

図 1. JDCSの日本人2型糖尿病患者における網膜症の発症（左）ならびに進展増悪（右）における開始時HbA1c (NGSP) の影響（点線>9.4% 実線7.4-9.3% 破線<7.4%）（カプラン・マイヤー解析）（文献6より引用）

また東アジア地域男性の喫煙率の高さは世界的に悪名高いが、喫煙が顕性腎症の発症リスクを約2倍上昇させることも示された⁴⁾。喫煙は、別の日本人2型糖尿病コホートにおいて早期腎症発症のリスクを高めることを以前報告していたが⁵⁾、今回の結果と合わせると、腎症の発症と進展増悪の両方に悪影響を及ぼすことが明らかになった。

5. 網膜症とそのリスク因子

網膜症の発症・増悪の最も重要なリスク因子は血糖コントロールであり、これはわが国の患者でも共通であった。JDCSでは開始時HbA1c (NGSP)9.4%以上の患者では、その後8年間にほぼ半数が網膜症を発症し、進展増悪率も非常に高かった。同時にHbA1c (NGSP) 7.4%未満でも1割が網膜症を発症し、厳格な血糖コントロールの必要性が示された⁶⁾ (図1)。

一方、わが国では欧米各国と比較して、果物摂取量が平均的に少ないことが知られている。JDCSの解析結果では、適量の果物（一日250g程度=大きさにもよるがバナナなら2本分、ミカンなら3個分、リンゴなら1個分程度）を摂

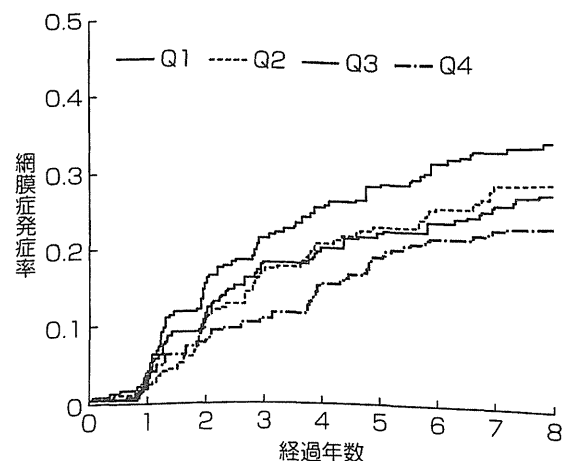


図 2. JDCSの日本人2型糖尿病患者における果物摂取量と網膜症発症率との関係。一日当たりの果物摂取重量により、対象者を四分位に分けた際の各群の網膜症発症率を示す（各群の摂取量平均値は、少ない群からQ1, Q2, Q3, Q4でそれぞれ、一日23g, 83g, 141g, 253g）。別に行われたCox多変量回帰分析でも、この4群では、果物摂取量が多い方が網膜症発症率が低いという有意な傾向が認められた。（文献7より引用）

取している患者では、ほとんど摂取しない患者と比較して網膜症の発症リスクが、有意に低下していることも見いだされた⁷⁾ (図2)。この関係は他の交絡因子の影響を考慮しても変わらず、

表 1. JDCSの日本人 2 型糖尿病患者における冠動脈疾患の多変量調整リスク因子（性別、年齢、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）（文献 8 より引用）

冠動脈疾患					
		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	トリグリセリド (対数変換値)	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
脳卒中					
		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	収縮期血圧	1.31 (1.04-1.65)	10 mmHg	1.31 (1.04-1.65)	0.02

果物の関連成分としては、ビタミンCやカロテン摂取量との間に有意な関連がみられた。果物の食べ過ぎはエネルギーや果糖の過剰摂取につながるため指導時には注意を要するが、少なくとも果物摂取が少ない患者への栄養指導には参考になるものと考えられる。

6. 大血管症とそのリスク因子

糖尿病患者では人種を問わず、非糖尿病患者の2~4倍も動脈硬化疾患が発症しやすく、糖尿病大血管症と言われる。一般的に日本人では、欧米人とは逆に、冠動脈疾患より脳卒中の頻度が高いことが知られているが、JDCS登録患者では、冠動脈疾患（狭心症と心筋梗塞の合計）と脳卒中（脳梗塞と脳出血の合計）の頻度は同程度で、日本人糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して相対的に冠動脈疾患のリスクが高いことが示唆された⁸⁾。ただしその絶対的な頻度は、英国人糖尿病

患者と比較するとかなり低い。さらに欧米では糖尿病患者の多くが大血管症で死亡するのに対して、わが国の糖尿病患者の死因の首位は大血管症でなく悪性腫瘍であることにも留意する必要がある。

JDCS登録患者における脳卒中と冠動脈疾患の上位リスク因子を表1に示す⁸⁾。脳卒中については収縮期血圧が唯一の有意なリスク因子であり、欧米人患者と同様、わが国の患者においても血圧コントロールは極めて重要であることが確かめられた。一方、冠動脈疾患については、血清トリグリセリド (TG) 値とLDLコレステロール (LDL-C) 値が最も強いリスク因子で、両者は同等の影響力を有していた。

糖尿病大血管合併症のリスク因子としてのLDL-Cの重要性については、欧米人患者の場合と変わらなかったが、欧米では、血清TG値が有意なリスク因子になることは比較的少ない。しかしJDCS以外の東アジア人2型糖尿病患者コホー

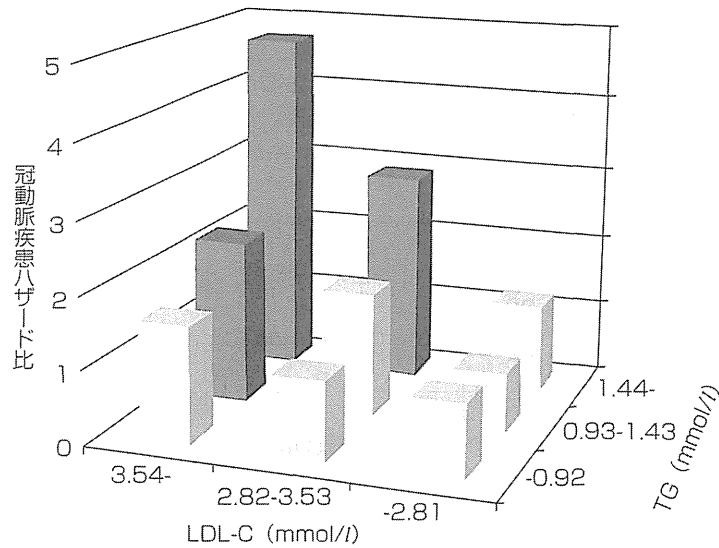


図3. JDCSの日本人2型糖尿病患者における血清トリグリセリド値と血清LDL値との組合せが、冠動脈疾患の発症リスクに与える影響 (TGの3分位点 1.44 mmol/l=129 mg/dl, 0.92 mmol/l=83 mg/dl, LDL-Cの3分位点 3.54 mmol/l=137 mg/dl, 2.81 mmol/l=109 mg/dl). 両者ともかなり低値からリスク上昇と関連していることがわかる。(文献8より引用)

トにおいても血清TG値は、心血管疾患イベント⁹⁾あるいは心血管死亡¹⁰⁾との関連が示唆されており、この地域の2型糖尿病患者においては、冠動脈疾患と深く関連している可能性がある。さらにJDCSにおいて、TG値とLDL-C値が両方高い患者では、冠動脈疾患リスクは著明に上昇しており、このような患者には特に重点的に介入する必要があることも示された⁸⁾(図3)。

現在、糖尿病の有無にかかわらず冠動脈疾患のリスク評価・予測には、LDL-Cが最も広く使われているが、前述のような血清脂質のリスク因子の違いもあったため、日本人2型糖尿病患者の冠動脈リスク評価に適した脂質指標を探ることを目的に、現在頻用される各種脂質指標の冠動脈疾患予測能を男女別に比較検討した¹¹⁾(表2)。その結果、TGは女性において特に鋭敏な予測指標であったことが判明し、さらに女性においては、Non-HDLコレステロール (Non-HDL-C) や

総コレステロールも有用な指標であった。一方、男性においてもNon-HDL-Cは最も鋭敏な指標の一つであり、男女同一の指標を用いるならばNon-HDL-Cが最も適当と思われ、これは男女いずれにおいても、LDL-Cよりむしろ良好な予測能を有していた¹¹⁾。その理由としてはNon-HDL-Cが、TG画分などLDL-C以外の動脈硬化惹起性のリポタンパクも含有しているためと推測された。スプライン解析で求めたNon-HDL-C値と冠動脈疾患リスクとの関係は、連続的かつ直線的であり、目標値となる閾値は見いだせなかった。したがって2型糖尿病患者の冠動脈疾患を抑制するためにはかなり厳格なコントロールが必要と考えられる¹¹⁾(図4)。

また軽度でも網膜症のある患者では、大血管症のリスクが上昇することも示されている¹²⁾。軽度から中等度の非増殖性網膜症であっても、冠動脈疾患、脳卒中のリスクは、それぞれ1.69

表 2. JDCSの日本人 2 型糖尿病患者における実測された各脂質指標（総コレステロール (TC), HDLコレステロール (HDL-C), TG (空腹時) の 3 種類に, これらから算出された, Friedewald式によるLDL-C, Non-HDLコレステロール (Non-HDL-C), LDL-C/HDL-C比, TC/HDL-C比, TG/HDL-C の 5 つを加えた合計 8 種類の脂質指標の冠動脈疾患予測能. 各指標につき 1 標準偏差上昇 (HDL-C については減少) あたりのハザード比とROC曲線下面積による比較を示す (文献 11 より引用)

	男性		女性	
	多変量補正 ハザード比 (95%信頼区間)	ROC曲線下面積 (95%信頼区間)	多変量補正 ハザード比 (95%信頼区間)	ROC曲線下面積 (95%信頼区間)
総コレステロール	1.57 (1.25, 1.99)	0.697 (0.636-0.758)	1.58 (1.20, 2.06)	0.721 (0.644-0.798)
LDLコレステロール	1.59 (1.28, 1.98)	0.694 (0.629-0.758)	1.41 (1.06, 1.86)	0.705 (0.626-0.784)
HDLコレステロール	1.47 (1.09, 1.98)	0.669 (0.604-0.734)	1.03 (0.72, 1.48)	0.667 (0.577-0.756)
トリグリセリド (log transformed)	1.42 (1.08, 1.85)	0.664 (0.595-0.733)	1.72 (1.21, 2.43)	0.708 (0.630-0.786)
Non-HDL-C	1.78 (1.43, 2.21)	0.726 (0.664-0.787)	1.60 (1.21, 2.12)	0.715 (0.634-0.796)
TC/HDL-C比	1.63 (1.36, 1.95)	0.718 (0.656-0.780)	1.48 (1.11, 1.95)	0.696 (0.609-0.782)
LDL-C/HDL-C比	1.52 (1.29, 1.79)	0.709 (0.646-0.772)	1.44 (1.09, 1.91)	0.695 (0.608-0.781)
TG/HDL-C比	1.49 (1.20, 1.85)	0.680 (0.615-0.746)	1.36 (1.01, 1.85)	0.683 (0.597-0.769)

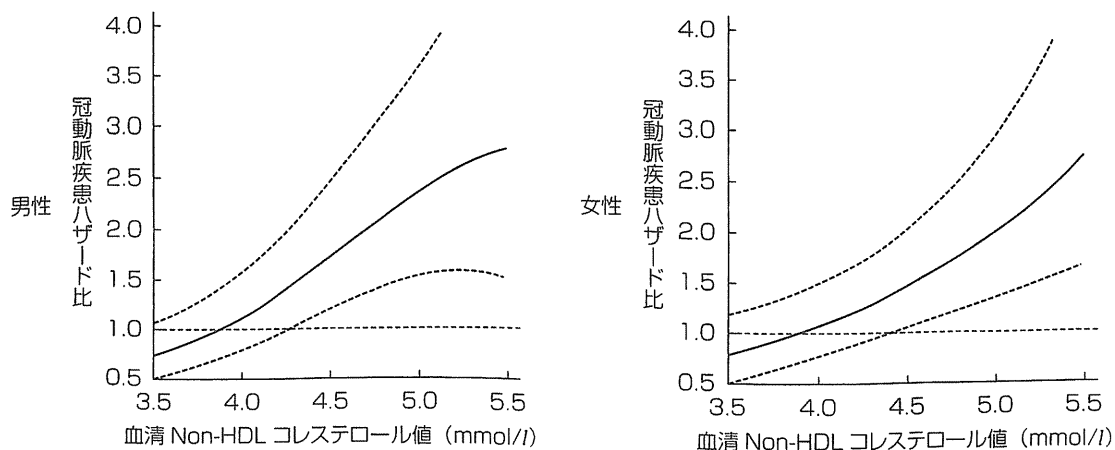


図 4. JDCSの日本人 2 型糖尿病患者における男女別の血清Non-HDLコレステロール値と冠動脈疾患リスクとの関係. 両者の関係はほぼ直線的であり, リスクが一定となる基準値を決定するのは困難である (スプライン曲線, 点曲線は 95%信頼区間を示す) (文献 11 より引用)

倍 (95% 信頼区間 1.17~2.97), 2.69 倍 (同 1.03~4.86) 高値であることが示された.

7. 生活習慣の影響と効果

JDCSでは登録患者を「従来治療群」と「生活習慣介入群」に無作為割り付けし、前者では各専門施設のそれまでの外来治療を継続し、後者ではそれに加え、わが国の医療現場で実施可能な程度の生活習慣教育を中心とした強化治療を行い、両群を比較した¹³⁾。強化治療の内容は、学会ガイドライン目標値の達成を目指した外来主治医による強化指導、療養指導スタッフの電話による指導（2週間に1度程度）、パンフレットや歩数計送付などである。その結果、8年後の結果解析で、脳卒中の発症率が、従来治療群の発症率 9.52/1,000 人年に対して、生活習慣介入群では 5.48/1,000 人年と低く、多変量Cox回帰分析による相対リスクは 0.62(95% 信頼区間 0.39~0.98) 倍と有意に低かった。

さらに登録患者を、仕事や日常生活以外に普段行っている運動の総量で三分位に分けたところ、最も運動量が多かった3分の1の患者の8年間の脳卒中発症ならびに総死亡のリスクは、最も運動量が少なかった3分の1の患者のほぼ半分であったことが明らかになった¹⁴⁾。最も運動量が多かった3分の1の患者とは、時速約6kmの速歩に換算すると1日30分以上行っていた人で、その3分の1の患者の平均運動量は1日70分程度になった。これに対し最も運動量が少ない3分の1の患者は、仕事や日常生活の活動以外にはほとんど運動をしていなかった。この運動による効果は、性別や年齢、職業の違いによらず認められた。運動量が心疾患でなく脳血管障害の発症率と関連していたという結果は、日本人2型糖尿病患者を対象にした他の研究¹⁵⁾においても認められており、わが国の特徴である可能性がある。

8. 日本人2型糖尿病患者の臨床エビデンスの必要性

紙数の関係で触れることができなかった他の多くの結果や最近の他の研究も併せて考えると、同じ「2型糖尿病」であっても日本人患者と欧米人患者とでは病態や合併症に様々な違いがみられる。もともと2型糖尿病が、同じ人種のうちでもかなり病態の異なる患者を含むheterogeneousな疾患であること、および多因子遺伝と生活環境・文化の両方が深く関与する疾患であることを考慮すれば当然の結果とも言える。したがって診療ガイドラインを作成したり、大規模臨床エビデンスを実地診療に適用したりする際には、そのような違いにも十分な配慮する必要がある。さらに、発症予測^{16,17)}や具体的な療養指導のためのエビデンスを含めた、日本人に最適化された糖尿病予防・治療対策の確立のためには、日本人における大規模臨床研究をさらに推進しデータを集積していく必要がある。

謝辞 JDCS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：曾根博仁（筑波大学）

評価委員：赤沼安夫（朝日生命成人病研究所）山田信博（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(慶応大学医学部), 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), 井口登興志, 名和田新(九州大学大学院医学研究科), 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, 堀田健, 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), 瀧美義仁, 細川和広, 松岡健平(済生会糖尿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), 貴田岡正史(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, 大須賀淳一, 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, 南條颯志男(和歌山県立医科大学)

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Sone H, et al: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361 : 85, 2003.
- 2) Kim YG, et al: Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians : a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 56 : 696-708, 2013.
- 3) Sone H, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352 : 1925-1927, 2005.

- 4) Katayama S, et al : for the Japan Diabetes Complications Study Group : Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals : the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia* 54 : 1025-1031, 2011.
- 5) 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* 30 : 1286-1288, 2007.
- 6) Kawasaki R, et al : Japan Diabetes Complications Study Group : Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes : 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia* 54 : 2288-2294, 2011.
- 7) Tanaka S, et al : Japan Diabetes Complications Study Group : Fruit intake and incident diabetic retinopathy with type 2 diabetes. *Epidemiology* 24 : 204-211, 2013.
- 8) Sone H, et al : The JDACS group : Serum Level of Triglycerides is a Potent Risk Factor Comparable to LDL Cholesterol for Coronary Heart Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. Subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 3448-3456, 2011.
- 9) Yokoyama H, et al : Low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with Type 2 diabetes in primary care settings : a prospective cohort study (JDDM 20). *Diabet Med* 28 : 1221-1228, 2011.
- 10) Chan WB, et al : Triglyceride predicts cardiovascular mortality and its relationship with glycaemia and obesity in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 21 : 183-188, 2005.
- 11) Sone H, et al : Japan Diabetes Complications Study Group : Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes : subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 35 : 1150-1157, 2012.
- 12) Kawasaki R, et al : for the Japan Diabetes Complications Study Group : Risk of Cardiovascular Diseases Is Increased Even with Mild Diabetic Retinopathy : The Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology* 120 : 574-582, 2013.
- 13) Sone H, 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* 53 : 419-428, 2010.
- 14) Sone H, et al : Japan Diabetes Complications Study Group : Leisure-time physical activity is a significant predictor of stroke and total mortality in Japanese patients

- with type 2 diabetes : analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 56 : 1021-1030, 2013.
- 15) Iijima K, et al ; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Investigator Group : Lower physical activity is a strong predictor of cardiovascular events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus beyond traditional risk factors : the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int (Suppl 1)* : 77-87, 2012.
- 16) Heianza Y, et al : HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3) : a longitudinal cohort study. *Lancet* 378 : 147-155, 2011.
- 17) Heianza Y, et al : Development of a new scoring system for predicting the 5 year incidence of type 2 diabetes in Japan : the Toranomon Hospital Health Management Center Study 6 (TOPICS 6). *Diabetologia* 55 : 3213-3223, 2012.
-

糖尿病患者における 運動療法のエビデンス

曾根 博仁*

運動は糖尿病予防効果を有することが知られている。しかし糖尿病患者に対する運動療法は、臨床現場における療養指導も、臨床エビデンスの充実度(とくに介入研究)も十分とはいえない。わが国の2型糖尿病患者を対象にしたJapan Diabetes Complications Study (JDCS)では、最も運動量が多い3分位の患者の脳卒中発症率や死亡率が、最も運動量が少ない3分位の患者と比較して半減していた。その最も運動量が多い3分位の境界値は速足歩き換算で1日30分以上であった

が、その群に属する患者の平均量は1日70分に達していた。一方、最も運動量が少ない3分位の患者は、仕事と家事以外に、運動療法としての運動をほとんど実施していなかった。患者が運動を開始・継続できるようにサポートし、運動療法に関するさまざまな臨床エビデンスを充実させることは、患者の健康寿命の延伸とともに国民医療費の抑制の観点からも大きな効果が期待される。

Hirohito SONE : Clinical evidences regarding effects of exercise in patients with diabetes. Diabetes Journal, 42 : 7~13, 2014

はじめに

身体活動は、食生活と並び糖尿病の発症・増悪に最も強く関連する生活習慣の1つである。とくにわが国においては戦後、国民全体の平均摂取エネルギーより自動車登録台数のほうが糖尿病有病率とよく並行したことも知られており、身体活動と糖尿病との関連の強さが示唆される。

わが国でも欧米でも前向き観察研究では、身体活動量が多くなるほど、糖尿病発症リスクが有意に低下することが示されてきた。さらに、持久運動能力(運動耐容能、心肺フィットネスともいう)が高い人では、糖尿病発症リスクが低いことも示されている。ただし介入研究では、運動単独で明らかにリスク低下効果を認めた研究は少なく、糖尿病発症リスクを抑制するためには、運動と食事の両方に対して同時介入する必要があると考えられる。

1. 欧米人糖尿病患者における 観察研究のエビデンス

本稿のテーマである糖尿病発症後の患者においても、運動はコントロールや予後との強い関連が示されており、観察研究では身体活動量が多い患者の合併症リスクが低いことが知られている。18歳以上の米国人糖尿病患者2,896名を8年間追跡した研究¹⁾では、1日2時間以上歩行する患者は、それ未満の患者に比し全死亡率が39%、心血管死亡率が34%それぞれ低下していた。これは、1日2時間以上の歩行を1年間行えば、患者61人中1人の死亡を予防できることに相当し、運動療法が決して一部で思われているような“効率の悪い治療”ではないことも示唆された。

身体活動量が増すほど効果も増大することも示され、米国人糖尿病女性看護師5,125名を14年間追跡したNurses' Health Study²⁾では、週あたり運動時間と運動強度を考慮した運動量のいずれについても、増加するにつれて心血管疾患リスクの低

*新潟大学大学院医歯学総合研究科血液・内分泌・代謝内科学・教授 ●〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1-757

下がみられた。同様に米国人糖尿病男性2,803名を14年間追跡したHealth Professionals' Follow-up Study³⁾でも、週あたり運動量の増加につれ、心血管疾患リスクも全死亡リスクも低下していた。また、歩行速度は全原因死亡リスクと逆相関を示した。

糖尿病患者の身体活動と心血管疾患発症および全死亡のリスクとの関連を検討したわれわれのメタアナリシス⁴⁾においても、各研究で身体活動が最も少ない群(ほとんどが運動時間1日30分未満)と比較して、最も多い群(多くが1日30分以上)の心血管疾患のリスクは約30%、全死亡のリスクは約40%、それぞれ有意に減少していた(図1)。また運動量が1日1メッツ時(普通歩行20分に相当。メッツについては後に詳述)増えるごとに、心血管疾患リスクが7.9%(95%信頼区間4.3~11.4%)低下、全原因死亡リスクは9.5%(95%信頼区間5.0~13.8%)低下することが判明した。

持久運動能力が高いと糖尿病発症リスクは低いことは前述の通りであるが、糖尿病発症後の患者においても、高持久力は合併症予防や寿命延長に結びつく可能性が高い。米国人糖尿病男性2,196名に対し運動負荷試験を実施し、持久力を測定した前向き観察研究Aerobics Center Longitudinal Study⁵⁾では、持久運動能力と全死亡リスクとが逆相関を示した。さらに糖尿病患者に限定しないで解析したわれわれのメタアナリシス⁶⁾でも、運動持久力の高さは、心血管疾患発症のリスク低下と関連していた(図2)。

II. 日本人糖尿病患者における 観察研究のエビデンス

Japan Diabetes Complications Study (JDACS)は、わが国の糖尿病専門施設59ヶ所の外来通院中の2型糖尿病患者を対象とした前向き研究である。JDACSでは、仕事や家事とは別に、余暇時間に実施している運動の種類と時間も調査され、それらから算出された運動量により対象者1,702人を3分位に分けて検討した⁷⁾。その結果、最も運動量が多かった3分の1の患者では、最も少なかった3分の1の患者と比較して、脳卒中および全原因死亡のリスクがいずれもほぼ半減していた(図3)。脳卒中リスク低下は、血糖・血圧・血清脂質・肥満度などの古典的リスク因子で補正するとわずかに有意で

なくなったため、運動の効果の一部はこれらの因子を介することが示唆された。しかし全原因死亡リスクの低下はこれらの因子とは独立しており、運動が古典的リスク因子以外のメカニズムにより寿命延長に寄与している可能性が示された。一方、脳卒中とは対照的に、冠動脈疾患リスクは3分位間で有意差が認められなかった(図3)。この理由はまだ明らかではないが、同様の結果は、日本人高齢2型糖尿病患者を対象にしたthe Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)⁸⁾でも示されている。

III. メッツとメッツ時による運動の定量

わが国の臨床現場では従来、運動量の単位としてキロカロリーが用いられてきた。キロカロリーは、摂食量との比較や食品との換算において説得力を発揮するものの、同じ運動を行っても各人の体重に比例して消費エネルギーが異なるのが難点である。運動生理学や体育学分野において一般的に使われている運動強度の単位メッツ (metabolic equivalents: METs)は、最近、医療分野でもよく使われるようになり、厚労省の「健康づくりのための身体活動基準2013」や「健康づくりのための身体活動指針(アクティブガイド)」などにも取り入れられている。

メッツとは、安静状態を1メッツとした時にその何倍のエネルギー消費に相当するかを示し、普通歩行の運動強度は3メッツに相当する。運動量は、あるメッツ数の運動強度である時間運動した場合、両者の積で表され、その単位はメッツ時 (METs-hour)となる(たとえば、普通歩行を1時間行った場合の運動量は3メッツ時となる)。前記の厚労省のガイドラインで「エクササイズ」なる単位が導入されているが、これはメッツ時そのものである。メッツとメッツ時を使えば、体重とは無関係に運動強度や運動量を表示することができる。実は、エネルギー消費量(kcal) = 1.05 × メッツ時 × 体重(kg)の関係があるため、メッツ時からキロカロリーに換算することも容易である。

IV. メッツを用いた療養指導

前述のJDACS⁷⁾で、脳卒中や全原因死亡リスクが半減していた運動量が最も多い3分位の1日運動量

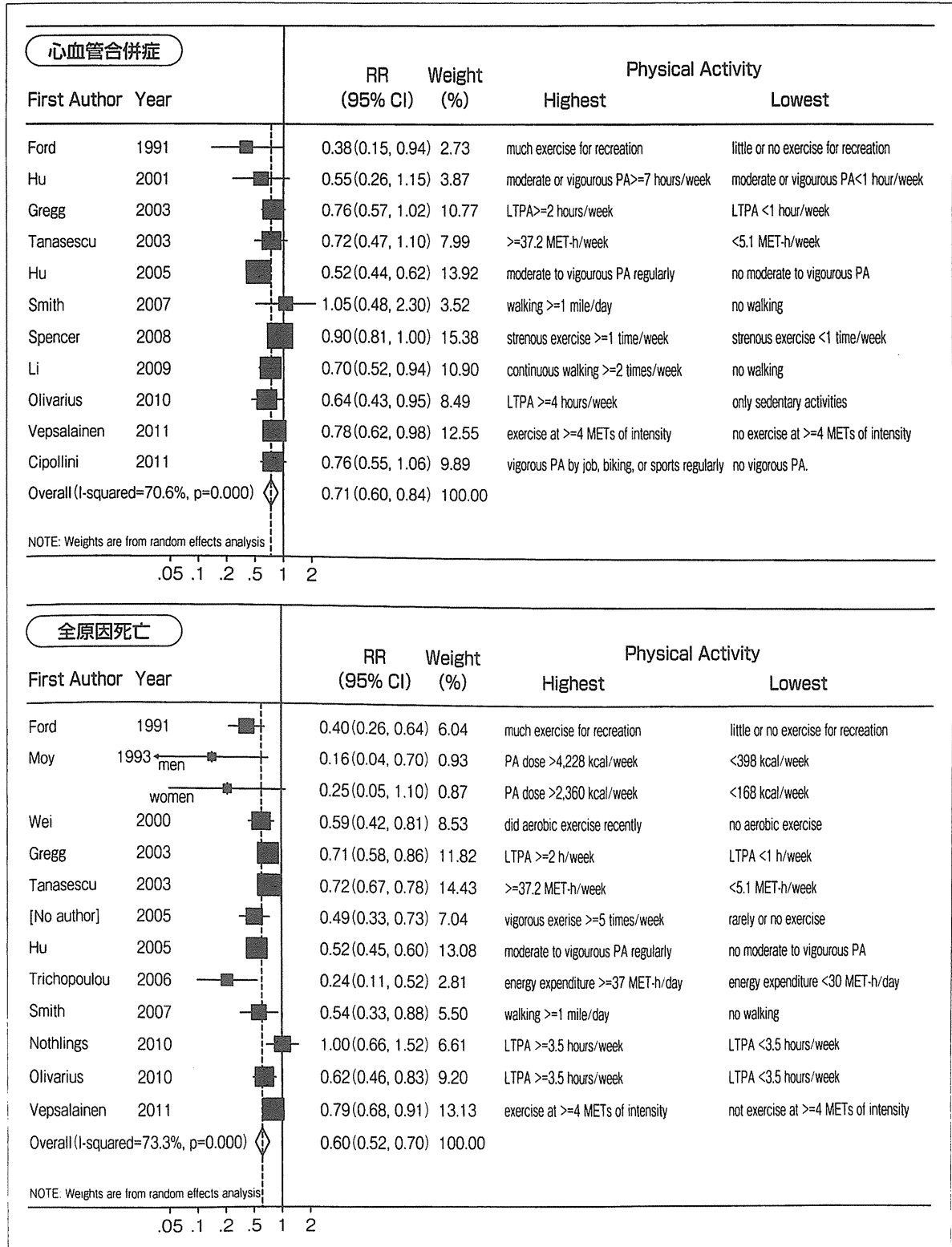


図1 2型糖尿病患者における低身体活動群に対する高身体活動群の、心血管合併症および全死亡リスクのメタアナリシス結果

(文献4より引用)

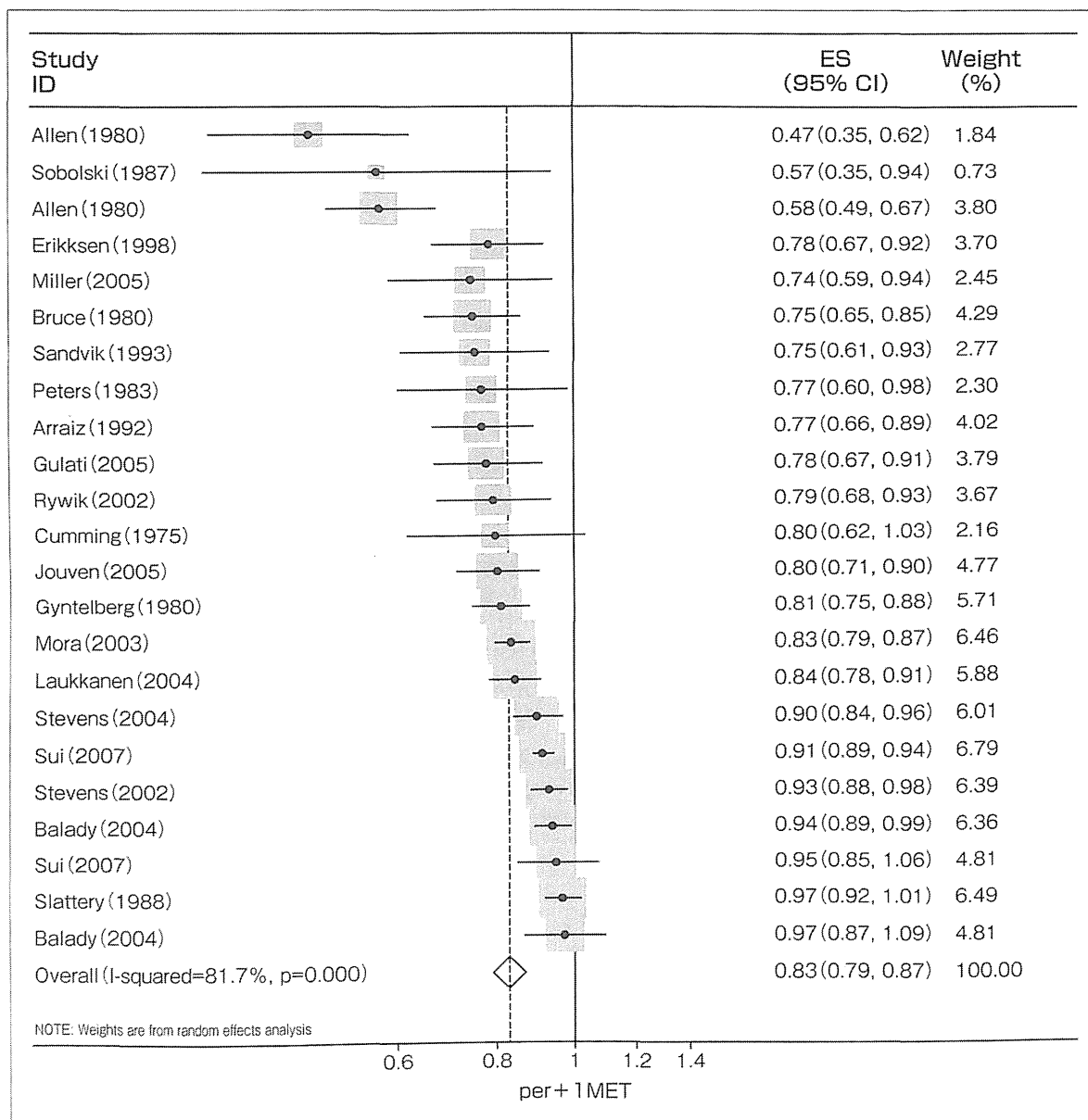


図2 全身持久力(CRF) 1 メッツ増加あたりの心血管疾患リスク減少率のメタアナリシス結果 (文献6より引用)

は2.2メッツ時以上で、これは時速5.6kmの速足歩き(運動強度4.3メッツ)に換算すると、ほぼ1日30分以上に相当する。ただしこの群の患者の平均1日運動量をみると5.3メッツ時であり、これは速足歩き換算で約1時間10分にも達する。この量の運動は、多くの患者で実施困難と思われるかもしれないが、専門施設通院中の日本人2型糖尿病患者の3分の1が実際に行っている運動量でもある。こ

の約1時間10分の速足歩きを、たとえば時速約8km(運動強度8.3メッツ)のジョギングに変更すると約40分に短縮することが可能である。一方、比較に用いられた最も運動量の少なかった3分位の平均1日運動量は0.11メッツ時(速足歩き換算で1日1.6分)であり、仕事や家事以外にはほとんど運動していなかったことになる。もし運動習慣のない糖尿病患者が運動量を増やせれば、国全体とし

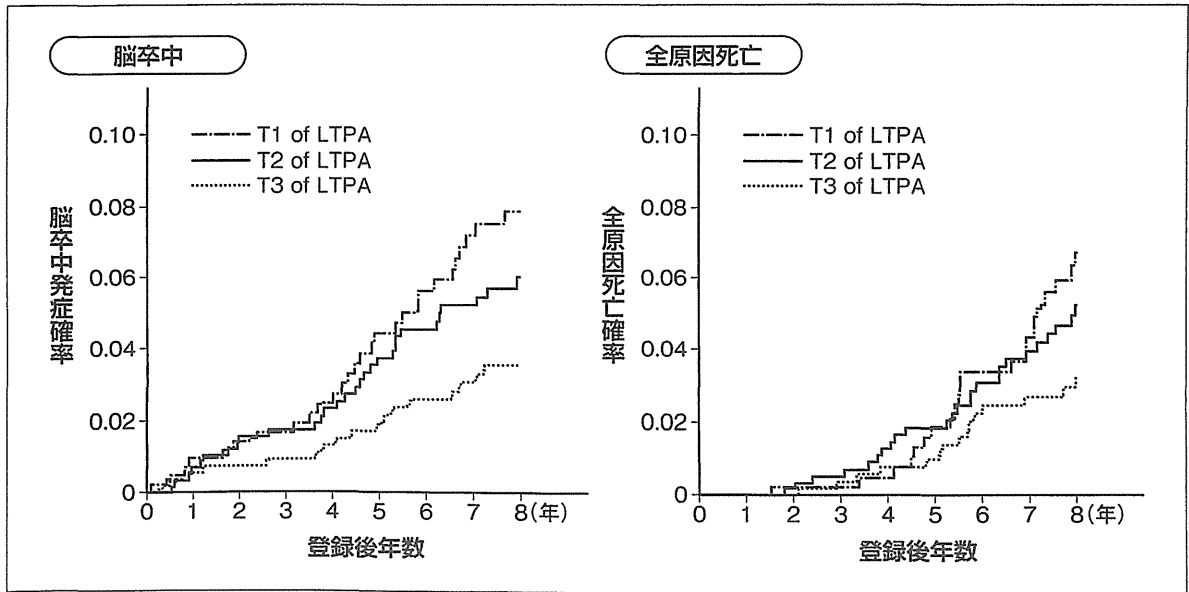


図3 JDCSにおける日本人2型糖尿病患者における余暇時間身体活動量(LTPA)による3分位別の、脳卒中、全原因死亡発症リスクのカプラン・マイヤー解析(T1: 最低群, T2: 中間群, T3: 最高群) (文献7より引用)

てはきわめて大きな効果を生むであろうことは容易に想像できる。

療養始動時にメッツとメッツ時を使うと、患者が行う多種類の運動に容易に対応できる。あらゆる身体活動の運動強度のメッツ数は、Ainsworthら⁹⁾により求められており、その和訳は国立健康・栄養研究所のホームページからダウンロードできる¹⁰⁾。この膨大な表を用いると、あるメッツ時の運動量を達成するのに必要な、あらゆる種類の身体活動の時間数が計算でき、あたかも食事療法で使われる「食品交換表」のごとく、さまざまな運動同士の交換も可能になる。

V. 生活習慣介入研究のエビデンス

糖尿病患者に対して、食事療法抜きに運動療法のみを行わせても十分な効果が得られないことは経験的によく知られている。運動による糖尿病発症予防効果を検討した研究も、その多くが食事療法を併用していたことは前述の通りであるが、耐糖能異常や糖尿病を発症した者に対する介入研究も、多くは運動と食事の両者を組み入れた生活習慣介入を行ってきた。たとえばMalmö Study¹¹⁾ではスウェーデン人男性を対象に、うち耐糖能異常(IGT)423名をIGT介入群、IGT通常治療群に分け、

介入群に対しては運動を含む生活習慣介入を行った。IGT以外の6,533名(うち糖尿病通常治療群144名、耐糖能正常者群6,389名)については、観察のみを行い12年間追跡した。その結果、IGT介入群の全死亡率、冠動脈疾患死亡率は、耐糖能正常者群と同等であり、IGT通常治療群、糖尿病通常治療群より有意に低下していた。

運動を勧めるカウンセリングが、身体活動量増加や血糖・体重のコントロールに寄与することも確かめられている。イタリアのDi Loretoらの2年にわたる介入研究¹²⁾では、2型糖尿病患者340名を強化介入群と通常治療群に無作為割付けし、通常治療群には毎回30分の食事や運動に関する一般的なカウンセリングを、強化介入群ではそれに加え、主に医師による30分の系統的な運動推奨カウンセリングを毎回行った。その結果強化介入群では、通常治療群と比較して運動量が増加するとともにBMI(強化群 $28.9 \pm 0.2 \text{ kg/m}^2$ 、通常群 $30.4 \pm 0.3 \text{ kg/m}^2$)、HbA1c(強化群 $7.0 \pm 0.1 \%$ 、通常群 $7.6 \pm 0.1 \%$)とも有意に改善がみられた。また同様の無作為化試験15件を統合したメタアナリシス¹³⁾においても、運動習慣のない成人に、プライマリーケアにおいて運動に関するカウンセリングやアドバイスを受けると、週150分程度の中強度運動を行う者の割

合は、1年後に1.42倍(95%信頼区間1.17~1.73)と有意に増加し、指導された12人(同7~33)のうち1人に、1年後に運動の習慣化がみられた。

おわりに

運動は、糖尿病発症を予防することが確立しているが、糖尿病患者においても合併症予防や寿命延長をもたらす可能性が強い。しかし前述のJDCSのデータでもわかるように、日本人2型糖尿病患者のうち3分の1は、運動療法としての運動をほとんど行っていない。わが国の糖尿病患者や医師を対象にした全国調査¹⁴⁾においても、食事療法に対して運動療法の実施が不十分で、さらに指導についての施設間較差も大きい現状が浮き彫りになっている。

科学的エビデンスに基づいた具体的な運動指導により、患者が運動を開始・継続できるようにサポートしていくことは、患者の健康寿命の延伸とともに、薬物だけに頼らないという意味で国民医療費抑制の観点からも大きな期待が持たれる。一方、運動習慣のない患者が、実際に運動を開始し習慣化するの容易なことではない。したがって、今後は運動の動機づけに関する心理的側面の研究も重要である。また運動療法普及のためには、健康保険点数などを含めた社会的な後ろ盾も充実させる必要がある。

JDCSグループ

主任研究者：曾根博仁(筑波大学)

評価委員：赤沼安夫(朝日生命成人病研究所)

山田信博(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)、栗屋智一、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(慶応大学医学部)、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)、井口登典志、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、槇野久士、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)、貴田岡正史(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、大須賀淳一、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) (順不同)

〔文献〕

- 1) Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, et al : Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med*, **163** : 1440-1447, 2003
- 2) Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al : Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med*, **134** : 96-105, 2001
- 3) Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, et al : Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation*, **107** : 2435-2439, 2003
- 4) Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, et al : Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care*, **36** : 471-479, 2013
- 5) Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al : Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care*, **27** : 83-88, 2004
- 6) Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al : Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*, **301** : 2024-2035, 2009
- 7) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al : Leisure-time physical activity is a significant predictor of stroke and total mortality in Japanese patients with type 2 diabetes : analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia*, **56** : 1021-1030, 2013
- 8) Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, et al : Lower physical activity is a strong predictor of cardiovascular events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus beyond traditional risk factors : the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int*, **12 Suppl 1** : 77-87, 2012
- 9) Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al : 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*, **43** : 1575-1581, 2011
- 10) <http://www0.nih.go.jp/eiken/programs/2011mets.pdf>
- 11) Eriksson KF, Lindgärde F : No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia*, **41** : 1010-1016, 1998
- 12) Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al : Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, **26** : 404-408, 2003
- 13) Orrow G, Kinmonth AL, Sanderson S, et al : Effectiveness of physical activity promotion based in primary care: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, **344** : e1389, 2012
- 14) Sato Y, Kondo K, Watanabe T, et al : Present situation of exercise therapy for patients with diabetes mellitus in Japan: a nationwide survey. *Diabetol Int*, **3** : 86-91, 2012

4

識る

日本人の心血管疾患に
糖尿病はどの程度
影響しているのか？*Risk of cardiovascular disease in Japanese patients with diabetes*

阿部孝洋, 曾根博仁

(新潟大学大学院医歯学総合研究科血液・内分泌・代謝内科学分野)

日本では近年、肥満2型糖尿病患者数の増加に伴い、動脈硬化性疾患の合併が増加し、深刻な問題となっているのは周知の事実である。2型糖尿病において、糖化反応、酸化ストレス、炎症性サイトカイン、血管内皮細胞障害、メタボリックシンドローム(metabolic syndrome; MetS)などが心血管イベント発生・進展のメカニズムであるとされる。また、高血糖が長期にわたり持続することで細小血管障害が進行するが、併行して大血管の動脈硬化の進行もみられ、心血管イベント発症を増加させる。つまり、糖尿病性網膜症・糖尿病性腎症の進行と心血管イベント増加との関連も指摘されている。

血糖コントロールを改善することにより、網膜症や腎症など細小血管合併症の頻度を大幅に減らせることは、大規模臨床研究のエビデンスとして確立している。しかし、大血管障害に関しては、血糖値以外にも脂質、血圧、喫煙などさまざまなリスクファクターが存在し、ACCORDやADVANCEなどの大規模臨床試験の結果からもわかるように、単なる血糖の厳格治療が、必ずしも大血管障害の抑制には結びつかない可能性が指摘されている。

また2型糖尿病の病態やその合併症、合併症リスクファクターに関しては人種差があり、日本人の糖尿病患者におけるエビデンスを増やしていくことが重要である。本稿では、主に日本人糖尿病患者における心血管疾患について概説する。

● keywords

2型糖尿病, HbA_{1c}, IGT, 血糖コントロール, 遺産効果

糖尿病患者における
心血管疾患の頻度

欧米の疫学調査では、糖尿病は脳卒

中および心血管疾患のリスクを約2~4倍上昇させると報告され^{1,2)}。前向き研究102件のメタ解析³⁾で糖尿病患者は冠動脈疾患で2倍、脳梗塞で2.27倍であ

ると報告されている。

日本人のエビデンス (日本人の疫学研究)

これまで、日本でも糖尿病患者に関するさまざまな疫学研究が行われ、種々の知見が得られてきた。ここでは日本人の疫学研究に絞って代表的なものを紹介する。

(1)久山町研究⁴⁾

75g経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test: OGTT)を受けた2,421人を14年間追跡調査した。

脳梗塞発症率は、男女ともに正常耐糖能群に比べ糖尿病群で有意に高く、女性では空腹時高血糖(impaired fasting glucose: IFG)群でも脳梗塞発症率が高い傾向がみられた。

虚血性心疾患発症率は、女性の糖尿病群で有意に高かった(相対危険度3.5)が、男性では耐糖能異常(impaired

glucose tolerance: IGT)群・糖尿病群で高い傾向にあるものの有意差はなかった(男性で喫煙率が高く、健常群と糖尿病群の差を小さくすると推測された)。

一方、IGT群では男女とも、脳梗塞・虚血性心疾患の有意な発症率の上昇はみられなかった(表1)。

MetSの構成因子(高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常、肥満、高インスリン血症)の数で検討すると、3つから虚血性心疾患のリスクが上昇し始め、特

表1 耐糖能レベル別の脳梗塞・虚血性心疾患発症率(文献4より引用改変)

	WHO基準	人年	イベント数	1,000人年あたりの発症率	年齢調整ハザード比	p値	多変量調整ハザード比	p値
脳梗塞								
男性	NGT	7,397	29	4.6	1 (referent)		1 (referent)	
	高血糖	4,863	32	6.6	1.47(0.89-2.43)	0.14	1.32(0.79-2.23)	0.29
	IFG	987	2	1.9	0.45(0.11-1.89)	0.28	0.41(0.10-1.74)	0.23
	IGT	2,183	11	5.0	1.10(0.55-2.21)	0.78	0.91(0.44-1.89)	0.79
	糖尿病	1,694	19	11.3	2.55(1.43-4.55)	0.001	2.54(1.40-4.63)	0.002
女性	NGT	11,769	35	3.6	1 (referent)		1 (referent)	
	高血糖	5,600	36	5.7	1.60(1.00-2.56)	0.049	1.34(0.82-2.20)	0.25
	IFG	807	7	7.9	2.20(0.98-4.97)	0.06	1.89(0.82-4.34)	0.13
	IGT	3,224	13	3.4	1.01(0.53-1.92)	0.97	0.88(0.46-1.70)	0.71
	糖尿病	1,569	16	9.3	2.46(1.36-4.46)	0.003	2.02(1.07-3.81)	0.03
虚血性心疾患								
男性	NGT	7,415	37	5.9	1 (referent)		1 (referent)	
	高血糖	4,979	38	7.8	1.31(0.83-2.07)	0.24	1.10(0.69-1.76)	0.69
	IFG	982	5	4.9	0.89(0.35-2.27)	0.81	0.80(0.31-2.05)	0.64
	IGT	2,244	18	8.0	1.33(0.76-2.35)	0.32	1.11(0.62-2.00)	0.72
	糖尿病	1,754	15	9.4	1.53(0.84-2.78)	0.17	1.26(0.67-2.35)	0.47
女性	NGT	11,932	16	1.5	1 (referent)		1 (referent)	
	高血糖	5,759	21	3.1	2.07(1.07-3.99)	0.03	1.52(0.76-3.04)	0.23
	IFG	871	1	0.9	0.65(0.09-4.88)	0.67	0.48(0.06-3.76)	0.48
	IGT	3,278	6	1.6	1.05(0.41-2.70)	0.92	0.82(0.31-2.15)	0.68
	糖尿病	1,610	14	6.9	4.82(2.34-9.94)	< 0.001	3.46(1.59-7.54)	0.002

多変量調整：年齢、収縮期血圧、心電図異常、BMI、総コレステロール、HDLコレステロール、喫煙、アルコール、運動。

に危険因子が4つ以上の群においてリスクが3.7倍と有意に高くなった。このことは、MetSは虚血性心疾患の発症リスクに関連し、危険因子の集積がそのリスクを高めることを表している。

(2)NIPPON DATA

NIPPON DATAはNIPPON DATA80(10,546人)とNIPPON DATA90(8,384人)の追跡調査である。

NIPPON DATA80では、随時血糖値(casual blood glucose; CBG)を4群(CBG < 94mg/dL: lower normal, 94mg/dL ≤ CBG < 140mg/dL: higher normal, 140mg/dL ≤ CBG < 200mg/dL: borderline high, 200mg/dL ≤ CBG: high)に分類した。脳血管疾患死亡リスクは血糖値の増加とともに上昇し、1.0倍、1.2倍、1.4倍、1.8倍であった。冠動脈疾患死亡リスクでも、やはり血糖値の増加とともに上昇し、1.0倍、1.2倍、2.4倍、2.6倍であり、いわゆる境界型の段階ですでに危険度が上昇していることが示された⁵⁾(表2)。

NIPPON DATA90では、HbA_{1c}を5群(4.9%以下、5.0~5.4%、5.5~5.9%、6.0~6.4%、6.5%以上)に分類し、各群の循環器疾患死亡リスクはそれぞれ1、1.32、2.07、1.41、1.97であり、すでにHbA_{1c}: 5.0~5.4%のレベルから循環器疾患死亡リスクが上昇することも示された。

また、危険因子数別の検討においても、血糖高値群のほうが非高血糖群に比べ有意に循環器疾患死亡リスクが高かった(非高血糖かつ危険因子数3以上

群のHR:1.61に対し、高血糖群ではそれ以外のリスク2つでHR:3.67)。この結果は種々の危険因子のなかでも、循環器疾患死亡における血糖値の影響の大きさを示唆している⁶⁾(表3)。

(3)JPHC研究⁷⁾

約31,000人、平均12.9年間の追跡調査であり、正常群(空腹時血糖100mg/dL未満、随時血糖140mg/dL未満)、境界群(空腹時血糖100~125mg/dL、随時血糖140~199mg/dL)、糖尿病群(空腹時血糖126mg/dL以上、随時血糖200mg/dL以上)の3群に分類し調査した。

本調査では、糖尿病群で虚血性心疾患発症リスクが3.05倍上昇することが示された(表4)。また、空腹時血糖値100mg/dL以上から虚血性心疾患発症のHRが1.61倍となり、空腹時血糖値126mg/dL以上では4.05倍まで上昇し、有意な正の相関を示すことが示され、本研究においても境界型糖尿病の段階からすでに心血管疾患のリスクが上昇していることが示唆された(図1)。

(4)舟形町研究⁸⁾

正常耐糖能群2,016名、IGT群382名、糖尿病群253名の心血管疾患による累積生存率を検討した。

IGT群の心血管疾患の死亡は正常群に比べ有意に増加し(HR:2.21)、糖尿病群と有意な差がなかった。さらに、IFG群においては、心血管疾患の死亡は正常群と有意差がなかった(HR:1.13)。

このことも、IGTの時点で心血管疾患リスクが高まっており、また心血管

疾患においては空腹時血糖よりも食後血糖が影響を及ぼしていることを支持する結果であった(図2)。

以上、日本における種々の疫学研究から明らかになったのは、

- ①糖尿病が心血管疾患の危険度を約2倍程度増加させること
 - ②IGTのレベルから心血管疾患の発症危険度が上がること
 - ③糖尿病が心血管疾患の危険因子の重積に含まれると相乗的に心血管イベント発症を増加させること
- などである。

血糖コントロールと 心血管合併症 —介入疫学研究の知見—

観察研究で得られた知見より、治療介入によって血糖コントロールを改善させれば大血管障害も減少させられることが期待された。そこで、大規模介入研究で厳格な血糖コントロールを行って大血管障害のリスク軽減がみられるかどうか評価された。

ACCORD⁹⁾は、北米のHbA_{1c}7.5%以上の心血管疾患高リスク2型糖尿病患者10,251人を、HbA_{1c}6.0%未満を目指す強化療法群と7.0~7.9%を目指す従来療法群に割り付け、大血管障害発症とそれによる死亡を1次エンドポイントとした。その結果、強化療法群のHbA_{1c}中央値は8.1%から6.4%と改善したものの、強化療法群で有意な死亡率上昇がみられたため平均3.4年で中断された(この間、体重は平均10kg

表2 CBGレベル別の冠動脈疾患・全臓器疾患・脳血管疾患ならびに全死亡リスク(文献5より引用改変)

	ベースライン血清CBG, 男女合同			
	lower normal	higher normal	borderline high	high
血糖(mmol/L)	< 5.22	5.22 ≤ CBG < 7.77	7.77 ≤ CBG < 11.1	≥ 11.10
n	4,441	4,281	362	360
人年	78,635	73,005	5,939	5,465
死因				
冠動脈疾患				
死者数(n)	38	69	13	17
死亡率	0.5	0.9	2.2	3.1
ハザード比(95% CI)	1	1.24(0.83~1.86)	2.43(1.29~4.58)	2.62(1.46~4.67)
全臓器疾患				
死者数(n)	105	167	29	35
死亡率	1.3	2.3	4.9	6.4
ハザード比(95% CI)	1	1.06(0.83~1.36)	1.78(1.17~2.70)	2.07(1.41~3.06)
脳血管疾患				
死者数(n)	205	379	47	61
死亡率	2.6	5.2	7.9	11.2
ハザード比(95% CI)	1	1.22(1.03~1.45)	1.46(1.06~2.01)	1.82(1.37~2.43)
全死亡				
死者数(n)	665	976	107	163
死亡率	8.5	13.4	18	29.8
ハザード比(95% CI)	1	1.07(0.96~1.18)	1.13(0.92~1.38)	1.63(1.37~1.93)

表3 高血糖の有無別の危険因子数と循環器疾患死亡リスクとの関係(文献6より引用改変)

	危険因子数	n	人年	心血管死亡	ハザード比(95% CI)
高血糖 なし	0	1,604	15,740	8	1.00(—)
	1	2,600	24,867	65	1.91(0.91~4.02)
	2	1,451	13,796	45	1.99(0.93~4.28)
	≥ 3	985	9,522	22	1.61(0.71~3.67)
あり	0, 1	249	2,241	9	1.78(0.68~4.67)
	2	181	1,638	12	3.67(1.49~9.03)
	≥ 3	149	1,267	12	3.25(1.31~8.06)

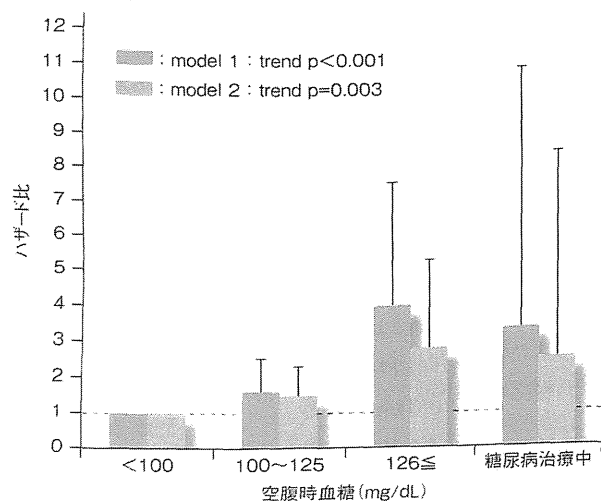
危険因子 肥満、高血圧、高TG血症、低HDLコレステロール血症。

表4 耐糖能別の多変量補正ハザード比(HR)と人口寄与割合(PAF) (文献7より引用改変)

		正常群	境界群	糖尿病群	p値	
人		25,192	4,744	1,256		
人年		350,056	65,864	16,185		
全冠動脈疾患	数	182	55	29		
	ハザード比(95% CI)	model 1	1.00	1.65(1.19~2.29)	3.05(2.03~4.59)	< 0.001
		model 2	1.00	1.50(1.07~2.10)	2.38(1.57~3.61)	< 0.001
人口寄与割合(%)			6.9	6.3		
非致命的冠動脈疾患	数	129	38	20		
	ハザード比(95% CI)	model 1	1.00	1.48(1.00~2.19)	2.92(1.79~4.75)	< 0.001
		model 2	1.00	1.37(0.92~2.05)	2.38(1.45~3.90)	< 0.001
人口寄与割合(%)			5.5	6.2		
致命的冠動脈疾患	数	53	17	9		
	ハザード比(95% CI)	model 1	1.00	2.17(1.19~3.95)	3.41(1.62~7.18)	< 0.001
		model 2	1.00	1.90(1.03~3.51)	2.45(1.12~5.37)	0.016
人口寄与割合(%)			10.2	6.7		

model 1: 性・年齢・採血時間(空腹時・随時)・JPHC study community。
model 2: さらにBMI・高血圧・脂質異常・喫煙・飲酒・運動。

a: 空腹時血糖



b: 随時血糖

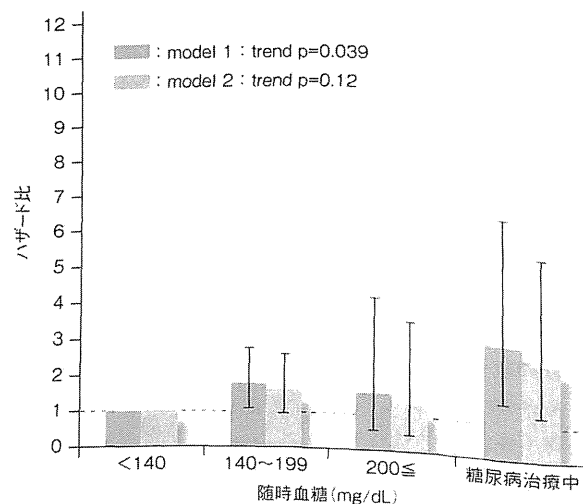


図1 空腹時血糖および随時血糖の各レベル別の虚血性心疾患発症リスク (文献7より引用改変)

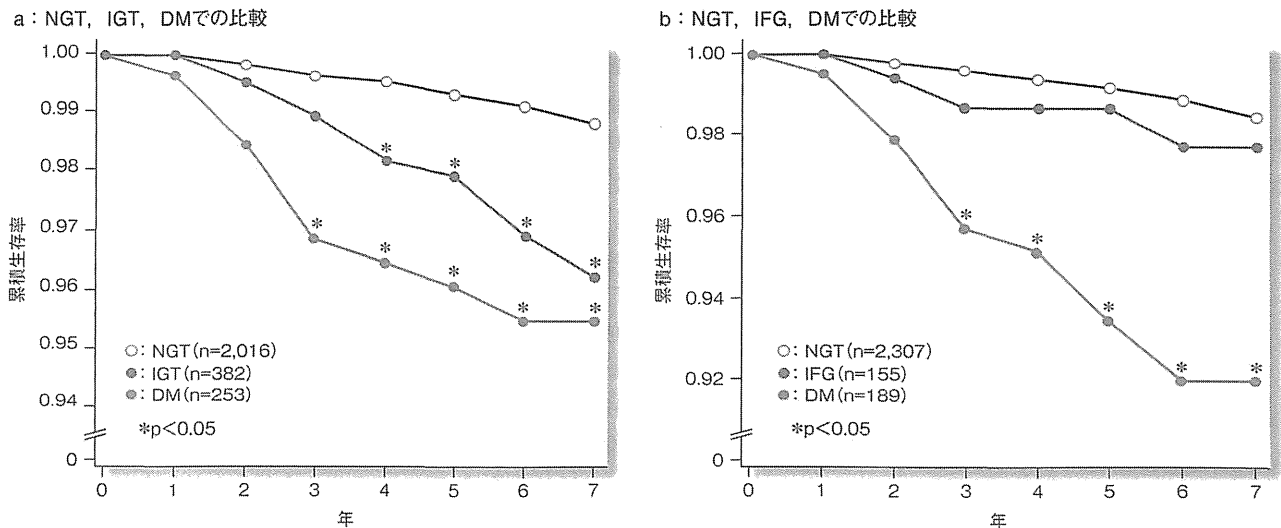


図2 正常耐糖能(NGT)群, IGT群, 糖尿病(DM)群の心血管疾患による累積生存率 (文献8より引用改変)

以上増加, 重篤な低血糖が16%にみられ, これらが死亡率上昇と関連した可能性が指摘された。

VADT¹⁰⁾は罹病期間の長い2型糖尿病患者1,791人において強化療法群と標準療法群の心血管イベントに対する効果を比較検討したが, 心筋梗塞, 脳卒中, 心血管死亡の発症に有意差はみられなかった。

さらにADVANCE¹¹⁾は, 11,140人の大血管障害の既往または高リスクな2型糖尿病における強化療法群と従来療法群を比較した研究であるが, 心血管疾患および総死亡の発生率の有意差は認められなかった。

以上の3研究(ACCORD, ADVANCE, VADT)の結果から示されたのは, 厳格

な血糖コントロール強化療法が短期的には必ずしも大血管障害を減少させなかったという内容であり, 特に糖尿病発症後10年以上経過したような症例では, 急激な血糖低下は死亡率上昇などの点でむしろ有害である可能性も示唆された。

しかし, 前述の3研究(ACCORD, ADVANCE, VADT)と, UKPDS, PROactiveを合わせたメタ解析がその後に行われ, その報告では, 脳卒中・全死亡に有意差は認めなかったが, 強化療法により非致死性心筋梗塞が17%減少し, 冠動脈疾患を15%減少することがわかった。このことは, 厳格な血糖管理が心血管疾患リスクに及ぼす影響については, さらに詳細かつ長期の検討が必要であることを示唆する。

血糖コントロールの 長期的影響(遺産効果)

UKPDS 33では, 血糖コントロール強化療法により心筋梗塞発症率については有意差は認めず, 脳卒中は逆に強化療法群で高く, 大血管障害の抑制効果は証明できなかった。しかし, その後10年間の追跡調査(UKPDS 80)では, 当初から強化療法を行った群において, 通常療法群と血糖値の差が消失しているにもかかわらず, 心筋梗塞・全死亡リスクの有意な低下が認められた。これは血糖コントロールの遺産効果(legacy effect)と称された¹²⁾。同様のことが, 1型糖尿病でもDCCT-EDIC¹³⁾で示され, metabolic memory