

Table 1 Risk factors for diabetic neuropathy in European with type 1 diabetes and Japanese with type 2 diabetes, adjusted by duration of disease and HbA1c test results.

Risk factors adjusted by diabetes duration and HbA1c	EURODIAB (Type 1)	JDCS (Type 2)
BMI	<0.001	0.051
Hypertension	<0.001	0.5
LDL cholesterol	0.02	0.82
Triglycerides	<0.001	0.37
Microalbuminuria	0.02	0.95
Smoking	<0.001	0.41

でも欧米でも3割前後とみられる。ただし糖尿病罹患期間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)に達する¹²⁾。一方、地域在住の糖尿病患者では、久山町研究¹⁴⁾では、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ことが報告されている。

わが国の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¹⁵⁾では、網膜症を有する者の割合は、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があったのに対し、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歳以上の患者の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度が高く増悪しやすい可能性を示唆している。

網膜症の発症率とリスクファクター

日本人2型糖尿病患者787人を対象にした検討¹⁶⁾によると、平均6.7年の追跡期間中16.8%の患者に網膜症が発症し、血糖コントロールの影響が強く認められた。また、前記のJDCS通常治療群においては、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、網膜症の進行増悪率に関するデータは少ない。JDCSでは、もともと単純網膜症であった患者のそれ以上の段階への進行増悪率は、1,000人あたり年間6.5人であった⁹⁾。

これまでの研究に比較的共通した網膜症のリスクファクターは、糖尿病罹患期間、血糖コントロール、血圧である。血糖コントロールについては、治療介入による予防効果も確認されている^{17, 18)}。JDCSの中間解析でも、HbA1c(JDS)7%未満の患者と比較した際の網膜症発症リス

クは、HbA1c(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倍にも達していた¹⁹⁾。HbA1c(JDS)9%以上の患者では、その後4年間に3割以上に網膜症が発症していた一方、HbA1c(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た。一方、12,208人の糖負荷試験(OGTT)のデータを解析した結果²⁰⁾によると、空腹時血糖値が同じ126~140 mg/dlであっても、OGTT 2時間値 200 mg/dl以上と未満とでは網膜症発症率が3倍以上異なり、負荷後血糖が発症リスク評価に有用であることも示されている。

神経障害の疫学

神経障害、とくに末梢神経障害は糖尿病の慢性合併症のうちで、もっとも頻度が高いとされる。日本臨床内科医会が2000年に実施した糖尿病患者12,821人を対象にした全国調査²¹⁾では、36.7%が主治医の診断で神経障害ありとされており、その頻度は年齢や罹病期間と比例して増加していた。C128音叉による両足内踝の振動覚低下と両足アキレス腱反射の低下は、糖尿病神経障害の代表的な検査法であるが、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、アキレス腱反射低下も40%にみられた²²⁾。

欧州の1型糖尿病患者を対象にした研究²³⁾では、HbA1cと糖尿病罹病年数で補正すると、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²³⁾。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²⁴⁾(Table 1)。

Table 2 Incidence of coronary heart disease (CHD) and stroke in Japanese diabetic patients, Japanese general population and British diabetic patients

	CHD	Stroke
JDCS	9.6 (men 11.2) (women 7.9)	7.5 (men 8.5) (women 6.6)
Japanese general population (The Hisayama Study)	men 3.5 women 1.8	men 5.3 women 3.9
UKPDS (Control group / Intervention group)	17.4 / 14.7	5.0 / 5.6

大血管合併症の発症率

糖尿病では、高血糖とインスリン抵抗性を背景として、タンパクの糖化や酸化ストレスの亢進、血管内皮機能障害、リポタンパク異常(酸化LDLやsmall dense LDL、レムナトリポタンパクの産生増加)など動脈硬化を促進させるさまざまなメカニズムが重複する。世界の前向き研究37件のメタアナリシス²⁹⁾によると、非糖尿病患者と比較して、男性糖尿病患者では約2倍、女性糖尿病患者では約3~4倍、冠動脈疾患リスク上昇度が上昇していた。

冠動脈疾患の既往者は冠動脈疾患を再発しやすいが、糖尿病患者では冠動脈疾患の既往がなくても、すでに冠動脈疾患の既往を持つ非糖尿病患者と同等であり^{26, 27)}、非糖尿病患者と比較した糖尿病患者の冠動脈疾患リスクの上昇は、年齢換算で15歳分に当たる²⁷⁾。さらに糖尿病に合併する心血管疾患は、重症で予後不良である²⁸⁾。結果的に、欧米では糖尿病患者の8割が大血管合併症で死亡するとされる^{29, 30)}。わが国でも、冠疾患発症者のうち、発症前に糖尿病の有無が不明であった者に糖負荷試験を行うと半数近くに耐糖能障害や糖尿病が発見され³¹⁾、糖尿病であることを知らずに冠疾患発症に至る例がかなり多いことが判明した。

前記JDCSの登録患者では、冠動脈疾患(狭心症と心筋梗塞)の年間発症率は患者1,000人あたり9.6人、脳卒中(多くは脳梗塞)は同7.6人であった(Table 2)。これらはやはり、一般住民³⁾の2倍以上の頻度で、一般住民にも糖尿病や耐糖能障害者が約3割含まれるため³²⁾、糖尿病患者と非糖尿病患者との差は実際にはさらに大きい。さらに糖尿病患者では一般住民とは逆に、冠動脈疾患の頻度の方が脳卒中より高い。ただし冠動脈疾患の頻度は、英国人2型糖尿病患者¹⁸⁾よりは低い(Table 2)。

血糖コントロールと大血管合併症

欧米のメタアナリシス³³⁾では、2型糖尿病患者のHbA1cが1%上昇すると、冠動脈疾患、脳卒中の発症リスクは、いずれも約1.1~1.2倍有意に上昇する。一方、血糖コントロールの大血管合併症に対する効果は長期間持続し、metabolic memoryまたはlegacy effect(遺産効果)などと言われる。米国人1型糖尿病患者を対象にしたDiabetes Control and Complications Trial(DCCT)では、平均6.6年間の介入試験終了後、HbA1cの群間差が消失したにもかかわらず、介入期間中にはみられなかった大血管症発症率の有意差が出現し³⁴⁾、介入開始17年後においても、元強化治療群の累積発症率は、元従来治療群より有意に低かった。2型糖尿病患者を対象にしたUnited Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS)でも同様に、血糖コントロール強化治療の心筋梗塞ならびに全原因死亡率に対する有効性が、強化療法終了後も継続していた³⁵⁾。

一方、血糖値は朝食前空腹時に測定されることが多いが、日本人一般住民を対象にしたFunagata Study³⁶⁾などにより、食後高血糖(食後の血糖上昇度が大きいこと)も大血管症の重要なリスクファクターであることが確立している。メタアナリシス³⁷⁾でも、食後高血糖を是正するαグルコシダーゼ阻害薬が、大血管障害の発症を有意に抑制することが示されている。

血糖以外の大血管合併症のリスクファクター

JDCSの結果では(Table 3)、登録患者における冠動脈疾患の最強のリスクファクターはLDLコレステロールであった。コレステロール値の上昇度と冠動脈疾患リスクとの関係は、糖尿病の有無や人種を超えて不変であり³⁸⁾、LDLコレステロールを低下させるスタチン系薬は、糖尿

Table 3 Risk factors for coronary heart disease and stroke in Japanese patients with type 2 diabetes in Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

	Total	Men	Women
CHD	LDL-C (p<0.0001) TG (p<0.0001) HbA _{1c} (p=0.04)	LDL-C (p<0.001) TG (p<0.01) Smoking (p=0.02) HbA _{1c} (p=0.04)	TG (p<0.01) Diabetes duration (p=0.01) LDL-C (p=0.02)
Stroke	Systolic blood pressure (p=0.02)	Systolic blood pressure (p=0.04)	
CHD and/or Stroke	LDL-C (p<0.01) TG (p<0.01) Systolic blood pressure (p=0.02) HbA _{1c} (p=0.02) Smoking (p=0.05)	LDL-C (p<0.01) TG (p=0.03) Smoking (p=0.04)	Systolic blood pressure (p=0.01) TG (p=0.01)

病患者において心血管死亡リスクを約1割、大血管イベントリスクを約2割それぞれ低下させ、その効果は非糖尿病患者の場合と変わらないことがメタアナリシスで示されている³⁹⁾。

糖尿病に合併する脂質異常症としては、高トリグリセリド血症と低HDLコレステロール血症も典型的である。とくに日本⁴⁰⁾や香港⁴¹⁾の2型糖尿病患者においては、トリグリセリドがLDLコレステロールに匹敵するリスクファクターとしての影響力をもつことも示唆されている。さらに日本人高齢糖尿病患者においては、HDLコレステロール低値も有意な脳血管障害のリスクファクターであったことが示されている⁴²⁾。

糖尿病の有無にかかわらず脳卒中の最も強いリスクファクターは高血圧である。JDCS登録患者においても血圧は脳卒中の最強のリスクファクターであった(Table 3)。一方、Matsumotoらの検討⁴³⁾では、2型糖尿病患者において、頸動脈内膜中膜複合体厚(intima-media thickness; IMT)が肥厚するほど虚血性脳卒中患者の割合が多くなること示されており(Fig. 2)、平均HbA_{1c}とIMTとの間に有意な相関が認められることから⁴⁴⁾、IMTが日本人糖尿病患者において脳血管障害のよいリスクマーカーになる可能性が示唆される。これに対して、ウエスト周囲径は、脳卒中を含む大血管症発症の予知マーカーとしては有用でないことが示されている^{12,45)}。同様に、現行のメタボリックシンドロームの診断基準も、大血管合併症のリスク評価や予測に適さないことも示されている^{40,46,47)}。

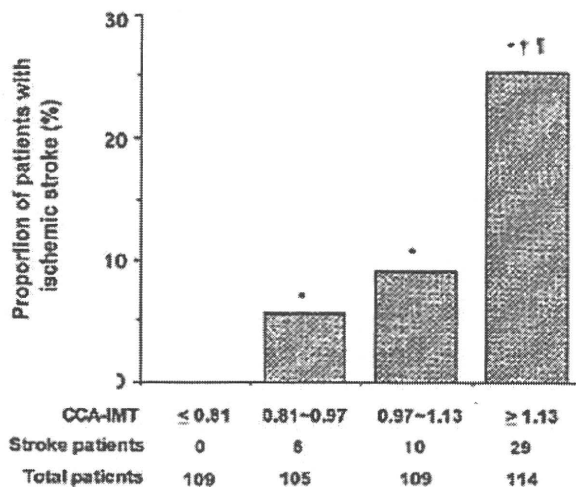


Figure 2 Proportion of patients with ischemic stroke in relation to intima-media thickness of common carotid artery in Japanese patients with type 2 diabetes

適量の飲酒は冠動脈疾患を抑制することが、欧米人糖尿病患者のメタアナリシス⁴⁸⁾では示されたが、JDCS登録患者ではとくにそのような効果は認められなかっただけでなく⁴⁹⁾、適量を超えると脳卒中のリスクが有意に上昇することが明らかになった。また高齢2型糖尿病患者においては、精神状態やwell-beingも脳卒中発症リスクと関連していたことがわが国から報告されており⁵⁰⁾、精神的ストレスなども発症に関与する可能性が考えられる(Table 4)。

Table 4 Effects of 'well-being' on stroke incidence in Japanese elderly patients with type 2 diabetes

Variable	With stroke (n=25)	Without stroke (n=351)	Difference (95%CI)
Well-being (Philadelphia Geriatric Center morale scale)	9.8±4.4*	11.5±4.0	-1.7 (-3.3 to -0.1)
Agitation	4.8±2.5	5.6±2.3	-0.8 (-1.7 -0.1)
Attitude toward own aging	2.8±1.8*	3.5±1.7	-0.8 (-1.5 to -0.1)
Lonely dissatisfaction	2.3±0.9	2.4±0.8	-0.1 (-0.5 -0.2)
Elderly diabetes burden scale	48.2±14.5	44.5±12.1	3.7 (-1.2 -0.6)
Symptom burden	5.7±4.5*	4.3±3.5	1.4 (0.02 -0.9)
Social burden	10.0±3.7	8.7±3.4	1.3 (-0.1 -0.6)
Diet restrictions	10.5±3.6	10.0±3.3	0.6 (-0.8 -0.9)
Worry about diabetes	10.7±3.3	10.1±3.2	0.5 (-0.8 -0.8)
Treatment dissatisfaction	6.2±2.1	6.5±2.0	-0.2 (-1.0 -0.6)
Burden by tablets or insulin	5.1±2.3	5.1±2.0	0.1 (-0.8 -0.9)

*P<0.05

JDCS における生活習慣介入の効果

JDCS では、対象者を無作為に 2 群に分け、従来治療群にはそれまでの糖尿病専門施設の治療を継続し、強化治療群には、生活習慣指導を中心とした介入を行った。その結果、開始 2 年目から 5 年目まで、HbA1c は介入群で非介入群よりわずか(約 0.2%)ながら有意に低値を示したが、体重、血圧、血清脂質、喫煙率などについては明らかな群間有意差はみられなかった。8 年後の解析では、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⁶⁾。主要な心血管危険因子に大きな差がなかったにもかかわらず、脳卒中発症率が有意に低かった理由は現在検討中である。両群間のわずかな血糖コントロールや運動量の違いによる“legacy effect”，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寄与した可能性も推測された。

おわりに

これらの疫学データより、糖尿病血管合併症を予防するには、血糖のみならず血清脂質、血圧、生活習慣など多くの因子に対する総合的管理が必要であることがわかる。

一方、糖尿病患者における動脈硬化疾患の発症パターンやリスクファクターには欧米人と異なる部分も多く、東アジアの糖尿病患者における検討はまだ十分でない。日本人の治療対策を考えるうえでも、日本人の大規模前向きデータを今後さらに蓄積する必要がある。

謝 辞

JDCS に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 の統計解析は、東京大学医学系研究科生物統計学・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)、飯室聡先生により行われております。

文 献

- 1) Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M; 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*, 2007, 30: 989-992.
- 2) Wu AYT, Kong NCT, de Leon FA et al, for the MAPS investigators: An alarming high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study. *Diabetologia*, 2005, 48: 17-26.
- 3) Parving HH, Lewis JB, Ravid M et al: DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int*, 2006, 69: 2057-2063.

- 4) Yokoyama H, Sone H, Oishi M 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*, 2009, 24: 1212-1219.
- 5) Yokoyama H, Oishi M, Kawai K 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*, 2008, 25: 1426-1432.
- 6) Sone H, Tanaka S, Iimuro S 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*, 2010, 53: 419-428.
- 7) Katakura M, Naka M, Kondo T et al: Prospective analysis of mortality, morbidity, and risk factors in elderly diabetic subjects: Nagano study. *Diabetes Care*, 2003, 26: 638-644.
- 8) Saito K, Sone H, Kawai 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*, 2007, 30: 1286-1288.
- 9) Yamada T, Komatsu M, Komiya I 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*, 2005, 28: 2733-2738.
- 10) McCarty CA, Harper CA, Taylor HR: Long-term complications: Diabetic Retinopathy. In: *The Epidemiology of Diabetes Mellitus. An International Perspectives* (ed by Ekoe JM, Zimmet P and Williams R), John Wileys & Sons, Ltd, England, 2001, 349-368.
- 11) Zhang X, Saaddine JB, Chou CF et al: Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*, 2010, 304: 649-656.
- 12) Kuzuya T, Akanuma Y, Akazawa Y et al: Prevalence of chronic complications in Japanese diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 1994, Suppl: S159-164.
- 13) 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. 日本臨床内科医会会誌, 2001, 16: 383-406.
- 14) 田原義久, 高田陽介, 藤澤公彦 他: 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*, 2000, 54: 573-575.
- 15) Kato S, Takemori M, Kitano S et al: Retinopathy in older patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 58: 187-192.
- 16) Yoshida Y, Hagura R, Hara Y et al: Risk factors for the development of diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2001, 51: 195-203.
- 17) 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*, 1998, 352: 837-853.
- 18) Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al: UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*, 2001, 44: 156-163.
- 19) 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.
- 20) Ito C, Maeda R, Ishida S et al: Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000, 49: 181-186.
- 21) 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. 日本臨床内科医会会誌, 2001, 16: 353-381.
- 22) 佐藤 諒, 馬場正之, 八木橋操六 他: 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*, 2007, 50: 799-806.
- 23) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al: EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 2005, 352: 341-350.
- 24) Sone H, Mizuno S, Yamada N: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1925-1927.
- 25) Huxley R, Barzi F, Woodward M: Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*, 2006, 332: 73-78.
- 26) Booth GL, Kapral MK, Fung K et al: Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*, 2006, 368: 29-36.
- 27) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, 339: 229-234.

- 28) Barrett-Connor E, Pyorala K: Long-term complications: Diabetes and coronary heart disease. In: *The Epidemiology of Diabetes Mellitus. An International Perspective* (Ed. Ekoe JM, Zimmet P, Williams R), John Wiley & Sons Ltd, 2002, 301-318.
- 29) Unger RH, Foster DW: Diabetes Mellitus. In: *Williams Textbook of Endocrinology* (9th ed.) (Ed. Wilson JD, et al), W. B. Saunders Co., Pennsylvania, USA, 1998, 973-1059.
- 30) Vijan S, Hayward RA: Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med*, 2003, 138: 593-602.
- 31) Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H et al: Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28: 1182-1186.
- 32) 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*, 2003, 34: 2349-2354.
- 33) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2004, 141: 421-431.
- 34) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2643-2653.
- 35) Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al: Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1565-1576.
- 36) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1999, 22: 920-924.
- 37) Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*, 2004, 25: 10-16.
- 38) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Cholesterol, diabetes and major cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Diabetologia*, 2007, 50: 2289-2297.
- 39) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 2008, 371: 117-125.
- 40) 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*, 2005, 28: 1463-1471.
- 41) 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*, 2005, 21: 183-188.
- 42) Hayashi T, Kawashima S, Itoh H et al on behalf of 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: 1221-1223.
- 43) Matsumoto K, Sera Y, Nakamura H et al: Correlation between common carotid arterial wall thickness and ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2002, 51: 244-247.
- 44) Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H et al: Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care*, 2000, 23: 1310-1315.
- 45) Sone H, Tanaka S, Iimuro S et al: Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity*, 2009, 17: 585-592.
- 46) 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*, 2006, 29: 145-147.
- 47) Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R et al: Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation*, 2007, 116: 2119-2126.
- 48) Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN: Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 211-219.
- 49) Sone H, Mizuno S, Aida R et al: Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*, 2004, 141: 408-409.
- 50) Araki A, Murotani Y, Kamimiya F et al: Low well-being is an independent predictor for stroke in elderly patients with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52: 205-210.

Epidemiology of Diabetic Vascular Complications

Hirohito Sone

Department of Endocrinology and Metabolism, University of Tsukuba Mito Medical Center, Ibaraki, Japan

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

Previous epidemiological studies regarding micro- and macrovascular complications of diabetes revealed that, in addition to glycemia, factors other than that such as serum lipids, blood pressure and lifestyle are also strongly associated with incidence and progression of diabetic complications. Incidence of and risk factors for complications in patients with diabetes in East Asia including Japan have been relatively poorly investigated to date compared with those in Caucasian patients. Typical differences between Japanese and Caucasian patients with type 2 diabetes could be found in risk factors (significance of triglycerides, or the effects of moderate alcohol drinking on cardiovascular disease) and clinical significance of waist circumference or diagnosis of metabolic syndrome. These differences demonstrate the necessity of obtaining clinical evidence based on large-scale studies of East Asian patients in order to provide management and care specific to this population.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2010, 50: 523–531)

慢性合併症の臨床 4（糖尿病合併症のエビデンス）

5 Japan Diabetes Complications Study (JDACS)

曾根博仁

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

● **Key Words** ● The Japan Diabetes Complications Study (JDACS), 血管合併症, 危険因子, 人種差, エビデンス

Summary

Japan Diabetes Complications Study (JDACS) は、日本人 2 型糖尿病患者を対象にした大規模臨床介入研究で、①日本人 2 型糖尿病患者の特徴や合併症、②生活習慣改善を中心とした強化治療の効果、を前向きに検討することを目的としてきた。その解析により、日本人 2 型糖尿病患者やその合併症の特徴が明らかにされつつあり、その予防のためには、血糖のみならず血清脂質、血圧、生活習慣のすべてに十分なコントロールが必要であることが示されている。

JDACS のあらまし

2 型糖尿病とその合併症には人種による違いがみられる。これまで糖尿病診療エビデンスの多くは、欧米の大規模臨床研究によって築かれてきたが、それらのすべてが日本人患者にも当てはまるという保証はなく、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。

Japan Diabetes Complications Study (JDACS)¹⁾ 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、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、ことにより、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。

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 か所に通院する、前増殖性期以降の網膜症や顕性の蛋白尿、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。

生活習慣介入の内容

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つけされた。介入群に対する追加治療内容は、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が、結果的には両群間の投与内容に有意差はなかった。

エンドポイントの判定

主要エンドポイントは、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/24hr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。

生活習慣介入の結果

HbA1cは、開始2年目から5年目までの間だけ、介入群が非介入群よりわずか(約0.2%)だが有意に低い値を示したが、6年目以降は群間有意差がみられなかった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

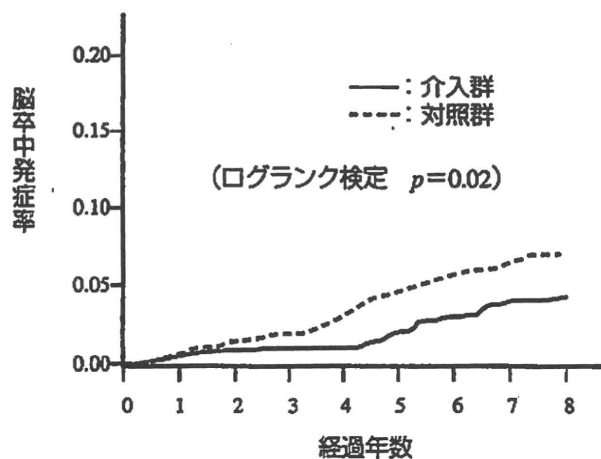


図1. JDCSにおける生活習慣介入の脳卒中発症率に対する効果(カプラン・マイヤー解析)

[Sone H, Tanaka S, Kimuro S, et al.: 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* 2010; 53: 419-428 より引用]

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(図1)²⁾。

主要心血管危険因子に群間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。しかし、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とともに、今後の検討課題と考えら

表1. 日本人2型糖尿病患者、日本人一般住民ならびに英国人糖尿病患者の心血管疾患発症率（1,000人年あたりの発症数）

	冠動脈疾患	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 (UKPDS 対照群)	17.4	5.0

*約30%の糖尿病・耐糖能異常者を含む。

れる。

登録者全体の特徴

1) 細小血管障害

a) 網膜症 (担当：山形大学眼科山下英俊教授)

開始後5年間の網膜症発症リスクは、HbA1c (JDS値) 7%未満の患者と比較して、HbA1c (JDS値) 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、HbA1c (JDS値) 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。

b) 腎症 (担当：埼玉医科大学内科片山茂裕教授)

腎症発症の危険因子としても血糖と血圧のコントロールは重要で、開始時 HbA1c (JDS値) 7.0%未満の層と比較すると、HbA1c (JDS値) 7.0~8.9%の層で2.7倍、HbA1c (JDS値) 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 未満の層と比較して、120~139 mmHg の群、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

表2. 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障害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)

() 内の数値は p 値。Cox 回帰分析、変数減少法、年齢性別調整。* $p < 0.05$ 。

性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。

c) 神経障害

ヨーロッパの1型糖尿病患者を対象に神経障害発症の危険因子を検討した研究⁴⁾によると、神経障害と心血管合併症の危険因子の多くが共通であった。しかし JDCS では、両者のほとんどが共通ではなく、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⁾。

2) 大血管障害

冠動脈疾患および脳卒中の年間発症率はそれぞれ、患者 1,000 人あたり 9.6 (男性 11.2, 女性 7.9), 7.6 (男性 8.5, 女性 6.6) 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(表1)。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。わが国では従来から冠動脈疾患より脳卒中の発症率が高いが、JDCS 登録者ではそれが逆転しており、日本人でも糖尿病患者は欧米的な冠動脈疾患優位型に移行していることがうかがわれた。JDCS 登録患者における心血管疾患のリスクファクターを表2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、

表3. JDACS 登録患者におけるリスクファクター(高血圧, 脂質異常症) 保有個数とウエスト周囲径との関係

	高血圧, 脂質異常症の個数	患者数	平均腹囲 (95%信頼区間)	p 値*
男	0	181	78.8 (77.7-79.8)	<.0001
	1	399	82.4 (81.7-83.2)	
	2	191	85.5 (84.1-86.2)	
女	0	153	72.9 (71.4-74.5)	<.0001
	1	354	77.0 (76.0-78.0)	
	2	146	78.9 (77.3-80.5)	

*ANOVA, trend の検定とも有意.

[Sone H, Tanaka S, Imuro S, *et al.*: Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity* 2009; 17: 585-592 より引用]

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.

3) メタボリックシンドロームとウエスト周囲径の意義

開始時に, 高血圧 (130/85 mmHg 以上または治療薬内服) 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 未満または治療薬内服) について, いずれももたない (=0 個), いずれか片方をもつ (=1 個), 両方とももつ (=2 個), の各群別に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 (表 3)⁷⁾. しかし, 実際にその後, 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で登録時ウエスト周囲径を比較したところ, 有意差がみられなかった (表 4)⁷⁾. したがってウエスト周囲径は, 危険因子個数を反映したが, 大血管障害発症を予測できなかった.

さらに, 日本人 2 型糖尿病患者においてメタボリックシンドロームの診断が, 大血管障害のリスク評価に有用であ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

表4. JDACS 登録患者における心血管イベントと観察開始時のウエスト周囲径との関係

	心血管イベント	患者数	平均腹囲 (95%信頼区間)	p 値 (ANOVA)	
男	CHD	-	703	82.2 (81.6-82.8)	0.616
		+	42	82.7 (80.9-84.5)	
	stroke	-	738	82.3 (81.7-82.8)	0.962
		+	33	82.2 (79.6-84.8)	
女	CHD or stroke	-	673	82.2 (81.7-82.8)	0.523
		+	72	83.0 (80.7-85.3)	
	CHD	-	618	76.3 (75.5-77.1)	0.131
		+	20	78.6 (75.7-81.4)	
stroke	-	627	76.4 (75.6-77.1)	0.237	
	+	26	78.7 (74.9-82.5)		
CHD or stroke	-	593	76.4 (75.6-77.2)	0.523	
	+	45	77.8 (73.5-82.1)		

[Sone H, Tanaka S, Imuro S, *et al.*: Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity* 2009; 17: 585-592 より引用]

診断基準ならびにその個別の構成因子を JDACS 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障害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-ATP III や WHO の基準で診断された場合⁸⁾のみならず, わが国の診断基準に近い 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障害発症率は, 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, 大血管障害のリスク評価に適さないことが判明している.

おわりに

JDACS の結果から, 日本人 2 型糖尿病患者や

その合併症の特徴が明らかにされつつあり、その予防のためには、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），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（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（慶應義塾大学医学部），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院），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 饒，中村二郎（名古屋大学医学部），土居健太郎，原納 優，楨野久士，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），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），貫岡正史（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，大須賀洋一，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）

文献

- 1) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, *et al.* : 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* 2002 ; 34 : 509-515.
- 2) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, *et al.* : 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 (JDACS). *Diabetologia* 2010 ; 53 : 419-428.
- 3) Saito K, Sone H, Kawai 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* 2007 ; 30 : 1286-1288.
- 4) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, *et al.* : Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 341-350.
- 5) Sone H, Mizuno S, Yamada N : Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1925-1927.
- 6) 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* 2003 ; 34 : 2349-2354.
- 7) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, *et al.* : Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity* 2009 ; 17 : 585-592.
- 8) Sone H, Mizuno S, Fujii H, *et al.* : Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1463-1471.
- 9) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, *et al.* : The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions : additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 145-147.
- 10) Sone H, Tanaka S, Ohashi Y, *et al.* : Cut Points of Waist Circumference. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1189.
- 11) 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* 2007 ; 30 : 1206-1211.
- 12) de Simone G, Devereux RB, Chinali M, *et al.* : Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes : the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1851-1856.
- 13) Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, *et al.* : Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation* 2007 ; 116 : 2119-2126.

Essential Points

- ◆2型糖尿病とその合併症には人種による違いがみられるため、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。
- ◆Japan Diabetes Complications Study (JDACS) は、日本人2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床介入研究で、①日本人2型糖尿病患者の特徴や合併症、②生活習慣改善を中心とした強化治療の効果、を前向きに検討している。
- ◆その結果、日常診療で可能な程度の生活習慣指導を含む強化治療が糖尿病大血管障害の予防に有効である可能性が示された。

2 型糖尿病食事療法における糖・脂質比が糖・脂質代謝指標に与える影響

17

児玉 暁, 曾根博仁

筑波大学大学院水戸地域医療教育センター内分泌代謝・糖尿病内科

はじめに

糖尿病治療のおもな目的は、本疾患特有の神経障害、網膜症、腎症などの細小血管合併症や、脳梗塞、心臓病などの大血管合併症の予防を目的とした糖・脂質代謝の改善であり、食事療法は運動、薬物療法と並ぶ治療の根幹をなす¹⁾。糖尿病食事療法における最重要ポイントは摂取エネルギー量の適正化であり、肥満患者に対するエネルギー制限は、肥満改善と同時に糖・脂質代謝の改善をもたらす。一方、食事の三大栄養素（糖質、脂質、蛋白質）の構成比も、総エネルギー量適正化の効果に付加的あるいは独立して、糖・脂質代謝指標に影響すると考えられてきた。これまでも、糖尿病患者を対象に三大栄養素比を変えた食事介入が糖・脂質代謝指標に与える影響を検討した研究は多い。しかし、糖尿病食事療法における最適な三大栄養素比については、いまだ一定の結論に達していない。

糖尿病患者の食事療法では、総摂取エネルギー量だけでなく、腎症への懸念から、蛋白質摂取過剰にならないよう配慮する必要がある²⁾。エネルギー制限は、三大栄養素のうち、単位グラム当たりの摂取エネルギーが大きい脂質摂取の制限により行われることが多いが、糖尿病では蛋白質摂取量を大きく増やせないため、脂肪摂取比率の減少は、必然的に糖質摂取

比率の上昇（すなわち糖・脂質比の高い食事）につながる。

ところが糖質は三大栄養素のうち、血糖（特に食後血糖）値の上昇に最も直結する栄養素であり³⁾、脂質（特に不飽和脂肪酸）の摂取減少を伴う糖質摂取量の増加は、トリグリセリド（TG）上昇や HDL コレステロール（HDL-C）低下などの脂質データ悪化につながる可能性も指摘される^{1,4)}。したがって、糖・脂質比の高い食事が糖・脂質代謝にどのような影響を与えるかは、糖尿病食事療法を考えるうえで非常に重要である。そこでわれわれはメタ解析の手法を用いて、2 型糖尿病患者に糖・脂質比の異なる 2 種の食事を無作為処方した際の、糖・脂質代謝指標への影響を比較した研究を系統的に総括し、糖・脂質比の高い食事と低い食事とで、血糖コントロールや血清脂質への影響がどのように異なるかを評価した⁵⁾。

研究の概要

2 型糖尿病患者を対象に、糖・脂質比は異なるものの総エネルギー、蛋白質摂取量は同等の 2 種の食事を無作為処方し、少なくとも空腹時血糖値、空腹時血中インスリン値を測定した介入研究を、2007 年までに出版された文献のなかから、おもに電子検索により網羅的に探索した。糖・脂質比以外の食事要因の影響を極力排除す

表1 糖・脂質比の高い食事の低い食事と比較した糖・脂質代謝指標への反応

	トライアルの数	*変化率, % [95%信頼区間]
HbA _{1c}	10	-1.5 [-5.3 ; 2.3]
空腹時血糖	22	0.3 [-2.8 ; 3.4]
インスリン	22	8.4 [1.3 ; 15.6]
血糖食後2時間値	10	10.3 [6.7 ; 13.9]
インスリン食後2時間値	9	12.8 [5.2 ; 20.4]
総コレステロール	20	1.6 [-1.3 ; 4.5]
空腹時 TG	22	13.4 [7.1 ; 19.8]
HDL-C	20	-5.6 [-8.4 ; -2.9]
LDL-C	16	0.1 [-3.8 ; 4.1]

*変化率とは、介入前後の各種指標の変化量をベースライン値で割った値を示している。たとえば、ベースラインでの HbA_{1c} が 10% の対象者において、糖脂質比の高い食事と低い食事介入後の HbA_{1c} がそれぞれ 8%、9% であったとすると、変化率は以下のように算出される。

$$(8.0 - 10.0) / 10.0 \times 100 - (9.0 - 10.0) / 10.0 \times 100 = -10\%$$

[Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al : Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 Diabetes : a meta-analysis. Diabetes Care 32 : 959-965, 2009 より改変]

るため、食物繊維を片群のみに添加した研究や、介入前後で投薬量が変わっていた研究は解析対象から除外した。各種糖・脂質代謝指標における介入効果は、介入前後の血中レベルの変化率(%)における群間差(すなわち、糖・脂質比の高い食事群における変化率から低い食事における変化率を引いた値)により評価した。

電子検索にヒットした 2,203 文献を検討した結果、解析条件を満たした研究数は 19 であった。糖・脂質比が高いと分類された食事群と低いと分類された食事群における、糖質の総エネルギーに占める割合は、それぞれ 51~73% (中央値 60%) と 30~50% (中央値 40%) であり、糖・脂質比は、それぞれ 1.7~7.3 (中央値 2.4) と 0.6~1.6 (中央値 1.0) であった。

各研究における糖、脂質代謝各種指標への介入効果を統合すると、表 1⁵⁾ のように、グリコヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) や空腹時血糖値の上昇度には群間有意差がなかったものの、空腹時インスリン値や血糖・インスリンの食後 2 時

間値は、糖・脂質比の高い食事と低い食事と比較して、いずれも有意に大きく上昇していた。総コレステロール値や LDL コレステロール (LDL-C) 値には群間有意差はみられなかったものの、糖・脂質比の高い食事は低い食事と比べ、有意な空腹時 TG 値上昇や HDL-C 値低下が認められた。また、各研究で算出された各種代謝指標への反応同士の相関を検討したところ、平均的には、空腹時血糖値の変化率は、糖・脂質比の高い食事群と低い食事群とで有意差を認めなかったものの、空腹時インスリン変化率や空腹時 TG 変化率とは有意な相関関係が認められた (それぞれ $r=0.45$ [$p=0.04$], $r=0.59$ [$p=0.004$])。

さらにわれわれは、各研究のデザインを分析することにより、どのような対象者や食事内容において、糖・脂質比の高い食事が特に大きく糖・脂質代謝に影響するかを検討した(表 2)⁵⁾。その結果、糖・脂質比の高い食事による HDL-C 値低下については研究デザインの影響はみら

表2 糖・脂質比の低い食事に対する、糖・脂質比の高い食事の空腹時インスリン、空腹時 TG、HDL-C 変化を規定する研究デザイン要因の分析

要因	変化率, % [95%信頼区間]			
	空腹時インスリン	空腹時 TG	HDL-C	
平均年齢 (歳)	55 以上	1.7 [-8.2 ; 11.7]]*	15.1 [4.5 ; 25.7]	-5.6 [-10.3 ; -0.8]
	55 未満	17.2 [6.7 ; 27.8]	12.7 [4.6 ; 20.8]	-5.8 [-9.2 ; -2.4]
平均 BMI (kg/m ²)	28 以上	0.3 [-9.4 ; 9.9]]*	15.1 [4.6 ; 25.7]	-3.1 [-7.1 ; 0.9]
	28 未満	18.2 [7.6 ; 28.8]	12.5 [4.6 ; 20.4]	-7.8 [-11.6 ; -4.1]
糖・脂質食の高い群 の糖・脂質比	3 以上	17.1 [5.7 ; 28.6]]*	9.3 [-0.9 ; 19.4]	-4.6 [-10.9 ; -1.6]
	3 未満	2.9 [-6.2 ; 12.1]	16.0 [8.0 ; 24.1]	-5.9 [-8.9 ; -2.8]
単価不飽和脂肪酸と の置き換え	あり	5.2 [-4.9 ; 15.2]	21.0 [10.2 ; 31.7]]*	-4.3 [-9.4 ; 0.8]
	なし	11.8 [1.7 ; 22.0]	9.4 [1.6 ; 17.2]	-6.2 [-9.4 ; -3.0]
減量介入	あり	12.5 [-1.0 ; 25.9]	4.0 [-7.1 ; 15.2]]*	-5.8 [-8.7 ; -3.0]
	なし	6.9 [-1.5 ; 15.3]	17.9 [10.2 ; 25.5]	-3.9 [-12.4 ; -4.6]

*は、該当する研究要因の2層間の介入効果の違いが有意 (両側検定で $p < 0.05$) であることを示す。

[Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al : Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 Diabetes : a meta-analysis. Diabetes Care 32 : 959-965, 2009 より改変]

れなかったものの、空腹時インスリン値の上昇は、糖・脂質比の高い食事群のうちでも、特にその比が3以上と高い食事 (すなわち、総エネルギー摂取に占める糖質の割合が60%以上かつ脂質の割合が20%以下に相当する) を実施した研究に認められた。

また、対象者としては、比較的若年者 (平均年齢55歳未満) や非肥満者 (平均 BMI 28 kg/m² 未満) を対象とした研究で糖・脂質の高い食事による空腹時インスリン値の上昇がみられたものの、平均年齢55歳以上の高齢者や平均 BMI 28 kg/m² 以上の肥満者を対象とした研究では、空腹時インスリン値の上昇度は、食事の糖・脂質比の影響を受けなかったことがわかった。一方、糖・脂質比の高い食事で見られた空腹時 TG 値の上昇は、脂質のなかでも単価不飽和脂肪酸を糖質に置き換えた食事でも特に顕著で、両群ともに減量効果を認めた研究では、糖・脂質比の高い食事による TG 上昇度は小さいことがわかった。

本研究結果の解釈

本研究により、総エネルギー量がほぼ一定の条件下においては、糖・脂質比の高い食事は、低い食事と比較して、空腹時血糖値、HbA_{1c}で示される血糖コントロール指標には有意な悪影響を示さなかったものの、空腹時インスリン値やTG値が上昇し、HDL値が低下することが示された。このことは、2型糖尿病食事療法においては、総エネルギー量のみを重視するあまりに、単位グラム当たりの摂取エネルギーが脂質より少ない糖質の割合を高くしすぎてしまうことにより、糖・脂質代謝の悪化につながる可能性があることを示唆している。また、各研究間でみられた、空腹時血糖値の変化率と、空腹時インスリン値、TG値の変化率との間の有意な相関関係は、2型糖尿病の基本病態であるインスリン抵抗性に、糖・脂質比の高い食事に関与している可能性を示唆する。

ただし、今回認められた代謝指標の変化は、必ずしも糖・脂質比のみで説明できない可能性

もある。研究デザインの内訳ごとに糖・脂質比の高い食事による代謝指標への影響を検討した層別化解析(表2)⁵⁾において、空腹時インスリン値上昇が、糖・脂質比の高い食事をした群のうちでも、糖・脂質比が3以上の食事でのみみられたのに対し、HDL-C値やTG値の上昇度は、糖・脂質比の高い食事をした群のうち糖・脂質比が3以上と3未満とで有意差を認めなかった。また、空腹時TG値上昇は、単価不飽和脂肪酸の代わりに炭水化物を摂取した食事により大きかった。これらの層別化解析の結果は、インスリン上昇反応が、食事時の糖・脂質比の影響を直接受けているのに対し、TG値やHDL-C値の変化には、糖・脂質比以外の要因(たとえば単価不飽和脂肪酸などの脂質中の特定の成分)も関与している可能性を示唆している。

また、本研究結果は、適正な糖・脂質比が、患者の肥満度により異なる可能性も示唆している。表2⁵⁾の層別化解析において、BMIが28 kg/m²未満の対象者においてのみ、糖・脂質比の高い食事で空腹時インスリン値の上昇がみられた。この結果は、総エネルギー量をそれほど大きくは減らせない軽度肥満の2型糖尿病患者にとっては、食事時の糖・脂質比が特に重要であり、糖・脂質比が3を超えるような高糖質食を避けることが、インスリン抵抗性を悪化させないためには重要であることを示唆している。欧米と比較して、わが国では肥満を伴わない糖尿病患者が多く⁶⁾、伝統的に脂質摂取量が少なく、炭水化物摂取比率が高い⁷⁾。今回のメタ解析の結果では、このようなわが国の食習慣が、糖尿病患者の糖・脂質代謝には必ずしも好ましくない可能性も考えられる。実際、本解析に含まれる日本人を対象とした報告⁸⁾でも、糖質63%、脂質10%の食事(糖・脂質比6.3)では、糖質40%、脂質35%(糖・脂質比1.1)の食事と比較して、空腹時血糖への悪影響は認められ

なかったものの、空腹時インスリン値は30%上昇した。ただし、解析対象としての基準を満たしたアジアの研究はこの1報のみであったため、今後のエビデンスの追加が必要である。

一方、表2⁵⁾で平均BMIが28 kg/m²以上の肥満対象者に行われた研究では、糖・脂質比の高い食事による空腹時インスリン値の有意な上昇は認められなかった。しかも、肥満者では特に減量を伴う食事介入が必須であるが、減量介入を同時に行った研究では、空腹時TG値の上昇も小さかった。この結果は、肥満者においては、総摂取エネルギー制限が最も重要で、相対的に糖・脂質比の影響は小さいことを示唆している。すなわち肥満患者では、総エネルギー量制限の手段としての脂質制限を行い、結果的に高糖質食になったとしても、糖・脂質代謝の改善に有効であることが示唆される。

本研究の結果に対する留意点

今回の結果は、糖・脂質比の低い(すなわち脂肪摂取が相対的に多い)食事が、糖・脂質代謝指標の一部に好影響を与える可能性を示すが、研究で用いられた食事のうち糖・脂質比が低いとされたものでも、脂質のエネルギー割合は50%以下であり、脂質が総エネルギーの半分を超えるような極端な高脂肪食は、潜在的に摂取エネルギー過剰につながるおそれもあり現時点では勧められない。また、糖質が多く含まれる野菜や果物は水溶性ビタミンやミネラルを含むうえ⁹⁾、糖質は特に脳を中心とした中枢神経系のおもなエネルギー源であるため³⁾、極端な低炭水化物食は避けるべきである。National Academy of Sciencesでは、成人一日当たりの最低必要炭水化物量を130gとしている⁹⁾。

また、前述の通り、本メタ解析では、両群で食物繊維摂取量を変えた研究を除外したが、食物繊維を豊富に含む全粒穀物などのグライセ

ミック・インデックスが比較的低い炭水化物は、食後血糖上昇を抑制し、糖・脂質比の変化とは無関係に血糖コントロールに好影響を与えることが知られている^{10,11)}。また、食物繊維を多く含んだ食事は、血中脂質にもよい影響があることにも留意する必要がある。食事による代謝コントロールへの影響を考える際には、三大栄養素の摂取量や摂取比だけではなく、このような栄養素の「質」的要因にも着目する必要がある。

さらに本解析に含めた研究の介入期間は長くととも16週間であり、食事の糖・脂質比の長期的影響は十分検討されていない。また、本解析に含めた研究はすべて、被験者に糖・脂質比が一定にコントロールされた食事が処方されているが (prescribed diet)、実地の臨床現場の食事指導で役立つためには、教育された総エネルギー摂取量や三大栄養素の摂取量を遵守できるか (コンプライアンス) についての検討も重要である。

最近、Davisら¹²⁾により、2型糖尿病患者の食事の糖・脂質比を変化させる教育の長期効果が報告された。糖質制限指導群と脂質制限指導群に無作為割付し比較したところ、開始3か月後では、糖質制限指導群でHbA_{1c}がより大きく改善したものの、1年後では、糖質制限指導群でHDL-C改善度はより大きかった一方、HbA_{1c}改善度は群間有意差がなかった。また、Iqbalら¹³⁾も、糖尿病患者を2群に無作為割付けし、各群に4週ごとに低糖質食と低脂肪食を指導しても、2年後には、HbA_{1c}や脂質代謝指標、血圧への効果に有意差がなかったことを報告している。しかも、この研究では、糖・脂質比を変える食事指導のコンプライアンスの維持の難しさも示されており、低糖質摂取群において、介入開始6か月後では、開始時点より糖質摂取量が減少したものの、2年後の糖質摂取量は開始

時点の水準以上に逆戻りしていた。これらの結果は、糖尿病食事療法において食事の糖・脂質比を変えることが、糖・脂質代謝指標へ与える長期的影響についてのエビデンスがまだ不十分であり、糖・脂質比への長期介入そのものが困難であることも示している。

おわりに

今回のメタ解析により、2型糖尿病患者への食事介入において、総エネルギー量一定の条件下では、糖・脂質比の低い食事は、高い食事と比較して、空腹時インスリン値や空腹時TG値、HDL-C値に示される糖・脂質代謝指標の改善に有効であることが示された。この結果は、糖尿病食事療法において、エネルギー摂取量のコントロールが最重要であるものの、食事の糖・脂質比も重要であることを示唆している。しかしながら、現状では、糖・脂質比を変化させることの長期的影響については不明である。また、食事の糖・脂質比は、個人的・民族文化的嗜好の要素も強く⁷⁾、糖・脂質比への介入には代謝面だけでなく、「食べる楽しみ」といった心理面も含めた慎重さが求められる。

参考文献

- 1) Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al : Nutrition recommendations and interventions for diabetes : a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 31 ; S61-S78, 2008.
- 2) Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al : Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 25 ; 148-198, 2002.
- 3) Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, et al : Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes : a statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 27 ; 2266-2271, 2004.
- 4) Garg A, Bantle JP, Henry RR, et al : Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 271 ; 1421-1428, 1994.
- 5) Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al : Influence of

- fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 Diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care* 32 ; 959-965, 2009.
- 6) Sone H, Ito H, Ohashi Y, et al : Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361 ; 85, 2003.
 - 7) Zhou BF, Stamler J, Dennis B, et al : Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s : the INTERMAP study. *J Hum Hypertens* 17 ; 623-630, 2003.
 - 8) Miyashita Y, Koide N, Ohtsuka M, et al : Beneficial effect of low carbohydrate in low calorie diets on visceral fat reduction in type 2 diabetic patients with obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 65 ; 235-241, 2004.
 - 9) Institute of Medicine of the National Academies : *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. Washington, DC, National Academics Press, 2005.
 - 10) Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, et al : Low-glycemic index diets in the management of diabetes : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 26 ; 2261-2267, 2003.
 - 11) Thomas D, Elliott EJ : Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 21 ; CD006296, 2009.
 - 12) Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, et al : Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32 ; 1147-1152, 2009.
 - 13) Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, et al : Effects of a Low-intensity Intervention That Prescribed a Low-carbohydrate vs. a Low-fat Diet in Obese, Diabetic Participants. *Obesity (Silver Spring)*, 2009 Dec 17 [Epub ahead of print].

JDCS

Japan Diabetes Complications Study

曾根博仁 Hirohito Sone 山田信博 Nobuhiro Yamada

JDCSの背景と概要

生活習慣と遺伝的背景の影響が強い2型糖尿病では、その合併症を含む病態や病状に人種差や民族差がみられる。これまでの糖尿病診療ガイドラインは、主に欧米人患者を対象にした大規模臨床研究の結果に基づいてつくられてきたが、そこから得られたエビデンスのすべてが日本人患者にあてはまる保証はなく、日本人糖尿病患者の大規模臨床エビデンスが求められてきた。

1996年に開始されたJDCS (Japan Diabetes Complications Study) ¹⁾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、その目的は、①現代日本の糖尿病専門施設に通院する2型糖尿病患者の病態や治療状況などについて前向きに調査する、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、の2つである。

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か所の外来に通院する、前増殖性期以降の網膜症や顕性の蛋白尿、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)である。全体を前向きに検討することにより上記①を、後述する無作為化比較試験により②を、同時に明らかにしようとしている。

主要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、同時に血糖・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300mg/24時以上の出現と定義された。心血管合併症は冠動脈疾患(狭心症、心筋梗塞)・脳卒中[脳梗塞、TIA (transient ischemic attack), 脳出血]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てきた。

登録者全体の特徴

① 細小血管障害

網膜症(担当: 山形大学眼科 山下英俊)については、開始後5年間の発症リスクは、HbA1c (JDS値) 7%未満の患者と比較して、HbA1c (JDS値) 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、HbA1c (JDS値) 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)については、開始時HbA1c (JDS値) 7.0%未満の群と比較すると、HbA1c (JDS値) 7.0~8.9%の群の発症リスクは2.7倍、HbA1c (JDS値) 9.0%以上の層で5.8倍に達していた。同時に収縮期血圧120mmHg未満の群と比較して、120~139mmHg、140mmHg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性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²⁾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