

HbA<sub>1c</sub>, incidence rates were 13% (n=663 individuals and 83 incident cases), 24% (n=221, 54 cases), and 64% (n=159, 101 cases), respectively (log-rank test,  $p < 0.0001$ ).

Results of Cox analysis showed that the HR for incident diabetes was similarly increased for individuals with prediabetes discordantly diagnosed by either HbA<sub>1c</sub> or fasting glucose criteria alone (table 5). The age-adjusted and sex-adjusted HR was 6.86 (95% CI 4.84–9.71) in those diagnosed with prediabetes by impaired fasting glucose alone and 6.53 (4.10–10.4) for those diagnosed with prediabetes on the basis of HbA<sub>1c</sub> alone compared with normoglycaemic individuals. However, prediabetic individuals who fulfilled both criteria had a substantially increased risk, with an HR of 38.6 (95% CI 27.6–54.0). Although further adjustments for a parental history of diabetes, smoking habit (never, former, or current smokers), BMI, hypertension (systolic blood pressure  $\geq 140$  mm Hg or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mm Hg, or both, or treatment),  $\gamma$ -glutamyltransferase, HDL cholesterol, and log-transformed triglycerides attenuated the HRs, the results were fundamentally the same.

Multivariate-adjusted HRs for impaired fasting glucose alone, HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.4% alone, and both HbA<sub>1c</sub> and impaired fasting glucose were 6.16 (95% CI 4.33–8.77), 6.00 (3.76–9.56), and 31.9 (22.6–45.0), respectively. We noted similar associations irrespective of the diagnostic criteria for incident diabetes (table 5). The association of a diagnosis of prediabetes and risk of diabetes was fundamentally the same irrespective of the presence of anaemia, obesity, or becoming obese at follow-up (data not shown).

## Discussion

This study showed that diagnosis of prediabetes by both new HbA<sub>1c</sub> and fasting glucose criteria identified individuals in a Japanese population at a substantially increased risk for progression to diabetes within 5 years. Although the new HbA<sub>1c</sub> criterion identified fewer participants at high risk than were identified by impaired fasting glucose, the predictive value for progression to diabetes assessed by HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.4% without impaired fasting glucose was similar to that assessed by fasting glucose alone. Our results suggest that introduction of the new HbA<sub>1c</sub> criterion in addition to assessment of fasting plasma glucose could efficiently target patients who are most likely to progress to diabetes and allow for early intervention (panel).

A fifth of prediabetic individuals discordantly met the HbA<sub>1c</sub> but not the impaired fasting glucose criterion for diagnosis in our study, which is in line with results of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in US adults, which showed a rate of 17.2%.<sup>2</sup> Conversely, with respect to screening accuracy, the NHANES had a sensitivity of 27% and specificity of 93%, and showed that 61% of individuals with prediabetes diagnosed by HbA<sub>1c</sub> also had impaired fasting glucose.

Our results in a Japanese population showed lower sensitivity (21%) and specificity (91%), and only 50% of those with prediabetes diagnosed by HbA<sub>1c</sub> also had impaired fasting glucose. Evidence has suggested that screening performance using HbA<sub>1c</sub> values might differ according to ethnic origin.<sup>4,5,15,16</sup> Since only half of the prediabetic individuals in our study who met the new HbA<sub>1c</sub> criterion also had impaired fasting glucose, a discrepancy in the degree of overlap might be more likely in Japanese than in US adults. A recent report of the New Hoorn Study<sup>17</sup> indicated that correlations between glucose and HbA<sub>1c</sub> were moderate in the general population, although a strong correlation was seen in patients with known diabetes; therefore, the discrepancy in the degree of overlap might be higher for diagnosis of prediabetes than for diagnosis of type 2 diabetes. Other results of cross-sectional studies in US populations and Asian Indians<sup>2–4,6</sup> also reported a limited performance of the new HbA<sub>1c</sub> criterion for identification of individuals at increased risk of diabetes compared with screening by impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance, although none of these studies prospectively investigated the subsequent risk of progression to diabetes.

In our study, diagnosis of prediabetes on the basis of both criteria was strongly predictive of the risk of future diabetes. The increased HR shown by the overlap between the two prediabetic criteria might suggest that the predictive power achieved through use of the two criteria was multiplied rather than having an additive effect. Additionally, this association was noted irrespective of the diagnostic criteria for incident diabetes. Two cohort studies offered prospective data for new criteria for diagnosis of prediabetes including HbA<sub>1c</sub> testing and the subsequent risk of diabetes.<sup>7,8</sup> The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, which investigated the 10-year risk of diagnosed diabetes, reported that the 10-year cumulative incidence of diabetes was 10% for FPG lower than 5.6 mmol/L and HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.5%, 7% for FPG 5.6–7.0 mmol/L and HbA<sub>1c</sub> less than 5.7%, and 23% for FPG 5.6–7.0 mmol/L and HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.5%, suggesting a dual role for HbA<sub>1c</sub> and glucose in prediction of diabetes.<sup>8</sup> In Cederberg and colleagues' study,<sup>7</sup> which followed up 553 Finnish adults, 66% of incident cases of diabetes at 10 years were predicted by either HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.4%, impaired fasting glucose, or impaired glucose tolerance, and a raised HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.4% preceded diabetes in 33% of incident cases. Results of our study with a shorter follow-up showed that 86% of incident cases were predicted by either glucose tolerance or HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.4%, and that in 54% of incident cases a range of HbA<sub>1c</sub> of 5.7–6.4% was seen at the baseline examination.

Two meta-analyses showed that the risk of development of diabetes established by HbA<sub>1c</sub> was similar to that described by FPG and 2-h glucose.<sup>12,13</sup> Gerstein and colleagues<sup>12</sup> reported that dysglycaemic individuals were at about a five-to-ten times increased risk of diabetes compared with individuals without impaired fasting

glucose or impaired glucose tolerance. In a systematic review,<sup>13</sup> raised HbA<sub>1c</sub> in the 5.0–6.5% range steeply increased the risk of diabetes and HbA<sub>1c</sub> 5.5–6.5% was associated with a substantially increased risk of future diabetes. By contrast with FPG, which reflects acute dysglycaemia, HbA<sub>1c</sub> reflects chronic hyperglycaemia, including postprandial glucose spikes.<sup>1</sup> The pathological disturbances of hepatic insulin resistance and reduced insulin secretion (first-phase and early-phase) led to isolated impaired fasting glucose.<sup>18</sup> In isolated impaired glucose tolerance, a severe deficit in late insulin secretion with muscle and hepatic insulin resistance leads to extended hyperglycaemia after a carbohydrate load.<sup>18</sup> Therefore, overlap with criteria for HbA<sub>1c</sub> and impaired fasting glucose might allow for assessment of a substantially increased risk of diabetes.

Although we cannot establish the underlying mechanism in this observational study, we noted that prediabetic individuals discordantly diagnosed by either impaired fasting glucose or HbA<sub>1c</sub> alone had significantly different cardiovascular risk profiles at the baseline diagnosis of prediabetes. The prevalence of obesity (BMI  $\geq 25.0$  kg/m<sup>2</sup>) was lower in individuals with prediabetes diagnosed by HbA<sub>1c</sub> alone compared with those diagnosed by impaired fasting glucose alone in this study. These different factors<sup>14</sup> might affect progression to diabetes within each case of discordantly diagnosed prediabetes. However, the results were fundamentally the same after adjustments in multiple regression models. Data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome showed that HbA<sub>1c</sub> predicted diabetes only in individuals with impaired fasting glucose.<sup>19</sup> On the other hand, the ARIC study reported that HbA<sub>1c</sub> values were associated with a risk of diabetes irrespective of baseline FPG.<sup>8,20</sup> In this study, even without impaired fasting glucose, the new HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.4% criterion could be predictive of progression to diabetes, which was previously missed by screening for impaired fasting glucose.

In a more recent British prospective cohort study,<sup>21</sup> only 36% of incident cases of diabetes (defined as self-reported or HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6.5\%$ , or both) arose from the 6% of the total study population with baseline HbA<sub>1c</sub> 6.0–6.4%, which suggests that most incident cases of diabetes occurred in those with baseline HbA<sub>1c</sub> lower than 6.0%. Although we used a different threshold for HbA<sub>1c</sub>, 46% of incident cases were without raised HbA<sub>1c</sub> at baseline. Efficacy of the new HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.4% criterion will improve as a screening test and will be more predictive when used with impaired fasting glucose criterion for identification of individuals at substantially increased risk of developing diabetes. Nonetheless, the prediabetic state only indicates an individual's glycaemic condition at a single point in time of the natural history of development of diabetes. An analysis from the Whitehall II study<sup>22</sup> showed that individuals who developed diabetes had raised FPG as early as 13 years before diagnosis of diabetes compared

#### Panel: Research in context

##### Systematic review

We searched PubMed for studies published in English from March 1, 1996, to Dec 31, 2010, that assessed the effect of introduction of the new glycated haemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) 5.7–6.4% criterion into screening of prediabetes and those that assessed the risk of future diabetes according to a baseline diagnosis by raised HbA<sub>1c</sub>, impaired fasting glucose concentrations, or impaired glucose tolerance. Search terms used were "glycated hemoglobin", "HbA<sub>1c</sub>", "A<sub>1c</sub>", "impaired fasting glucose", "impaired glucose tolerance", "glucose intolerance", "prediabetes", or "pre-diabetes". A meta-analysis<sup>12</sup> reported that dysglycaemic individuals were at a roughly five-to-ten times increased risk of diabetes compared with individuals without impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. A recent systematic review<sup>13</sup> reported that HbA<sub>1c</sub> 5.5–6.5% was associated with a substantially increased risk of future diabetes. Recent cross-sectional studies<sup>2-5</sup> reported that use of the HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.4% criterion for screening reclassified a large number of individuals previously diagnosed as having prediabetes on the basis of impaired fasting glucose, and that HbA<sub>1c</sub> alone might miss prediabetes in many individuals. Two longitudinal studies<sup>28</sup> compared the risk of progression to diabetes according to a baseline diagnosis of prediabetes by the new HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.4% criterion and the impaired fasting glucose criterion.

##### Interpretation

Our study provides data for a cross-sectional comparison of the new HbA<sub>1c</sub> criterion for prediabetes and impaired fasting glucose as predictors for progression to diabetes. We found that diagnosis of prediabetes by both the HbA<sub>1c</sub> criterion and impaired fasting glucose identified individuals at a substantially increased risk for progression to diabetes more effectively than the use of only one of these indicators. Even though the new HbA<sub>1c</sub> criterion identified fewer individuals at high risk than did impaired fasting glucose, the predictive value for progression to diabetes assessed by HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.4% without impaired fasting glucose was similar to that assessed by fasting glucose alone. Previously, there has been little clarification of the characteristics of people who progress to diabetes in a large population study,<sup>14</sup> especially related to the performance of screening with the proposed new HbA<sub>1c</sub> criterion. Our results could contribute to targeting of people most likely to progress to diabetes and efficiently allow for early intervention.

with those who did not develop diabetes. Further studies will be needed to investigate the long-term trajectories of clinical markers, including HbA<sub>1c</sub>, before the diagnosis of diabetes, especially in non-western populations.

Although the HbA<sub>1c</sub> test has been standardised nationwide in Japan, there might be concerns about its cost and lack of standardisation in some countries. Investigations into how the predictive power would be improved by inclusion of simple risk factors for diabetes such as family history, obesity, or smoking habits and the derivation of algorithms would be of great importance. Also, whether introduction of HbA<sub>1c</sub> into glucose testing is appropriate for detection of not only future diabetes but also cardiovascular disease events and mortality should be studied in various ethnic groups.

Strengths of our study include the assessment of a large sample size with annual data for HbA<sub>1c</sub> and FPG and the investigation of a major topic in relation to the Asian population, in view of the increasing prevalence of prediabetes and diabetes.<sup>23,24</sup> Our findings through introduction of HbA<sub>1c</sub> criteria in addition to impaired fasting glucose for screening of prediabetic individuals

contributed to identification of different groups of people who subsequently progressed to diabetes who would otherwise have been missed. These results have the potential to reduce the incidence of diabetes in the future by allowing such individuals to undertake strategies to prevent progression to diabetes. Our study also includes a systematic assessment of the incidence of diabetes with either FPG or HbA<sub>1c</sub> alone and both FPG and HbA<sub>1c</sub> diagnostic criteria for diabetes. Results suggested that use of both criteria could detect many individuals in need of early clinical care, in line with a recent study showing that use of either HbA<sub>1c</sub> or FPG alone identified only 63% of incident cases of diabetes defined by a combination of FPG and HbA<sub>1c</sub> criteria.<sup>25</sup>

Several limitations should be considered. First, data for the oral glucose tolerance test were not available for our study, and whether these data could have changed our results should be considered. Since we might have included individuals with postprandial hyperglycaemia in the category of HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.4% alone, the risk of development of diabetes for this group of patients might be overestimated by comparison with investigations using data for oral glucose tolerance. Second, we cannot deny the possibility of selection bias due to study participants being those who underwent routine medical checkups, and thus who paid more attention to health issues than those who did not. All participants might not have been properly fasting, although the prevalence of diabetes, obesity, and smoking were similar to those in general population-based studies in Japan.<sup>26</sup> Since we assessed the development of diabetes yearly, the incidence might be overestimated, although we noted that the incident rate of diabetes was similar to that of general Japanese populations.<sup>27,28</sup> We also need to consider that there could be many confounding factors such as differences in dietary habit of the participants for which we were not able to fully adjust. Additionally, the effect of factors that might change HbA<sub>1c</sub> levels independently of glycaemia, such as anaemia or haemoglobinopathies, should be considered. Although the prevalence of haemoglobinopathies is reported to be very low in Japan (0.04%),<sup>29</sup> concern should be noted in some areas of southeast Asia that have high rates of haemoglobinopathies.<sup>30</sup>

In conclusion, diagnosis of prediabetes by introduction of the new HbA<sub>1c</sub> criterion in addition to assessment of impaired fasting glucose could identify prediabetic individuals with a substantially increased risk of progression to diabetes. Although the new HbA<sub>1c</sub> criterion identified fewer individuals at high risk than did impaired fasting glucose, the predictive value for progression to diabetes assessed by the HbA<sub>1c</sub> criterion alone was similar to that assessed by impaired fasting glucose alone. The two tests used together could target individuals most likely to progress to diabetes and allow for early intervention.

#### Contributors

YH contributed to the study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting and critical revision of the manuscript, statistical analysis, and study supervision. SH, YA, SDH, HT, and YM contributed to the study concept and design, acquisition of data, drafting and critical revision of the manuscript, and technical or material support. KS, KF, and SK contributed to the study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting and critical revision of the manuscript, and statistical analysis. HSh contributed to study concept and design and critical revision of the manuscript. NY contributed to study concept and design, acquisition of data, and critical revision of the manuscript. KK contributed to the study concept and design and acquisition of data. HSo contributed to study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting and critical revision of the manuscript, statistical analysis, funding, and study supervision. All authors were involved in the writing of the manuscript and approved the final version of this article.

#### Conflicts of interest

We declare that we have no conflicts of interest.

#### Acknowledgments

This work is supported in part by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. HSo and SK are recipients of a Grant-in-Aid for Scientific Research and Postdoctoral Research Fellowship, respectively, both from the Japan Society for the Promotion of Science. We thank Satomi Fukuya for her secretarial assistance.

#### References

- 1 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 (suppl 1): S62–69.
- 2 Mann DM, Carson AP, Shimbo D, et al. Impact of HbA1c screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among US adults. *Diabetes Care* 2010; 33: 2190–95.
- 3 Lorenzo C, Wagenknecht LE, Hanley AJ, et al. A1C between 5.7 and 6.4% as a marker for identifying pre-diabetes, insulin sensitivity and secretion, and cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* 2010; 33: 2104–09.
- 4 Olson DE, Rhee MK, Herrick K, et al. Screening for diabetes and prediabetes with proposed A1c-based diagnostic criteria. *Diabetes Care* 2010; 33: 2184–89.
- 5 Mostafa SA, Khunti K, Srinivasan BT, et al. The potential impact and optimal cut-points of using glycated haemoglobin, HbA1c, to detect people with impaired glucose regulation in a UK multi-ethnic cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 100–08.
- 6 Mohan V, Vijayachandrika V, Gokulakrishnan K, et al. A1C cut points to define various glucose intolerance groups in Asian Indians. *Diabetes Care* 2010; 33: 515–19.
- 7 Cederberg H, Saukkonen T, Laakso M, et al. Postchallenge glucose, A1C, and fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a 10-year prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2077–83.
- 8 Selvin E, Steffes MW, Gregg E, et al. Performance of A1C for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 84–89.
- 9 Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al. Low serum potassium levels and risk of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 1 (TOPICS 1). *Diabetologia* 2011; 54: 762–66.
- 10 The Committee of Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Japan Diab Soc* 2010; 53: 450–67.
- 11 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159–74.
- 12 Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 305–12.
- 13 Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33: 1665–73.
- 14 Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 228–33.

- 15 Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, et al. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care* 2010; **33**: 580–82.
- 16 Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; **30**: 2453–57.
- 17 van 't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen JM, et al. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010; **33**: 61–66.
- 18 Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; **30**: 753–59.
- 19 Droumaguet C, Balkau B, Simon D, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006; **29**: 1619–25.
- 20 Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; **362**: 800–11.
- 21 Chamnan P, Simmons RK, Forouhi NG, et al. Incidence of type 2 diabetes using proposed HbA1c diagnostic criteria in the EPIC-Norfolk cohort: implications for preventive strategies. *Diabetes Care* 2011; **34**: 950–56.
- 22 Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; **373**: 2215–21.
- 23 Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1090–101.
- 24 Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 2009; **301**: 2129–40.
- 25 Wang W, Lee ET, Howard BV, et al. Fasting plasma glucose and hemoglobin A1c in identifying and predicting diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2011; **34**: 363–68.
- 26 Waki K, Noda M, Sasaki S, et al. Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I. *Diabet Med* 2005; **22**: 323–31.
- 27 Nakagami T, Tajima N, Oizumi T, et al. Hemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; **87**: 126–31.
- 28 Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, et al. Impact of metabolic syndrome compared with impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care* 2009; **32**: 2288–93.
- 29 Harano T. Hemoglobinopathy in Japan: detection and analysis. *Rinsho Byori* 1999; **47**: 215–23.
- 30 National Diabetes Information Clearinghouse. Sickle cell trait and other hemoglobinopathies and diabetes: important information for physicians. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/hemovari-A1C/index.htm> (accessed Mar 8, 2011).

# 日本人 2 型糖尿病患者の特徴と病態についての臨床疫学

曾根 博仁<sup>1)</sup> 赤沼 安夫<sup>2)</sup> 山田 信博<sup>3)</sup>

## 要 旨

2 型糖尿病は遺伝背景や生活習慣・環境が深く関与することから、その臨床像に大きな人種・民族差 (ethnic differences) が存在する。これは基礎的病態から各合併症のリスク因子に至るまで多岐にわたり、たとえばインスリン分泌能やインスリン抵抗性と関連する肥満度は、わが国の患者では欧米人患者より大幅に低い。さらにわが国に多い喫煙が腎症のリスク因子であったり、わが国で少ない果物摂取量と網膜症発症が有意に関連していたりなど、生活習慣との関連も見られる。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、これらの違いについて十分な配慮が必要である。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。

[日内会誌 102: 2714~2722, 2013]

**Key words** 腎症, 網膜症, 大血管症, 人種差, リスク因子

## 1. 2 型糖尿病の人種・民族差

国民健康・栄養調査によると、疑い例を含めた糖尿病患者は 40 歳以上の国民 3 人に 1 人を占め、まさに国民病といっても過言ではない状況である。糖尿病の 95% 以上を占める 2 型糖尿病の病態や臨床像は遺伝的背景や生活習慣の影響を強く受けることから、大きな人種・民族差 (ethnic differences) が存在することが知られている。

2 型糖尿病では、インスリン作用低下を基盤とした慢性の高血糖、血清脂質異常、高血圧など多くの代謝障害が見られる。このインスリン作用低下は、インスリン分泌能低下とインスリン抵抗性増大 (インスリン感受性低下とも言う) のいずれによってもたらされるが、両者の寄与度の割合が、白人・黒人・ヒスパニック系などを中心とした欧米人と日本人を含む東アジア人とではかなり異なる。このことは両地域の 2 型糖尿病患者の肥満度によく表れており、日本人

<sup>1)</sup> 新潟大学大学院医歯学総合研究科血液・内分泌・代謝内科, <sup>2)</sup> 朝日生命成人病研究所, <sup>3)</sup> 筑波大学大学院人間総合科学研究科

The Cutting-edge of Medicine: Clinical epidemiology regarding clinical and pathophysiological features of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus.

Hirohito Sone<sup>1)</sup>, Yasuo Akanuma<sup>2)</sup> and Nobuhiro Yamada<sup>3)</sup>; <sup>1)</sup> Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan, <sup>2)</sup> Institute for Adult Disease, Asahi Life Foundation, Japan and <sup>3)</sup> Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Japan.

は欧米人よりかなり軽度の肥満でも糖尿病を発症しやすい上、糖尿病発症後の平均肥満度も欧米人よりかなり低く、「痩せているのに高血糖」の高齢患者が多くなる。これは日本人のインスリン分泌予備能が欧米人より平均的に低く、高齢化、罹病期間長期化によってさらに低下しやすいためと考えられる。この点は発症後10年を経ても、一般住民と比して平均的にかなり肥満している欧米人糖尿病患者との大きな違いであり<sup>1)</sup>、薬物の効果などにも影響を与えうる点である<sup>2)</sup>。

## 2. 日本人2型糖尿病患者のエビデンスの必要性

これまで内外の糖尿病診療ガイドラインの根拠となってきたエビデンスの多くは、欧米人対象の大規模臨床研究から得られたものであり、それらのすべてが基本的病態の大きく異なる日本人患者にあてはまるとは限らない<sup>3)</sup>。したがってわが国の大規模臨床研究を推進し、そこから得られたエビデンスによりわが国の糖尿病患者に適した診療体系を構築することが望ましいと考えられる。近年、わが国の糖尿病大規模臨床エビデンスは次第に増加しているが、本稿では紙数の関係もあり、臨床エビデンスが欧米一辺倒であった時代から東アジア人特有の2型糖尿病患者の特徴を世界に発信してきたJapan Diabetes Complications Study (JDACS)を中心にその一部を紹介する。

## 3. Japan Diabetes Complications Study (JDACS) の意義と概要

Japan Diabetes Complications Study (JDACS) は、欧米以外では最も早く始められた2型糖尿病患者対象の大規模臨床研究の一つであり、日本人糖尿病患者の特徴を明らかにすると同時に、

生活習慣療法を中心にした強化治療の合併症予防効果を検討しつつ現在に至っている。1996年に始まった本研究は、全国59カ所の糖尿病専門施設(主に大学病院や総合病院の糖尿病科)外来に通院中の、進行合併症を持たない日本人2型糖尿病患者約2,033名(平均59歳、女性47%)を対象にした大規模臨床研究である。参加施設の先生方の長年の努力により、対象者の血糖・血圧・血清脂質・生活習慣などの臨床検査と合併症の発症・進展に関するデータを収集してきた。

## 4. 腎症とそのリスク因子

JDACS登録時に正常アルブミン尿( $ACR < 30$  mg/g Cre)であった患者における、顕性腎症( $ACR \geq 300$  mg/g CRE)発症率は1,000人あたり年間2.3人と欧米諸国と比較してもかなり少なかった<sup>4)</sup>。さらに早期腎症( $ACR 30 \sim 299$  mg/g Cre)のうち比較的軽症( $ACR 30 \sim 150$  mg/g Cre)の者については、8年間で約30%に寛解( $ACR < 30$  mg/g Creへの正常化)がみられ、わが国の専門医に管理された糖尿病患者では、腎症の進行がかなり抑制されている可能性が示唆された。

一方、比較的軽度であっても登録時すでに微量アルブミン尿( $ACR 30 \sim 150$  mg/g Cre)を有していた患者の顕性腎症発症リスクは、正常アルブミン尿患者の8.5倍にも上り<sup>4)</sup>、たとえ軽度でもアルブミン尿がみられた際は、顕性腎症への進展阻止を図るべく治療を強化する必要性が示唆された。血糖や血圧についても、HbA1c(NGSP)  $< 7.4\%$ の患者と比較して7.4~9.3%では2.7倍、9.4%以上では5.8倍、収縮期血圧  $< 120$  mmHgの患者と比較して120~139 mmHgでは2.3倍、140 mmHg以上では3.6倍のそれぞれリスク上昇がみられ、これらのコントロールの重要性も改めて明らかになった。

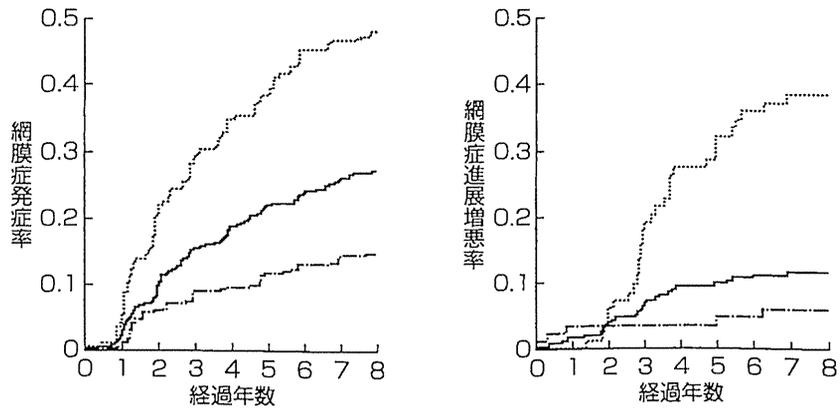


図1. JDCSの日本人2型糖尿病患者における網膜症の発症(左)ならびに進展増悪(右)における開始時HbA1c(NGSP)の影響(点線>9.4% 実線7.4-9.3% 破線<7.4%) (カプラン・マイヤー解析)(文献6より引用)

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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup>(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

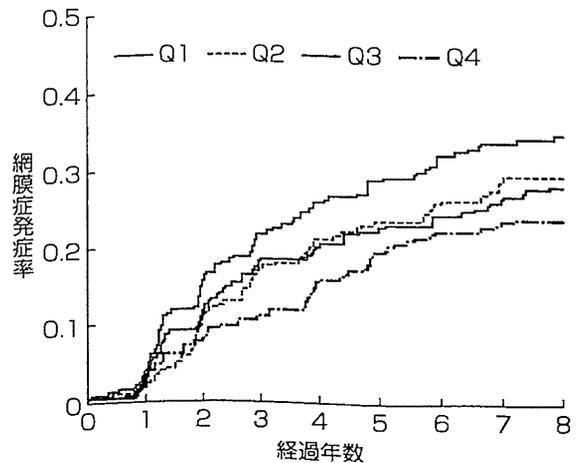


図2. JDCSの日本人2型糖尿病患者における果物摂取量と網膜症発症率との関係。一日当たりの果物摂取重量により、対象者を四分位に分けた際の各群の網膜症発症率を示す(各群の摂取量平均値は、少ない群からQ1, Q2, Q3, Q4でそれぞれ、一日23g, 83g, 141g, 253g)。別に行われたCox多変量回帰分析でも、この4群では、果物摂取量が多い方が網膜症発症率が低いという有意な傾向が認められた。(文献7より引用)

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<sup>7)</sup>(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<sup>8)</sup>。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<sup>8)</sup>。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

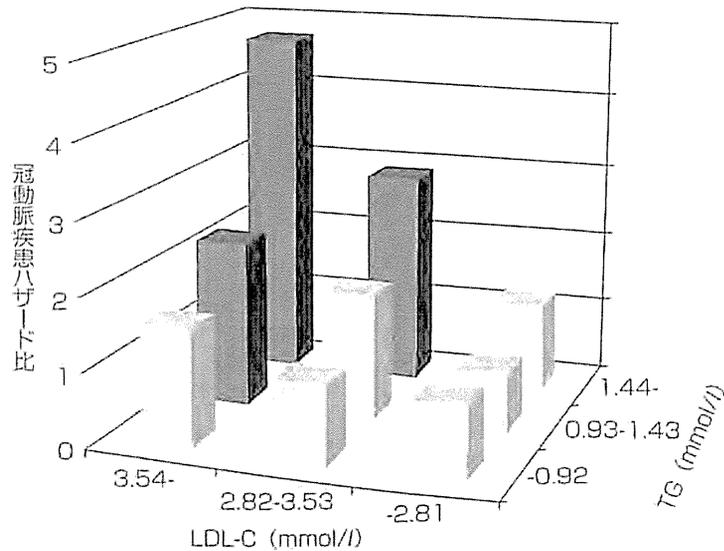


図3. JDCSの日本人2型糖尿病患者における血清トリグリセリド値と血清LDL値との組合せが、冠動脈疾患の発症リスクに与える影響 (TGの3分位点 1.44 mmol/l=129 mg/dl, 0.92 mmol/l=83 mg/dl, LDL-Cの3分位点 3.54 mmol/l=137 mg/dl, 2.81 mmol/l=109 mg/dl). 両者ともかなり低値からリスク上昇と関連していることがわかる。(文献8より引用)

トにおいても血清TG値は、心血管疾患イベント<sup>9)</sup>あるいは心血管死亡<sup>10)</sup>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<sup>8)</sup>(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<sup>11)</sup>(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<sup>11)</sup>。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。スブ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<sup>11)</sup>(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<sup>12)</sup>。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<br>ハザード比<br>(95%信頼区間) | ROC曲線下面積<br>(95%信頼区間)  | 多変量補正<br>ハザード比<br>(95%信頼区間) | ROC曲線下面積<br>(95%信頼区間)  |
| 総コレステロール                     | 1.57<br>(1.25, 1.99)        | 0.697<br>(0.636-0.758) | 1.58<br>(1.20, 2.06)        | 0.721<br>(0.644-0.798) |
| LDLコレステロール                   | 1.59<br>(1.28, 1.98)        | 0.694<br>(0.629-0.758) | 1.41<br>(1.06, 1.86)        | 0.705<br>(0.626-0.784) |
| HDLコレステロール                   | 1.47<br>(1.09, 1.98)        | 0.669<br>(0.604-0.734) | 1.03<br>(0.72, 1.48)        | 0.667<br>(0.577-0.756) |
| トリグリセリド<br>(log transformed) | 1.42<br>(1.08, 1.85)        | 0.664<br>(0.595-0.733) | 1.72<br>(1.21, 2.43)        | 0.708<br>(0.630-0.786) |
| Non-HDL-C                    | 1.78<br>(1.43, 2.21)        | 0.726<br>(0.664-0.787) | 1.60<br>(1.21, 2.12)        | 0.715<br>(0.634-0.796) |
| TC/HDL-C比                    | 1.63<br>(1.36, 1.95)        | 0.718<br>(0.656-0.780) | 1.48<br>(1.11, 1.95)        | 0.696<br>(0.609-0.782) |
| LDL-C/HDL-C比                 | 1.52<br>(1.29, 1.79)        | 0.709<br>(0.646-0.772) | 1.44<br>(1.09, 1.91)        | 0.695<br>(0.608-0.781) |
| TG/HDL-C比                    | 1.49<br>(1.20, 1.85)        | 0.680<br>(0.615-0.746) | 1.36<br>(1.01, 1.85)        | 0.683<br>(0.597-0.769) |

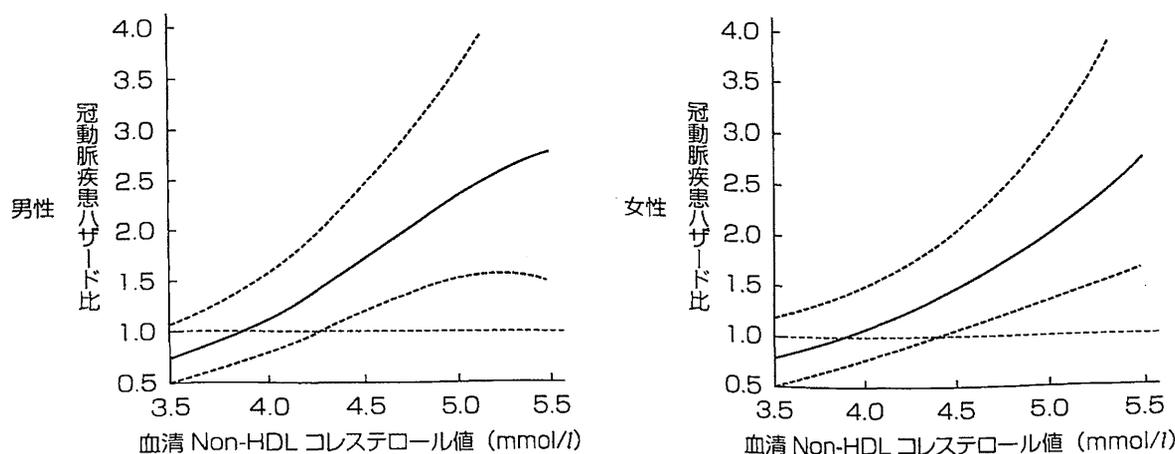


図4. JDCSの日本人2型糖尿病患者における男女別の血清Non-HDLコレステロール値と冠動脈疾患リスクとの関係。両者の関係はほぼ直線的であり、リスクが一定となる基準値を決定するのは困難である（スプライン曲線、点曲線は95%信頼区間を示す）（文献11より引用）

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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>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<sup>16,17)</sup>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感謝いたします。

### 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)、根本昌夫、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, 中整幸治(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(筑西市立病院), 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, 植野久士, 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), 小杉圭石, 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), 費田岡正史(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), 山下危次郎(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)

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 (JDCCS). *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 (JDCCS). *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 JDCCS 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 (JDCCS). *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 (JDCCS). *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.
-

## 総論

## 糖尿病運動療法のエビデンス

曾根博仁\*

## 生活習慣病としての2型糖尿病と運動

先進国、発展途上国を問わず患者増加が続いている2型糖尿病は代表的な生活習慣病であり、その細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害など毛細血管の合併症)と大血管合併症(動脈硬化疾患など太い血管の合併症)は、世界中の人々の健康寿命に大きな悪影響を及ぼしている。運動不足は過食とともに、糖尿病の発症・増悪の両方に強く関連し、戦後、わが国の自動車登録台数と糖尿病有病率の増加度が並行したこともよく知られている<sup>1)</sup>。

## 糖尿病発症と身体活動・運動との関係

前向き観察研究では、欧米<sup>2,3)</sup>、わが国<sup>4-6)</sup>のいずれにおいても、身体活動量が多い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。例えばわが国のKansai Healthcare Study<sup>5)</sup>においては、通勤時の歩行時間が片道10分以下の群に対し、片道21分以上の群で、糖尿病発症リスクが約3/4に有意に低下していた。またOsaka Health Survey<sup>6)</sup>では、週一度でも余暇時間に運動する群では、糖尿病発症リスクがほとんど運動しない群の約3/4に有意に低下していた。これらは比較的軽強度・短時間の運動であっても、糖尿

病の予防効果が期待できることを示すものである。

さらに持久運動能力(運動耐容能、有酸素フィットネス)が高い人は糖尿病発症のリスクが低いことも内外の研究で示されている<sup>7,8)</sup>。このうちSawadaらの検討<sup>8)</sup>では、対象者を全身持久力の程度によって4分位(等人数に4群)に分け14年間観察したところ、持久力が低い群から高い群に向けて有意なトレンドを持って糖尿病発症リスクが低下しており、最も高い群は最も低い群の0.56倍(95%信頼区間0.37~0.84)であった。

また持久運動能力については、もともとの高さだけでなく、その上昇度も糖尿病発症リスクの低下と関連していた。すなわち追跡開始前7年間の全身持久力が上昇した群では、低下した群と比較して、その後14年間の2型糖尿病発症が有意に低下しており、持久力変化量で4分位に分けると、最も向上しなかった(実際には低下していた)1/4の群と比較して、最も向上した1/4の群では糖尿病発症リスクが0.65倍(95%信頼区間0.46~0.93)に低下していた。なお、持久運動能力というとマラソンなどを連想するが、週4kcal/kg以上の比較的少ない量の運動(1日15分以上の歩行に相当)により向上させられることが報告されている<sup>9)</sup>。

また観察研究のみならず多くの介入研究でも、運動療法を食事療法と組み合わせて行うことにより糖尿病発症リスクを抑制できることが示されている<sup>10-15)</sup>。ただし運動単独の介入で有効性を認

\* 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

めた研究は少なく、運動と食事の両方に対して同時介入することが効果的であると考えられる。

### 糖尿病患者に対する身体活動量の観察研究

すでに糖尿病発症後の患者においても、運動は糖尿病のコントロールや予後と強い関連がある。以下に、糖尿病患者における運動効果についての大規模臨床エビデンスを紹介する。

#### 1. 欧米における観察研究のエビデンス

糖尿病患者を対象とした多くの前向き観察研究において、身体活動量が多い患者では合併症発症リスクが低かったことが示されている。例えば米国の Gregg ら<sup>16)</sup>が18歳以上の糖尿病患者2,896名を8年間追跡したところ、1日2時間以上歩行する患者では、それ未満の患者と比較して全死亡率、心血管死亡率がそれぞれ39%、34%低かった。さらに61人の患者が1日2時間以上の歩行を行えば、1年間でそのうち1人の死亡を防ぐことができ、運動療法が「効率の良い」治療手段になりうることも示した。

運動には量・効果関係も認められ、米国人糖尿病女性5,125名を14年間追跡した Nurses' Health Study<sup>17)</sup>では、週当たりの運動時間と運動強度も加味した運動量のいずれも、増加とともに心血管疾患リスクの低下がみられた。また、米国の糖尿病男性2,803名を14年間追跡した Health Professionals' Follow-up Study<sup>18)</sup>でも同様に、週当たりの運動量の増加に伴い、心血管疾患リスクも全死亡率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。

我々が行った糖尿病患者の日常身体活動と心血管疾患発症および全死亡リスクとの関連を検討したメタアナリシス<sup>19)</sup>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1日運動時間30分未満)を基準としたときの、最も多い群(多くが1日運動時間30分以上)の心血管疾患または全死亡のリスクは、それぞれ約30%、約40%の有意に減少がみられていた(図1)。

持久運動能力が高いことは、糖尿病未発症者においては糖尿病発症リスクの低減に結びつくことは前述の通りであるが、さらに糖尿病発症後の患

者でも合併症予防や寿命延長に結びつく可能性が示唆されている。米国人糖尿病男性2,196名に対し運動負荷試験を実施し、前向きに観察した Aerobics Center Longitudinal Study<sup>20)</sup>では、持久運動能力と全死亡リスクとが逆相関を示した。さらに糖尿病患者以外の対象者も含めたメタアナリシス<sup>21)</sup>でも、高い持久運動能力は、将来の心血管疾患の発症低下と関連することが示されている(図2)。

#### 2. わが国における観察研究のエビデンス

我々は日本全国59カ所の糖尿病専門施設のご協力を仰ぎ、その外来通院中の2型糖尿病患者を対象にした前向き研究 Japan Diabetes Complications Study (JDCCS)<sup>22)</sup>を実施している。本研究では、日常生活や仕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たが、その運動量により対象者1,702人を3分位に分けたところ、最も運動量が多かった(15.4メッツ時/週以上の者、平均身体活動量は36.8メッツ時/週)1/3の患者では、最も少なかった1/3の患者(3.7メッツ時/週未満の者、平均身体活動量は0.8メッツ時/週)と比較して、脳卒中と全原因死亡のリスクがいずれも約半分に減少していた(図3)。

脳卒中リスクの低下は、血糖・血圧・血清脂質・肥満度など関連因子によって補正すると有意でなくなったため、運動が、これらの因子の改善を通じて脳卒中リスクを低下させていた可能性が示唆された。しかし全原因死亡リスクの低下はこれらの因子の関与のみでは説明できなかったことから、運動がこれまで知られた心血管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)。同様の結果は、日本人高齢2型糖尿病患者を対象にした Japan Elderly Diabetes Intervention Study (J-EDIT)<sup>23)</sup>でも認められ、わが国の糖尿病患者に特徴的な現象である可能性が高い。

### 生活習慣介入研究のエビデンス

糖尿病患者に食事療法なしに運動療法のみを行

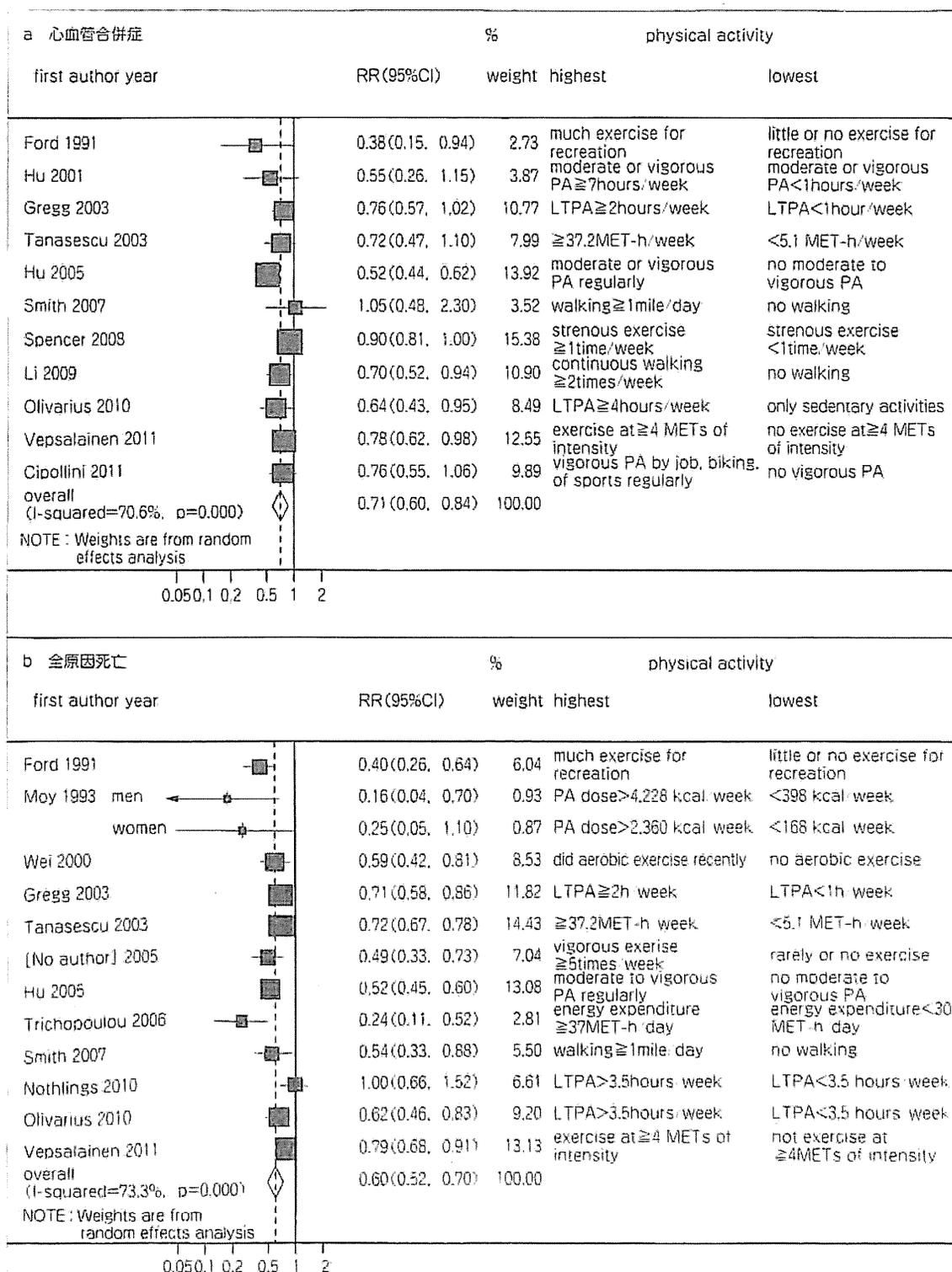


図1 →2型糖尿病患者における低身体活動群に対する高身体活動群の、心血管合併症および全死亡リスクのメタアナリシス結果 (文献19より引用)

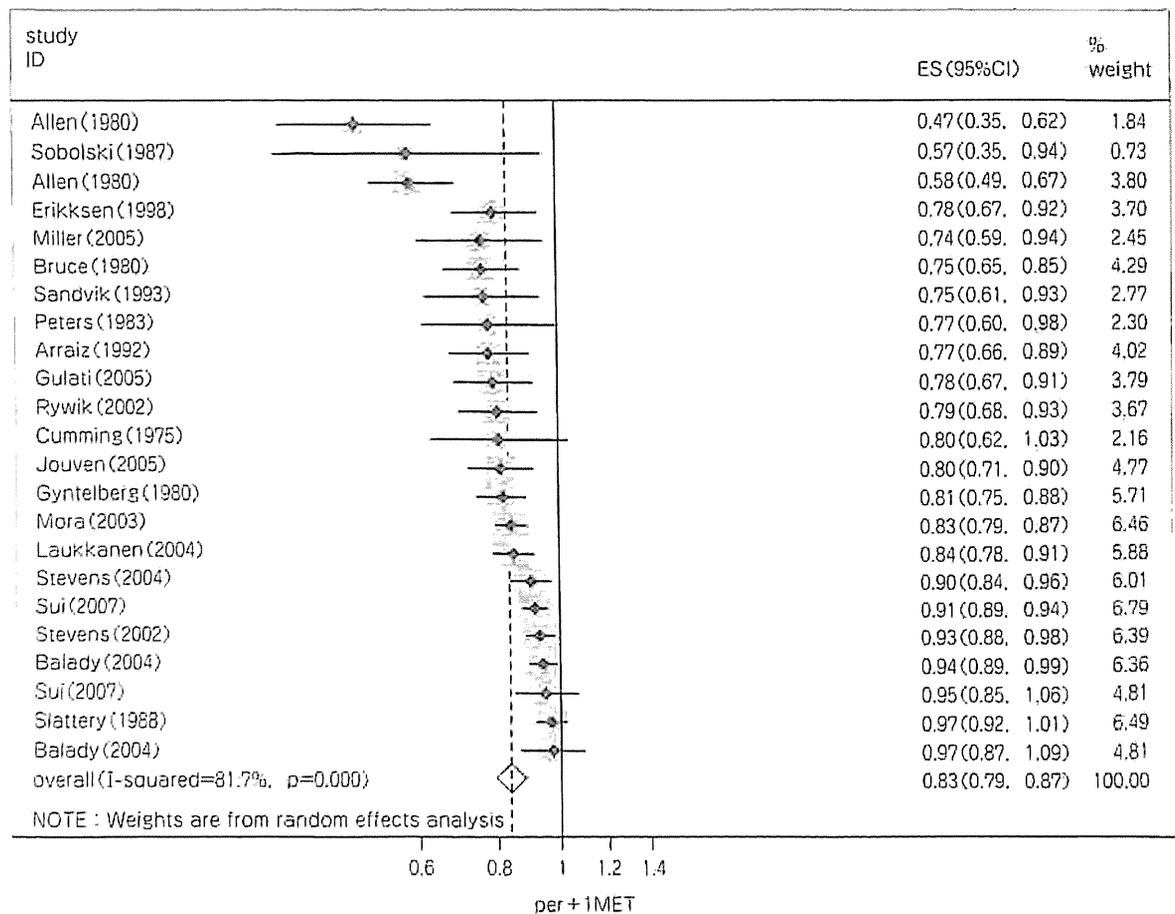


図2 ▶ 全身持久力(CRF)1メッツ増加当たりの心血管疾患リスク減少率のメタアナリシス結果 (文献21より引用)

わせても、十分な効果が上がら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、すでに糖尿病や耐糖能異常(いわゆる糖尿病予備群)者を発症した患者に対する介入研究も、多くは運動療法と食事療法も組み合わせた生活習慣介入研究として実施されてきた。

スウェーデンのMalmö Preventive Trial<sup>24)</sup>では男性6,956名を対象に、そのうち耐糖能異常(IGT)であった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研究を行った。残りの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年間追跡して生存率を各群で比較した。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くしていた。

運動療法は、臨床現場では患者への指導を通じて実施されるが、その運動に関するカウンセリングが、実際に患者の身体活動量増加や血糖や体重のコントロールに寄与することが確かめられている。イタリアのDi Loretoらの2年にわたる介入研究<sup>25)</sup>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行い、強化介入群ではそれに追加し

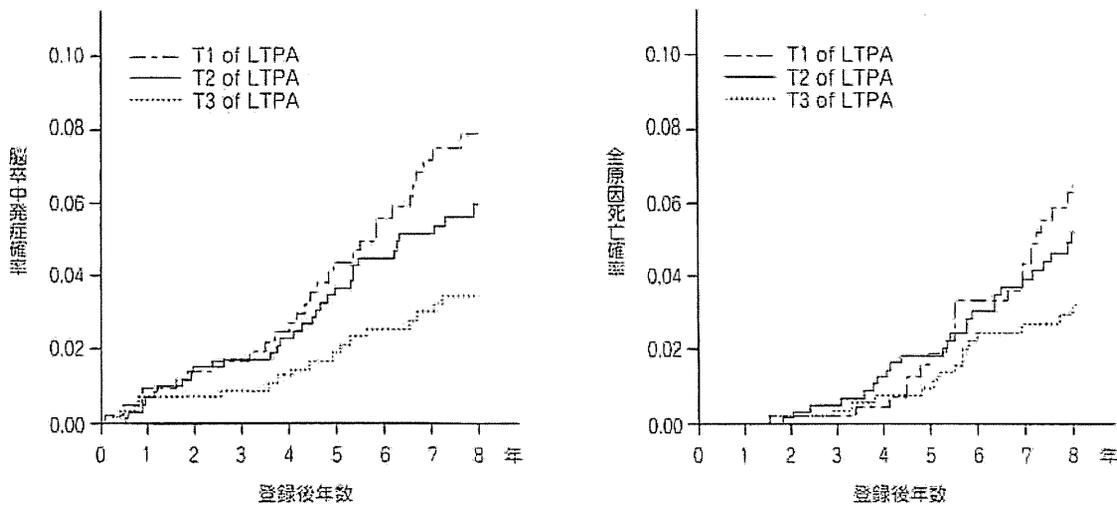


図3 →JDCSにおける日本人2型糖尿病患者における余暇時間身体活動量(LTPA)による3分位別の、脳卒中、全原因死亡発症リスクのカプランマイヤー解析(T1:最低群, T2:中間群, T3:最高群)(文献22より引用)

て、毎回主に医師による30分の系統的な運動推奨カウンセリングも行った。その結果、通常治療群と比較して強化介入群では、運動量が増加するとともにBMI(強度運動介入群で $28.9 \pm 0.2 \text{ kg/m}^2$ 、通常治療群で $30.4 \pm 0.3 \text{ kg/m}^2$ 、HbA1c(強度運動介入群で $7.0 \pm 0.1\%$ 、通常治療群で $7.6 \pm 0.1\%$ )も有意に改善された。

15件の無作為化試験のメタアナリシス<sup>26)</sup>でも、プライマリーケア現場で運動習慣のない成人に、運動に関するカウンセリングやアドバイスをを行うと、1年後に、週150分程度の中強度の運動を行う者の割合は1.42倍(95%信頼区間1.17~1.73)と有意に増加し、指導された人12人(95%信頼区間7~33)のうち1人の割合で、1年後に運動の習慣化がみられた。

#### メッツ時を用いた運動処方とそのメリット

身体運動科学においては、以前から運動強度の単位としてメッツ(metabolic equivalents: METs)が広く使われてきたが、最近では医学・医療界でも一般的になりつつあり、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、普通歩行は3メッツに相当する。あるメッツ数である時間運動した際の運動量は両者の積で表され、その単位はメッツ時(METs-hour)となる(例えば、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)。

これまでわが国の臨床現場では、運動量の単位としてkcal(キロカロリー)が用いられてきた。kcal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、同じ運動であ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。これに対して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。ちなみに、エネルギー消費量(kcal) =  $1.05 \times \text{メッツ時} \times \text{体重(kg)}$ の関係があるため、メッツ時からkcalに換算することは容易である。

運動強度と運動量の単位にメッツとメッツ時を使うことのもう一つのメリットは、多種類の運動に容易に対応できることである。人間のさまざまな身体活動のメッツ数は、Ainsworthら<sup>27)</sup>によって一覧表にまとめられており、その和訳版は国立

健康・栄養研究所のホームページよりダウンロード可能である<sup>28)</sup>。これを用いることにより、あるメッツ時の運動量を達成するために必要な、さまざまな種類の身体活動の時間数が計算でき、あたかも糖尿病の食事療法で広く使われている「食品交換表」のように、異なった種類の運動の交換も可能になる。

### 合併症や総死亡リスク低下に必要な身体活動量

前述のJDCS<sup>22)</sup>も運動量をメッツ時で評価しているが、脳卒中および全原因死亡のリスクが半減していた運動量が最も多かった3分位は、1日運動量2.2メッツ時以上の群で、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分以上に相当していた。ただしこの群の患者の1日平均運動量は5.3メッツ時で、速歩換算で約1時間10分に相当した。これを例えば時速約8km(運動強度8.3メッツ)のランニングに代えるなら約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群の平均1日運動量は0.11メッツ時(速足歩歩換算で1日1.6分)であり、仕事や家事以外にはほとんど意識的に運動していなかったことになる。

1日約1時間10分の速歩は、仕事を持つ壮年世代では実施困難に思えるかもしれないが、実際に専門施設通院中の日本人2型糖尿病患者の1/3が行っている運動量でもある。目標とすべき運動量が示されたことは療養指導上、有意義であるとともに、もしも運動習慣のない糖尿病患者が、運動量を増やした場合、国全体としてはきわめて大きな効果を生むことは容易に想像できる。

### まとめ

運動は、糖尿病の予防効果を有するとともに、すでに糖尿病発症後の患者においても合併症予防効果を有し、健康寿命延長をもたらす大きな潜在的可能性を持っている。したがって、科学的エビデンスに基づいた具体的指導により、患者や予備

群の人が運動を開始・継続できるようにサポートしていくことは、わが国の国民保健上も、医療費抑制の観点からもきわめて重要であり、今後は、患者背景(年齢など)や病態、治療内容などに応じた最適な運動の量や方法、例えばレジスタンス運動の意義<sup>29)</sup>などについて、日本人を対象にしたさらに詳しい検討が行われる必要がある。

一方、上記JDCSのデータでも前述のとおり、日本人2型糖尿病患者のうち1/3が、運動療法としての運動をほとんど実施していない。このような運動習慣のない患者にとって有効性が理解できても、実際に運動を開始し習慣化するのには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研究も重要になる。またわが国の糖尿病患者や医師を対象にした全国調査<sup>30)</sup>においても、食事療法に対して薬物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おり、適切な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、齋藤雅昭、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、鷲見誠一(医療法人ガラシア病院)、栗屋智一、江草女士、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、佐々本 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、水瀧添寛(熊本大学)、今村洋一、牧田善二、野中其平、山田研太郎(久留米大学医学部)、中村直登、中柴幸治(京都府立医科大学医学部)、井口登真志、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, 長瀬重信(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, 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), 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), 布日英男(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), 貴岡剛正史(公立昭和病院), 北川俊雄, 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), 井藤英壽(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)

文 献

- 1) 後藤由夫: 糖尿病の増減, 私の糖尿病 50 年  
http://www.dm-net.co.jp/gotoh-43.
- 2) Helmrich, S. P. et al.: Prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus with physical activity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26: 824-830, 1994.
- 3) Hu, F. B. et al.: Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 282: 1433-1439, 1999.
- 4) Nakanishi, N. et al.: Daily life activity and risk

of developing impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 47: 1768-1775, 2004.

- 5) Sato, K. K. et al.: Walking to work is an independent predictor of incidence of type 2 diabetes in Japanese men: the Kansai Healthcare Study. *Diabetes Care* 30: 2296-2298, 2007.
- 6) Okada, K. et al.: Leisure-time physical activity at weekends and the risk of Type 2 diabetes mellitus in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet. Med.* 17: 53-58, 2000.
- 7) Carnethon, M. R. et al.: Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *JAMA* 290: 3092-3100, 2003.
- 8) Sawada, S. S. et al.: Cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes: prospective study of Japanese men. *Diabetes Care* 26: 2918-2922, 2003.
- 9) Church, T. S. et al.: Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA* 297: 2081-2091, 2007.
- 10) Tuomilehto, J. et al.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 344: 1343-1350, 2001.
- 11) Lindstrom, J. et al.: The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 26: 3230-3236, 2003.
- 12) Knowler, W. C. et al.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 346: 393-403, 2002.
- 13) Crandall, J. et al.: The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 61: 1075-1081, 2006.
- 14) Pan, X. R. et al.: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20: 537-544, 1997.
- 15) Torjesen, P. A. et al.: Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo Diet and Exercise Study, a randomized trial. *Diabetes Care* 20: 26-31.