

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, \*約30%の糖尿病・耐糖能異常者を含む)

	冠動脈心疾患	脳卒中
日本人2型糖尿病患者 (JDCS9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

表2 JDCS9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)*, HbA <sub>1c</sub> (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)

血糖コントロールを改善させると、動脈硬化疾患の予防効果は遅れて出現するものの、その効果は長期間持続し、metabolic memory または legacy effect (遺産効果)とも称される。

一方、食後の血糖上昇度が大きいこと (食後高血糖) も動脈硬化疾患のリスクを高めることが、日本を対象にした Funagata Study<sup>9)</sup> などにより確立している。αグルコシダーゼ阻害薬によって食後高血糖を是正することが、動脈硬化疾患の発症を有意に抑制することも示されている<sup>10)</sup>。

### 糖尿病患者における血圧コントロールと動脈硬化疾患

JDCS登録患者における脳卒中の最強のリスクファクターは血圧であった (表2)。糖尿病患者には特に、腎症抑制効果も合わせ持つレニン-アンジオテンシン系抑制薬が第一選択薬とされる。ただし、降圧薬治療の糖尿病動脈硬化合併症に対する効果をまとめたメタアナリシスでは<sup>11)</sup>、脳卒中はACE阻害薬、カルシウム拮抗薬のいずれでも有意に抑制され、冠動脈疾患はカルシウム拮抗薬のみで有意に抑制されていた。またARBは心不全抑制効果が他クラスの降圧薬より有意に大きかったものの、脳卒中や冠動脈疾患の抑制効果は他クラスの降圧薬と同等であった。したがって薬剤の種類とともに、降圧の程度が重要である。

### 糖尿病患者における脂質コントロールと動脈硬化疾患

血中コレステロールレベルと冠動脈疾患リスクとの関係は、糖尿病の有無や人種によらず一定であることが、

アジア太平洋地域のコホート研究30件をまとめた研究<sup>12)</sup>で示されている。JDCSでは、日本人糖尿病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 (表2)。

糖尿病患者においてスタチン系薬は、動脈硬化疾患と心血管死亡のリスクを、それぞれ約2割と約1割低下させ、その程度は非糖尿病者の場合と変わらない<sup>13)</sup>。また、糖尿病患者1,000人にスタチン治療を5年間行うと、42 (95%信頼区間35~55)人を動脈硬化疾患から救うことができ、効率的な治療と言える。

糖尿病には高トリグリセリド血症と低HDLコレステロール血症の合併も特徴的であるが、これらに有効なフィブラート系薬の動脈硬化疾患に対する効果を検討したFIELD<sup>14)</sup>では、一次エンドポイント (冠動脈死亡および非致死的心筋梗塞) では有意差がなかったものの、心血管イベント全体としては有意に抑制された。東アジア人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が示唆されており<sup>15)16)</sup>、さらに強い効果も期待される。

### 糖尿病患者におけるアスピリンの有効性

糖尿病患者におけるアスピリンの使用については、まだ十分なエビデンスがあるとは言えず、糖尿病以外のリスクファクターを合わせ持つなどリスクの高い患者の場合には検討していくことになる<sup>17)</sup>。日本人2型糖尿病患者における低容量アスピリンの動脈硬化疾患抑制効果を検討したJapanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD)<sup>18)</sup>では、冠動脈疾患・脳卒中・末梢動脈疾患を合わせたアテローム性動脈

硬化イベントに対する効果は有意ではなかったが、致死的な冠動脈イベントと心血管イベントを合わせたエンドポイントは有意に低下させた。

### 糖尿病患者における生活習慣改善の有効性

食事や運動などの生活習慣に対する教育介入は、糖尿病未発症者の糖尿病発症を抑制し、糖尿病患者においては、合併症を促進する肥満や高血糖を改善させる。しかし、合併症そのものを抑制できるかについては知られていなかった。

JDCSでは、対象患者を無作為に「非介入群」と「介入群」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、「介入群」には、生活習慣教育を中心とした強化治療が加えられた。生活習慣教育は、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からなり、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 9.52/1,000人年と比較して、生活習慣介入群 5.48/1,000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（図1）<sup>19)</sup>。

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については、両群間の一時的な血糖コントロールの違いなどによるいわゆる「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、今後の検討課題である。

### おわりに

糖尿病患者において動脈硬化疾患を予防するには、血糖とともに血清脂質、血圧、生活習慣など多くの因子に対する同時管理が必要である。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性別や人種差がみられるが、これまでの大規模臨床研究は欧米人患者を主体としており、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上でも、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。

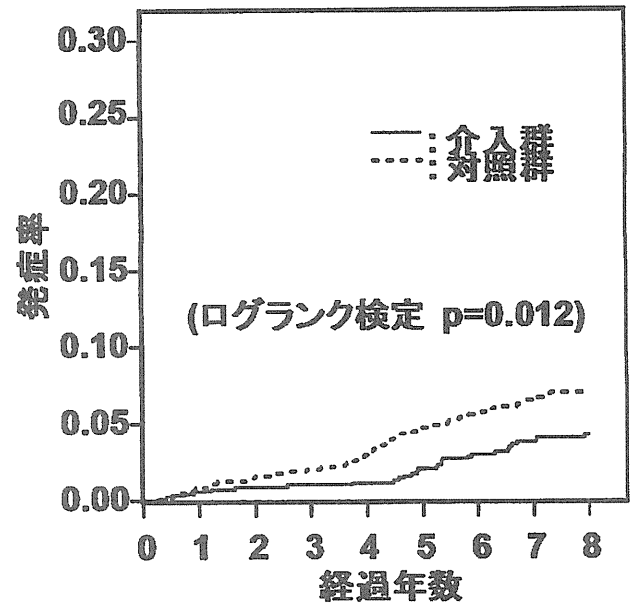


図1 JDCSにおける生活習慣介入の脳卒中発症率に対する有効性（カプランマイヤー解析）

### 謝辞

JDCSの前主任研究者である赤沼安夫朝日生命成人病研究所名誉所長、山田信博筑波大学長、統計解析を担当いただいている、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）、飯室聡先生をはじめとする、多くの先生方・関係者・患者さんのご尽力にこの場をお借りして深謝申し上げます。

### 参考文献

- 1) Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV: 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.
- 2) Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T, 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.
- 3) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, et al: 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* 2002; 34: 509-515.
- 4) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, 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.

- 5) 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.
- 6) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al.: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431.
- 7) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, 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.
- 8) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR: Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-1576.
- 9) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: 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.
- 10) Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M: 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.
- 11) Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al.: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-1419.
- 12) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Cholesterol, diabetes and major cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Diabetologia* 2007; 50: 2289-2297.
- 13) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al.: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-125.
- 14) Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al.: FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
- 15) Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, 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.
- 16) Chan WB, Tong PC, Chow CC, So WY, Ng MC, Ma RC, 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.
- 17) Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al.: Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121: 2694-2701.
- 18) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al.: Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators: Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-2141.
- 19) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, 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.



