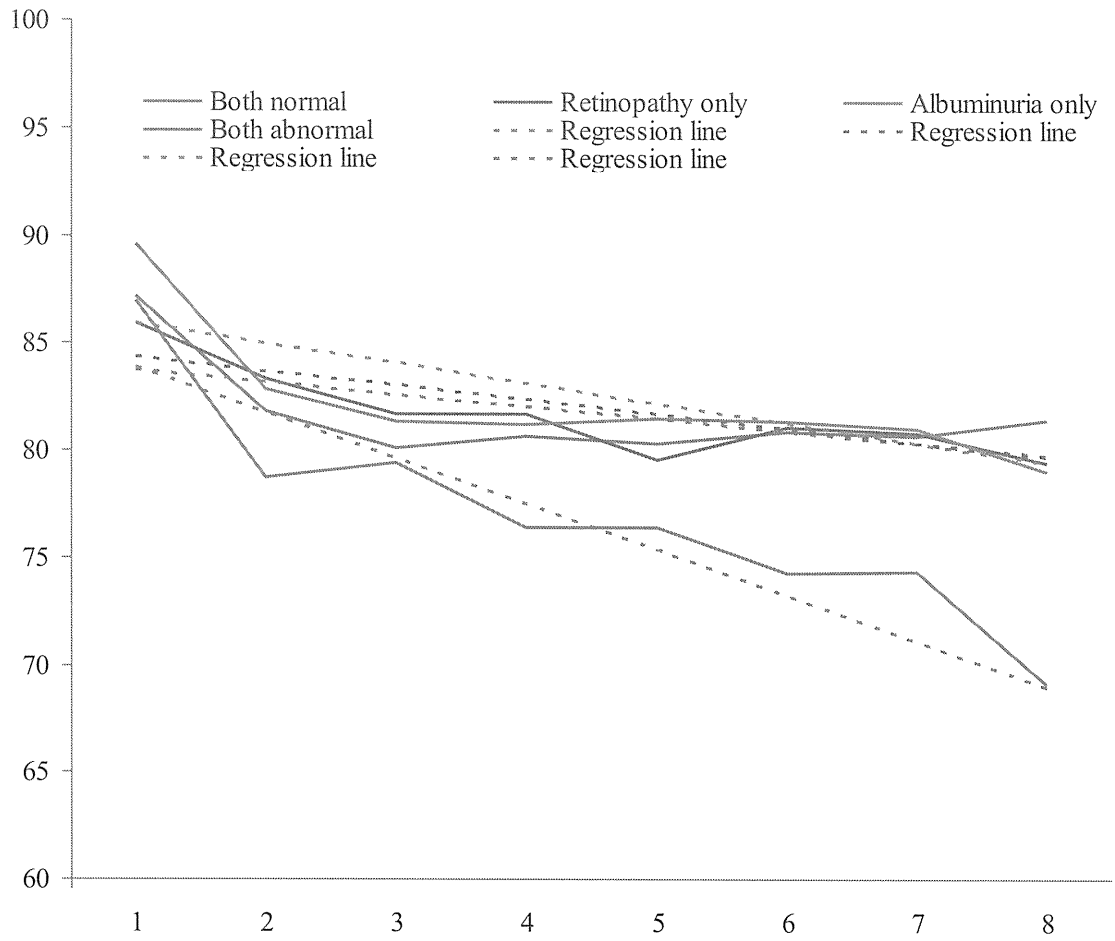


図2. 微量アルブミン尿と網膜症の有無で層別した4群におけるeGFR (ml/min/ 1.73m<sup>2</sup>)



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)  
日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果  
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究  
(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成23年度 分担研究報告書

## 大血管合併症

曾根博仁 (筑波大学) 田中司朗 (京都大学)  
横手幸太郎 (千葉大学) 松久宗英 (大阪大学)  
笈田耕治 (福井中央クリニック) 山田信博 (筑波大学)

### 研究要旨

冠動脈疾患は糖尿病患者の生命予後に直結する。冠動脈疾患の最重要リスクファクターである血清脂質について、多くの臨床パラメータのうちどれが最も日本人2型糖尿病患者の冠動脈疾患予測に適しているかを解析した。さらに各パラメータのレベルと冠動脈疾患発症リスクとの関係をスプライン解析により検討した。その結果、男女同一の指標を用いる場合は、Non-HDL-Cを用いるのが最も妥当と思われた。その他の比較的予知能が高いと考えられる指標と共にスプライン解析を実施したところ、いずれの指標も連続的かつ直線的な関係が得られ、予防に適した閾値を得るには至らなかったが、冠動脈疾患を減らすためにはかなり厳格な血清脂質コントロールが必要であることが示された。

### A. 研究目的

糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して、動脈硬化疾患(大血管合併症)の発症率が数倍以上高く重症度も高い。細小血管合併症の発症・増悪が血糖コントロール状態に非常に強く依存するのに対して、大血管合併症ではその依存度が相対的に低く、他のリスクファクターも含めた総合管理が求め

られる。このうち冠動脈疾患については、血清脂質が最重要なリスクファクターであることが、本研究の以前の結果からも示されている。そこで、本研究で実際に測定された総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、トリグリセリド(TG)の3種類からFriedwaldの式( $LDL-C = TC - HDL-C - TG / 5$ )により算出されたLDLコレ

ステロール (LDL-C)、TCからHDL-Cを引いた差分であるNon-HDLコレステロール

(Non-HDL-C) さらに、LDL-C/HDL-C、TC/HDL-C比、TC/HDL-C比、TG/HDL-C比も加え、冠動脈疾患予測のための有用性を比較検討した。さらに各指標のレベルと発症リスクとの間の関係を検討しつつ、合併症予防のための閾値を検討する目的で、スプライン解析も実施した。

## B. 研究方法

上記のTC、HDL-C、TG、LDL-C、Non-HDL-C、TC/HDL-C比、LDL-C/HDL-C比、TG/HDL-C比について、1標準偏差上昇ごとの (HDL-Cについては1標準偏差減少ごとの) の、冠動脈疾患発症のハザード比を、Coxの多変量解析を用いて求めた。さらに各指標を3分位に分け、両上下端分位間の (低値側に対する高値側の、ただしHDL-Cについては高値側に対する低値側の) ハザード比も算出した。各パラメータを評価する際には、いずれも脂質指標としてはそのみを単独でモデルに投入し、相互の交絡を防いだ。調整因子としては、年齢、性別、糖尿病罹病期間、BMI、HbA1c、収縮期血圧、喫煙 (有無)、アルコール摂取量 (3段階のカテゴリ化) を用いた。これらのうち比較的予

知能が高かった3指標について、男女別にスプライン解析を実施した。

## C. 研究結果と考察

表1に以前に報告した冠動脈疾患のリスク因子を示した。脂質指標に関する1SD変化あたりのリスクを表2に示す。男性においては特にNon-HDL-Cが鋭敏な指標であった。一方女性においても同様にNon-HDL-Cが有意であったが、同時にTGもほぼ同等に有意な指標であった。3分位に分けた際の両端分位間のハザード比を表3に示す。男性においてはNon-HDL-C、TC/HDL-C比、LDL-C/HDL-C比が鋭敏な指標であった。女性ではTGが有意な指標であった。男女とも単一の指標で評価しようとするならば、Non-HDL-Cを用いることが最も妥当であると思われた。Non-HDL-C、TC/HDL-C、TGについて、男女別にスプライン解析を実施した。いずれの指標も連続的かつ直線的な関係が得られ、予防に適した閾値を得るには至らなかったものの、冠動脈疾患を減らすためにはかなり厳格な血清脂質コントロールが必要なことが明らかになった。

## D. 結論

日本人2型糖尿病患者の冠動脈疾患の発症リスク予測のための男女共通の指標と

しては、Non-HDL-Cが最も妥当であると思われた。スプライン解析では予防に適した閾値を得るには至らなかったものの、冠動脈疾患を減らすためにはかなり厳格な血清脂質コントロールが必要なことが明らかになった。

**E. 健康危険情報**

該当事項なし

**F. 研究発表**

主任研究者の報告書参照

表1 冠動脈疾患の上位リスクファクター（性別、年齢と糖尿病罹病期間を除く）とそのハザード比（性別、年齢、糖尿病罹病期間、BMI、収縮期血圧、HbA1c、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、喫煙、アルコール摂取で調整）

		1標準偏差増加あたりのハザード比 (95%信頼区間)	単位	1単位増加あたりのハザード比 (95%信頼区間)	p
1	TG (Log変換)	1.54 (1.22-1.94)	1 mmol/L	1.63 (1.29, 2.07)	<0.01
2	LDLコレステロール	1.49 (1.25-1.77)	1 mmol/L	1.61 (1.30-1.98)	<0.01
3	HbA1c	1.20 (1.00-1.45)	1%	1.15 (1.00-1.33)	0.05
4	収縮期血圧	1.19 (0.97-1.45)	10 mmHg	1.19 (0.97-1.45)	0.09
5	現在の喫煙	1.41 (0.91-2.17)	yes	1.41 (0.91-2.17)	0.12

表1 2型糖尿病患者における各種脂質パラメータの1標準偏差(SD)上昇あたりの冠動脈疾患発症ハザード比

**JDCS: Performance of eight lipid variables for prediction of CHD event**

	Men			Women		
	Multivariate-adjusted HR (95% CI)	chi-square (P value)	AUC of ROC (95% CI)	Multivariate-adjusted HR (95% CI)	chi-square (P value)	AUC of ROC (95% CI)
Total cholesterol	1.57 (1.25, 1.99)	13.4 ( $< 0.001$ )	0.697 (0.636-0.758)	1.58 (1.20, 2.06)	9.6 (0.002)	0.721 (0.644-0.798)
LDL cholesterol	1.59 (1.28, 1.98)	14.8 ( $< 0.001$ )	0.694 (0.629-0.758)	1.41 (1.06, 1.86)	5.3 (0.021)	0.705 (0.626-0.784)
HDL cholesterol	1.47 (1.09, 1.98)	6.9 (0.009)	0.689 (0.604-0.734)	1.03 (0.72, 1.48)	0.03 (0.85)	0.667 (0.577-0.756)
Triglycerides (log transformed)	1.42 (1.08, 1.85)	6.4 (0.011)	0.684 (0.595-0.733)	1.72 (1.21, 2.43)	9.2 (0.002)	0.708 (0.630-0.786)
Non-HDLc	1.78 (1.43, 2.21)	22.0 ( $< 0.001$ )	0.726 (0.664-0.787)	1.60 (1.21, 2.12)	9.7 (0.002)	0.715 (0.634-0.796)
TC/HDLc ratio	1.63 (1.36, 1.95)	19.7 ( $< 0.001$ )	0.718 (0.656-0.780)	1.48 (1.11, 1.95)	6.8 (0.009)	0.696 (0.609-0.782)
LDLC/HDLc ratio	1.52 (1.29, 1.79)	16.1 ( $< 0.001$ )	0.709 (0.646-0.772)	1.44 (1.09, 1.91)	6.2 (0.013)	0.695 (0.608-0.781)
TG/HDLc ratio	1.49 (1.20, 1.85)	10.4 (0.001)	0.680 (0.615-0.746)	1.36 (1.01, 1.85)	3.4 (0.066)	0.683 (0.597-0.769)

(Sone H, Akanuma Y, Yamada N, et al. *Diabetes Care*, in press)

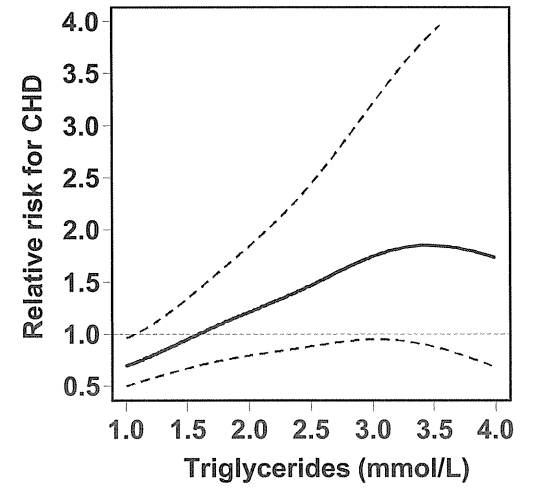
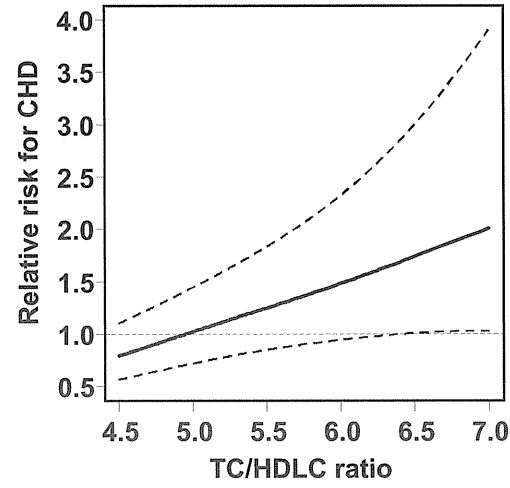
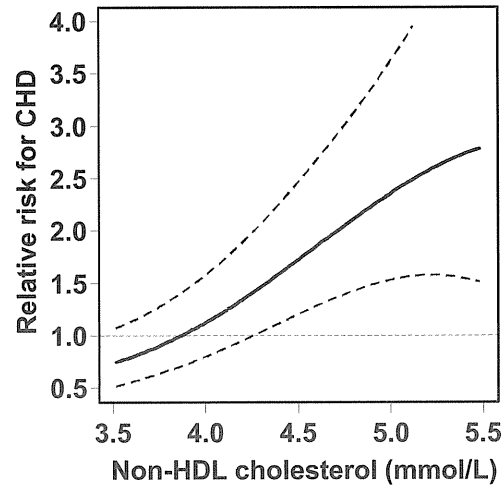
表2 2型糖尿病患者における各脂質指標3分位解析による冠動脈疾患発症ハザード比  
(T2:middle tertile; T3: top tertile, いずれも bottom tertile を1としたときのハザード比)

## JDCS: Tertile analysis of eight lipid variables for prediction of CHD event

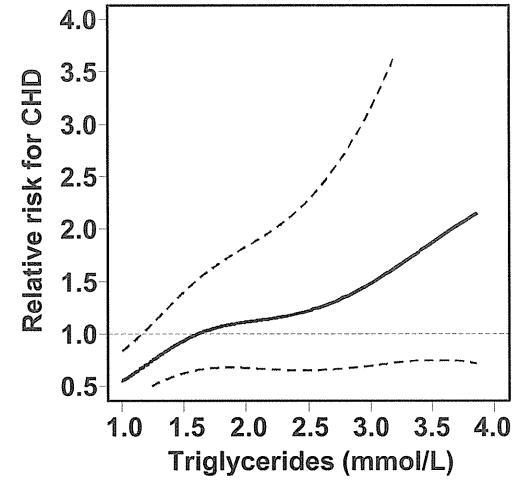
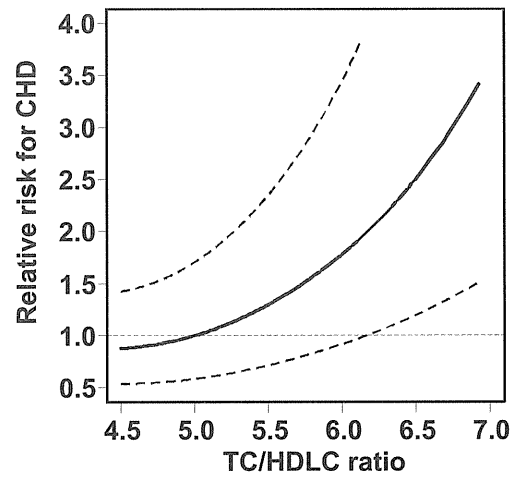
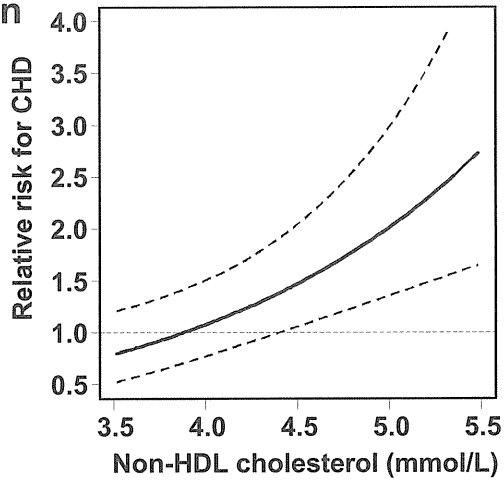
	Men			Women		
	Ranges	HR (95%CI)	P	Range	HR (95%CI)	P
Total cholesterol (mmol/L) (mg/dL)	4.63-5.40 (179-209) 5.41- (210-)	1.81 (0.95,3.44) 2.98 (1.61,5.51)	0.069 0.001	5.02-5.69 (194-220) 5.70- (221-)	1.23(0.45,3.38) 2.23 (0.90,5.56)	0.687 0.084
LDL cholesterol (mmol/L) (mg/dL)	2.66-3.33 (103-128) 3.34- (129-)	1.81 (0.93,3.52) 3.45 (1.83,6.48)	0.061 0.0001	2.97-3.62 (115-140) 3.63- (141-)	2.31 (0.82,6.54) 3.02 (1.12,8.12)	0.114 0.029
HDL cholesterol (mmol/L) (mg/dL)	1.14-1.40 (44-54) -1.13 (-43)	1.74 (0.82,3.67) 2.48 (1.23,5.00)	0.147 0.011	1.27-1.55 (49-60) -1.26 (-48)	0.83 (0.38,1.84) 1.31 (0.61,2.79)	0.652 0.487
Triglycerides (mmol/L) (mg/dL)	0.94-1.48 (84-132) 1.49- (133-)	1.09 (0.55,2.13) 2.01 (1.07,3.78)	0.810 0.031	0.90-1.36 (80-121) 1.37- (122-)	3.35 (1.21,9.23) 4.31( 1.53,12.16)	0.020 0.006
Non-HDL Cholesterol (mmol/L) (mg/dL)	3.25-3.98 (126-154) 3.99- (155)	1.42 (0.70,2.86) 3.67 (1.97,6.83)	0.328 <0.0001	3.49-4.19 (135-162) 4.20 (163)	1.14 (0.44,2.94) 2.02 (0.84,4.96)	0.791 0.118
TC/HDL ratio	3.4-4.3 4.4-	1.95 (0.91,4.19) 4.13 (2.05,8.33)	0.068 <0.0001	3.3-4.2 4.3-	1.17 (0.50,2.73) 1.50 (0.67,3.35)	0.724 0.329
LDLC/HDL ratio	1.9-2.7 2.8-	1.66 (0.78,3.53) 4.11 (2.09,8.08)	0.185 <0.0001	2.0-2.7 2.8-	1.11 (0.48,2.58) 1.57 (0.71,3.48)	0.810 0.265
TG/HDL ratio	0.70-1.26 1.27-	1.38 (0.66,2.90) 2.86 (1.44,5.69)	0.399 0.003	0.56-1.05 1.06-	2.60 (1.04,6.46) 3.27 (1.30,8.25)	0.041 0.012

(Sone H, Akanuma Y, Yamada N, et al. *Diabetes Care*, in press)

### Men



### Women





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)  
日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果  
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究  
(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成23年度 分担研究報告書

日本人2型糖尿病患者の食事療法の実態について

堀川千嘉(筑波大学) 鎌田智英実 奥村亮太(四国大学)  
田中司朗(京都大学医学部附属病院)  
曾根博仁(筑波大学) 吉村幸雄(四国大学)

**研究要旨**

2型糖尿病患者における食事摂取状況の実態把握は、糖尿病治療の基礎的なデータとして非常に重要であるが、アジア人の2型糖尿病患者における食事摂取状況についての大規模調査は未だに存在しない。そこで、本研究では、JDCStudyに登録されている糖尿病患者(男性:807人、女性:709人)を対象に、対象者の登録時の身体・血液状況および食品群・栄養素摂取量を求め、更に欧米の糖尿病患者における食事摂取状況と比較を行った。

平均エネルギー摂取量は1737kcal/dayであり、たんぱく質、脂質、炭水化物のエネルギー比率は、それぞれ15.7%、27.6%、53.6%であった。また、穀類(191g/day)・果物(133g/day)・野菜摂取量(324g/day)が多く、肉(50g/day)や卵(29g/day)よりも魚(100g/day)や大豆製品(71g/day)の摂取が多かった。さらに、本対象者は欧米の糖尿病患者と比較して、炭水化物摂取比率が多く、脂質摂取比率が少なく、韓国や南アフリカの糖尿病患者と比較して炭水化物摂取比率が低く、脂質摂取比率は高いことが明らかとなった。

本研究では、日本人2型糖尿病患者の食事摂取状況が明らかとなり、その状況は欧米で良いとされている“低脂質エネルギー制限食”であり、欧米で糖尿病の治療に有効であると報告されている食品構成に近いものであった。今後、この基礎的データをもとに、人種間を考慮した糖尿病患者の食事療法の確立が求められる。

## A. 研究目的

2 型糖尿病患者における食事摂取状況の実態把握は、糖尿病のコントロールの要となる食事療法を行うに当たり、重要な位置を占める。しかし、アジア人の 2 型糖尿病患者における食事摂取状況についての大規模調査は、欧米ではいくつか報告があるにもかかわらず、まだ存在しない。アジア人と欧米人の食事摂取状況(1)は食文化や食生活の違いにより大きく異なる上(2)、アジア人と白人の糖尿病患者は糖尿病合併症の発症頻度が異なることが報告されている(3)ことから、人種毎の食事摂取状況の特性につき評価・比較検討することが必要である。そこで、本研究では、日本人 2 型糖尿病患者の食事摂取状況を明らかにし、更に、欧米諸国の糖尿病患者の食事摂取状況との比較検討を行った。

## B. 研究方法

1996 年に実施した FFQg(4)の結果より、JDCStudy に登録されている糖尿病患者(男性：807 人、女性：709 人)を対象に、対象者の登録時の身体・血液状況および食品群・栄養素摂取量を求めた。

更にこれらにつき、欧米における糖尿病患者の食品群・栄養素摂取量との比較を行った。

## C. 結果

Table 1 に対象者の男女別の体位・血液性状および投薬状況、喫煙率、運動状況を示す。平均年齢は 59 歳、HbA1c は 7.9%、BMI は 23 であった。対象者のうち BMI が 25 以上の者は、23%であった。

Table 2 に対象者のエネルギー及び栄養素摂取量を示す。平均エネルギー摂

取量は 1737kcal/day であり、たんぱく質、脂質、炭水化物のエネルギー比率は、それぞれ 15.7%、27.6%、53.6%であった。

Table 3 に食品群別摂取量を示す。本対象者では、穀類(191g/day)・果物(133g/day)・野菜摂取量(324g/day)が多く、肉(50g/day)や卵(29g/day)よりも魚(100g/day)や大豆製品(71g/day)の摂取が多く、野菜、果物の摂取量も他の食品と比較して多い傾向がみられた。

Table 4に、対象者の平均エネルギー摂取量及び、たんぱく質、脂質、炭水化物のエネルギー比率につき、先行研究で示されている主に欧米諸国の糖尿病患者と比較を行ったものを示す。本対象者は、欧米の糖尿病患者と比較して、エネルギー摂取量に大きな差は見られないものの、炭水化物摂取比率が多く、脂質摂取比率が少ないことが明らかとなった(5-8)。一方、韓国(9)や南アフリカ(10)の糖尿病患者と比較すると炭水化物摂取比率は低く、脂質摂取比率は高い。

## D. 考察

本研究より、日本人 T2DM 患者の食事摂取状況が明らかとなった。

2011 年の日本糖尿病学会による糖尿病治療ガイドライン(11)では、それぞれ炭水化物 50-60%、脂質 25%以下として摂取することが推奨されており、本対象者は、脂質摂取比が 2.6%高く、炭水化物摂取については推奨量を満たしていた。また、海外の主要な糖尿病食事療法ガイドラインで推奨されているたんぱく質、脂質、炭水化物のエネルギー比率(12-14)はそれぞれ炭水化物 45-65%、脂質 30-35%以下、タンパク質 10-20%の範囲で推奨されており、本対象者はこれらのガイドラインに適合しており、日本人 2 型糖尿病患者は、従来から欧米諸国で

推奨されてきた“低脂質エネルギー制限食”を摂取していることが明らかとなった。

食品群別摂取量では、本対象者は、穀類・果物・野菜摂取量が多く、肉や卵よりも魚や大豆製品の摂取が多く、野菜、果物の摂取量も他の食品と比較して多く摂取していることが明らかとなり、このような食品構成は、欧米で糖尿病の治療に有効であると報告されている食事パターン(15-17)に近い。

また、本対象者のたんぱく質、脂質、炭水化物のエネルギー比率は、欧米の糖尿病患者と比較して高炭水化物低脂質食であり、韓国(9)や南アフリカ(10)の糖尿病患者と比較して高脂質低炭水化物食であることが明らかとなった。これは各国・地域の食生活の特徴を表した結果であると考えられ、食事療法を考える上では、該当地域の食事状況を把握することが重要である。

## E. 結論

本研究より、日本人 2 型糖尿病患者の食事摂取状況が明らかとなった。その状況は欧米で良いとされている“低脂質エネルギー制限食”であり、欧米で糖尿病の治療に有効であると報告されている食品構成パターンに近いものであった。今後は、この基礎的データをもとに糖尿病患者の食事摂取において、人種間を考慮した食事療法の確立求められる。

## F. 参考文献

- (1). FAO Balance Sheet  
<http://faostat.fao.org/site/368/DesktopDefault.aspx?PageID=368#anchor>
- (2). JA Howden, YH Chong, SF Leung, LB Rabuco, M Sakamoto, BS Tchai, K Tontisiri N, ML Wahlqvist, FG Winarno, M Yap. Breakfast practices in the Asian region. *Asia Pac J Clin Nutr.* 1993;2(2):77-84.
- (3). Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA.* 2002 May 15;287(19):2519-27.
- (4). 高橋啓子、吉村幸雄、開元多恵、國井大輔、小松龍史、山本茂：栄養素および食品群別摂取量推定のための食品群をベースとした食物摂取頻度調査票の作成および妥当性：栄養学雑誌、第 59 巻第 5 号 221-232、2001 年
- (5). Diabetes nutrition and complications trial (DNCT): food intake and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes. *Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu).* *Diabetes Care,* 1997. 20(7): p. 1078-80.
- (6). Ma, Y., et al., Low-carbohydrate and high-fat intake among adult patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Nutrition,* 2006. 22(11-12): p. 1129-36.
- (7). Eilat-Adar, S., et al., Adherence to dietary recommendations for saturated fat, fiber, and sodium is low in American Indians and other U.S. adults with diabetes. *J Nutr,* 2008. 138(9): p. 1699-704.
- (8). Toeller, M., et al., Nutritional intake of 2868 IDDM patients from 30 centres in Europe. *EURODIAB IDDM Complications Study Group.*

- Diabetologia, 1996. 39(8): p. 929-39.
- (9). Lee, H., M. Kim, and B.J. Daly, Nutritional patterns of Korean diabetic patients: an exploratory study. *Int Nurs Rev*, 2008. 55(4): p. 442-6.
- (10). Nthangeni, G., et al., Dietary intake and barriers to dietary compliance in black type 2 diabetic patients attending primary health-care services. *Public Health Nutr*, 2002. 5(2): p. 329-38.
- (11). Guideline Committee of the Japan Diabetes Society. *Japan Diabetes Society Evidence-Based Practice Guidelines for the Treatment of Diabetes in Japan*, Nankodo, Tokyo, Japan, Japan Diabetes Society, 2010
- (12). Endocrinologists, A.A.o.C., AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus (<http://diabetesed.net/resources/ClinicalPracticeGuidelines120.pdf>). 2007.
- (13). Mann, J.I., et al., Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2004. 14(6): p. 373-94.
- (14). Association, C.D., Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. 2008. 32(Suppl1).
- (15). Schulze MB, Fung TT, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Dietary patterns and changes in body weight in women. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Aug;14(8):1444-53.
- (16). Montonen J, Knekt P, Härkänen T, Järvinen R, Heliövaara M, Aromaa A, Reunanen A. Dietary patterns and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol*. 2005 Feb 1;161(3):219-27.
- (17). Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation*. 2008 Jul 15;118(3):230-7.

**Table 1. Baseline characteristic of the 1516 diabetic patients**

	Man (N=807)		Woman (N=709)		Total (N=1516)	
	mean	SD	Mean	SD	mean	SD
Age (years)	58.4	±7.0	59.0	±6.8	58.7	±6.9
Diabetic duration (years)	11.5	±7.4	10.4	±6.7	11	±7.1
Weight (kg)	62	±8.6	54.2	±8.3	58.4	±9.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7	±2.6	23.2	±3.3	22.9	±3.0
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	4.00%		6.80%		5.30%	
≥25 kg/m <sup>2</sup>	19.30%		28.10%		23.40%	
Waist circumference (cm)	81.9	±7.8	76.6	±9.4	79.4	±9.0
Waist-to-hip ratio	0.89	±0.06	0.83	±0.07	0.86	±0.07
Fasting plasma glucose (mg/dL)	159.4	±42.5	162.2	±44.7	160.7	±43.6
HbA1c(%)	7.7	±1.2	8.1	±1.3	7.9	±1.3
Systolic Blood Pressure (mmHg)	131.2	±15.7	131.6	±16.3	131.4	±16.0
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	77.2	±9.8	76	±9.9	76.6	±9.9
Serum total cholesterol (mg/dL)	193.6	±34.8	209.3	±33.5	200.9	±35.1
Serum LDL-cholesterol (mg/dL)	116.6	±33.0	129.1	±30.5	122.4	±32.5
Serum HDL-cholesterol (mg/dL)	52.5	±16.8	56.9	±16.9	54.5	±17.0
Serum triacylglycerol <sup>a</sup> (mg/dL)	103	±73.0	99	±72.0	102	±71.0
eGFR <sup>a, b</sup> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	79.4	±33.0	81.8	±36.6	80.3	±33.7
Treated by insulin (%)	18.10%		22.10%		20.00%	
Treated by OHA without insulin (%)	64.70%		67.10%		65.80%	
Current smoker (%)	46.40%		8.70%		28.70%	
Exercise <sup>a</sup> (kJ/d)	654.5	±1278.3	523.5	±926.4	589.4	±1097.8

<sup>a</sup> median and interquartile range

<sup>b</sup> estimated-glomerular filtration rate; eGFR

<sup>c</sup> 1kcal=4.184kJ

**Table 2. Baseline nutritional intake per day**

	Man (N=807)		Woman (N=709)		Total (N=1516)	
	Mean	SD	mean	SD	mean	SD
Energy (kcal)	1819	±400	1643	±405	1737	±412
Carbohydrate						
% energy	53	±6.8	54.2	±6.3	53.6	±6.6
g	239.6	±55.4	220.1	±48.5	230.5	±53.2
Protein						
% energy	15.2	±2.3	16.2	±2.4	15.7	±2.4
g	69.7	±20.8	67.2	±22.7	68.5	±21.7
Fat						
% energy	26.7	±4.9	28.7	±4.8	27.6	±5.0
g	54.3	±17.1	53.2	±18.9	53.8	±18.0
SFAs (% energy)	7.6	±1.7	8.3	±1.6	7.9	±1.7
MUFAs (% energy)	8.8	±2.0	9.3	±2.0	9	±2.0
PUFAs (% energy)	6.4	±1.5	6.9	±1.5	6.6	±1.5
n6 (% energy)	5.2	±1.3	5.5	±1.4	5.3	±1.4
n3 (% energy)	1.5	±0.4	1.6	±0.4	1.6	±0.4
Cholesterol (mg)	317	±117	307	±118	312	±118
Ca (mg)	620	±228	661	±229	639	±230
Fe (mg)	8.0	±2.5	8.2	±2.7	8.1	±2.6
Fiber, total (g)	14.1	±5.3	15.4	±5.3	14.7	±5.3
Sodium (g)	4.1	±1.5	4.3	±1.6	4.2	±1.5

**Table 3. Baseline intake of selected food groups per day**

	Man (N=807)		Woman (N=709)		Total (N=1516)	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD
Grain (g)	207.4	±57.9	173.3	±40.0	191.4	±53.1
Potato / Aroid (g)	49.6	±40.2	57.9	±49.9	53.5	±45.2
Soy bean / Soy products (g)	68.2	±48.8	74.9	±54.1	71.3	±51.5
Fruits (g)	120.5	±100.9	147.6	±107.9	133.2	±105.1
Green-yellow vegetables (g)	129.8	±68.6	147.4	±65.5	138	±67.7
Other vegetables (g)	174.1	±103.3	199.7	±98.6	186.1	±101.9
Meat (g)	51.8	±37.4	47.1	±39.3	49.6	±38.3
Fish (g)	102.7	±61.1	97.2	±59.4	100.1	±60.3
Egg (g)	29.8	±17.8	28	±15.6	29	±16.8
Milk / Dairy products (g)	164.8	±109.2	176.9	±94.0	170.4	±102.5
Sweets / Snacks (g)	15.5	±20.3	20.3	±20.5	17.8	±20.5
Oil (g)	17	±8.7	16.7	±8.9	16.9	±8.8
Alcoholic beverages (g)	155.4	±195.1	14	±47.8	89.3	±162.2
Other beverages (g)	44.1	±84.9	28.2	±66.6	36.7	±77.2

**Table 4. Summary of dietary composition from literature describes diabetic patients including the current JDCS results**

Study name or author	Years Conducted	Study population	Type of diabetes	No.	Mean	Energy	Carbohydrate	Fat	BMI <sup>a</sup>
				participants (No. men)	age (years) <sup>a</sup>	intake (kcal) <sup>a</sup>	intake (% energy) <sup>a</sup>	intake (% energy) <sup>a</sup>	
Present study (JDCS)	1996	Japanese	T2DM	1516 (805)	M: 58.4	M: 1819	M: 53.0	M: 26.7	M: 22.7
					W: 59.0	W: 1643	W: 54.2	W: 28.7	W: 23.2
EURODIAB IDDM Complications Study Group (8)	NA	European	IDDM	2868 (1458)	33	M: 2202	M: 43.1	M: 37.9	M: 26
						W: 1604	W: 41.9	W: 37.9	W: 28
Diabetes Nutrition and Complications Trial (DNCT) (5)	1993-1994	Spanish	T1DM,	144 (70)	M: 25.0	M: 2217	M: 39.5	M: 41.5	M: 22.4
			T2DM		W: 27.1	W: 1623	W: 40.0	W: 40.5	W: 23.2
Strong Heart Study (SHS) (7)	1997-1999	American Indians	Diabetes	1008 (316)	M: 62.2	M: 1788	M: 39.0	M: 38.5	M: 25.8
					W: 62.5	W: 1453	W: 38.0	W: 36.0	W: 28.5
The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (7)	1999-2000	General U.S. population	Diabetes	373 (190)	M: 63.5	M: 1595	M: 48.7	M: 35.3	M: 30.6
					W: 63.5	W: 1422	W: 48.7	W: 35.9	W: 32.8
Diabetic Educational Eating Plan study (6)	2005-2006	Clinical trial participants in USA	T2DM	40 (19)	M: 64.9	M: 1852	M: 48.4	M: 34.7	M: 30.5
					W: 65.3	W: 1384	W: 49.8	W: 33.8	W: 32.8
Lee et al. (9)	2003-2004	Korean	T2DM	154 (78)	61	M: 1788	M: 66.7 <sup>b</sup>	M: 16.3 <sup>b</sup>	M: NA
						W: 1546	W: 68.4 <sup>b</sup>	W: 16.2 <sup>b</sup>	W: NA
Nthangeni et al. (10)	1998	South African	T2DM	290 (133)	< 40 <sup>d</sup>	M: 1971 <sup>c</sup>	M: 66.7	M: 13.4	M: ≥30 15.8%
						W: 1712 <sup>c</sup>	W: 65.8	W: 14.4	W: ≥30 40.8%

Annotations: T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus; IDDM, insulin dependent diabetes mellitus; M, men; W, women; NA, not available

<sup>a</sup> Maximum value and minimum value were shown if mean value were not available. <sup>b</sup> Estimated from mean value. <sup>c</sup> 1kcal=4.184kJ

<sup>d</sup> Range of age was described because mean age was not reported.

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)  
日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果  
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究  
(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成23年度 分担研究報告書

果物摂取と2型糖尿病患者における網膜症発症率

吉村幸雄 鎌田智英実 奥村亮太(四国大学)  
田中司朗(京都大学医学部附属病院)  
堀川千嘉 曾根博仁(筑波大学)

**研究要旨**

果物は抗酸化物質を豊富に含んでおり、糖尿病性網膜症の発症予防効果が期待される。しかし、糖尿病性網膜症予防のために果物の摂取を推奨する根拠は未だ明らかとなっていない。そこで、本研究では、The Japan Diabetes Complications Study (JDCS) で追跡されたコホートにおいて果物と糖尿病性網膜症発症の関連を検討した。

本研究対象者は、JDCSに参加したHbA1C6.5%以上で40～70歳の2型糖尿病患者978名であり、8年以上の追跡を行った。Frequency Questionnaire Based on Food Groups (FFQg)を実施し、過去1～2カ月の習慣的な栄養素及び食品群摂取状況を調査した。また、主要な評価項目は施設眼科医判定による糖尿病性網膜症発症までの期間とした。BMI、HbA1C、エネルギー摂取量、他の交絡因子を調整したCox回帰により、食事摂取量のハザード比を推定した。

解析対象患者の各四分位における平均果物摂取量は、22.6 gから253.0g/dに分布していた。また、HbA1C、BMI、中性脂肪、血圧は8年間を通じて適切にコントロールされていた。四分位別の網膜症発症数は、果物摂取量が少ない順に59、69、74、83人であった。Cox回帰の結果、第1四分位に比べた第2、3、4四分位のハザード比は、0.66(95%CI:0.48, 0.93)、0.60(95%CI:0.42, 0.84)、0.50(95%CI:0.34, 0.74)であった(p<0.01)。ビタミンC、カロテン、レチノール等量、食物繊維においても同様の傾向が見られた。

結論として、果物および抗酸化成分の摂取は糖尿病性網膜症発症低下に関連があることが示唆された。



## A. 研究目的

果物は抗酸化物質を豊富に含んでおり、糖尿病性網膜症の発症予防効果が期待される。しかし、糖尿病性網膜症予防のために果物の摂取を推奨する根拠は未だ明らかとなっていない。そこで、本研究では、The Japan Diabetes Complications Study (JDACS) で追跡されたコホートにおいて果物と糖尿病性網膜症発症の関連を検討した。

## B. 研究方法

本研究対象者は、JDACS に参加した HbA1C6.5%以上で40~70歳の2型糖尿病患者978名であり、8年以上の追跡を行った。Frequency Questionnaire Based on Food Groups (FFQg)を実施し、過去1~2カ月の習慣的な栄養素及び食品群摂取状況を調査した。また、主要な評価項目は施設眼科医判定による糖尿病性網膜症発症までの期間とした。BMI、HbA1C、エネルギー摂取量、他の交絡因子を調整したCox回帰により、食事摂取量のハザード比を推定した。

## C. 結果

Table 1に、解析対象患者978名の果物摂取量四分位別の背景因子と栄養素摂取量を示す。各四分位における平均果物摂取量は、22.6 g から253.0g/d に分布していた。各四分位における平均エネルギー摂取量は、1644.3kcal/d から1863.5 kcal/d であり、脂肪摂取量は約25%であった。果物摂取量が多い患者は、有意に年齢が高い一方で、血圧が低く、喫煙率が

低く身体活動量が高いなど、好ましい生活習慣を持っていた。また、HbA1C、BMI、中性脂肪、血圧は8年間を通じて適切にコントロールされていた。四分位別の糖尿病性網膜症発症数は、果物摂取量が少ない順に83、74、69、59人であった。Table 2に、Cox回帰(調整なし、多変量調整、多変量・エネルギー調整)の結果を示す。果物摂取の第1四分位に比した第2、3、4四分位のハザード比は、0.66(95%CI:0.48, 0.93)、0.60(95%CI:0.42, 0.84)、0.50(95%CI:0.34, 0.74)であった( $p<0.01$ )。野菜・果物、ビタミンC、カロテンにおいても同様の傾向が見られた。

## D. 考察

果物が糖尿病性網膜症を予防する作用機序は明らかではないが、本研究の結果は、ビタミンC、カロテン等の関連を示唆している。野菜・果物摂取は血漿ビタミンC・カロテン濃度を高めることが知られている。しかし、過去の系統的レビューではビタミンC・ビタミンEと糖尿病性網膜症有病率の間に明確な関連は見られなかった。本研究の結果はこの知見と一貫しないが、これは過去の研究が、経時的な関連を調べられない断面研究であったことが一因であろう。このことは、抗酸化物質が糖尿病性網膜症予防に寄与するには数年が必要であることを意味している可能性がある。

網膜症予防の観点から目標となる果物摂取量を決めるのは難しいが、重要なことは本研究の用量反応関係は、広く摂取されている摂取量の範囲で観察されたことである。第4四分位の

平均果物摂取量は 253.0g/d であり、これは果物 1 サービング、りんご 1 個、バナナ 2 個に相当する。また、この量は国民健康栄養調査の成人平均の約二倍であり、250g 程度が現実的な目標と考えられる。また、JDCS に登録された多くの患者の食事は、欧米で好ましいとされる「低脂肪エネルギー制限食」であった。果物摂取の過剰は、体重増と中性脂肪の上昇をもたらすことが知られている。しかしながら、

JDCS の栄養摂取状況において、BMI と中性脂肪が第 4 四分位の患者でも適切にコントロールされていたことは特筆に値する。

#### **E. 結論**

果物および抗酸化成分の摂取は糖尿病性網膜症発症低下に関連があることが示唆された。

Table 1. Baseline characteristics and nutritional intake of the 978 patients with type 2 diabetes according to quartiles of fruit intake

	Q1 (N=239)		Q2 (N=250)		Q3 (N=243)		Q4 (N=246)		Trend p
	mean	SD	Mean	SD	mean	SD	mean	SD	
Fruits (g)	22·6	±15·8	82·9	±17·6	140·9	±17·3	253·0	±82·0	<0·01
Age (years)	56·8	±7·3	58·3	±7·0	59·4	±6·3	58·9	±6·5	<0·01
Women (%)	33·1%		51·6%		50·6%		52·8%		<0·01
HbA <sub>1c</sub> (%)	7·7	±1·2	7·9	±1·3	7·9	±1·4	7·8	±1·5	0·42
Years after diagnosis (years)	9·3	±6·3	10·4	±7·4	10·3	±6·9	9·7	±6·8	0·53
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23·2	3·0	23·0	3·0	22·9	3·2	22·9	2·9	0·17
SBP (mmHg)	132·4	±16·1	130·3	±16·5	131·7	±15·9	128·8	±14·6	0·04
LDL-cholesterol (mg/dL)	123·7	±33·3	124·6	±36·0	123·3	±31·4	121·9	±28·3	0·46
HDL-cholesterol (mg/dL)	53·8	±18·2	53·6	±15·6	55·2	±17·3	54·0	±15·9	0·63
Triglycerides* (mg/dL)	102·5	±73·5	105·0	±76·0	98·0	±60·0	102·5	±82·0	0·66
Current smoker (%)	45·8%		27·0%		24·8%		21·9%		<0·01
Alcohol intake (g)	141·0	±223·6	91·3	±184·8	70·9	±148·5	60·4	±138·1	<0·01
Physical activity* (kJ/d)	575·7	±945·7	605·7	±985·3	692·7	±1145·9	734·9	±1404·3	0·02
Energy intake (kcal)	1644·3	±370·2	1692·7	±346·4	1731·5	±316·1	1863·5	±372·9	<0·01
Protein (%energy)	16·5	±2·4	16·5	±2·3	16·9	±2·2	16·8	±2·2	0·03
Fat (%energy)	25·9	±4·9	25·4	±4·4	25·6	±4·6	25·2	±4·5	0·22
Carbohydrate (%energy)	52·5	±6·4	55·0	±5·7	55·2	±5·7	56·2	±6·0	<0·01
Vitamin C (mg)	86·2	±44·9	111·6	±37·8	129·1	±40·1	165·5	±48·3	<0·01
Carotene (μg)	4126·6	±2243·4	5378·8	±2621·4	5763·3	±2320·8	6616·3	±2719·0	<0·01

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure

\*Median±interquartile range

**Table 2. Cox regression analysis of incident diabetic retinopathy and quartiles of fruit intake**

	Q1	Q2			Q3			Q4			Trend p
		HR	95%CI	p	HR	95%CI	p	HR	95%CI	P	
Fruits, mean±SD intake	22·6±15·8		82·9±17·6		140·9±17·3		253·0±82·0				
Crude	Ref	0·81	(0·59 -1·10)	0·18	0·77	(0·56 -1·06)	0·11	0·63	(0·45 -0·88)	0·01	<0·01
Adjusted for risk factors*	Ref	0·67	(0·48 -0·93)	0·02	0·60	(0·42 -0·85)	<0·01	0·51	(0·35 -0·74)	<0·01	<0·01
Further adjusted for energy intake	Ref	0·66	(0·48 -0·93)	0·02	0·60	(0·42 -0·84)	<0·01	0·50	(0·34 -0·74)	<0·01	<0·01
Fruits and vegetables, mean±SD intake	221·8±63·8		374·9±33·9		488·8±36·3		698·7±127·1				
Crude	Ref	1·09	(0·79 -1·49)	0·61	0·86	(0·62 -1·20)	0·38	0·80	(0·58 -1·12)	0·20	0·10
Adjusted for risk factors*	Ref	0·91	(0·65 -1·28)	0·59	0·68	(0·48 -0·97)	0·03	0·64	(0·44 -0·94)	0·02	<0·01
Further adjusted for energy intake	Ref	0·90	(0·64 -1·27)	0·55	0·67	(0·46 -0·96)	0·03	0·62	(0·41 -0·93)	0·02	<0·01
Vitamin C, mean±SD intake	63·8±16·0		103·0±9·1		134·1±9·9		192·1±37·7				
Crude	Ref	1·08	(0·78 -1·49)	0·65	0·99	(0·71 -1·37)	0·94	0·86	(0·62 -1·21)	0·39	0·33
Adjusted for risk factors*	Ref	0·91	(0·65 -1·29)	0·60	0·83	(0·59 -1·18)	0·31	0·65	(0·45 -0·95)	0·02	0·02
Further adjusted for energy intake	Ref	0·90	(0·63 -1·28)	0·56	0·81	(0·56 -1·18)	0·28	0·63	(0·41 -0·95)	0·03	0·02
Carotene, mean±SD intake	2517·4±696·5		4337·1±507·7		6050·9±481·1		9003·2±2005·9				
Crude	Ref	1·06	(0·77 -1·44)	0·73	0·77	(0·55 -1·08)	0·13	0·81	(0·58 -1·12)	0·20	0·07
Adjusted for risk factors*	Ref	0·90	(0·65 -1·24)	0·51	0·60	(0·42 -0·85)	<0·01	0·61	(0·42 -0·87)	0·01	<0·01
Further adjusted for energy intake	Ref	0·88	(0·63 -1·23)	0·46	0·58	(0·40 -0·84)	<0·01	0·58	(0·40 -0·86)	0·01	<0·01

HR: hazard ratio, CI: confidence interval

\*Adjusted for age, sex, body mass index, HbA<sub>1c</sub>, diabetes duration, systolic blood pressure, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, current smoker, alcohol intake, and physical activity