

令和元年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「健康診査・保健指導における健診項目等の必要性、妥当性の検証、及び地域における健診実施体制の検討のための研究（19FA1008）」2019年度分担研究報告書

4. 血糖と脳・心血管疾患の発症率及び血糖値への介入効果の文献レビュー

研究分担者 宮本 恵宏 所属 国立循環器病研究センター
研究協力者 渡邊 至 所属 国立循環器病研究センター
研究協力者 河面 恭子 所属 国立循環器病研究センター

日本のコホート研究において、論文として公表されている結果から、血糖関連指標のレベル別の発症率（1000 人年あたり）についてまとめた。さらに、糖尿病に介入した場合の相対リスク低下については、日本糖尿病学会のガイドラインを参考に、国内外の論文を吟味した。健常者に比べ、糖尿病型では、全循環器疾患の発症率または死亡率は上昇し、相対危険度はおよそ 2～3 倍前後と考えられる。また、糖尿病治療薬別の大血管障害抑制効果については、現段階で十分な一貫したエビデンスのある薬剤は報告されていない。

A. 目的

血糖または HbA1c が将来の脳・心血管疾患等と関連しているか（コホート研究）、健診項目で示される異常所見に介入することで疾患が減少するか（介入研究）をレビューした。

B. 研究方法

日本のコホート研究において、論文として公表されている結果から、血糖関連指標のレベル別の発症率（1000 人年あたり）についてまとめた。

糖尿病に介入した場合の相対リスク低下については、日本糖尿病学会のガイドラインを参考に、日本の研究では下記の 2 論文、海外では下記の 7 論文を選び、表 2 にまとめた。

C. 研究結果

表 1 に示すこれらの日本のコホート研究では、血糖関連指標（血糖値または HbA1c）が上昇するとともに、全循環器疾患の発症率または死亡率は上昇することが示されており、相対危険度は健常者に比べ、糖尿病型でおよそ 2～3 倍前後と考えられる。地域住民の循環器疾患発症に関する直接調査を毎年あるいは隔年で行っている久山町研究および吹田研究の研究結果では、各血糖関連指標で正常、空腹時血糖異常（IFG）、耐糖能異常（IGT）、糖尿病（治療中を含む）と判定されるカテゴリ別の全循環器疾患発症率は 1000 人年あたりそれぞれ、約 4～7 人、約 8～9 人、約 9 人、約 15～20 人と報告されている。（表 1）

糖尿病に介入した場合の相対リスク低下に関する研究では、UKPDS35 研究で、新規 2 型糖尿病患者において強化療法を

行った場合、HbA1c 値が 1%低下すると、心筋梗塞発症リスク 14%減少、脳卒中発症リスク 12%減少と報告されている(文献9)。また、2型糖尿病患者に対する強化療法の効果についての2つのメタアナリシスでは(文献 10, 11)、いずれも総死亡、心血管死の発症抑制は認めなかったが、非致死性心筋梗塞のリスクは約 15%減少したことが報告されている。

強化療法による早期または過去の介入の効果が介入後も持続し(metabolic memory, legacy effect)、その後の心血管イベントが抑制されることを示す研究結果が複数示されており(文献 12-15)、1型糖尿病の若年者中心の研究である DCCT/EDIC を除くと、心筋梗塞や冠動脈疾患、心血管疾患(心筋梗塞、脳卒中、心血管死、うっ血性心不全、下肢切断)などの発症リスクは約 15~30%減少と報告されている。

日本人の2型糖尿病患者において、生活習慣教育を中心とした介入の効果を検討した JDCS 研究では(文献 16)、血糖、血圧、脂質の管理状況に有意な差はなかったが、介入群では脳卒中の発症リスクが約 40%低下したと報告されている。また、日本人の2型糖尿病患者において、血糖への強化療法だけでなく、血圧、脂質についても包括的に介入を行った J-DOIT3 研究では(文献 17)、主要評価項目(心筋梗塞、脳卒中、冠動脈・頸動脈の血行再建の複合エンドポイント)の発症リスクは、強化療法群で約 20%減少していたが、有意ではなかった。(表2)

D. 考察

今回検討した7研究の中で、JPHC 研究

の最近の報告で、HbA1c(NGSP) 5.0%未満において、循環器疾患発症率が HbA1c(NGSP) $\geq 6.5\%$ と同程度に上昇することが報告されている。同様の傾向は海外のメタアナリシスでも報告されているが、理由をはっきりしておらず、今後の検討時に留意する必要がある。

また、海外では、糖尿病に介入することで心血管疾患の発症を有意に抑制した報告があったが、死亡の有意な抑制は認めなかった。日本では、糖尿病への介入により心血管疾患の発症が抑制されるというエビデンスは今のところ明らかでない。

E. 結論

健常者に比べ、糖尿病型では、全循環器疾患の発症率または死亡率は上昇し、相対危険度はおよそ2~3倍前後と考えられる。また、糖尿病治療薬別の大血管障害抑制効果については、現段階で十分な一貫したエビデンスのある薬剤は報告されていない。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的所有権の取得状況

特になし

参考文献

1. Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, Kadowaki T, Kadota A, Murakami Y,

- et al. Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. *NIPPON DATA80. Diabetologia.* 2008; 51:575-82.
2. Sakurai M, Saitoh S, Miura K, Nakagawa H, Ohnishi H, Akasaka H, et al. HbA1c and the risks for all-cause and cardiovascular mortality in the general Japanese population: NIPPON DATA90. *Diabetes Care.* 2013; 36:3759-65.
 3. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, et al. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke.* 2010; 41:203-9.
 4. Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, et al. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res.* 2010; 33:1238-43.
 5. Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Ono Y, Okayama A, Okamura T. New diagnosis criteria for diabetes with hemoglobin A1c and risks of macro-vascular complications in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 88:e20-3.
 6. Saito I, Kokubo Y, Yamagishi K, Iso H, Inoue M, Tsugane S. Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis.* 2011; 216:187-91.
 7. Cui R, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, et al. Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study. *Stroke.* 2011; 42:2611-4.
 8. Goto A, Noda M, Matsushita Y, Goto M, Kato M, Isogawa A, et al. Hemoglobin a1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94:e785.

9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000; 321:405-12.
10. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011; 343:d4169.
11. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:Cd008143.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1577-89.
13. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353:2643-53.
14. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet*. 2014; 384:1936-41.
15. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 372:2197-206.
16. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, et al. Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia*. 2010; 53:419-28.
17. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5:951-64.

表2 糖尿病に介入した場合の相対リスク低下							
研究名	報告年 対象者(地域)	人数	年齢	追跡期間	介入群 平均HbA1c(±血圧、脂質) (介入終了時)	対照群 平均HbA1c(±血圧、脂質) (介入終了時)	主な結果
UKPDS33 ⁹⁾	2000 患者(英国)	3642人 (男性:60-61%)	中央値53歳	中央値10.4年	強化療法 (SUまたはインスリンを投与) HbA1c:7.0%	従来療法 (食事療法) HbA1c:7.9%	平均HbA1cが1%低下することにより、非致死性心筋梗塞(OR 0.87, 95%CI 0.74-1.04), 致死性心筋梗塞(OR 0.66, 95%CI 0.48-0.91), 脳卒中(OR 0.86, 95%CI 0.71-1.04), 網膜症(OR 0.77, 95%CI 0.63-0.94), 腎臓病(OR 0.77, 95%CI 0.63-0.94), 失明(OR 0.77, 95%CI 0.63-0.94), 足の潰瘍(OR 0.77, 95%CI 0.63-0.94), 足の切断(OR 0.77, 95%CI 0.63-0.94), 死亡(OR 0.77, 95%CI 0.63-0.94)のリスクを低下させた。
13のRCTのメタ解析 ¹⁰⁾	2011 2型糖尿病患者	34533人 (男性:60%, 心血管疾患既往:39%)	平均62歳	平均5.0年	平均HbA1c:6.7%	平均HbA1c:7.5%	強化療法により総死亡、心血管死の発症抑制は認めないが、非致死性心筋梗塞は有意な低下を認めた(OR 0.74-0.96, P<0.001)。
28のRCTのメタ解析 ¹¹⁾	2013 2型糖尿病患者	34912人 (強化療法16717人、従来療法16195人)					強化療法により総死亡、心血管死の発症抑制は認めないが、非致死性心筋梗塞(OR 0.87, 95%CI 0.77-0.98, P=0.02), 下肢切断(OR 0.65, 95%CI 0.45-0.94, P=0.02)は有意な低下を認めた。
UKPDS33 ¹²⁾	2008 新規に診断された 2型糖尿病患者(英国)	4209人 (男性:約45-60%)	平均63-64歳	平均16.8年(追跡8.5年) メトホルミン 17.7年(追跡8.8年)	強化療法 (SUまたはインスリンを投与) SU/メトホルミン/治療しない群: HbA1c:7.9/8.4%	従来療法 (食事療法) SU/メトホルミンで治療しない群: HbA1c:8.5/8.9%	UKPDS33(インスリンまたはSUによる強化療法 vs 従来療法)で有意差のなかった心筋梗塞のリスクが介入終了後に低下(OR 0.55; 95%CI 0.37-0.81)を認めた。UKPDS34(メトホルミン vs 従来療法)同様、介入終了後も心筋梗塞のリスクは低下していた(OR 0.67; 95%CI 0.51-0.89, P=0.005)。
DCCT/EDIC ¹³⁾	2005 1型糖尿病患者(米国)	1441名(女性:強化/標準療法:49/46%)	平均27歳	平均17年(介入6.5年)	強化療法 HbA1c:7.4%	標準治療 HbA1c:9.1%	心血管イベントリスクが42%減少(95%CI 9-63%, P=0.02), 非致死性MI, 脳卒中, 心血管死亡リスクが57%減少した(95%CI 12-79%, P=0.02)。
ACCORD ¹⁴⁾	2014 高リスクの2型糖尿病患者 (米国)	10251人(女性39%)	平均62歳	介入3.7年 +追跡1.2年	強化療法 HbA1c:6.4%	標準治療 HbA1c:7.5%	強化療法群でMI発症リスクの低下を認めた。 介入:0.80; 95%CI 0.67-0.96, P=0.015, 介入+追跡:0.84; 95%CI 0.72-0.97, P=0.02 また、虚血性心疾患(MI), 冠動脈血行再建術, 不安定狭心症)発症リスクの低下を認めた。 介入:0.89; 95%CI 0.79-0.99, 介入+追跡:0.87; 95%CI 0.79-0.96
VADT ¹⁵⁾	2015 罹病期間の長い、コントロール不良の2型糖尿病患者(米国)	1791人(女性3%)	平均60.4歳	中央値 介入5.6年 +追跡4.2年	強化療法 HbA1c:6.9%	標準治療 HbA1c:8.4%	強化療法群で心血管疾患発症リスクの低下を認めた(心筋梗塞、脳卒中、心血管死、うっ血性心不全、下肢切断):0.83(95%CI 0.70-0.99; P=0.04)。
JDCS ¹⁶⁾	2010 2型糖尿病患者(日本)	介入群1017名(男/女:549/468) vs 従来療法群1016名 (538/478)	介入群/従来療法群: 平均62歳 平均58.5/58.6歳	中央値7.8年	生活習慣教育を中心とした介入群 HbA1c(平均±標準偏差): 7.7±1.2%	従来療法 HbA1c(平均±標準偏差): 7.6±1.2%	血糖、血圧、脂質の管理状況に有意な差はなかったが、介入群では脳卒中発症リスクが有意に低かった(OR 0.62 (95%CI 0.39-0.98, P=0.04))。
J-DOIT ¹⁷⁾	2017 患者で高血圧 and/ or 脂質異常症を合併している者 (日本)	強化療法群1269名 vs 従来療法群1271名 (男性は62%, 心血管疾患既往は11%)	強化/従来療法群: 平均58.9/59.1歳	中央値8.5年	強化療法 HbA1c:6.8% 血圧:123/71mmHg LDL-C:85mg/dl	従来療法 HbA1c:7.2% 血圧:129/74mmHg LDL-C:104mg/dl	厳格な多因子介入による強化療法群では、血糖、血圧、脂質全てのコントロールが有意に改善していた。 強化療法群では、主要評価項目(心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建術の複合エンドポイント)の有意な減少は認めなかった(OR 0.81 (95%CI 0.63-1.04), P=0.094)。ペーシングの危険因子で調整すると有意な低下(OR 0.59-0.99), P=0.042を認めた。事後解析(post-hoc outcome)では、冠動脈イベントに差はなかったが、脳血管イベント(脳卒中、頸動脈粥状硬化、経皮冠動脈血管形成術、頸動脈ステント留置術)は有意に抑制されていた(OR 0.42(0.24-0.74), P=0.002)。