

図1 香港の2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドローム合併 (NCEP または IDF 診断基準に基づく) の有無と冠動脈疾患発症リスクとの関係  
IDF による基準のみを満たしていても、メタボリックシンドロームのない例とハザード比はほとんど変わらない。

(Tong PC *et al.*, 2007<sup>13)</sup>より引用)

(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>34)</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。

## おわりに

糖尿病患者は心血管疾患の高リスク群であり、メタボリックシンドロームは糖尿病の発症前から発症後までをとおして、心血管疾患の発症リスク増加と関連していると考えられる。ただし、メタボリックシンドロームに関しては、世界的に議論が続いている。メタボリックシンドロームの存在意義そのものを否定し<sup>35)</sup>、LDL コレステロールや喫煙など他の心血管リスクファクターとともに 'Cardiometabolic Risk' として再編しようとする動きもみられる一方、メタボリックシンドロームの概念の有用性を主張する反論もみられる<sup>36)~38)</sup>。このような現状において、欧米のデータをそのまま取り入れるのではなく、可能なかぎり日本人 (東アジア人) の臨床疫学データを蓄積し、日本人 (東アジア人) の心血管疾患を減らすた

めの科学的エビデンスを構築していくことが必要であると思われる。

## 謝辞

JDCS の統計解析を担当されている東京大学医学系研究科健康科学講座の大橋精雄教授、東京理科大学工学部田中佐智子先生、また JDCS に参加いただいている下記の多くの先生方・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)、清水清久、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)、中村幸治、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、吉政直直 (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), 川上正紘 (自治医科大学大宮医療センター), 河盛隆造 (順天堂大学医学部), 大森安恵, 河原玲子, 佐藤麻子 (東京女子医科大学), 北田俊雄, 渡部良一郎 (竹田総合病院), 宮川高一 (立川相互病院), 高橋和男, 金塚東, 橋本高武, 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), 門脇孝, 大須賀淳一, 水野佐智子, 藤井仁美, 飯室聡, 大橋靖雄 (東京大学), 藤田美明 (東京都老人研究所), 井藤英喜 (東京都多摩老人医療センター), 白井厚治 (東邦大学附属佐倉病院), 高橋和真 (東北大学大学院医学系研究科), 村勢敏郎, 小田原雅人 (虎の門病院), 小林正 (富山医科薬科大学), 長瀬重信, 赤澤昭一, 川崎英二 (長崎大学医学部附属病院), 堀田純, 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, 大久保雅通, 山根公則 (広島大学医学部), 中井継彦, 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)



#### 文献

- 1) Ford ES : Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome : a summary of the evidence. *Diabetes Care* **28** : 1769-1778, 2005
- 2) Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H *et al* : Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **112** : 3066-3072, 2005
- 3) Hanley AJ, Karter AJ, Williams K *et al* : Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome : the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* **112** : 3713-3721, 2005
- 4) Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L *et al* : Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* **165** : 2644-2650, 2005
- 5) Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H *et al* : Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* **64** : 59-70, 2004
- 6) Hurst RT, Lee RW : Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus : mechanisms and management. *Ann Intern Med* **139** : 824-834, 2003
- 7) Karter AJ, Ferrara A, Liu JY *et al* : Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA* **287** : 2519-2527, 2002
- 8) Lee ET, Keen H, Bennett PH *et al* : Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes : general description and morbidity. *Diabetologia* **44** (suppl 2) : S3-S13, 2001
- 9) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S *et al* : Japan Diabetes Complication Study (JDACS) 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
- 10) Sone H, Mizuno S, Aida R *et al* : Alcohol use and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* **141** : 408-409, 2004
- 11) Sone H, Yamada N, Mizuno S *et al* : Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U. S. and Japanese patients with diabetes. *Am J Med* **117** : 711-712, 2004
- 12) Sone H, Mizuno S, Yamada N : Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* **352** : 1925-1927, 2005
- 13) Tong PC, Kong AP, So WY *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
- 14) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I *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
- 15) Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S *et al* : Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men : applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men—the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* **28** : 203-208, 2005
- 16) Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB *et al* : Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke : the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* **166** : 106-111, 2006
- 17) Howard BV, Best LG, Galloway JM *et al* : Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* **29** : 391-397, 2006
- 18) Kahn R, Buse J, Ferrannini E *et al* : American Diabetes

- Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* **28**: 2289-2304, 2005
- 19) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T *et al*: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* **24**: 683-689, 2001
- 20) Bonora E, Targher G, Formentini G *et al*: The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* **21**: 52-58, 2004
- 21) Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E *et al*: [Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes.] *Rev Esp Cardiol* **57**: 507-513, 2004
- 22) Bruno G, Merletti F, Biggeri A *et al*: Casale Monferrato Study: Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* **27**: 2689-2694, 2004
- 23) Hillier TA, Rizzo JH, Pedula KL *et al*: Increased mortality associated with the metabolic syndrome in older women with diabetes. *Diabetes Care* **28**: 2258-2260, 2005
- 24) Guzder RN, Gatling W, Mullee MA *et al*: Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* **49**: 49-55, 2006
- 25) Ko GT, So WY, Chan NN *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
- 26) Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T *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
- 27) Liu J, Grundy SM, Wang W *et al*: Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* **153**: 552-558, 2007
- 28) Sone H, Mizuno S, Fujii H *et al*: Japan Diabetes Complications Study: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* **28**: 1463-1471, 2005
- 29) Chan WB, Tong PC, Chow CC *et al*: Triglyceride predicts cardiovascular mortality and its relationship with glycaemia and obesity in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* **21**: 183-188, 2005
- 30) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* **366**: 1059-1062, 2005
- 31) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S *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
- 32) Sone H, Tanaka S, Ohashi Y *et al*: Cut points of waist circumference. *Diabetes Care* **29**: 1189, 2006
- 33) de Simone G, Devereux RB, Chinali M *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
- 34) Fukui M, Ose H, Kitagawa Y *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
- 35) Reaven GM: The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* **83**: 1237-1247, 2006
- 36) Wilkin T: The metabolic syndrome, babies and bathwater. *Diabetologia* **49**: 421-422, 2006
- 37) Howard WJ: The metabolic syndrome: is a critical appraisal really necessary? The point of view of a practicing physician. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **16**: 85-87, 2006
- 38) Grundy SM: Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practice? *Am J Clin Nutr* **83**: 1248-1251, 2006

曾根 博仁 (そね・ひろひと)

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 准教授

1965年横浜生まれ。90年筑波大学医学部卒業。同年筑波大学付属病院内科研修医。97年米国ミシガン大学医学部代謝内分泌内科研究員。99年筑波大学医学部代謝内分泌内科/スポーツ医学 講師・外来医長を経て、2006年より現職。研究テーマは生活習慣病、とくに代謝・動脈硬化疾患の治療・予防、大規模臨床疫学(日本糖尿病学会、日本内分泌学会 専門医・指導医)。趣味はジョギング、水泳、自転車、バロック音楽鑑賞。

Clinical evidence in Japanese patients with diabetes

## 糖尿病領域で見えてきた ニッポン・エビデンス

福士亜矢子・齋藤 和美・曾根 博仁

Key Words: ①糖尿病 ②疫学調査 ③大規模臨床研究 ④日本人の臨床エビデンス

- 糖尿病の病態や合併症には多くの人種・民族差があり、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。
- 従来は日本人患者のエビデンスが少ないために、欧米人対象の大規模研究のエビデンスを用いざるを得ない状況であったが、日本における大規模・多施設研究が近年次第に増加し、糖尿病治療のニッポン・エビデンス確立のための知見が集積されつつある。
- 本稿ではそのうちいくつかの研究の概要・特色・日常診療の寄与について紹介する。なお熊本スタディ、舟形スタディ、久山町研究は別稿で取り上げるため、本稿では割愛する。

### 1. 糖尿病発症予防に関するエビデンス

#### Kansai Healthcare Study



Kansai Healthcare Study<sup>1)</sup>は関西のデスクワーカーを対象としたコホート研究で、日本人男性における代謝疾患や動脈硬化疾患などのリスクファクターなどを検討している。2000年4月から2001年3月に登録された40～55歳の男性会社員12,647人が経過観察されている。このうち非糖尿病患者8,576人を対象に、徒歩通勤が2型糖尿病の発症予防に有効かが検討された<sup>1)</sup>。空腹時血糖(FPG)  $\geq 126$  mg/dLもしくは経口糖尿病薬・インスリンの使用開始で診断した4年後の糖尿病発症者は878人であった。観察開始時の年齢、BMI、FPG、アルコール摂取量、喫煙習慣、余暇時間の身体活動、家族歴で調整したところ、通勤時の片道歩行時間が21分以上では、10分未満に比べ糖尿病発症リスクが0.73(95%信頼区間0.58-0.92)倍であった。したがって、通勤時歩行に糖尿病発症リスクの抑制効果があることが示され

## 特集 見えてきたニッポン・エビデンス

た。

### その特色は



運動が糖尿病発症を予防することは以前から知られていたが、日本人において日常生活の身体活動が発症予防効果を有するかは明らかでなかった。本研究により、通勤時の歩行のような低強度運動でも、一定以上の時間が確保されれば2型糖尿病の発症予防に有効であることが示された。

### 日常診療への寄与は



運動療法の指導にあたっては、運動を日常生活に無理なく取り入れさせる工夫が必要である。その意味で、本研究のような日常の身体活動に即したエビデンスは、実診療や生活指導に有用である。この結果に基づき、糖尿病予防のためには、1日20～30分以上の歩行かそれ相当の運動を行うように勧められる。本研究は中年男性を対象としたものであるが、今後は女性における同様のエビデンスが期待される。

HIPOP-OHP (High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion) Study

### その概要は



HIPOP-OHPは、12の事業所の青壮年労働者を対象に、心血管疾患の予防・改善を目指して1999年から4年間行われた多施設研究である。①食事・運動・禁煙などの健康指導介入、②心血管疾患ハイリスク因子の最小化、の2つのアプローチが行われている。2007年の報告<sup>2)</sup>では

19～69歳の男女6,509人(うち女性26.1%)を対象として、睡眠の量や質と糖尿病発症リスクとの関係を前向きに検討した。

開始時の断面調査では、睡眠時間、入眠困難や睡眠維持の困難を感じる頻度について質問紙調査が行われ、高頻度に入眠障害を感じる人は、糖尿病の家族歴や高血圧歴を持つこと、アルコール摂取が多く運動不足であることが多かったが、喫煙習慣との関連は見られなかった。

平均4.2年の追跡期間に230人が2型糖尿病を発症し、年齢、性別、BMI、喫煙歴、高血圧歴、高コレステロール歴、過去の糖尿病歴、運動、介入の有無により調整した結果、中頻度または高頻度に入眠困難を感じる群の糖尿病発症リスクは、入眠困難を感じないと答えた人の、それぞれ1.42(95%信頼区間1.05-1.91)倍、1.61(同1.00-2.58)倍であった。このことから入眠困難を感じる頻度が高いほど糖尿病発症リスクが増加することがわかった。しかし睡眠維持の困難さや睡眠時間は、糖尿病発症リスクとは有意な関連は見られなかった。

### その特色は



睡眠の量・質の障害と糖尿病発症リスクとの関係については、欧米でいくつかの研究<sup>3-6)</sup>がなされたが、その結果を日本人に適用できるかどうかは明らかでなかった。本研究の特色は、日本人において睡眠の量、質と2型糖尿病発症との関連を前向きなデザインで検討し、入眠障害がリスクファクターとなり得る可能性を示したことである。睡眠時間、睡眠維持の困難に関しては、以前の研究で糖尿病発症との関連が示唆されているものも存在するが<sup>3,5,6)</sup>、本研究では関連が見られなかった。

# 糖尿病領域で見えてきたニッポン・エビデンス

## 日常診療への寄与は



睡眠は、ストレスや休養との関連も深い重要な生活習慣である。本研究では、質問紙法(SF-36)で調べたQOLの低さと入眠困難とが関連していたことから、低いQOLが糖尿病発症のリスクファクターである可能性を指摘している。一方、睡眠障害はうつ状態でもよくみられ、うつ状態と糖尿病との関連についても最近多くの報告があるため、うつ状態が介在している可能性についても検討が期待される。いずれにしても糖尿病診療においては、患者に睡眠障害がないかについても十分に注意を払う必要はあると考えられる。

## 2. 1型糖尿病に関するエビデンス

### 日本人 DERI (Diabetes Epidemiology Research International)

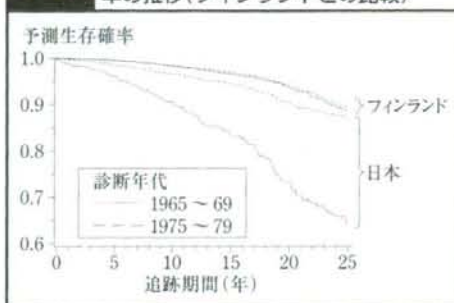
#### その概要は



DERI Mortality Study は小児1型糖尿病の長期予後に関する国際比較研究であり、1965~1979年に1型糖尿病と診断された患者を追跡している。1985年<sup>7)</sup>、1990年<sup>8)</sup>の調査では、日本の年齢調整死亡率や標準化死亡比(standardized mortality ratio: SMR, 一般人口と比較した死亡リスク)は他国と比較して著しく不良で、米国に比べ腎症、急性合併症による死亡が多いこと<sup>9)</sup>、思春期以降発症の場合に予後が不良であること<sup>10)</sup>などが判明した。一方、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の低下要因であった<sup>11)</sup>。

診断時期によりコホートを2群に分けた予後の比較では、急性合併症や腎症死亡の激減により、

Box 1 DERIにおける診断年代別の予測生存率の推移(フィンランドとの比較)



1965~69年診断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年診断群では4.9倍となり、著しい改善が見られた<sup>12)</sup>。この理由として、治療法の進歩に加え、18歳未満患者の医療費公費負担の開始や、インスリン自己注射の認可などの医療環境改善や医療水準向上も貢献したことが推測される。また60年代診断群と70年代診断群の死亡率をフィンランドと日本で比較したところ<sup>13)</sup>、フィンランドでは両群間に違いはなかったが日本では著しい改善がみられ、60年代診断群ではフィンランド243、日本869であった10万人年あたりの死亡率が、70年代診断群ではフィンランド225、日本267とほぼ同等になった<sup>14)</sup>(Box 1)。しかしSMRで比較すると、70年代診断群においても日本はフィンランドの約2.2倍であり、日本の1型糖尿病治療にさらに改善の余地があることが示唆された。

また、コホートを東京女子医科大学通院群とそれ以外の群に分けて死亡率、末期腎症罹患率について比較検討した結果、どちらも東京女子医科大学通院群が低く、専門家とチーム医療による総合的な糖尿病管理システムが良好な予後に結びつくことが示された<sup>15)</sup>。

## 特集 見えてきたニッポン・エビデンス

### その特色は



本研究により、日本人小児1型糖尿病の合併症や死因などの予後、および予後に関連する因子などが明らかにされ、他国との比較においてわが国の患者の特徴や診療の課題などが浮き彫りになった。

### 日常診療への寄与は



日本における患者死亡率の著明な改善には、急性合併症や腎症による死亡の激減が大きく寄与したことが明らかになった。今後のさらなる改善のためには、腎症の早期発見を含む患者や保護者に対する適切な教育・治療が重要であり、専門家による総合的な管理システムの整備も有効であることが示された。

### Ehime Study

### その概要は



Ehime study<sup>13,16)</sup>は、1型糖尿病の臨床像と免疫学的・遺伝的特徴を明らかにするため、1998年に愛媛県で開始されたコホート研究である。本研究の登録患者のうち、成人発症糖尿病患者4,980人と健常者190人を対象とした横断研究<sup>15)</sup>では、糖尿病患者のうち188人(3.8%)がGAD抗体陽性であり、そのうちインスリン欠乏状態にあるものが72人(4.4%) (GAD+欠乏群)、インスリン非欠乏状態にあるものが97人(1.9%) (GAD+非欠乏群)だった。GAD+欠乏群では、GAD+非欠乏群に比べ、糖尿病発症年齢が若く、BMI・過去最大BMIが低く、HbA<sub>1c</sub>は高く、IA-2抗

体や甲状腺自己抗体・抗胃壁細胞抗体が高率に陽性だった<sup>15)</sup>。

また、GAD+欠乏群、GAD+非欠乏群、健常者のHLAクラスII遺伝子を比較したところ、GAD+欠乏群で多くみられた幾つかのハプロタイプの頻度は、GAD+非欠乏群では健常者と変わらず、GAD抗体陽性患者の臨床像と免疫学的・遺伝的特徴が関係することがわかった。また、成人急性発症1型糖尿病患者68人、成人緩徐進行型1型糖尿病患者28人、小児発症1型糖尿病患者80人、健常者190人を比較した断面研究でも、HLAクラスIIのハプロタイプが1型糖尿病の発症パターンや、発症年齢に関与する可能性が示唆された<sup>16)</sup>。

### その特色は



成人発症1型糖尿病に関する研究は少ないが、本研究では、臨床像と遺伝子型、免疫学的特徴も検討され、成人発症1型糖尿病の多様性や小児発症1型糖尿病との違いが示唆された。今後さらに、このコホートを前向きに観察した結果が期待される。

### 日常診療への寄与は



成人発症1型糖尿病の臨床像と免疫学的・遺伝的特徴との関係が解明されることで、将来の診断に活かせる。特に、インスリン欠乏状態に陥るリスクの高い患者を予測できれば、成人発症1型糖尿病の初期治療がよりの確に行えると考えられる。

## 糖尿病領域で見えてきたニッポン・エビデンス

**Box 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の平均値

Body Mass Index (BMI) S	19.4	21.7	23.5	26.1	P
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
HbA1c (%)	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

(女性もほぼ同じ結果であったので割愛)  
(\*インスリン療法中の患者を除いた値)

### 3. 主に 2 型糖尿病に関するエビデンス

#### Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

その概要は



1996 年から現在まで続けられている JDCS<sup>17)</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 名を対象に、長期間の生活習慣介入の効果を検討しつつ、わ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さまざまな特徴、たとえば肥満度<sup>18)</sup>、アルコール摂取の冠動脈疾患への影響<sup>19)</sup>、合併症のリスクファクター<sup>20)</sup>、メタボリックシンドローム合併の意義<sup>21,22)</sup> 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を強く示唆する結果が得られている。

最近、登録時 BMI による四分位解析の結果が発表された<sup>23)</sup>。登録患者を BMI 順に人数で 4 等分すると、各群の平均 BMI は低いほうから順に 19, 22, 24, 26 となった (Box 2)。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見られた。しかし意外なことに摂取エネルギー量と HbA1c 値は 4 群間で有意差を認めず、摂取量や血糖コントロ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。断面的観察ではあるが、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る。

その特色は



全国 59 カ所という多くの糖尿病専門施設の糖尿病専門医が長年にわたり共同で築き上げてきたデータベースである。糖尿病専門医の診療の中で記録されたものであるため、データの質が高いこ



## 特集 見えてきたニッポン・エビデンス

とも特色である。

日常診療への寄与は



現在8年目の中間結果が解析中で、さらに多くの日常診療に役立つデータがまもなく明らかにされる予定である。日本のみならず東アジア人糖尿病患者の診療に役立つさまざまなエビデンスを確立することが期待されている。

J-EDIT (Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial : J-EDIT)

その概要は



J-EDIT<sup>21)</sup>は、高齢者2型糖尿病を対象とした大規模研究である。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名で、2000年に開始された<sup>21)</sup>。

対象者のうち95人を対象に、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>22)</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。

今後は死因、社会的活動能力、うつ状態、糖尿病負担度、栄養摂取量などの検討が行われ、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

るだろう。

その特色は



日本では急速に高齢化が進展し、高齢者糖尿病も増加しているが、高齢者では臨床研究が実施しにくいためにエビデンスが不十分である。本研究は世界でもまれな、高齢者2型糖尿病患者に特化した大規模研究であり、高齢者特有の問題であるADLや認知機能などの危険因子を検討していることも特色である。

日常診療への寄与は



高齢者ではQOLを重視して糖尿病のコントロールをそれほど厳格にしなくて良いのではないかという考えもあるが、そうした場合は寿命や合併症など長期予後への影響は不明である。高齢者糖尿病の医療費が膨大であることから、高齢者においても、壮年期以下の患者と同様のコントロールが必要であるかは重要問題である。今後の解析により、的確かつ効率的な高齢者糖尿病診療ガイドラインの確立に寄与することが期待される。

Japan Diabetes Data Management Study(JDDM)

その概要は



糖尿病データマネジメント研究会に所属する全国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8万人に達する。患者データを、糖尿病診療データ管理ソフト(CoDiC<sup>®</sup>)という共通のフォーマットを

## 糖尿病領域で見えてきたニッポン・エビデンス

用いて登録し、前向きに観察をしている<sup>26)</sup>。

### その特色は

JDDM と JDCS はいずれも専門医の外來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している患者であるのに対し、JDDM はクリニックに通院する患者が中心となっている。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、自分たちの診療上の疑問点を中心にテーマを設定し解決していく形式は、従来の大規模臨床研究ではあまり見られないものであり、研究熱心な開業の先生が多いわが国において、糖尿病分野に限らず今後の臨床研究の方向性を示すひとつの良いモデルになるであろう。

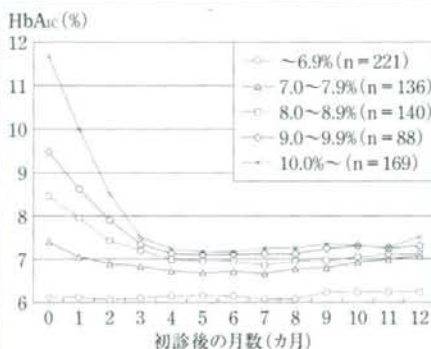
### 日常診療への寄与は

初診した登録患者のその後1年間のHbA<sub>1c</sub>の平均的变化が報告されているが、初診時HbA<sub>1c</sub>値によらず、数カ月以内で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、わが国の専門医による診療レベルの高さの一端を示すものと考えられる<sup>27)</sup> (Box 3)。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<sup>28)</sup>が明らかにされ、わが国の糖尿病患者で腎症の頻度が高いことが裏付けられている。JDDMはその成り立ちからも、病態から細かい薬物の使い方まで、専門医の実診療時の疑問に根ざしたテーマが多く取り上げられているだけに今後が楽しみである。

#### 4. 薬物治療に関するエビデンス

糖尿病治療の薬剤に関する研究ではJ-MIND (the Japan Multicenter Investigation of Antihy-

Box 3 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



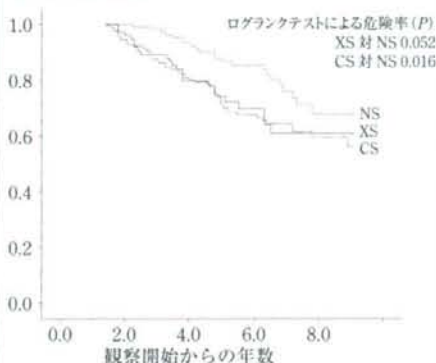
pertensive Treatment For Nephropathy in Diabetics)<sup>29)</sup>、INNOVATION (Incipient to Overt: Angiotensin II Receptor Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy)<sup>30)</sup>、SMART (Shiga MicroAlbuminuria Reduction Trial)<sup>31)</sup>などがある。J-MINDでは高血圧を合併した2型糖尿病患者436人を対象にCa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腎症進展抑制効果を示した。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、アンギオテンシンII受容体拮抗薬(telmisartan)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。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、アンギオテンシンII受容体拮抗薬(valsartan)の尿中アルブミン改善効果がCa拮抗薬(amlodipine)より優れていることを示している。

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、 $\beta$ 細胞機能が残存しており、GAD抗体が

## 特集 見えてきたニッポン・エビデンス

### Box 4 Tsukuba Kawai Diabetes Registry における喫煙状態と早期腎症発症との関係

微量アルブミン尿のない対象者の割合



対象者数	0.0	2.0	4.0	6.0	8.0
NS	104	104	89	55	22
XS	74	72	56	24	8
CS	179	169	134	70	32
合計	357	345	279	149	62

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もの)  
 CS: current smoker (現在喫煙している者)

高値である症例で少量インスリン治療がSPIDDM進展阻止に有効であることが明らかになった。インスリン導入群のほうがインスリン欠乏状態への移行率が低く、これよりSPIDDM患者の膵β細胞機能の低下を阻止し、インスリン欠乏を予防するためには、早期のインスリン投与による治療が有効であることが示唆された。

### 5. その他の日本人糖尿病患者の臨床研究

以下のさまざまな研究には、多施設・大規模でないものも含まれるが、いずれも日本人におけるエビデンス確立の一助となる。

Tanno Soubetsu Studyでは、肥満の改善が2型糖尿病やインスリン抵抗性によるアテローム性動脈硬化症の発症予防に重要であることが示された<sup>31</sup>。また、当時のIDF (International Diabetes Federation)の定義の日本人のウエスト周囲径の

カットオフ値、そして中心性肥満は2型糖尿病発症リスクの評価においては有用性が高いことが示唆された<sup>31</sup>。Osaka Health Surveyは35~60歳の非糖尿病男性を対象としたコホート研究で、高血圧および正常高値血圧が2型糖尿病の発症リスクを増加させることを明らかにした<sup>32</sup>。また、BMIが22.0以下の対象者において多量飲酒は2型糖尿病の発症リスクを増加させるが、BMI 22.1以上の対象者において、日常的に中等度の量の飲酒をしている者は非飲酒者よりリスクが低下することが明らかにされた<sup>33</sup>。

Sasakiらの一連の疫学研究<sup>37-40</sup>では、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リスクファクター、死亡原因について明らかにした<sup>37</sup>ほか、持続性アルブミン尿発症のリスク因子や予後<sup>38</sup>などを示している。また、死亡した糖尿病患者において死亡診断書に死因として糖尿病と書かれている割合は低いことを示し<sup>39</sup>、糖尿病患者の実際の死亡数は記録よりも多いことを示唆した。また1996年の報告<sup>40</sup>では、2型糖尿病患者では相対的に虚血性心疾患による死亡が増加し腎疾患による死亡が減少している、といった死因の構造の変化も明らかにしている。

Nagano Study<sup>41</sup>では65歳以上の高齢者2型糖尿病患者を対象としてHbA<sub>1c</sub><7.0%、血圧<145/80 mmHgを目標として管理した結果、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。さら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リスク因子であることが示された。Kashiwa Study<sup>42</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, ≥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。これにより、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

## 糖尿病領域で見えてきたニッポン・エビデンス

Diabetes Registry<sup>1)</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。最近発表された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 (Box 4)。

さらに参考として日系人の糖尿病疫学についても紹介したい。遺伝的背景が日本人と同様で生活習慣が欧米化された場合の影響は、日本における日本人患者の診療においてもさまざまな意味で参考になる。日系ブラジル人を対象とした Japanese-Brazilian Diabetes Study<sup>2)</sup>では、世界的にも糖尿病有病率の高い人種の1つである日系ブラジル人の糖尿病有病率が1999年代に悪化したこと<sup>3)</sup>や、特に若い対象者において耐糖能異常が死亡率に悪影響を及ぼすこと<sup>4)</sup>、さらにアディポネクチン低値が耐糖能異常発症の予測因子となること<sup>5)</sup>などが明らかにされた。

Seattle Japanese-American Community Diabetes Study<sup>6)</sup>では肥満・血圧・血糖値は日系米国人男性の糖尿病、非糖尿病患者においてCHD発症の危険因子になることが示されている<sup>7)</sup>。

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は次第に増加しており、現在

進行中の研究も多いことから、今後さらなる充実が期待できる (Tips 1, 2)。これら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、日本発の日本人患者のためのエビデンスとして実地臨床に大きく貢献するのみならず、東アジア各国の大規模臨床研究のエビデンスと合わせるにより、東アジア共通の財産になることも期待される。■

### 文 献

#### Kansai Healthcare Study

1) Sato KK, Hayashi T, Kambe H, et al (2007) Walking to work is an independent predictor of incidence of type 2 diabetes in Japanese men: the Kansai Healthcare Study. *Diabetes Care* 30: 2296-2298

#### HIPOP-OHP study

2) Hayashino Y, Fukuhara S, Suzukamo Y, et al (2007) Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *BMC Public Health* 7: 129

3) Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et al (2003) A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 26: 380-384

4) Nilsson PM, Röst M, Engström G, et al (2004) Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care* 27: 2464-2469

5) Mallon L, Broman JE, Hetta J (2005) High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care* 28: 2762-2767

6) Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB (2006) Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 657-661

#### DERI

7) Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group (1991) Major cross-country differences in risk of dying for people with IDDM. *Diabetes Care* 14: 49-54

8) Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group (1995) International analysis of insulin-dependent diabetes mellitus mortality: a preventable mortality perspective. *Am J Epidemiol* 142: 612-618

9) Matsushima M, Tajima N, LaPorte RE, et al (1995) 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

### Tips 1 見えてきたニッポン・エビデンス

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大部分を占めていたが、日本人を対象にした研究が次第に増加しており、今後さらなる充実が期待できる。

### Tips 2 日本人の糖尿病予防における運動や睡眠の重要性

1 型糖尿病の予後は急速に改善しつつあり、専門医を中心とした総合的な患者管理の充実の成果であると考えられる。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は欧米人の場合と同様である。

## 特集 見えてきたニッポン・エビデンス

- 10) Nishimura R, Tajima N, Matsushima M, et al (1998) Puberty, IDDM, and death in Japan. *Diabetes Epidemiology Research International Study Group*. *Diabetes Care* 21: 1674-1679
- 11) Matsushima M, Shimizu K, Maruyama M, et al (1996) 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
- 12) Nishimura R, Matsushima M, Tajima N, et al (1996) 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
- 13) Asao K, Sarti C, Forsen T, et al (2003) Long-term mortality in nationwide cohorts of childhood-onset type 1 diabetes in Japan and Finland. *Diabetes Care* 26: 2037-2042
- 14) Uchigata Y, Asao K, Matsushima M, et al (2004) Impact on mortality and incidence of end-stage renal disease of education and treatment at a diabetes center among patients with type 1 diabetes: comparison of two subgroups in the Japanese DERI cohort. *J Diabetes Complications* 18: 155-159
- Ehime Study**
- 15) Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, et al (2002) Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care* 25: 995-1001
- 16) Murao S, Makino H, Kaino Y, et al (2004) Differences in the contribution of HLA-DR and -DQ haplotypes to susceptibility to adult- and childhood-onset type 1 diabetes in Japanese patients. *Diabetes* 53: 2684-2690
- JDCS**
- 17) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, et al (2002) 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
- 18) Sone H, Ito H, Ohashi Y, et al (2003) Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361: 385
- 19) Sone H, Mizuno S, Aida R, et al (2004) Alcohol use and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141: 408-409
- 20) Sone H, Mizuno S, Yamada N (2005) Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 1925-1927
- 21) Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, et al (2005) 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
- 22) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, et al (2006) 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
- 23) Sone H, Yoshimura Y, Tanaka S, et al (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. *Diabetes Res Clin Pract* 77 Suppl 1: S23-29
- J-EDIT**
- 24) 井藤英喜 (2006) 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
- 25) Akisaki T, Sakurai T, Takata T, et al (2006) 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
- JDDM**
- 26) Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, et al (2006) 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
- 27) Sone H, Kawai K, Takagi H, et al (2006) 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
- 28) Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M: Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (2007) 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
- J-MIND**
- 29) Baba S: J-MIND Study Group. (2001) Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 54: 191-201
- INNOVATION**
- 30) Makino H, Haneda M, Babazono T, et al (2005) 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
- SMART**
- 31) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Uzu T, Sawaguchi M, et al (2007) Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 30: 1581-1583

## 糖尿病領域で見えてきたニッポン・エビデンス

### Tokyo Study

- 32) Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, et al (2002) Insulin intervention to preserve beta cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 958:117-130

### Tanno Soubetsu Study

- 33) Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, et al (2005) Incidence of insulin resistance in obese subjects in a rural Japanese population: the Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Obes Metab* 7: 83-87
- 34) Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, et al (2006) Incidence of type 2 diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care* 29: 1128-1129

### Osaka Health Survey

- 35) Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, et al (1999) High normal blood pressure, hypertension, and the risk of type 2 diabetes in Japanese men. *The Osaka Health Survey*. *Diabetes Care* 22: 1683-1687
- 36) Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, et al (1999) Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 22: 1432-1437

### Sasakiらの疫学研究

- 37) Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, et al (1989) 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
- 38) Sasaki A, Horiuchi N, Hasagawa K, et al (1989) 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
- 39) Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, et al (1993) The proportion of death certificates of diabetic patients that mentioned diabetes in Osaka District, Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 20: 241-246
- 40) Sasaki A, Uehara M, Horiuchi N, et al (1996) 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

### Nagano Study

- 41) Katakura M, Naka M, Kondo T, et al (2003) Prospec-

tive analysis of mortality, morbidity, and risk factors in elderly diabetic subjects: Nagano study. *Diabetes Care* 26: 638-644

### Kashiwa Study

- 42) Yamada T, Komatsu M, Komiya I, et al (2005) 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

### Tsukuba Kawai Diabetes Registry

- 43) Saito K, Sone H, Kawai K, et al (2007) 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

### Japanese-Brazilian Diabetes Study

- 44) Gimeno SG, Ferreira SR, Franco LJ, et al (2002) Prevalence and 7-year incidence of Type II diabetes mellitus in a Japanese-Brazilian population: an alarming public health problem. *Diabetologia* 45: 1635-1638. *Epub* 2002 Oct 24
- 45) Gimeno SG, Osiro K, Matsumura L, et al (2005) Glucose intolerance and all-cause mortality in Japanese migrants. *Diabetes Res Clin Pract* 68: 147-154
- 46) Vendramini MF, Ferreira SR, Gimeno SG, et al (2006) Plasma adiponectin levels and incident glucose intolerance in Japanese-Brazilians: a seven-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 73: 304-9. *Epub* 2006 Mar 20
- Seattle Japanese-American Community Diabetes Study
- 47) Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, et al (1999) Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 1808-1812

ふくし あやこ, さいとう かずみ, そね ひろひと

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

(〒112-8610 東京都文京区大塚 2-1-1)

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

# ジョスリン糖尿病デスクブック

Joslin's Diabetes Deskbook

著 Richard S. Beaser, MD  
監訳 松澤佑次

●A5 頁588 2007年  
定価9,240円(本体8,800円+税5%)  
[ISBN978-4-260-00314-8]

100年以上にわたり世界の糖尿病治療をリードする「ジョスリン糖尿病センター」において、糖尿病診療は現在いかに行われているのか——同センターの第一線で診療・研究にあたる精鋭の著者陣が著す糖尿病診療の「いま」を邦訳した本書は、各種療法、患者教育、心理的問題等を網羅。わが国の糖尿病診療を志す医師に多大な示唆を与える、必携の書!

## メタボリックシンドロームの心血管リスク因子に与える影響はどの程度か？

# 糖尿病発症リスクとしての メタボリックシンドローム

曾根博仁 ●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、筑波大学医学群内分泌代謝・糖尿病内科

Sane Hirohito

山田信博 ●筑波大学医学群内分泌代謝・糖尿病内科

Yamada Nobuhiro

### Point

- メタボリックシンドロームは、心血管疾患とともに2型糖尿病の発症リスクの評価にも使われてきた。
- メタボリックシンドローム診断の臨床的価値を評価する際には、対象者の特性、診断基準の種類、研究デザインなどに留意する必要がある。
- 欧米、アジアにおける研究を通して、メタボリックシンドロームの者は、そうでない者と比較して2型糖尿病発症のリスクが5倍前後高まるとする報告が多い。
- メタボリックシンドロームが糖尿病を発症させる背景として、肥満とインスリン抵抗性が重要であることが示唆されている。

メタボリックシンドロームは、もともと「死の四重奏」や「シンドローム X」といった名称で提唱されたことからわかるように、心血管疾患の高リスク者（特に、高LDLコレステロール血症や喫煙だけでは補足しきれない高リスク者）を、効率的に見出す目的で導入された疾患概念である<sup>1-4)</sup>。しかし同時に、メタボリックシンドロームは、心血管疾患だけでなく2型糖尿病を起こしやすい人のスクリーニングにも有用であることが知られている。

そもそもメタボリックシンドロームを構成するリスク因子に含まれる空腹時高血糖は2型糖尿病の所見の一つであり、2型糖尿病は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。たとえば、代表的なメタボリックシンドロームの診断基準である世界保健機関（WHO）の診断基準<sup>5)</sup>では、インスリン抵抗性、耐糖能異常または2型糖尿病の存在が、メタボリックシンドローム診断の必須項目とされている。本稿

では「メタボリックシンドロームは、2型糖尿病発症のリスクファクターまたは予測因子となるか？」というテーマについて、以前のデータのまとめ<sup>6)</sup>に最新のエビデンスを加えてアップデートしたい。

### メタボリックシンドロームの エビデンスの留意点

メタボリックシンドロームについてはこれまで、きわめて多くの疫学調査研究が行われてきたが、対象者の人種、性別、年齢、用いられた診断基準の違いにより、結果が大きく異なることに注意が必要である<sup>7,8)</sup>。特にメタボリックシンドロームとほかの疾患（糖尿病や心血管疾患など）との関係を扱った研究については、デザインが断面調査かコホート研究かについても留意して結果を解釈する必要がある。断面調査の場合は、その時点のメタボリックシンドロームとある疾患の関連（オッズ比）はわかっても、メタボリックシンドロームがそ

これらの疾患の発症予知に有用かどうか（相対リスク、ハザード比）を知ることは難しい。

### メタボリックシンドロームは2型糖尿病の発症リスクとなるか？—欧米の研究

欧米のコホート研究4報をまとめたFordのメタアナリシス<sup>9)</sup>では、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にあてはまる者は、そうでない者と比較して糖尿病発症のリスクが2.99 (95%信頼区間 1.96~4.57) 倍上昇することが報告されている (Level 1)。この後になされた報告<sup>9-11)</sup>でも、NCEP-ATP III定義によるメタボリックシンドロームは、糖尿病発症のリスクを約3~7倍上昇させている (Level 3)。

米国のSan Antonio Heart Study<sup>12)</sup>では、メタボリックシンドローム患者の約7年間の糖尿病発症リスクは、空腹時高血糖を合併していない場合は約5倍、合併していれば約20倍に達することが明らかになり、これはNCEP-ATP III, International Diabetes Federation (IDF)のいずれのメタボリックシンドローム診断基準を用いてもほぼ同様であった (Level 3)。またInsulin Resistance Atherosclerosis Study<sup>10)</sup>では、WHOとNCEP-ATP IIIとIDFによる3つの基準で診断された場合のメタボリックシンドローム、および糖負荷試験に基づくimpaired glucose tolerance (IGT)診断の計4つについて、糖尿病発症予測能が検討された。その結果、経口糖負荷試験をしなくても、メタボリックシンドローム診断のみで、将来の糖尿病発症をかなり予知できることが明らかになった (1)。しかしメタボリックシンドローム診断は、IGTを超えるほどの予測能はなかった (Level 3)。

### メタボリックシンドロームは2型糖尿病の発症リスクとなるか？—アジアの研究

近年、アジア諸国におけるメタボリックシンド

1 耐糖能異常 (IGT) もしくはメタボリックシンドロームを有していた場合の、有していない場合に対する2型糖尿病発症のオッズ比

	有病率 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)
耐糖能異常 (IGT)	33.2	5.42 (3.60~8.17)
メタボリックシンドローム		
NCEP-ATP III 基準	27.5	4.14 (2.79~6.16)
WHO 基準	34.4	3.68 (2.48~5.45)
IDF 基準	39.5	3.40 (2.28~5.06)

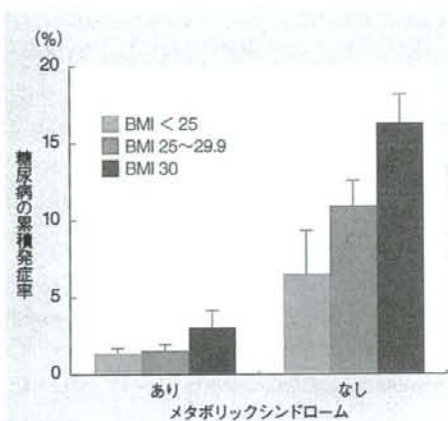
米国のInsulin Resistance Atherosclerosis Studyにおける5.2年の前向き調査の結果、メタボリックシンドロームはIGTにかなわないが、それに匹敵する糖尿病予測能があることが判明した。(Hanley AJ, et al. Circulation 2005; 112: 3713-21<sup>10)</sup>より改変引用)

ロームならびに2型糖尿病の増加が深刻な問題となっている<sup>13,14)</sup>。その背景として、もともと軽度の肥満でもインスリン抵抗性や耐糖能障害をきたしやすい遺伝的素因に加え、最近の急速な経済発展の影響が大きいと考えられる。

日本人男性5,588人を7年間追跡した調査<sup>15)</sup>によると、修飾WHO診断基準 (白血球数を構成因子として追加) を満たした者は、満たさない者と比較して、2型糖尿病を約4~5倍発症しやすいことが示されている (Level 3)。一方、アジアの研究でもインドの前向き研究<sup>16)</sup>では、WHO診断基準によるメタボリックシンドロームは、耐糖能障害者が糖尿病に進行することの予測因子にはなっておらず、前述のように、メタボリックシンドロームの臨床的意義も、対象者や診断基準などの条件で変わることがわかる。

香港中国人における検討<sup>17)</sup>では、NCEP-ATP III, IDFのいずれの診断基準を用いても、メタボリックシンドローム患者の約6年間の糖尿病発症リスクは、それぞれ4.1, 3.5倍と有意になっていたものの、これは、「空腹時血糖>100 mg/dl」の1項目にあてはまった場合の4.1倍とはほぼ同じであった (Level 3)。ただし、メタボリックシンドロームを用いて糖尿病発症予測を行うと、約90%という非常に高い特異度が得られたのが特筆すべき点であ





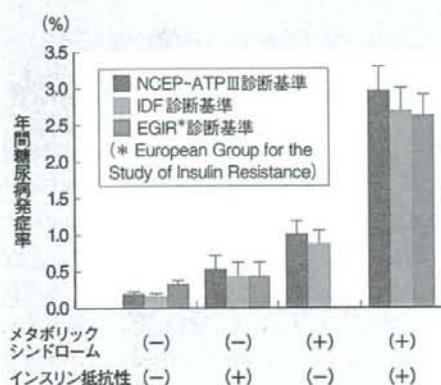
② Framingham Offspring Studyにおけるメタボリックシンドローム (NCEP-ATPⅢ診断基準による) と肥満の有無別の糖尿病発症率

非肥満者においてもメタボリックシンドローム患者では糖尿病の発症率は上昇していたが、肥満合併メタボリックシンドローム患者では、発症率はさらにその2倍以上高かった。(Cheung BM, et al. Diabetes Care 2007; 30: 1430-6<sup>17)</sup>より改変引用)

る。これは、メタボリックシンドロームでない者は、その後2型糖尿病になる可能性はかなり低いということを示唆しており、メタボリックシンドローム対策が糖尿病予防対策としても有効な可能性を示唆している。

### メタボリックシンドロームが2型糖尿病の発症リスクとなる機序は？

メタボリックシンドロームが2型糖尿病のリスクファクターまたは予測因子となる機序や背景を知るうえで興味深い成績が、Framingham Offspring Studyのサブスタディ<sup>18,19)</sup>から出されている。2,900人の対象者の7年間の糖尿病発症リスクをメタボリックシンドロームと肥満の有無別に分けて検討したところ、非肥満者でもメタボリックシンドローム患者では糖尿病の発症率は上昇していたが、肥満合併メタボリックシンドローム患者では、発症率はさらにその2倍以上高かった<sup>18)</sup>



③ Framingham Offspring Studyにおけるメタボリックシンドロームとインスリン抵抗性 (HOMA-IR値で対象者の上位1/4)の有無別の糖尿病発症率

インスリン抵抗性が同時になくても、メタボリックシンドローム患者では糖尿病発症のリスクは増加するが、インスリン抵抗性が合併すると、メタボリックシンドローム患者における糖尿病発症リスクはきわめて高くなる。

(Meigs JB, et al. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2906-12<sup>18)</sup>より改変引用)

(Level 3) ④。

また、同じ対象者をメタボリックシンドロームとインスリン抵抗性 (HOMA-IR 高値) の有無別に分けて検討したところ、インスリン抵抗性の有無にかかわらず、メタボリックシンドローム患者では糖尿病発症のリスクは増加するものの、メタボリックシンドロームとインスリン抵抗性が合併すると、糖尿病発症リスクはきわめて高くなることが明らかになった<sup>19)</sup> (Level 3) ⑤。

さらに、日本人を対象にした端野・社警町研究<sup>20)</sup>でも、男性85cm、女性90cmを閾値とした腹囲とBMIのどちらが、将来の糖尿病発症をよりよく予測できるかを、腹囲とBMIの両方を説明変数に組み入れて解析した結果、腹囲のみが有意な予測因子であったことが示されており、全身肥満より腹部肥満のほうが糖尿病発症と結びつきやすいことが示された。以上の所見を総合すると、メタボリックシンドロームの基盤として重視される

内臓脂肪を背景とするインスリン抵抗性が、糖尿病発症にも強く作用している構図が浮かび上がってくる。

これまでみてきたように、メタボリックシンドロームは、心血管疾患のみならず2型糖尿病の発症リスク評価に有用である。ただし、メタボリックシンドロームの存在意義に関してはここ数年、世界的に議論が続いている<sup>21,22)</sup>。メタボリックシンドロームの代わりに、LDL コレステロールや喫煙など、ほかの心血管リスクファクターを含めた“cardio-metabolic risk”として再編しようとする動きもみ

られ、糖尿病予測についても、メタボリックシンドローム診断でなく血糖値測定を優先すべきであるという意見もある<sup>23)</sup>。確かにそのとおりであるが、メタボリックシンドロームと2型糖尿病は、インスリン抵抗性と肥満という病態背景を共有しており、さらにその上流には生活習慣(過食と低身体活動)に基づくエネルギーバランスの偏りが存在する。この共通の病態の重要性を医師・患者ともに再認識するうえで、メタボリックシンドローム診断を糖尿病の予防や早期発見に活かしていくことは有意義であると思われる。

●文献

1. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 内科学会誌 2005; 94: 794-809.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
4. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-78.
5. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: Department of non-communicable Disease Surveillance; 1999.
6. 曾根博仁, 山田信博. メタボリックシンドロームの管理と今後の展望. メタボリックシンドロームの臨床的意義—糖尿病, 動脈硬化予防 2006; 5: 19-27.
7. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351-75.
8. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, et al. Geographic Variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III Definitions of the Metabolic Syndrome in Nondiabetic Subjects. *Diabetes Care* 2006; 29: 685-91.
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-72.
10. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2005; 112: 3713-21.
11. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, et al. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2644-50.
12. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, et al. The National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 8-13.
13. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-7.
14. Gu D, Reynolds K, Wu X, et al; InterASIA Collaborative Group. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005; 365: 1398-405.
15. Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, et al. Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes*

- 
- Res Clin Pract 2004; 64: 59-70.
16. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, et al. Metabolic syndrome does not increase the risk of conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians—Result of Indian diabetes prevention programme. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 215-8.
  17. Cheung BM, Wat NM, Man YB, et al. Development of diabetes in Chinese with the metabolic syndrome: a 6-year prospective study. *Diabetes Care* 2007; 30: 1430-6.
  18. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2906-12.
  19. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, et al. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 1219-25.
  20. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, et al. Incidence of type 2 diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1128-9.
  21. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
  22. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-47.
  23. Kahn R. The metabolic syndrome (Emperor) wears no clothes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1693-6.

## 臨床研究のアポリア

## 国立循環器病センター 吉政 康直

最近の大規模な臨床研究の結果をみていると、臨床研究の複雑さや難しさを感じる。ごく最近では、コレステロールや血圧などの臨床指標を管理、介入すれば、心血管病のイベントや死亡率の抑制や低下にそのまま繋がると考えられてきた。つまり、代理エンドポイントの介入は一次エンドポイントの改善に繋がると考えられてきた。実際、糖尿病やメタボリックシンドロームや脂質異常症では、血糖や肥満やコレステロールの改善が予後の改善に不可欠であると考えられてきたし、今も重要な前提である。この前提は変わらないのだが、この真相は、糖尿病に伴う血管合併症、特に心血管病の発症なり抑制を考えた場合は、もつと複雑なようだと、最近の ACCORD と ADVANCE Trials の結果をみて考えさせられる。つまり、これらの臨床研究の結果は、代理エンドポイントの介入はそのまま一次エンドポイントの改善にかならずしも繋がらないことを教えている。糖尿病診療では、心血管病の発症や進展の抑制や QOL や予後の改善が大事な目標なのだが、何が起こったのだろうか。低血糖の頻度や使用された糖尿病薬とは関係なさそうだし、強いと言えれば、糖尿病の罹病期間や合併症の程度や血糖の改善の程度などが複雑に絡め合っているようだ。また、糖尿病に合併する心血管病の発症や進展には、高血糖だけが決定因子ではなく、血圧、脂質、肥満などがより関わっていることを示唆しているし、これらの危険因子の介入は糖尿病の程度なり病態に応じて最適なものを考慮していく必要があることも教えてくれている。JDCS の今後の目標に日本人の糖尿病患者の予後調査もひとつにあげられているから、この複雑な問題を解くヒントを与えてくれるかもしれない。

## 事務局より

## ～今後の調査票回収の予定～

## 回収対象年次

10年次(2005/4/1～2006/3/31)

11年次(2006/4/1～2007/3/31)

12年次(2007/4/1～2008/3/31)

(該当施設のみ)

9年次(2004/4/1～2005/3/31)

で、未回収の CRF について簡易調査票を8月半ば過ぎに発送の予定です。締め切りは、9月末を予定しております。

ご協力の程、どうぞよろしくお願ひ申し上げます。