

図1

受診時年齢分布

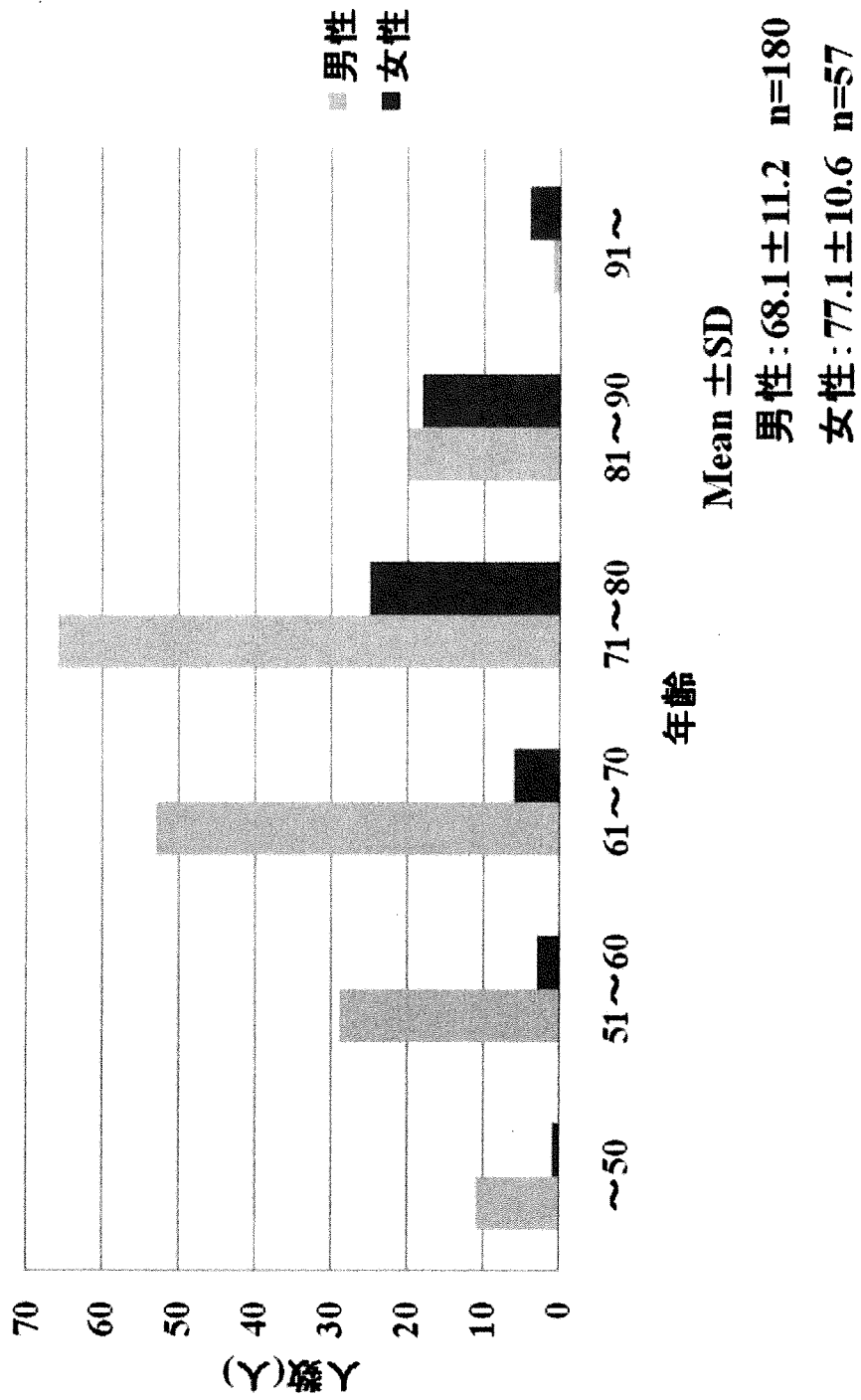


図2

発症前脂質異常症治療薬投与

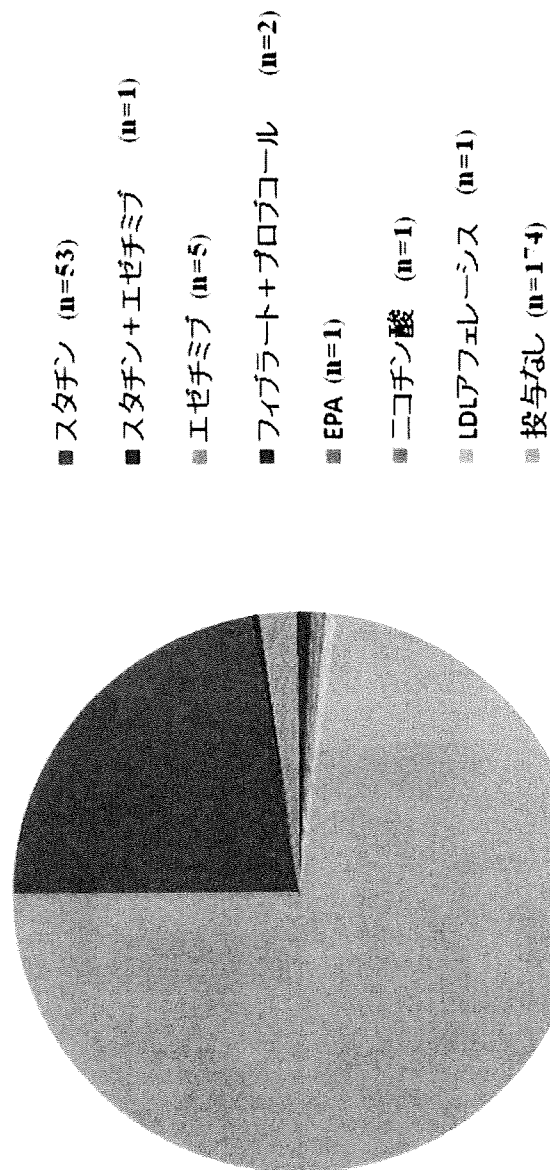
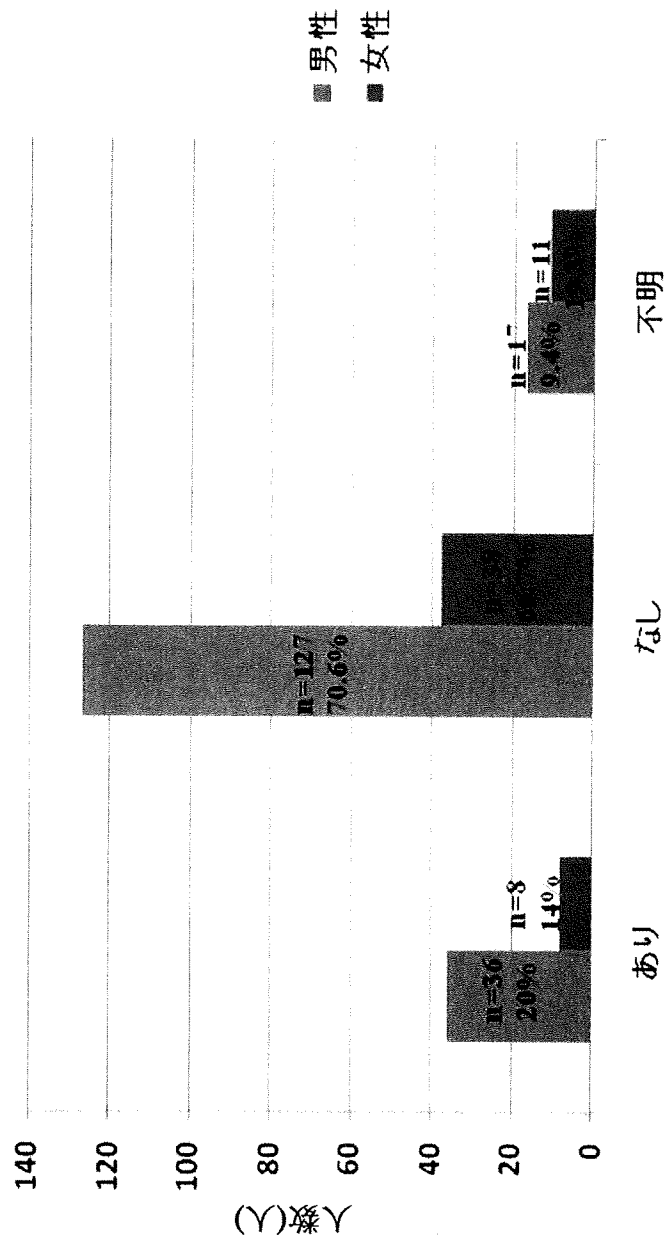


図3

アキレス腱肥厚 (ATT)の有無



発症後初回測定時血清脂質

図4

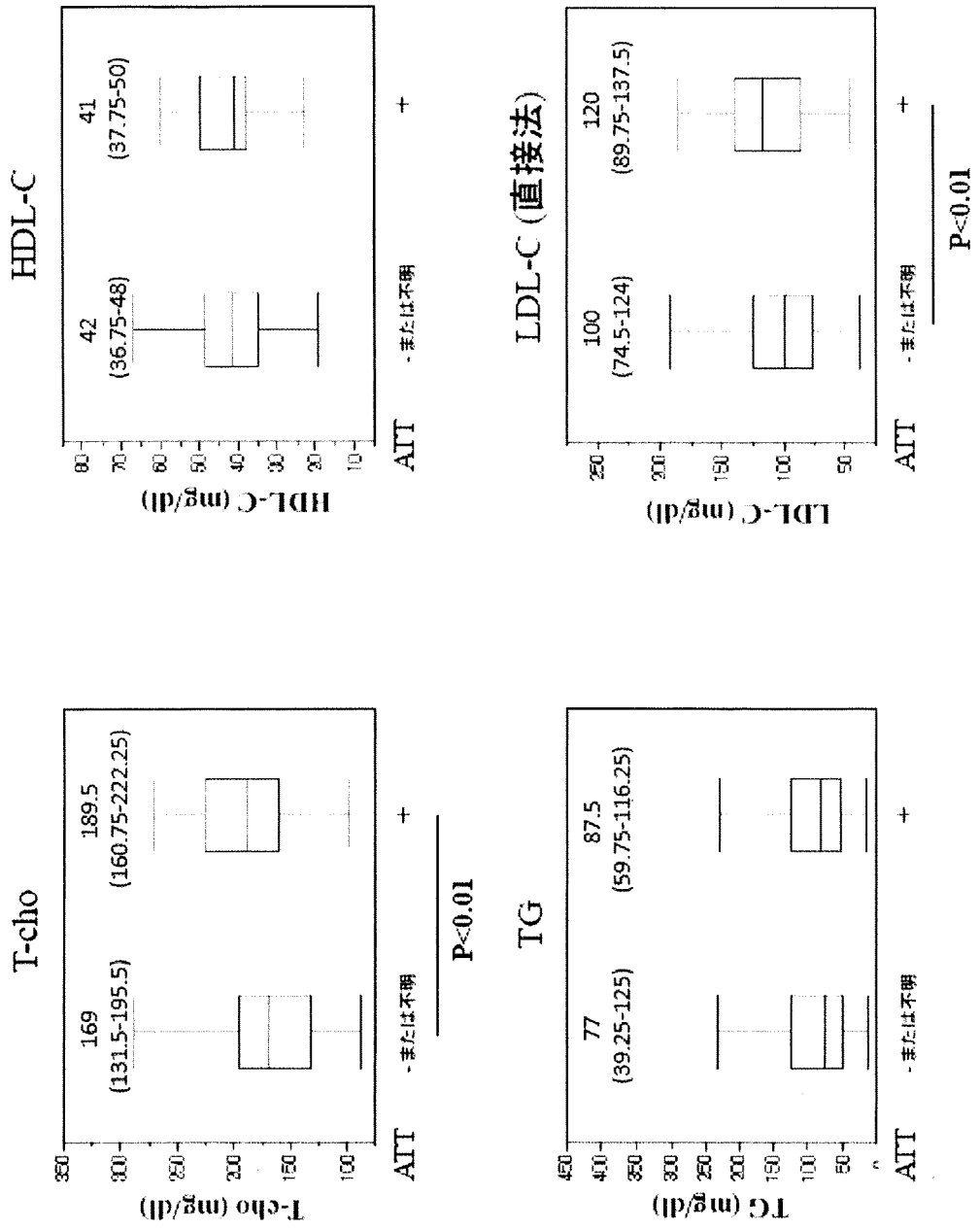
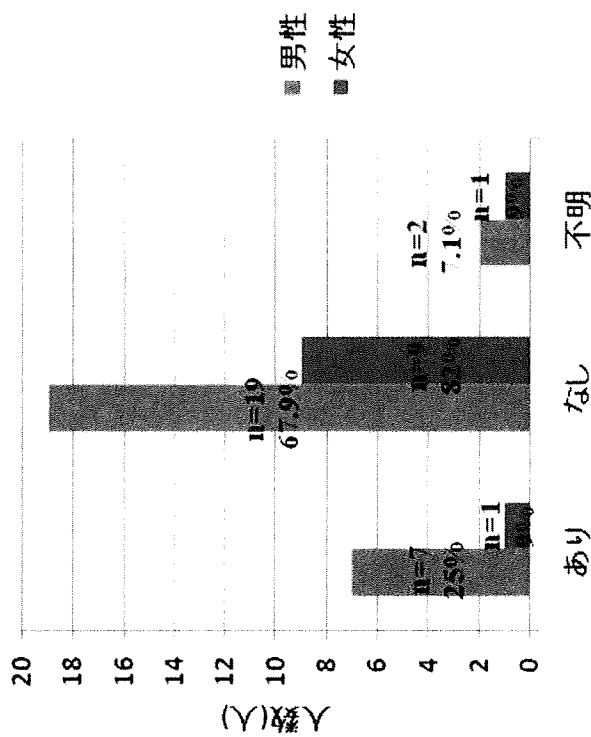


図5

アキレス腱肥厚の有無
(男性<55歳、女性<65歳)



アキレス腱肥厚の有無
(<65歳)

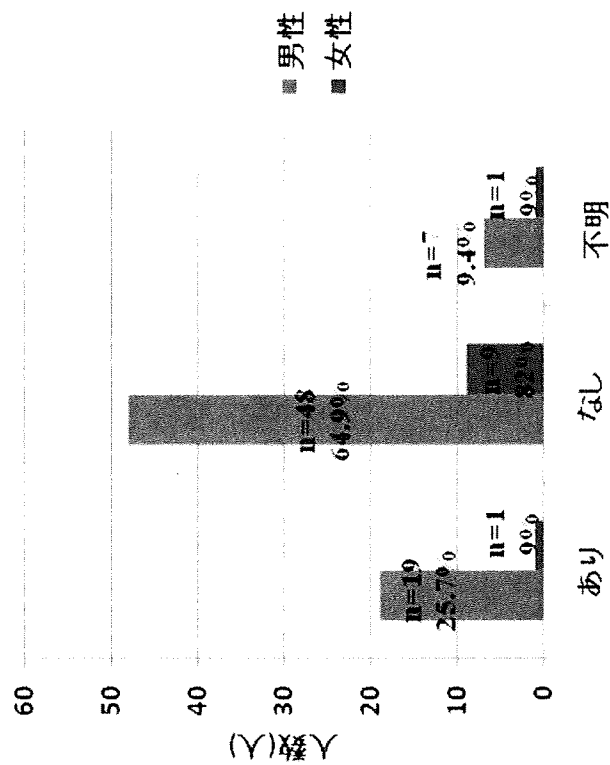


図6

FH診断SCORE

score	人数	
	男性	女性
12	1	0
11	1	0
10	9	1
8	1	0
6	33	8
5	6	1
4	6	7
0	123	40

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of obese and normal-weight group.

Characteristic	obese (n=75)		normal-weight (n=69)		p value (baseline vs. discharge)
	baseline	discharge	baseline	discharge	
No. of male	46		47		
Age (yr)	53 ± 2 §		58 ± 1		
Duration of hospitalization	15.1 ± 2.5		15.4 ± 2.8		
BW(kg)	77.9 ± 1.4 †	75.4 ± 1.4 †	59.4 ± 1.0	58.1 ± 1.0	<0.0001
BW change (kg)		-2.5 ± 0.2 †		-1.3 ± 0.2	
BW change (g/day)		-171 ± 12 †		-92 ± 11	
BMI (kg/m ²)	28.9 ± 0.4 †	28.0 ± 0.4 †	22.2 ± 0.2	21.7 ± 0.2	<0.0001
BMI change (kg/m ²)		-0.93 ± 0.06 †		-0.48 ± 0.06	
Systolic BP (mmHg)	133 ± 2	122 ± 1	130 ± 2	119 ± 1	<0.0001
Diastolic BP (mmHg)	80 ± 2	71 ± 1	77 ± 1	70 ± 1	<0.0001
FPG (mg/dL)	169 ± 7	114 ± 2	172 ± 6	115 ± 3	<0.0001
HbA1c (%)	9.4 ± 0.2		9.9 ± 0.2		
Duration of diabetes (yr)	7.5 ± 1.0		6.7 ± 1.0		
M value	42.7 ± 5.9	11.9 ± 1.1	44.7 ± 5.0	11.2 ± 0.9	<0.0001
Therapeutic approaches (n)					
Diet and excise only	30	7	33	5	
Insulin	14	59	4	51	
Amount of insulin at the discharge (U/day)		25.4 ± 1.4		23.8 ± 1.3	
SU	23	0	20	0	
Glinide	5	1	4	7	
αGI	12	0	8	4	
Metformin	22	14	12	8	
Thiazolidinedione	6	0	2	0	
Total cholesterol (mg/dL)	207 ± 4	182 ± 4	201 ± 4	185 ± 4	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	45 ± 1 §	41 ± 1 §	50 ± 2	45 ± 1	<0.0001
LDL-C (mg/dL)	129 ± 3	116 ± 4	125 ± 4	117 ± 3	0.0005
		(72 subjects)			
Non HDL-C (mg/dL)	163 ± 4	141 ± 4	151 ± 4	140 ± 4	0.0002
Triglyceride (mg/dL)	185 ± 21 §	127 ± 10	130 ± 7	114 ± 7	0.0069

The differences between obese and normal-weight group were assessed by unpaired t-test (†: p<0.005, §: p<0.05, respectively). LDL-C level was calculated according to Friedewald formula. Three subjects in obese group were excluded from the statistical analysis of LDL-C, because they had hypertriglyceridemia (400mg/dL) at the baseline. The differences between baseline and discharge were assessed by paired t-test. Data are mean ± S.E.

Table 2. Comparison of energy metabolism between obese and normal-weight group.

Characteristic	obese (n = 75)	normal-weight (n = 69)	p value (over vs. normal)
Dietary calorie (kcal)	1545 ± 19	1570 ± 20	NS
Dietary calorie / IBW (kcal/kg)	26.1 ± 0.2	26.8 ± 0.2	0.0065
REE (kcal/min)	1.23 ± 0.02	1.04 ± 0.02	< 0.0001
Daily energy expenditure (kcal/day)	1767 ± 31	1501 ± 33	< 0.0001
Δcalorie (kcal)	-222 ± 26	69 ± 27	< 0.0001
RQ	0.85 ± 0.01	0.88 ± 0.01	0.0028

Daily energy expenditure was calculated by the formula as follows; Daily energy expenditure = REE (kcal/min) x 60 (min) x 24 (hour). The difference of the dietary calorie minus the daily energy expenditure was expressed as Δcalorie. Data are mean ± S.E.

Table 3. Multiple regression models predicting body weight changes.

Variable	Model 1			Model 2			Model 3		
	β coefficient	t value	p value	β coefficient	t value	p value	β coefficient	t value	p value
Gender [F]									
Age	0.021	0.18	0.858	-0.098	-0.79	0.432	-0.097	-0.77	0.442
BMI	0.090	0.69	0.493	0.022	0.19	0.853	0.022	0.18	0.855
Δ calorie	0.411	2.93	0.005	0.1343	0.97	0.335	0.142	0.95	0.346
RQ				0.444	3.02	0.004	0.447	2.94	0.004
r^2			0.14			0.15			0.15
p value			0.012			0.021			0.042

Variable	Model 1			Model 2			Model 3		
	β coefficient	t value	p value	β coefficient	t value	p value	β coefficient	t value	p value
Gender [F]									
Age	-0.140	-0.14	0.258	0.059	0.49	0.624	0.057	0.47	0.643
BMI	0.274	-2.25	0.028	-0.133	-1.08	0.286	-0.133	-1.07	0.289
Δ calorie	0.055	0.44	0.660	-0.268	-2.18	0.033	-0.269	-2.14	0.036
RQ				0.056	0.44	0.660	0.057	0.44	0.661
r^2			0.11			0.11			0.11
p value			0.060			0.108			0.184

Model 1 was adjusted for age, BMI and Δ calorie. Model 2 was adjusted for gender, age, BMI and Δ calorie. Model 3 was adjusted for gender, age, BMI, Δ calorie and RQ.

Figure 1. (Nakajima et al.)

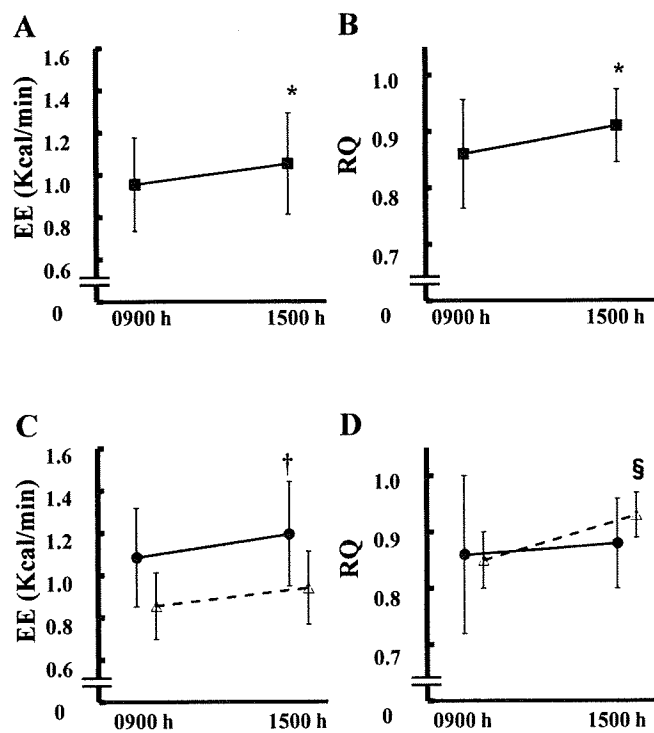


Figure 2. (Nakajima et al.)

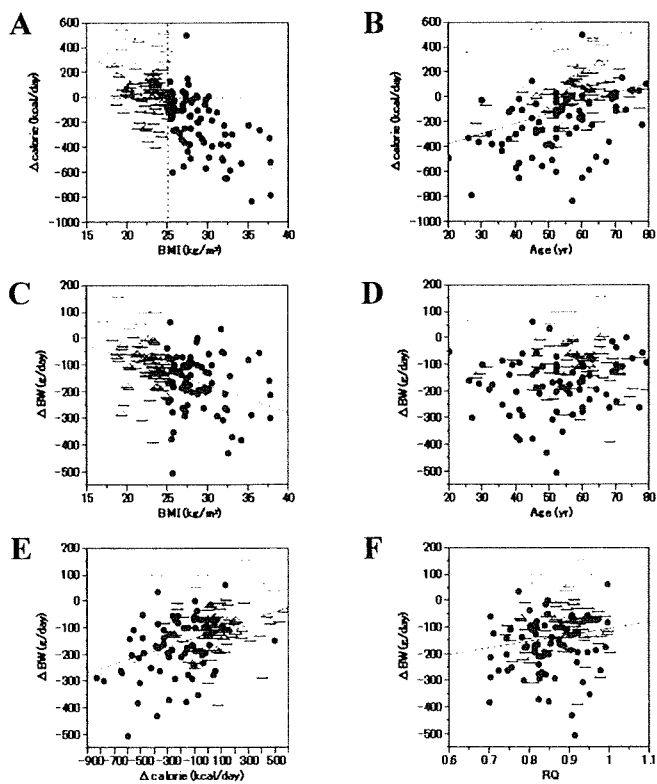


Figure legends

Fig. 1. A, B: The differences of all subjects' EE (A), and RQ (B), from 0900 h to 1500 h were assessed by paired t-test ($n=21$, *: $p<0.05$). C, D: The changes of EE (C), and RQ (D), from 0900 h to 1500 h were assessed by paired t-test in the subgroup by BMI. In the obese group (closed circle, $n=9$), the EE increased significantly (\dagger : $p<0.05$), but the change of the RQ was not significant. In the normal-weight group (open triangle, $n=12$), the change of EE was not significant, whereas the RQ increased significantly (\S : $p<0.05$).

Data were expressed as mean \pm SD.

Fig. 2. A, B: Δ calorie (kcal) in relation to BMI (A) and age (B). There was a negative correlation between Δ calorie and BMI ($r = 0.656$, $p < 0.0001$), and there was a positive correlation between Δ calorie and age ($r = 0.383$, $p < 0.0001$). C, D: Δ BW (g/day) in relation to BMI (C) and age (D). There was a positive correlation between Δ BW and BMI ($r = 0.397$, $p < 0.0001$), whereas there was no relation between Δ BW and age. E: There was a positive correlation between Δ calorie (kcal/day) and Δ BW (g/day) in all subjects (straight line, $r = 0.398$, $p < 0.0001$). In the obese group, Δ calorie was related to Δ BW (dotted line, $r = 0.370$, $p = 0.011$). Such a correlation was not observed in the normal-weight group. F: There was a positive correlation between RQ and Δ BW (g/day) in all subjects ($r = 0.164$, $p = 0.049$). When subjects were divided into two groups, such a correlation was not observed in each group.

Closed circle, and open triangle, indicated the obese and normal-weight groups, respectively.

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

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（JDCStudy）

糖尿病の治療に関する研究－JDCS の問題点と提案

分担研究者 森 保道 虎の門病院内分泌代謝科

研究要旨

JDCS 研究は日本人 2 型糖尿病についての大規模かつ長期間にわたる臨床研究である。本研究を解析する上での問題点と提案を検討した。

A. 研究目的

JDCS の問題点を挙げ、その解決を目的とした。

B. 研究方法

本研究実施上の現状と問題点を把握し、対策を検討した。

C. 研究結果と考察

① 当施設の登録患者調査の現状と考察

現状：症例調査が指定年度施行制へ移行し本年度は調査票の作成年次に該当せず、臨床情報の収集を継続した。対象症例から調査への継続的な協力が得られた。

検査の円滑な施行については、電子オーダリングシステムによる予約・検査管理が可能となり、JDCS 参加者の受診予定を事前に確認し、受診前日に担当医に検討事項の一覧の附箋を渡した対応が奏功した。また、長期予後に関する調査の観点から昨年度は非通院症例に対しても転院先ないしは直接の連絡によって可能な限り健康調査を行ったが、本年度は当施設に定期通院中の症例の情報収集のみを施行した。

考察：①各医療機関において診療録の電子化が進行したことは、臨床研究における調査症例の情報管理が容易となる影響をもた

らした。②糖尿病の治療に対する国民的関心の高まりにより、患者の協力が得られる機会が増加している。長期フォローアップに関しても一部の症例を除き多くの症例と現在の通院先である医療機関から協力を得ることが可能である。これは JDCS の従来の活動が医療機関に高く評価され、糖尿病治療エビデンス確立の必要性についてコンセンサスが形成されたことが要因であると推定する。

② 長期予後解析とリスクエンジン開発について

1970 年代に開始された英国の大規模臨床試験である UKPDS からは、適切な血糖管理に向けた早期からの介入が 2 型糖尿病の大血管合併症発症を抑制し、死亡率の低下に寄与することが提示された。

糖尿病の病態は複雑であり長期予後を規定する因子は多岐にわたる。JDCS は過去 10 年以上にわたる疾患の罹患状態を集積することにより、今日の 2 型糖尿病の慢性合併症に関する広範なデータベースが形成され、2 型糖尿病の長期予後因子を解析する貴重な資料となることが期待される。とくに本邦における動脈硬化性疾患のリスク

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

JDCStudy 登録患者追跡の問題点および運動療法実施状況

分担研究者 鈴木 進 太田総合病院附属太田西ノ内病院糖尿病センター

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果と考察

1. 登録患者の現状と問題点

当院における今年1年間の新たな脱落症例は1名であった。症例は首都圏在住の息子宅への転居による脱落であり、その後の追跡が不可能であった。登録患者は次第に高齢化しており、通院困難などの理由により、他の医療機関との連携が必要になる症例の増加する。登録患者のニーズに応じた地域の医療機関との連携が重要になると考えられる。患者転院先の医療施設と連携して、JDCStudy 事務局からの調査連絡やシールを、連携先の医療施設へ送付して、調査を継続してもらうように手配する必要が高くなるものと考えられる。

2. 運動療法実施状況

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

D. 結論

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

JDCStudyの問題点とその解決

分担研究者 沖田考平 大阪大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科

研究要旨

糖尿病における血管合併症の予防、進展抑制を目的とした介入効果についての研究を遂行する上で問題点を把握し、その要因について検討した。

A. 研究目的

本研究は、我が国における糖尿病患者の細小および大血管合併症の発症状況を把握し、その発症・進展にかかわる因子を検討した大規模臨床研究であるが、日本人糖尿病の特徴を明らかにするなどの成果を上げており、国際的にも高い評価を得ている。そこでさらに質の高い研究とするため、現在の問題点とその対策について検討した。

B. 研究方法

本研究を実施するにあたり、現状と当施設における遂行上の問題点を把握し、その対策を検討した。

C. 研究結果と考察

(1) 登録患者における問題点

本研究は長期にわたっており、登録患者の高齢化のため、通院継続が困難になる症例が散見される。また、転勤・転居・主治医交代などの理由により他院へ通院する症例も認められる。本研究の目的を遂行するためには、脱落症例を出来るだけ少なくすることが必要である。患者が転院した場合は、転院先の主治医と十分な連絡を取り合い、追跡を続ける確実に治療・検査を行う努力が必要である。また、通院継続の為に、データをフィードバックするなど患者のモチベーションを上げる努力を行う必要がある。

(2) 医療サイドにおける問題点

本研究は長期におよんでいるため、医療サイドにおいては、主治医の交代も多い。主治医交代時には十分な申し送りを行い、確実に治療・検査を行うことが必要である。9年次より調査項目が省略化されており、主治医の負担は軽減されているが、通院状況、治療状況、検査の進行具合をチェックし確実に追跡調査する努力が必要である。

D. 結論

近年わが国において、糖尿病の増加とともに、糖尿病合併症、動脈硬化性疾患が増加してきており、その対策が急務である。

本研究は、1996年に開始され約2200人が登録されている長期かつ大規模な臨床研究である。現在、介入群ではスーパースタチンやACE/ARBを使用し脂質・血圧コントロールが行われている。厳格な血糖管理と心血管リスクの関係はいまだ明らかではないが、厳格な脂質・血圧コントロールにより、日本人の糖尿病治療における新たなエビデンスが得られるものと考えられる。このコホートは、他に類を見ない貴重なものであり、継続した追跡および解析により、日本人2型糖尿病患者の血管障害の発症や増悪に関与する因子が明らかになることが期待される。

2型糖尿病患者のQOL、血管合併症および長期予後改善のための前向き研究

分担研究者 金藤秀明 大阪大学大学院内分泌・代謝内科学 講師

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究（JDCS: Japan Diabetes Complication Study）」において、約2000例の対象に生活習慣指導を中心とした強化療法による介入群と、非介入群における前向き観察研究として、その病態と糖尿病血管合併症の発症頻度および危険因子を経年的に評価解析する。

C. 研究結果

現在まで13年間の観察が行われ、800例以上の症例で8年次のdata固定が実施された。糖尿病大血管合併症の発症頻度は、虚血性心疾患および脳梗塞とともに経年的に増加し、近年では心筋梗塞の発症頻度が脳梗塞よりも高率となり、日本の疾病状態が欧米型に近づきつつあることが明らかとなった。また、危険因子として高血糖（HbA1c）、LDL-コレステロール、中性脂肪、収縮期血圧などの古典的危険因子が、本研究でも大血管合併症と関連することが明らかとなった。また、脂質関連解析において、Non-HDLコレステロールの重要性も明らかにされた。しかしながら、生活習慣への介入が持つ意義は明らかにできなかった。

D. 考察

本研究は、他に例のない13年に及ぶ長期の多数例での前向き観察研究であり、日本人の2型糖尿病患者における細小血管から大血管の糖尿

病合併症の実態および危険因子が解明されてきた。

欧米での多くの臨床研究が、高血糖と心血管リスクの関連に疑義を示す中、高血糖自身が本邦の心血管疾患リスクであることが明確になったことは特筆すべき成果である。ただし、多くの臨床研究から、糖尿病治療薬では血糖降下作用と動脈硬化抑制効果が同一ではなく、薬剤間に差があることが明らかにされている。今後、それら治療薬間の差異を考慮した解析が最も望まれる。

また、RAS系阻害薬が腎症のみならず網膜症を予防できるエビデンスが明らかになる中で、血糖降下薬以外の様々な薬剤の多面的効果を抽出できれば、多因子の危険因子の包括的管理を進める上で、貴重なエビデンスになるであろう。さらに、本研究では厳格な生活習慣への介入が臨床パラメータの改善や糖尿病血管合併症の発症進展に抑制効果を示しえなかった。しかし、血糖管理を含めた多因子のリスク管理において、Legacy Effectとして知られる遅発性効果がある。一定期間の生活介入が、このような長期効果を発揮するかどうかに関して、今後の継続的検討は必要である。

E. 結論

生活スタイルの変化とともに、わが国の糖尿病血管合併症は大血管合併症を中心に欧米型へと変化を遂げている。この糖尿病血管合併症を予防するためには、高血糖とともに複数の関連危険因子を厳格に管理していくことが重要であることが示された。

F. 研究発表 特になし

知的財産権の出願・登録状況 特になし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書
2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究（JDCS）

JDCStudyの課題と今後への提案
研究分担者 水流添 覚 熊本大学医学部附属病院 代謝・内分泌内科

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

当施設における本研究実施上の現状と問題点を把握し、対策と今後の展望を検討した。

C. 研究結果

①登録患者の通院状況について

当施設における研究登録患者は開始時の割り付け患者45名であったが、2010年1月1日時点での患者数は15名、年齢62才～81才（平均年齢72.4才）、75歳以上の後期高齢者6人と登録患者は次第に高齢化している。当施設におけるこれまでの調査脱落の主な理由は、患者死亡、転居、来院中止等であった。

②調査項目・隔年毎のデータ報告

検査項目を確実に網羅するためにJDCS事務局からのシールを利用して情報収集を行った。ただし、診療録の更新などの理由で有効利用できない例があるため、予備シールがあれば、より良いと考えられた。調査項目については、妥当である。

③治療状況について

特に登録患者の糖尿病罹病期間が長期化しており、当施設での症例においても併用薬剤数が増加し、インスリン使用率（当科では現在約40%）が高くなってきている。

D 考察

治療薬剤数の増加、特にインスリン使用者の増加による経済的理由による通院中断や、高齢化による来院困難な事例が出ることが懸念される。また外来担当医師の多くはJDCS研究途中から研究に参加しており、研究の意義や実際について、十分に理解していない面も見受けられ、随時担当医側の教育も必要である。データベースの高い質の維持のため脱落を防止することが必要である。

ところで、日本においては新規透析導入率、すなわち末期腎不全への進展率に明らかな地域差があることが報告されている。糖尿病腎症が新規透析導入原因の多くを占めつつある現在、糖尿病腎症の早期の段階、すなわちアルブミン尿への進展や、アルブミン尿から顕性蛋白尿への進展に地域間格差が認められるか、またその因子は何かという点について、全国規模の前向き研究であるJDCSは有用と考え、今後の研究への提言としたい。

E. 結論

・調査脱落を防止することがデータベースの質の維持に重要である。

F. 研究発表

学会発表

後藤理英子，下田誠也，古川昇，水流添 覚、他、高血圧合併2型糖尿病患者におけるARB/利尿薬合剤の有用性の検討、第47回日本糖尿病学会九州地方会 2009年10月23日 福岡市

G. 知的所有権の取得状況 なし

予測エンジンの開発は、大規模コホートの医療政策において有効な施策の策定に貢献することが期待される。

D. 結論

大血管合併症への関心が高まる中 JDCS は日本人 2 型糖尿病の最新のエビデンスを提供する臨床研究として位置づけられている。糖尿病慢性合併症の発現状況や死亡率などの貴重な成果は、日本人 2 型糖尿病の医療対策を構築するうえで最も信頼される EBM であると考えられる。JDCS の長期にわたる活動は本邦の医療機関に糖尿病治療のエビデンスを樹立する重要性を認識させ、国内での多施設共同研究の基盤を確立したと位置づけられる。

分担研究者 林 登志雄（名古屋大学大学院医学系研究科老年科学）

研究要旨 JDCS 研究は日本人 2 型糖尿病についての大規模かつ長期間にわたる臨床研究である。本研究を遂行する上での問題点についてその要因を検討し、今後の研究遂行について考察した。

A. 研究目的

本研究は日本人 2 型糖尿病患者を対象に、病態及びその各合併症の発症頻度、要因、危険因子等につき、本邦独自の特徴を発見、報告してきた。本邦の大規模臨床研究を代表する質の高い研究として国際的にも高く評価されている。本年度発表の脳血管障害に関する成績等は脳血管障害罹患率の高い、本邦ならではのものと推察する。10 年余に及ぶ世界的にも類い稀な長期研究である本研究が今後もその質の高さを保つため、本研究遂行の現状と問題点を整理することで、その課題と対策を検討せんとした。比較検討課題として、当該研究に匹敵するような、長期かつ大規模なものは本邦では見当たらないが、同じ内分泌代謝疾患として難治性疾患研究として 20 年余の厚生労働科学研究である原発性高脂血症研究等を考慮した。

B&C. 研究方法と結果

本研究登録患者の平均年齢が第 9 年次には男女とも 67 歳をこえ、その後の調査での回収率も対象患者の治療施設が変わったために低下していると報告されている。分担研究者が属する老年内科学の立場から本研究実施上の現状と問題点を把握し、対策と今後の展望を検討した。また、難治性疾患研究として 20 年余の厚生労働科学研究の歴史をもつ原発性高脂血症研究等を考慮し今後の方策を考えた。

① 8 年次データ固定・調査項目の縮減・隔年毎のデータ報告について

9 年次より開始された調査項目の縮減は、医療現場において診療の負担が減少し、登録患者ならびに担当医側の双方に良好に受け入れられている。これだけの長期研究では、どうしても登録患者の脱落、登録項目調査の逸脱が生じる。事務局主導で登録時から第 8 年次にまでのデータの固定が行われた事は論文発表のみならず、今後の研究継続上も有意義だと考えられる。一方、薬物療法、食生活を含む生活形態のめまぐるしい変化が認められる近年における成績の重要性もまた指摘されるところである。9、10 年次の現状でのデータ回収率は、対象患者が登録時の医療機関に継続受診できなくなってい

る現状を反映していると考えられるが Case cohort 等の統計学的手法を用いる事により研究の継続発展は尚可能なものと期待する。

② 登録患者における現状と課題

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

③ 登録患者の高齢化に起因する課題

本研究の主題である血管合併症においては登録患者の高齢化により当初と危険因子が異なってくる可能性がある。また女性の発症も増加する年代である。脂質、血圧等を含め年代別縦断成績での解析等が望まれる。我々が別に開始しているコホート群でも同様の結果が示されつつあり、縦断研究として本邦最大の規模を誇る当該研究でもそういった発表がなされれば社会的インパクトも大きい。

一般的問題として、1) 高齢者を個別に何歳まで観察するか、2) 高齢者で増加する脳血管合併症や認知症にどう取り組むか、心不全を虚血性あるいはその他の原因に如何に分類するか。3) ADL 障害(寝たきり)も含め、除外基準を作るか等を評価する必要があると考える。また、姉妹研究と位置づけられる JEDIT 等、本邦で行われている高齢者糖尿病研究とのデータの比較等も可能になってきたと考える。

④ 比較研究として提示した原発性高脂血症研究班では家族性高コレステロール血症(FH) ホモ患者が特定疾患に認定されたが、これは実態調査に加え、FH ヘテロの診断基準等を提唱してきた意義が大きいと考える。FH は、ストロングスタチン等の強力な高脂血症薬が普及してきている一方、ネフローゼ症候群等では、LDL アフェレーシスを一時的に使用する試みがある。当該研究におかれても、今後、治療法の変遷とその効果等への検討を進められると意義は更に高くなると考える。

⑤ 今後への提言

本研究が開始され既に10年が経過し、既登録患者の減少・脱落が懸念される。日本人における糖尿病血管合併症の発症進展に関する新しい解析のため、新規患者を登録して、新たな観察対象群を設定する試みも必要かと考えられる。また最近の検査成績、治療成績の組み入れ、統計への反映も検討できると意義は大きいと考える。私どもが開始しているコホート群も平均年齢が近く有用かと思う。

D. 結論

患者高齢化、異動によるデータ脱落を最小限とすべく、周辺医療機関との連携等により長期追跡をおこなうことが重要と考える。大血管合併症への関心が高まる中JDCSを通じ日本人2型糖尿病の最新のエビデンスが提供され、その成果は日本人2型糖尿病の医療対策を構築する上で最も信頼されるEBMである。高齢社会日本をも代表する成績に育つと期待される。現登録患者のみならず、年齢を一致させた新規の患者登録も考慮する必要があるかもしれない。

F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

G. 研究発表

(1) 論文発表

- 1: Hayashi T, Iguchi A. Possibility of the regression of atherosclerosis through the prevention of endothelial senescence by the regulation of nitric oxide and free radical scavengers. *Geriatr Gerontol Int.* 2010
- 2: Funami J, Hayashi T, Nomura H, Ding QF, Ishitsuka-Watanabe A, Matsui-Hirai H, Ina K, Zhang J, Yu ZY, Iguchi A. Clinical factors such as B-type natriuretic peptide link to factor VII, endothelial NO synthase and estrogen receptor alpha polymorphism in elderly women. *Life Sci.* 2009;85:316-21.
- 3: Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A; Japan CDM Group. Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care.* 2009;32:1221-3.
- 4: Kishimoto N, Hayashi T, Sakuma I, Kano-Hayashi H, Tsunekawa T, Osawa M, Ina K, Iguchi A. A hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor improves endothelial function within 7 days in patients with chronic hemodialysis. *Int J Cardiol.* 2009

- 5: Zhang XH, Yokoo H, Nishioka H, Fujii H, Matsuda N, Hayashi T, Hattori Y. Beneficial effect of the oligomerized polyphenol oligonol on high glucose-induced changes in eNOS phosphorylation and dephosphorylation in endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 2010 (in press)

【書籍】

- Hayashi T, Ighich A. Free Radicals as Atherosclerotic Risk in Relation to Nitric Oxide (Chapter 21) PP. 673-703 NITRIC OXIDE, SECOND EDITION (Edition by Louis J Ignarro)

【総説】

- 1 林 登志雄, 余澤雲編 「これからの老年医学」井口昭久監修、中国語版 昆明中央出版(印刷中)2009

(2) 学会発表

<国内>

- 第9回日本NO学術集会 5月8-9日 静岡
1. シンポジウムNOとインスリン抵抗性・糖尿病・老化) グルコースとインスリンの細胞老化ストレスを介する動脈硬化への作用 林 登志雄
 2. セミナー: 「シトルリン・疾患治療への応用と展望」シトルリン~NO産生と動脈硬化予防への展望 林 登志雄
 3. 閉経後高齢女性におけるラロキシフェンの有用性の検討—HRTからの移行例との比較試験成績から— 伊奈孝一郎, 林 登志雄
 4. Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A 還元酵素阻害剤は慢性透析患者においてPleiotropic効果として、動脈硬化血管の内皮機能を改善する。伊奈孝一郎, 林登志雄他
 5. 日本人高齢女性における遺伝子変異解析に基づく、遺伝薬理学関連動脈硬化症の可能性の検討 石塚 麻子, 林 登志雄他
 6. IGF-1 (インスリン様細胞成長因子) の動脈硬化症への影響について 金谷りえ, 林 登志雄他
 7. L-シトルリンの短期間摂取がヒトの血管弾性に及ぼす影響 落合将之, 林 登志雄他