

図2 DCCT-EDICにおける介入終了前後の心血管疾患、心血管死亡の長期累積発症率(文献²⁾より改変)

表3 日本ならびに欧米の糖尿病患者の平均血圧・血清脂質値

	JDCS ²⁰⁾ (日本)	JDDM ²¹⁾ (日本)	UKPDS ¹⁷⁾ (英国白人)	NHANES ¹⁸⁾ (米国)	VP/GOALL ¹⁹⁾ (カナダ)
年齢(歳)	59	63	62	59	61
糖尿病罹病期間(年)	11	ND	9	13	ND
BMI(kg/m ²)	23.1	24.1	29.4	32.3	31.0
HbA _{1c} (%)	7.7	7.0	7.9	7.8	ND
血圧(mmHg)	132/77	131/76	140/80	135/72	130/80
総コレステロール(mg/dL)	201	200	206	209	190
トリグリセリド(mg/dL)	125	144	135	ND	173
HDLコレステロール(mg/dL)	56	54	43	ND	46

表4 糖尿病患者および非糖尿病患者に対するスタチン療法の効果のメタアナリシスの結果

	糖尿病患者	非糖尿病患者
全原因死亡	0.91(0.82-1.01)	0.87(0.82-0.92)
心血管死亡	0.87(0.76-1.00)	0.82(0.76-0.88)
上記以外死亡	0.97(0.82-1.16)	0.95(0.87-1.04)
大血管イベント	0.79(0.72-0.86)	0.79(0.76-0.82)
心筋梗塞と冠動脈死亡	0.78(0.69-0.87)	0.77(0.73-0.81)
脳卒中	0.79(0.67-0.93)	0.84(0.76-0.93)

LDLコレステロール低下1mmol/L(約40mg/dL)あたりのリスク減少度を示す

()内は99%信頼区間 (文献²⁾より改変)

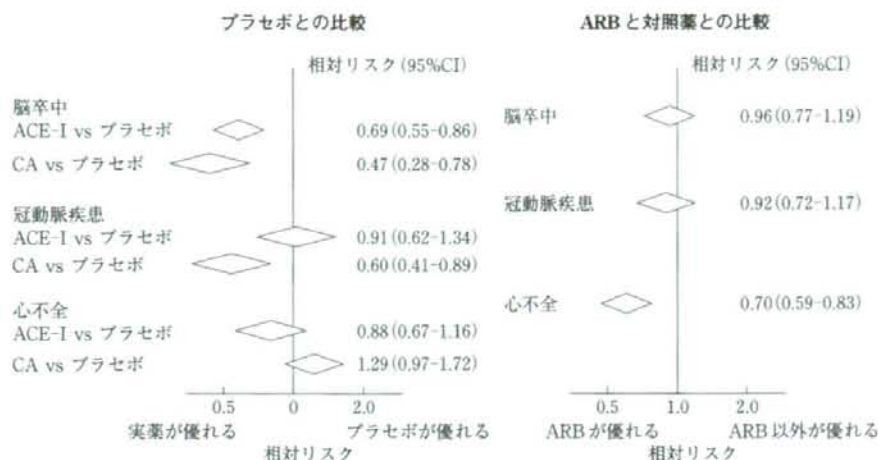


図3 糖尿病患者に対する各種降圧薬の心血管疾患リスクに対する効果のメタアナリシス結果(文献²⁰より引用)

イドラインでは、糖尿病患者にはフィブラートよりスタチンを優先することになっているが、日本人²⁰や香港人²⁰2型糖尿病患者においては、トリグリセリドがLDLコレステロールに匹敵する危険因子である可能性が示唆されており、今後の検証が必要である。

c. 血圧コントロールの効果

日本と欧米の典型的な糖尿病患者の平均血圧値^{17,21}を表3に示した。日本、欧米とも、平均血圧はガイドライン目標値の130/80mmHgに近いが、これは血清脂質の場合と同様、およそ半数の患者が目標値を達成できていないことを意味する。糖尿病患者に対する降圧薬としては、腎症抑制効果も併せ持つレニン-アンジオテンシン系抑制薬が第一選択薬となっている。ただし、糖尿病大血管合併症に対する降圧薬治療の効果をまとめたメタアナリシスでは²⁰、脳卒中はACE阻害薬、カルシウム拮抗薬のいずれでも有意に抑制され、冠動脈疾患はカルシウム拮抗薬のみで有意に抑制されていた(図3)。また、ARBは心不全抑制効果が他クラスの降圧薬より有意に大きかったものの、脳卒中や冠動脈疾患に対する抑制効果は他クラスの降圧薬と同等であった。また利尿薬でさえも、ACE阻害薬やカルシウム拮抗薬に劣らない糖尿病大血管症抑

制効果を認めた報告もある²¹。これらから、大血管症阻止においては、薬剤の種類より降圧程度が重要であることが示唆される。

d. 生活習慣改善の効果

糖尿病患者を対象に、食事療法や運動療法の大血管症発症抑制効果を検討した大規模臨床研究は、薬物介入試験と比較すると非常に少ない。食事療法では、フィンランド人男性糖尿病患者を対象に食事中の多価不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸(P/S比)の冠動脈疾患死亡への影響をみた研究で、P/S比が0.28より大きい群では0.28以下の群と比較して、相対危険度が2.45倍であったことが報告されている²²。また運動療法では、ギリシャ人糖尿病患者において身体活動度が上昇すると有意に死亡率が低下したことが報告された²³。

e. 多因子危険因子への同時介入の効果

前述の各危険因子を同時にコントロールすると、更に大きな抑制効果が期待される。それを実証したデンマークのSteno2 study²⁴では、早期腎症を合併した2型糖尿病患者160人を無作為に強化治療群と従来治療群に分け、前者には生活習慣改善(食事・運動・喫煙など)に加え、高血糖、脂質異常症、高血圧に対して積極的に薬物治療を行い後者と比較した。その結果、強

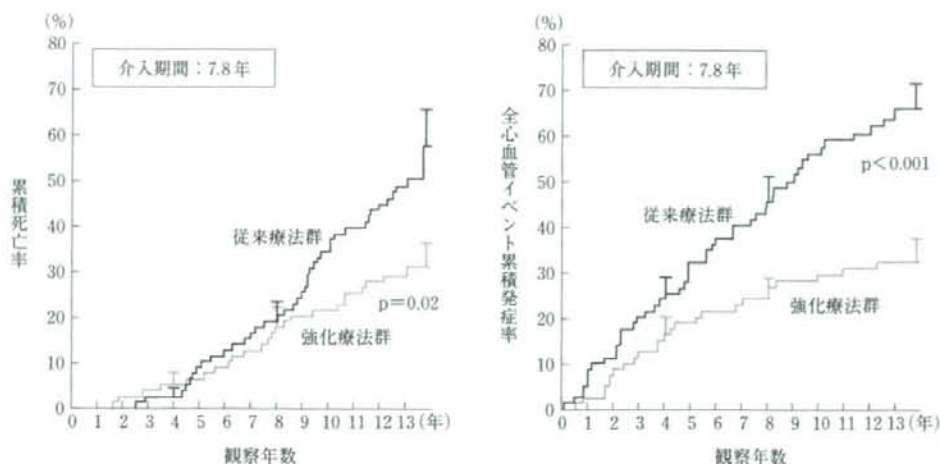


図4 Steno 2 study 続報における複数危険因子への同時介入による大血管合併症・死亡の抑制効果(文献²⁰⁾より引用)

化治療群では、心血管疾患ならびにそれによる死亡、下肢切断や冠動脈バイパス術などの発生が、従来治療群より約8年間で54%も抑えられた。最近発表されたこの研究の続報²⁰⁾では、過去に行われた治療の効果が、治療後かなり長期に残存し、特に死亡率の差はかなりの期間が経ってから出現してくることが示されている(図4)。

おわりに

近年、血管合併症の危険因子や治療介入効果

のエビデンスが、我が国のものも含めて次第に増加しつつあるが、血管合併症を阻止するためには、血糖はもちろん、血清脂質、血圧、生活習慣なども含めて総合的なコントロールを行う必要があることが確立しつつある。実際に、糖尿病患者の血圧や血清脂質のガイドライン目標値は、一般より厳しく設定してあるが、日本でも欧米でもその目標値に達しない糖尿病患者はかなり多く、そのコントロール改善は糖尿病診療の世界的課題であるといえる。

文献

- 1) Stratton IM, et al: UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 44(2): 156-163, 2001.
- 2) 山下英俊: 網膜症経過観察プログラムについての報告書, 厚生科学研究費補助金「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究(JDC Study)」総括研究報告書, 2002.
- 3) Yamada T, et al: Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycaemic and blood pressure control: the Kashiwa study. *Diabetes Care* 28: 2733-2738, 2005.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Baba S; J-MIND Study Group: Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropa-

- thy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 54: 191-201, 2001.
- 7) 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.
 - 8) Shichiri M, et al: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23(Suppl 2): B21-29, 2000.
 - 9) Goto Y, et al: A placebo-controlled double-blind study of epalrestat (ONO-2235) in patients with diabetic neuropathy. *Diabet Med* 10(Suppl 2): 39S-43S, 1993.
 - 10) Nakayama M, et al: Aldose reductase inhibition ameliorates pupillary light reflex and F-wave latency in patients with mild diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 24(6): 1093-1098, 2001.
 - 11) Booth GL, et al: Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 368: 29-36, 2006.
 - 12) Hashimoto K, et al: Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care* 28: 1182-1186, 2005.
 - 13) Kubo M, et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 34: 2349-2354, 2003.
 - 14) Fujishima M, et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 45(Suppl 3): S14-16, 1996.
 - 15) Barr EL, et al: Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 116: 151-157, 2007.
 - 16) Khaw KT, et al: Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 141: 413-420, 2004.
 - 17) Davis TM, et al: Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 24: 1167-1174, 2001.
 - 18) Saydah SH, et al: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 291: 335-342, 2004.
 - 19) Yan AT, et al: Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med* 119: 676-683, 2006.
 - 20) Sone H, 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* 34: 509-515, 2002.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) Nathan DM, et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653, 2005.
 - 24) Tominaga M, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 920-924, 1999.
 - 25) Hanefeld M, et al: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 25: 10-16, 2004.
 - 26) 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.
 - 27) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371: 117-125, 2008.

- 28) Keech A, et al: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* **366**: 1849-1861, 2005.
- 29) Chan WB, et al: 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.
- 30) Turnbull F, et al: Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* **165**: 1410-1419, 2005.
- 31) Whelton PK, et al: Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* **165**: 1401-1409, 2005.
- 32) Soinio M, et al: Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **26**: 619-624, 2003.
- 33) Trichopoulos A, et al: Diet and physical activity in relation to overall mortality amongst adult diabetics in a general population cohort. *J Intern Med* **259**: 583-591, 2006.
- 34) Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **348**: 383-393, 2003.
- 35) Gaede P, et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358**: 580-591, 2008.

VIII. 糖 尿 病

大規模臨床試験
二次予防

JDACS

Japan Diabetes Complications Study

曾根博仁¹ 山田信博² JDACS グループ***Key words** : 2型糖尿病, 糖尿病合併症, 心血管疾患, 危険因子, 臨床エビデンス

はじめに

2型糖尿病患者は、開発途上国も含めて世界的に増加が続いており、全世界死亡の5.2%にあたる290万人分の死亡増加をもたらす深刻な事態となっている¹⁾。我が国においても2006年国民健康・栄養調査によると、糖尿病患者数はその可能性が否定できない者を含めると1,870万人に達し、11年前と比較して36%増加した。日本は、患者数では世界第5位の糖尿病大国であり²⁾、糖尿病により1年に約3,000人が失明し12,000人以上が人工透析を導入されるなど、国民の健康、生命および医療費に与える損害も膨大である。したがって2型糖尿病を早期に発見したうえで、それを適切にコントロールして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。

1. 研究の背景

a. 糖尿病と生活習慣

2型糖尿病急増の背景として、摂取エネルギーや脂肪摂取量の増大、身体活動量の低下などによる代謝状態の変化などが強く関与している。実際に食事・運動療法を中心とした生活習慣改善が2型糖尿病の発症を抑制すること(一次予

防)は、東アジア人対象のもの³⁾も含め、大規模研究のエビデンス(科学的根拠)が存在する^{4,5)}。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(二次予防)は多くない。

b. アジアの糖尿病

2型糖尿病には、人種・民族・国により多くの病態的差異がみられる^{6,7)}。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に基づく。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当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にした大規模臨床研究はまだ少ない。

2. Japan Diabetes Complications Study (JDACS)の目的と概要

JDACSは、日本人2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床介入研究である。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

¹Hirohito 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 ²Nobuhiro 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 *JDACS Group 参加施設は後記

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

	JDSC (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 _{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
各国の一般人口の平均BMI(kg/m ²)	22.7	24.1	28.5

すること、②生活習慣改善を中心とした強化治療が、既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を通じて、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。

JDSCの対象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タンパク尿、心血管疾患などの進行合併症をもつ患者はあらかじめ除いてある。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と思われる⁸⁾。

基本的な研究デザインは無作為割付比較対照試験で、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⁹⁾。非介入群に対しては、従来どお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、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、両群を一つの cohort と見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、あらかじ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。

3. JDSC からみた日本人糖尿病患者の特徴

これまでになされた中間解析から、欧米人糖尿病患者とは異なる日本人患者の様々な特徴が見いだされている。

a. 肥満について

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が¹⁰⁾、日本人の糖尿病患者は平均的には必ずしも肥満していない。JDSC登録患者と英米の糖尿病患者とを比較したところ^{10,11)}、糖尿病罹患期間、年齢、血糖コントロールなどが近いにもかかわらず、確かに英米人糖

表2 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 _{1c} (%)	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(μ 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

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とほとんど同等であった(表1)。

更に登録患者をBMI値で四分位に分けると、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_{1c}値は4群間で有意差がみられなかった(表2)¹⁴。これは、摂食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する。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)は有意に低下したのに対し、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、それを反映しているものと思われる。

b. 血糖コントロールについて

欧米の臨床研究のメタアナリシス¹⁵によると、

生活習慣指導によるHbA_{1c}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では、開始2年目から5年目までの間だけ介入群が非介入群より有意に低いHbA_{1c}値を示し、しかもその差は0.2%のみであった(図1)。これは、上記のメタアナリシスの結果と同様に、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來治療の教育指導(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。

一方、JDCS登録患者全体を登録時の年齢またはHbA_{1c}値で層別化し、その後6年間のHbA_{1c}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_{1c}値7.5%以上の患者では、いずれもその後6年間でHbA_{1c}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_{1c}値7.5%未満の患者ではいずれも、その後6年間でHbA_{1c}が増悪した。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

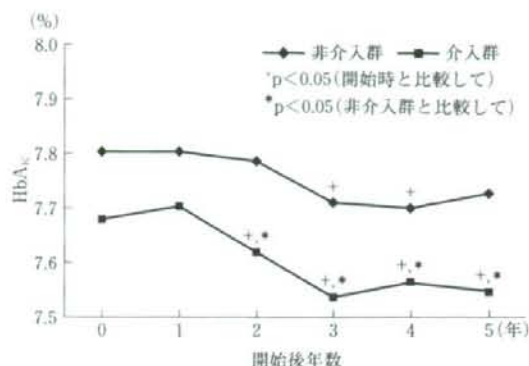


図1 JDCS開始後5年間の介入群、非介入群のHbA_{1c}の変化

本人患者でも示されており¹⁴⁾、若年初期の患者に対する指導を強化する必要がある。

c. 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重要である。JDCS登録患者においても、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が示唆されている。しかし現実的には、JDCS登録患者でも¹⁵⁾、他の欧米諸国の調査でも^{11,16,17)}、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。

4. 細小血管合併症

糖尿病の三大合併症といわれる神経障害、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。

a. 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¹⁸⁾では、HbA_{1c}と糖尿病罹患年数で補正しても、糖尿病神経障害と心血管合併症の危険因子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、大部分の動脈硬化危険因子は神経障害の危険因子にはなっておらず、神経障害の危険因子は、糖尿病の型や人種により大きく異なることが示された¹⁹⁾。

b. 糖尿病網膜症

網膜症発症率は、開始時HbA_{1c}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2)。HbA_{1c} 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_{1c} 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ことが示唆された。[担当:山形大学眼科山下英俊教授]

c. 糖尿病腎症

網膜症と同様に血糖コントロールの影響は強く、HbA_{1c} 7.0%未満の層と比較すると、HbA_{1c} 9.0%以上の層のリスクは、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。[担当:埼玉医科大学内科片山茂裕教授]

5. 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、糖尿病

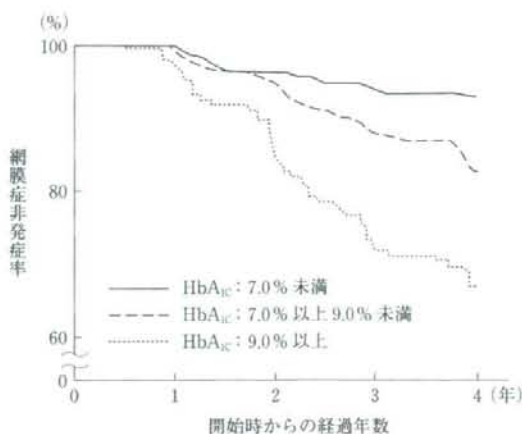


図2 JDCS開始時のHbA_{1c}レベル別の開始後4年間の糖尿病網膜症の発症

特有のものではないが、患者の生命予後に直結する重要な合併症である。

a. 大血管合併症の発症率

JDCS登録患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²⁰⁾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3)。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²⁰⁾を考慮すると、糖尿病患者と非糖尿病患者のリスクの差は実際にはもっと大きい。我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登録患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UKPDS²¹⁾と比較すると、JDCSでは冠動脈疾患は約半分、脳卒中はJDCSがやや多かった(表3)。

b. 大血管合併症の危険因子

JDCS登録患者における心血管疾患の危険因子を表4に示した。年齢性別調整後の最も強い危険因子は、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。適度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、欧米人糖尿病患者のメタアナリシス²²⁾では示されている。

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²³⁾(表5)、たとえ適量でも日本人2型糖尿病患者に対しては飲酒を積極的に勧める根拠は薄いと思われた。

c. 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、インスリン抵抗性を背景に、肥満、高血圧、高血糖、高トリグリセリド血症や低HDLコレステロール血症などが重なり、心血管疾患のリスクが増大した状態で、現在では、LDLコレステロールや喫煙と並び、心血管疾患の成因を考えるうえで重要な概念となった。世界的にいくつもの診断基準が設けられ、2008年度から開始された特定健診においても、その概念が導入されている。米国国民健康栄養調査²⁴⁾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²⁵⁻²⁹⁾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。

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測

表3 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(男性10.7/女性6.8)	7.9(男性8.5/女性7.0)
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(UKPADS 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4 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危険因子

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 _{1c} (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5 日本および欧米の糖尿病患者におけるアルコール摂取と心血管合併症の関係(%)

	Howardら	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

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(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^{13,20)}(表6)。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(=既に存在する糖尿病のほか, 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一つである‘トリグリセリド150mg/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6)。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測に有用であった。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危険因子であることが報告されており²¹⁾, 特に東アジア人糖尿病患者の心血管危険因子としての重要性が示唆される。

表6 World Health Organization (WHO) および National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) 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			
	男性		女性		男性		女性		男性		女性	
	比率	95% CI	比率	95% CI	比率	95% CI	比率	95% CI	比率	95% CI	比率	95% CI
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)	0.9 (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)	2.1 (1.1-4.3)*	2.4 (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)						
3 トリグリセリド >150 mg/dL	24.8	21.0	2.9 (1.6-5.3)*	1.7 (0.6-4.4)	1.1 (0.5-2.4)	0.7 (0.2-1.9)						
4 HDL コレステロール <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)						
5 トリグリセリド >150 mg/dL or HDL コレステロール <35 mg/dL	28.5	27.0	2.8 (1.6-5.2)*	1.8 (0.7-4.5)	0.9 (0.4-1.9)	1.6 (0.7-3.5)						
6 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)	2.8 (1.0-7.9)*	2.0 (0.9-4.1)	3.7 (1.4-9.9)*						
NCEP-ATP III 基準によるメタボリックシンドローム	45.0	38.0	1.9 (1.0-3.6)*	1.7 (0.7-4.0)	1.4 (0.7-2.8)	1.3 (0.6-2.8)						

*p<0.05

3) 腹囲を必須とした診断基準を使用した場合

その後発表された我が国と International Diabetes Federation (IDF) 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 85 cm, 女性 90 cm 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。我が国と IDF の基準は, トリグリセリドと HDL コレステロールの扱い以外は大体共通である。このうち IDF 診断基準を JDCS 登録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測が低く, 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³⁰⁾。これは, 単独では有意な危険因子となっていない腹囲を必須項目としたためと思われる。

IDF 診断基準における日本人の腹囲基準値はその後, 他のアジア人同様, 男性 90 cm, 女性 80 cm に改訂された。この変更を JDCS 登録患者に適用した場合には, 予測能は女性においてやや改善するが, それでも腹囲を必須項目としない従来の基準の予測能を超えてはいなかった³¹⁾。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³²⁾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³³⁾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, 頸動脈の内膜中膜複合体 (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た³⁴⁾。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いえず, 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更に検討する必要がある。その後 UKPDS においても既存のメタボリックシンドローム診断基準が糖尿病患者の心血管リスク評価に必ずしも適していないことが確認されている³⁵⁾。

おわりに

本研究は、非欧米人の糖尿病患者を対象にした大規模臨床介入研究である。日本人患者に特徴的な所見が多く見いだされ、日本人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示されている。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、更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共同研究であり、ご参加いただいている多くの先生方・関係者・患者さんのご尽力に深謝いたします。

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(所属は当時を含む)：網頭慶太、伊藤博史、衛藤雅昭(旭川医科大学)、赤沼安夫、菊池方利、野田光彦、本田律子(朝日生命成人病研究所)、鷺見誠一、福本泰明(医療法人ガラシア病院)、今泉昌利、東堂龍平(大阪医療センター)、小杉圭石、清水靖久(大阪警察病院)、今野英一、星充、渡會隆夫(大阪厚生年金病院)、沖田考平、竹村芳、難波光義、松久宗英、宮川潤一郎、山崎義光(大阪大学)、阿部隆三(太田記念病院)、鈴木進、清野弘明(太田西ノ内病院)、石田俊彦(香川大学医学部)、田中敬司、藤田芳邦、矢島義忠(北里大学医学部)、井口登典志、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、水流添覚、豊永哲至(熊本大学)、今村洋一、野中共平、牧田善二、山田研太郎(久留米大学医学部)、河合俊英、武井泉(慶応大学医学部)、貴田岡正史(公立昭和病院)、原納優、楨野久士、吉政康直(国立循環器病センター)、

西山敏彦、野上哲史、星乃明彦(済生会熊本病院)、梅津啓孝、仲野淳子(済生会福島総合病院)、片山茂裕、栗原進(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)、川上正紘、豊島秀男(自治医科大学さいたま医療センター)、河盛隆造、田中逸(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(多摩センタークリニックみらい)、山田研一(ちば生活習慣病内科クリニック)、金塚東、齋藤康、櫻井健一、高橋和男、橋本尚武、横手幸太郎(千葉大学医学部)、曾根博仁、山下亀次郎(筑波大学)、岡崎亮、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)、渥美義仁、松岡健平(東京都済生会中央病院)、大森安恵、河原玲子、佐藤麻子(東京女子医科大学)、佐々木敬、根本昌実(東京慈恵会医科大学)、合田麗、飯室聡、大須賀淳一、大橋靖雄、門脇孝、高橋あかね、田中佐智子、田中司朗、藤井仁美(東京大学)、井藤英喜(東京都老人医療センター)、藤田美明(東京都老人研究所)、白井厚治、宮下洋(東邦大学附属佐倉病院)、石垣泰、高橋和真(東北大学大学院医学系研究科)、小田原雅人、村勢敏郎、森保道(虎の門病院)、浦風雅春、小林正(富山大学)、赤澤昭一、川崎英二、長瀧重信(長崎大学医学部附属病院)、中村二郎、堀田鏡(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)、粟屋智一、江草女士、大久保政通、藤川るみ、山根公則(広島大学医学部)、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)、笈田耕治、鈴木仁弥、仲井継彦(福井大学)、小池隆夫、吉岡成人(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、寺内康夫(横浜市立大学医学部)、西川哲男(横浜労災病院)、南條輝志男、古田浩人(和歌山県立医科大学)

■ 文 献

- 1) Roglic G, et al: The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 28: 2130-2135, 2005.
- 2) Wild S, et al: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-1053, 2004.
- 3) Pan XR, et al: 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.
- 4) Eriksson J, et al: 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.
- 5) 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.
- 6) Abate N, Chandalia M: The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 17: 39-58, 2003.
- 7) Lanting LC, et al: Ethnic differences in mortality, end-stage complications, and quality of care among diabetic patients: a review. *Diabetes Care* 28: 2280-2288, 2005.
- 8) Sone H, 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* 34: 509-515, 2002.
- 9) Nelson KM, et al; 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.
- 10) Sone H, et al; Japan Diabetes Complication Study Group: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361: 85, 2003.
- 11) Saydah SH, et al: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 291: 335-342, 2004.
- 12) Sone H, et al; 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.
- 13) Norris SL, et al: Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 25: 1159-1171, 2002.
- 14) Fujishima M, et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 45(Suppl 3): S14-16, 1996.
- 15) 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.
- 16) Kemp TM, et al: Glucose, lipid, and blood pressure control in Australian adults with type 2 diabetes: the 1999-2000 AusDiab. *Diabetes Care* 28: 1490-1492, 2005.
- 17) Comaschi M, et al; 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.
- 18) Tesfaye S, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 341-350, 2005.
- 19) Sone H, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 1925-1927, 2005.
- 20) Kubo M, et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 34: 2349-2354, 2003.
- 21) 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.
- 22) Howard AA, et al: Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann*

- Intern Med 140: 211-219, 2004.
- 23) Sone H, et al: Alcohol use and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141: 408-409, 2004.
 - 24) Alexander CM, et al: 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.
 - 25) Bruno G, 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* 27: 2689-2694, 2004.
 - 26) Hillier TA, et al: Increased mortality associated with the metabolic syndrome in older women with diabetes. *Diabetes Care* 28: 2258-2260, 2005.
 - 27) Guzder RN, et al: Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 49: 49-55, 2006.
 - 28) Ko GT, et al: 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.
 - 29) Juutilainen A, et al: Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women. *Diabetologia* 49: 56-65, 2006.
 - 30) Sone H, et al; Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group: The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions: additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29: 145-147, 2006.
 - 31) Chan WB, et al: 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.
 - 32) Sone H, et al: Cut Points of Waist Circumference. *Diabetes Care* 29: 1189, 2006.
 - 33) Tong PC, et al: 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.
 - 34) de Simone G, et al; 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.
 - 35) Fukui M, et al: 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.
 - 36) Cull CA, et al: Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation* 116: 2119-2126, 2007.

特集：糖尿病に伴う血管病に迫る —各種病因と主要血管の病像まで—

病因から迫る②

メタボリックシンドロームと血管病はどのように かわるのか？

曾根 博仁*1,*2, 山田 信博*2, JDCS グループ (参加施設は後記)

Sone Hirohito, Yamada Nobuhiro, Japan Diabetes Complications Study Group

*1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

*2筑波大学医学群内分泌代謝・糖尿病内科

耐糖能障害を含む糖尿病は心血管疾患の強いリスクファクターであるとともに、メタボリックシンドロームの構成因子の1つでもあり、メタボリックシンドロームの病態背景とされるインスリン抵抗性とも関係が深い。欧米を中心としたこれまでの研究結果によると、メタボリックシンドロームは2型糖尿病の発症予知に有用であり、2型糖尿病に匹敵する心血管疾患発症リスクを有し、2型糖尿病に合併した場合、心血管疾患のリスクをさらに上昇させることが知られていた。ただし日本人2型糖尿病患者においては、現行のメタボリックシンドローム診断基準（とくに腹囲による腹部肥満を必須項目とした場合）が、必ずしも将来の心血管疾患発症リスクの評価に適していないことも判明しており、日本人糖尿病患者に適した心血管合併症リスクの評価法をさらに検討する必要がある。

KEY WORDS

リスクファクター 診断基準 Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

はじめに

メタボリックシンドロームは、心血管疾患を起こす可能性が高い者を効率的にスクリーニングするために、心血管リスクファクターの集合体を単一疾患として提唱したものである。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、耐糖能異常（早期糖尿病）、高血圧、高トリグリセリド（TG）血症はリスクファクターとしてのインパクトが相対的に弱いと思われていた。しかし肥満（とくに

内臓脂肪型肥満）を呈する者ではこれらのリスクファクターが重なりやすく、しかも重なった場合には、高LDLコレステロール血症に匹敵する高い冠動脈疾患発症率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。現在ではメタボリックシンドロームは、心血管性疾患の成因を考えるうえで重要な概念となり、わが国でも2005年に診断基準（表①）が決められて以来、広く社会的関心を集めている。2008年度からはじまる特定健診・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。

表① メタボリックシンドロームのおもな診断基準

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 > 30 kg/m ² 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) ≥ 85 cm (男性) ≥ 90 cm (女性)	腹囲 (日本人を含む アジア人) ≥ 90 cm (男性) ≥ 80 cm (女性) (従来は左の日本の 基準と同じ閾値で あった)	腹囲 ≥ 85 cm (男性) ≥ 90 cm (女性)
トリグリセリド (mg/dl)	≥ 150 または < 35 (男性) < 39 (女性)	≥ 150*	≥ 150*	≥ 150* または < 40*
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

なぜメタボリックシンドロームのリスクファクターは重なりやすいか？

すでに確立している心血管リスクファクターの集合体を、新たな疾患単位として独立させた狙いは、高LDLコレステロール血症や喫煙だけではスクリーニングしきれない心血管疾患高リスク者を効率的に見出して予防介入に役立てるためである。同時に、これらのリスクファクターを併発させる共通の病態背景の存在が示唆されるということもある。今のところ、その共通背景として、過食と低身体活動がもたらした肥満が脂肪細胞由来の生理活性物質とともに惹起させたインスリン抵抗性が、有力視されている。したがって遺伝的背景も関与するが、主要な基盤は生活習慣によるエネルギー過剰蓄積状態である。臨床現場でよく経験される、生活習慣改善により肥満を含む多くのリスクファクターが同時かつ著明に改善する現象は、このことをよく裏付けている。

インスリン抵抗性が、メタボリックシンドロームを惹起するメカニズムとして、インスリン抵抗性による高インスリン血症は、肥満とともに耐糖能異常(早期糖尿病)

の特徴的所見であるため、両者の結びつきは理解しやすい。インスリン抵抗性(高インスリン血症)が、高血圧ならびに血清脂質異常(高TG血症 and/or 低HDLコレステロール血症)をを引き起こす仕組みについては表②にまとめた。

メタボリックシンドロームは糖尿病の発症リスクとなるか？

メタボリックシンドロームは、心血管疾患の高リスク者をスクリーニングするための概念であるが、同時に、2型糖尿病発症のリスクが高い者を見出すためにも有用である。メタアナリシス¹⁾をはじめとする欧米人対象のコホート研究²⁻⁴⁾で、National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPⅢ)のメタボリックシンドローム診断基準にあてはまる場合、糖尿病発症のリスクが少なくとも3倍は上昇することが報告されている。日本のコホート研究でも、WHO基準を一部修正した診断基準を満たした者は、満たさない者と比較して約4~5倍、2型糖尿病を発症しやすいことが示唆されている⁵⁾。

表② インスリン抵抗性（高インスリン血症）が、高血圧ならびに血清脂質異常を惹起させる現在想定されている主要なメカニズム

	高血圧	血清脂質異常
インスリン抵抗性と各異常を結びつける機序	① 脂肪細胞からの TNF- α などを介するレニン・アンジオテンシン系の活性化	① 遊離脂肪酸（FFA）や糖の供給増大による肝の TG 産生増大（高 TG 血症）
	② 腎尿細管の Na 再吸収増大による循環体液量の増大	② リポ蛋白リパーゼ（LPL）活性の低下による TG-rich リポ蛋白（VLDL ₂ 、カイロミクロン）の異化障害（高 TG 血症、低 HDL 血症）
	③ インスリンやレプチンによる交感神経系の亢進	③ 肝性リパーゼ（HL）活性の亢進による HDL ₂ から HDL ₃ への変換促進（低 HDL 血症）
	④ 血管内皮機能障害による NO 低下を介する内皮依存性血管弛緩反応の低下	④ コレステロールエステル転送蛋白（CETP）の活性亢進により、HDL 中の CE 量減少（低 HDL 血症）
	⑤ 血管平滑筋増殖による血管壁肥厚	

日本人糖尿病患者における糖尿病と心血管疾患との関係は？

糖尿病患者はその初期から心血管疾患のリスクが高まり、人種を問わず糖尿病患者はそうでない者より、心血管疾患発症率が2~4倍以上高い⁶⁾。一方、日本人を含む東アジア人は、欧米人より冠動脈疾患の発症率が低いことは古くから知られており、これは糖尿病患者にもあてはまる⁷⁾⁸⁾。このような違いもあるため、糖尿病患者における心血管疾患についても、日本人のデータを明らかにしておく必要がある。

Japan Diabetes Complications Study (JDCS) は、日本人2型糖尿病患者約2,200人を対象に1996年から続けられている前向き研究である⁹⁾。JDCSには、全国の糖尿病専門施設59カ所の、心血管疾患の既往をもたない2型糖尿病患者2,205名が登録されている。実際にJDCSのこれまでの中間結果から心血管合併症については、少量アルコール摂取の冠動脈疾患抑制効果¹⁰⁾や、降圧薬や高脂血症薬の使用頻度¹¹⁾、神経障害と心血管疾患のリスクファクターとの共通性¹²⁾など多くの点で、欧米人糖尿病患者のエビデンスは、そのまま日本人患者には適用し難いことが示されている。

JDCS 9年次中間発表における日本人2型糖尿病患者の心血管疾患の1,000人年あたりの発症数は、表③に示すように、冠動脈疾患が8.9、脳卒中（ほとんどが脳梗塞）が7.8となった。最近発表された香港の2型糖尿病

患者の冠動脈疾患発症数も8.1（1,000人年あたり）とこれに近く¹³⁾、年率にしてほしい1%弱である。日本人一般住民データ¹⁴⁾と比較すると、冠動脈疾患で約3倍、脳卒中で2倍近く高い。その一般住民も糖尿病または耐糖能障害を約3割含んでいたため、非糖尿病患者と糖尿病患者の心血管疾患リスクの差は実際にはもっと大きい。

メタボリックシンドロームと2型糖尿病では、どちらがより強い心血管リスクなのか？

これまでいくつかのメタボリックシンドローム診断基準が発表されてきたが（表①）、それらのメタボリックシンドローム診断基準を満たす者は、満たさない者と比較して、心血管疾患ならびに心血管死亡のリスクが有意に高まることが、日本の一般住民¹⁵⁾を含めて多くの大規模コホート研究で示されている。一方、前述のように2型糖尿病も非常に強い心血管リスクファクターの1つであるため、2型糖尿病とメタボリックシンドロームのどちらがより強い心血管疾患のリスクファクターであるのか検討されてきた。たとえば Framingham Offspring Study¹⁶⁾の14年以上の追跡において、観察開始時における2型糖尿病とメタボリックシンドローム診断（NCEP-ATPⅢ定義）のそれぞれが、脳卒中リスクをそれぞれ2.47（95%信頼区間：1.31~4.65）倍、2.10（1.37~3.22）倍と同程度に上昇させることが示された。一方、Strong Heart Studyの成績¹⁷⁾では、糖尿病であっても、複数の心血管リスクファ

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糖尿病患者の心血管疾患発症率 (1,000人年あたりの発症数)

	冠動脈心疾患	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)	7.8(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

*: 約30%の糖尿病・耐糖能異常者を含む

クターが合併していなければ、糖尿病のみでは冠動脈疾患のリスクは必ずしも上昇しないことが報告されている。

糖尿病患者とメタボリックシンドロームの合併の意義は？

境界型やごく早期の糖尿病を除いて、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重ねて診断することは臨床的に無意味であるという考え方もある¹⁵⁾。しかし、もともと高い心血管疾患リスクをもつ糖尿病患者のうちでも、とくにリスクが高い者を見出せば、重点的介入対象としてかぎられた医療資源を効率的に集中させることが可能になる。実際に、欧米の糖尿病患者を対象に、メタボリックシンドロームの意義を検討したコホート研究は多くおこなわれており^{18)~27)}、これらにおいては、メタボリックシンドロームを合併した糖尿病患者は、合併しない糖尿病患者より高い心血管疾患リスクを有することが示されている。前述の Framingham Offspring Study¹⁶⁾でも、2型糖尿病とメタボリックシンドロームの両者が合併した際には、3.28 (95%信頼区間 1.82~5.92) 倍とそれぞれ単独の際の発症リスクより上昇していた。しかしそのことが、日本人糖尿病患者にもあてはまるかどうかは明らかではなかった。

日本人糖尿病患者にメタボリックシンドロームが合併した際の影響は？

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が、日本人2型糖尿病患者において、心血管疾患の高リスク者スクリーニングに有用であったかを検

討するため、JDCS登録患者において、メタボリックシンドローム診断基準 (ならびにその個別の構成因子) にあてはまった患者とあてはまらなかった患者の、その後の心血管疾患発症リスクを比較した²⁸⁾ (表④)。その結果、女性糖尿病患者では、World Health Organization (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のほかに、2個以上の項目を合わせもった場合) は、有意な発症リスク上昇がみられた。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患者でも、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1つである「トリグリセリド 150 mg/dl 以上」であった場合のリスク上昇度の方が大きかった (表④)。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診断より、トリグリセリド上昇の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、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示されており²⁹⁾、機序はまだ明らかでないが、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も高トリグリセリド血症の重要性が示唆される。

腹囲を必須とした診断基準を使用した場合の心血管疾患予測能は？

その後に発表されたわが国の診断基準と International Diabetes Federation (IDF)³⁰⁾ 診断基準はいずれも腹囲が

表4 WHO, NCEP-ATPⅢ, IDF によるメタボリックシンドローム診断基準とその各構成項目を満たした2型糖尿病患者の比率(%), ならびに満たした患者群の満たさなかった患者群に対する動脈硬化疾患リスク(ハザード比)

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またはウェスト/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)	0.9 (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)	2.1 (1.1, 4.3)	2.4 (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 トリグリセリド (TG) ≥150 mg/dl	24.8	21.0	2.9 (1.6, 5.3)	1.7 (0.6, 4.4)	1.1 (0.5, 2.4)	0.7 (0.2, 1.9)
3b トリグリセリド (TG) ≥150 mg/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)	1.1 (0.5, 2.4)	0.6 (0.2, 1.8)
4 HDL コレステロール (HDL-C) ≤40 mg/dl	19.3	36.3	1.8 (0.9, 3.5)	1.5 (0.6, 3.6)	1.0 (0.4, 2.5)	1.3 (0.6, 2.9)
5a TG≥150 mg/dl または HDL-C<35 mg/dl	28.5	27.0	2.8 (1.6, 5.2)	1.8 (0.7, 4.5)	0.9 (0.4, 1.9)	1.6 (0.7, 3.5)
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/クレアチニン比>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 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)	2.0 (0.9, 4.1)	3.7 (1.4, 9.9)
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)	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)

() 内は95%信頼区間で、**赤字**をつけたハザード比がp<0.05で有意な上昇とみなされたもの。NCEP 基準の腹部肥満の項目については日本肥満学会基準に置換した。

(Sone H *et al*, 2005²⁸⁾, Sone H *et al*, 2006³¹⁾より改変引用)

メタボリックシンドローム診断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 85 cm, 女性 90 cm 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る。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³¹⁾(表4)。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 90 cm 女性 80 cm に変更された。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³²⁾。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³³⁾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³³⁾においても最近報告された(図1)。また IDF 基準が、JDCS 以外の日本人 2 型糖尿病患者において、頸動脈の内膜中膜複合体