿病患者から得られた臨床エビデンスがさらに充実することが望まれる。

Keywords

Japan Diabetes Complications Study(JDCS), 糖尿病, 合併症, リスクファクター, 大規模臨床研究



研究背景

1. 欧米人と日本人の糖尿病

糖尿病は、先進国、発展途上国のいずれにおいても深刻な社会問題となっており、世界全死亡の 5.2% に相当する 290 万人の過剰死亡をもたらしている¹⁾。糖尿病合併症をいかに抑制するかは、現代の糖尿病診療に課せられた緊急の使命である。これまでの糖尿病に関する大規模臨床研究の多くは、欧米で白人患者をおもな対象に行われてきた。アフリカ系・ヒスパニック系住民を含む研究もあるが、世界の糖尿病患者の約 4 割を占める²⁾アジア人患者を多く含んだ研究は少なかった。

現在、日本の糖尿病診療は、アメリカの DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (「サイドメモ 1」参照) やイギリスの UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (「サイドメモ 2」参照) をはじめとする欧米の大規模研究のエビデンスに基づいて行われている。しかし、糖尿病の病態背景や表現型には多くの人種間バリエーション (ethnic differences) があり³⁻⁵⁾、たとえば東

アジア人糖尿病患者は欧米人患者より冠動脈疾患発症率がかなり低い^{3,6)}。したがって、欧米の臨床エビデンスが日本人患者にあてはまるのかという疑問は残る。日本人患者の病態に即した治療を行うには、日本人(東アジア人)患者のエビデンスを充実させる必要がある。

2. 糖尿病治療としての生活習慣介入

戦後わが国で 2 型糖尿病が急増した背景としては、生活習慣の欧米化(高エネルギー・高脂肪食摂

DCCT(Diabetes Control and Complications Trial)

北米の若年 1 型糖尿病患者約 1,400 名を対象に、従来療法群(1 日 1~2 回のインスリン注射)と強化療法群(インスリンの頻回注射や持続皮下注)との間で、網膜症など多くの合併症の発症率に差がみられることを示した。血糖コントロール治療で合併症が予防できることを世界ではじめて示した有名な研究である。介入期間終了後も前向き観察研究(Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications: EDIC)として追跡が続けられている

表 1 JDCS(登録時)と英国, 米国の糖尿病患者の臨床的特徴の比較(文献¹⁶⁾より改変)

	JDCS (日本)	UKPDS (英国)	NHANES (米国)
n	2,205	2,015	441
年齢(歳)	59	62	59
糖尿病罹患期間(年)	11	9	13
血圧(mmHg)	132/77	140/80	135/72
空腹時血糖(mg/dl)	158	147	データなし
HbA _{1c} (%)	7.7	7.9	7.8
総コレステロール(mg/dl)	201	205	209
トリグリセリド(mg/dl)	125	137	データなし
body mass index(BMI)(kg/m ²)	23.1	29.4	32.3
一般人口の平均 BMI(kg/m ²)	22.7	24.1	28.5

取, 身体活動量低下)が重要である。食事・運動療法をはじめとする生活習慣改善が2型糖尿病の発症を抑制することは, 東アジア人のデータ⁷⁾も含めエビデンスとして確立している⁷⁻⁹⁾。しかし, 発症後の2型糖尿病患者における生活習慣介入の有効性を示すエビデンスは十分でなかった¹⁰⁾。



研究目的

このような背景に基づき, 欧米人以外の糖尿病患者を対象にした世界初の大規模臨床介入研究 Japan Diabetes Complications Study(JDCS)¹¹⁾が1996年に開始された。その目的は,

- ① 現代日本の糖尿病専門施設に通院する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。
- ② 生活習慣改善を中心とした強化治療が, す

ガイドメモ

UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)

イギリスの2型糖尿病約5,100人を対象に, HbA_{1c}が7.9%の通常治療群とHbA_{1c}7.0%の厳格治療群との間で, 血管合併症の発症に有意差がみられた。他にも血圧コントロールやビッグアナイド薬の有効性など, 多岐にわたるきわめて多くの論文とエビデンスを生み出しつづけている。糖尿病分野の世界的研究である。

でに発症して治療中の2型糖尿病患者のコントロールや予後を改善するかを検討する。

の2点である。現在10年を経過し継続中である。



対象者・セッティング

対象者は全国の糖尿病専門施設(おもに大学病院や大病院)59カ所に通院する40~70歳の男女で, HbA_{1c}6.5%以上の患者2,205名である。

合併症の発症率やリスクファクターを調べることを目的としているので, 下記のような進行した合併症をもつ患者は除外された。

- ① 前増殖性以上の網膜症

② 随時尿中アルブミン150mg/g CREまたは血清クレアチニン値>1.3mg/dlを超える腎症

- ③ 心疾患, 脳血管障害, 閉塞性動脈硬化症

開始時の登録患者の臨床的特徴を表1に示した。都市部病院に通院する発症後10年くらいの2型糖尿病患者の典型像となっている。本研究は糖尿病専門施設において実施されているためデータの信頼性が高く, 現代日本の2型糖尿病患者の貴重なデータベースである。



研究デザイン

形式は無作為割付比較対照介入試験で, おもな介入内容が生活習慣介入であるためオープンラベル法となっている。登録患者は, それまでの外来



表 2 JDCSの治療目標

血糖の管理：HbA _{1c} 6%以下 体重の管理：BMI 22 以下 高脂血症の管理：総コレステロール 220 mg/dl 未満(治療ガイドライン変更に伴い 180 mg/dl 未満に厳格化)、 中性脂肪 150 mg/dl 未満, HDL コレステロール 40 mg/dl 以上 血圧の管理：140/85 mmHg 未満(治療ガイドライン変更に伴い 130/80 mmHg 未満に厳格化) 喫煙の制限：禁煙 アルコール摂取の制限：基本的には禁酒(2 単位/day 未満) ウエストヒップ比の低下：男性 0.9 以下, 女性 0.8 以下
--

治療を継続する“非介入群”と、主治医と協力して外来や電話における生活指導強化により生活習慣改善をめざす“介入群”の2群に割り付けられている。

介入内容が現在のガイドラインに沿った緩やかなもので、治療が群間で極端には違わないため(実際に HbA_{1c}以外の、血圧、血清脂質などの指標については群間差が認められていない)、全体をひとつのコホートとみなして合併症の発症率やリスクファクターも解析されている。



介入内容

介入群に対しては、主治医と協力してライフスタイル改善を中心とした強化治療がなされてきた。具体的には、

- ① 血糖、肥満度、血清脂質、血圧などのコントロール目標(表 2)の設定
- ② その達成を目標とした、外来主治医による治療・指導の強化
- ③ 糖尿病教育者の電話による定期的な生活指導
- ④ コントロール目標を満たさない患者に対するパンフレットなどの教育資料送付や、主治医を通じての来院頻度増加や教育入院などの依頼

ただし倫理的配慮から非介入群をコントロール不良のまま放置しないために、両群において内服薬やインスリンなどの変更は妨げていない。しかし結果的には、両群間の投与内容に有意差は認められていない。



主要なアウトカム指標

主要なエンドポイントは糖尿病細小血管ならびに大血管合併症の発症・進展であるが、血糖・血圧・血清脂質・肥満度・生活習慣・治療内容など、多くの臨床指標や診療内容について年1回の調査が続けられている。

網膜症のエンドポイントは発症および単純性網膜症の増悪で、独自の進行度分類と眼科専門医による眼底写真読影所見などに基づいて判定されている。腎症は尿アルブミン 300 mg/24 hr 以上の出現を発症とした。心血管合併症は冠動脈疾患あるいは脳卒中の発症とされ、あらかじめ設けられた診断基準に基づき複数の専門委員によって判定されている。さらに、栄養摂取量や生活習慣についても定期的に調査されている。



結果要約

1. 全体の進行状況

3年目までの中間結果¹²⁾が発表され、その後についても集計・解析が進行中である。近い将来、全体経過や各合併症の発症率・リスクファクターに関する本格的な解析結果が発表される予定である。これまでになされた一部の解析からも、欧米人糖尿病患者とは異なる日本人患者の特徴がさまざまな面から明らかになっている。

2. 生活習慣介入の長期効果

生活習慣介入の血糖コントロールに対する効果は、薬物介入より小さいことが知られる。過去のメタアナリシス¹³⁾でも糖尿病教育による HbA_{1c}改

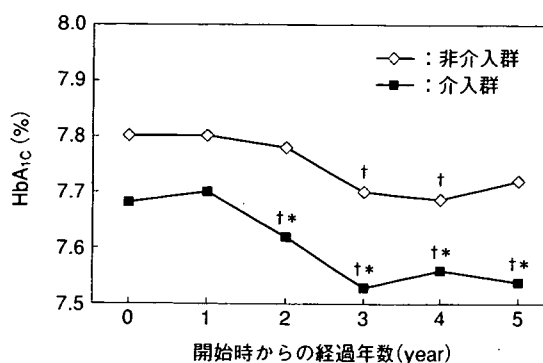


図1 JDCS開始後5年間のHbA_{1c}の変化
 †: $p < 0.05$ (開始時と比較して), * : $p < 0.05$ (非介入群と比較して).

善は平均 0.76%にとどまり、しかも介入を中止すると改善幅は平均 0.26%まで減少した。しかし、JDCS ほど大規模長期間に糖尿病患者における生活習慣介入効果を検討した研究は含まれていない。

JDCS では開始 2 年目から 5 年後まで、介入群で非介入群より HbA_{1c} が有意に低値を示したが (図 1), その差は 0.2%にとどまった。また、肥満度・血圧・血清脂質は両群間で有意差は認められなかった。したがって、生活習慣介入の効果は大きいとはいえなかったが、欧米の類似研究と異なり JDCS では対照の非介入群においても HbA_{1c} 低下が認められた。これは JDCS では非介入群で継続された従来の外来治療 (これにもいくぶんかの生活習慣指導は不可避免的に含まれる) のレベルが高かったことを示し、そのために介入効果がマスクされたものと思われる^{12,14)}。今後の解析により、ライフスタイル介入が奏効しやすい患者の特徴が明らかになり、より効率的な生活指導法開発に寄与することが期待される。

3. 日本人糖尿病患者の特徴

① 肥満度の違い

欧米の糖尿病患者は過食と運動不足のため肥満しているとされる¹⁵⁾。しかし、JDCS の登録時データを英米の糖尿病患者データと比較したところ^{16,17)}、JDCS 患者の body mass index (BMI) は約 23 で欧米患者の 30 前後と比較して著明に低値で

あった (表 1)。さらに、白人糖尿病患者は白人一般住民 (BMI 約 24) よりかなり肥満しているのに対して、日本人糖尿病患者の BMI は一般住民とほとんど変わらなかった。糖尿病患者の肥満度は、日本と欧米で大きく異なることが明らかになった。

② 細小血管 (毛細血管) 合併症

ヨーロッパの 1 型糖尿病患者を対象にした研究¹⁸⁾ では、糖尿病神経障害のリスクファクターは心血管合併症のそれと多くが共通であった。しかし、JDCS 登録患者ではそのような共通性はみられず¹⁹⁾、糖尿病合併症のリスクファクターに人種差があることが示された。

JDCS における網膜症 (担当: 山形大学眼科 山下英俊教授) 発症率を開始時 HbA_{1c} 別に図 2 に示したが、HbA_{1c} 9% 以上の群ではその後 4 年間に 3 割以上が網膜症を発症していた。一方、HbA_{1c} 7% 未満であっても発症は完全には抑制されず、その発症予防には非常に厳格な血糖コントロールが必要なことが示唆された。また、糖尿病腎症 (担当: 埼玉医科大学内科 片山茂裕教授) の発症リスクも、HbA_{1c} 7% 未満の群と 9% 以上の群とでは 4.5 倍も違うことが明らかになった。

③ 大血管 (心血管) 合併症

JDCS のこれまでの結果では、冠動脈疾患の患者 1,000 人当りの年間発症率は 8.8 (男性 10.6, 女性 6.8) で、一般住民 [久山町研究²⁰⁾ (男性 3.48, 女性 1.81)] と比較してかなり高値を示した。また、冠動脈疾患発症率のほうが脳卒中発症率 7.9 (男性 8.5, 女性 7.0) よりむしろ高かった。イギリスの UKPDS²¹⁾ と比較すると、JDCS では虚血性心疾患は約半数、脳血管障害は JDCS がやや多い程度であった。

また、欧米人糖尿病患者では少量のアルコール摂取が糖尿病患者においても冠動脈疾患を抑制する作用があることが示唆されたが²²⁾、日本人糖尿病患者ではその抑制効果は明らかでなかった²³⁾ (表 3)。

④ 血圧と血清脂質のコントロール

糖尿病患者の心血管合併症抑制には、血糖とと

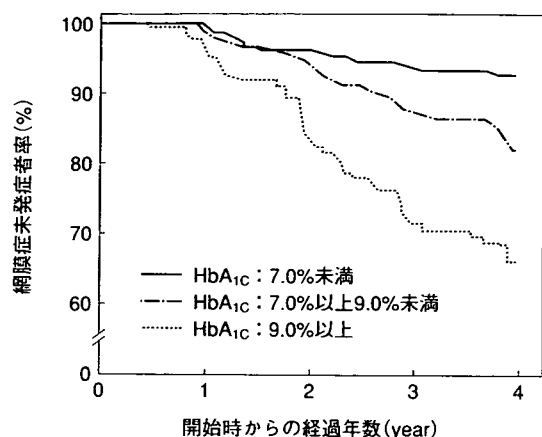


図2 JDCSにおける糖尿病網膜症発症
JDCS 開始時の HbA_{1c} 値により層別化した網膜症
未発症率の推移。

もに血圧・血清脂質のコントロールも重要である。JDCSにおいても、LDL-コレステロール 100 mg/dl 未満の患者に対する 160 mg/dl 以上の患者の冠動脈疾患リスクは 3.1 倍(95%信頼区間: 1.6~6.3)になり、収縮期血圧 130 mmHg 未満の患者に対する 150 mmHg 以上の患者の脳卒中リスクは 2.2 倍(95%信頼区間: 1.2~3.9)であった。

しかし、糖尿病患者の血圧や血清脂質のコントロールは世界的にみて不良である²⁴⁾。たとえば、JDCS²⁵⁾でも他の欧米諸国^{17,26,27)}でも、収縮期血圧 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg を満たすコントロール良好者は糖尿病患者の 4 割に達しない。同様に総コレステロール 200 mg/dl 以下のコントロール良好者も半数に満たない。

一方、JDCS 登録患者とアメリカ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)²⁸⁾、日本人と欧米人とで、薬物の使われ方や感受性が異なる可能性も考えられる。

⑤ 日本人糖尿病患者における メタボリックシンドローム

Strong Heart Study²⁹⁾では、糖尿病があっても心血管リスクファクターを複数合併しなければ冠動脈疾患リスクはそれほど上昇しないことが示されている。同様にアメリカ国民健康栄養調査³⁰⁾では、糖尿病患者であってもメタボリックシンドロームを合併しなければ、糖尿病もメタボリックシンドロームもない者と冠動脈疾患有病率は変わらないことが判明した。実際に欧米の前向き研究³¹⁻³⁵⁾では、メタボリックシンドローム合併糖尿病患者は非合併糖尿病患者より心血管疾患リスクが高いことが繰り返し示されている。さらに、メタボリックシンドロームは非糖尿病患者においても心血管イベントのリスクを高めるが、2 型糖尿病患者のほうがその影響が強い(リスク上昇度が大きい)ことも報告されている^{36,37)}。

もともと心血管疾患のリスクが高い糖尿病患者においてメタボリックシンドロームの有無を診断することは意味がないとする意見もあるが³⁸⁾、心血管疾患リスクファクター管理が世界的に不十分な現状ではもともとリスクが高い糖尿病患者のうちでもさらにハイリスク者を見出すことは、現場の限られた医療資源を集中させて効率的な介入を行うのに役立つはずである。そこで日本人 2 型糖尿病患者においてメタボリックシンドロームが心血管疾患の発症予知に有用であったかを検討する

表 3 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(文献²³⁾より改変)

	Howard, et al.		JDCS
	冠動脈疾患	冠動脈疾患	脳卒中 [†]
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 $p < 0.05$.

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(平均±標準偏差)²⁸⁾

	JDCS	MGH
	(登録時)	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
高脂血症薬服用率(%)	26	57

表 5 おもなメタボリックシンドローム診断基準と心血管疾患リスク(文献^{25,39)}より著者作成)

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	
	男	女	男	女	男	女
1a BMI>30 or ウエスト/ヒップ比>0.90 (男性), >0.85(女性)	39.4	37.5	1.3(0.7, 2.5)	1.2(0.5, 3.0)	1.3(0.7, 2.6)	1.1(0.5, 2.3)
1b 腹囲≥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)
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)	<u>2.1</u> (1.1, 4.3)	<u>2.4</u> (1.1, 5.5)
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)
2c 収縮期血圧≥130 または拡張期血圧≥85 mmHg またはそのための薬物治療	64.1	68.8	1.0(0.5, 2.0)	1.1(0.4, 2.8)	2.1(0.9, 4.8)	1.6(0.6, 4.4)
3a TG≥150 mg/dl	24.8	21.0	<u>2.9</u> (1.6, 5.3)	1.7(0.6, 4.4)	1.1(0.5, 2.4)	0.7(0.2, 1.9)
3b TG≥150 mg/dl またはそのための薬物治療	26.5	23.4	<u>2.9</u> (1.6, 5.5)	2.0(0.8, 5.0)	1.1(0.5, 2.4)	0.6(0.2, 1.8)
4 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)
5a TG≥150 mg/dl or HDL-C<35 mg/dl	28.5	27.0	<u>2.8</u> (1.6, 5.2)	1.8(0.7, 4.5)	0.9(0.4, 1.9)	1.6(0.7, 3.5)
5b HDL-C<40 mg/dl(男性), 50 mg/dl(女性)またはそのための薬物治療	19.3	36.3	1.8(0.9, 3.5)	1.5(0.6, 3.5)	1.0(0.4, 2.4)	1.3(0.6, 2.9)
6 尿中アルブミン排泄率>30 μg/g CRE	51.2	57.7	1.2(0.6, 2.3)	2.9(0.9, 8.7)	1.8(0.9, 3.8)	1.1(0.5, 2.4)
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)	<u>2.8</u> (1.0, 7.9)	2.0(0.9, 4.1)	<u>3.7</u> (1.4, 9.9)
NCEP-ATP III 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	<u>1.9</u> (1.0, 3.6)	1.7(0.7, 4.0)	1.4(0.7, 2.8)	1.3(0.6, 2.8)
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 を満たしたうえ, 2c, 3b, 5b のうち 1 つ以上)	32.0	9.2	1.7(0.9, 3.2)	1.2(0.3, 4.9)	1.1(0.6, 2.3)	1.1(0.3, 4.1)

WHO, NCEP-ATP III, IDF の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 JDCS 登録 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心血管疾患リスクが何倍上昇したか(ハザード比)を示した。かつこ内は 95%信頼区間で, 下線をつけたものが統計的に有意な上昇とみなされたもの。なお, NCEP 基準の腹囲については, 日本肥満学会の基準(表中 1b)に置き換えて解析した。
TG: トリグリセリド, HDL-C: HDL コレステロール。