

うスローガンのもとで国際キャンペーンを展開している<sup>2)</sup>。わが国においても糖尿病患者数(95%以上は2型糖尿病)は、人口の高齢化と生活習慣の欧米化を背景に、戦後すさまじい勢いで増加してきた。2006年国民健康・栄養調査によると、糖尿病患者は、その疑いが強い者を含めると40歳以上の国民の3人に1人に達すると見込まれている。患者総数でみても、日本は世界第5位の糖尿病大国であり<sup>3)</sup>、糖尿病により年間約3千人が視力を失い、1万人以上が人工透析を開始されるなど、国民の健康、生命および医療費に甚大な損害を与えている。したがって2型糖尿病を早期に発見し、適切なコントロールにより合併症を予防することは、国内外を問わない緊急課題である。

## 2. 糖尿病と生活習慣のエビデンス

2型糖尿病急増の背景として、摂取エネルギーに対する身体活動量の低下や脂肪摂取量の増大による代謝状態の変化などが強く関与している。これを裏付けるように、食事・運動療法を始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、東アジア人対象のもの<sup>4)</sup>も含め、大規模研究のエビデンス(科学的根拠)が存在する<sup>5)</sup>。しかし発症後の2型糖尿病患者における生活習慣改善の有効性を検討した研究は多くない。

## 3. アジア人糖尿病のエビデンスとJDACS

2型糖尿病は世界各地でみられるcommon diseaseであるが、病名は同じでも人種・民族・国の違いにより多くの病態的差異がみられる<sup>6-10)</sup>。たとえば東アジア人糖尿病患者は、欧米人患者より腎症や透析導入の頻度が高いものの冠動脈疾患発症率はかなり低い<sup>11)</sup>。これまで糖尿病の大規模臨床研究の多くが欧米で行われてきたため、糖尿病治療に関する多くの臨床エビデンスと現行の治療ガイドラインは、欧米人患者のデータから得られている。しかし、それらが世界の糖尿病人口の約半数を占めるアジア人患者にもあてはまるかどうかは不明である。そのため日本人を含むアジア人患者の診療や療育指導は、可能であればアジア人患者のエビデンスに基づいて行う方がよい。しかし、アジア人糖尿病患者を対象とした大規模臨床研究はまだ少ないのが現状である。

## 4. JDACS の 概 要

Japan Diabetes Complications Study (JDACS) は、日本人2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床介入研究である。その目的は、①現代日本の糖尿病専門施設に通院する2型糖尿病患者の病態や治療状況などについて前向きに調査すること、②生活習慣改善を中心と

表1 JDACS(登録時)と英国、米国の糖尿病患者の臨床的特徴の比較

	JDACS (日本) (n=2,205)	UKPDS (英国) (n=2,015)	NHANES (米国) (n=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 <sub>1c</sub> (%)	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 <sup>2</sup> )	23.1	29.4	32.3
各国の一般人口の平均BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.7	24.1	28.5

資料)文献11,13,14より改変引用

した強化治療が、す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こと、の2点である。最終的なゴールは、これらを通して日本人ならびに東アジア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である。

JDACSの対象は全国の糖尿病専門施設59ヶ所に通院する2型糖尿病患者2,205名で、1996年に登録され追跡が開始されている。合併症発症の有無を観察する研究であるので、前増殖性期以降の網膜症や顕性のたんぱく尿、心血管疾患などの進行合併症をもつ患者は予め除いてある。対象者の臨床的特徴を表1に示したが、都市部大病院に通院する平均的な患者像が示されていると思われる<sup>11)</sup>。介入を含む追跡は今後も続けられるが、8年目で固定したデータが、これから中間結果として発表される予定である。

## 5. JDACSのプロトコール

基本的な研究デザインは、無作為割付比較対照試験である<sup>11)</sup>。登録患者は、それまでの外来治療を継続する「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目指す「介入群」の両群に割り付けられている。非介入群に対しては、従来通りの外来治療を継続する一方、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

表2 JDCSの介入群における治療目標

血糖の管理	HbA <sub>1c</sub> 6%以下
体重の管理	BMI22以下
高脂血症の管理	総コレステロール220mg/d未満 (治療ガイドライン変更に伴い 180mg/d未満に厳格化), トリグリセリド150mg/d未満, HDLコレステロール40mg/d以上
血圧の管理	140/85mmHg未満 (治療ガイドライン変更に伴い130/80mmHg未満に厳格化)
喫煙の制限	禁煙
アルコール摂取	できれば禁酒 (あるいは2単位/日未満)
ウエストヒップ比の低下	男性0.9以下, 女性0.8以下

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などである。主な介入内容が生活習慣であるためマスク化(盲検化)はされていない。また、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が、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。

一方、基本的な介入内容が現行ガイドラインの順守という緩やかなもので、治療内容が群間で極端に違わないため、両群を1つのコホートとみなして全体の特徴も検討されている。対象患者の血糖・血圧・血清脂質・生活習慣などについて定期的な調査が続けられ、特に合併症については、予め定められた診断基準に基づき専門委員により発症の判定が行われている。

## 6. JDCSからみた日本人糖尿病患者の所見

各合併症の発症率やリスクファクターに関する詳し

い解析結果は今後順次発表されていく予定であるが、これまでになされた予備的解析からだけでも、欧米人糖尿病患者とは異なる日本人患者のさまざまな特徴が指摘できる。

### 1. 肥満について

肥満と糖尿病は関連が深い。欧米では糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して著しく肥満している<sup>10)</sup>。しかし、日本人の糖尿病患者は必ずしもそうではない。JDCS登録患者と英米の糖尿病患者とを比較したところ<sup>11, 14)</sup>、糖尿病罹患期間、年齢、血糖コントロールなどが近いにも関わらず、確かに英米人糖尿病患者の平均BMIは著高値を示し、しかも糖尿病患者の平均BMIは一般人口平均よりかなり高かったが、JDCS登録患者の平均BMIは正常範囲であり、なおかつ一般人口のBMIとはほとんど同等であった(表1)。

さらに患者全体をBMI値の順に人数で4等分(四分位)にすると、各群の平均BMIは低い方から順に19, 22, 24, 26となり、BMI最低群から最高群にかけて、血圧、トリグリセリドの有意な上昇傾向およびHDLコレステロールの有意な低下傾向がみられた。しかし意外なことに摂取エネルギー量とHbA<sub>1c</sub>値は4群間で有意差がみられなかった(表3)<sup>15)</sup>。これは、摂取量や血糖コントロールと肥満度との関係に大きな個体差が存在することを示唆している。一方、BMI最高群から最低群にかけて空腹時血中インスリン値(インスリン使用者を除く)は、有意に低下するのに対し、年齢、罹患期間、インスリン療法中の患者は有意に増加する傾向が認められた。

これらの結果より、当初は肥満(といっても欧米人患者と比較するとかなり軽度)を合併していた患者が、経過が進むにつれ徐々にインスリン分泌能を失い、肥満しにくい(できない)状態になりインスリン療法が必要になってくるという、日本人2型糖尿病の典型的

表3 JDCS登録時の男性患者のBMIによって四分位に分割した際の各パラメーターの平均値

BMI	19.4	21.7	23.5	26.1	p
年齢(歳)	59.5	59.0	58.1	57.2	<0.01
罹患期間(年)	12.4	11.9	11.2	9.9	<0.01
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.57	7.70	7.54	7.55	0.61
摂取エネルギー量(kcal/日)	1,814	1,815	1,817	1,820	0.16
血圧(mmHg)	128/75	129/76	133/78	135/80	<0.01
トリグリセリド(mg/dl)	90	102	116	132	<0.01
HDLコレステロール(mg/dl)	58	53	51	47	<0.01
血中インスリン( $\mu$ U/ml)*	4.3	5.0	6.2	9.2	<0.01
インスリン療法(%)	25.3	17.5	13.5	12.5	<0.01

p値はトレンドの検定(Kendall)による  
女性もほぼ同じ結果であったので割愛した

\*インスリン療法中の患者を除いた値

資料)文献15より改変引用

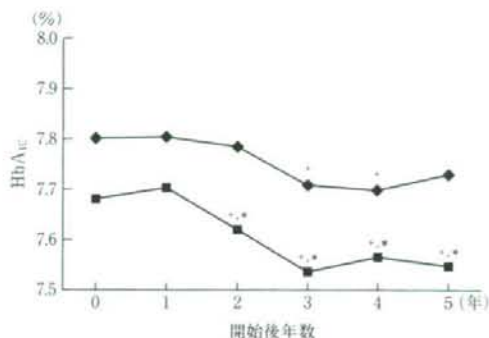


図1 JDCS開始後5年間の介入群, 非介入群のHbA<sub>1c</sub>の変化

● 非介入群    ■ 介入群  
 \* :  $p < 0.05$  (開始時と比較して)  
 \* :  $p < 0.05$  (非介入群と比較して)

な自然歴が示唆される。日本人糖尿病患者では、欧米人患者よりインスリン抵抗性が少ない代わりに、インスリン分泌能は低下しやすいとされてきたが、そのことを反映しているものと思われる。

## 2. 血糖コントロールについて

生活習慣指導により血糖コントロールがどの程度改善するかに関する欧米の臨床研究のメタアナリシス<sup>19)</sup>によると、HbA<sub>1c</sub>改善度は平均0.76%で、介入中止後、改善幅は平均0.26%まで戻った。しかしこのメタアナリシスに含まれる研究は、小規模で短期間のものがほとんどで、JDCSほど大規模長期間の研究は含まれない。JDCSの経過に伴う血糖コントロールを図1に示す。開始2日目から5日目までの間だけ介入群が非介入群より有意に低いHbA<sub>1c</sub>値を示し、しかもその差は0.2%のみであった。これは、上記のメタアナリシスの結論と同

様に、生活習慣指導の効果が十分に血糖コントロールに反映されていない現状を示すものである。しかし、JDCSの参加施設はすべて糖尿病医療の専門施設であったことから、非介入群に対して継続された元の外来治療の教育指導（これも通常の生活習慣指導は含む）がかなり高水準であったために、追加の介入効果がマスクされた可能性も高いと考えられた。

一方、JDCS登録者全体を登録時の年齢またはHbA<sub>1c</sub>値で層別化し、その後6年間のHbA<sub>1c</sub>変化量を検討したところ、開始時年齢55歳以上または開始時HbA<sub>1c</sub>値7.5%以上の患者では、いずれもその後6年間でHbA<sub>1c</sub>の改善がみられたのに対して、登録時年齢54歳以下または登録時HbA<sub>1c</sub>値7.5%未満の患者ではいずれも、その後6年間でHbA<sub>1c</sub>が増悪した（図2）。このことは、比較的若年または初期の患者で長期的な血糖コントロール増悪がみられやすかったことを示唆している。大血管合併症（心血管疾患）の発症リスクが、糖尿病初期から上昇していることは日本人患者でも示されており<sup>17)</sup>、若年初期の患者に対する指導を強化する必要性が示唆される。

## 3. 血圧・脂質のコントロールについて

糖尿病合併症のうちでも特に後述の大血管合併症の予防には、血糖コントロールだけでなく、同時に血圧や血清脂質のコントロールも行うことが必要である。JDCS登録者においても、LDLコレステロール100mg/dl未満の患者に対する160mg/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130mmHg未満の患者に対する150mmHg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）であり、糖尿病患者においても血清脂質や血圧のコントロールが合併症予防に大きな効果を上げること

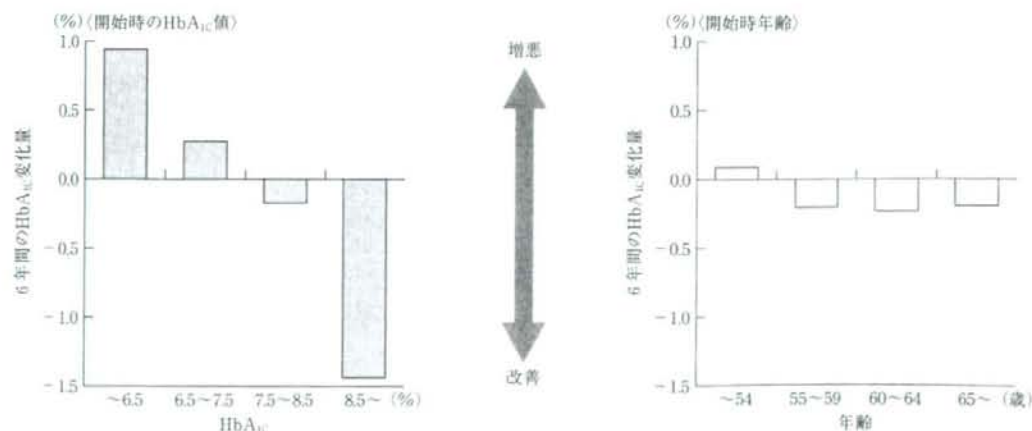


図2 JDCS開始時のHbA<sub>1c</sub>および年齢別にみたその後6年間のHbA<sub>1c</sub>変化量

資料) 文献11より改変引用



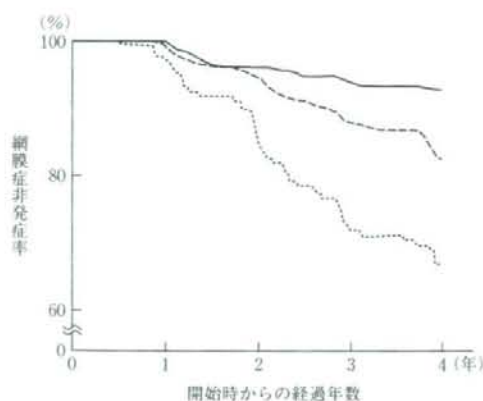


図3 JDCS開始時のHbA<sub>1c</sub>レベル別の開始後4年間の糖尿病網膜症の発症

— : HbA<sub>1c</sub>: 7.0%未満  
 - - - : HbA<sub>1c</sub>: 7.0%以上9.0%未満  
 ..... : HbA<sub>1c</sub>: 9.0%以上

が示唆されている。

しかし現実的には、JDCS登録患者でも<sup>19)</sup>、他の欧米諸国の調査でも<sup>14, 16, 20)</sup>、収縮期血圧130mmHg未満かつ拡張期血圧80mmHg未満を満たす血圧コントロール良好者は、糖尿病患者の4割に達しない。また、総コレステロール200mg/dl以下のコントロール良好者も半数に満たない。糖尿病患者の血圧や血清脂質の管理不良は世界的問題で、専門施設ですらも例外ではない<sup>21)</sup>。

## 7. 細小血管合併症の特徴

糖尿病の三大合併症と言われる神経障害、網膜症、腎症は糖尿病特有の合併症で、いずれも細小血管（毛細血管）の障害による。

### 1. 糖尿病神経障害

ヨーロッパの1型糖尿病患者を対象にした研究<sup>22)</sup>では、HbA<sub>1c</sub>と糖尿病罹病年数で補正しても、糖尿病神経障害と心血管合併症のリスクファクターの多くが共通であった。しかしJDCS登録患者で同様に検討してみると、大部分の動脈硬化リスクファクターは神経障害のリスクファクターにはなっておらず、神経障害のリスクファクターは、糖尿病の型や人種により大きく異なることが示された<sup>23)</sup>。

### 2. 糖尿病網膜症 (担当: 山形大学眼科山下英俊教授)

網膜症発症率は、開始時HbA<sub>1c</sub>値の違いにより大きな差がみられ、血糖コントロールの重要性が確認された(図3)。HbA<sub>1c</sub> 9.0%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<sub>1c</sub> 7.0%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が示唆された。

### 3. 糖尿病腎症 (担当: 埼玉医科大学内科片山茂裕教授)

網膜症と同様に血糖コントロールの影響は強く、HbA<sub>1c</sub> 7.0%未満の層と比較すると、HbA<sub>1c</sub> 9.0%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。血圧のコントロールも重要であることが確かめられている。

## 8. 大血管合併症の特徴

糖尿病患者にみられる冠動脈疾患、脳卒中などの心血管疾患を大血管合併症といい、患者の生命予後に直結する重要な合併症である。心血管疾患は糖尿病特有のものではないが、糖尿病患者にはそうでない者の数倍以上の高頻度に発症し、さらに重症で予後も不良である。

### 1. 大血管合併症の発症率

JDCS登録者における冠動脈疾患および脳卒中の年間発症率は、それぞれ患者1,000人あたり8.9(男性10.7, 女性6.8), 7.9(男性8.5, 女性7.0)で、一般住民<sup>24)</sup>と比較して冠動脈疾患で約3倍、脳卒中で約2倍高率であった(表4)。一般住民にも糖尿病・耐糖能障害者が約3割含まれていること<sup>25)</sup>を考慮すると、糖尿病患者と非糖尿病患者の実際のリスクの差はもっと大きいはずである。わが国では従来から冠動脈疾患より脳卒中の発症率が高いが、JDCS登録者ではそれが逆転しており、日本人でも糖尿病患者は欧米的な冠動脈疾患優位型に移行していることがうかがわれた。ただし英国のUKPDS<sup>26)</sup>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がやや多かった(表4)。

### 2. 大血管合併症のリスクファクター

JDCS登録者における心血管疾患のリスクファクタ

表4 日本人2型糖尿病患者、日本人一般住民ならびに英国人2型糖尿病患者の心血管疾患発症率

	冠動脈疾患	脳卒中
日本人2型糖尿病患者 (JDCS 9年次)	8.9 (男10.7/女6.8)	7.9 (男8.5/女7.0)
日本人一般住民 (久山町研究第3集団*)	男3.5/女1.8	男5.3/女3.9
英国人2型糖尿病患者 (UKPDS 対照群)	17.4	5.0

1,000人年あたりの発症数

\*約30%の糖尿病・耐糖能障害者を含む

表5 JDCS 9 年次中間報告における日本人 2 型糖尿病患者の大血管合併症のリスクファクター

冠動脈疾患	LDL コレステロール (0.000)*, トリグリセリド (0.005)*, HbA <sub>1c</sub> (0.027)*, Cペプチド (0.041)*, タバコ (0.064)
脳卒中	収縮期血圧 (0.043)*

$p < 0.10$ のもの ( ) 内の数値は  $p$  値 \* $p < 0.05$   
Cox 回帰分析, 変数減少法, 年齢性別調整済

表6 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.		JDCS
	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 (=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  $p < 0.05$   
資料) 文献28, 29

一を表5に示した。年齢・性別で調整後の最も強いリスクファクターは、冠動脈疾患ではLDLコレステロール、脳卒中では血圧で、いずれも非糖尿病患者の場合と変わらない。LDLコレステロールに次ぐ冠動脈疾患のリスクファクターは、UKPDS<sup>26)</sup>ではHDLコレステロールであったが、JDCSではトリグリセリドであった。これに対して脳卒中については、JDCS、UKPDS<sup>27)</sup>とも血圧の影響が強い。

### 3. アルコール摂取と大血管合併症

また欧米人糖尿病患者のメタアナリシス<sup>28)</sup>では、適度(純エタノール換算で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抑制効果は認められず<sup>29)</sup>(表6)、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薄いと思われた。

## 9. メタボリックシンドロームの影響

### 1. 糖尿病とメタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性(インスリンの効き目が悪くなること)と関連が深い肥満、高血圧、高血糖、高トリグリセリド血症やHDLコレステロール血症などが重なると、心血管疾患が飛躍的に増加する状態を指す。これらの各因子は、心血管リスクファクターとしての地位が早くから確立していたLDLコレステロールや喫煙と比較して、相対的に危険性が低いと思われていた。しかし同一人に複数重なった場合には、高LDLコレステロール血症や喫煙に匹敵する高い危険性がみられたことから、独立した疾患

として扱われるようになった。現在では心血管疾患の成因を考える上で重要な概念となり、世界的にいくつもの診断基準が設けられた(表7)。わが国でも2005年に診断基準が決められて以来、広く社会的関心を集めている。2008年度から始まる特定健診・特定保健指導の義務化においても、メタボリックシンドロームの考え方が導入されている。

米国国民健康栄養調査<sup>30)</sup>によると、糖尿病患者で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ず、また欧米の多くの前向き研究<sup>31-33)</sup>でも、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型糖尿病患者の方がその影響が強い(リスク上昇度が大きい)ことも報告されている<sup>34, 35)</sup>。

### 2. 日本人糖尿病患者におけるメタボリックシンドローム

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が、心血管疾患の発症予知に有用であるかを検討するため、JDCS登録患者において、これまで使われてきた各種のメタボリックシンドローム診断基準(表7)(ならびにその個別の構成因子)を満たした患者の、満たさなかった患者に対する、その後の心血管疾患発症リスクを比較した<sup>16, 36)</sup>(表8)。

その結果、女性糖尿病患者では、World Health Organization (WHO) のメタボリックシンドローム診断基準を満たした場合(=すでに存在する糖尿病の他に、2個以上の項目を併せもった場合)は、有意な心血管疾患発症リスクの上昇がみられた。しかしNational Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (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場合は、心血管疾患リスクの有意な上昇はみられなかった。

一方、男性糖尿病患者では、メタボリックシンドロームと診断された際の心血管疾患発症リスクの上昇度より、メタボリックシンドローム診断基準の構成項目のひとつである「トリグリセリド150 mg/dl以上」のみを満たした場合のリスク上昇度の方が大きかった

表7 主なメタボリックシンドロームの診断基準

診断基準の種類	WHO修正基準	AHA/NHLBI基準 (NCEP-ATPⅢ版 の改訂版)	IDF基準	日本の基準
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 <sup>2</sup> またはウエスト/ヒップ比 >0.90 (男性) >0.85 (女性)	腹囲 (日本人の場合) ≥85cm (男性) ≥90cm (女性)	腹囲 (日本人を含むアジア人) ≥90cm (男性) ≥80cm (女性) (従来は左の日本の基準と同じ閾値であった)	腹囲 ≥85cm (男性) ≥90cm (女性)
トリグリセリド (mg/dl)	≥150または	≥150*	≥150*	≥150*または
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 (mg/dl)		≥100*	≥100*	≥110*
尿中微量アルブミン	>20 μg/分または >30 mg/gクレアチニン			

\*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、その項目を有しているものとする

WHO: World Health Organization, AHA: American Heart Association, NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute, NCEP-ATPⅢ: National Cholesterol Education Program Adult Treatment PanelⅢ, IDF: International Diabetes Federation

表8 World Health Organization (WHO) およびNational Cholesterol Education Program Adult Treatment PanelⅢ (NCEP-ATPⅢ) のメタボリックシンドローム診断基準, 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	患者比率 (%)		冠動脈疾患ハザード比		脳卒中ハザード比	
	男	女	男	女	男	女
<b>1a</b> 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)
<b>1b</b> 腹囲 > 85cm (男性), 90cm (女性)	36.7	9.6	1.7 (0.9-3.0)	1.0 (0.2-4.4)	0.9 (0.4-1.9)	1.1 (0.3-3.7)
<b>2a</b> 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)	<b>2.1 (1.1-4.3)*</b>	<b>2.4 (1.1-5.5)*</b>
<b>2b</b> 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)	1.4 (0.7-2.9)	1.8 (0.7-4.5)
<b>3</b> トリグリセリド > 150mg/dl	24.8	21.0	<b>2.9 (1.6-5.3)*</b>	1.7 (0.6-4.4)	1.1 (0.5-2.4)	0.7 (0.2-1.9)
<b>4</b> HDLコレステロール < 40mg/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)
<b>5</b> トリグリセリド > 150mg/dl or HDLコレステロール < 35mg/dl	28.5	27.0	<b>2.8 (1.6-5.2)*</b>	1.8 (0.7-4.5)	0.9 (0.4-1.9)	1.6 (0.7-3.5)
<b>6</b> 尿中アルブミン排泄率 > 30 μg/gクレアチニン	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基準によるメタボリックシンドローム	51.2	52.5	1.3 (0.7-2.4)	<b>2.8 (1.0-7.9)*</b>	2.0 (0.9-4.1)	<b>3.7 (1.4-9.9)*</b>
NCEP-ATPⅢ基準によるメタボリックシンドローム	45.0	38.0	<b>1.9 (1.0-3.6)*</b>	1.7 (0.7-4.0)	1.4 (0.7-2.8)	1.3 (0.6-2.8)

\*p&lt;0.05

資料) 文献18より改変引用



(表8)。すなわち日本人男性2型糖尿病患者では、メタボリックシンドロームの有無を調べるより、「トリグリセリド上昇」の有無を調べた方が心血管疾患の発症予想に有用であった。高トリグリセリド血症は、香港中国人糖尿病患者においても独立した心血管リスクファクターであることが報告されており<sup>10)</sup>、特に東アジア人糖尿病患者の心血管リスクファクターとしての重要性が示唆される。

### 3. 腹囲を必須とした診断基準を使用した場合

その後発表されたわが国とInternational Diabetes Federation (IDF)<sup>11)</sup>のメタボリックシンドローム診断基準は、いずれも腹囲が診断のための必須項目となっているのが特徴である。すなわち日本人の場合、腹囲が男性85cm、女性90cmを超えていることがメタボリックシンドロームと診断されるための前提条件であった。両診断基準は、トリグリセリドとHDLコレステロールの扱い以外はほとんど共通である。このうちIDF診断基準をJDCSの糖尿病患者に適用して解析したところ、従来のWHO、NCEP診断基準よりむしろ心血管疾患予知能が低く、男女いずれにおいても、虚血性心疾患・脳卒中ハザード比を有意に上昇させなかった<sup>12)</sup>。これは、単独では有意なリスクファクターとなっていない腹囲を必須項目としたためと思われる。

最近、IDF診断基準における日本人の腹囲基準値が、他のアジア人同様、男性90cm、女性80cmに改訂された。この変更をJDCSの対象者に適用した場合、予測能は女性においてやや改善するが、腹囲を必須項目としていない従来の基準の予測能を超えてはいなかった<sup>13)</sup>。IDF基準が糖尿病患者の心血管疾患予測に有用でないことは、その後、香港中国人<sup>14)</sup>や人類学的にアジア系起源とされるネイティブ・アメリカン<sup>15)</sup>においても最近報告された。またIDF基準が、JDCS以外の日本人2型糖尿病患者において、頸動脈の内腔中膜複合体(IMT)厚や脈波速度(PWV)などの動脈硬化指標とも関連しないことも示されている<sup>16)</sup>。

したがって、これまでのメタボリックシンドローム診断基準は総じて、日本人2型糖尿病患者の心血管疾患予測には鋭敏な指標とは言えず、日本人患者に適した心血管合併症のスクリーニング法をさらに検討する必要がある。

## 10. お わ り に

本研究の意義の1つは、非欧米人の糖尿病患者を対象にした初めての大規模臨床介入研究であるという点である。欧米人患者とは異なる日本人患者のさまざまな病態的特徴が見出され、日本人糖尿病患者の診療には、日本人患者のエビデンスが必要であることが強く

示唆されている。本格的な解析と結果発表はこれからであるが、食事や運動など生活習慣に関する詳細なデータも調査されていることから、生活習慣と合併症の関係などについても今後次第に明らかにされる予定である。日本の多くのメディカルスタッフ・患者・関係者らが協力して築き上げた貴重なデータベースである本研究から、将来の日本の糖尿病診療に役立つエビデンスが、さらに生み出されることが期待されている。

## 謝 辞

本研究の統計解析は、東京大学大学院生物統計学/疫学教室の大橋靖雄教授・田中佐智子先生(現東京理科大学)が担当されています。また本研究は、下記糖尿病専門施設の研究であり、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感謝いたします。

## 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)、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、橋本高武、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)、大森安恵、河原玲子、佐藤麻子(東京女子医

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), 井藤英喜 (東京都多摩老人医療センター), 藤田美明 (東京都老人研究所), 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), 長瀬重信, 赤澤昭一, 川崎英二 (長崎大学医学部附属病院), 堀田健, 中村二郎 (名古屋大学医学部), 及川真一 (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) (当時の所属を含む)

## 文 献

- 1) Roglic, G., Unwin, N., Bennett, P. H., Mathers, C., Tuomilehto, J., Nag, S., Connolly, V. and King, H.: The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000, *Diabetes Care*, **28**, 2130-2135 (2005)
- 2) <http://www.unitefordiabetes.org/>
- 3) Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. and King, H.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care*, **27**, 1047-1053 (2004)
- 4) Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., Yang, W. Y., An, Z. X., Hu, Z. X., Lin, J., Xiao, J. Z., Cao, H. B., Liu, P. A., Jiang, X. G., Jiang, Y. Y., Wang, J. P., Zheng, H., Zhang, H., Bennett, P. H. and Howard, B. V.: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study, *Diabetes Care*, **20**, 537-544 (1997)
- 5) Eriksson, J., Lindström, J., Valle, T., Aunola, S., Hämmäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Lauhkonen, M., Lehto, P., Lehtonen, A., Louheranta, A., Mannelin, M., Martikkala, V., Rastas, M., Sundvall, J., Turpeinen, A., Viljanen, T., Uusitupa, M. and Tuomilehto, J.: Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme, *Diabetologia*, **42**, 793-801 (1999)
- 6) 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)
- 7) Lee, E. T., Keen, H., Bennett, P. H., Fuller, J. H. and Lu, M.: Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes: general description and morbidity, *Diabetologia*, **44** Suppl 2, S3-13 (2001)
- 8) Karter, A. J.: Race and ethnicity: vital constructs for diabetes research, *Diabetes Care*, **26**, 2189-2193 (2003)
- 9) Abate, N. and Chandalia, M.: The impact of ethnicity on type 2 diabetes, *J. Diabetes Complications*, **17**, 39-58 (2003)
- 10) Lanting, L. C., Joung, I. M., Mackenbach, J. P., Lamberts, S. W. and Bootsma, A. H.: Ethnic differences in mortality, end-stage complications, and quality of care among diabetic patients: a review, *Diabetes Care*, **28**, 2280-2288 (2005)
- 11) Sone, H., Katagiri, A., Ishibashi, S., Abe, R., Saito, Y., Murase, T., Yamashita, H., Yajima, Y., Ito, H., Ohashi, Y., Akanuma, Y. and Yamada, N.; 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.*, **34**, 509-515 (2002)
- 12) Nelson, K. M., Reiber, G. and Boyko, E. J.: NHANES III: 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)
- 13) Sone, H., Ito, H., Ohashi, Y., Akanuma, Y. and Yamada, N.; Japan Diabetes Complication Study Group: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients, *Lancet*, **361**, 85 (2003)
- 14) Saydah, S. H., Fradkin, J. and Cowie, C. C.: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes, *JAMA*, **291**, 335-342 (2004)
- 15) Sone, H., Yoshimura, Y., Tanaka, S., Imuro, S., Ohashi, Y., Ito, H., Seino, H., Ishibashi, S., Akanuma, Y. and Yamada, N.; Japan Diabetes Complications Study (JDACS) 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 Res. Clin. Pract.*, **77** Suppl 1, S23-29 (2007)

16) Norris, S. L., Lau, J., Smith, S. J., Schmid, C. H. and Engelgau, M. M.: Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*, **25**, 1159-1171 (2002)

17) Fujishima, M., Kiyohara, Y., Kato, I., Ohmura, T., Iwamoto, H., Nakayama, K., Ohmori, S. and Yoshitake, T.: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes*, **45** Suppl 3, S14-16 (1996)

18) Sone, H., Mizuno, S., Fujii, H., Yoshimura, Y., Yamasaki, Y., Ishibashi, S., Katayama, S., Saito, Y., Ito, H., Ohashi, Y., Akanuma, Y. and Yamada, N.: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*, **28**, 1463-1471 (2005)

19) Kemp, T. M., Barr, E. L., Zimmet, P. Z., Cameron, A. J., Welborn, T. A., Colagiuri, S., Phillips, P. and Shaw, J. E.: Glucose, lipid, and blood pressure control in Australian adults with type 2 diabetes: the 1999-2000 AusDiab. *Diabetes Care*, **28**, 1490-1492 (2005)

20) Comaschi, M., Coscelli, C., Cucinotta, D., Malini, P., Manzato, E. and Nicolucci, A.: SFIDA Study Group—Italian Association of Diabetologists (AMD): Cardiovascular risk factors and metabolic control in type 2 diabetic subjects attending outpatient clinics in Italy: the SFIDA (survey of risk factors in Italian diabetic subjects by AMD) study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **15**, 204-211 (2005)

21) Mitka, M.: Diabetes management remains sub-optimal: even academic centers neglect curbing risk factors. *JAMA*, **293**, 1845-1846 (2005)

22) Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S. E., Ward, J. D., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., Witte, D. R. and Fuller, J. H.: EURODIAB Prospective Complications Study Group: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.*, **352**, 341-350 (2005)

23) Sone, H., Mizuno, S. and Yamada, N.: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.*, **352**, 1925-1927 (2005)

24) Kubo, M., Kiyohara, Y., Kato, I., Tanizaki, Y., Arima, H., Tanaka, K., Nakamura, H., Okubo, K. and Iida, M.: Trends in the incidence, mortality, and sur-

vival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke*, **34**, 2349-2354 (2003)

25) 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)

26) Turner, R. C., Millns, H., Neil, H. A., Stratton, I. M., Manley, S. E., Matthews, D. R. and Holman, R. R.: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*, **316**, 823-828 (1998)

27) Davis, T. M., Millns, H., Stratton, I. M., Holman, R. R. and Turner, R. C.: Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch. Intern. Med.*, **159**, 1097-1103 (1999)

28) Howard, A. A., Arnsen, J. H. and Gourevitch, M. N.: Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann. Intern. Med.*, **140**, 211-219 (2004)

29) Sone, H., Mizuno, S., Aida, R., Ohashi, Y. and Yamada, N.: Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann. Intern. Med.*, **141**, 408-409 (2004)

30) Alexander, C. M., Landsman, P. B., Teutsch, S. M. and Haffner, S. M.: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): National Cholesterol Education Program (NCEP): NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, **52**, 1210-1214 (2003)

31) Bruno, G., Merletti, F., Biggeri, A., Bargero, G., Ferrero, S., Runzo, C., Prina Cerai, S., Pagano, G. and Cavallo-Perin, P.: Casale Monferrato Study: Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*, **27**, 2689-2694 (2004)

32) Hillier, T. A., Rizzo, J. H., Pedula, K. L., Cauley, J. A., Schwartz, A. V., Ensrud, K. E. and Browner, W. S.: Increased mortality associated with the metabolic syndrome in older women with diabetes. *Diabetes Care*, **28**, 2258-2260 (2005)

33) Guzder, R. N., Gatling, W., Mullee, M. A. and Byrne, C. D.: Impact of metabolic syndrome criteria

on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia*, **49**, 49–55 (2006)

34) Ko, G. T., So, W. Y., Chan, N. N., Chan, W. B., Tong, P. C., Li, J., Yeung, V., Chow, C. C., Ozaki, R., Ma, R. C., Cockram, C. S. and Chan, J. C. : Prediction of cardiovascular and total mortality in Chinese type 2 diabetic patients by the WHO definition for the metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.*, **8**, 94–104 (2006)

35) Juutilainen, A., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K. and Laakso, M. : Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women. *Diabetologia*, **49**, 56–65 (2006)

36) Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsen, B., Lahti, K., Nissen, M., Taskinen, M. R. and Groop, L. : Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, **24**, 683–689 (2001)

37) Saely, C. H., Aczel, S., Marte, T., Langer, P., Hoeffle, G. and Drexel, H. : The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 5698–5703 (2005)

38) Sone, H., Tanaka, S., Ishibashi, S., Yamasaki, Y., Oikawa, S., Ito, H., Saito, Y., Ohashi, Y., Akanuma, Y. and Yamada, N. : Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group : The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions : additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*, **29**, 145–147 (2006)

39) Chan, W. B., Tong, P. C., Chow, C. C., So, W. Y., Ng, M. C., Ma, R. C., Ozaki, R., Cockram, C. S. and

Chan, J. C. : Triglyceride predicts cardiovascular mortality and its relationship with glycaemia and obesity in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, **21**, 183–188 (2005)

40) Alberti, K. G., Zimmet, P. and Shaw, J. : IDF Epidemiology Task Force Consensus Group : The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*, **366**, 1059–1062 (2005)

41) Sone, H., Tanaka, S., Ohashi, Y. and Yamada, N. : Cut Points of Waist Circumference. *Diabetes Care*, **29**, 1189 (2006)

42) Tong, P. C., Kong, A. P., So, W. Y., Yang, X., Ho, C. S., Ma, R. C., Ozaki, R., Chow, C. C., Lam, C. W., Chan, J. C. and Cockram, C. S. : The usefulness of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **30**, 1206–1211 (2007)

43) de Simone, G., Devereux, R. B., Chinali, M., Best, L. G., Lee, E. T., Galloway, J. M. and Resnick, H. E. : Strong Heart Study Investigators : Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes : the Strong Heart Study. *Diabetes Care*, **30**, 1851–1856 (2007)

44) Fukui, M., Ose, H., Kitagawa, Y., Kamiuchi, K., Nakayama, I., Ohta, M., Obayashi, H., Yamasaki, M., Hasegawa, G., Yoshikawa, T. and Nakamura, N. : Metabolic syndrome is not associated with markers of subclinical atherosclerosis, serum adiponectin and endogenous androgen concentrations in Japanese men with Type 2 diabetes. *Diabet Med.*, **24**, 864–871 (2007)

(受理：平成19年11月2日)



## 日本人を対象にした糖尿病診療に関する 大規模前向き臨床研究

Large-scale clinical studies in Japanese patients with diabetes

曾根博仁<sup>1</sup> 山田信博<sup>2</sup>

**Key words** : 診療エビデンス, 大規模臨床研究

### はじめに

世界の2型糖尿病患者の約半数はアジア人であり、日本も世界第5位の患者数を擁する糖尿病大国である<sup>1)</sup>。しかし、現代の糖尿病診療の拠り所になっている臨床エビデンスの多くは、欧米の前向き研究から得られたもので、日本を含むアジア人糖尿病患者の大規模臨床研究はこれまでそれほど多くなかった。

本稿では、近年すこしずつ増加している日本人糖尿病患者の診療に関する大規模臨床研究について概説する。

### 1. 観察研究

#### a. DERI (Diabetes Epidemiology Research International)

1型糖尿病の診療と予後に関する、日本を含む国際研究である。1985年<sup>2)</sup>および1990年<sup>3)</sup>の調査では日本人患者の生命予後は他国より劣り、米国と比較して腎症、急性合併症による死亡が多かった<sup>4)</sup>。しかし日本の治療成績は急速に改善し、1965-69年に診断された群の死亡リスクが一般人口の14.3倍であったのに対し、1975-79年に診断された群ではその差は4.9倍まで縮まった<sup>5)</sup>。しかし日本で70年代に診断された群でも、フィンランドと比較すると標準化死亡比

(一般人口と比較した死亡リスク)でまだ約2.2倍高かった。治療成績に関連する要因として、思春期以降の発症が予後不良の危険因子であったのに対して<sup>6)</sup>、高学歴、主治医の変更が少ないこと、糖尿病専門施設への定期的受診、インスリン頻回注射、病院に通う頻度が死亡リスクを低下させる要因であった<sup>7)</sup>。

#### b. Sasakiらの一連の疫学研究

既に1989年に、日本の2型糖尿病患者の死亡率とそれに影響する危険因子、死亡原因について明らかにしたほか<sup>8)</sup>、持続性アルブミン尿発症の危険因子や予後<sup>9)</sup>などを報告している。また、死亡した糖尿病患者において死亡診断書の死因に糖尿病と書かれている割合が低いことを示し<sup>10)</sup>、糖尿病患者の死亡数は実際にはもっと多いことを示した。また1996年の報告<sup>11)</sup>では、2型糖尿病患者においては、虚血性心疾患による死亡が相対的に増加し、腎疾患による死亡が減少していることも明らかにした。

#### c. Japan Diabetes Data Management Study (JDDM)

全国70以上の診療施設の外来患者を2001年から登録しているデータベースで、登録患者数は約8万人を超える。患者を共通の糖尿病診療データソフトを用いて登録し、前向きにデータを蓄積している<sup>12)</sup>。これまで例えば、専門医初

<sup>1)</sup>Hirohito Sone: Department of Lifestyle Medicine, Ochanomizu University お茶の水女子大学人間文化創成科学研究院 生活習慣病医科学 <sup>2)</sup>Nobuhiro Yamada: Department of Endocrinology and Metabolism, University of Tsukuba 筑波大学医学群 内分泌代謝・糖尿病内科

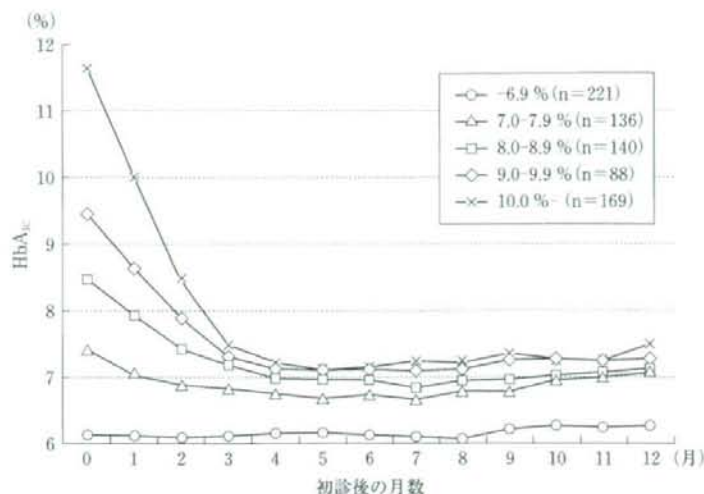


図1 JDDMにおける糖尿病専門クリニック初診後1年間の初診時レベル別のHbA<sub>1c</sub>の変化

診後の1年間のHbA<sub>1c</sub>の平均変化が報告されているが<sup>23)</sup>、初診時HbA<sub>1c</sub>値によらず、数カ月以内にHbA<sub>1c</sub>平均7%前後に速やかにコントロールされており、我が国の専門医による診療レベルの高さの一端を示している(図1)。また、日本人患者の32%が微量アルブミン尿、11%がそれ以上の腎症を示すことが明らかにされ<sup>14)</sup>、我が国の糖尿病患者で腎症の頻度が高いことも裏づけられた。

JDDMと後述するJDCSは、いずれも専門医の外来患者のデータであるが、JDCSが主に大学病院など大病院に通院する患者なのに対し、JDDMはクリニック通院患者が主体となっている。また、登録患者数が極めて多いのも特記すべき点である。会員の専門医が自ら症例を持ち寄り、診療上の疑問点を中心にテーマを設定しており、研究熱心な開業医が多い我が国においては、今後の臨床研究の方向性を示す一つの良いモデルになりうる。

## 2. 介入研究

### a. Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

1996年から現在まで続けられているJDCS<sup>10)</sup>は、

全国の糖尿病専門施設59カ所に通院する2型糖尿病患者2,205人を対象に、長期間の生活習慣介入の効果を検討しつつ、我が国の糖尿病患者の実態について観察を続けている。これまでの検討で、欧米人患者とは異なる日本人患者の様々な特徴、例えば肥満度<sup>16)</sup>、アルコール摂取の冠動脈疾患への影響<sup>17)</sup>、合併症の危険因子<sup>18)</sup>、メタボリックシンドローム合併の意義<sup>19,20)</sup>が見いだされ、日本人糖尿病患者の診療には、日本人患者のエビデンスが必要であることを強く示唆する結果が得られている。糖尿病専門施設の多くの専門医が、長年にわたり蓄積してきたデータベースで、日本のみならず東アジア人糖尿病患者の診療に役立つ、多くのエビデンスに貢献することが期待されている。

最近報告された、登録時BMIによる四分位解析の結果<sup>21)</sup>では、登録患者をBMI順に人数で4等分すると、各群の平均BMIは低い方から順に19, 22, 24, 26となった(表1)。この4群では、BMI最低群から最高群にかけて、血圧、トリグリセリドの有意な上昇傾向とHDLコレステロールの有意な低下傾向がみられた。しかし意外なことに摂取エネルギー量とHbA<sub>1c</sub>値は4群間で有意差を認めず、摂取量や血糖コントロ



表1 JDCS男性患者を登録時BMIによって四分位に分割した際の各群のパラメーターの平均値(女性もほぼ同じ結果であったので割愛)

	各群の平均BMI				p
	19.4	21.7	23.5	26.1	
年齢(歳)	59.5	59.0	58.1	57.2	<0.01
罹病期間(年)	12.4	11.9	11.2	9.9	<0.01
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.57	7.70	7.54	7.55	0.61
エネルギー摂取量(kcal/日)	1,814	1,815	1,817	1,820	0.16
血圧(mmHg)	128/75	129/76	133/78	135/80	<0.01
トリグリセリド(mg/dL)	90	102	116	132	<0.01
HDLコレステロール(mg/dL)	58	53	51	47	<0.01
血中インスリン( $\mu$ U/mL)*	4.3	5.0	6.2	9.2	<0.01
インスリン療法(%)	25.3	17.5	13.5	12.5	<0.01

\*インスリン療法中の患者を除いた値

ールと肥満度との関係は、症例ごとのバリエーションが非常に大きいことが示唆された。一方、BMI最高群から最低群にかけて、年齢、罹病期間はいずれも有意に上昇し、空腹時血中インスリン値(インスリン使用者を除く)は低下し、逆にインスリン療法中の患者は有意に増加した。断面観察ではあるが、発症当初は軽度の肥満を合併していた患者が、経過が進むにつれ徐々にインスリン分泌能が低下し、そのため肥満できなくなってインスリン療法が必要になってくるという日本人2型糖尿病の典型的な自然歴の一端が垣間見えた。

#### b. Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial(J-EDIT)

高齢社会の到来により高齢者糖尿病も増加しているが、その診療エビデンスは不十分である。例えば、高齢者糖尿病患者では余命やQOLとの関係で、若年者同様の厳格なコントロールが必要なのかという点に関しても明らかでない。J-EDIT<sup>20</sup>は高齢者2型糖尿病患者のみを対象とした大規模研究で、高齢者特有の問題である生活機能障害や老年症候群などと糖尿病との関係を明らかにしつつ、強化治療群(通常の成人患者と同じ治療目標を達成するための治療を行う)と、通常治療群(主治医が、高齢患者として妥当と考える治療を継続する)との比較により、高齢患者に対する治療のあり方を検討している。対象は65-85歳の2型糖尿病患者1,173人で、

平成12年に開始された<sup>20</sup>。

糖尿病の臨床像、認知機能、MRIの大脳白質高信号、皮質下脳萎縮の関連について検討された結果<sup>21</sup>では、精神機能と記憶の速度における認知領域の低下と大脳白質高信号、皮質下萎縮との間に関連が認められた。これは、高齢者2型糖尿病患者において脳の細小血管の退行性変化は認知障害の予測因子となりうることを示唆している。高齢者糖尿病患者の健康寿命やQOLの高い生活の維持のための治療法、管理法の指針が明らかにされることが期待される。

#### c. 糖尿病患者に対する薬物介入研究

我が国における糖尿病薬物治療に関する研究としては、J-MIND(the Japan Multicenter Investigation of Antihypertensive Treatment For Nephropathy in Diabetics)<sup>22</sup>、INNOVATION(Incipient to Overt: Angiotensin II Receptor Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy)<sup>23</sup>、SMART(Shiga MicroAlbuminuria Reduction Trial)<sup>24</sup>などがある。

J-MINDでは高血圧を合併した2型糖尿病患者436人を対象にカルシウム拮抗薬(nifedipine)とACE阻害薬(enalapril)を24カ月間使用したところ、どちらもほぼ変わらない糖尿病性腎症進展抑制効果を示した<sup>24</sup>。INNOVATIONでは1,855人の高血圧もしくは正常血圧の微量アルブミン尿陽性の2型糖尿病患者において、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(telmisartan)

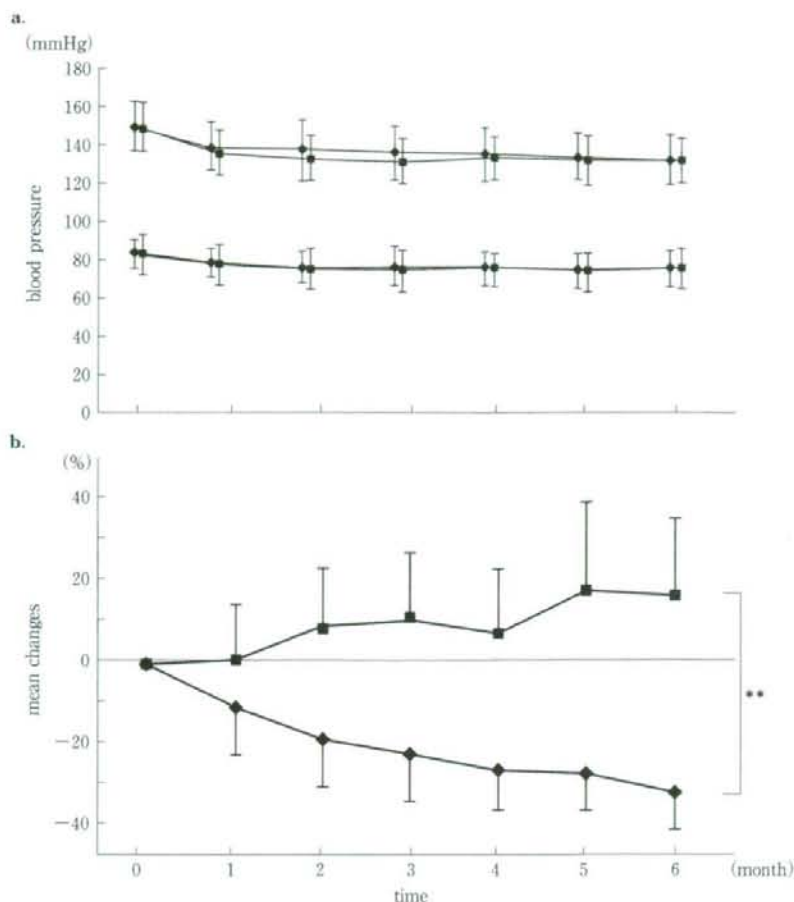


図2 SMARTにおける valsartan 群(◆)と amlodipine 群(■)の血圧(a)とアルブミン・クレアチン比(b)の変化

\*\* $p < 0.001$

が顕性腎症への進展を有意に抑制することが示唆された<sup>25)</sup>。SMARTでは、微量アルブミン尿陽性の高血圧を合併した2型糖尿病患者158人を対象とし、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(valsartan)の尿中アルブミン改善効果がカルシウム拮抗薬(amlodipine)より優れていることを示している(図2)<sup>26)</sup>。

また、緩徐進行型1型糖尿病(slowly progressive IDDM: SPIDDM)患者を対象としたTokyo Study<sup>27)</sup>では、GAD抗体陽性でインスリンを投与していない2型糖尿病患者をインスリン導入

群とスルホニル尿素薬治療群に分け比較した。その結果、 $\beta$ 細胞機能が残存し、かつGAD抗体高値の症例では、少量インスリン治療がSPIDDM進展阻止に有効で、早期のインスリン投与治療の有効性が示された。

### 3. その他の日本人糖尿病患者を対象にした臨床研究

Nagano Study<sup>28)</sup>は、65歳以上の高齢者2型糖尿病患者を対象として、 $HbA_{1c} < 7.0\%$ 、血圧 $< 145/80$ mmHgを目標としてコントロールした



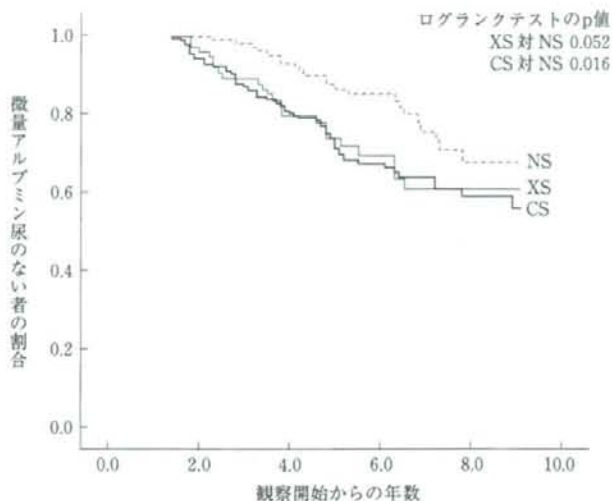


図3 Tsukuba Kawai Diabetes Registryにおける喫煙状態と早期腎症発症との関係

NS: never smoker(喫煙経験のない者), XS: ex-smoker(喫煙歴があるが現在は喫煙していない者), CS: current smoker(現在喫煙している者)

結果、年間死亡率は年齢・性別を対応させた一般集団と同程度となり、積極的治療に意義がある可能性を示している。更に血清クレアチニン高値(腎機能障害)、脳卒中の既往は死亡と合併症の独立した危険因子であることが示された。Kashiwa Study<sup>29)</sup>では2型糖尿病患者に厳格な血圧・血糖コントロールを8年以上行い、平均収縮期血圧を4群(<120, 121-130, 131-140,  $\geq 141$ mmHg)に分けて比較したところ、HbA<sub>1c</sub>が平均6.5%の血糖コントロール良好な対象者において、血圧が低いほど腎症発症・進展率が低下し、寛解率が高いことを明らかにした。これより腎症予防のためには現在の降圧目標より低いところを目指す必要があることが示唆された。Tsukuba Kawai Diabetes Registry<sup>30)</sup>は、茨城県の糖尿病専門クリニックのコホート研究である。喫煙の早期腎症発症リスクに対する影響の検討では、男性2型糖尿病患者において、現在の喫煙だけでなく過去の喫煙歴もアルブミン尿

発症のリスクを約2倍にすること、1日あたり喫煙量、喫煙期間、生涯喫煙量のいずれもが量依存的に影響することなどが判明している(図3)。

#### おわりに

これまでUKPDSやDCCTなど欧米の研究が、糖尿病臨床エビデンスの重要部分を占めていたが、以上のように日本人糖尿病患者を対象にした臨床研究のエビデンスも次第に増加しており、現在進行中の研究も多いことから、今後更なる充実が期待できる。2型糖尿病については、肥満度など欧米人患者とは異なる病態背景の存在が示唆されるが、血圧コントロールや禁煙などの重要性など、欧米人のデータと同様な部分もある。このような日本人対象の研究から得られる臨床エビデンスは、ガイドラインなどに活用されることを通じて、日本や東アジアの実地臨床に大きく貢献することが期待される。

## ■文 献

- 1) Wild S, et al: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-1053, 2004.
- 2) Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group: Major cross-country differences in risk of dying for people with IDDM. *Diabetes Care* 14: 49-54, 1991.
- 3) Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group: International analysis of insulin-dependent diabetes mellitus mortality: a preventable mortality perspective. *Am J Epidemiol* 142: 612-618, 1995.
- 4) Matsushima M, et al: Markedly increased renal disease mortality and incidence of renal replacement therapy among IDDM patients in Japan in contrast to Allegheny County, Pennsylvania, USA. Diabetes Epidemiology Research International (DERI) U.S.-Japan Mortality Study Group. *Diabetologia* 38: 236-243, 1995.
- 5) Nishimura R, et al: A major improvement in the prognosis of individuals with IDDM in the past 30 years in Japan. The Diabetes Epidemiology Research International Study Group. *Diabetes Care* 19: 758-760, 1996.
- 6) Nishimura R, et al: Puberty, IDDM, and death in Japan. Diabetes Epidemiology Research International Study Group. *Diabetes Care* 21: 1674-1679, 1998.
- 7) Matsushima M, et al: Socioeconomic and behavioural risk factors for mortality of individuals with IDDM in Japan: population-based case-control study. Diabetes Epidemiology Research International (DERI) US-Japan Mortality Study Group. *Diabetologia* 39: 710-716, 1996.
- 8) Sasaki A, et al: Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients. A long-term follow-up study in Osaka District, Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 7: 33-40, 1989.
- 9) Sasaki A, 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* 7: 299-306, 1989.
- 10) Sasaki A, et al: The proportion of death certificates of diabetic patients that mentioned diabetes in Osaka District, Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 20: 241-246, 1993.
- 11) Sasaki A, et al: A 15 year follow-up study of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Osaka, Japan. Long-term prognosis and causes of death. *Diabetes Res Clin Pract* 34: 47-55, 1996.
- 12) Kobayashi M, et al: The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan—a cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). *Diabetes Res Clin Pract* 73: 198-204, 2006.
- 13) Sone H, et al: Outcome of one-year of specialist care of patients with type 2 diabetes: a multi-center prospective survey (JDDM 2). *Intern Med* 45: 589-597, 2006.
- 14) Yokoyama H, et al: Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients: a nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). *Diabetes Care* 30: 989-992. Erratum in: *Diabetes Care* 30: 2175-2176, 2007.
- 15) Sone H, 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.
- 16) Sone H, et al: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361: 85, 2003.
- 17) Sone H, et al: Alcohol use and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141: 408-409, 2004.
- 18) Sone H, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 1925-1927, 2005.
- 19) Sone 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* 28: 1463-1471, 2005.
- 20) Sone H, 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: 145-147, 2006.
- 21) Sone H, et al: 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 Res Clin Pract* 77(Suppl 1): S23-29, 2007.
- 22) 井藤英喜: 高齢者糖尿病のEBM 大規模臨床試験(J-EDIT)の現状と今後. *Geriatric Medicine* 44: 285-291, 2006.
  - 23) Akisaki T, et al: Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial(J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev* 22: 376-384, 2006.
  - 24) Baba S; J-MIND Study Group: Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 54: 191-201, 2001.
  - 25) Makino H, et al: The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy—rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin II receptor blocker, telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) Study. *J Int Med Res* 33: 677-686, 2005.
  - 26) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T, et al: Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 30: 1581-1583, 2007.
  - 27) Kobayashi T, et al: Insulin intervention to preserve beta cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 958: 117-130, 2002.
  - 28) Katakura M, et al: Prospective analysis of mortality, morbidity, and risk factors in elderly diabetic subjects: Nagano study. *Diabetes Care* 26: 638-644, 2003.
  - 29) Yamada T, et al: Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control: the Kashiwa study. *Diabetes Care* 28: 2733-2738, 2005.
  - 30) Saito K, et al: Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. *Diabetes Care* 30: 1286-1288, 2007.



## E. 糖尿病治療学の進歩 II. 糖尿病治療概論

## 治療目標

## 血管合併症の発症・進展の阻止

Prevention of vascular complications of diabetes mellitus

曾根博仁<sup>1</sup> 山田信博<sup>2</sup>**Key words** : 大規模臨床研究, エビデンス, 心血管疾患, 危険因子, JDCS

## はじめに

糖尿病患者の予後悪化の多くは、血管合併症を通じてもたらされる。したがって糖尿病コントロールの最終目標は、血管合併症の発症・進展を阻止して、非糖尿病患者と変わらない寿命と生活の質を実現することである。糖尿病では特有の網膜症、腎症、神経障害(細小血管合併症)がもたらす失明、透析導入、足壊疽などに加え、動脈硬化疾患(大血管合併症)のリスクも上昇し、患者の生命予後や生活の質を悪化させている。更に糖尿病患者は、肥満や脂質異常症や高血圧などを併発しやすく、血管合併症阻止のためには、血糖に加え、血清脂質・血圧・生活習慣など多項目について、同時かつ十分なコントロールを行う必要がある。近年、この点に関するエビデンスが、メタアナリシスも含め充実しつつある。

本稿では、血管合併症の発症・進展阻止に関するエビデンスを紹介する。

## 1. 細小血管合併症

## a. 網膜症

網膜症の危険因子(増悪因子)については、糖尿病罹患期間を除くと、血糖コントロールと血圧とする報告が多く、これらに介入した際

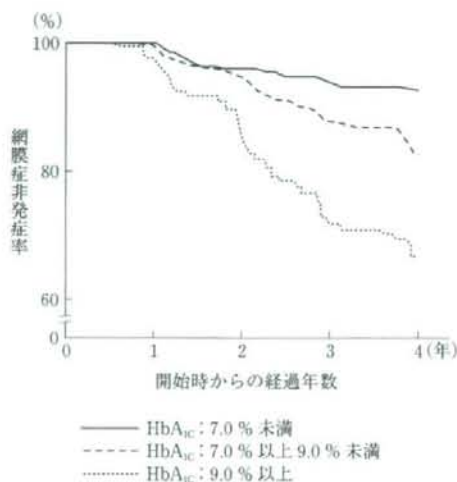


図1 JDCS開始時のHbA<sub>1c</sub>レベル別の開始後4年間の糖尿病網膜症の発症

の抑制効果も報告されている<sup>1)</sup>。Japan Diabetes Complication Study (JDCS)中間解析でも、糖尿病罹患期間以外では、HbA<sub>1c</sub>高値、収縮期血圧高値が、有意な網膜症発症の危険因子であった。HbA<sub>1c</sub>高値は網膜症進展の有意な危険因子でもあった。開始後4年間の網膜症発症率を、開始時HbA<sub>1c</sub>別に図1に示した。HbA<sub>1c</sub> 7%未満の患者と比較して、HbA<sub>1c</sub> 10%以上の患者

<sup>1</sup>Hirohito Sone: Department of Lifestyle Medicine, Ochanomizu University お茶の水女子大学人間文化創成科学研究院 生活習慣病医科学 <sup>2</sup>Nobuhiro Yamada: Department of Endocrinology and Metabolism, University of Tsukuba 筑波大学医学群 内分泌代謝・糖尿病内科

では7.6倍にも達し、HbA<sub>1c</sub> 9%以上の患者では、その後4年間に3割以上が網膜症を発症していた<sup>3)</sup>。一方、HbA<sub>1c</sub> 7%未満でも網膜症発症は完全には抑制されておらず、網膜症発症予防のためには非常に厳格な血糖コントロールが必要であることが示されている。

#### b. 腎 症

腎症の阻止においても、血糖と血圧のコントロール(特にレニン-アンジオテンシン系の抑制)が有効であることが広く知られている。日本人2型糖尿病患者を対象にしたKashiwa Study<sup>2)</sup>では、厳格な血圧・血糖コントロールを8年以上行い、平均収縮期血圧により4群(<120, 121-130, 131-140, ≥141 mmHg)に分けて比較した。その結果、血糖コントロールが良好な患者(平均HbA<sub>1c</sub> 6.5%)では、血圧が低いほど腎症発症・進展率が低下し、逆に寛解率が高いことを明らかにし、腎症阻止のためには、現在の降圧目標より更に低い血圧を目指す必要があることを示した。INNOVATION (Incipient to Overt: Angiotensin II Receptor Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy)では、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB) (telmisartan)が、微量アルブミン尿陽性2型糖尿病患者1,855人において、顕性腎症への進展を有意に抑制したことが示された<sup>4)</sup>。またSMART (Shiga MicroAlbuminuria Reduction Trial)でも、微量アルブミン尿陽性の高血圧合併2型糖尿病患者158人を対象とし、ARB (valsartan)の尿中アルブミン改善効果が、カルシウム拮抗薬(amlodipine)より優れていたことを報告した<sup>5)</sup>。その一方、J-MIND (the Japan Multicenter Investigation of Antihypertensive Treatment for Nephropathy in Diabetics)では、高血圧合併2型糖尿病患者436人に対して、カルシウム拮抗薬(nifedipine)とアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬(enalapril)を24カ月間使用した結果、どちらもほぼ変わらない糖尿病性腎症進展抑制効果を示したことを報告している<sup>6)</sup>。

血糖・血圧コントロール以外では、Tsukuba Kawai Diabetes Registry<sup>7)</sup>で、喫煙の早期腎症発

症リスクに対する影響が検討された。その結果、男性2型糖尿病患者において、現在の喫煙だけでなく過去の喫煙歴もアルブミン尿発症のリスクを約2倍にすること、1日あたり喫煙量、喫煙期間、生涯喫煙量のいずれもが量依存的に影響することなどが判明している。

#### c. 神経障害

神経障害については腎症ほど研究は多くないものの、網膜症や腎症と同様、血糖コントロールの不良、糖尿病罹病期間、高血圧、喫煙などが主な危険因子として知られている。我が国のKumamoto Study<sup>8)</sup>においても、平均HbA<sub>1c</sub> 7.1%の強化療法群の方が、同9.4%の従来治療群より、神経伝導速度の増悪が有意に少なかったことが報告されている。ポリオール代謝抑制を機序とするアルドース還元酵素阻害薬の有効性については、まだ大規模臨床エビデンスが十分とはいえないが、日本人における報告もみられる<sup>9,10)</sup>。

## 2. 大血管合併症

大血管症は、細小血管症とは異なり、糖尿病特異的な合併症ではないが、患者の生命予後に直接影響する重篤な合併症である。糖尿病は、LDLコレステロールや喫煙と並ぶ最強の心血管危険因子の一つであり、欧米では、糖尿病が動脈硬化疾患発症に及ぼす影響を加齢に換算すると15年分に相当するとされる<sup>11)</sup>。我が国でも、糖尿病未診断の急性冠疾患発症者に経口糖負荷試験を実施したところ、半数近くに耐糖能障害や糖尿病が見つかったことから<sup>12)</sup>、糖尿病を自覚しないまま大血管合併症を発症する例も多いと思われる。Japan Diabetes Complications Study (JDACS)の中間発表でも、2型糖尿病患者の冠動脈疾患、脳卒中発症率はいずれも、久山町研究の一般住民<sup>13)</sup>の2倍以上であった(表1)。

#### a. 血糖コントロールの重要性

心血管疾患のリスクは、糖尿病発症以前から連続的に上昇している<sup>14,15)</sup>。欧米の研究では、HbA<sub>1c</sub> 5%未満の男性と同5-5.4%の男性とを比較しても、既に1.56倍の有意な冠動脈疾患発症リスクの違いがみられたことが報告されてい

表1 日本人2型糖尿病患者, 日本人一般住民ならびに  
英国人糖尿病患者の心血管疾患発症率

	冠動脈心疾患	脳卒中
日本人2型糖尿病患(JDCS 9年次)	9.6	7.6
日本人一般住民(久山町研究第3集団*)	男性 3.5/女性 1.8	男性 5.3/女性 3.9
英国人2型糖尿病患者(UKPDS 対照群)	17.4	5.0

1,000人年あたりの発症数, \*約30%の糖尿病・耐糖能異常者を含む

表2 英国一般住民におけるHbA<sub>1c</sub>と  
冠動脈疾患発症リスクとの関係

HbA <sub>1c</sub>	男性	女性
<5	1	1
5-5.4	1.56 (1.09-2.24)	0.96 (0.58-1.59)
5.5-5.9	2.00 (1.39-2.88)	1.04 (0.62-1.63)
6-6.4	2.13 (1.35-3.35)	2.29 (1.34-3.96)
6.5-6.9	3.44 (1.78-6.63)	3.06 (1.25-7.49)
7-	7.07 (3.96-12.62)	4.73 (2.16-10.34)

(文献<sup>20</sup>より改変)

る<sup>20</sup>(表2)。一方、欧米<sup>17-19</sup>、我が国<sup>20-22</sup>とも、治療中の糖尿病患者のHbA<sub>1c</sub>平均値は7%程度であるという報告が多く、大血管合併症予防のためには、血糖コントロールを更に強化する必要がある。

血糖コントロールによる大血管合併症抑制効果の出現までには、非常に長期間を要する。米国人1型糖尿病患者を対象にしたDCCT(Diabetes Control and Complications Trial)は、平均6.6年間の介入試験終了後、群間に治療差のない観察研究として継続されているが<sup>23</sup>、介入中にはみられなかった大血管合併症発症率の有意差が、HbA<sub>1c</sub>群間差が消失した介入終了後出現し、しかも介入開始17年を経ても、元強化治療群の累積発症率は元従来治療群より有意に低いままであった(図2)。

一方、食後高血糖も心血管疾患の重要な危険

因子である。日本人一般住民を対象にしたFunagata Study<sup>24</sup>では、空腹時血糖高値群(110-125 mg/dL)では心血管疾患発症率の上昇がみられなかったのに対して、糖負荷2時間後血糖高値群(140-199 mg/dL)では、同発症率が有意に上昇していた。食後血糖低下を主な作用とする $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬による介入研究のメタアナリシス<sup>25</sup>においても、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は糖尿病患者の動脈硬化疾患を有意に抑制することが示されている。

#### b. 血清脂質コントロールの重要性

日本と欧米の糖尿病患者の平均的な血清脂質値<sup>17-20</sup>を表3に示した。これを見ると、総コレステロール、トリグリセリド、HDLコレステロールのいずれの平均値も、日本糖尿病学会のガイドライン目標値と近似した値であり、半数程度の患者では目標値が達成されていないことが示唆される。実際に日本人患者でも約55%が総コレステロール値200 mg/dL以上(LDLコレステロール120 mg/dL以上)となっている<sup>26</sup>。最近のメタアナリシスでは、糖尿病患者に対するスタチンによるコレステロール低下治療は、心血管死亡リスクを約1割、大血管イベントリスクを約2割低下させることが示されており、これらは非糖尿病患者における効果と同等である<sup>27</sup>(表4)。

一方、高トリグリセリド血症と低HDLコレステロール血症は、糖尿病に高頻度に合併することが知られている。これらに有効なフィbrate薬を用いたFIELD<sup>28</sup>では、一次エンドポイント(冠動脈死亡および非致死的心筋梗塞)では有意差がなかったものの、心血管イベント全体としては有意な抑制効果が認められた。現行ガ