

- [8] Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:392–6.
- [9] Das RR, Seshadri S, Beiser AS, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2008;39:2929–35.
- [10] Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al., Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–39.
- [11] Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke* 1999;30:378–82.
- [12] Kato T, Inoue T, Yamagishi S, et al. Low-density lipoprotein subfractions and the prevalence of silent lacunar infarction in subjects with essential hypertension. *Hypertens Res* 2006;29:303–7.
- [13] Pullicino P. Review: silent brain infarcts are common in the elderly general population. *Evid Based Med* 2008;13:88.
- [14] Shintani S, Kikuchi S, Hamaguchi H, Shiigai T. High serum lipoprotein(a) levels are an independent risk factor for cerebral infarction. *Stroke* 1993;24:965–9.

糖尿病における動脈硬化治療戦略—大規模臨床研究から学ぶ—

1. 日本人2型糖尿病患者における大血管合併症の疫学

曾根 博仁¹⁾ 山田 信博²⁾ 赤沼 安夫³⁾

Key words : macrovascular complications,
Japan Diabetes Complications Study (JDACS), risk factors,
coronary heart disease, stroke

[糖尿病 54(1) : 2~5, 2011]

1. はじめに

糖尿病患者では、高血糖やインスリン抵抗性を背景として、タンパク糖化や酸化ストレスの亢進、血管内皮機能障害、各種リポタンパク異常など多くの動脈硬化促進機序が集積するため、非糖尿病患者と比較して数倍以上動脈硬化疾患を発症しやすい欧米では、糖尿病による動脈硬化性疾患リスクの上昇度は、加齢に換算すると約15歳分に相当するとも報告されている¹⁾。動脈硬化のリスクファクターとして見ても、糖尿病は、LDLコレステロールや喫煙と並び、最も影響力が強いものの一つである。

急性冠動脈症候群発症者のうちそれまで糖尿病と診断されていなかった者に、経口糖負荷試験を行うと半数近くに糖尿病や耐糖能障害が見つかることが、Hashimotoら²⁾により報告され、わが国でも、糖尿病の存在に気づかず大血管合併症の発症に至る例が多いことが示されている。一方、2型糖尿病の病態ならびに合併症には人種的差異がある。現在の診療ガイドラインは欧米人患者データに基づく部分が多いが、アジア人糖尿病患者のエビデンスをさらに充実させていく必要がある。

2. Japan Diabetes Complications Study (JDACS) の概要

大規模介入研究 Japan Diabetes Complications

Study (JDACS) は、①日本人2型糖尿病患者の病態や治療状況などについて前向きに調査すること、②生活習慣教育を中心とした介入が糖尿病合併症を予防できるかを検討すること、を目的に1996年に開始された。対象患者は、全国の糖尿病専門施設59ヶ所に通院する、進行合併症（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）を持たない2型糖尿病患者2033名（女性47%、平均年齢59歳）である。

3. JDACS における大血管合併症

(1) 発症率とリスクファクター

JDACS登録者における冠動脈疾患（狭心症、心筋梗塞）および脳卒中（脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作）の年間発症率は、それぞれ患者1000人あたり8.9（男性10.7、女性6.8）および7.9（男性8.5、女性7.0）で、一般住民の数倍以上高率であった。わが国の一般住民では、冠動脈疾患より脳卒中の発症率の方が高いが、JDACS登録者ではそれが逆転していた。冠動脈疾患と脳卒中のリスクファクターをTable 1に示した。年齢性別調整済みの最も強いリスクファクターは、一般住民の場合と同様、冠動脈疾患ではLDLコレステロール、脳卒中では血圧であった。また欧米人糖尿病患者では、適量の飲酒が冠動脈疾患抑制効果を有することが示されたが、JDACS登録者ではそのような抑制効果は認められなかった³⁾。

1) 筑波大学大学院疾患制御医学専攻内分泌代謝・糖尿病内科（〒310-0015 茨城県水戸市宮町3-2-7）

2) 筑波大学

3) 朝日生命成人病研究所

連絡先：曾根博仁（〒310-0015 茨城県水戸市宮町3-2-7 筑波大学大学院疾患制御医学専攻内分泌代謝・糖尿病内科）

Table 1 JDCS 9年次中間報告における日本人2型糖尿病患者の大血管合併症のリスクファクター ($p < 0.10$ のもの) () 内の数値はp値, Cox 回帰分析, 変数減少法, 年齢性別調整, * $p < 0.05$)

冠動脈疾患	LDL コレステロール (0.000)*, 年齢 (0.003)*, トリグリセリド (0.005)*, HbA1c (0.027)*, Cペプチド (0.041)*, 性別 (0.054), タバコ (0.064)
脳卒中	収縮期血圧 (0.043)*, 年齢 (0.161), 性別 (0.171)

(2) 糖尿病患者におけるメタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームの診断が大血管合併症のリスク評価に使えるかを検討するため, これまで使われてきた各種メタボリックシンドローム診断基準ならびにその個々の構成因子の, 冠動脈疾患と脳卒中の発症予測能を, JDCS 患者において検討したところ, 米国やWHOの基準のみならず, 日本のものに近いIDFの診断基準も, 現行のままでは大血管合併症のリスク評価に適さないことが判明した⁴⁾. また日本やIDFのメタボリックシンドローム診断基準で必須項目とされているウエスト周囲径については, 大血管合併症の発症者と非発症者との間で, 登録時データに有意差が見られなかった⁷⁾.

しかし日本のメタボリックシンドローム診断基準を一部変更し, 中心性肥満のウエスト周囲径の基準値を, アジア人一般に用いられる「男性90cm以上, 女性80cm以上」とした上, これを必須項目とはしないで, 中心性肥満, 高血圧, 脂質異常症の3個のうちいずれか2個を満たしたものと, した場合には, この定義にあてはまるJDCS登録患者は, 大血管合併症の発症リスクが有意に高かった⁹⁾. したがって現行基準も修正すれば, 大血管合併症のハイリスク者のスクリーニングに使える可能性は残っている.

(3) 生活習慣介入の大血管合併症に対する効果

生活習慣に対する教育介入は, 糖尿病未発症者においては, 糖尿病の新規発症を抑制し, すでに糖尿病を発症した患者においては, 合併症の代替マーカーである体重やHbA1cを改善させることが知られている. しかし, 合併症そのものを抑制できるかについてはこれまで知られていなかった.

JDCSでは, 対象患者を「非介入群」と「介入群」に無作為に割り付け, 「非介入群」には, それまで行われていた専門医による外来治療を継続したのに対し, 「介入群」にはそれに加えて, 生活習慣教育を中心とした強化治療がなされてきた. 内容的には, ①血糖, 肥満度, 血清脂質, 血圧などの目標達成を目指した主治医による治療・指導の強化, ②療養指導の専門家が行う電話による定期的な生活指導, ③コントロール目標未達成者に対するパンフレット送付や指導強化などであ

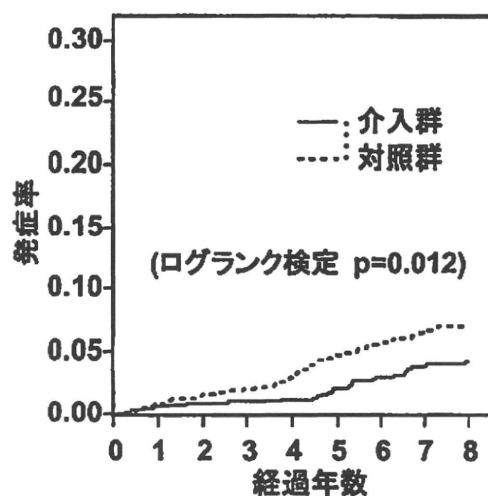


Fig. 1 JDCSにおける生活習慣介入の脳卒中発症率に対する効果 (カプラン・マイヤー解析)

る. 介入内容が生活習慣であるためマスク化はされず, 倫理的配慮に基づき, インスリンを含む治療薬の変更は両群とも妨げなかったが, 結果的には両群間の投与内容に有意差はみられていない.

8年間の介入後, 細小血管合併症や冠動脈疾患の発症率については有意差がみられなかったが, 脳卒中の発症率に関しては, 従来治療群 9.52/1000人年と比較して, 生活習慣介入群 5.48/1000人年では有意に低く, 「介入群」の「非介入群」に対するハザード比は0.62倍(95%信頼区間 0.39-0.98)に低下していた(Fig. 1)⁹⁾.

動脈疾患の主要リスクファクターである血清脂質, 血圧, 喫煙率などについては両群間で有意差がみられていなかったが, それにもかかわらず脳卒中の発症が有意に抑制された理由は, 現在検討中である. 両群間に見られた, わずかな血糖コントロールや運動量の違いなどのいわゆる「遺産効果」, または精神的ストレスの低減など, 生活習慣教育がもたらす未知の因子が貢献した可能性もあり, 今後の検討課題と考えられた.

おわりに

日本人糖尿病患者においても, 大血管合併症の予防のためには, 血糖のみならず血清脂質, 血圧, 生活習慣のすべてにわたる十分なコントロールが必要であることが示されている. 日本人糖尿病患者に最適化され

た大血管合併症の予防・治療法確立のためには、日本人患者の大規模臨床研究によるエビデンスをさらに蓄積していく必要がある。

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)、田中司朗先生(現京都大学)、飯室聡先生ら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 (所属は当時を含む)

主任研究者：山田信博、曾根博仁(筑波大学)

評価委員：赤沼安夫(朝日生命成人病研究所)

分担協力研究者 (歴代)：

網頭慶太、衛藤雅昭、伊藤博史(旭川医科大学)、小池慶夫、吉岡成人(北海道大学)、赤沼安夫、穴井元暢、本田律子、菊池方利(朝日生命成人病研究所)、阿部隆三(太田記念病院)、清野弘明、鈴木進、山田大四郎(太田西ノ内病院)、星充、今野英一、渡會隆夫(大阪厚生年金病院)、今泉昌利、東堂龍平(国立大阪病院)、小杉圭右、清水靖久、馬屋原豊(大阪警察病院)、松久宗英、宮川潤一郎、難波光義、沖田考平、竹村芳、山崎義光(大阪大学)、石田俊彦(香川大学)、福本泰明、鷺見誠一(ガラシア病院)、藤田芳邦、田中敬司、矢島義忠(北里大学)、井口登與志、名和田新(九州大学)、中村直登、中埜幸治(京都府立医科大学)、岸川秀樹、豊永哲至、水流添覚(熊本大学)、今村洋一、牧田善二、野中共平、山田研太郎(久留米大学)、河合俊英、武井泉(慶応大学)、貴岡正史(公立昭和病院)、土居健太郎、原納優、植野久士、吉政康直(国立循環器病センター)、仲野淳子、梅津啓孝(済生会福島総合病院)、星乃明彦、西山敏彦、野上哲史(済生会熊本病院)、片山茂裕、栗原進、富樫厚仁(埼玉医科大学)、荒木信一、柏木厚典、西尾善彦(滋賀医科大学)、吉村幸雄(四国大学)、井上達秀(静岡県立総合病院)、石橋俊(自治医科大学)、川上正舒、生井一之、為本浩至、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)、北田俊雄、白井章夫、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)、橋本尚武、金塚東、齋藤康、櫻井健一、高橋和男、八木一夫、横手幸太郎(千葉大学)、山下亀次郎(筑波大学)、茂久田修、岡崎亮、坂本美一(帝京大学市原病院)、合田麗、藤井仁美、飯室聡、門脇孝、大橋靖雄、大須賀淳一、大内尉義、高橋あかね、田中佐智子、田中司朗(東京大学)、瀧美義仁、細川和広、松岡健平(東京都済生会中央病院)、田中明(東京医科歯科大学)、根本昌実、佐々木敏(東京慈恵会医科大学)、岩本安彦、河原玲子、大森安恵、佐藤麻子(東京女子医科大学)、井藤

英喜(東京都健康長寿医療センター)、藤田美明(東京都老人研究所)、宮下洋、白井厚治(東邦大学)、石垣泰、高橋和真(東北大学)、小林正、浦風雅春(富山大学)、森保道、村勢敏郎、野田光彦、小田原雅人(虎の門病院)、赤澤昭一、川崎英二、長瀧重信(長崎大学)、林登志雄、堀田饒、中村二郎(名古屋大学)、林洋一(日本大学)、及川真一(日本医科大学)、仲井継彦、笈田耕治、鈴木仁弥(福井医科大学)、竹越忠美、若杉隆伸(福井県立病院)、番度行弘(福井県済生会病院)、豊岡重剛(福井赤十字病院)、粟屋智一、江草玄士、藤川るみ、大久保政通、山根公則(広島大学)、松島保久(松戸市立病院)、布目英男(水戸済生会総合病院)、高橋秀夫(みなみ赤塚クリニック)、豊島博行(箕面市立病院)、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)、西川哲男(横浜労災病院)、古田浩人、南條輝志男(和歌山県立医科大学)

文 献

- 1) Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV (2006) 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
- 2) Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T, Mochizuki S (2005) Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care* 28: 1182-1186
- 3) Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N (2004) Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 141: 408-409
- 4) Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group (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
- 5) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group (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
- 6) Sone H, Tanaka S, Ohashi Y, Yamada N (2006) Cut Points of Waist Circumference. *Diabetes Care* 29: 1189
- 7) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishi-

- bashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group (2009) Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity* 17: 585-592
- 8) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group (2009) Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Atheroscler Thromb* 16: 380-387
- 9) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Yamashita H, Ito H, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group (2010) Long-Term Lifestyle Intervention Lowers Incidence of Stroke in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Nationwide Multicenter Randomised Controlled Trial. The Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 53: 419-428

I. 糖尿病性細小血管症の定義, 疫学, 診断

糖尿病性細小血管症の本邦における疫学—欧米との比較

Epidemiology of diabetic microangiopathy in Japan—comparison with Western countries

曾根博仁

Key words : 有病率, 発症率, 進展増悪率, リスクファクター

はじめに

糖尿病治療のゴールは、合併症抑制を通じた健康寿命と生活の質の維持であり、合併症の有病率や発症率、リスクファクターは、その治療戦略を立てるための重要な基礎資料となる。糖尿病の有病率や発症率が、国や民族によって異なるのと同様、合併症の発症率やリスクファクターにも地域差・人種差がみられる。したがって、合併症に関する欧米の予防・治療エビデンスを、日本の診療現場でそのまま利用できるかは明らかではなく、可能なかぎり日本のデータを検討する必要がある。これまでの欧米における糖尿病臨床疫学研究では、白人、黒人、ヒスパニック系患者が主な対象で、世界の糖尿病人口の半数以上を占めるアジア人患者を多く含む研究は多くなかった。しかし近年、我が国を含む東アジア諸国からの研究も徐々に増えつつある。

本稿では、糖尿病特有の三大合併症といわれる細小血管合併症、すなわち腎症、網膜症、神経障害について、我が国の臨床疫学データを欧米と比較しつつ紹介する。

1. 腎 症

我が国において糖尿病性腎症は、1998年に

それまで1位であった慢性糸球体腎炎を抜いて透析導入原因疾患の1位となり、それが現在まで続いている(図1)。2006年には、糖尿病性腎症は原因疾患として、新規導入者の43%を占め、糖尿病で透析を開始する患者は年間ほぼ15,000人に達している。

a. 腎症の有病率

全国80カ所以上の糖尿病専門クリニックの患者の観察研究Japan Diabetes Data Management Study(JDDM)の横山ら¹⁾は、登録患者の32%に微量アルブミン尿が、また11%に顕性以上の腎症が認められたことを報告した。この微量アルブミン尿の有病率は、中国、台湾、香港、韓国、フィリピン、マレーシアなど同アジア人を対象にした調査²⁾における40%や、世界33カ国の3万2千人のデータを集めた研究³⁾における39%に匹敵し、世界的に2型糖尿病患者の3人に1人は、微量アルブミン尿を有する早期腎症であることを示している。

横山ら⁴⁾は更に、日本人2型糖尿病患者の15.3%が、慢性腎臓病(CKD)を合併していることも報告した。特に正常アルブミン尿者の11.4%、微量アルブミン尿者の14.9%にCKD合併がみられ、尿中アルブミンの増加を伴わずにeGFRによって表わされる腎機能の悪化が先行する糖尿病患者がかなり存在することを示し

Hirohito Sone: Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine 筑波大学大学院 疾患制御医学専攻 水戸地域医療教育センター 内分泌代謝・糖尿病内科

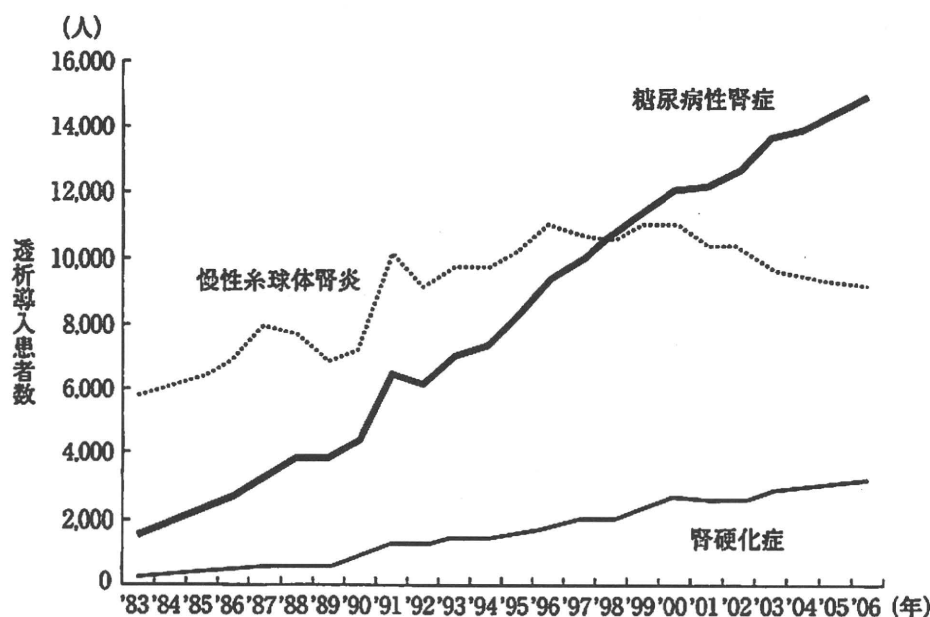


図1 我が国における透析導入患者数と原因疾患の推移

(日本透析医学会(編): 図説 わが国の慢性透析療法の現況(2006年12月31日現在)より改変)

た。更に、アルブミン尿とeGFR低下とが、独立して大血管症と結びつくことも明らかにした⁹⁾。

b. 腎症の発症率とリスクファクター

縦断研究としては、1989年、Sasakiら⁶⁾は持続アルブミン尿の発症率が1,000人あたり年間16.2人であったことを報告し、更にアルブミン尿症が心血管合併症発症や死亡と強く結びつくことを明らかにした。また、2003年のNagano Study⁷⁾でも、日本人糖尿病患者において血清クレアチニン高値が、死亡の独立したリスク因子であることが報告され、腎症が日本人糖尿病患者の生命予後に強い影響を与えることが示された。糖尿病専門施設に通院中の平均年齢59歳の2型糖尿病患者約2,000人を8年間追跡したJapan Diabetes Complications Study(JDCS)⁸⁾の通常治療群においては、2回連続の随時尿中の微量アルブミン>300mg/gクレアチニンで定義された顕性腎症の発症が、1,000人あたり年間6.7人に認められている。

腎症のリスクファクターとして血糖と血圧が重要であることはよく知られているが、喫煙も独立したリスクファクターであることが判明した。我が国の糖尿病専門クリニックにおけるコホート研究Tsukuba Kawai Diabetes Registry⁹⁾

では、男性2型糖尿病患者において、現在の喫煙はもちろん、過去の喫煙歴も早期腎症発症のリスクになること、1日あたり喫煙本数、喫煙期間、生涯喫煙量のいずれもが量依存的に発症リスクを上昇させた。

c. 治療介入による腎症抑制効果

2型糖尿病患者における血糖コントロール強化の合併症抑制効果をUKPDSに先駆けて示した我が国のKumamoto Study¹⁰⁾では、110人の2型糖尿病を、通常インスリン治療群とインスリン頻回注射による強化治療群とに分け、細小血管合併症の発症・進展を6年間追跡した。その結果、強化治療群(HbA_{1c} 7.1±1.1%)では、通常診療群(同9.4±1.5%)と比較して腎症の発症リスクが70%も低下した(図2)。

同じく日本人2型糖尿病患者を対象に、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Kashiwa Study¹¹⁾でも、平均HbA_{1c} 6.5%の血糖コントロール良好な患者では、血圧が低いほど腎症発症・進展率が低く、逆に改善寛解率が高いことが示された。このことは日本人糖尿病患者の腎症予防・抑制のためには、降圧目標を現在の130/80 mmHgより更に低く設定する必要があること

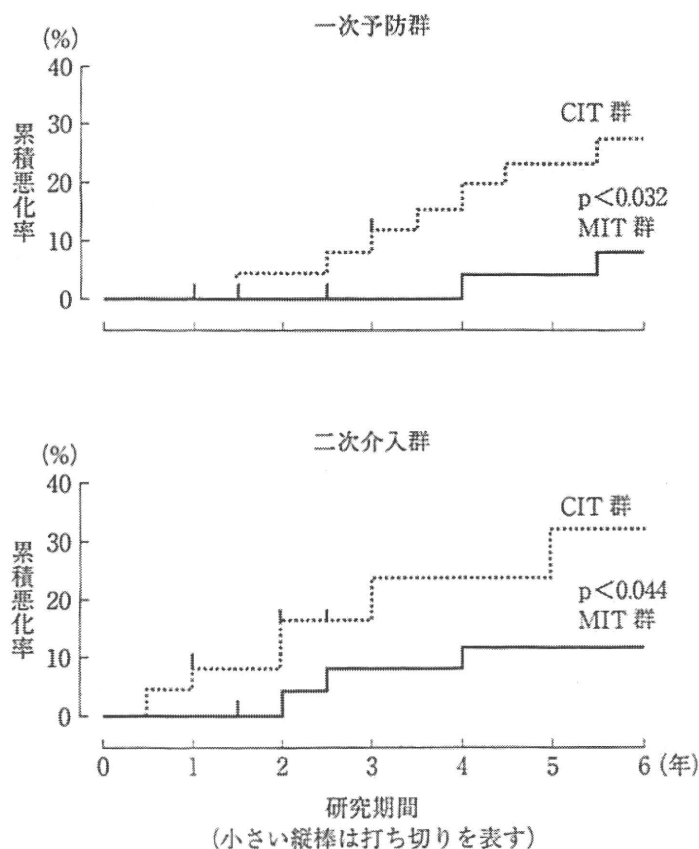


図2 Kumamoto Studyにおける腎症の結果

を示唆する。

高血圧を合併した日本人2型糖尿病患者436人を対象にCa拮抗薬(nifedipine)とアンジオテンシン変換酵素阻害剤(enalapril)の効果を24カ月間にわたって比較したJ-MIND(the Japan Multicenter Investigation of Antihypertensive Treatment For Nephropathy in Diabetics)¹²⁾では、両者ともほぼ同等の糖尿病腎症抑制効果が得られ、薬物クラスより血圧低下度そのものが重要であることが示唆された。

一方これに対して、SMART(Shiga Microalbuminuria Reduction Trial)¹³⁾では、微量アルブミン尿陽性の高血圧合併2型糖尿病患者158人において、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(valsartan)がCa拮抗薬(amlodipine)より優れた尿中アルブミン改善効果をもつことが示された。この結果は、英国人2型糖尿病患者を対象にvalsartanとamlodipineの効果を比較したMARVAL¹⁴⁾の結果とも似ており、アンジオテンシンII受容体拮抗薬が、降圧効果とは独立した

早期腎症抑制効果をもつことを示唆している。

また、日本人患者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(telmisartan)の腎症進展抑制効果は、INNOVATION(Incipient to Overt: Angiotensin II Receptor Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy)¹⁵⁾でも示された。

2. 網膜症

糖尿病網膜症は、糖尿病特異的な合併症として診断基準にも組み入れられる一方、腎症のような簡便な臨床検査がなく、診断と病期分類には眼科専門医による精査が必要である。病期分類の詳細もまだ国際的に統一されておらず、有病率や発症率の国際比較には注意が必要である。

a. 網膜症の有病率

上記の理由で糖尿病網膜症の有病率は、国や患者背景、用いられた診断基準により異なるが、欧米では、2型糖尿病患者の3割前後に網膜症がみられるとする報告が多い¹⁶⁾。2005-08年米

国国民健康栄養調査における断面研究では、40歳以上の2型糖尿病患者の28.5%に網膜症が、4.4%に視力障害のおそれがある重症網膜症がそれぞれ認められた。糖尿病罹病期間の長さやHbA_{1c}高値のほか、男性、高血圧、インスリン使用などの条件が、網膜症と結びついていた¹⁷⁾。

我が国で1990年に行われた患者約2,000人の多施設断面調査¹⁸⁾では、38%に網膜症(10%は増殖網膜症)がみられ、糖尿病罹病期間10-14年の患者に限ると、1型糖尿病患者の79%(29%は増殖網膜症)、2型糖尿病患者の44%(11%は増殖網膜症)に認められた。また1997年に実施された患者約13,000人の全国断面調査¹⁹⁾では、1型糖尿病患者の29%、2型糖尿病患者の23%に網膜症が認められている。したがって、通院中の2型糖尿病患者中における網膜症を有する者の割合は、日本でも欧米でも3割前後とみられる。

我が国の3つの大学病院に通院中の糖尿病患者3,614人における検討²⁰⁾でも、網膜症を有していた者の割合は、40歳未満では23%、40-64歳では40%、65歳以上の患者では43%と、年齢とともに増加傾向にあったのに対し、そのうち増殖網膜症を有していた者は、40歳未満では31%、40-64歳では23%、65歳以上の患者では16%と、若年者ほどむしろ高い結果であった。このことは若年者の網膜症は活動性が高く増悪しやすい可能性を示唆している。一方、地域在住の糖尿病患者では、久山町研究²¹⁾においては、50歳以上の糖尿病患者の約16%前後が網膜症を有していたと報告されている。

b. 網膜症の発症率とリスクファクター

我が国の過去のデータでは、Sasakiらの調査²²⁾において、1960-79年に初診した2型糖尿病患者(平均年齢52歳、平均糖尿病罹病期間3年)の1,000人年あたりの網膜症の発症率は、39.8(年に約4%)であったことが報告されている。Yoshidaら²³⁾の日本人2型糖尿病患者787人の検討によると、平均6.7年の追跡期間中、16.8%の患者に網膜症発症を認め、血糖コントロールの影響が強く認められた。これに対し、英国のUnited Kingdom Prospective Diabetes

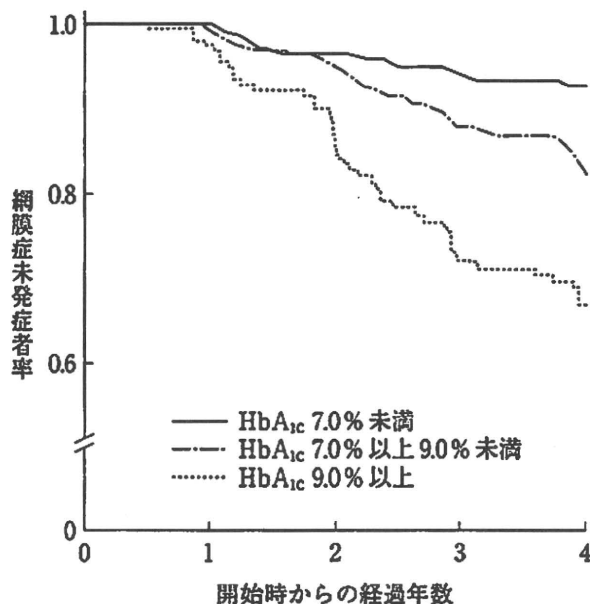


図3 JDCSにおける開始時HbA_{1c}(JDS値)レベル別の網膜症発症率(カプランマイヤー解析)

Study(UKPDS)では、6年間で2型糖尿病患者の22%に網膜症が新たに発症したことが報告され²⁴⁾、両国の発症率は比較的近い。

JDCSの対照群においては、年間1,000人あたり35.7人に新たに網膜症の発症がみられた。一方、網膜症の進展増悪率に関するデータは少ない。JDCSでは、既に単純網膜症を有する患者のそれ以上の段階への進展増悪率は、1,000人あたり年間6.5人であった⁸⁾。また、Itoら²⁵⁾は、約30年間にわたり糖負荷試験(OGTT)を実施した12,208人のデータを解析し、空腹時血糖値が同じく126-140mg/dLであっても、OGTT 2時間値200以上と未満とでは網膜症発症率が3倍以上異なることを示し、OGTTが発症リスク評価に有用であることを指摘した。

網膜症のリスクファクターとしては、多くの研究で、糖尿病罹病期間、血糖コントロール、血圧が有意となっている。血糖コントロールによる予防効果についても報告されている^{24,26)}。JDCSの中間解析でも、糖尿病罹病期間、HbA_{1c}、収縮期血圧が有意な網膜症発症のリスクファクターであった。HbA_{1c}は網膜症進展増悪の有意なリスクファクターでもあった。開始後5年間の網膜症発症率を、開始時HbA_{1c}別に図3

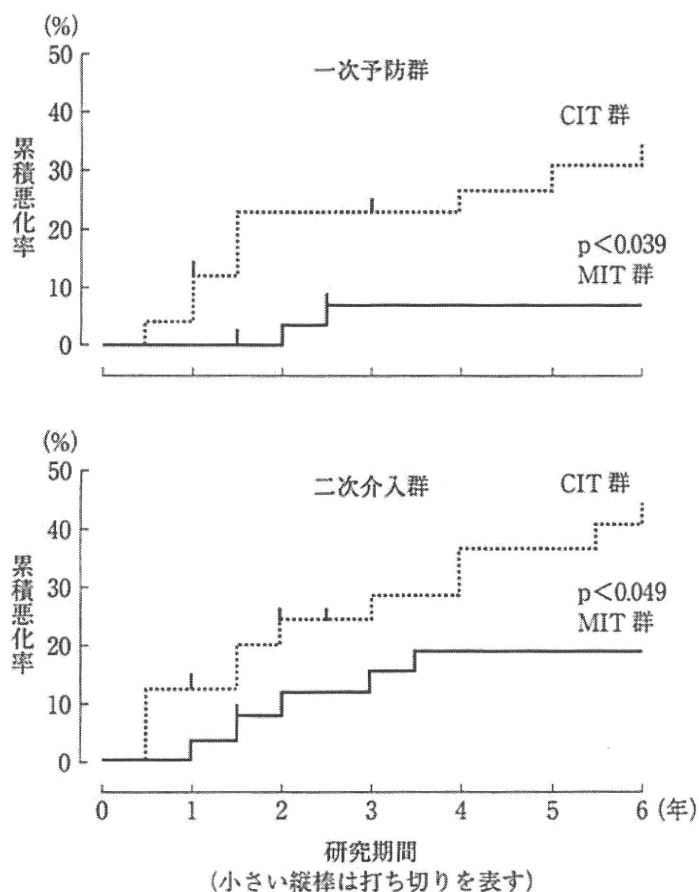


図4 Kumamoto Studyにおける網膜症の結果

に示した。HbA_{1c} 7%未満の患者と比較して、HbA_{1c} 7-8%の患者では網膜症発症リスクは約2倍、8-10%では約3.5倍、10%以上では7.6倍にも達していた²⁷⁾。HbA_{1c} 9%以上の患者では、その後4年間に3割以上が網膜症を発症していた一方、HbA_{1c} 7%未満でも網膜症発症は完全には抑制されておらず、網膜症発症予防のためには非常に厳格な血糖コントロールが必要であることが示されている。

前述のKumamoto Study¹⁰⁾では、網膜症の6年間累積発症率は、強化治療群7.7%に対して通常治療群32.0%と強化治療群で有意に低下していた。進展増悪についても網膜症の6年間累積悪化率は、強化治療群19.2%に対して通常治療群44.0% ($p=0.049$)と強化治療群で有意に低下していた(図4)。両群をまとめると、強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールにより網膜症悪化のリスクは69%(95%信頼区間24-87%)低下した。

3. 神経障害

a. 神経障害の有病率

神経障害、特に末梢神経障害は糖尿病の慢性合併症のうちで、最も頻度が高いと考えられているが、その診断については自覚症状に頼る部分が大いこと、世界共通に汎用される客観指標が少ないことから、国際比較は網膜症より更に難しい。

日本臨床内科医会が2000年に実施した全国12,821人の糖尿病患者を対象にした調査²⁸⁾では、36.7%にあたる4,709人が主治医によって神経障害ありと診断され、その頻度は、年齢や罹病期間とはほぼ正比例して増加することが明らかにされた。日本と英国の糖尿病患者における末梢神経障害の有病率を共通のスコアを用いて比較した結果によると、同じ年齢や罹病期間でも両者にやや違いがあることが示された(図5)¹⁹⁾。

両側内踝におけるC128音叉による振動覚低

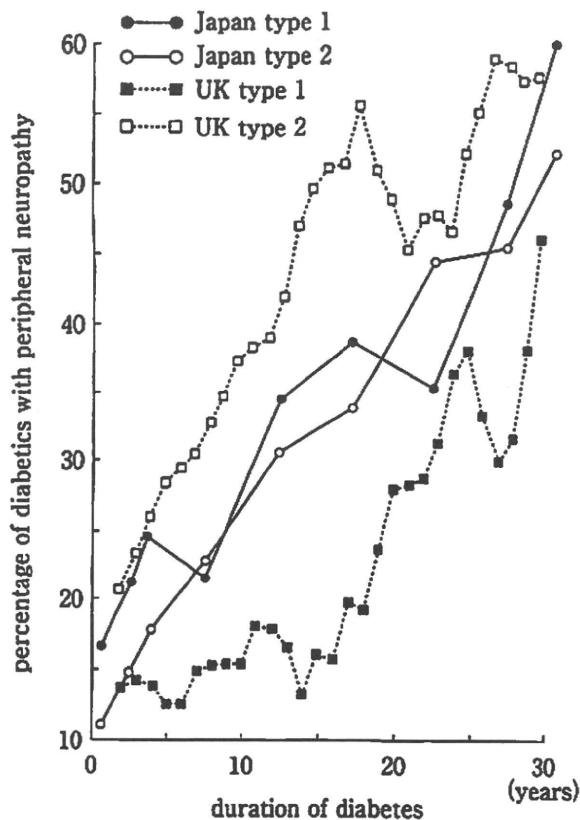


図5 日本と英国の糖尿病末梢神経障害の罹病期間別頻度(文献²⁹⁾より引用)

下と両側アキレス腱反射の低下は、代表的な神経障害の検査法であるが、東北地方の糖尿病患者15,000人を対象に行われた実態調査によると、C128音叉振動覚10秒未満の者の割合は52%にも達しており、両側アキレス腱反射異常も40%に達した²⁹⁾。

b. 神経障害のリスクファクター

ヨーロッパの1型糖尿病患者を対象にした研究²⁹⁾では、HbA_{1c}と糖尿病罹病年数で補正する

表1 ヨーロッパの1型糖尿病患者と日本の2型糖尿病患者における神経障害のリスクファクターの比較(文献^{29,30)}より改変)

リスクファクター*とp値 (*罹病期間, HbA _{1c} で調整)	EURODIAB (Type 1)	JDCS (Type 2)
肥満	<0.001	0.051
高血圧	<0.001	0.50
LDLコレステロール	0.02	0.82
トリグリセリド	<0.001	0.37
微量アルブミン尿	0.02	0.95
喫煙	<0.001	0.41

と、糖尿病神経障害と心血管合併症のリスクファクターのほとんどが共通であった³⁰⁾。しかしJDCS登録患者で検討すると、そのような共通性はみられず、神経障害のリスクファクターは、糖尿病の型や人種により大きく異なることが示された³¹⁾(表1)。

おわりに

我が国の糖尿病性細小血管症の発症率やリスクファクターについては、血糖コントロールの重要性など欧米人と同様な部分もある一方、欧米のデータとは異なる部分も多い。我が国の研究から得られた臨床エビデンスは、ガイドラインなどを通じて我が国の糖尿病診療に貢献するのはもちろん、東アジア各国の臨床疫学研究の結果と合わせることで、東アジア人共通の診療ガイドライン構築の拠り所になることも期待される。

■ 文 献

- 1) Yokoyama H, et al: Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients: a nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group(JDDM 10). Diabetes Care 30: 989-992, 2007.
- 2) Wu AYT, et al: for the MAPS investigators(2005): An alarming high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the MicroAlbuminuria Prevalence(MAP) Study. Diabetologia 48: 17-26, 2005.
- 3) Parving HH, et al: DEMAND investigators: Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. Kidney Int 69: 2057-2063, 2006.
- 4) Yokoyama H, et al: Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study(JDDM15). Nephrol Dial Transplant 24: 1212-1219, 2009.

- 5) Yokoyama H, et al: Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. *Diabet Med* 25: 1426-1432, 2008.
- 6) Sasaki A, et al: Persistent albuminuria as an index of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients in Osaka, Japan—incidence, risk factors, prognosis and causes of death. *Diabetes Res Clin Pract* 7: 299-306, 1989.
- 7) Katakura M, et al: Prospective analysis of mortality, morbidity, and risk factors in elderly diabetic subjects: Nagano study. *Diabetes Care* 26: 638-644, 2003.
- 8) Sone H, et al: Japan Diabetes Complications Study Group: Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia* 53: 419-428, 2010.
- 9) 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.
- 10) Ohkubo Y, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995.
- 11) Yamada T, et al: Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control: the Kashiwa study. *Diabetes Care* 28: 2733-2738, 2005.
- 12) Baba S: J-MIND Study Group: Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 54: 191-201, 2001.
- 13) Uzu T, et al: Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group: Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 30: 1581-1583, 2007.
- 14) Viberti G, Wheeldon NM: MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 106: 672-678, 2002.
- 15) 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.
- 16) McCarty CA, et al: Long-term complications: Diabetic retinopathy. In: *The Epidemiology of Diabetes Mellitus. An International Perspectives* (ed by Ekoe JM, et al), p349-368, John Wileys & Sons, West Sussex, UK, 2001.
- 17) Zhang X, et al: Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 304: 649-656, 2010.
- 18) Kuzuya T, et al: Prevalence of chronic complications in Japanese diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 24(Suppl): S159-164, 1994.
- 19) 日本臨床内科医会調査研究グループ: 糖尿病性神経障害に関する調査研究, 第3報 網膜症, 腎症, 足動脈拍動, 合併症終末像. *日臨内科医会誌* 16: 383-406, 2001.
- 20) Kato S, et al: Retinopathy in older patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 58: 187-192, 2002.
- 21) 田原義久ほか: 一般住民における糖尿病網膜症の有病率の調査. 久山町研究. *臨床眼科* 54: 573-575, 2000.
- 22) Sasaki A, et al: Development of diabetic retinopathy and its associated risk factors in type 2 diabetic patients in Osaka district, Japan: a long-term prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 10: 257-263, 1990.
- 23) Yoshida Y, et al: Risk factors for the development of diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 51: 195-203, 2001.
- 24) 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.

- 25) Ito C, et al: Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 49: 181-186, 2000.
- 26) 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(9131): 837-853, 1998.
- 27) 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 21 世紀型医療開拓推進研究事業「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)」平成 14 年度総括研究報告書.
- 28) 日本臨床内科医会調査研究グループ: 糖尿病神経障害に関する調査研究, 第 2 報 糖尿病神経障害. *日臨内科医会誌* 16: 353-381, 2001.
- 29) 佐藤 譲ほか: 糖尿病神経障害の発症頻度と臨床診断におけるアキレス腱反射の意義—東北地方 15000 人の実態調査—. *糖尿病* 50: 799-806, 2007.
- 30) Tesfaye S, et al: EURODIAB Prospective Complications Study Group: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 341-350, 2005.
- 31) Sone H, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 1925-1927, 2005.

Findings from the Japan Diabetes Complications Study: Long-term prospective study regarding diabetic complications in Japanese patients with type 2 diabetes

日本人糖尿病患者の合併症についての長期研究 JDCS は何を明らかにしてきたか

曾根 博仁

Key Words : ① Japan Diabetes Complications Study (JDCS) ②血管合併症 ③危険因子
④人種差 ⑤エビデンス

JDCS の背景とは



2型糖尿病とその合併症の病態や特徴には、人種差や民族差があることが知られている。わが国のものも含めたこれまでの糖尿病診療ガイドラインの多くは、欧米の大規模臨床研究に基づいて築かれてきた。しかし、その研究対象者には、アジア人(とくに東アジア人)は含まれていないとしても少数であり、したがって、その結果が日本人患者にも当てはまるという保証はない。日本人糖尿病患者を対象にした大規模臨床エビデンスが求められてきた所以である。

Japan Diabetes Complications Study (JDCS)^{1,2)} 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、1996年に開始された。目的は、①現代日本の糖尿病専門施設に通院する2型糖尿病患者の病態や治療状況などについて前向きに調査すること、②生活習慣改善を中心とした強化治療が、2型糖尿病患者のコントロールや予後を改善するかを検討すること、の2つであり、最終的にはそれらを通じて、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。

JDCS はどのような研究か



対象患者は全国の大学病院や総合病院など糖尿病専門施設59カ所に通院する、前増殖性期以降の網膜症や顕性のタンパク尿、心血管疾患などの進行合併症をもたない2型糖尿病患者2,033名(女性47%、平均年齢59歳)であった。

対象者は、各専門施設のそれまでの外来治療を継続する「従来治療群(対照群)」と、主治医と協力して生活指導強化により生活習慣改善を目指す「生活習慣介入群(強化治療群)」の両群に無作為割り付けされた。介入群における追加治療内容は、

①血糖、肥満度、血清脂質、血圧などについてガイドラインに基づくコントロール目標(Box 1)の設定

②その達成を目標とした、外来主治医による生活習慣指導を中心とした強化治療

③保健師など糖尿病療養指導者の電話による定

特集 糖尿病合併症とその治療に関するエビデンスに基づくトピックスの展開

Box 1 JDCS 介入群の治療到達目標

HbA_{1c}(JDS) : <6.0%
BMI : <22 kg/m²
ウエスト/ヒップ比 : <0.9(男), <0.8(女)
血圧 : <140/85 mmHg(→130/80 mmHg)
総コレステロール : <220 mg/dL
(→180 mg/dL または LDL コレステロール <100 mg/dL)
トリグリセロール : <150 mg/dL
HDL コレステロール : >40 mg/dL
禁煙, 禁酒 : 2 単位/日未満

太字は 2004 年修正項目。

期的な生活療養指導

④コントロール目標を満たさない患者に対し、パンフレットなど教育資料の送付や、来院頻度増加や教育入院

などを実施した。介入が長期にわたるため、対照群をコントロール不良のまま放置しないという倫理的配慮に基づき、内服薬やインスリンの変更は両群ともに妨げなかった。しかし結果的には両群間の投与内容に有意差はなかった。

主なエンドポイントは、糖尿病合併症の発症ならびに進展で、これらと血糖・血圧・血清脂質・生活習慣などのコントロール指標について、年1回の定期調査が続けられた。たとえば網膜症のエンドポイントは、単純網膜症の発症および増悪で、あらかじめ定めた進行度分類に基づき、眼科専門医により眼底写真読影所見などで判定された。腎症の発症は尿アルブミン 300 mg/24 hr 以上の出現と定義された。心血管合併症は冠動脈疾患・脳卒中の発症とされ、あらかじめ設けられた診断基準に基づき複数の専門委員によって判定された。

細小血管合併症の状況は

網膜症(担当: 山形大学眼科山下英俊教授)については、開始後5年間の発症リスクは、HbA_{1c}(JDS)7%未満の患者と比較して、HbA_{1c}(JDS)

7~8%の患者では約2倍、8~10%では約3.5倍、10%以上では7.6倍にも達した。一方、HbA_{1c}(JDS)7%未満でも網膜症発症は完全には抑制されておらず、網膜症発症予防には非常に厳格な血糖コントロールが必要であることが示された。

腎症(担当: 埼玉医科大学内科片山茂裕教授)については、開始時 HbA_{1c}(JDS)7.0%未満の群と比較すると、HbA_{1c}(JDS)7.0%~8.9%の群の発症リスクは2.7倍、HbA_{1c}(JDS)9.0%以上の層で5.8倍に達していた。同時に収縮期血圧 120 mmHg 未満の群と比較して、120~139 mmHg, 140 mmHg 以上の群では、それぞれ約2.3倍、3.6倍の発症リスクの上昇がみられた。また非喫煙群に対して、喫煙群では約2倍のリスク上昇が認められ、これは喫煙が糖尿病腎症の危険因子であることを示した以前の日本人のデータ³⁾とも一致していた。

一方、神経障害については、ヨーロッパの1型糖尿病患者を対象に危険因子を検討した研究⁴⁾によると、その多くが心血管合併症の危険因子と共通であった。しかし JDCS では、両者のほとんどは共通ではなく、危険因子が糖尿病の型や人種により大きく異なることが示された⁵⁾。

大血管合併症の状況は

冠動脈疾患ならびに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⁶⁾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(Box 2)。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⁶⁾から、糖尿病患者と非糖尿病患者の実際のリスクの差はもっと大きいと考えられる。

従来からわが国の一般住民では、冠動脈疾患より脳卒中の発症率が高いことがよく知られているが、JDCS 登録者ではそれが逆転しており、日本人でも糖尿病患者は欧米的な冠動脈疾患優位型に移行していることが伺われた。JDCS 登録患者に

日本人糖尿病患者の合併症についての長期研究 JDCS は何を明らかにしてきたか

Box 2 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)	9.6(男 11.2/女 7.9)	7.6(男 8.5/女 6.6)
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(UKPADS 対照群)	17.4	5.0

*約30%の糖尿病・耐糖能異常者を含む

Box 3 JDCS 9年次中間報告における日本人2型糖尿病患者の大血管合併症のリスクファクター($p < 0.10$ のもの)

冠動脈疾患	LDL コレステロール(0.000)*, 年齢(0.003)*, トリグリセリド(0.005)*, HbA1c(0.027)*, Cペプチド(0.041)*, 性別(0.054), タバコ(0.064)
脳卒中	収縮期血圧(0.043)*, 年齢(0.161), 性別(0.171)

括弧内の数値はp値, Cox 回帰分析, 変数減少法, 年齢性別調整, * $p < 0.05$.

における心血管疾患のリスクファクターを Box 3 に示した。年齢性別調整後の最も強いリスクファクターは、冠動脈疾患では LDL コレステロール、脳卒中では血圧で、これらはいずれも非糖尿病患者の場合と変わらなかった。

糖尿病患者さんの 腹囲を測る意義は



高血圧(130/85 mmHg 以上または内服治療)と脂質異常症(トリグリセリド 150 mg/dL 以上または HDL コレステロール 40 mg/dL 未満あるいは内服治療)の有無について、対象者を、いずれにも当てはまらない(=0個)、いずれか片方のみ当てはまる(=1個)、両方とも当てはまる(=2個)の各群に分類して平均ウエスト周囲径を計算したところ、個数の増加に伴いウエスト周囲径も有意に増加した。しかし、その後の経過観察中において、冠動脈疾患または脳卒中を発症した者としなかった者として登録時ウエスト周囲径を比較したところ、両者には有意差がみられなかった⁷⁾。したがってウエスト周囲径は、リスクファクターの個数を反映したが、必ずしも大血管合併症発症を予

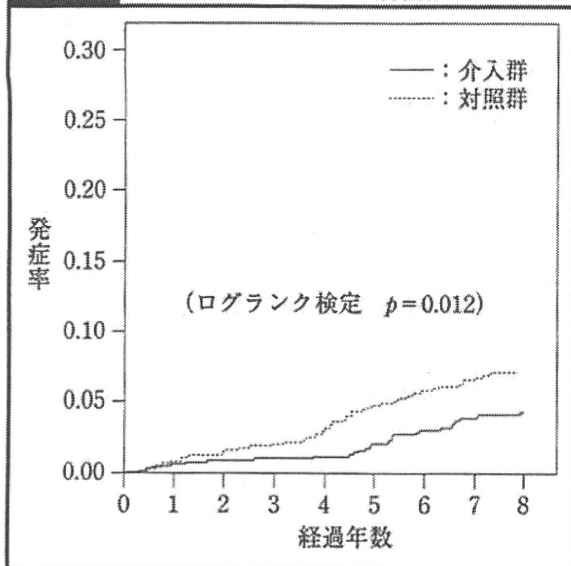
測できなかった。

糖尿病患者さんにおいてメタボリックシンドロームを診断する意義は



さらにメタボリックシンドロームの診断が、大血管合併症のリスク評価に使えるかを検討するため、これまで使われてきた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 JDCS 患者に当てはめ、これらを満たした患者の、満たさなかった患者に対する大血管合併症発症リスクを比較した。その結果、世界的に汎用されてきた米国 NCEP-ATPIII や WHO の基準で診断された場合⁸⁾のみならず、日本の診断基準に近い IDF の診断基準を用いた場合^{9,10)}でも、メタボリックシンドロームと診断された患者の大血管合併症発症率は、そうでない患者の発症率より必ずしも高くなかった。このことは、欧米の糖尿病患者においても追試され¹¹⁻¹³⁾、現行のままのメタボリックシンドローム診断基準では、大血管合併症のリスク評価に適さないことが判明している。

Box 4 JDCS における生活習慣介入の脳卒中発症率に対する効果 (カプラン・マイヤー解析)



生活習慣介入の合併症抑制効果は ?

HbA1c は、開始2年目から5年目までのあいだだけ、介入群が非介入群よりわずか(約0.2%)だが有意に低い値を示した。しかし6年目以降は、両群間に有意差を認めなかった¹⁾。HbA1c 以外の体重、血圧、血清脂質、喫煙率などについても両群間に有意差はみられなかった。本研究は、糖尿病専門施設において行われたため、対照群患者に対する教育指導内容がもともと高水準で、追加の生活習慣指導介入の効果が現れにくかったことが、両群のコントロール指標の差が小さかった理由と推測された。

8年後のエンドポイントの解析では、網膜症、腎症、冠動脈疾患の発症率については有意差がみられなかったものの、脳卒中に関しては、従来治療群の発症率 9.52/1,000 人年に対して、生活習慣介入群の発症率は 5.48/1,000 人年と有意に低く(ログランク検定で $p=0.02$)、生活習慣介入群の従来治療群に対する脳卒中発症ハザード比は 0.62 (95% 信頼区間 0.39-0.98, $p=0.04$)となっていた²⁾

(Box 4).

群間において、主な心血管危険リスクファクターに差がなかったにもかかわらず、脳卒中発症率が介入群で有意に低かった理由はまだ解明されていない。両群間のわずかな運動量の違いや、過去にみられた血糖コントロールの“Legacy effect (遺産効果)”, または精神的ストレスや不安感の低減など、生活習慣指導に伴う未知の因子が関与した可能性はある。冠動脈疾患に群間差がなかったにもかかわらず、脳卒中発症が有意に抑制されていたことの原因も今のところ明らかではない。いずれも今後の検討課題と考えられる。

□おわりに

JDCS が進むにつれ、日本人2型糖尿病患者やその合併症の特徴が少しずつ明らかにされつつあり、合併症予防には、血糖のみならず血清脂質、血圧、生活習慣のすべてに十分なコントロールが必要であることが示されている。また、日本人糖尿病患者に最適化された血管合併症の予防・治療法確立のためには、日本人患者の大規模臨床研究によるエビデンスをさらに蓄積していく必要があることも明らかにされつつある。

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)、田中司朗先生(現京都大学)、飯室聡先生ら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(朝日生命成人病研究所)

事務局長：曾根博仁(筑波大学)

分担協力研究者(所属は当時を含む)：網頭慶太、衛藤雅昭、伊藤博史(旭川医科大学)、橋本尚武、金塚東、齋藤康、櫻井健一、高橋和男、八木一夫、横手幸太郎、(千葉大学医学部)、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)、番度行弘(福井県済生会病院)、仲井継彦、笈田耕治、鈴木仁弥(福井医科大学)、福本泰明、鷺見誠一(医療法人ガラシア病院)、栗屋智一、江草玄士、藤川るみ、大久保政通、山根公則(広島大学医学部)、小池隆夫、吉岡成人(北海道大学医学部)、赤沼安夫、穴井元暢、本田律子、菊池方利(朝日生命成人病研究所)、石橋俊(自治医科大学)、川上正舒、生井一之、為本浩至、豊島秀男(自治医科大学大宮医療センター)、根本昌実、佐々木敬

日本人糖尿病患者の合併症についての長期研究 JDCS は何を明らかにしてきたか

(東京慈恵会医科大学), 河盛隆造, 田中逸(順天堂大学医学部), 石田俊彦(香川医科大学医学部), 河合俊英, 武井泉(慶応義塾大学医学部), 藤田芳邦, 田中敬司, 矢島義忠(北里大学医学部), 岸川秀樹, 豊永哲至, 水流添覚(熊本大学), 今村洋一, 牧田善二, 野中共平, 山田研太郎(久留米大学医学部), 中村直登, 中埜幸治(京都府立医科大学医学部), 井口登與志, 名和田新(九州大学大学院医学研究科), 松島保久(松戸市立病院), 高橋秀夫(みなみ赤塚クリニック), 豊島博行(箕面市立病院), 赤澤昭一, 川崎英二, 長瀧重信(長崎大学医学部附属病院), 林登志雄, 堀田鏡, 中村二郎(名古屋大学医学部), 土居健太郎, 原納優, 植野久士, 吉政康直(国立循環器病センター), 林洋一(日本大学医学部), 及川真一(日本医科大学), 阿部隆三(太田記念病院), 清野弘明, 鈴木進, 山田大四郎(太田西ノ内病院), 星亮, 今野英一, 渡會隆夫(大阪厚生年金病院), 今泉昌利, 東堂龍平(国立大阪病院), 小杉圭右, 清水靖久, 馬屋原豊(大阪警察病院), 松久宗英, 宮川潤一郎, 難波光義, 沖田考平, 竹村芳, 山崎義光(大阪大学), 渥美義仁, 細川和広, 松岡健平(済生会糖尿病臨床研究センター), 仲野淳子, 梅津啓孝(済生会福島総合病院), 星乃明彦, 西山敏彦, 野上哲史(済生会熊本病院), 布目英男(水戸済生会総合病院), 片山茂裕, 栗原進, 富樫厚仁(埼玉医科大学), 山田研一(ちば生活習慣病内科クリニック国立佐倉病院), 荒木信一, 柏木厚典, 西尾善彦(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), 貴田岡正史(公立昭和病院), 北田俊雄, 白井章夫, 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立川相互病院), 茂久田修, 岡崎亮, 坂本美一(帝京大学市原病院), 石垣泰, 高橋和真(東北大学大学院医学系研究科), 宮下洋, 白井厚治(東邦大学附属佐倉病院), 田中明(東京医科歯科大学), 藤田美明(東京都老人研究所), 井藤英喜(東京都老人医療センター), 岩本安彦, 河原玲子, 大森安恵, 佐藤麻子(東京女子医科大学), 森保道, 村勢敏郎, 野田光彦, 小田原雅人(虎の門病院), 小林正, 浦風雅春(富山医科薬科大学), 合田麗, 藤井仁美, 飯室聡, 門脇孝, 大橋靖雄, 大須賀淳一, 大内尉義, 高橋あかね, 田中佐智子, 田中司朗(東京大学), 山下亀次郎(筑波大学), 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), 古田浩人, 南條輝志男(和歌山県立医科大学) ㉒

文 献

- 1) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, et al (2002) JD Study Group. 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
- 2) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, et al (2010) Long-Term Lifestyle Intervention Lowers Incidence of Stroke in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Nationwide Multicenter Randomised Controlled Trial. *The Japan Diabetes Complications Study (JDCS)*. *Diabetologia* 53:

419-428

- 3) 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
- 4) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al (2005) EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 341-350
- 5) Sone H, Mizuno S, Yamada N (2005) Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 1925-1927
- 6) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al (2003) Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 34: 2349-2354
- 7) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, et al (2009) Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity* 17: 585-592
- 8) Sone H, Mizuno S, Fujii H, 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
- 9) 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
- 10) Sone H, Tanaka S, Ohashi Y, et al (2006) Cut Points of Waist Circumference. *Diabetes Care* 29: 1189
- 11) Tong PC, Kong AP, So WY, et al (2007) 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
- 12) de Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al (2007) 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
- 13) Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, et al (2007) 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

そね ひろひと

筑波大学大学院疾患制御医学専攻/水戸地域医療教育センター内分泌代謝・糖尿病内科
(〒310-0015 茨城県水戸市宮町 3-2-7)

糖尿病血管合併症の疫学

曾根 博仁

要 旨：糖尿病の血管合併症は、網膜症、腎症、神経障害などの細小血管症と動脈硬化疾患すなわち大血管症に分かれる。血管合併症の発症は、血糖コントロールのみならず、脂質、血圧、生活習慣など多くの因子の影響を受ける。また合併症の発症率やリスクファクターには地域差・人種差がみられるため、日本の診療現場に活かすためには、可能な限り日本人患者のデータを調査検討する必要がある。
(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 523-531)

Key words: nephropathy, retinopathy, macrovascular complications, risk factor, lifestyle

糖尿病の血管合併症

糖尿病の血管合併症は、糖尿病特異的な細小血管合併症、すなわち網膜症、腎症、神経障害と、糖尿病特異的でない大血管合併症、すなわち冠動脈疾患や脳卒中、末梢動脈疾患などの動脈硬化性疾患とに大別される。糖尿病血管合併症が、国民の健康、福祉、医療費に及ぼす影響は計り知れないものがある。細小血管合併症はわが国において、毎年新たに、約3,000人の失明を含む高度視力障害と15,000人の透析療法導入者を生み出し続けており、大血管合併症も、細小血管症がみられないような初期から発症し始め、糖尿病患者の生命予後を悪化させている。

糖尿病治療の最終目標は、合併症の抑制による健康寿命の延長と生活の質の維持であり、合併症の有病率や発症率、リスクファクターは、その予防・治療戦略を立てるための重要な基礎資料となる。従来の欧米の糖尿病臨床疫学研究は、白人、黒人、ヒスパニック系患者が主な対象で、世界の糖尿病患者の半数以上を占めるアジア人患者を多く含む研究は少なかったが、近年、わが国を含む東アジア諸国からの研究も徐々に増えつつある。糖尿病の有病率や発症率が国や民族で異なるのと同様、合併症の発症率やリスクファクターにも地域差・人種差がみ

られるため、欧米の合併症予防・治療エビデンスを、日本の診療現場でそのまま利用できるかは明らかではなく、可能な限り日本のデータを検討する必要がある。

腎症の有病率

わが国において糖尿病性腎症は、1998年にそれまで1位であった慢性糸球体腎炎を抜き、現在まで透析導入原因疾患の首位を占めている。糖尿病性腎症は、2006年の新規透析導入者の原因疾患の43%を占めている。

全国の糖尿病専門クリニックに通院中の糖尿病患者を対象にしたJapan Diabetes Data Management(JDDM) Study¹⁾においては、登録患者の32%に微量アルブミン尿が、また11%に顕性以上の腎症が認められている。この微量アルブミン尿有病率は、中国、台湾、香港、韓国など東アジア人を対象にした調査²⁾における40%や、世界33カ国の32,000人のデータを集めた研究³⁾における39%に近い数値で、世界的に2型糖尿病患者の3人に1人は、微量アルブミン尿を有する早期腎症であることを示している。

同研究の横山ら⁴⁾はさらに、日本人2型糖尿病患者の15.3%に慢性腎臓病(CKD)の合併がみられ、とくに正常アルブミン尿者の11.4%、微量アルブミン尿者の14.9%にもCKD合併がみられることを報告し、尿中アルブミンの増加を伴わずにeGFR悪化が先行する糖尿病患者がかなり多いことを示した。さらに、アルブミン尿とeGFR低下

筑波大学大学院疾患制御医学専攻水戸地域医療教育センター
内分泌代謝・糖尿病内科

2010年8月29日受理

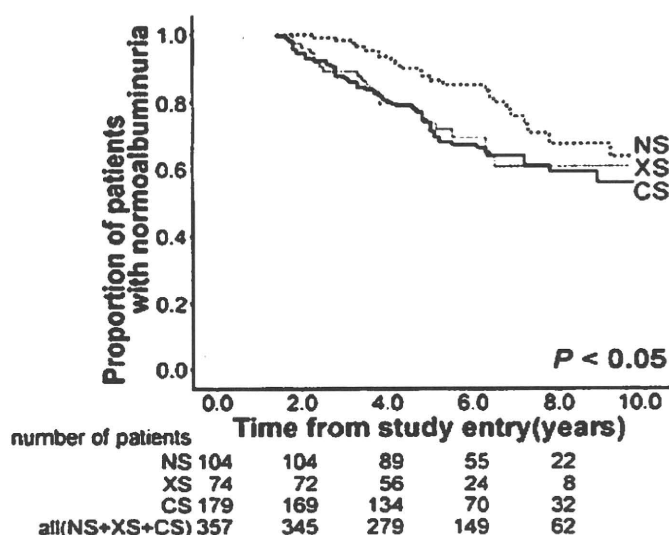


Figure 1 Incidence of early nephropathy analyzed by Kaplan-Meier analysis in Japanese patients with type 2 diabetes categorized by smoking status. NS; never smoked, XS; ex-smoked, CS; current smoker

とが、独立して大血管症と結びつくことも明らかにした⁹⁾。

腎症の発症率とリスクファクター

糖尿病専門施設に通院中の平均年齢 59 歳の 2 型糖尿病患者約 2,000 人を 8 年間追跡した Japan Diabetes Complications Study (JDACS)⁶⁾ の通常治療群においては、毎年測定した随時尿中の微量アルブミンが 2 回連続 300 mg/gCre を超えた時点と定義された顕性腎症の発症が、1,000 人あたり年間 6.7 人に認められている。

2003 年の Nagano study⁷⁾ では、日本人糖尿病患者の血清クレアチニン高値が、独立した死亡の危険因子であることが報告された。腎症のリスクファクターとして血糖と血圧が重要であることはよく知られているが、喫煙も独立したリスクファクターであることが判明した。わが国の糖尿病専門クリニックにおけるコホート研究 Tsukuba Kawai Diabetes Registry⁸⁾ では、男性 2 型糖尿病患者において、現在の喫煙はもちろん、過去の喫煙歴も早期腎症発症リスクを上昇させること (Fig. 1)、また 1 日あたり喫煙本数、喫煙期間、生涯喫煙量のいずれもが量依存的に発症リスクを上昇させることが示された。

日本人 2 型糖尿病患者を対象に、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 Kashiwa study⁹⁾ では、平均 HbA1c (JDS) 6.5% の血糖コン

トロール良好な患者では、血圧が低い群ほど腎症の発症・進展率が低く、逆に改善・寛解率が高かった。このことは日本人糖尿病患者の腎症予防・抑制のためには、降圧目標を現在の 130/80 mmHg よりさらに低く設定する必要があることを示唆する。

糖尿病網膜症の有病率

糖尿病網膜症の診断と病期分類には眼科専門医による眼底検査が必要であり、病期分類の詳細も国際的に統一されていないため、有病率や発症率の国際比較に際しては注意を要する。欧米では、2 型糖尿病患者の 3 割前後に網膜症がみられるとする報告が多く¹⁰⁾、2005~2008 年米国国民健康栄養調査における断面研究でも、40 歳以上の 2 型糖尿病患者の 28.5% に網膜症が、4.4% に視力障害の恐れがある重症網膜症がそれぞれ認められた。米国の断面研究¹¹⁾ では、糖尿病罹病期間の長さや HbA1c 高値の他、男性、高血圧、インスリン使用などの条件が、網膜症と結びついていた。

1990 年に行われた日本人糖尿病患者約 2,000 人の多施設断面調査¹²⁾ では、38% に網膜症 (10% では増殖網膜症) がみられ、1997 年に実施された約 13,000 人の全国断面調査¹³⁾ では、1 型糖尿病患者の 29%、2 型糖尿病患者の 23% に網膜症が認められている。したがって通院中の 2 型糖尿病患者のうち網膜症を有する者の割合は、日本