

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

	冠動脈疾患	脳卒中
日本人2型糖尿病患者 (JDCS 9年次)	9.6 (男性11.2/女性7.9)	7.6 (男性8.5/女性6.6)
日本人一般住民 (久山町研究第3集団*)	男性3.5/女性1.8	男性5.3/女性3.9
英国人2型糖尿病患者 (UKPDS対照群)	17.4	5.0

(1,000人年あたりの発症数, *約30%の糖尿病・耐糖能異常者を含む)

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), 喫煙 (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, * $p < 0.05$]

1型糖尿病患者を対象にした研究³⁾では, 危険因子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⁴⁾。

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8.9(男性10.7, 女性6.8), 7.9(男性8.5, 女性7.0)で, 冠動脈疾患の約4割が心筋梗塞, 脳卒中の8割以上が脳梗塞であった。これらの発症率は, 一般住民⁵⁾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・耐糖能異常者が約3割含まれていること⁵⁾から, 非糖尿病患者に対する糖尿病患者のリスク上昇度は実際にはもっと大きいものと考えられる。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, 脳卒中では血圧であった。

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(130/85mmHg以上または治療薬内服)と脂質異常症(トリグリセリド150mg/dl以上またはHDLコレステロール40mg/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⁶⁾(表3)。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⁶⁾(表4)。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診断基準ならびにその個別の構成因子をJDCS患者にあてはめ, 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, 世界的に繁用されてきた米国NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) やWHOの基準で診断された場合⁷⁾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^{8,9)}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^{10~12)}, 現行のままのメタボリックシンドローム診断基準では, 糖尿病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。

生活習慣介入の内容

JDCSは前記のように, 生活習慣改善を中

表3 JDCS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*
男性	0	181	78.8 (77.7~79.8)	<0.0001
	1	399	82.4 (81.7~83.2)	
	2	191	85.5 (84.1~86.2)	
女性	0	153	72.9 (71.4~74.5)	<0.0001
	1	354	77.0 (76.0~78.0)	
	2	146	78.9 (77.3~80.5)	

*分散分析, trendの検定とも有意

表4 JDCS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(分散分析)
男性	冠動脈疾患	-	703	82.2 (81.6~82.8)	0.616
		+	42	82.7 (80.9~84.5)	
	脳卒中	-	738	82.3 (81.7~82.8)	0.962
		+	33	82.2 (79.6~84.8)	
	冠動脈疾患 or 脳卒中	-	673	82.2 (81.7~82.8)	0.523
		+	72	83.0 (80.7~85.3)	
女性	冠動脈疾患	-	618	76.3 (75.5~77.1)	0.131
		+	20	78.6 (75.7~81.4)	
	脳卒中	-	627	76.4 (75.6~77.1)	0.237
		+	26	78.7 (74.9~82.5)	
	冠動脈疾患 or 脳卒中	-	593	76.4 (75.6~77.2)	0.523
		+	45	77.8 (73.5~82.1)	

心とした強化治療の合併症予防効果を検討する無作為化対照群付き比較試験にもなっており, 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めざす「生活習慣介入群(強化治療群)」の両群に無作為に割り付けされた。介入群に対する追加治療内容は,

- ①血糖, 肥満度, 脂質, 血圧などについて現行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, 結果的に両群間の投与内容に有意差はなかった。

生活習慣介入の結果

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。しかし6年目以降はその有意差も消失した¹⁾。体重, 血圧, 血清脂質, 喫煙率などについても明らかな群間有意差はみられなかった。これらの差が小さかった理由として, 本研究が糖尿病専門施設において行われたため, 対照群患者への教育指導内容がもともと高水準で, 指導介入の追加効果が現れにくかったためと推測された。

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¹³⁾(図1)。古典的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(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寄与した可能性もある。

今後の展望

本研究のこれまでの結果から日本人糖尿病患者の特徴が明らかにされつつあり、合併症

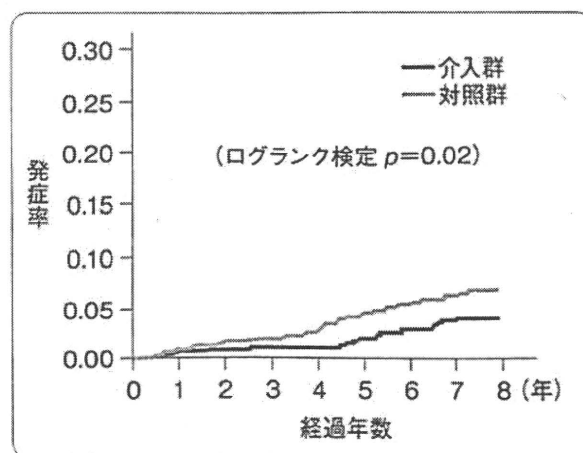


図1 JDCSにおける生活習慣介入の脳卒中発症率に対する効果(カプラン・マイヤー解析)

防止には、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。

文献

- 1) Sone H, et al: 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* 2002; 34: 509-515.
- 2) 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* 2007; 30: 1286-1288.
- 3) Tesfaye S, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341-350.
- 4) Sone H, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 1925-1927.
- 5) Kubo M, 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.
- 6) Sone H, et al: Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity* 2009; 17: 585-592.
- 7) Sone H, et al: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 1463-1471.
- 8) Sone H, 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.
- 9) Sone H, et al: Cut Points of Waist Circumference. *Diabetes Care* 2006; 29: 1189.
- 10) Tong PC, et al: The usefulness of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1206-1211.
- 11) de Simone G, 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.
- 12) Cull CA, et al: Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation* 2007; 116: 2119-2126.
- 13) Sone H, et al: Long-term lifestyle intervention lowers incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicenter randomized controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia* 2010; 53: 419-428.

