


- 1997.
- 16) Gregg, E. W. et al. : Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. Arch. Intern. Med. 163 : 1440-1447, 2003.
 - 17) Hu, F. B. et al. : Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. Ann. Intern. Med. 134 : 96-105, 2001.
 - 18) Tanasescu, M. et al. : Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. Circulation 107 : 2435-2439, 2003.
 - 19) Kodama, S. et al. : Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus-A meta-analysis. Diabetes Care 36 : 471-479, 2013.
 - 20) Church, T. S. et al. : Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. Diabetes Care 27 : 83-88, 2004.
 - 21) Kodama, 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.
 - 22) Sone, H. 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.
 - 23) Iijima, K. 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 : 77-87, 2012.
 - 24) Eriksson, K. F. et al. : 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.
 - 25) Di Loreto, C. 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.
 - 26) Orrow, G. et al. : Effectiveness of physical activity promotion based in primary care : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 344 : e1389, 2012.
 - 27) Ainsworth, B. E. et al. : 2011 Compendium of Physical Activities : a second update of codes and MET values. Med. Sci, Sports Exerc. 43 : 1575-1581, 2011.
 - 28) <http://www0.nih.go.jp/eiken/programs/2011mets.pdf>
 - 29) Chudyk, A. et al. : Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes : a meta-analysis. Diabetes Care 34 : 1228-1237, 2011.
 - 30) Sato, Y. et al. : Present situation of exercise therapy for patients with diabetes mellitus in Japan : a nationwide survey. Diabetol. Int. 3 : 86-91, 2012.




リハビリテーション医学用語集 第7版

編集◎日本リハビリテーション医学会

◎幅広い関連分野から和語6,953語、欧語6,907語(略語124語)を収集・選定した新しい時代のリハ医学用語集。用語の構成は、分類体系—大項目を基本、基礎、対象、診断、介入、環境・制度として、それぞれを細項目ごとに分類—に基づいて掲載し、関連領域を示すことで、リハ医学の専門性を明らかにするように編集されている。リハ医学に関連した広い分野の方々にも必携の書。

◎A5判・334頁／定価**3,150円**(本体3,000円+税5%) ISBN978-4-8306-2757-6

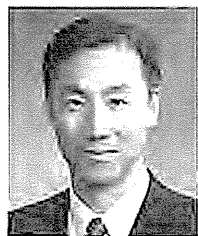


<http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

糖尿病合併症の疫学

—わが国の2型糖尿病患者データを中心に

Clinical epidemiology of complications of type 2 diabetes in Japan



曾根 博仁

Hironito SONE

新潟大学大学院医歯学総合研究科血液・内分泌・代謝内科

◎多因子遺伝と生活習慣の両者が深く関与する2型糖尿病の合併症は、人種の影響を強く受けるため欧米の疫学データを流用することはできず、わが国独自のエビデンス構築が必要である。近年わが国でも、Japan Diabetes Complications Study (JDCS)をはじめとする前向き研究から、日本人患者の合併症や治療の実態に関するエビデンスが築かれつつある。それらの結果、糖尿病合併症と血糖、血圧、脂質コントロールとの強い関連が認められたほか、腎症における喫煙や、網膜症における果物、動脈硬化合併症における食物繊維や食塩など食事関連因子の関与や、運動療法を十分行っていた患者において脳卒中や死亡率が半減していたことなど、生活習慣の重要性が明らかにされている。さらに個別患者における合併症発症率の予測も可能になっており、疫学データが糖尿病診療の具体化や個別化に貢献できる時代になってきた。

Key word : Japan Diabetes Complications Study (JDCS), 糖尿病合併症, 人種差 (ethnic differences), 運動療法

わが国と欧米の糖尿病合併症

糖尿病合併症の中心を占める血管障害は、①細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)と、②大血管症(動脈硬化疾患)、に大別される。代表的な生活習慣病である2型糖尿病の発症と進行には多因子遺伝と生活習慣の双方が深く関与するため、その合併症を含む病態は、人種・民族的背景(ethnic backgrounds)の強い影響を受ける。たとえば、欧米の糖尿病患者の7~8割は心血管合併症で死亡するのに対し、その割合はわが国では2割程度とされる。一方、わが国の糖尿病患者の1/3は癌で死亡する²⁾。したがって、同じ2型糖尿病合併症と言っても、欧米の疫学データをわが国の治療対策に用いるのは無理があり、わが国独自のデータが必要である。

近年わが国でも、Japan Diabetes Complications Study (JDCS)や、その高齢者版姉妹研究のJ-EDIT(主任研究者:東京都健康長寿医療センター井藤英喜先生、荒木 厚先生)、全国の開業専門医ネットワークが立ち上げたJDDMなど、多く

の患者データベースが構築され、日本人患者の合併症や治療の実態に関する報告がみられるようになった。

本稿ではこれらのうち、全国59カ所の大学病院や基幹病院の先生方の協力により著者らが実施してきたJDCS(対象患者数2,033名、平均年齢59歳、女性47%)を中心に、日本人2型糖尿病患者の合併症の疫学について、そのリスクファクターなども含めて概説する。

網膜症の疫学

わが国において糖尿病網膜症は、成人失明原因首位の座を緑内障に譲ったものの、いまだに年間約3,000人の成人失明の原因である。網膜症の発症と増悪には、血糖コントロールの影響が非常に強いことが知られている。JDCSでは、開始時に網膜症がみられなかった患者のうち、HbA1c (NGSP, 以下同)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ており³⁾、一方、HbA1c 7.4%未満の患者であっても、その約1割

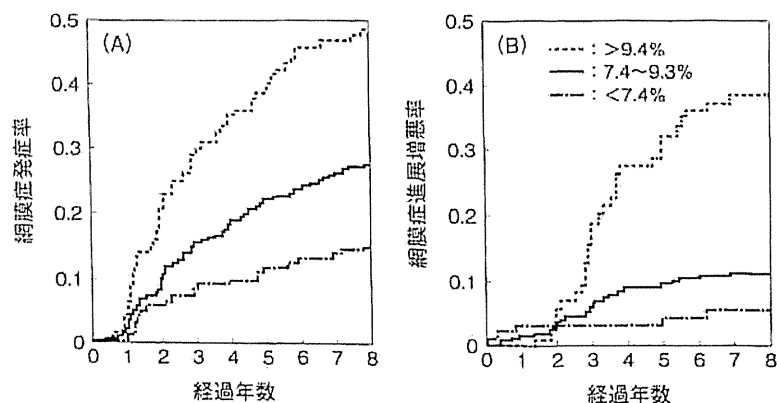


図 1 JDCSの日本人2型糖尿病患者における網膜症の発症(A)ならびに進展増悪(B)における開始時HbA1c(NGSP)の影響⁶⁾(カプラン・マイヤー解析)

が網膜症を発症していた。スプライン解析の結果(図1)から、網膜症を予防するためには、HbA1cで正常に近いレベルの厳格な血糖コントロールを要することが推測される³⁾。

食事との関係では最近、適量の果物摂取が網膜症予防的に作用する可能性が示されている。もともとわが国は欧米と比較して1人当りの果物摂取量が少ないことが知られるが、1日250g程度(=大きさにもよるが、バナナ2本分、またはミカン3個分、またはリンゴ1個分程度)を摂取している患者は、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た¹⁾(図2)。この関係はおもな交絡因子で調整しても変わらず、果物の関連成分ではビタミンC摂取量と有意に関連していた。果物の過食は当然、血糖コントロール増悪の原因になるので注意が必要であるが、少なくとも果物摂取の習慣のない患者に対しては、適量の摂取を勧めてよいと思われる。

腎症の疫学

現在わが国の透析導入の首位原因は糖尿病であり、腎症のため毎年約15,000人があらたに透析を開始されている。しかし対象患者が専門医によって治療管理されているJDCSにおいては、開始時に腎症がなかった(尿中アルブミン/クレアチニン比: ACR < 30 mg/g Cre)患者のうち、顕性腎症(ACR ≥ 300 mg/g CRE)を発症した者は、年間1,000人中わずかに2.3人で、世界的にも非常に低い割合であった⁵⁾。

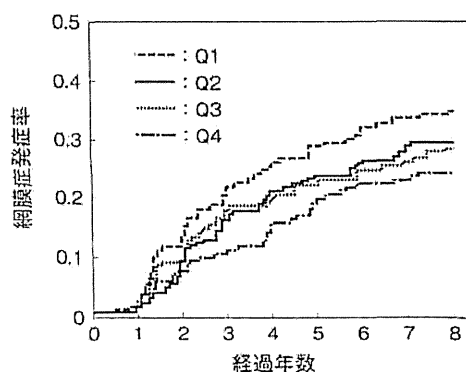


図 2 JDCSの日本人2型糖尿病患者における果物摂取量と網膜症発症率との関係⁷⁾

1日当りの果物摂取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1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ほうが網膜症発症率が低いという有意な傾向が認められた。

さらに早期腎症のうち比較的軽症(ACR 30~150 mg/g Cre)の者については、その3割が8年間で正常アルブミン尿に復していた一方、もともと正常アルブミン尿であった患者と比較すると、顕性腎症へ進展するリスクは8.5倍に達し⁵⁾、たとえ軽度でもアルブミン尿がみられた場合は、治療強化が必要であることが示唆された。

網膜症と同様、血糖コントロールは腎症の発症や進行にも強く影響しており、HbA1c < 7.4%の患者と比較した顕性腎症発症リスクは、7.4~9.3%の患者では2.7倍、9.4%以上では5.8倍以上

表 1 冠動脈疾患の上位リスク因子(性別, 年齢, 糖尿病罹病期間を除く)とそのハザード比⁶⁾

		1 標準偏差増加 当りのハザード比 (95%信頼区間)	単位	1 単位増加 当りのハザード比 (95%信頼区間)	p
冠動脈疾患	1	1.54(1.22-1.94)	1 mmol/L	1.63(1.29, 2.07)	<0.01
	2	1.49(1.25-1.77)	1 mmol/L	1.61(1.30-1.98)	<0.01
	3	1.20(1.00-1.45)	1%	1.15(1.00-1.33)	0.05
	4	1.19(0.97-1.45)	10 mmHg	1.19(0.97-1.45)	0.09
	5	1.41(0.91-2.17)	yes	1.41(0.91-2.17)	0.12
脳卒中	1	1.31(1.04-1.65)	10 mmHg	1.31(1.04-1.65)	0.02

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。

昇していた。また、血圧コントロールも重要で、収縮期血圧<120 mmHgの患者と比較した顕性腎症発症リスクは、120~139 mmHgの患者では2.3倍、140 mmHg以上では3.6倍、それぞれ上昇がみられた⁵⁾。

ところで日本を含む東アジア人男性は、世界的に喫煙率が高いことが知られている。喫煙は日本人2型糖尿病のコホートにおいて早期腎症⁶⁾ならびに顕性腎症⁵⁾の発症リスクを有意に高めることが示され、喫煙患者は非喫煙患者と比較して、顕性腎症発症リスクが約2倍であった。したがって糖尿病患者にはとくに厳格な禁煙指導が求められる。

また、たとえ軽症でも糖尿病網膜症が存在すると、微量アルブミン尿の存在と相乗的に、将来の顕性腎症や腎機能低下のリスクが高まる⁷⁾。JDCS登録患者(網膜症については、なしか単純性の患者のみが含まれる)を、1微量アルブミン尿陰性(ACR<30 mg/g Cre)かつ網膜症なし、2微量アルブミン尿陰性かつ網膜症あり、3微量アルブミン尿陽性(ACR 30~150 mg/g Cre)かつ網膜症なし、4微量アルブミン尿陽性かつ網膜症あり、の4群に分けて8年間観察したところ、顕性腎症(ACR \geq 300 mg/gCRE)発症の多変量調整相対リスクは、1の患者を1とした場合、それぞれ、2 2.48(95%信頼区間:0.94-6.50)、3 10.40(4.91-22.03)、4 11.55(5.24-25.45)倍となっていた。同時に推算糸球体濾過量(eGFR)の年次減少量も、微量アルブミン尿と網膜症の重複例では他群よりも

約2~3倍高かった。すなわち網膜症を合併した早期腎症患者は顕性腎症への移行リスクが非常に高くなるので、十分に注意して管理する必要がある。

大血管合併症の疫学

2型糖尿病は酸化ストレス、非酵素的糖化、慢性炎症、リポ蛋白質異常、血管内皮障害など多くの動脈硬化促進機序が重なり、結果的に動脈硬化疾患が非糖尿病患者の2~4倍増加することが知られている。細小血管合併症では血糖コントロールの影響力が非常に大きいのに対し、大血管合併症には血糖コントロール以外にも血清脂質、血圧、喫煙など多くの因子が関与するので、血糖コントロールそのものの影響力は細小血管合併症の場合と比較すると相対的には小さくなる。

JDCS登録患者においても、HbA1cは冠動脈疾患、脳卒中いずれに対してももつとも強いリスク因子ではなかった。すなわち、脳卒中については収縮期血圧が、冠動脈疾患については血中トリグリセリド(TG)値やLDLコレステロール(LDL-C)値が、それぞれHbA1cより強いリスク因子であった⁸⁾(表1)。そして冠動脈疾患についてはTG値とLDL-C値はほぼ同等の影響力を有しており、TG値、LDL-C値とも低ければ低いほど冠動脈疾患リスクは低下していた(図3)。さらにTG値とLDL-C値が両方高い患者では冠動脈疾患リスクはさらに大きく上昇していた(図4)。さらにLDL-Cを用いるより、non-HDLコレステロールを用いるほうが、より鋭敏に冠動脈疾患の発症を

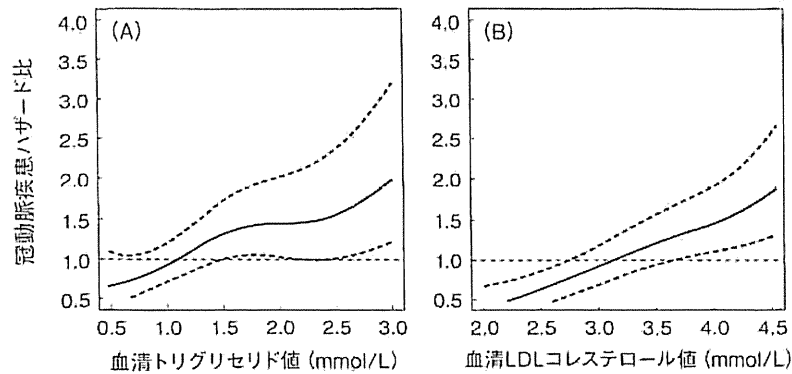


図3 血清トリグリセリド値(A)、血清LDLコレステロール値(B)と冠動脈疾患発症リスクとの関係(スプライン解析)¹⁾

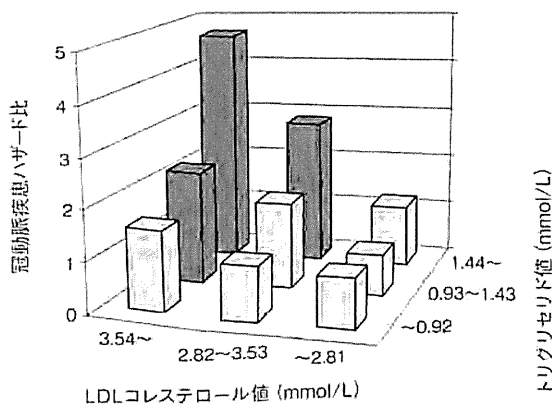


図4 血清トリグリセリド値と血清LDLコレステロール値との組合せが冠動脈疾患発症リスクに与える影響¹⁾

TGの3分位点 1.41 mmol/L=129 mg/dL, 0.92 mmol/L=83 mg/dL, LDLCの3分位点 3.54 mmol/L=137 mg/dL, 2.81 mmol/L=109 mg/dL.

予測できることが明らかになった¹⁰⁾(表2)。

食事との関係では、食物繊維摂取量が多いと脳卒中発症率が低いという明らかな関係がみられた(図5)¹⁰⁾。また食塩摂取については、4分位解析でもっとも摂取量が多かった群(1日平均15g)の心血管合併症のリスクは、もっとも低い群(1日平均7.1g)の2.17(1.21~3.90)倍であった¹¹⁾。

またすでに網膜症の存在が頸性腎症のリスク評価に役立つことを述べたが、眼底所見は大血管合併症のリスク予測にも有用であった。すなわち、開始時に軽症~中等症の網膜症を有していた場合、他関連因子の影響を補正しても冠動脈疾患と脳卒中のリスクはいずれも1.69倍に上昇してい

た¹²⁾。さらに興味深いことに、網膜出血、毛細血管瘤などのごく初期の病変が脳卒中と冠動脈性心疾患双方の、綿花様白斑の存在は脳卒中の、それぞれ有意なリスク上昇と結びついていた。

運動の合併症に及ぼす影響

JDCSでは、仕事や家事以外に運動療法として実施している運動総量を、運動の種類別強度(メッツ)と時間数の積として算出し、合併症との関連を検討した。ちなみにメッツ(metabolic equivalents: METs)は、安静状態のエネルギー消費の何倍に相当するかにより運動強度を表示したもので、普通歩行は3メッツに相当する。Aメッツの運動をB時間行った際の運動量はA×Bメッツ時(METs-hour)で表され、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。このように表示した運動量は体重とは無関係であり、一方、エネルギー消費量(kcal)=1.05×メッツ時×体重(kg)の関係がある。

その結果、もっとも運動量が多かった3分位の患者では、もっとも少なかった3分位の患者と比較して、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¹³⁾(図6)。この関係は性別、年齢、肥満度、職業のタイプなどのさまざまな条件にかかわらず認められていた。さらに、全原因死亡リスクの低下は血糖、血圧、血清脂質、肥満度などの交絡因子とも独立し、運動がこれらの古典的心血管リスクファクターとは異なるメカニズムによって寿命延長に寄与している可能性が示さ

表 2 各脂質指標の冠動脈合併症予測能の比較¹¹⁾

	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 (対数変換後)	1.42 (1.08, 1.85)	0.661 (0.595-0.733)	1.72 (1.21, 2.43)	0.708 (0.630-0.786)
Non-HDLコレステロール	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/HDLC 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)
LDLC/HDLC 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/HDLC 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)

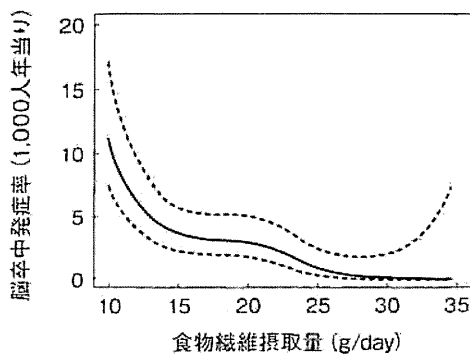


図 5 食物繊維摂取量と脳卒中発症率との関係¹⁰⁾

れた。

このもっとも運動量が多かった3分位の患者の1日運動量は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日運動量は5.3メッツ時であり、これは速歩換算で約1時間10分にも達する。これはたとえば時速約8km(運動強度8.3メッツ)のジョギングに換算すれば約40分に相当する。

一方、対照に用いられた運動量が多かった3分位の患者の平均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、仕事や家事

以外にほとんど運動していなかったことになる。同様の効果は、著者らが行った、欧米の糖尿病患者を対象にした研究のメタアナリシスでも認められており¹³⁾、運動習慣のない患者に運動を開始させられれば、集団としてはかなり大きな大血管症予防効果が期待できる。

日本人2型糖尿病患者の合併症リスク計算機——臨床疫学から診療個別化へ

疫学は集団全体の平均や傾向を示すものなので、個別診療には直接役立つと思われがちである。しかし、臨床疫学的に求められた各合併症のリスク因子を統合すれば、各糖尿病患者の詳細な状態や条件に応じた、将来の合併症発症確率を計算することができる。JDCSとJ-EDITのデータベースから開発された糖尿病合併症リスクエンジンは、パソコン上で患者の条件や検査値を入力すれば、今後5~10年以内の各合併症別の発症確率を即時に算出できる¹⁴⁾(図7)。このリスクエンジンはホームページ上で公開しており(<http://www.med.niigata-u.ac.jp/emb/jjre.html>)、日本人2型糖尿病患者の診療個別化に役立つものと期待される。

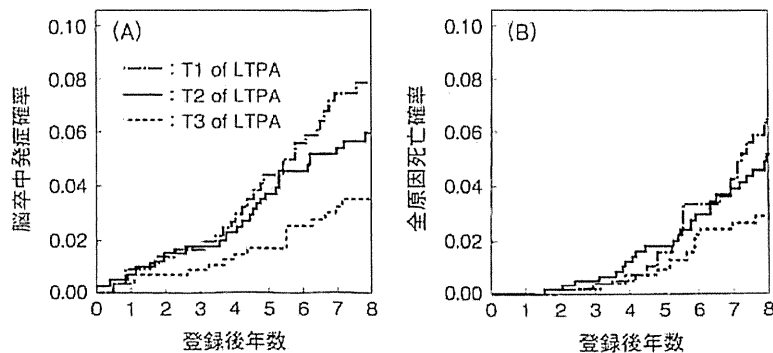


図 6 日本人2型糖尿病患者における余暇時間身体活動量(LTPA)による3分位別の脳卒中(A)、全原因死亡発症リスク(B)のカプラン・マイヤー解析⁷⁾
T1:最低群, T2:中間群, T3:最高群。

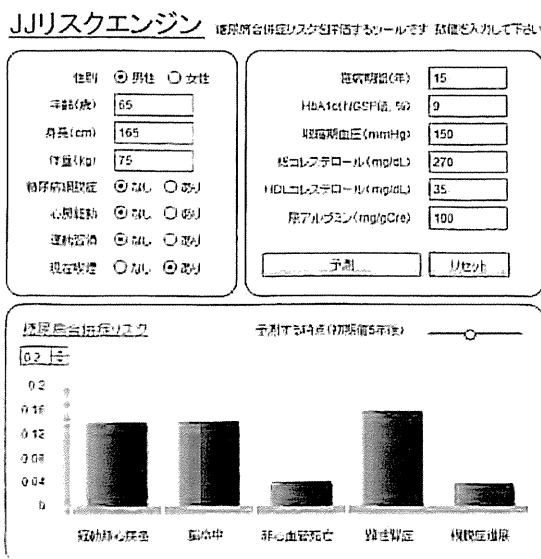


図 7 JDCSとJ-EDITのデータに基づいて開発された糖尿病合併症リスクエンジン(JJリスクエンジン)(<http://www.med.niigata-u.ac.jp/emb/jjre.html>より利用可能)

群”には、それに学会ガイドライン目標値の達成をめざした外来主治医による生活習慣指導、療養指導スタッフの電話による2週間に一度程度の指導、パンフレットや歩数計送付などを中心とした強化治療を追加した。その結果、8年間の観察で脳卒中発症率が生活習慣介入群では5.48/1,000人年と、従来治療群の9.52/1,000人年と比較して有意に低く、相対リスクは0.62(95%信頼区間: 0.39-0.98, $p=0.04$)であった。

おわりに

近年、わが国の2型糖尿病患者の合併症に関する臨床疫学データが徐々に明らかになってきており、糖尿病合併症の予測や治療に役立てられるようになってきた。日本と欧米の2型糖尿病患者では合併症に多くの違いがみられるため、日本人糖尿病患者に最適化された糖尿病治療のためには、日本人のエビデンスをさらに充実する必要がある。

文献/URL

- 1) 2011 National Diabetes. Fact Sheet. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, U.S.(http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf)
- 2) Hotta, N. et al. : *J. Diabetes Invest.*, **1** : 66-76, 2010.
- 3) Kawasaki, R. et al. : *Diabetologia*, **54** : 2288-2291, 2011.
- 4) Tanaka, S. et al. : *Epidemiology*, **24** : 204-211, 2013.
- 5) Katayama, S. et al. : *Diabetologia*, **54** : 1025-1031, 2011.
- 6) Saito, K. et al. : *Diabetes Care*, **30** : 1286-1288, 2007.
- 7) Moriya, T. et al. : *Diabetes Care*, **36** : 2803-2809, 2013.

生活習慣指導を中心とした介入の有効性

糖尿病診療においては食事・運動などの患者指導に基づく生活習慣療法が重要とされるが、それらの教育を中心とした治療介入が糖尿病合併症を予防しうるかに関するエビデンスはほとんどなかった。JDCSでは登録患者を、1)従来治療群と、2)生活習慣強化介入群、に無作為割付けし、両群を前向きに比較した¹⁵⁾。“従来治療群”の患者に対しては、各糖尿病専門施設においてそれまで行われてきた外来治療を継続し、“生活習慣強化介入

- 8) Sone, H. et al. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96** : 3448-3456, 2011.
- 9) Sone, H. et al. : *Diabetes Care*, **35** : 1150-1157, 2012.
- 10) Tanaka, S. et al. : *Diabetes Care*, **36** : 3916-3922, 2013.
- 11) Horikawa, C. et al. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **99** : 3635-3643, 2014.
- 12) Kawasaki, R. et al. : *Ophthalmology*, **120** : 574-582, 2013.
- 13) Sone, H. et al. : *Diabetologia*, **56** : 1021-1030, 2013.
- 14) Tanaka, S. et al. : *Diabetes Care*, **36** : 1193-1199, 2013.
- 15) Sone, H. et al. : *Diabetologia*, **53** : 419-28, 2010.

* * *

