

2014/2012A

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  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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26年度 総括研究報告書

研究代表者 曾根 博仁 新潟大学

平成27(2015)年3月

## 目次

I. 総括研究報告書	
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) .....	1
研究代表者 曾根 博仁	
II. 分担研究報告書	
1. 統計解析について—最大BMI、登録時BMIと死亡率の関連—	17
田中佐智子、田中司朗、大橋 靖雄	
2. 日本人2型糖尿病における腎機能低下に対する観察開始時のGFRの 影響-JDCSサブ解析-	20
守屋達美、片山茂裕	
3. 糖尿病網膜症	24
川崎良、山下英俊	
4. 食事療法について —肉摂取量と心血管疾患発症との関係—	28
堀川千嘉、鎌田智恵美、田中司朗、 曾根博仁、吉村幸雄	
III. 研究成果の刊行物・別刷	33

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)

平成26年度 総括研究報告書

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)

研究代表者 曾根 博仁 新潟大学

研究分担者

荒木 厚	東京都健康長寿医療センター	寺内 康夫	横浜市立大学
石橋 俊	自治医科大学	西川 哲男	横浜労災病院
及川 眞一	日本医科大学	野田 光彦	国立国際医療研究センター
大橋 靖雄	中央大学	羽入 修	新潟大学付属病院
岡崎 啓明	東京大学付属病院	羽田 勝計	旭川医科大学
片山 茂裕	埼玉医科大学	林 登志雄	名古屋大学
門脇 孝	東京大学付属病院	南野 徹	新潟大学
川崎 良	山形大学	森 保道	虎の門病院
河津 捷二	朝日生命成人病研究所	守屋 達美	北里大学
小澤 純二	大阪大学	山下 英俊	山形大学
齋藤 和美	茨城県立医療大学	山田 研太郎	久留米大学
佐藤 麻子	東京女子医科大学	山田 哲也	東北大学
島野 仁	筑波大学	横手 幸太郎	千葉大学
田中 明	女子栄養大学	吉村 幸雄	四国大学
田中 司朗	京都大学	米田 真康	広島大学

(順不同)

研究協力者

赤沼 安夫	朝日生命成人病研究所	高橋 秀夫	みなみ赤塚クリニック
渥美 義仁	東京都済生会中央病院	瀧 秀樹	国立病院機構大阪医療センター
飯室 聡	東京大学	龍野 一郎	東邦大学医療センター佐倉病院
井口 登與志	九州大学	田中 佐智子	京都大学
石川 耕	千葉大学	豊島 秀男	自治医科大学付属さいたま医療センター
石田 俊彦	香川大学	中野 淳子	済生会福島病院
井上 達秀	静岡県立総合病院	中村 二郎	名古屋大学
浦風 雅春	富山大学	番戸 行弘	福井県済生会病院
岡本 真由美	日本大学	古川 昇	熊本大学
金藤 秀明	大阪大学	星乃 明彦	済生会熊本病院
河合 俊英	慶應義塾大学	堀川 千嘉	新潟県立大学
川崎 英二	長崎大学付属病院	前川 聡	滋賀医科大学
河盛 隆造	順天堂大学	松永 佐澄志	新潟大学
貴田岡 正史	公立昭和病院	横野 久士	国立循環器病センター
小池 隆夫	NTT 東日本札幌病院	宮川 高一	多摩センタークリニックみらい
小杉 圭右	大阪警察病院	宮田 哲	大阪厚生年金病院
佐々木 敬	東京慈恵会医科大学	山田 研一	ちば生活習慣病内科クリニック
佐々木 秀行	和歌山県立医科大学	山田 信博	筑波大学
鈴木 仁弥	福井大学	若杉 隆伸	福井県立病院
鈴木 進	太田西ノ内病院		

(順不同)

## 研究要旨

本研究は、日本の糖尿病患者の現況や病態の特徴、診療状況、治療の有効性などを検討することにより、糖尿病およびその血管合併症を抑制するための科学的エビデンスを確立し、患者の生命予後と QOL の改善に貢献することを目的としてきた。平成 8 年の開始後、各種臨床指標と合併症発症のリスクファクター解析を通じて、その細小血管・大血管合併症の発症・増悪因子などを明らかにしてきた。特に生活習慣介入を主体とした介入が脳卒中発症リスクを有意に低下させたことは、患者教育が合併症を予防できることを示した世界初の貴重なエビデンスとなった。また、運動量が多い糖尿病患者は少ない患者と比較して、脳卒中発症率のみならず死亡率が半減していたことを明らかにしたことや、個別の糖尿病患者の条件やコントロール状態を入力すると、今後 5-10 年以内の各種合併症の発症確率を簡単に予測できる「糖尿病合併症リスクエンジン（リスク計算器）」を開発したことなども重要な成果である。また糖尿病患者の食事摂取状況についても、これほどの規模で詳細に検討されたものは欧米も含めてほとんど見られず、野菜・果物・食物繊維の摂取が、脳卒中や網膜症など多くの合併症発症に抑制的に作用する可能性が示された。本年度は特に 2 型糖尿病患者における塩分摂取の現況と、その心血管合併症に対する影響が明らかにされた。塩分摂取量の最低 4 分位と最高 4 分位の差は 2 倍（約 7 g と約 15 g）にも及び、心血管イベントの発症率の差もほぼそれに匹敵していた。これらの日本人 2 型糖尿病患者の大規模臨床エビデンスは、いずれもわが国ならびに東アジアの糖尿病診療の進歩に大きく貢献した。

### A. 研究目的

2 型糖尿病患者の合併症を予防し、生活の質と健康寿命を確保することは、糖尿病治療の最重要目標であり、国民の保健福祉ならびに国民医療費においてきわめて重要かつ多大な影響を有する。すでに、2 型糖尿病とその細小血管合併症（網膜症・腎症・神経障害）ならびに大血管合併症（冠動脈疾患・脳卒中）は、国民の生命・生活の質と国民医療費に深刻な悪影響を及ぼし続けている。

これらの糖尿病合併症の発症・進展を抑制し、患者の生活の質と健康寿命を非糖尿病者のそれらにできるだけ近づけることが

糖尿病治療の最大の目標である。これまで欧米を中心に実施されてきた多くの大規模臨床研究の結果は、遺伝的背景やライフスタイルが欧米人とは異なる日本人糖尿病患者にそのまま適用できるか否かは明らかでなく、日本人患者を対象にした大規模研究による臨床エビデンスの充実が求められてきた。JDACS ではこの点について、前向きに追跡調査を進めてきた。

本研究 Japan Diabetes Complications Study (JDACS) は、全国約 60 カ所の専門施設に登録された 2 型糖尿病患者を平成 8 年より前向きに調査し、生活習慣を中心とした治療の効果や影響を調査してきた大規模前

向き研究である。日本人 2 型糖尿病患者の病態的特徴や専門施設の診療実態・治療効果を把握し、合併症を抑制するためのエビデンスを確立することを通じて、患者の予後と QOL の改善に貢献することも目的としてきた。同時に、日常臨床で実施可能な生活習慣改善を中心とした専門医による強化治療が、糖尿病血管合併症を予防できるか否かを検討した世界初の大規模臨床研究でもある。

また本研究の実施過程においては、世界の臨床現場における重要課題の発見や仮説設定、あるいは研究結果の妥当性確認およびその他の必要な検討に伴う副産物として、メタ解析や周辺コホートの解析なども行ってきたが、これらについても多くの研究成果が得られ、同様に、現場の糖尿病診療に役立つエビデンスを提供することを目的に継続されている。

## B. 研究方法

調査実施計画の詳細については、平成 7 年度の本研究報告書が記載されている。事務局は昨年度より、新潟県の新潟大学大学院医歯学総合研究科血液・内分泌・代謝内科学教室となっているが、データそのものの収集保存は、これまで通り東京都文京区湯島の糖尿病データセンターが一貫して行い、そちらとの共同作業で解析・運営事務

などの作業が実施されている。

本研究は日本全国より 2033 人の外来通院患者を登録し、患者教育による生活習慣改善を中心としたガイドラインに沿った介入の治療効果を検討しつつ、前向きに追跡調査を進めてきた。本研究の対象者は、主治医が積極的に生活習慣改善を中心とした強化治療を行う「介入群」と、通常の外来診療を継続する「非介入群」に割り付けられており、両群間で、血糖やその他の臨床指標のコントロールや合併症などについて差があるかどうかを検討している。

介入群の患者には、体重、血糖、血圧、血清脂質、飲酒・喫煙などについて「治療到達目標」が設定されており、主治医も患者もこれを到達するように努力している。各学会の診療ガイドラインの厳格化にともない、JDCS においても、「治療到達目標」が改訂強化されている。各合併症の診断基準は予めプロトコールで定められており、それぞれ専門家の判定委員により判定されている。登録症例のすべてのデータは、上記の糖尿病データセンターにおいて一元的に保護管理・データベース化され、疫学統計の専門家による解析や効果判定を実施している。

(倫理面への配慮)

本研究はすでに倫理委員会の審査を受けて許可されており、すべての対象者においてインフォームドコンセントが十分なされ、同意書が得られている。従来の欧米の大規模臨床介入試験のように、非介入群をコントロール不良のまま観察することは倫理的配慮から避け、両群において内服薬やインスリンなどの変更は妨げず、非介入群についても治療目標を達成するように、通常の外来管理を継続している。また介入自体も、薬剤やインスリンによる介入と比較して安価で、低血糖などの副作用がないという点でも安全性に優れている。実際に開始後現在までの間、倫理的問題を生じた事例はない。

### C. 研究結果と考察

生活習慣介入の合併症抑制効果、腎症、網膜症、大血管症についての概要をまとめた全体解析論文、一次主解析論文についてはいずれも、糖尿病学分野で最もインパクトが高い米国・欧州の糖尿病あるいは内分泌学会誌に掲載され、東アジア特有の糖尿病の特徴に関する欧米も含めた世界的な理解と認知度を高めるのに一定の貢献を成し得た。

さらにそれらに続く二次解析論文も、世界の糖尿病臨床現場に役立つエビデンスとして、米国・欧州の国際学会誌に掲載され、実診療やガイドラインにも貢献するなど、

基本部分については所期の目標を達成している。本年度の成果の詳細については、本書に添付された英文原著論文ならびにそれらの基づく総説を参照されたい。

特に本年は2型糖尿病患者における塩分摂取の現況と、その心血管合併症に対する影響が明らかにされた。塩分摂取量の最低4分位と最高4分位の差は2倍（約7gと約15g）にも及び、心血管イベントの発症率の差もほぼそれに匹敵していた。これらと共に、解析の方向性を決定するために実施されているメタ解析や比較のための非糖尿病患者コホート解析も併行して行われ、これらについても多くが国際一流誌に掲載され続けている。

本研究では、専門医によって継続管理された患者の予後が、平均的糖尿病患者で考えられていたほど悪くなかったことも示され、適切な治療管理継続の重要性と効果を明らかにした点で、患者のみならず、保健医療現場や厚生行政的にも大きな励みになると考えられる。

他にも、運動量が多い糖尿病患者は少ない患者に比し、脳卒中発症率のみならず死亡率が半減することを明らかにしたことや、個別の糖尿病患者の条件やコントロール状態を入力すると、今後5-10年以内の各種合

併症の発症確率を簡単に予測できる「糖尿病合併症リスクエンジン（リスク計算器と同義）」を開発し、特にこのリスクエンジンは邦文版、英文版の両方を、すでにホームページ上で公開しており、個別化された糖尿病診療をサポートする強力なツールとして、わが国のみならず、周辺東アジア諸国の臨床現場で活用されている。

#### D. 結論

本研究は日本人2型糖尿病患者に関する数多くの臨床エビデンスを確立した。今後ともこれまで同様の精力的な研究活動を通じ、わが国のみならず東アジア全体の糖尿病診療に大きく貢献するものと期待されている。

#### E. 健康危険情報

該当事項なし

#### F. 研究発表

##### 原著

1. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Tsuji H, Saito K, Hara S, Sone H. Fasting glucose and HbA1c levels as risk factors for the development of hypertension in Japanese individuals: Toranomom hospital health management center study 16 (TOPICS 16). *J Hum Hypertens.* (in press)
2. Heianza Y, Suzuki A, Fujihara K, Tanaka S, Kodama S, Hanyu O, Sone H. Impact on short-term glycaemic control of initiating diabetes care versus leaving diabetes untreated among individuals with newly screening-detected diabetes in Japan. *J Epidemiol Community Health.* (in press)
3. Tanaka S, Tanaka S, Sone H. Commentary on the United Kingdom Prospective Diabetes Study outcomes model 2: Need for long-term follow up and quality of life data in Asian patients. *J Diabetes Investig.* 5(3):281-3, 2014
4. Yachi Y, Tanaka Y, Nishibata I, Yoshizawa S, Fujihara K, Kodama S, Suzuki A, Hanyu O, Sone H. Second trimester postload glucose level as an important predictor of low birth weight infants: Tanaka Women's Clinic Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 105(3):e16-9, 2014
5. Heianza Y, Kato K, Fujihara K, Tanaka S, Kodama S, Hanyu O, Sato K, Sone H. Role of sleep duration as a risk factor for Type 2 diabetes among adults of different ages in Japan: the Niigata Wellness Study. *Diabet Med* (in press)
6. Hayashi T, Kubota K, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Araki A, Noda M, Noto H, Sakuma I, Yoshizumi M, Ina K, Nomura H, on behalf of Japan CDM group. Efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of cerebrovascular attack in 1016 patients older than 75years among 4014 type 2 diabetic individuals. *Int J Cardiol* 177: 860-866, 2014

7. Heianza Y, Kato K, Kodama S, et al. Risk of the Development of Type 2 Diabetes in Relation to Overall Obesity, Abdominal Obesity and the Clustering of Metabolic Abnormalities in Japanese Individuals—Does Metabolically Healthy Overweight Really Exist?: Niigata Wellness Study. *Diabet Med*, ( in press).
8. Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Suzuki A, Hanyu O, Shimano H, Sone H. High Risk of Failing Eradication of *Helicobacter Pylori* in Patients with Diabetes: A Meta-analysis. *Diabet Res Clin Prac*. 106(1):81-7, 2014
9. Horiakwa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Hanyu O, Araki A, Ito H, Tanaka A, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H. Dietary Sodium Intake and Incidence of Diabetes Complications in Japanese Patients with Type 2 Diabetes -- Analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab*. 99:3635-43, 2014
10. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, Fujihara K, Saito K, Hsieh SD, Tanaka S, Kodama S, Hara S, Sone H. Metabolically Healthy Obesity, Presence or Absence of Fatty Liver, and Risk of Type 2 Diabetes in Japanese Individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 20 (TOPICS 20). *J Clin Endocrinol Metab*. 99(8):2952-60, 2014
11. Yosizawa S, Heianza Y, Arase Y, Saito K, Hsieh SD, Tsuji H, Hanyu O, Suzuki A, Tanaka S, Kodama S, Shimano H, Hara S, Sone H. Comparison of different aspects of BMI History to Identify Undiagnosed Diabetes in Japanese Men and Women: Toranomon Hospital Health Management Center Study 12 (TOPICS 12) *Diabetic Med*. (in press)
12. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Ishizu T, Kodama S, Heianza Y, Saito K, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yahagi N, Sone H, Shimano H. Comparison of the Framingham Risk Score, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine, Japanese Atherosclerosis Longitudinal Study Existing Cohorts Combined (JALS-ECC) and Maximum Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Coronary Artery Stenosis in Patients with Asymptomatic Type 2 Diabetes. *J Atheroscl. Thromb*. 21(8):799-815, 2014
13. Yokoyama H, Sone H, Honjo J, Okizaki S, Yamada D, Shudo R, Shimizu H, Moriya T, Haneda M. Relationship of low ankle brachial index to all-cause death and cardiovascular event in subjects with and without diabetes. *J Atheroscl. Thromb* (in press)
14. Heianza Y, Sone H. Response to Comment on Heianza et al. Effect of Postmenopausal Status and Age at Menopause on Type 2 Diabetes and Prediabetes in Japanese Individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 17 (TOPICS 17).

- Diabetes Care. 37(7):e165-6, 2014  
(36:4007-4014, 2014).
15. Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Takahashi A, Hanyu O, Araki A, Ito H, Tanaka A, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H. Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis from Japan Diabetes Complications Study. J Diabet Invest. 5(2):176-87, 2014
  16. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, Sone H. Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. Obes Rev. 15(3): 202-14, 2014
  17. Ohara N, Hanyu O, Hirayama S, Nakagawa O, Aizawa Y, Ito S, Sone H. Hypertension increases urinary excretion of immunoglobulin G, ceruloplasmin and transferrin in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. J Hypertens 32: 432-8, 2014
  - 月刊糖尿病. 6(8):30-7, 2014
  4. 由澤咲子、長谷川美代、曾根博仁. 大規模臨床研究のエビデンスに基づく糖尿病療養指導と将来. 臨床栄養. 125(2):195-200, 2014
  5. 小原伸雅、平安座依子、曾根博仁. Metabolically obese normal-weight (MONW) と metabolically healthy obese (MHO)の概念と臨床的意義. 日本臨牀. 72 Suppl 4:697-702, 2014
  6. 曾根博仁. 積極的に運動に取り組む患者で死亡率半減. Medical Tribune. Special Issue :si-20, 2014
  7. 堀川千嘉、曾根博仁. 難聴と糖尿病. 月刊糖尿病ライフ さかえ. 54(8) :7-12, 2014
  8. 曾根博仁. 糖尿病運動療法の驚くべき可能性. Medical Practice. 31(5) :835, 2014
  9. 松林泰弘、曾根博仁. 大血管障害のリスクファクターとしての低血糖. Diabetes Frontier. 25(4):421-27, 2014
  10. 鈴木裕美、曾根博仁. 狭心症, 心筋梗塞, 無痛性心筋梗塞. 糖尿病診療マスター. 12(3): 282-285, 2014
  11. 曾根博仁. 糖尿病患者における運動療法のエビデンス. Diabetes Journal. 42(1):7-13, 2014
  12. 曾根博仁. 日本人の大規模臨床エビデンスに基づく糖尿病の予防と治療—実地医家の役割を含めて—. TCS News. 58:1-2, 2014

## 総説

1. 曾根博仁. 日本人 2 型糖尿病患者の病態と実態—JDCS の結果を中心に—. 診断と治療. 102(9):1279-88, 2014
2. 藤原和哉、曾根博仁.  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬. Pharma Media. 32(2):27-32, 2014
3. 平安座依子、曾根博仁. 健診データを活かした糖尿病早期診断と発症予測.

## 著書

1. Arumungam S, Karuppagounder V, Thandavarayan RA, Pitchaimani V, Sone H, Watanabe K. Diabetic cardiomyopathy and oxidative stress. *Diabetes (Elsevir) Oxidative Stress and Dietary Antioxidant*. pp. 25-32, 2014 (ISBN: 9780124058859)
  2. 五十嵐智雄、曾根博仁. 糖尿病の発症率、有病率. 日本糖尿病学会編：糖尿病専門医研修ガイドブック(改訂第6版). (診断と治療社) pp.2-6, 2014.
  3. 児玉暁、曾根博仁. 9章 内分泌代謝系. はじめて学ぶ健康・スポーツ科学シリーズ8 スポーツ医学【内科】(化学同人) pp104-20, 2014
  4. 鈴木浩史、曾根博仁. 糖尿病の診断は何を基準に行い、どのように治療方針をたてるのでしょうか?. 糖尿病の最新食事療法のなぜに答える 基礎編. (医歯薬出版株式会社) pp6-9, 2014
  5. 曾根博仁. HbA1cの目標値が最近変わりました.なぜ変わったのですか?療法指導にどのように影響するのでしょうか?. 糖尿病の最新食事療法のなぜに答える 基礎編. (医歯薬出版株式会社) pp10-13, 2014
  6. 松林泰弘、曾根博仁. Q38 糖尿病には1型と2型がありますが、根本的な違いは何ですか。 メディカルフィットネスQ&A. (社会保険研究所) pp82-3, 2014
  7. 平安座依子、曾根博仁. Q39 糖尿病の診断に血糖値とヘモグロビンA1cが使われますが、片方だけの診断は可能でしょうか。 メディカルフィットネスQ&A. (社会保険研究所) pp84-5, 2014
  8. 藤原和哉、曾根博仁. Q40 糖尿病(1型、2型)に適した運動療法や運動時の留意点は何ですか。 メディカルフィットネスQ&A. (社会保険研究所) pp86-7, 2014
  9. 藤原和哉、曾根博仁. Q41 運動時の低血糖を防止するための留意点は何ですか。 メディカルフィットネスQ&A. (社会保険研究所) pp88-9, 2014
  10. 児玉暁、曾根博仁. Q44 フィットネスと動脈硬化疾患や寿命との関係はありますか。 メディカルフィットネスQ&A. (社会保険研究所) pp94-96, 2014
- 招待講演・シンポジウム
1. 曾根博仁、山下茂雄、大橋優美子、幣憲一郎. パネルディスカッション 第29回糖尿病合併症学会市民公開講座 「糖尿病とその合併症の根治を目指して」～今日から始めよう、できることから～ 第29回糖尿病合併症学会 2014. 10. 4 (東京)
  2. 曾根博仁. シンポジウム 糖尿病合併症とEBM. JDCS. 第29回糖尿病合併症学会 2014. 10. 4 (東京)
  3. Sone H. Characteristics of diabetic complications in Japanese patients. 50th European Association for the Study of Diabetes. 2014.9.15 (Vienna, Austria)
  4. 曾根博仁. 糖尿病発症・重症化予防にはどんなことが必要か? 村上市糖尿病

- 予防講演会 2014.8.31 (村上)
5. 曾根博仁. セミナー糖尿病性合併症および併発症の現今 糖尿病と癌. 第31回糖尿病 Up・Date 賢島セミナー. 2014.8.23(志摩)
  6. 曾根博仁. シンポジウム「新たな食事摂取基準 2015」 糖尿病・代謝疾患. 第61回日本栄養改善学会学術総会. 2014.8.20 (横浜)
  7. 曾根博仁. 科学的エビデンスに基づく運動療法の可能性 第8回新潟県地域糖尿病療養指導士 認定更新のためのスキルアップトレーニングセミナー. 2014.8.10(長岡)
  8. 曾根博仁. 日本人糖尿病患者の生活習慣と血管合併症. 第51回千葉県動脈硬化セミナー. 2014.7.24 (千葉)
  9. 曾根博仁. 運動がもたらす健康長寿のエビデンス 第6回にいがたスポーツ・フォーラム 2014.7.2 (長岡)
  10. 曾根博仁. 2型糖尿病の合併症－日本人患者のエビデンスに基づく予防対策－ 道北糖尿病合併症フォーラム. 2014.6.27(旭川)
  11. Sone H. Type 2 diabetes mellitus in East and the West and effects of lifestyle intervention. Lecture at The National University of Malaysia. 2014.6.24 (Kuala Lumpur, Malaysia)
  12. 曾根博仁. 糖尿病の最新治療－薬物療法を含めて－ 新潟薬科大学薬剤師生涯教育講座 2014.6.20 (新潟)
  13. 曾根博仁. シンポジウム新医学へと展開する.疫学・統計学. 抗加齢医学における実例と今後. 運動による健康長寿の可能性－臨床疫学の視点から－ 日本抗加齢医学会 2014.6.6 (東京)
  14. 曾根博仁. 日本人2型糖尿病の動脈硬化. 北野動脈硬化症セミナー 2014.6.5 (大阪)
  15. 曾根博仁. ランチョンセミナー 日本人の大規模臨床エビデンスに基づく糖尿病の治療と予防～特に食事・運動療法を中心に～. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
  16. 曾根博仁、赤沼安夫、山田信博. シンポジウム JDCS. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
  17. 曾根博仁. わかりやすい糖尿病の話～その予防とコントロールのために～ 阿賀野市市民講座 2014.5.20 (阿賀野市)
  18. 曾根博仁. 農村地域における糖尿病とその合併症予防のあり方. 日本農村医学会新潟地方会第64回例会 2014.4.19 (長岡)
  19. 曾根博仁. 日本人2型糖尿病患者の臨床エビデンス 秋田糖尿病治療フォーラム 2014.4.17 (秋田)
  20. 曾根博仁. 日本人の大規模臨床エビデンスに基づく糖尿病の予防と治療－実地医家の役割を含めて－東京糖尿病治療セミナー 2014.4.5 (東京)
  21. 曾根博仁、赤沼安夫、山田信博. レクチャー JDCS が教えてくれること. 第48回糖尿病学の進歩. 2014.3.7(札幌)

## 国際学会発表

1. Ishiguro H, Kodama S, Mtsunaga S, Horikawa C, Heianza Y, Ohara N, Yamada T, Suzuki T, Hanyu O, Sone H. Characteristics of patients with type 2 diabetes who achieved better glycemic control through resistance training: A meta-analysis. 50th European Association for the Study of Diabetes. 2014.9.15 (Vienna, Austria)
2. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, Fujihara K, Saito K, Hsieh SD, Tanaka S, Kodama S, Hara S, Sone H. Metabolically Healthy Obesity, Presence or Absence of Fatty Liver, and Risk of Type 2 Diabetes in Japanese Individuals. 50th European Association for the Study of Diabetes. 2014.9.15 (Vienna, Austria)
3. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Suzuki A, Hanyu O, Sone H. Limitation of Risk Value in Persons at Genetically High Risk of Diabetes mellitus-Meta-analytic Research. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2014.6.13 (San Fransisco, USA)
4. Suzuki A, Heianza Y, Suzuki T, Kitazawa M, Abe T, Uemura Y, Matsunaga S, Minagawa S, Yamada T, Hanyu O, Sone H. Comprehensive Analysis of Patterns of First-Line Medication for Patients with Diabetes in Japan: Nationwide Claims Database Study. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2014.6.13 (San Fransisco, USA)
5. Ishiguro H, Kodama S, Horikawa C, Suzuki H, Matsunaga S, Heianza Y, Yamada T, Suzuki A, Hanyu O, Sone H. Resistance Exercise Was Effective in Improving Glycemic Control but Inferior to Aerobic Exercise for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus—A Meta-analysis. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2014.6.13 (San Fransisco, USA)
6. Heianza Y, Kato K, Suzuki A, Horikawa C, Matsunaga S, Yoshizawa S, Hanyu O, Kodama S, Sato K, Sone H. Risk of Development of Type 2 Diabetes by Overall Obesity, Abdominal Obesity, and Metabolic Abnormalities\_Does Metabolically Healthy Obesity Really Exist? 74th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2014.6.13 (San Fransisco, USA)
7. Matsunaga S, Heianza Y, Suzuki T, Kitazawa M, Minagawa S, Yamada T, Suzuki A, Hanyu O, Kato K, Sato K, Sone H. High Serum Uric Acid Level Is More Predictive of Risk of Future Type 2 Diabetes in Nonobese Than in Overweight/Obese People: The Niigata Wellness Study. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2014.6.13 (San Fransisco, USA)
8. Tanabe N, Yamamoto M, Momotsu T, Suzuki K, Sanpei K, Tsuji T, Sone H.

- Nonfasting Plasma Glucose Concentration and Prediction of Future Risk of Diabetes Mellitus: The Sado Cohort Study. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2014.6.13 (San Francisco, USA)
9. Horikawa C, Kodama S, Matsunaga S, Yoshizawa S, Heianza Y, Yachi Y, Ohara N, Suzuki A, Hanyu O, Sone H. Diabetes Risk Related to Carrying 1 Risk Allele of a Diabetes-Susceptible Gene Is Comparable to That Related to 1 Unit of Increased Body Mass Index: A Meta-analysis. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2014.6.13 (San Francisco, USA)
  10. Ishiguro H, Kodama S, Horikawa C, Furukawa K, Suzuki H, Fujihara K, Heianza Y, Suzuki A, Hanyu O, Sone H. Magnitude of Risk of Diabetes Mellitus in Relation to Carrying Risk Alleles of Diabetes-Susceptible Genes Was Not Influenced by Covariates: A Meta-analysis. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2014.6.13 (San Francisco, USA)
  11. Kodama S, Horikawa C, Matsunaga S, Fujihara K, Heianza Y, Hirose A, Yamada T, Suzuki A, Hanyu O, Sone H. Predictive Value of Combined Single Nucleotide Polymorphisms for Diabetes Mellitus—A Meta-analysis. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2014.6.13 (San Francisco, USA)
  12. Horikawa C, Kamada C, Okumura R, Tanaka S, Tanaka S, Ohashi Y, Araki A, Ito H, Yoshimura Y, Sone H. Relationship between Clinical Characteristics and Vegetable Intake in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Analysis from Japan Diabetes Complications Study. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2014.6.13 (San Francisco, USA)
  13. Heianza Y, Suzuki A, Kato K, Fujihara K, Yamada T, Hanyu O, Kodama S, Sato K, Sone H. Stability and Changes in the Metabolically Healthy Overweight or Obese State and the Risk of Development of Future Type 2 Diabetes. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2014.6.13 (San Francisco, USA)

#### 国内学会発表

1. 平安座依子、加藤公則、児玉暁、田代稔、佐藤幸示、曾根博仁. 加齢による睡眠時間の影響と将来の2型糖尿病発症リスク. 第18回日本病態栄養学会年次学術集会. 2015.1.10(京都)
2. 平安座依子、加藤公則、児玉暁、田代稔、五十嵐理沙、由澤咲子、小原伸雅、羽入修、佐藤幸示、曾根博仁. 体格の肥満・腹部肥満と代謝異常の程度の組み合わせが2型糖尿病発症リスクに与える影響. 第18回日本病態栄養学会年次学術集会. 2015.1.10(京都)
3. 加藤昭二、友重栄美、沢崎詩乃、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、曾根博仁、首藤龍人、中村公英、横山宏樹. 慢性疾患1854名における癌罹患率、癌検査施工数と癌検出率. 第48回

- 日本糖尿病学会北海道地方会.  
2014.11.3 (札幌)
4. 畑中麻梨恵、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、首藤龍人、曾根博仁、横山宏樹. インスリン療法へのDPP4阻害薬追加の効果. 第48回日本糖尿病学会北海道地方会. 2014.11.3 (札幌)
  5. 樋詰友香、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、首藤龍人、曾根博仁、横山宏樹. MMSEを用いたMCI(Mild Cognitive Impairment、軽度認知症)の特徴. 第48回日本糖尿病学会北海道地方会. 2014.11.3 (札幌)
  6. 小川真弓、首藤龍人、安盛織絵、畑中麻梨恵、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. 糖尿病と非糖尿病におけるヘリコクターピロリ感染の比較. 第48回日本糖尿病学会北海道地方会. 2014.11.3 (札幌)
  7. 渡邊真恵、佐藤舞菜見、畑中麻梨恵、高橋直穂、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、首藤龍人、曾根博仁、横山宏樹. 治療抵抗性高血圧疾患の特徴－特に腎症病期に基づく糖尿病の解析－. 第48回日本糖尿病学会北海道地方会. 2014.11.3 (札幌)
  8. 水谷有加利、畑中麻梨絵、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、首藤龍人、曾根博仁、横山宏樹. 良好なA 1C下でのシタグリプチン25mgへ原料の可能性. 第48回日本糖尿病学会北海道地方会.  
2014.11.3 (札幌)
  9. 佐藤舞菜見、山田大志郎、小川真弓、渡邊真恵、脇原規榮、沖崎進一郎、清水平、本庄潤、曾根博仁、首藤龍人、横山宏樹. SGLT2阻害薬の使用経験. 第48回日本糖尿病学会北海道地方会. 2014.11.3 (札幌)
  10. 田島諒子、飯田薫子、穴迫唯衣、田中康弘、曾根博仁、谷内洋子. 日本人妊婦325名における、妊娠早期の炭水化物摂取量と50 g 糖負荷試験陽性リスクの関連. 第36回日本臨床栄養学会総会. 2014.10.4 (東京)
  11. 堀川千嘉、鎌田智恵美、田中司朗、田中佐智子、井藤秀喜、赤沼安夫、山田信博、吉村幸雄、曾根博仁. 2型糖尿病患者の塩分摂取量と合併症発症リスクの関係－JDCSにおける報告. 第29回日本糖尿病合併症学会. 2014.10.3 (東京)
  12. 堀川千嘉、広瀬歩美、川井紘一、本橋しのぶ、齋藤和美、児玉暁、羽入修、山崎勝也、島野仁、曾根博仁. 2型糖尿病患者における、血糖変動と神経障害発症との関連性の検討. 第29回日本糖尿病合併症学会. 2014.10.3 (東京)
  13. 松永佐澄志、田中司朗、田中佐智子、羽入修、荒木厚、井藤英喜、大橋靖雄、赤沼安夫、山田信博、曾根博仁. 糖尿病患者におけるうつ病と死亡の関係. 第29回日本糖尿病合併症学会. 2014.10.3 (東京)

14. 荒瀬康司、陣内由紀、児玉暁、岩男暁子、四倉淑江、田邊真帆、尾形知英、辻裕之、原茂子、曾根博仁. 脂肪肝の臨床背景におよぼすアルコールのインパクト. 第55回日本人間ドック学会学術大会. 2014.9.4(福岡)
15. 加藤公則、松田和博、小林篤子、田代稔、小林隆司、佐藤幸示、北川寛、野沢幸男、笹川力、曾根博仁. 随時尿より測定した推定塩分摂取量と血圧の関連について-経年変化に着目して-. 第55回日本人間ドック学会学術大会. 2014.9.4(福岡)
16. 番場一成、平安座依子、笠井真由美、大野義将、清水不二雄、上村由紀、山本晃、松浦恵子、曾根博仁、村山実. 尿蛋白測定試験紙(±)症例における腎機能低下に関連する因子についての検討. 第55回日本人間ドック学会学術大会. 2014.9.4(福岡)
17. 平澤玲子、堀川千嘉、伊部陽子、平安座依子、菅原歩美、谷内洋子、飯田薫子、近藤和雄、曾根博仁. 糖尿病食事療法関連ウェブサイトの質と学習効果の関連. 第61回日本栄養改善学会学術総会. 2014.8.20 (横浜)
18. 鎌田智恵美、堀川千嘉、奥村亮太、田中司朗、田中佐智子、荒木厚、井藤英喜、赤沼安夫、山田信博、曾根博仁、吉村幸雄. 2型糖尿病患者における、野菜摂取量と臨床検査指標との関連性：JDCS. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
19. 渡邊真恵、佐藤舞菜見、高橋直穂、沖崎進一郎、清水平、本庄潤、首藤瀧人、山田大志郎、曾根博仁、横山宏樹. 治療抵抗性高血圧症患者の特徴. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
20. 山本正彦、三瓶一弘、鈴木啓介、百都健、田辺直仁、曾根博仁. 住民検診と人間ドックで把握された糖尿病患者の死亡リスク. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
21. 堀川千嘉、児玉暁、藤原和哉、谷内洋子、羽入修、島野仁、曾根博仁. 糖尿病患者における、ヘリコバクター・ピロリ菌感染とその除菌成功率：メタアナリシスによる報告. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
22. 畑中麻梨恵、水谷有加利、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、首藤瀧人、曾根博仁、横山宏樹. インスリン療法へのDPP4阻害薬追加の効果. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
23. 鈴木亜希子、平安座依子、羽入修、鈴木達郎、北澤勝、阿部孝洋、植村靖行、皆川真一、山田貴穂、曾根博仁. レセプトデータを利用した新規糖尿病治療薬処方状況の検討. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
24. 藤原和哉、羽入修、鈴木亜希子、山田貴穂、横山宏樹、田中司朗、野牛宏晃、島野仁、柏木厚典、山崎勝也、川井紘一、曾根博仁、糖尿病データマネージメント研究会. わが国の糖尿病専門医

- の薬物療法における処方パターンと意図の解析. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
25. 谷内洋子、田中康弘、西端泉、由澤咲子、藤原和哉、児玉暁、鈴木亜希子、羽入修、曾根博仁. 妊娠中期の身体活動量が糖代謝に及ぼす影響の検討 (TWC Study). 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
  26. 佐藤舞菜見、小川真弓、高橋直穂、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、曾根博仁、首藤瀧人、横山宏樹. ビルダグリプチンのシタグリプチンとの比較. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
  27. 平安座依子、児玉暁、原茂子、謝勲東、森保道、辻裕之、齋藤和美、藤原和哉、島野仁、羽入修、鈴木亜希子、荒瀬康司、曾根博仁. 健康的肥満 (Metabolically Healthy Obesity)と2型糖尿病発症に関する大規模前向き研究: TOPICS. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
  28. 水谷有加利、畑中麻梨恵、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、首藤瀧人、曾根博仁、横山宏樹. グラルギン、デテムルからデグルデクへ変更後の作用効果. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
  29. 松永佐澄志、平安座依子、皆川真一、鈴木亜希子、山田貴穂、羽入修、田代稔、大塚政人、佐藤幸示、加藤公則、曾根博仁. 尿酸の糖尿病発症への影響は非肥満者で強い. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
  30. 由澤咲子、児玉暁、藤原和哉、堀川千嘉、菅原歩美、谷内洋子、山田貴穂、鈴木亜希子、羽入修、曾根博仁. 問診による2型糖尿病予測能のメタ解析. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
  31. 小川真弓、佐藤舞菜見、畑中麻梨絵、水谷有加利、高橋直穂、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、首藤瀧人、曾根博仁、横山宏樹、羽田勝計. シスタチンCとクレアチニンによる推算GFRの比較. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
  32. 樋詰友香、畑中麻梨絵、水谷有加利、高橋直穂、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、首藤瀧人、曾根博仁、横山宏樹. 詳細な食事調査で見る2型糖尿病通院者における各栄養摂取量と臨床値の関わり. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
  33. 羽入修、平安座依子、加藤公則、松永佐澄志、田代稔、児玉暁、藤原和哉、鈴木亜希子、佐藤幸示、曾根博仁. 肥満と臨床代謝指標の変化がその後の糖尿病発症に与える影響についての大規模縦断的検討: the Niigata Wellness Study. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5.22(大阪)
  34. 柴野淑子、佐藤舞菜見、畑中麻梨恵、高橋直穂、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、曾根博仁、首藤瀧人、横山宏樹. インスリンアスパルト・リ

スプロをグルリジンへ変更したときの  
影響. 第57回日本糖尿病学会年次学術  
集会. 2014.5.22(大阪)

35. 五十嵐理沙、平安座依子、児玉暁、由  
澤咲子、山田貴穂、藤原和也、鈴木亜  
希子、羽入修、曾根博仁. 糖尿病スク  
リーニング後の早期治療と未治療放置  
が短期間の血糖コントロールに与える  
影響の大規模疫学的検討. 第57回日本

糖尿病学会年次学術集会.

2014.5.22(大阪)

36. 児玉暁、藤原和哉、松永佐澄志、古川  
和郎、山田貴穂、鈴木亜希子、島野仁、  
羽入修、曾根博仁. メタ分析によるゲ  
ノムワイド関連解析 (GWAS) におけ  
る糖尿病関連複数遺伝子と糖尿病との  
定量的相関性の検討. 第111回日本内  
科学会. 2014.4.11(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 26 年度 分担研究報告書

統計解析について

—最大 BMI、登録時 BMI と死亡率の関連—

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日本人 2 型糖尿病患者 2620 人を対象に BMI と死亡率の関連について検討した。最大 BMI の平均 $\pm$ SD は  $26.5\pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup> であり、登録時 BMI の  $23.1\pm 3.0$  kg/m<sup>2</sup> よりも有意に低かった (図 1)。回帰分析の結果、最大 BMI と登録時 BMI の差は、最大 BMI ( $p<0.01$ )、年齢 ( $p=0.01$ )、最大 BMI 時点と登録時点の差 ( $p<0.01$ )、罹病期間 ( $p<0.01$ )、エネルギー摂取量 ( $p<0.01$ ) と有意に関係していた。全ての追跡データを用いた解析では、 $BMI\geq 18.5$  kg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> の患者では  $BMI 18.5\sim 22.4$  kg/m<sup>2</sup> 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。その理由として、現在の BMI は食事指導などによる生活習慣の変化により修飾されている可能性が考えられた。

## A. 研究目的

本研究では、Japan Diabetes Complications Study・Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial データを用いて、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、JDACS・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。探索的に検討する評価項目として、過去の最大体重に基づく BMI と登録時 BMI との差を用いた。

## C. 結果

JDACS の対象者のうち 1809 人について最大 BMI の検討がなされた。最大 BMI の平均±SD は  $26.5 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$  であり、登録時 BMI の  $23.1 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$  よりも有意に低かった (図 1)。回帰分析の結果、最大 BMI と登録時 BMI の差は、最大 BMI ( $p < 0.01$ )、年齢、( $p = 0.01$ )、最大 BMI 時点と登録時点の差 ( $p < 0.01$ )、罹病期間 ( $p < 0.01$ )、エネルギー摂取量 ( $p < 0.01$ ) と有意に関係していたが、がん既往歴 ( $p = 0.42$ )、性別、( $p = 0.95$ )、喫煙歴 ( $p = 0.27$ )、余暇身体活動量 ( $p = 0.21$ )、職業 ( $p = 0.06$ ) との有意な関連は見られなかった。

選択基準を満たした 2620 人の患者を、中央値で 6.3 年にわたって追跡し

た。図 2 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 2A) では、 $\text{BMI} \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$  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、 $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$  の患者では  $\text{BMI} 18.5 \sim 22.4 \text{ kg/m}^2$  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 2B)。

## 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。その理由として、現在の BMI は食事指導などによる生活習慣の変化により修飾されている可能性が考えられた。

## E. 研究発表

Tanaka S, et al. Body mass index and mortality among Japanese patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the Japan Diabetes Complications Study and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):E2692-6.

図 1. 最大 BMI から登録時 BMI への平均的变化と 200 人のランダムサンプルにおける個々の BMI 変化.

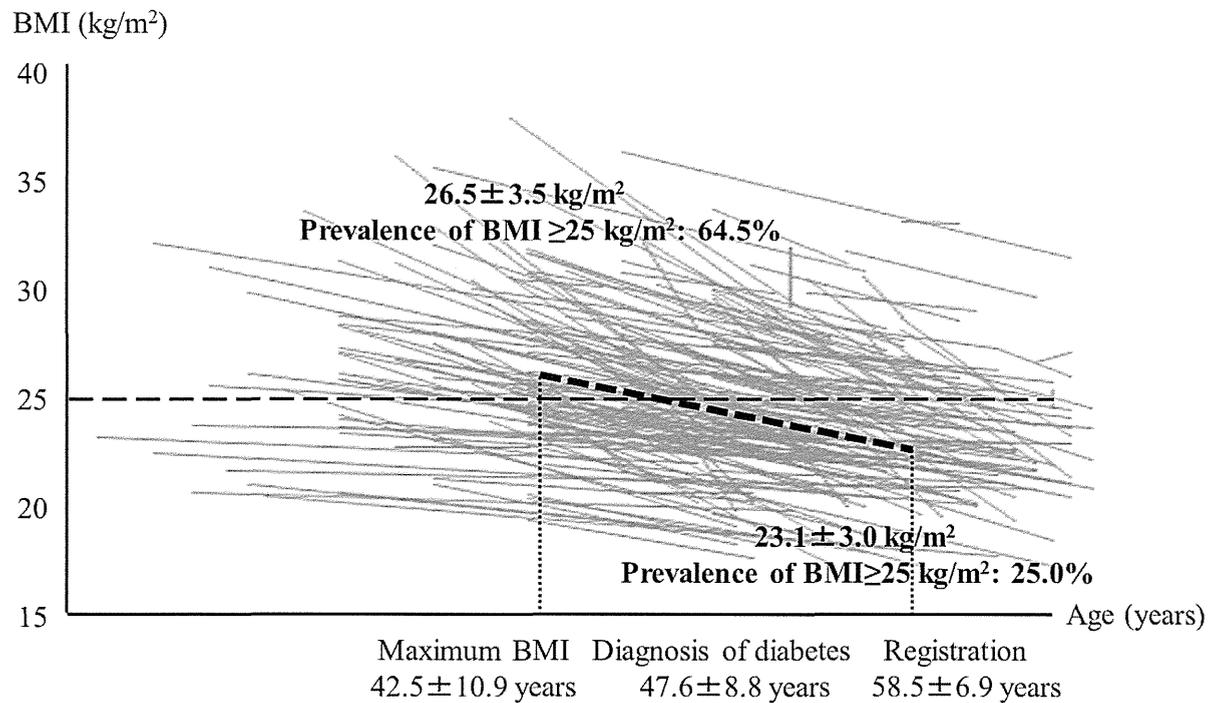
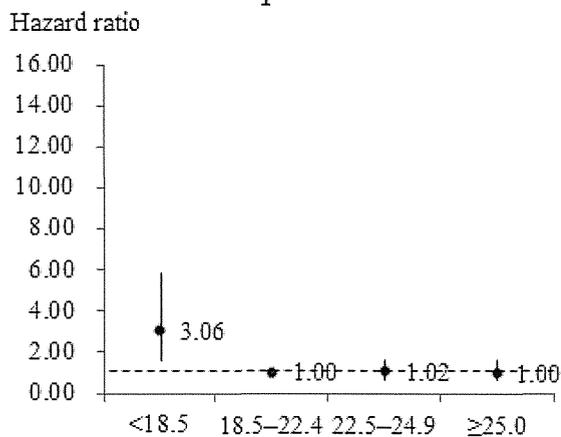


図 1. 2 型糖尿病患者 2620 人における BMI と死亡率の関連に関するハザード比. A: 全ての追跡データを用いた解析. B: 登録後 4 年の死亡を打ち切りとした解析.

### A. All follow-up data



### B. Excluding early deaths

