

- 発症に及ぼす影響の検討：茨城県健康研究. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
28. 荒川聡美、渡邊智之、曾根博仁、小林正、河盛隆造、渥美義仁、押田芳治、田中司朗、鈴木進、牧田茂、大澤功、田村好史、佐藤祐造. わが国における糖尿病運動療法の実施状況に関する調査研究(第三報)－糖尿病患者の運動療法実施に影響を与える因子について－. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 29. 水谷有加利、畑中麻梨恵、山下りさ、菅野咲子、高橋直穂、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、曾根博仁、横山宏樹. グリメピリド 0.25mg の血糖改善および低血糖減少への効果. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 30. 堀川千嘉、奥村亮太、鎌田智恵実、田中司朗、田中佐智子、井藤英喜、赤沼安夫、山田信博、吉村幸雄、曾根博仁. 2 型糖尿病患者における食塩摂取量増加は脳卒中発症リスクに関連しないが、心血管疾患発症リスク上昇と関連する：JDCS. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 31. 友重栄美、鈴木美佑希、菅野咲子、山下りさ、畑中麻梨恵、水谷有加利、小川真弓、佐藤舞菜見、高橋直穂、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、曾根博仁、横山宏樹. MMSE を用いた 1300 例への認知機能の評価. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 32. 沢崎詩乃、畑中麻梨恵、山下りさ、菅野咲子、高橋直穂、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、曾根博仁、横山宏樹. ABI 異常者に関する因子の探求 - 非糖尿病 600 名を含む 3500 名の横断調査 -. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 33. 畑中麻梨恵、山下りさ、菅野咲子、高橋直穂、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、曾根博仁、横山宏樹. ABI 異常者の死亡、心血管イベントへ及ぼす影響 - 3300 名の観察コホート研究 -. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 34. 松坂賢、渥美綾香、唐ネ、煙山紀子、久芳素子、中川嘉、嶋田昌子、小林和人、矢藤繁、高橋昭光、曾根博仁、矢作直也、鈴木浩明、中牟田誠、山田信博、島野仁. 非アルコール性脂肪性肝炎における脂肪酸伸長酵素 E1v16 の役割. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 35. 川田亮、羽入修、古川和郎、石澤正博、山本正彦、大澤妙子、山田貴穂、皆川真一、鈴木裕美、山田絢子、鈴木亜希子、曾根博仁. 糖尿病患者における経皮的 AF 値(Autofluorescence)の規定因子および合併症との関連についての検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 36. 佐藤舞菜見、山下りさ、菅野咲子、小

川真弓、友重栄美、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、曾根博仁、横山宏樹. 糖尿病患者の感情負担度に関わる因子 - 初診時解析から PAID を用いて -. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)

37. 藤原和哉、菅原歩美、西連地利己、入江ふじこ、渡辺宏、曾根博仁、太田仁史. 肥満度指数(BMI)別にみた血清中性脂肪(TG)と糖尿病発症の関連の検討:

茨城県健康研究. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)

38. 児玉暁、藤原 和哉、齋藤 和美、羽入 修、曾根 博仁. 定量的メタ解析: 糖尿病患者における脈圧 (PP)、平均血圧 (MAP) と将来の心血管疾患 (CVD) 発症リスクとの関連性. 第 110 回日本内科学会総会. 2013.4.12 (東京)

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25年度 分担研究報告書

統計解析について

—BMI と死亡率の関連に関する因果推論—

田中佐智子(京都大学)
田中司朗(京都大学)
大橋靖雄(東京大学)

研究要旨

心血管疾患とがんの既往がない2型糖尿病患者2620人データに因果の逆転を調整するための統計手法を適用し、日本人患者におけるBMIと死亡率の関連について検討した。主要な評価項目は、死亡率であり、登録後4年以内の死亡を打ち切りとしない場合とする場合の二通りの解析を行った。BMIの死亡率に関するハザード比を、性、年齢、罹病期間、HbA_{1c}、収縮期血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、estimated glomerular filtration rate、現在喫煙、アルコール摂取の有無、余暇身体活動量、コホートを調整因子として含むCox回帰を用いて推定した。全ての追跡データを用いた解析では、BMI ≥ 18.5 kg/m²の範囲において、有意に死亡率が増加するという傾向はみられなかった。一方で、BMI <18.5 kg/m²の患者ではBMI $18.5\sim 22.4$ kg/m²に比べて死亡率が有意に高かった(ハザード比3.06、95%信頼区間1.59~5.88、 $p<0.01$)。早期の死亡を打ち切りとしてもハザード比に大きな変化はなかった。結論として、最近海外で報告された肥満が死亡率を減少させるという傾向は、日本人2型糖尿病患者では見られなかった。一方で痩せの患者は正常体重以上の患者と比べ著しく異なる特徴を示しており、今後詳しく研究されるべきである。

A. 研究目的

糖尿病診療において適正 BMI は重要であるが、2 型糖尿病患者を対象として BMI と死亡率の関連を調べた過去の研究の結果は一貫しない。欧米の大規模コホート研究である Atherosclerosis Risk in Communities study、Cardiovascular Health Study、Coronary Artery Risk Development in Young Adults、Framingham Offspring Study、Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis の統合解析では、BMI が 25.0kg/m^2 以上の過体重・肥満患者では、BMI が $18.5\sim 24.9\text{kg/m}^2$ に比べて死亡率が低いという” Obesity paradox” が報告された。一方最近になって、Nurses’ Health Study と Health Professionals Follow-up Study の併合解析では、BMI が $18.5\sim 22.4\text{kg/m}^2$ の範囲で死亡率が高いものの、過体重・肥満により死亡率が下がることはない、という結論が得られた。

BMI と死亡率の真の関連を、統計解析により明らかにすることは容易ではない。なぜなら、BMI が低い患者は喫煙やがんなどの併存疾患の影響で痩せており、そのために死亡率が高い、という因果の逆転が生じるためである。仮に、” Obesity paradox” が因果の逆転によるものでなかったとしたら、BMI 22.0kg/m^2 を目標値とする日本糖尿病学会のガイドラインは死亡率減少の観点からは適切でないということになってしまう。

そこで本研究では、Japan Diabetes Complications Study・Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial データを用いて、因果の逆転を調整するための統計手法を適用し、日本人患者における BMI と死亡率の関連を明らかにする。

B. 研究方法

本研究の対象者は、JDCC・J-EDIT に登録された 2 型糖尿病患者のうち、心血管疾患とがんの既往がない 2620 人とした。主要な評価項目は、死亡率であり、登録後 4 年以内の死亡を打ち切りとしない場合とする場合の二通りの解析を行った。BMI のカットオフ値は、 18.5 、 22.5 、 25kg/m^2 とした。BMI の死亡率に関するハザード比を、性、年齢、罹病期間、 HbA_{1c} 、収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、現在喫煙、アルコール摂取の有無、余暇身体活動量、コホートを調整因子として含む Cox 回帰を用いて推定した。

C. 結果

選択基準を満たした 2620 人の患者において、平均 $\pm\text{SD}$ BMI は $23.3\pm 3.2\text{kg/m}^2$ であり、BMI カテゴリーごとの患者割合は 5.2% ($<18.5\text{kg/m}^2$)、37.3% ($18.5\sim 22.4\text{kg/m}^2$)、31.0% ($22.5\sim 24.9\text{kg/m}^2$)、26.6% ($\geq 25.0\text{kg/m}^2$) であった。BMI $\geq 30.0\text{kg/m}^2$ と ≥ 35.0

kg/m² の割合は 3.1%と 0.2%と低かった。年齢 (62.9±8.9 歳)、HbA_{1c} (8.4±1.2%)、eGFR (80.8±28.1 mL/min/1.73m²) はカテゴリー間で有意に異ならなかったが、最も BMI が低いカテゴリーで女性が多く、罹病期間が長かった。BMI カテゴリー間で、腹囲 (67.0±6.2、75.5±6.9、81.8±6.7、89.8±8.3cm)、収縮期血圧 (128.3±17.0、130.7±16.3、135.0±16.1、136.2±16.0 mmHg)、LDL コレステロール (113.0±27.6、118.5±31.2、125.3±32.4、125.1±32.5mg/dL)、中性脂肪 (81.0±36.1、112.1±90.8、133.0±81.2、145.8±85.4 mg/dL) に有意な増加傾向が見られ、HDL コレステロール (69.7±20.3、57.4±18.1、52.8±15.9、52.0±14.7 mg/dL) と余暇身体活動量 (中央値 [四分位範囲]: 11.8 [23.5]、9.6 [21.3]、10.5 [22.8]、5.7 [17.5] METs-h/week) に有意な減少傾向が見られた。現在喫煙割合は、20.6%、28.3%、24.0%、19.2%であった。

中央値で 6.3 年の追跡において、14 (10.4%)、45 (4.6%)、38 (4.7%)、34 (4.9%) 人の死亡が各 BMI カテゴリーで観察された。対応する観察人年は、849.2、6238.5、5132.9、4347.8 人年であった。それらの死亡のうち、心血管傷害死は 1 (0.7%)、5 (0.5%)、5 (0.6%)、4 (0.6%) 人であり、がん死は 3 (2.2%)、18 (1.8%)、17 (2.1%)、12 (1.7%) 人

であった。

図 1 に 2 型糖尿病患者 2620 人における BMI と死亡率の関連に関するハザード比を示す。全ての追跡データを用いた解析 (図 1A) では、BMI≥18.5 kg/m² の範囲において、有意に死亡率が増加するという傾向はみられなかった。一方で、BMI<18.5 kg/m² の患者では BMI18.5~22.4kg/m² に比べて死亡率が有意に高かった (ハザード比 3.06、95%信頼区間 1.59~5.88、p<0.01)。早期の死亡を打ち切りとしてもハザード比に大きな変化はなかった (図 1B)。

サブグループ解析において、BMI≥18.5 kg/m² のハザード比は、喫煙者 (ハザード比 3.98、95%信頼区間 1.03~15.35、p=0.04) と 75 歳以上の高齢者 (ハザード比 10.61、95%信頼区間 2.34~48.13、p<0.01) で大きい傾向があったが、両方とも交互作用の検定で有意ではなかった (p=0.62 と p=0.17)。

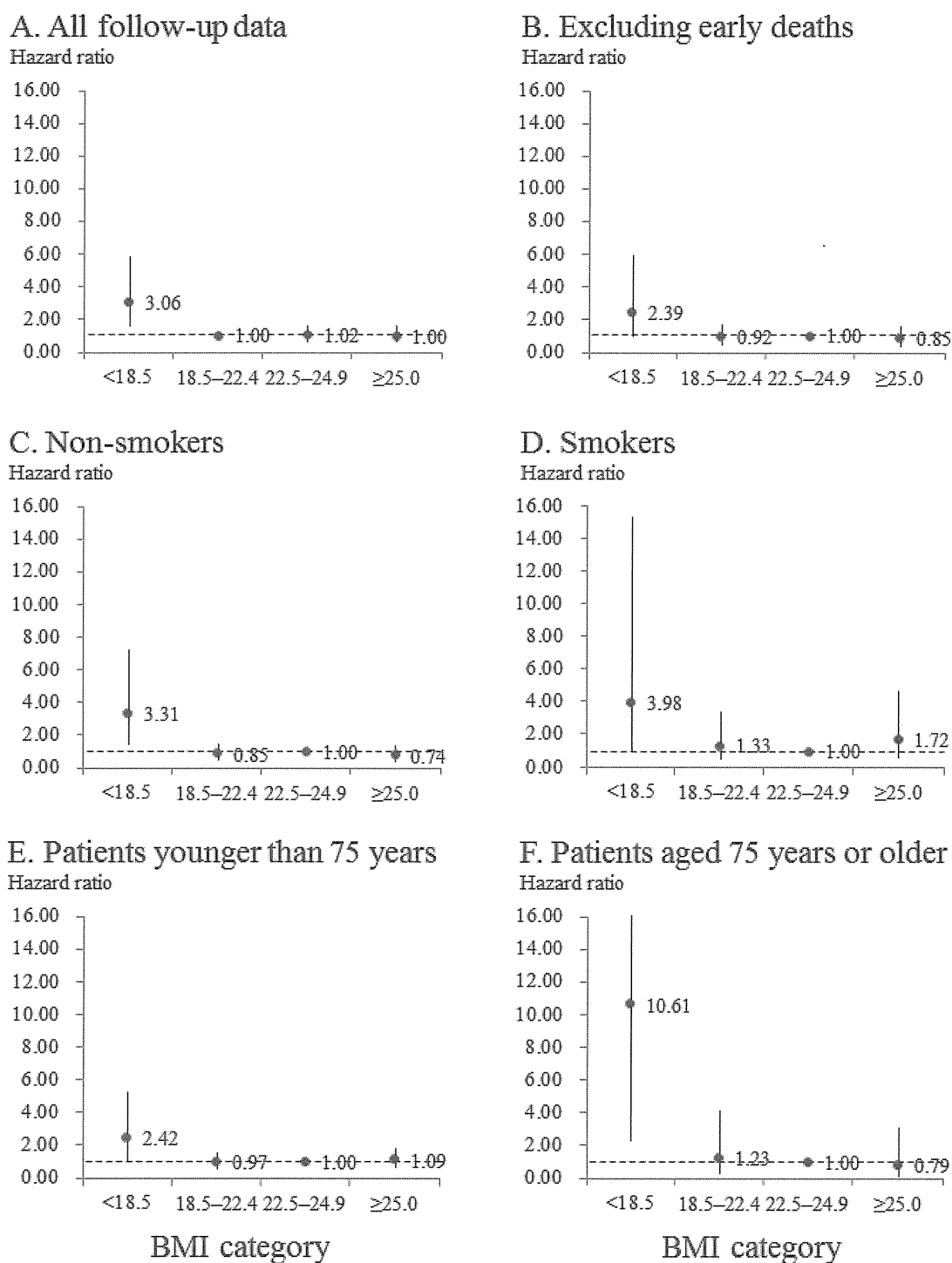
D. 結論

最近海外で報告された肥満が死亡率を減少させるという傾向は、日本人 2 型糖尿病患者では見られなかった。一方で痩せの患者は正常体重以上の患者と比べ著しく異なる特徴を示しており、今後詳しく研究されるべきである。

E. 研究発表

なし

図 1. 2 型糖尿病患者 2620 人における BMI と死亡率の関連に関するハザード比。
 A: 全ての追跡データを用いた解析. B: 登録後 4 年の死亡を打ち切りとした解析.
 C: 非喫煙者 1811 人を対象としたサブグループ解析. D: 喫煙者 577 人を対象としたサブグループ解析.
 E: 75 未満の 2382 人を対象としたサブグループ解析. F: 75 歳以上の 238 人を対象としたサブグループ解析.



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25年度 分担研究報告書

糖尿病網膜症に関する研究解析
-網膜症の存在はその他の血管合併症の発症危険予測に寄
与するか?-

川崎良(山形大学) 山下英俊(山形大学) 阿部さち(山形大学)
田中司朗(京都大学) 田中佐智子(京都大学) 守屋達美(北里大学)
片山茂裕(埼玉医科大学) 大橋靖雄(東京大学)

研究要旨

糖尿病の細小血管合併症として知られる糖尿病網膜症は、網膜症以外の細小血管合併症である糖尿病腎症・糖尿病性神経障害と病態を共有するだけでなく、脳卒中、虚血性心疾患においても細小血管レベルでの異常がその病態に重要な役割を持っていることが知られている。すなわち、“糖尿病網膜症を有する”こと自体が糖尿病に伴う(網膜症以外の)血管合併症を発症の危険を示す指標となっているか日本人2型糖尿病患者を対象としたJapan Diabetes Complications Study (JDCS) で検討した。

(1) 糖尿病網膜症と細小血管障害
日本人2型糖尿病患者で糖尿病網膜症、特に軽症の糖尿病網膜症も含めた場合に、それが微量アルブミン尿の存在と相互的に将来の顕性アルブミン尿の発症と腎機能低下に関連する可能性をJDCS研究で検討した(文献1)まず、研究開始時の糖尿病網膜症と微量アルブミン尿の有病からコホートを、(1)微量アルブミン尿が陰性かつ糖尿病網膜症なし(n = 773)、(2)微量アルブミン尿が陰性かつ糖尿病網膜症あり(n = 279)、(3)微量アルブミン尿が陽性かつ糖尿病網膜症なし(n = 277)、(4)微量アルブミン尿が陽性かつ糖尿病網膜症あり(n = 146)の4群に分類した。観察期間8年で、顕性アルブミン尿発症の調整ハザード比は(1)微量アルブミン尿が陰性かつ糖尿病網膜症なしを1としたときにそれぞれ2.48(95%信頼区間0.94-6.50; P = 0.07), 10.40(4.91-22.03; P < 0.01), 11.55(5.24-25.45; P < 0.01)と上昇して

いた。これを支持するように推定糸球体濾過量 (GFR) の年次減少量は微量アルブミン尿と糖尿病網膜症の重複例では他の群よりも約 2-3 倍高かった。これらの結果から微量アルブミン尿が陰性であっても糖尿病網膜症を有することで、顕性アルブミン尿発症の危険が約 2.5 倍となっており、微量アルブミン尿と糖尿病網膜症の重複は実にその危険が 10 倍以上にもなっていることが明らかとなった。この結果から、糖尿病網膜症の有病者では腎症の発症の危険が上昇することを眼科医、糖尿病の治療を行う内科医ともに理解し情報交換を行っていくことでその情報を有効活用できると考えている。

(2) 糖尿病網膜症と大血管症

糖尿病患者の生命予後に直接関わる脳卒中や心筋梗塞などの大血管合併症の発症の危険評価の試みはこれまでも多数報告がある。大血管合併症の予防を考える際には非糖尿病患者ではフラミンガムスコアに代表される年齢、性別、血圧、コレステロールなどに基づいたモデルがよく知られている。糖尿病患者では同様のモデルとして、糖尿病罹病期間やヘモグロビン A1c 値等を加えた UKPDS リスクエンジン等が知られている。しかしながらそのようなリスク予測式の精度はまだ十分とは言えず、いまなお新たな危険因子の探索は続けられている。大血管合併症であっても細小血管系における障害がその発症

機序に重要な役割を持っていることが知られている。また、網膜血管系と心血管系や脳血管系が発生学的、解剖学的、機能的に共通点を有することが知られている。糖尿病網膜症は網膜血管系における血管内皮障害、炎症、毛細血管閉塞などを背景とするが、これは心血管合併症に重要な動脈硬化とも共通する機序がある。そこで細小血管異常である糖尿病網膜症をその危険予測しに加えることでどれだけの精度向上が期待できるかを検討した。JDCS 研究開始時に網膜症評価が可能だった 1620 名のうち、412 名 (25.4%) が軽症非増殖網膜症を、67 名 (4.1%) が中等症非増殖網膜症を有しており、軽症非増殖糖尿病網膜症者の脳卒中及び冠動脈性心疾患の 8 年累積発症率は 8.5%、6.6%、中等症非増殖糖尿病網膜症者では 9.0%、6.0%であった。網膜症を有しないものに比べて軽症から中等症非増殖網膜糖尿病症を有する者は脳卒中および冠動脈性心疾患の発症の危険がそれぞれ約 1.7 倍であった (図 1) (年齢、ヘモグロビン A1c、糖尿病罹病期間、収縮期血圧、脂質他で調整後のハザード比 1.69 [95% 信頼区間 1.09-2.63], $p=0.02$ と 1.69 [1.03-2.80], $p=0.04$)。中等症を除いて軽症非増殖糖尿病網膜症者であっても脳卒中あるいは冠動脈性心疾患のいずれかの発症と有意な関連があった (調整ハザード比 1.86 [1.28-2.71], $p<0.01$)。病変別にみると、網膜出血/毛細血管瘤等のごく

初期の病変が脳卒中と冠動脈性心疾患の双方に、綿花様白斑の存在は脳卒中と有意に関連していた (図 2)。このことから、日本人 2 型糖尿病患者で比較的軽症の糖尿病網膜症であっても脳卒中あるいは冠動脈性心疾患の発症の危険が高いことが示された。これまで程度の軽い糖尿病網膜症有病者については循環器疾患の危険が約 2 倍近くに上昇していることは認識されておらず、今後は眼科医から内科医に積極的に情報提供を行い循環器疾患の発症予防へとつなげる必要があると考えている。

以上、JDCS 研究から糖尿病網膜症を有することが糖尿病腎症の発症、脳卒中・冠動脈性心疾患の発症に関連していることを報告した研究結果から、糖尿病患者の全身合併症管理における糖尿病網膜症を評価することが重要な情報となることが示唆された。糖尿病網膜症は今なお罹患者数が多い疾患である。軽症も含む何らかの糖尿病網膜症の有病者数推計では 2010 年におけるわが国の成人約 500 万人にも上ると推計される。これまで軽症の糖尿病網膜症を有することで、糖尿病網膜症以外の全身合併症の危険が約 2 倍も上昇しているという情報は十分に生かされていなかった。今後は、糖尿病網膜症患者は軽症であってもその他の血管合併症

の危険の発症を考える上で重要な情報であることを眼科、内科、患者それぞれの間で十分共有できるように、危険予測式やリスクチャートのような形で臨床に還元していくことを考えたい。

文献

- (1)Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, et al. Diabetic Retinopathy and Microalbuminuria Can Predict Macroalbuminuria and Renal Function Decline in Japanese Type 2 Diabetic Patients: Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2013;36(9):2803-9.
- (2)Kawasaki R, Tanaka S, Abe S, et al. Risk of Cardiovascular Diseases Is Increased Even with Mild Diabetic Retinopathy: The Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology* 2013;120(3):574-82.
- (3)Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.

表. 世界人口における糖尿病網膜症の有病率推計（文献3）。

	世界人口における有病率 (2010)		我が国における 糖尿病網膜症患者数推定
何らかの糖尿病網膜症	35.4%	約1億人	約500万人
増殖糖尿病網膜症	7.2%	約2000万人	約110万人
糖尿病黄斑症	7.4%	約2100万人	約110万人
失明の危険のある糖尿病網膜症*	11.7%	約3300万人	約180万人

*増殖糖尿病網膜症あるいは糖尿病黄斑症

図1. 糖尿病網膜症の存在は大血管合併症の発症の危険と関連する。

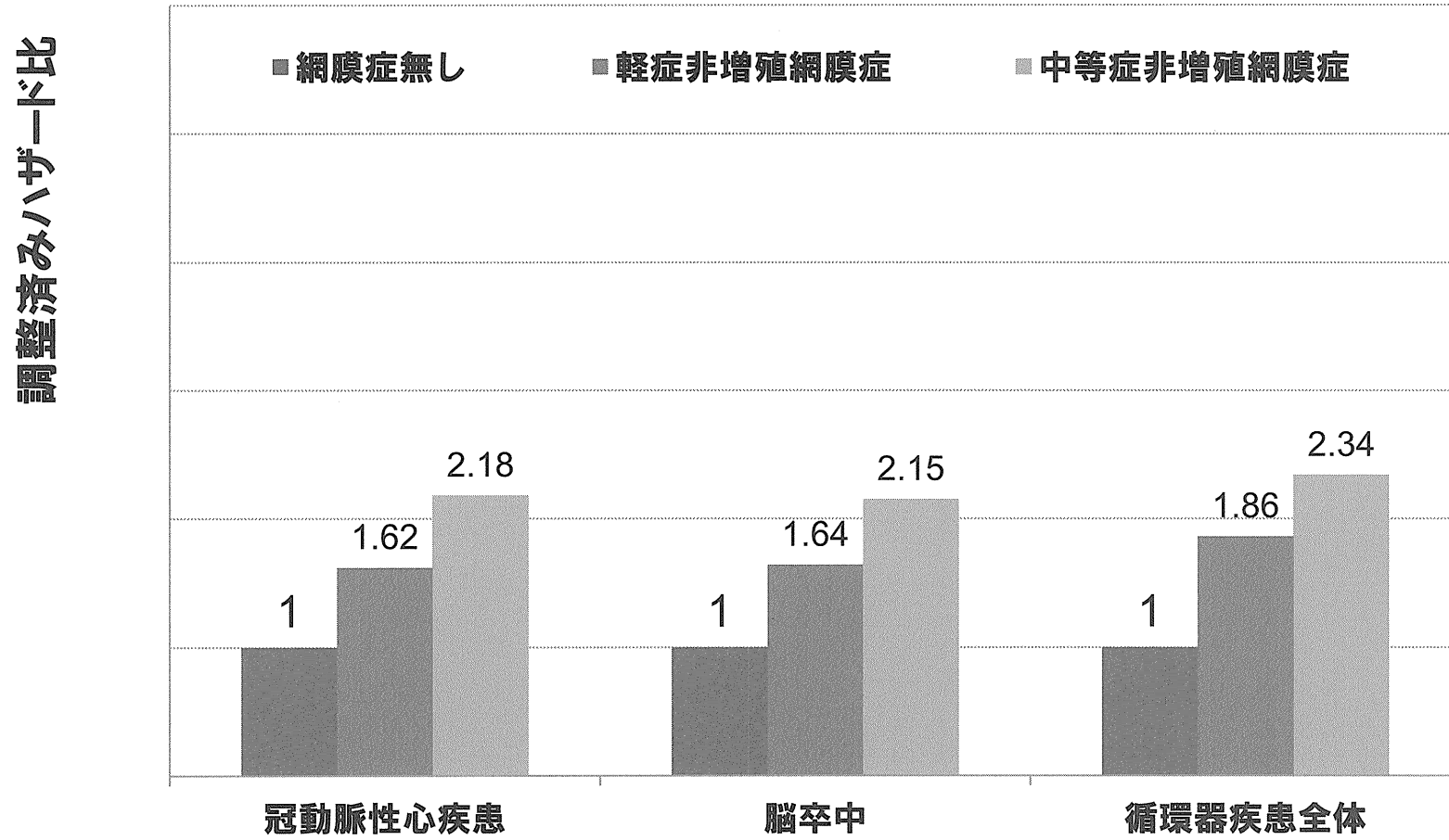
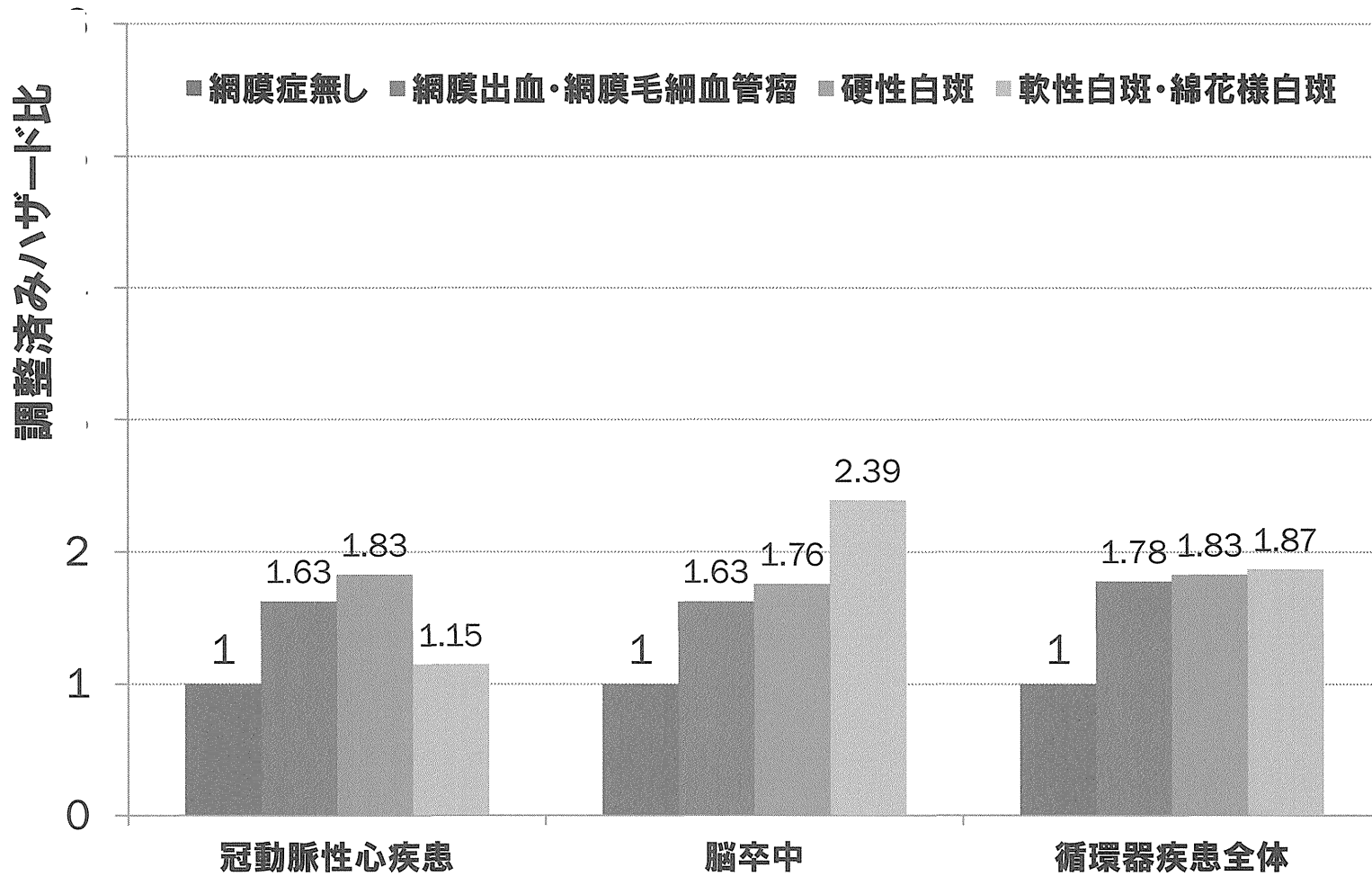


図 2. 糖尿病網膜症所見は初期病変であっても大血管合併症の発症の危険と関連する。



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25年度 分担研究報告書

日本人2型糖尿病における顕性アルブミン尿発症と腎機能低下に対する糖尿病網膜症および微量アルブミン尿の影響 —JDCS 腎症解析から—

守屋達美(北里大学健康管理センター)

はじめに

糖尿病性腎症(腎症)に関して JDCS が過去に明らかにしてきたものとして、顕性アルブミン尿の発症には血糖コントロール、収縮期血圧および喫煙が関連したという報告をした¹⁾。一方、腎症の臨床的診断には、糖尿病網膜症(diabetic retinopathy: DR)の存在が有用とされるが、その相互関連や進行過程の詳細はいまだ不明である。この2年間は、慢性血管合併症間の相互関連(特にDRと顕性アルブミン尿、さらに腎機能低下の関連)を解明すべく、JDCS登録患者において顕性アルブミン尿の発症および腎機能低下を追

跡し、微量アルブミン尿(MA)およびDRの関与を明らかにすることを目的とし、検討を行った。

JDCS総登録患者のうち、尿アルブミン排泄量が150mg/gCr以下で、かつDRが評価できた2型糖尿病患者1,475人を解析対象とし、観察開始時のMAおよびDRの有無により対象を4群に分け、8年間経過観察した[正常アルブミン尿(NA)(DR無)773例, NA(DR有)279例, MA(DR無)277例, MA(DR有)146例]。その結果、尿アルブミン排泄量は、4群全てで増加傾向にあったが、NA(DR無)に比較して、他3群は有意に尿アルブミン排泄量の

増加が早かった。一方、eGFRは4群とも下降傾向にあったが、MA(DR有)の年次eGFR低下率は、 $1.92 \text{ ml/分}/1.73\text{m}^2$ で、他3群に比し、有意に大であった²⁾。

検討結果の解釈

1) 顕性アルブミン尿の発症には、MAの存在が大きく関与する。2) 腎機能低下はMAおよびDRが併存したときに顕著である。3) それゆえ、比較的軽症のDRであっても、腎症の予後の推定に重要な情報となり、積極的な眼科診察にもとづいた内科・眼科間の情報共有が望まれる。

JDCS 結果を支持する組織学的検討

ところで、欧米人1型糖尿病の正常アルブミン尿期に腎生検を行った報告では、DRの合併がある患者ではそうでない患者に比べ、糖尿病性糸球体硬化症としての腎組織変化が進行していることが示されている³⁾。筆者は、同様の検討を日本人2型糖尿病患者の腎生検組織を使用して行い、DRの存在が腎組織変化の進行度およびその後の腎機能低下に関係することを指

摘した(第71回ADA発表、現在Diabetes Care投稿中)。その内容を下記に示す(抜粋)。

経皮的腎生検を施行した65歳未満のNA-MAの2型糖尿病32例(DM群、男性23例、 49 ± 10 歳、病悩期間 13 ± 8 年、DRあり20例、NA17例、MA15例)を、腎生検時の尿中アルブミンおよびDRの有無から4群に分類し[NA(R-), NA(R+), MA(R-), MA(R+)], 6.2 ± 3.5 年経過観察した。また、光学顕微鏡PAS染色標本の腎組織障害パターンを既報の報告⁴⁾に従い正常、典型、非典型に分類した。生検時および観察終了時(期間)の尿中アルブミン、血圧、GFRを、4群間で比較検討した。

【結果】1) MA(R+)群の腎組織は典型例のみを呈したが、NA(R-)群には典型例を認めず、4群で組織障害パターンは有意に異なった。2) MA(R+)群のGFRは、腎生検時($130.6\pm 54.7 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$)に比し、観察終了時(80.9 ± 12.1)で有意に低下した。他3群は低下を認めなかった。3) MA(R+)群の年次GFR低下は、NA(R-), NA(R+)に比し、有意に速かった。【結論】腎生検で腎症が確認された2型糖尿病の6

年の観察では、DR を伴う MA 期は典型的腎組織所見を示し、その群で GFR が低下する。したがって、DR とアルブミン尿双方を考慮した経過観察が重要である。

おわりに～今後の展望

この2年間の JDCS 腎症班の検討としては、尿アルブミン排泄量が同等でも DR が存在すると腎組織のダメージが大きいという腎生検の結果が2型糖尿病の大規模コホートを対象として裏付けられた、と言えるかもしれない。

糖尿病診療の目標の1つは様々な慢性血管合併症の発症阻止・進展緩解にあるが、実はそれらの詳細な相互関連は分かっていない。近年、糖尿病患者における心・腎連関、心・網膜症連関などが指摘されているが、慢性合併症同士の相互関連のメカニズムの解明とそれにもとづいた診療体制の構築につながる発信が JDCS を始めとする臨床研究に求められる点だと考える。

文献

- 1) Katayama S, et al : Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals : the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) . *Diabetologia* 54 : 1025-1031, 2011.
- 2) Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, et al. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2013;36(9):2803-9.
- 3) Klein R, et al : The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients : the Renin-Angiotensin System Study. *Diabetes* 54 : 527-533, 2005.
- 4) Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39(12):1569-76.

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25年度 分担研究報告書

日本人2型糖尿病患者の食事摂取状況

堀川千嘉(新潟大学、筑波大学) 鎌田智英実(四国大学) 奥村亮太(四国大学)
田中司朗(京都大学) 曾根博仁(新潟大学) 吉村幸雄(四国大学)

研究要旨

食事療法は糖尿病治療の要となる。しかしながら、アジア人糖尿病患者における食事摂取状況の実態はほとんど明らかになっていないことから、本課題について検討を行った。性別・年齢・糖尿病罹患期間にかかわらず、欧米と比較して“低脂質エネルギー制限食”であり、その三大栄養素のエネルギー摂取比率および食品構成は、欧米において糖尿病の治療への有効性が報告されてるパターンに近いものであった。

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、糖尿病治療の基礎的なデータとして非常に重要であるが、糖尿病患者の多くを占めるアジア人の中年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1516名を対象に、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。

B. 研究方法

1996年に実施したFFQgの結果より、JDCStudyに登録されている糖尿病患者

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JDCS対象者と欧米における糖尿病患者におけるの食品群・栄養素摂取量の比較を行った。

C. 結果

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

が少なかった。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。一方、韓国や南アフリカの糖尿病患者と比較すると炭水化物摂取比率は低く、脂質摂取比率は高かった。また、この傾向は、性別・年齢・糖尿病罹患期間を考慮した場合でも、同様の結果であった。

D. 考察

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ることが明らかとなった。

アジア人糖尿病患者は欧米人糖尿病患者と比較してBMIが低く、インスリン分泌能や抵抗性の程度も人種間で差異があることが知られている。本研究は、研究開始当時の横断的な観察研究であるが、人種間で2型糖尿病患者の特徴に大きな差があることは明らかである。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の在り方において、人種間を考慮した食事療法について探究することが求められる。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

Chika Horikawa, Yukio Yoshimura, Chiemi Kamada, Shiro Tanaka, Sachiko Tanaka, Akane Takahashi, Osamu Hanyu, Atsushi Araki, Hideki Ito, Akira Tanaka, Yasuo Ohashi, Yasuo Akanuma, Nobuhiro Yamada, Hirohito Sone. Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis from Japan Diabetes Complications Study. Journal of Diabetes Investigation. 2013, in press.

Table 1 | Characteristics of 1,516 diabetic patients who participated in the nutritional and food intake survey of the Japanese Diabetes Complications Study

	Men (n = 807)		Women (n = 709)		Total (n = 1,516)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	58.4	±7.0	59.0	±6.8	58.7	±6.9
Diabetes 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 ²)	22.7	±2.6	23.2	±3.3	22.9	±3.0
<18.5 kg/m ²	4.0%		6.8%		5.3%	
≥25 kg/m ²	19.3%		28.1%		23.4%	
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	±0.1
Fasting plasma glucose (mmol/L)	8.9	±2.4	9.0	±2.5	8.9	±2.4
HbA1c (%)	7.7	±1.2	8.1	±1.3	7.9	±1.3
Systolic blood pressure (mmHg)	131	±15.7	131	±16.3	131.4	±16.0
Diastolic blood pressure (mmHg)	77	±9.8	76	±9.9	76.6	±9.9
Total serum cholesterol (mmol/L)	5.0	±0.9	5.4	±0.9	5.2	±0.9
Serum LDL cholesterol (mmol/L)	3.0	±0.9	3.3	±0.8	3.2	±0.8
Serum HDL cholesterol (mmol/L)	1.4	±0.4	1.5	±0.5	1.4	±0.4
Serum triacylglycerol† (mmol/L)	1.2	±0.8	1.1	±0.8	1.1	±0.8
eGFR† (mL/min per 1.73 m ²)	79.4	±33.0	81.8	±36.6	80.3	±33.7
Treated by insulin (%)	18.1%		22.1%		20.0%	
Treated by OHA without insulin (%)	64.7%		67.1%		65.8%	
Current smoker (%)	46.4%		8.7%		28.7%	

eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; OHA, oral hypoglycemic agent; SD, standard deviation. †Median and interquartile range.

Table 2 | Nutritional intake per day, and percentage of participants who met the nutritional recommendations of the Japan Diabetes Society, Canadian Diabetes Association and American Diabetes Association

	Men (n = 807)		Women (n = 709)		Age <60 years (n = 755)		Age ≥60 years (n = 761)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<i>Nutritional intake</i>								
Energy								
kcal	1819	400	1643	405	1760	420	1714	403
Carbohydrate								
% Energy	53.0	6.8	54.2	6.3	52.9	6.7	54.2	6.5
g	239.6	55.4	220.1	48.5	230.9	54.4	230.0	52.0
Protein								
% Energy	15.2	2.3	16.2	2.4	15.6	2.4	15.8	2.4
g	69.7	20.8	67.2	22.7	69.0	22.1	68.0	21.4
Fat								
% Energy	26.7	4.9	28.7	4.8	28.1	5.1	27.2	4.8
g	54.3	17.1	53.2	18.9	55.3	18.5	52.3	17.3
SFAs								
% Energy	7.6	1.7	8.3	1.6	8.0	1.7	7.9	1.6
MUFAs								
% Energy	8.8	2.0	9.3	2.0	9.3	2.1	8.8	2.0
PUFAs								
% Energy	6.4	1.5	6.9	1.5	6.8	1.6	6.5	1.5
n6								
% Energy	5.2	1.3	5.5	1.4	5.5	1.4	5.2	1.3
n3								
% Energy	1.5	0.4	1.6	0.4	1.6	0.4	1.6	0.4
Cholesterol								
mg	316.9	116.9	306.9	118.1	313.1	116.5	311.3	118.6
Ca								
mg	619.6	228.3	661.0	229.5	628.9	228.3	648.9	230.8
Fe								
mg	8.0	2.5	8.2	2.7	8.1	2.6	8.1	2.5
Dietary fiber, total								
g	14.1	5.3	15.4	5.3	14.5	5.4	14.9	5.2
Sodium								
g	4.1	1.5	4.3	1.6	4.1	1.6	4.3	1.5
<i>Recommendation met</i>								
Carbohydrate†								
<55% Energy	61%		55%		61%		55%	
55-60% Energy	24%		29%		25%		27%	
≥60% Energy	15%		17%		13%		18%	
Fat†								
<25% Energy	38%		21%		27%		33%	
SFA†								
<7% Energy	35%		17%		26%		27%	
Fiber (total)†								
≥20 g	13%		17%		14%		16%	
Sodium†								
<3.9 g	50%		45%		50%		46%	

Table 2 | (Continued)

	Diabetes duration <10 years (n = 737)		Diabetes duration ≥10 years (n = 779)		Total (n = 1516)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<i>Nutritional intake</i>						
Energy						
kcal	1,762	425	1,708	397	1,737	412
Carbohydrate						
% Energy	53.3	6.5	53.9	6.7	53.6	6.6
g	232.8	55.2	228.0	51.0	230.5	53.2
Protein						
% Energy	15.6	2.4	15.7	2.4	15.7	2.4
g	69.5	22.6	67.3	20.7	68.5	21.7
Fat						
% Energy	27.9	4.9	27.3	5.0	27.6	5.0
g	55.1	18.3	52.4	17.5	53.8	18.0
SFAs						
% Energy	7.9	1.7	7.9	1.7	7.9	1.7
MUFAs						
% Energy	9.1	2.0	8.9	2.0	9.0	2.0
PUFAs						
% Energy	6.7	1.5	6.5	1.5	6.6	1.5
n6						
% Energy	5.4	1.4	5.2	1.3	5.3	1.4
n3						
% Energy	1.6	0.4	1.5	0.4	1.6	0.4
Cholesterol						
mg	316.1	120.2	307.2	114.1	312.2	117.5
Ca						
mg	644.5	238.8	632.3	220.2	639.0	229.7
Fe						
mg	8.3	2.6	7.9	2.5	8.1	2.6
Dietary fiber Total						
g	15.0	5.4	14.4	5.2	14.7	5.3
Sodium						
g	4.3	1.6	4.1	1.5	4.2	1.5
<i>Recommendation met</i>						
Carbohydrate†						
<55% Energy	59%		57%		58%	
55-60% Energy	27%		25%		26%	
≥60% Energy	13%		19%		16%	
Fat‡						
<25% Energy	28%		32%		30%	
SFAs‡						
<7% Energy	27%		27%		27%	
Fiber, total‡						
≥20 g	17%		13%		15%	
Sodium‡						
<3.9 g	48%		49%		48%	

MUFAs, mono-unsaturated fatty acids; n3, n-3 fatty acids; n6, n-6 fatty acids; PUFAs, poly-unsaturated fatty acids; SD, standard deviation; SFAs, saturated fatty acids. †Carbohydrate intake, 50-60% of total energy; fat intake <25% total energy; fiber, >20 g/day; and sodium, <3.9 g (<10 g as salt) were recommended by the Japan Diabetes Society¹⁷. ‡Saturated fat intake should be <7% of total energy as recommended by the Canadian Diabetes Association¹⁸ and the American Diabetes Association.¹⁹