

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25年度 総括研究報告書

研究代表者 曾根 博仁 新潟大学

平成26(2014)年 3月

目次

. 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

. 分担研究報告書

- 1 . 統計解析について - BMI と死亡率の関連に関する因果推論 - 21
田中佐智子、田中司朗、大橋 靖雄
- 2 . 糖尿病網膜症に関する研究解析 - 網膜症の存在はその他の血管
合併症の発症危険予測に寄与するか? - 25
川崎良、山下英俊、阿部さち、
田中司朗、田中佐智子、守屋達美、
片山茂裕、大橋靖雄
日本人 2 型糖尿病における顕性アルブミン尿発症と腎機能低下に対す
る糖尿病網膜症および微量アルブミン尿の影響 31
守屋達美
- 3 . 日本人 2 型糖尿病患者の食事摂取状況 34
堀川千嘉、鎌田智英実、奥村亮太、
田中司朗、曾根博仁、吉村幸雄
- 4 . 糖尿病の大規模臨床研究への期待と展望 41
石橋俊
- 5 . 本研究を含む糖尿病の大規模臨床研究への期待と展望 42
荒木厚、井藤英喜

. 研究成果の刊行物・別刷 43

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25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 |
| 石垣 泰 | 東北大学 | 中西 修平 | 広島大学 |
| 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 | 東京大学 | 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 | | (順不同) |

研究協力者

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

研究要旨

本研究は、全国約 60 カ所の専門施設における日本人 2 型糖尿病患者の病態的特徴や専門施設の診療状況・治療効果を検討することにより、合併症予防のための科学的エビデンスを確立し、患者の健康寿命と QOL を改善させることを目的としている。平成 8 年より各種代謝指標ならびに合併症の発症とそのリスクファクター解析を通じて、その細小血管合併症および大血管合併症の発症・増悪因子などを明らかにしてきた。本年度も後記のように非常に多くの成果が得られたが、その中には、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)」を開発したことなども含まれる。このリスクエンジン邦文版・英文版はすでにウェブで公開し、糖尿病診療の個別化をサポートする強力なツールとして内外の臨床現場で使われている。また糖尿病患者の詳細な食事摂取状況も発表した。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ない。食事療法については野菜・果物・食物繊維の影響が集中的に検討され、これら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強く示されている。合併症同士の関連についても、網膜症を中心に臨床エビデンスが加わった。現在、各専門グループにより二次解析がさらに推進されており、内外の学会における発表および英文論文作成が継続されている。これらはいずれもわが国ならびに東アジアの糖尿病診療ならびにガイドラインに大きく貢献するものと期待される。

A. 研究目的

生活習慣病の代表格とも言える 2 型糖尿病は、その大血管合併症や細小血管合併症を通じ、国民の健康寿命を短縮させ、莫大な医療費の原因ともなっている。したがって、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患者のそれらにできるだけ近づけることは、糖尿病発症そのものの予防と並び、最も重要な保健医療行政課題の一つと考えられ、そのための科学的エビデンスを構築することは、世界的に見てもニードの高い重要テーマである。

ただし本研究の長年の成果からも、日本

人 2 型糖尿病患者の病態や表現形は、欧米人患者とは大きく異なることが示されている。したがって日本人患者の診療や予防対策は、遺伝背景や生活習慣が大きく異なる欧米の大規模臨床データをそのまま日本人に当てはめて行うのではなく、可能な限り日本人のエビデンスに基づいて行うことが望ましい。

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 of 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、通常の外來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

本年度の研究成果の詳細については、本書次章以下に、各分担研究者より報告されているため参照されたい。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。

これらと同時に、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。これらのエビデンスについても、糖尿病学会診療ガイドラインや国内外のメディアに多く取り上げられた。

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一貫して示されており、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。

本年度も後記のように、非常に多くの成果が得られたが、その中には、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)」を開発したことなども含まれる。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。

また糖尿病患者の詳細な食事摂取状況も発表したが、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ない。さらに食事療法については、野菜・果物や食物繊維の影響が集中的に検討され、これら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強く示されている。また、網膜症が大血管合併症や腎症の発症・進展とどのような関係にあるかも明らかにできた。

健康寿命延伸と国民医療費抑制の双方の観点から、透析や失明、動脈硬化疾患などと直結する糖尿病対策は、厚生労働行政上も、極めて重要であり、EBM に基づく実効性ある対策が求められてきた。糖尿病治療のために多くの新薬が上市され続け、膨大な医療費が費やされているにも関わらず、糖尿病とその合併症は減少の兆しをみせていない。その最も重要な背景は、急激な人口高齢化と共に、現代的なライフスタイルの影響であることは周知の事実である。

欧米ではこれまで多くの糖尿病大規模試験が行われてきたが、これらは肥満度やインスリン分泌能力、合併症頻度などが根本的に異なる欧米人患者を対象にしたものであり、さらに介入内容はインスリンや薬物による血糖降下療法が中心であった。そして特に最近の研究は体重増加や低血糖などの副作用によりむしろ良くない結果が得られており、インスリンや薬物だけに頼る強化治療の悪影響がはっきりした。

その意味からも本研究のような日本人患者のエビデンスに基づく、薬のみに頼らない療養指導の確立と普及は急務である。薬物と比して副作用が少なく、長期的には医療費も安く

なる生活習慣介入・療養指導は、今後充実させる必要があり、これを根本に据えた診療を推進することが望ましい。

D . 結論

EBM に基づく生活指導を可能にするためにも、生活習慣指導が糖尿病合併症を抑制することを世界で始めて示した本研究が果たす役割は大きい。本研究は国内外の学会からも「東アジアの代表的 2 型糖尿病コホート」として世界的に認知され、近隣諸国も本研究をモデルとしたコホートを次々と作成している。本研究はその先駆けとして、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していきたい。

E . 健康危険情報

該当事項なし

F. 研究発表

原著

1. 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 (in press)
2. Tanaka S, Tanaka S, Imuro S, Yamashita H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y,

- Yamada N, Sone H, Japan Diabetes Complications Study Group. Cohort Profile: The Japan Diabetes Complications Study: a long-term follow-up of a randomised lifestyle intervention study of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol* (in press)
3. Fujihara K, Kodama S, Horikawa C, Yoshizawa S, Sugawara A, Hirasawa R, Shimano H, Yachi Y, Suzuki A, Hanyu O, Sone H. The Relationship between Diabetic Neuropathy and Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *Sleep Disorders* (in press)
 4. 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)
 5. 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* (in press)
 6. Ina K, Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ding QF, Zhang J, Yu ZY, Yoon BK, Nomura H, Kuzuya M; Japan CDM Group. Importance of high-density lipoprotein cholesterol levels in elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia: A 2-year survey of cardiovascular events. *Geriatr Gerontol Int* (in press)
 7. 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
 8. Tanaka S, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Okumura R, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Intakes of dietary fiber, vegetables, and fruits and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36: 3916-22, 2013
 9. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Tsuji H, Saito K, Shimano H, Hara S, Sone H. Association of living alone with the presence of undiagnosed diabetes in Japanese men: the role of modifiable risk factors for diabetes: Toranomon Hospital Health Management Center Study 13 (TOPICS 13). *Diabet Med* 30: 1355-9, 2013
 10. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Tsuji H, Saito K, Shimano H, Hara S, Sone H. Effect of postmenopausal status and age at menopause on type 2 diabetes and pre-diabetes in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management

- Center Study 17 (TOPICS 17). *Diabetes Care* 36: 4007-14, 2013
11. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Yoshizawa S, Tanaka S, Sone Y, Shimano H, Iida KT, Saito K, Sone H. Use of high-normal levels of hemoglobin A1C and fasting plasma glucose for diabetes screening and prediction - A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 29: 680-92, 2013
 12. Hirasawa R, Yachi Y, Yoshizawa S, Horikawa C, Heianza Y, Sugawara A, Sone Y, Kondo K, Shimano H, Saito K, Kodama S, Sone H. Quality and accuracy of Internet information concerning a healthy diet. *Int J Food Sci Nutr* 64: 1007-13, 2013.
 13. Kodama S, Horikawa C, Yoshizawa S, Fujihara K, Yachi Y, Tanaka S, Suzuki A, Hanyu O, Yagyu H, Sone H. Body Weight Change and Type 2 Diabetes. *Epidemiology* 24: 778-9, 2013
 14. Heianza Y, Sone H, et al. Relationship of Living Alone with the Presence of Undiagnosed Diabetes in Japanese Men -- Roles of modifiable risk factors for diabetes: Toranomon Hospital Health Management Center Study 13 (TOPICS 13) *Diabet Med* 30: 1355-9, 2013
 15. Arase Y, Kawamura Y, Seko Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto-Sekine Y, Hsieh SD, Amakawa K, Ogawa K, Matsumoto N, Iwao A, Tsuji H, Hara S, Mori Y, Okubo M, Sone H, Kobayashi T. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 43: 1163-8, 2013
 16. Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H, Yamashita H, Katayama S. Diabetic Retinopathy and Microalbuminuria Can Predict Macroalbuminuria and Renal Function Decline in Japanese Type 2 Diabetic Patients: Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 36: 2803-9, 2013
 17. Soetikno V, Suzuki K, Veeraveedu PT, Arumugam S, Lakshmanan AP, Sone H, Watanabe K. Molecular understanding of curcumin in diabetic nephropathy. *Drug Discov Today* 18: 756-63, 2013
 18. Yokoyama H, Shudo R, Araki S, Shimizu H, Honjo J, Sone H, Okizaki S, Moriya T, Yamada D, Haneda M. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus with overt proteinuria. *Diabetes Care* 36: 3227-33, 2013
 19. Sone Y, Kido T, Ainuki T, Sonoda M, Ichi I, Kodama S, Sone H, Kondo K, Morita Y, Egawa S, Kawahara K, Otsuka Y, Fujiwara Y. Genetic Variants of the Fatty Acid Desaturase Gene Cluster Are Associated

- with Plasma LDL Cholesterol Levels in Japanese Males. *J Nutr Sci Vitaminol* 59: 325-35, 2013.
20. Heianza Y, Arase Y, Saito K, Tsuji H, Fujihara K, Hsieh SD, Kodama S, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Role of alcohol drinking pattern in type 2 diabetes in Japanese men: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 11 (TOPICS 11). *Am J Clin Nutr* 97: 561-8, 2013
21. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y; for the Japan Diabetes Complications Study Group; the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting Macro- and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes: The Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care* 36: 1193-9, 2013.
22. Heianza Y, Arase Y, Saito K, Hsieh SD, Tsuji H, Kodama S, Tanaka S, Ohashi Y, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Development of a Screening Score for Undiagnosed Diabetes and Its Application in Estimating Absolute Risk of Future Type 2 Diabetes in Japan: Toranomon Hospital Health Management Center Study 10 (TOPICS 10). *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1051-60, 2013
23. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Suzuki S, Seino H, Hanyu O, Sato A, Toyonaga T, Okita K, Ishibashi S, Kodama S, Akanuma Y, Yamada N. 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: 1021-30, 2013
24. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Kodama S, Heianza Y, Saito K, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yamada N, Sone H, Shimano H. Carotid artery plaque and LDL-to-HDL cholesterol ratio predict atherosclerotic status in coronary arteries in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 20: 452-64, 2013
25. Iwai M, Sone H, Kanno H, Moritani T, Horiuchi M. Reciprocal regulation of cholesterol excretion in apolipoprotein E-null mice by angiotensin II type 1 and type 2 receptor deficiency. *Life Sci* 92: 276-81, 2013
26. Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Ohashi Y, Araki A, Ito H, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H, Sone H. Fruit Intake and Incident Diabetic Retinopathy with Type 2 Diabetes. *Epidemiology* 24: 204-11, 2013
27. Nishimura R, Sone H, Nakagami T, Tajima N. Importance of high-density lipoprotein cholesterol control during pravastatin

- treatment in hypercholesterolemic Japanese with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of MEGA study. *Diabetes Res Clin Pract* 100: e31-3, 2013
28. Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ina K, Nomura H; Japan CDM group. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. *Cardiovasc Diabetol* 12: 10, 2013
29. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology* 120: 574-82, 2013.
30. Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, Fujihara K, Horikawa C, Shimano H, Saito K, Yamada N, Ohashi Y, Sone H. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus- A meta-analysis. *Diabetes Care* 36: 471-9, 2013.
31. Orimo H, Ueno T, Yoshida H, Sone H, Tanaka A, Itakura H. Nutrition education in Japanese medical schools: From a follow-up survey. *Asia Pacific J Clin Nutr* 22:144-9, 2013
32. Horikawa C, Kodama S, Tanaka S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Shimano H, Yamada N, Saito K, Sone H. Diabetes and Risk of Hearing Impairment in Adults: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 51-8, 2013

総説

1. 曾根博仁. わが国における糖尿病網膜症の現状 –JDCS-. *Medical View Point*. 34(10):1, 2013
2. 皆川真一、羽入修、曾根博仁. 脳卒中. *日本臨牀*. 71(11):1948-53, 2013
3. 曾根博仁、赤沼安夫、山田信博. 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. *日本内科学会雑誌*. 102(10):2714-2722, 2013
4. 皆川真一、曾根博仁. 糖尿病における脂質異常症治療とその成績. *医薬ジャーナル*. 49(10):113-118, 2013
5. 藤原和哉、曾根博仁. α グルコシダーゼ阻害薬と治療成績. *医薬ジャーナル*. 49(10):65-71, 2013
6. 曾根博仁. 総論 糖尿病運動療法のエビデンス. *臨床スポーツ医学*. 30(10):939-46, 2013
7. 曾根博仁. 運動で伸ばす健康寿命. MPO 法人 生活習慣病防止に取り組む市民と医療者の会. 第14号 10月1日総会・フォーラム特集号, 2013
8. 曾根博仁. 日本人2型糖尿病の臨床疫学. *日本疫学会ニュースレター*. No.42:4-6, 2013

9. 谷内洋子、曾根博仁. 健常妊婦における栄養と妊娠経過に関する中間解析. 栄養学雑誌 71(5):242-252, 2013
10. 曾根博仁. 糖尿病治療における運動のエビデンスと今後の課題. PRACTICE. 30(5):569-576, 2013
11. 植村靖行、曾根博仁. 食後脂質異常症と大血管合併症. 月刊糖尿病. 5(9):66-72, 2013
12. 横手幸太郎、古屋大祐、曾根博仁、宮内克己. 糖尿病治療における脂質管理の効果と意義. Cardio-Renal Diabetes 2(3):8-16, 2013
13. 曾根博仁. HDL コレステロール値が低いと動脈硬化の原因に。運動などの対策を. Health&Life. 10:6-7, 2013
14. 曾根博仁. 身体運動と糖尿病：疫学的研究成績. 月刊糖尿病. 5(8):102-108, 2013
15. 谷内洋子、田中康弘、西端泉、菅原歩美、児玉暁、鈴木亜希子、羽入修、曾根博仁. 母体の体重歴（二十歳時および妊娠時BMI）が母児の健康に及ぼす影響. DoHaD. 2(1) :44-45, 2013
16. 石黒創、布施克也、佐藤幸示、上原喜美子、大橋麻紀、高野久美子、長島会史子、吉崎麗美、高村誠、曾根博仁. Project8 高齢者に対しリラグリチドを導入した際の有用性と副作用についての検討. 日本糖尿病学会誌. 56(S1) S-342, 2013
17. 谷内洋子、田中康弘、西端泉、児玉暁、鈴木亜希子、羽入修、曾根博仁. 妊娠初期 HbA1c 値と妊娠糖尿病発症との関連の検討(TWC Study). 日本糖尿病学会誌. S-351, 2013
18. 曾根博仁. 運動で糖尿病をコントロール. 健康づくり. 424:1-7, 2013
19. 皆川真一、曾根博仁. 一次予防におけるスタチンでの心血管ベネフィットと糖尿病発症リスク：JUPITER 試験より. DIABETES UPDATE. 2(2):30-31, 2013
20. 羽入修、曾根博仁. 糖尿病患者における脂質管理はどこまで厳格であるべきか 異論/争論、私の意見. 糖尿病診療マスター. 11(4):391-396, 2013
21. 曾根博仁. メタボ・糖尿病など病の改善を専門とする医師リスト. 財界にいがた. 3:24-35, 2013
22. 曾根博仁. 境界型・初期糖尿病における心血管リスク. OPTIMAL THERAPY. 5(2):24-5, 2013
23. 山田絢子、鈴木亜希子、羽入修、曾根博仁. 糖尿病合併症進展阻止を見据えたマルチプルリスク管理薬物療法. 糖尿病療養指導のための DM Ensemble. 1(4):16-20, 2013
24. 曾根博仁. 糖尿病・生活習慣病の大規模臨床研究とその可能性. 新潟県医師会報. 756:2-11, 2013
25. 渥美義仁、曾根博仁. JDCS(The Japan Diabetes Complications Study)からみた日本人2型糖尿病患者の最新知見. DITN. 419:2-3, 2013
26. 綿田裕孝、曾根博仁、西村理明、山田悟. 食後血糖の管理. DIABETES UPDATE. 2(1):4-14, 2013

27. 齋藤和美、曾根博仁. 喫煙と糖尿病・代謝疾患. 日本臨牀. 71(3):443-448, 2013

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. 曾根博仁、田中司朗、片山茂裕、山下英俊、赤沼安夫、山田信博. 15 Japan Diabetes Complications Study (JDCS)が教えてくれるもの. 糖尿病学2013. (診断と治療社) pp.118-125, 2013
3. 曾根博仁. 糖尿病の死亡リスクを半減させる方法/Q&A. 現代の5大病 がん・脳卒中・心臓病・糖尿病・うつ病. (毎日新聞社) pp110-123, 2013
4. 曾根博仁. 10 生活習慣病と食生活 肥満とやせ・メタボリックシンドローム. 改訂 食と健康 (NHK出版) pp168-184, 2013
5. 曾根博仁. 11 生活習慣病と食生活 糖尿病. 改訂 食と健康 (NHK出版) pp185-205, 2013
6. 曾根博仁. 12 生活習慣病と食生活 動脈硬化とその他の生活習慣病. 改訂 食と健康 (NHK出版) pp206-230, 2013

7. 曾根博仁. 11 糖尿病の職による予防と是正. 食健康科学 (NHK出版) pp180-200, 2013
8. 曾根博仁. 12 動脈硬化の職による予防と是正. 食健康科学 (NHK出版) pp201-220, 2013
9. 曾根博仁. 13 肥満、メタボリックシンドロームとその他の生活習慣病の食による予防と是正. 食健康科学 (NHK出版) pp221-236, 2013
10. 曾根博仁. 8 内分泌系. 人体の構造と機能および疾病の成り立ち 疾病の成因・病態・診断・治療 第2版. (医歯薬出版) pp193-204, 2013

招待講演・シンポジウム

1. 曾根博仁. シンポジウム4 メタボリックシンドロームに取り組む機能性食品 2 糖尿病、糖代謝異常と機能性食品. 第11回日本機能性食品医学会総会. 2013.12.8 (東京)
2. Sone H. Prediction and risk assessment of diabetes and its complications in Japan. 2013 International Conference on Diabetes and Metabolism & 5th Asian Association for the Study of Diabetes. 2013.11.8 (Seoul, Korea)
3. 曾根博仁. シンポジウム 運動と脂質代謝. 運動と糖尿病・脂質代謝異常・高血圧に対する運動療法の効果と意義. 第68回日本体力医学会大会 2013.9.21 (東京)
4. 曾根博仁. シンポジウム 運動のサイ

エンス 運動がもたらす健康長寿のエビデンス. 日本抗加齢医学会 抗加齢医学の実際. 2013.9.16 (東京)

5. 曾根博仁. シンポジウム 糖尿病大血管症の予防・治療を旨とした新しい治療戦略. 糖尿病と脳・心血管イベント. 日本糖尿病合併症学会 2013.9.15(旭川)
6. 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の可能性. 第23回新潟糖尿病スタッフセミナー. 2013.9.1 (新潟)
7. 曾根博仁. 一般医科に求められる糖尿病診療の required minimum. 日本医師会生涯教育協力講座 2013.6.6 (新潟)
8. 曾根博仁. 運動で伸ばす健康寿命—科学的エビデンスに基づく運動指導— NPO 法人生活習慣病防止に取り組む市民と医療者の会 第14回生活習慣病予防治療フォーラム 2013.6.8 (千葉)
9. 曾根博仁. シンポジウム 医学における栄養学の最新研究 - 生活習慣病の食事療法に関する大規模臨床エビデンス. 第67回日本栄養・食糧学会大会 2013.5.26 (名古屋)
10. 曾根博仁. 細小・大血管合併症の両方を視野に入れた日本人患者に適した血糖コントロールを. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)

国際学会発表

1. Yoshizawa 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 Various Body Mass Index Histories to Identify Undiagnosed Diabetes in Japanese Men and Women: Toranomom Hospital Health. Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group symposium. 2013. 10. 12-13 (Tokyo)

2. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hanyu O, Saito K, Hsieh SD, Shimano H, Hara S, Sone H. Trajectory of body mass index before the development of diabetes in Japanese men: toranomom hospital health management center study (TOPICS). Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group symposium. 2013. 10. 12-13 (Tokyo)
3. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Suzuki A, Saito K, Hsieh SD, Shimano H, Hara S, Sone H. Prediction of the development of hypertension by body mass index history in Japan: toranomom hospital health management center study (TOPICS). Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group symposium. 2013. 10. 12-13 (Tokyo)
4. Tanabe N, Yamamoto M, Momotsu T, Suzuki K, Sanpei K, Sone H. Prediction of diabetes mellitus using HbA1c: Does HbA1c more efficiently predict onset than plasma glucose concentration? 49th European Association for the Study of Diabetes. 2013, 9, 24 (Barcelona, Spain)

5. Hayashi T, Nomura H, Araki A, Yokote K, Takemoto M, Noda M, Noto H, Sone H. The effect of HMG-CoA reductase inhibitor of shchaemic heat disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. 49th European Association for the Study of Diabetes. 2013, 9 , 24 (Barcelona, Spain)
6. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y. Predicting macro- and microvascular complication in type 2 diabetes: the Japan diabetes complications study / the Japanese elderly diabetes intervention trial risk engine. 49th European Association for the Study of Diabetes. 2013, 9 , 24 (Barcelona, Spain)
7. Yoshizawa S, Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, Sugawara A, Heianza Y, Yachi Y, Tanaka S, Minagawa S, Yamada T, Suzuki A, Hanyu O, Kodama S, Shimano H, Sone H. Predictive ability of simple clinical information without blood tests for future incident diabetes: a meta-analysis. 49th European Association for the Study of Diabetes. 2013, 9 , 24 (Barcelona, Spain)
8. Heianza Y, Arase Y, Hara S, Fujihara K, Hsieh S, Sugawara A, Suzuki A, Hanyu O, Saito K, Kodama S, Shimano H, Sone H. Trajectory of body mass index before the development of type 2 diabetes in Japanese men: Toranomom hospital health management center study (TOPICS). 49th European Association for the Study of Diabetes. 2013, 9 , 24 (Barcelona, Spain)
9. Suzuki A, Heianza Y, Arase Y, Hara S, Hsieh S, Yamada T, Fujihara K, Saito K, Kodama S, Hanyu O, Sone H. Psychological, behavioural and biological changes following treatments of subsyndromal depression in people with type 2 diabetes. 49th European Association for the Study of Diabetes. 2013, 9 , 24 (Barcelona, Spain)
10. Yamada T, Heianza Y, Kodama S, Arase Y, Saito K, Suzuki K, Hara S, Hanyu O, Sone H. Normal fasting glucose and HbA1c levels and the development of hypertension in Japanese individuals. 49th European Association for the Study of Diabetes. 2013, 9 , 24 (Barcelona, Spain)
11. Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Yamada T, Suzuki A, Hanyu O, Araki A, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H, The Japan Diabetes Complications Study (JDACS). Dietary sodium intake and incidence of diabetic complications in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). 49th European Association for the Study of Diabetes. 2013, 9 , 24 (Barcelona, Spain)
12. Damrongrungruang T, Hori S, Minagawa K, Ogawa H, Hanyu O, Sone H, Miyazaki

- H. SNPs correlated to severe periodontitis in diabetic patient. International Association for Dental Research – Asia Pacific Region (IADR-APR 2013). 2013. 8.21 (Bangkok, Thailand)
13. Furukawa K, Hanyu O, Heianza Y, Uemura Y, Kawada R, Yamamoto M, Osawa T, Kaneko M, Yamada T, Suzuki H, Minagawa S, Yamada A, Suzuki A, Sone H. High-dose Metformin vs. sitagliptin in addition to Metformin 750mg in insufficiently controlled Japanese type 2 diabetes patients with Metformin 750mg. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013.6.22. (Chicago, USA)
 14. Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, Tajima R, Yoshizawa S, Hirasawa R, Saito K, Tanaka S, Hanyu O, Shimano H, Sone H. Comparison of Significance of Body Weight (BW) Change Associated with Subsequent Type 2 Diabetes (T2DM) Risk in Different Periods of Adulthood-A Meta Analysis. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013.6.22. (Chicago, USA)
 15. Tanaka S, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Okumura R, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H. Intakes of Dietary Fiber, Vegetables, and Fruits and incidence of Cardiovascular Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
 16. Yachi Y, Tanaka Y, Sugawara A, Nishibata I, Horikawa C, Heianza Y, Fujihara K, Kodama S, Hanyu O, Sone H. HbA1C in the First Trimester Predicts Gestational Diabetes Independent of Fasting Glucose in Japanese Pregnant Women: TWC Study. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
 17. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Sugawara A, Tanaka S, Suzuki A, Hanyu O, Saito K, Shimano H, Hara S, Sone H. Relationship of Living Alone with Undiagnosed Diabetes in Japan: Toranomon Hospital Health Management Center Study. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
 18. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Kodama S, Moriya T, Hanyu O, Yokote K, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Various Components of Blood Pressure as Stroke Risk in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. Analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
 19. Yachi Y, Tanaka Y, Sugawara A, Nishibata I, Horikawa C, Heianza Y,

- Fujihara K, Kodama S, Hanyu O, Sone H. HbA1C in the First Trimester Predicts Gestational Diabetes Independent of Fasting Glucose in Japanese Pregnant Women: TWC Study. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
20. Hanyu O, Heianza Y, Furukawa K, Kawada R, Yamamoto M, Osawa T, Suzuki H, Minagawa S, Yamada T, Yamada A, Suzuki A, Sone H. Effects of Recommendation Notices for Clinic Visits by Nationwide Health Screening System in Japan. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
21. Kawada R, Hanyu O, Furukawa K, Ishizawa M, Yamamoto M, Osawa T, Yamada T, Minagawa S, Suzuki H, Yamada A, Suzuki A, Sone H. Skin Accumulation of Advanced Glycation End-Products (AGEs) Highly Correlates with Severity of Renal Complications in Patients with Diabetes. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
22. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Fujihara K, Tanaka S, Suzuki A, Hanyu O, Saito K, Shimano H, Hara S, Sone H. Utility of Elevated 1-h Glucose Values for Assessment of Pathogenesis of Type 2 Diabetes in Japanese Individuals. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
23. Horikawa C, Kodama S, Yoshizawa S, Fujihara K, Tajima R, Yachi Y, Suzuki A, Hanyu O, Shimano H, Sone H. Low Eradication Rate of Helicobacter Pylori (HP) in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
24. Sugawara A, Sairenchi T, Fujihara K, Irie F, Watanabe H, Suzuki H, Shimano H, Hanyu O, Sone H, Ota H, Ibaraki Health Plaza. Combined Risk of Alcohol Intake and Smoking for Development of Type 2 Diabetes in the General Population in Japan: the Ibaraki Prefectural Health Study. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
25. Yoshizawa S, Kodama S, Tajima R, Fujihara K, Horikawa C, Hirasawa R, Saito K, Hanyu O, Shimano H, Sone H. Effect of Helicobacter Pylori (HP) Infection on Glycemic Control in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
26. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Tajima R, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y, Iida KT, Shimano H, Hanyu O, Sone H. Relationship between Body Weight (BW) Gain from Early Adulthood and Incident

Type 2 Diabetes (T2DM)-A Meta-Analysis. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)

27. Tanaka S, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Okumura R, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H. Intakes of Dietary Fiber, Vegetables, and Fruits and incidence of Cardiovascular Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)
28. Fujihara K, Kodama S, Horikawa C, Sugawara A, Heianza Y, Yachi Y, Saito K, Shimano H, Hanyu O, Sone H. Relationship between Diabetic Neuropathy and Sleep Apnea Syndrome-A Meta-Analysis. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions. 2013,6,22. (Chicago, USA)

国内学会発表

1. 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)
2. 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。糖尿病患者のヘリコバクター・ピロリ菌感染における血糖コントロール及び除菌成功率との関連性：メタ解析。第 24 回日本疫学会学術総会。2014.1.24 (仙台)
3. 平安座依子、児玉暁、齋藤和美、島野仁、田中司朗、荒瀬康司、原茂子、曾根博仁。現在 BMI と 20 歳時や生涯最大 BMI を組み合わせた高血圧発症予測の縦断的検討。第 24 回日本疫学会学術総会。2014.1.24 (仙台)
4. 平安座依子、羽入修、鈴木亜希子、児玉暁、島野仁、曾根博仁。ヘモグロビン A1c 検査による糖尿病スクリーニングとその後の通院治療開始が血糖コントロールに与える影響。第 24 回日本疫学会学術総会。2014.1.24 (仙台)
5. 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・ピロリ菌感染と血糖コントロールの関係：メタ解析。第 48 回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会。2014.1.11 (東京)
6. 堀川千嘉、田中司朗、羽入修、井藤秀喜、大橋靖雄、吉村幸雄、曾根博仁。2 型糖尿病患者における食塩摂取量と合併症発症リスクの関連性：JDACS。第 48 回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会。2014.1.11 (東京)
7. 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。糖尿病患者は非糖尿病患者よりもヘリコバクター・ピロリ菌除菌成功率が低い：メタ解析。第 48 回日本成人病(生活習

- 慣病)学会学術集会. 2014.1.11 (東京)
8. 小川真弓、菅野咲子、友重栄美、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 1,400 例への認知機能の評価. 第 47 回日本糖尿病学会北海道地方会. 2013.11.3 (札幌)
 9. 佐藤舞菜見、菅野咲子、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、首藤龍人、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 47 回日本糖尿病学会北海道地方会. 2013.11.3 (札幌)
 10. 菅野咲子、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、首藤龍人、曾根博仁、横山宏樹. 難治性高血圧患者の特徴. 第 47 回日本糖尿病学会北海道地方会. 2013.11.3 (札幌)
 11. 畑中麻梨恵、菅野咲子、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. ABI 異常者の死亡、心血管イベントへ及ぼす影響 - 3,300 名の観察コホート研究 -. 第 47 回日本糖尿病学会北海道地方会. 2013.11.3 (札幌)
 12. 樋詰友香、柴野淑子、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. 詳細な食事摂取調査で見る 2 型糖尿病通院者における各栄養摂取と臨床智野関わり. 第 47 回日本糖尿病学会北海道地方会. 2013.11.3 (札幌)
 13. 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. 妊娠初期空腹時血糖および HbA1c 値両者の同時測定は妊娠糖尿病発症を予測する指標として有用である (TWC Study). 第 29 回日本闘病尿・妊娠学会年次学術集会. 2013.11.1 (岐阜)
 14. 石黒創、布施克也、森山雅人、田中智之、増子正義、古川達雄、曾根博仁. PIPC/TAZ が原因と考えられる高度な凝固第 5 因子活性の低下を認めた 1 例. 第 133 回日本内科学会信越地方会. 2013.10.5 (新潟)
 15. Fujihara K, Suzuki H, Sato S, Ishizu T, Kodama S, Heianza Y, Saito K, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yahagi N, Sone H, Shimano H. 2 型糖尿病患者における MDA-LDL を用いた脂質指標の冠動脈狭窄病変予測能の検討. 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2013.7.18 (東京)
 16. 谷内洋子、田中康弘、西端泉、菅原歩美、児玉暁、鈴木亜希子、羽入修、曾根博仁. 母体の体重歴(二十歳時および妊娠時 BMI) が母児の健康に及ぼす影響. 日本糖尿病学会. 2013.6.7 (東京)
 17. 平安座依子、原茂子、謝勲東、齋藤和美、辻裕之、児玉暁、荒瀬康司、島野仁、山田信博、曾根博仁. 単身生活や他の生活習慣と 2 型糖尿病に関する大規模検討: The Toranomom Hospital Health

- Management Center Study. 第 67 回日本栄養・食糧学会大会. 2013.5.24 (名古屋)
18. 成田美和子、山平晶恵、内山孝由、岩淵南、佐藤直也、橋下真雄、森山雅人、増子正義、滝澤淳、曾根博仁、高橋益廣. CD80 および caTLR4 遺伝子導入による形質細胞様樹状細胞性白血病細胞株の抗原提示能増強. 第 4 回新潟 Ph 研究会. 2013.5.17 (新潟)
 19. 曾根博仁. 最小・大血管合併症の両方を視野に入れた日本人患者に適した血糖コントロールを. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 20. 平安座依子、原茂子、児玉暁、謝勲東、羽入修、齋藤和美、山田信博、島野仁、荒瀬康司、曾根博仁. 単身生活と未診断 2 型糖尿病に関する大規模検討 : Toranomom Hospital health Management Center Study(TOPICS). 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 21. 石黒創、布施克也、佐藤幸示、上原喜美子、大橋麻紀、高野久美子、長島会吏子、吉崎麗美、高村誠、曾根博仁. Project8 高齢者に対しリラグリチドを導入した際の有用性と副作用についての検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 22. 羽入修、平安座依子、古川和郎、川田亮、大澤妙子、山本正彦、皆川真一、鈴木裕美、山田絢子、山田貴穂、鈴木亜希子、曾根博仁. 特定健診による要受診判定後の医療機関受診率とその推移. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 23. 菅野咲子、山下りさ、佐藤舞菜見、清水平、沖崎進一郎、山田大志郎、本庄潤、曾根博仁、横山宏樹. 蛋白質摂取量、塩分摂取量による腎機能、インスリン分泌能への負担に関する検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 24. 古川和郎、羽入修、平安座依子、植村靖行、川田亮、大澤妙子、金子正儀、山田貴穂、鈴木裕美、皆川真一、森川洋、鈴木亜希子、曾根博仁. メトホルミン 750mg でコントロール不十分の 2 型糖尿病患者におけるメトホルミン増量とシタグリプチン追加との有用性の比較検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 25. 谷内洋子、田中康弘、西端泉、児玉暁、鈴木亜希子、羽入修、曾根博仁. 妊娠初期 HbA1c 値と妊娠糖尿病発症との関連の検討(TWC Study). 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 26. 小川真弓、菅野咲子、山下りさ、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、曾根博仁、横山宏樹. 血糖コントロール不良例では、初期治療はインスリン療法であるべきか. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
 27. 菅原歩美、西連地利己、藤原和哉、入江ふじこ、渡辺宏、曾根博仁、大田仁史. 飲酒と喫煙の掛け合わせが糖尿病

- 発症に及ぼす影響の検討：茨城県健康研究. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
28. 荒川聡美、渡邊智之、曾根博仁、小林正、河盛隆造、渥美義仁、押田芳治、田中司朗、鈴木進、牧田茂、大澤功、田村好史、佐藤祐造. わが国における糖尿病運動療法の実施状況に関する調査研究(第三報) - 糖尿病患者の運動療法実施に影響を与える因子について . 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
29. 水谷有加利、畑中麻梨恵、山下りさ、菅野咲子、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. グリメピリド 0.25mg の血糖改善および低血糖減少への効果. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
30. 堀川千嘉、奥村亮太、鎌田智恵実、田中司朗、田中佐智子、井藤英喜、赤沼安夫、山田信博、吉村幸雄、曾根博仁. 2 型糖尿病患者における食塩摂取量増加は脳卒中発症リスクに関連しないが、心血管疾患発症リスク上昇と関連する：JDCS. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
31. 友重栄美、鈴木美佑希、菅野咲子、山下りさ、畑中麻梨恵、水谷有加利、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、曾根博仁、横山宏樹. MMSE を用いた 1300 例への認知機能の評価. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
32. 沢崎詩乃、畑中麻梨恵、山下りさ、菅野咲子、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. ABI 異常者に関する因子の探求 非糖尿病 600 名を含む 3500 名の横断調査 . 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
33. 畑中麻梨恵、山下りさ、菅野咲子、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. ABI 異常者の死亡、心血管イベントへ及ぼす影響 3300 名の観察コホート研究 . 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
34. 松坂賢、渥美綾香、唐ネ、煙山紀子、久芳素子、中川嘉、嶋田昌子、小林和人、矢藤繁、高橋昭光、曾根博仁、矢作直也、鈴木浩明、中牟田誠、山田信博、島野仁. 非アルコール性脂肪性肝炎における脂肪酸伸長酵素 Elv16 の役割. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
35. 川田亮、羽入修、古川和郎、石澤正博、山本正彦、大澤妙子、山田貴穂、皆川真一、鈴木裕美、山田絢子、鈴木亜希子、曾根博仁. 糖尿病患者における経皮的 AF 値(Autofluorescence)の規定因子および合併症との関連についての検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)
36. 佐藤舞菜見、山下りさ、菅野咲子、小

川真弓、友重栄美、沖崎進一郎、清水平、山田大志郎、本庄潤、曽根博仁、横山宏樹. 糖尿病患者の感情負担度に関わる因子 初診時解析から PAID を用いて . 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)

37. 藤原和哉、菅原歩美、西連地利己、入江ふじこ、渡辺宏、曽根博仁、太田仁史. 肥満度指数(BMI)別にみた血清中性脂肪(TG)と糖尿病発症の関連の検討 :

茨城県健康研究. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16 (熊本)

38. 児玉暁、藤原 和哉、齋藤 和美、羽入 修、曽根 博仁. 定量的メタ解析：糖尿病患者における脈圧 (PP)、平均血圧 (MAP) と将来の心血管疾患 (CVD) 発症リスクとの関連性. 第 110 回日本内科学会総会. 2013.4.12 (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25年度 分担研究報告書

統計解析について

- BMI と死亡率の関連に関する因果推論 -

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2型糖尿病患者2620人データに因果の逆転を調整するための統計手法を適用し、日本人患者におけるBMIと死亡率の関連について検討した。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。BMIの死亡率に関するハザード比を、性、年齢、罹病期間、HbA_{1c}、収縮期血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、estimated glomerular filtration rate、現在喫煙、アルコール摂取の有無、余暇身体活動量、コホートを調整因子として含むCox回帰を用いて推定した。全ての追跡データを用いた解析では、BMI ≥ 18.5 kg/m²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/m²の患者ではBMI18.5~22.4kg/m²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。一方で痩せの患者は正常体重以上の患者と比べ著しく異なる特徴を示しており、今後詳しく研究されるべきである。

A. 研究目的

糖尿病診療において適正 BMI は重要であるが、2 型糖尿病患者を対象として BMI と死亡率の関連を調べた過去の研究の結果は一貫しない。欧米の大規模コホート研究である Atherosclerosis Risk in Communities study、Cardiovascular Health Study、Coronary Artery Risk Development in Young Adults、Framingham Offspring Study、Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis の統合解析では、BMI が $25.0\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の過体重・肥満患者では、BMI が $18.5\sim 24.9\text{kg}/\text{m}^2$ に比べて死亡率が低いという "Obesity paradox" が報告された。一方最近になって、Nurses' Health Study と Health Professionals Follow-up Study の併合解析では、BMI が $18.5\sim 22.4\text{kg}/\text{m}^2$ の範囲で死亡率が高いものの、過体重・肥満により死亡率が下がることはない、という結論が得られた。

BMI と死亡率の真の関連を、統計解析により明らかにすることは容易ではない。なぜなら、BMI が低い患者は喫煙やがんなどの併存疾患の影響で痩せており、そのために死亡率が高い、という因果の逆転が生じるためである。仮に、"Obesity paradox" が因果の逆転によるものでなかったとしたら、BMI $22.0\text{kg}/\text{m}^2$ を目標値とする日本糖尿病学会のガイドラインは死亡率減少の観点からは適切でないということになってしまう。

そこで本研究では、Japan Diabetes Complications Study・Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial データを用いて、因果の逆転を調整するための統計手法を適用し、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、JDCS・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。BMI のカットオフ値は、 18.5 、 22.5 、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ とした。BMI の死亡率に関するハザード比を、性、年齢、罹病期間、 $\text{HbA}_{1\text{c}}$ 、収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、現在喫煙、アルコール摂取の有無、余暇身体活動量、コホートを調整因子として含む Cox 回帰を用いて推定した。

C. 結果

選択基準を満たした 2620 人の患者において、平均 $\pm\text{SD}$ BMI は $23.3\pm 3.2\text{kg}/\text{m}^2$ であり、BMI カテゴリごとの患者割合は 5.2% ($<18.5\text{kg}/\text{m}^2$)、37.3% ($18.5\sim 22.4\text{kg}/\text{m}^2$)、31.0% ($22.5\sim 24.9\text{kg}/\text{m}^2$)、26.6% ($\geq 25.0\text{kg}/\text{m}^2$) であった。BMI $\geq 30.0\text{kg}/\text{m}^2$ と ≥ 35.0

kg/m² の割合は 3.1%と 0.2%と低かった。年齢 (62.9±8.9 歳)、HbA_{1c} (8.4±1.2%)、eGFR (80.8±28.1 mL/min/1.73m²) はカテゴリー間で有意に異ならなかったが、最も BMI が低いカテゴリーで女性が多く、罹病期間が長かった。BMI カテゴリー間で、腹囲 (67.0±6.2、75.5±6.9、81.8±6.7、89.8±8.3cm)、収縮期血圧 (128.3±17.0、130.7±16.3、135.0±16.1、136.2±16.0 mmHg)、LDL コレステロール (113.0±27.6、118.5±31.2、125.3±32.4、125.1±32.5mg/dL)、中性脂肪 (81.0±36.1、112.1±90.8、133.0±81.2、145.8±85.4 mg/dL) に有意な増加傾向が見られ、HDL コレステロール (69.7±20.3、57.4±18.1、52.8±15.9、52.0±14.7 mg/dL) と余暇身体活動量 (中央値 [四分位範囲]: 11.8 [23.5]、9.6 [21.3]、10.5 [22.8]、5.7 [17.5] METs-h/week) に有意な減少傾向が見られた。現在喫煙割合は、20.6%、28.3%、24.0%、19.2%であった。

中央値で 6.3 年の追跡において、14 (10.4%)、45 (4.6%)、38 (4.7%)、34 (4.9%) 人の死亡が各 BMI カテゴリーで観察された。対応する観察人年は、849.2、6238.5、5132.9、4347.8 人年であった。それらの死亡のうち、心血管傷害死は 1 (0.7%)、5 (0.5%)、5 (0.6%)、4 (0.6%) 人であり、がん死は 3 (2.2%)、18 (1.8%)、17 (2.1%)、12 (1.7%) 人

であった。

図 1 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 1A) では、BMI≥ 18.5 kg/m² 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/m² の患者では BMI18.5~22.4kg/m² 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 1B)。

サブグループ解析において、BMI≥ 18.5 kg/m² のハザード比は、喫煙者 (ハザード比 3.98、95%信頼区間 1.03~15.35、p=0.04) と 75 歳以上の高齢者 (ハザード比 10.61、95%信頼区間 2.34~48.13、p<0.01) で大きい傾向があったが、両方とも交互作用の検定で有意ではなかった (p=0.62 と p=0.17)。

D . 結論

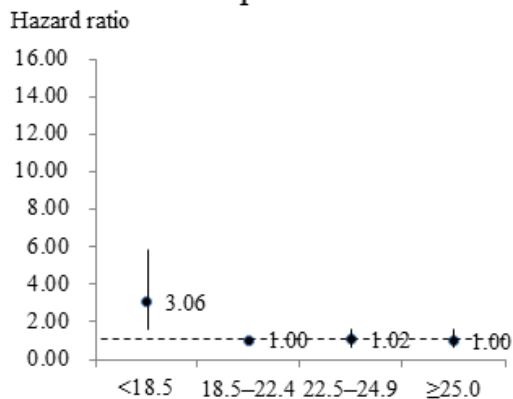
最近海外で報告された肥満が死亡率を減少させるという傾向は、日本人 2 型糖尿病患者では見られなかった。一方で痩せの患者は正常体重以上の患者と比べ著しく異なる特徴を示しており、今後詳しく研究されるべきである。

E . 研究発表

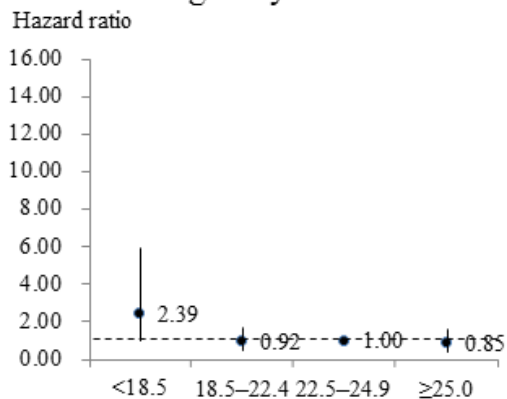
なし

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.
 C: 非喫煙者 1811 人を対象としたサブグループ解析. D: 喫煙者 577 人を対象としたサブグループ解析.
 E: 75 未満の 2382 人を対象としたサブグループ解析. F: 75 歳以上の 238 人を対象としたサブグループ解析.

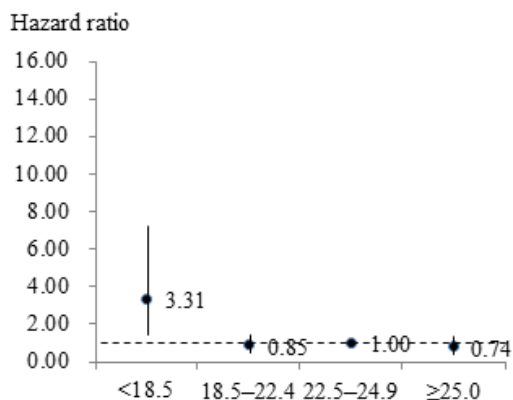
A. All follow-up data



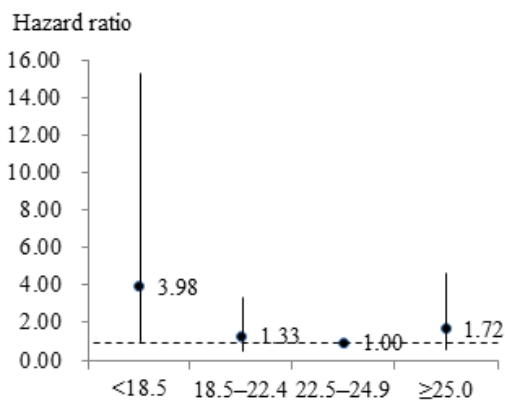
B. Excluding early deaths



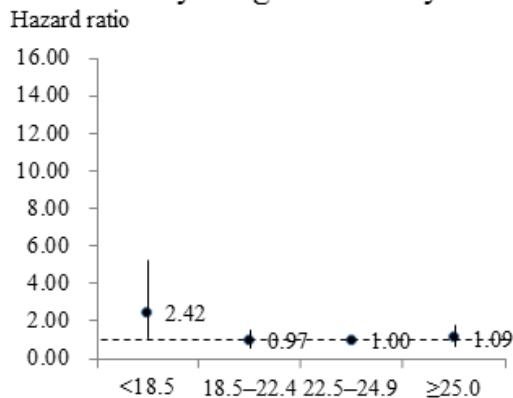
C. Non-smokers



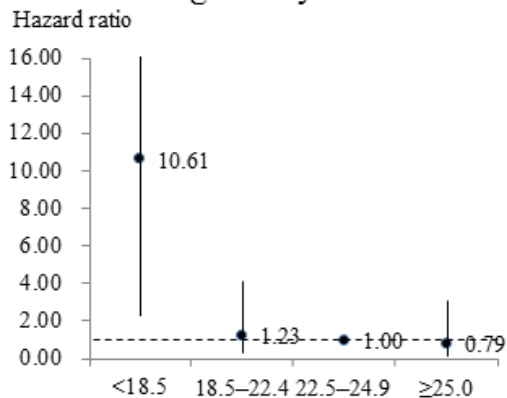
D. Smokers



E. Patients younger than 75 years



F. Patients aged 75 years or older



BMI category

BMI category

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25年度 分担研究報告書

糖尿病網膜症に関する研究解析
-網膜症の存在はその他の血管合併症の発症危険予測に寄
与するか?-

川崎良(山形大学) 山下英俊(山形大学) 阿部さち(山形大学)
田中司朗(京都大学) 田中佐智子(京都大学) 守屋達美(北里大学)
片山茂裕(埼玉医科大学) 大橋靖雄(東京大学)

研究要旨

糖尿病の細小血管合併症として知られる糖尿病網膜症は、網膜症以外の細小血管合併症である糖尿病腎症・糖尿病性神経障害と病態を共有するだけでなく、脳卒中、虚血性心疾患においても細小血管レベルでの異常がその病態に重要な役割を持っていることが知られている。すなわち、“糖尿病網膜症を有する”こと自体が糖尿病に伴う(網膜症以外の)血管合併症を発症の危険を示す指標となっているか日本人2型糖尿病患者を対象としたJapan Diabetes Complications Study (JDCS) で検討した。

(1) 糖尿病網膜症と細小血管障害
日本人2型糖尿病患者で糖尿病網膜症、特に軽症の糖尿病網膜症も含めた場合に、それが微量アルブミン尿の存在と相互的に将来の顕性アルブミン尿の発症と腎機能低下に関連する可能性をJDCS研究で検討した(文献1)まず、研究開始時の糖尿病網膜症と微量アルブミン尿の有病からコホートを、(1)微量アルブミン尿が陰性かつ糖尿病網膜症なし(n = 773)、(2)微量アルブミン尿が陰性かつ

糖尿病網膜症あり (n = 279)、(3)微量アルブミン尿が陽性かつ糖尿病網膜症なし(n = 277)、(4)微量アルブミン尿が陽性かつ糖尿病網膜症あり(n = 146)の4群に分類した。観察期間8年で、顕性アルブミン尿発症の調整ハザード比は(1)微量アルブミン尿が陰性かつ糖尿病網膜症なしを1としたときにそれぞれ2.48 (95%信頼区間0.94-6.50; P = 0.07), 10.40 (4.91-22.03; P < 0.01), 11.55 (5.24-25.45; P < 0.01)と上昇して

いた。これを支持するように推定糸球体濾過量(GFR)の年次減少量は微量アルブミン尿と糖尿病網膜症の重複例では他の群よりも約2-3倍高かった。これらの結果から微量アルブミン尿が陰性であっても糖尿病網膜症を有することで、顕性アルブミン尿発症の危険が約2.5倍となっており、微量アルブミン尿と糖尿病網膜症の重複は実にその危険が10倍以上にもなっていることが明らかとなった。この結果から、糖尿病網膜症の有病者では腎症の発症の危険が上昇することを眼科医、糖尿病の治療を行う内科医ともに理解し情報交換を行っていくことでその情報を有効活用できると考えている。

(2) 糖尿病網膜症と大血管症

糖尿病患者の生命予後に直接関わる脳卒中や心筋梗塞などの大血管合併症の発症の危険評価の試みはこれまでも多数報告がある。大血管合併症の予防を考える際には非糖尿病患者ではフラミンガムスコアに代表される年齢、性別、血圧、コレステロールなどに基づいたモデルがよく知られている。糖尿病患者では同様のモデルとして、糖尿病罹病期間やヘモグロビンA1c値等を加えたUKPDSリスクエンジン等が知られている。しかしながらそのようなリスク予測式の精度はまだ十分とは言えず、いまなお新たな危険因子の探索は続けられている。大血管合併症であっても細小血管系における障害がその発症

機序に重要な役割を持っていることが知られている。また、網膜血管系と心血管系や脳血管系が発生的、解剖学的、機能的に共通点を有することが知られている。糖尿病網膜症は網膜血管系における血管内皮障害、炎症、毛細血管閉塞などを背景とするが、これは心血管合併症に重要な動脈硬化とも共通する機序がある。そこで細小血管異常である糖尿病網膜症をその危険予測しに加えることでどれだけの精度向上が期待できるかを検討した。JDCS研究開始時に網膜症評価が可能だった1620名のうち、412名(25.4%)が軽症非増殖網膜症を、67名(4.1%)が中等症非増殖網膜症を有しており、軽症非増殖糖尿病網膜症者の脳卒中及び冠動脈性心疾患の8年累積発症率は8.5%、6.6%、中等症非増殖糖尿病網膜症者では9.0%、6.0%であった。網膜症を有しないものに比べて軽症から中等症非増殖網膜糖尿病症を有する者は脳卒中および冠動脈性心疾患の発症の危険がそれぞれ約1.7倍であった(図1)(年齢、ヘモグロビンA1c、糖尿病罹病期間、収縮期血圧、脂質他で調整後のハザード比1.69 [95%信頼区間1.09-2.63], p=0.02と1.69 [1.03-2.80], p=0.04)。中等症を除いて軽症非増殖糖尿病網膜症者であっても脳卒中あるいは冠動脈性心疾患のいずれかの発症と有意な関連があった(調整ハザード比1.86 [1.28-2.71], p<0.01)。病変別にみると、網膜出血/毛細血管瘤等のごく

初期の病変が脳卒中と冠動脈性心疾患の双方に、綿花様白斑の存在は脳卒中と有意に関連していた(図2)。このことから、日本人2型糖尿病患者で比較的軽症の糖尿病網膜症であっても脳卒中あるいは冠動脈性心疾患の発症の危険が高いことが示された。これまで程度の軽い糖尿病網膜症有病者については循環器疾患の危険が約2倍近くに上昇していることは認識されておらず、今後は眼科医から内科医に積極的に情報提供を行い循環器疾患の発症予防へとつなげる必要があると考えている。

以上、JDCS研究から糖尿病網膜症を有することが糖尿病腎症の発症、脳卒中・冠動脈性心疾患の発症に関連していることを報告した研究結果から、糖尿病患者の全身合併症管理における糖尿病網膜症を評価することが重要な情報となることが示唆された。糖尿病網膜症は今なお罹患者数が多い疾患である。軽症も含む何らかの糖尿病網膜症の有病者数推計では2010年におけるわが国の成人約500万人にも上ると推計される。これまで軽症の糖尿病網膜症を有することで、糖尿病網膜症以外の全身合併症の危険が約2倍も上昇しているという情報は十分に生かされていなかった。今後は、糖尿病網膜症患者は軽症であってもその他の血管合併症

の危険の発症を考える上で重要な情報であることを眼科、内科、患者それぞれの間で十分共有できるよう、危険予測式やリスクチャートのような形で臨床に還元していくことを考えたい。

文献

- (1)Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, et al. Diabetic Retinopathy and Microalbuminuria Can Predict Macroalbuminuria and Renal Function Decline in Japanese Type 2 Diabetic Patients: Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2013;36(9):2803-9.
- (2)Kawasaki R, Tanaka S, Abe S, et al. Risk of Cardiovascular Diseases Is Increased Even with Mild Diabetic Retinopathy: The Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology* 2013;120(3):574-82.
- (3)Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.

表. 世界人口における糖尿病網膜症の有病率推計（文献3）

| | 世界人口における有病率 (2010) | | 我が国における 糖尿病網膜症患者数推定 |
|-----------------|-----------------------|---------|------------------------|
| 何らかの糖尿病網膜症 | 35.4% | 約1億人 | 約500万人 |
| 増殖糖尿病網膜症 | 7.2% | 約2000万人 | 約110万人 |
| 糖尿病黄斑症 | 7.4% | 約2100万人 | 約110万人 |
| 失明の危険のある糖尿病網膜症* | 11.7% | 約3300万人 | 約180万人 |

* 増殖糖尿病網膜症あるいは糖尿病黄斑症

図1 . 糖尿病網膜症の存在は大血管合併症の発症の危険と関連する。

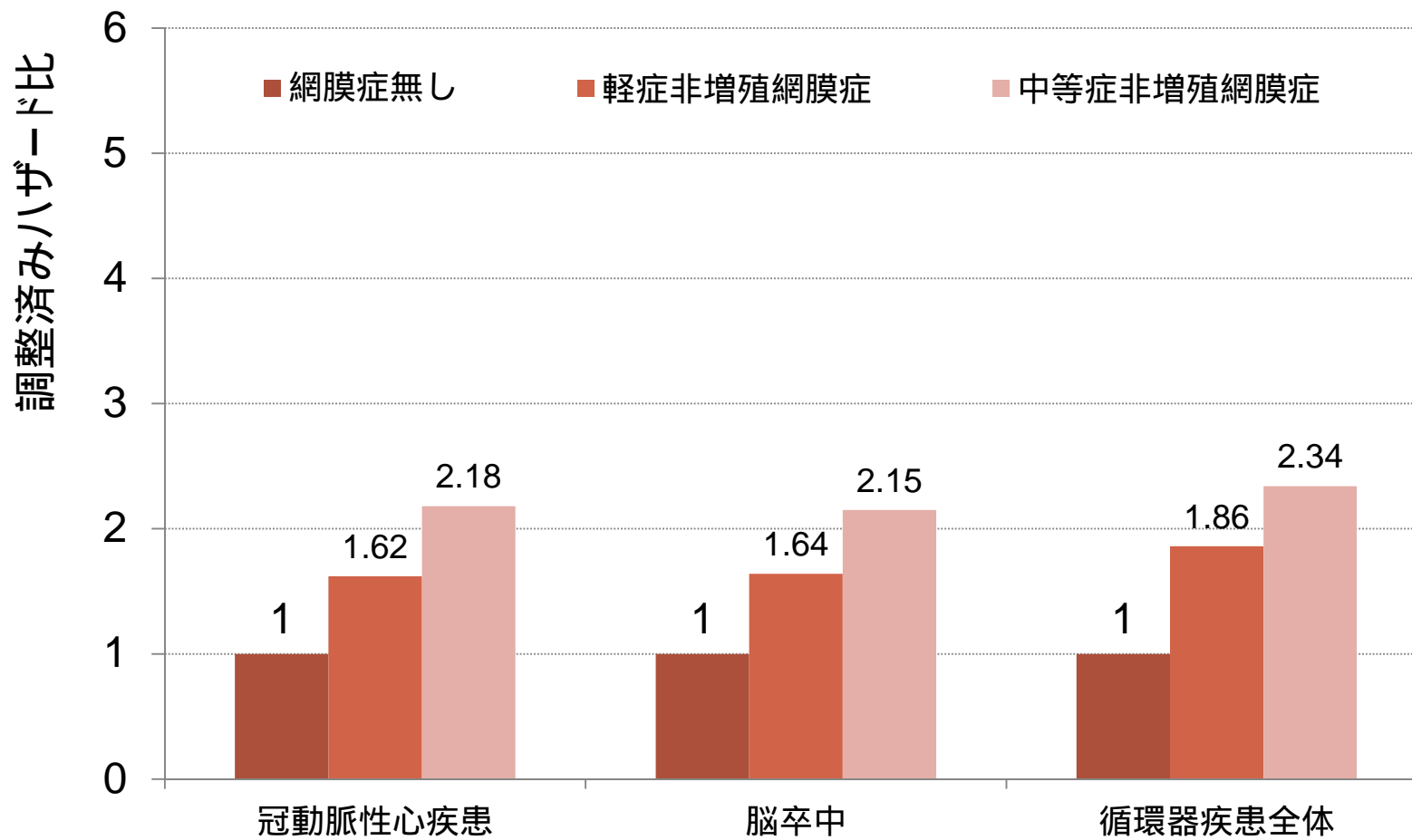
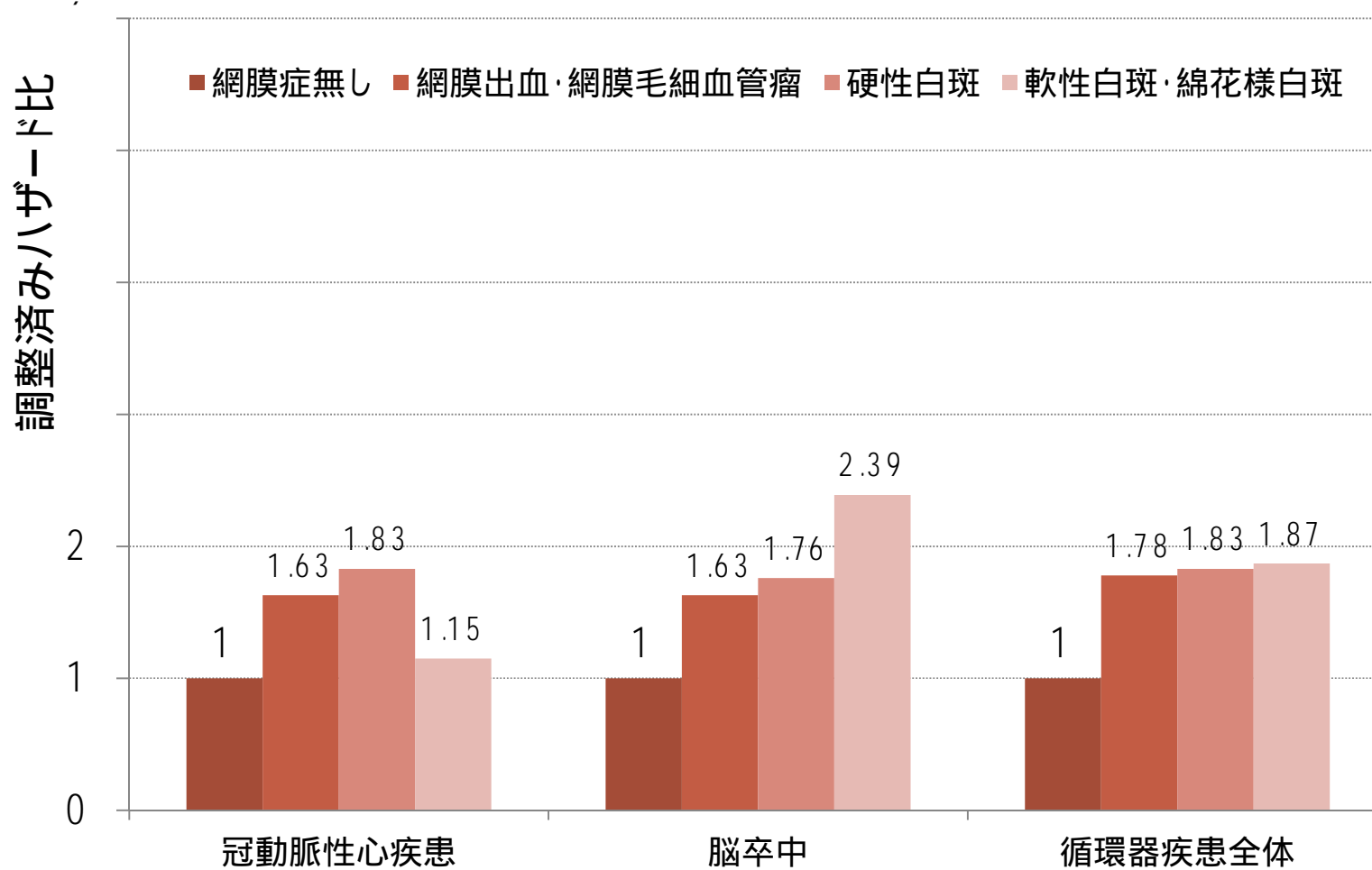


図2. 糖尿病網膜症所見は初期病変であっても大血管合併症の発症の危険と関連する。



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25年度 分担研究報告書

日本人2型糖尿病における顕性アルブミン尿発症と腎機能低下に対する糖尿病網膜症および微量アルブミン尿の影響 JDCS 腎症解析から

守屋達美(北里大学健康管理センター)

はじめに

糖尿病性腎症(腎症)に関して JDCS が過去に明らかにしてきたものとして、顕性アルブミン尿の発症には血糖コントロール、収縮期血圧および喫煙が関連したという報告をした¹⁾。一方、腎症の臨床的診断には、糖尿病網膜症(diabetic retinopathy: DR)の存在が有用とされるが、その相互関連や進行過程の詳細はいまだ不明である。この2年間は、慢性血管合併症間の相互関連(特にDRと顕性アルブミン尿、さらに腎機能低下の関連)を解明すべく、JDCS登録患者において顕性アルブミン尿の発症および腎機能低下を追

跡し、微量アルブミン尿(MA)およびDRの関与を明らかにすることを目的とし、検討を行った。

JDCS総登録患者のうち、尿アルブミン排泄量が150mg/gCr以下で、かつDRが評価できた2型糖尿病患者1,475人を解析対象とし、観察開始時のMAおよびDRの有無により対象を4群に分け、8年間経過観察した[正常アルブミン尿(NA)(DR無)773例, NA(DR有)279例, MA(DR無)277例, MA(DR有)146例]。その結果、尿アルブミン排泄量は、4群全てで増加傾向にあったが、NA(DR無)に比較して、他3群は有意に尿アルブミン排泄量の

増加が早かった。一方、eGFR は 4 群とも下降傾向にあったが、MA(DR 有)の年次 eGFR 低下率は、 $1.92 \text{ ml/分}/1.73\text{m}^2$ で、他 3 群に比し、有意に大であった²⁾。

検討結果の解釈

1) 顕性アルブミン尿の発症には、MA の存在が大きく関与する。2) 腎機能低下は MA および DR が併存したときに顕著である。3) それゆえ、比較的軽症の DR であっても、腎症の予後の推定に重要な情報となり、積極的な眼科診察にもとづいた内科・眼科間の情報共有が望まれる。

JDCS 結果を支持する組織学的検討

ところで、欧米人 1 型糖尿病の正常アルブミン尿期に腎生検を行った報告では、DR の合併がある患者ではそうでない患者に比べ、糖尿病性糸球体硬化症としての腎組織変化が進行していることが示されている³⁾。筆者は、同様の検討を日本人 2 型糖尿病患者の腎生検組織を使用して行い、DR の存在が腎組織変化の進行度およびその後の腎機能低下に関係することを指

摘した(第 71 回 ADA 発表、現在 Diabetes Care 投稿中)。その内容を下記に示す(抜粋)。

経皮的腎生検を施行した 65 歳未満の NA-MA の 2 型糖尿病 32 例(DM 群、男性 23 例、 49 ± 10 歳、病悩期間 13 ± 8 年、DR あり 20 例、NA17 例、MA15 例)を、腎生検時の尿中アルブミンおよび DR の有無から 4 群に分類し [NA(R-), NA(R+), MA(R-), MA(R+)]、 6.2 ± 3.5 年経過観察した。また、光学顕微鏡 PAS 染色標本の腎組織障害パターンを既報の報告⁴⁾に従い正常、典型、非典型に分類した。生検時および観察終了時(期間)の尿中アルブミン、血圧、GFR を、4 群間で比較検討した。

【結果】1) MA(R+)群の腎組織は典型例のみを呈したが、NA(R-)群には典型例を認めず、4 群で組織障害パターンは有意に異なった。2) MA(R+)群の GFR は、腎生検時 ($130.6\pm 54.7 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$) に比し、観察終了時 (80.9 ± 12.1) で有意に低下した。他 3 群は低下を認めなかった。3) MA(R+)群の年次 GFR 低下は、NA(R-), NA(R+) に比し、有意に速かった。【結論】腎生検で腎症が確認された 2 型糖尿病の 6

年の観察では，DR を伴う MA 期は典型的腎組織所見を示し，その群で GFR が低下する．したがって，DR とアルブミン尿双方を考慮した経過観察が重要である．

おわりに～今後の展望

この 2 年間の JDCS 腎症班の検討としては，尿アルブミン排泄量が同等でも DR が存在すると腎組織のダメージが大きいという腎生検の結果が 2 型糖尿病の大規模コホートを対象として裏付けられた，と言えるかもしれない．

糖尿病診療の目標の 1 つは様々な慢性血管合併症の発症阻止・進展緩解にあるが，実はそれらの詳細な相互関連は分かっていない．近年，糖尿病患者における心・腎連関，心・網膜症連関などが指摘されているが，慢性合併症同士の相互関連のメカニズムの解明とそれにもとづいた診療体制の構築につながる発信が JDCS を始めとする臨床研究に求められる点だと考える．

文献

- 1) Katayama S, et al : Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals : the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) . *Diabetologia* **54** : 1025-1031, 2011.
- 2) Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, et al. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2013;36(9):2803-9.
- 3) Klein R, et al : The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients : the Renin-Angiotensin System Study. *Diabetes* **54** : 527-533, 2005.
- 4) Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39(12):1569-76.

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25年度 分担研究報告書

日本人2型糖尿病患者の食事摂取状況

堀川千嘉(新潟大学、筑波大学) 鎌田智英実(四国大学) 奥村亮太(四国大学)
田中司朗(京都大学) 曾根博仁(新潟大学) 吉村幸雄(四国大学)

研究要旨

食事療法は糖尿病治療の要となる。しかしながら、アジア人糖尿病患者における食事摂取状況の実態はほとんど明らかになっていないことから、本課題について検討を行った。性別・年齢・糖尿病罹患期間にかかわらず、欧米と比較して“低脂質エネルギー制限食”であり、その三大栄養素のエネルギー摂取比率および食品構成は、欧米において糖尿病の治療への有効性が報告されてるパターンに近いものであった。

A. 研究目的

2型糖尿病患者における食事摂取状況の実態把握は、糖尿病治療の基礎的なデータとして非常に重要であるが、糖尿病患者の多くを占めるアジア人の中年2型糖尿病患者における食事摂取状況についての大規模調査は未だに存在しない。そこで、本研究では、JDCStudyに登録されている糖尿病患者1516名を対象に、対象者の登録時の身体・血液状況および食品群・栄養素摂取量を求め、更に欧米の糖尿病患者における食事摂取状況と比較を行った。

B. 研究方法

1996年に実施したFFQの結果より、JDCStudyに登録されている糖尿病患者

を対象に、対象者の登録時の身体・血液状況および食品群・栄養素摂取量を求めた。更にJDCS対象者と欧米における糖尿病患者におけるの食品群・栄養素摂取量の比較を行った。

C. 結果

平均エネルギー摂取量は1737kcal/dayであり、たんぱく質、脂質、炭水化物のエネルギー比率は、それぞれ15.7%、27.6%、53.6%であった。また、穀類(191g/day)・果物(133g/day)・野菜摂取量(324g/day)が多く、肉(50g/day)や卵(29g/day)よりも魚(100g/day)や大豆製品(71g/day)の摂取が多かった。さらに、本対象者は欧米の糖尿病患者と比較して、炭水化物摂取比率が多く、脂質摂取比率

が少なかった。韓国や南アフリカの糖尿病患者と比較して炭水化物摂取比率が低く、脂質摂取比率は高いことが明らかとなった。一方、韓国や南アフリカの糖尿病患者と比較すると炭水化物摂取比率は低く、脂質摂取比率は高かった。また、この傾向は、性別・年齢・糖尿病罹患期間を考慮した場合でも、同様の結果であった。

D . 考察

本研究より、日本人 2 型糖尿病患者の食事摂取状況が明らかとなった。その状況は欧米で良いとされている“低脂質エネルギー制限食”であり、欧米で糖尿病の治療に有効であると報告されている食品構成パターンに近いものであることが明らかとなった。

アジア人糖尿病患者は欧米人糖尿病患者と比較して BMI が低く、インスリン分泌能や抵抗性の程度も人種間で差異があることが知られている。本研究は、研究開始当時の横断的な観察研究であるが、人種間で 2 型糖尿病患者の特徴に大きな差があることは明らかである。今後は、この基礎的データをもとに糖尿病患者の食事摂取の在り方において、人種間を考慮した食事療法について探究することが求められる。

F . 健康危険情報

該当事項なし

G . 研究発表

Chika Horikawa, Yukio Yoshimura, Chiemi Kamada, Shiro Tanaka, Sachiko Tanaka, Akane Takahashi, Osamu Hanyu, Atsushi Araki, Hideki Ito, Akira Tanaka, Yasuo Ohashi, Yasuo Akanuma, Nobuhiro Yamada, Hirohito Sone. Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis from Japan Diabetes Complications Study. Journal of Diabetes Investigation. 2013, in press.

Table 1 | Characteristics of 1,516 diabetic patients who participated in the nutritional and food intake survey of the Japanese Diabetes Complications Study

| | Men (n = 807) | | Women (n = 709) | | Total (n = 1,516) | |
|---|------------------|-------|--------------------|-------|----------------------|-------|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| Age (years) | 58.4 | ±7.0 | 59.0 | ±6.8 | 58.7 | ±6.9 |
| Diabetes duration (years) | 11.5 | ±7.4 | 10.4 | ±6.7 | 11 | ±7.1 |
| Weight (kg) | 62 | ±8.6 | 54.2 | ±8.3 | 58.4 | ±9.3 |
| BMI (kg/m ²) | 22.7 | ±2.6 | 23.2 | ±3.3 | 22.9 | ±3.0 |
| <18.5 kg/m ² | 4.0% | | 6.8% | | 5.3% | |
| ≥25 kg/m ² | 19.3% | | 28.1% | | 23.4% | |
| Waist circumference (cm) | 81.9 | ±7.8 | 76.6 | ±9.4 | 79.4 | ±9.0 |
| Waist-to-hip ratio | 0.89 | ±0.06 | 0.83 | ±0.07 | 0.86 | ±0.1 |
| Fasting plasma glucose (mmol/L) | 8.9 | ±2.4 | 9.0 | ±2.5 | 8.9 | ±2.4 |
| HbA1c (%) | 7.7 | ±1.2 | 8.1 | ±1.3 | 7.9 | ±1.3 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 131 | ±15.7 | 131 | ±16.3 | 131.4 | ±16.0 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 77 | ±9.8 | 76 | ±9.9 | 76.6 | ±9.9 |
| Total serum cholesterol (mmol/L) | 5.0 | ±0.9 | 5.4 | ±0.9 | 5.2 | ±0.9 |
| Serum LDL cholesterol (mmol/L) | 3.0 | ±0.9 | 3.3 | ±0.8 | 3.2 | ±0.8 |
| Serum HDL cholesterol (mmol/L) | 1.4 | ±0.4 | 1.5 | ±0.5 | 1.4 | ±0.4 |
| Serum triacylglycerol† (mmol/L) | 1.2 | ±0.8 | 1.1 | ±0.8 | 1.1 | ±0.8 |
| eGFR† (mL/min per 1.73 m ²) | 79.4 | ±33.0 | 81.8 | ±36.6 | 80.3 | ±33.7 |
| Treated by insulin (%) | 18.1% | | 22.1% | | 20.0% | |
| Treated by OHA without insulin (%) | 64.7% | | 67.1% | | 65.8% | |
| Current smoker (%) | 46.4% | | 8.7% | | 28.7% | |

eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; OHA, oral hypoglycemic agent; SD, standard deviation. †Median and interquartile range.

Table 2 | Nutritional intake per day, and percentage of participants who met the nutritional recommendations of the Japan Diabetes Society, Canadian Diabetes Association and American Diabetes Association

| | Men (n = 807) | | Women (n = 709) | | Age <60 years (n = 755) | | Age ≥60 years (n = 761) | |
|---------------------------|------------------|-------|--------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| <i>Nutritional intake</i> | | | | | | | | |
| Energy | | | | | | | | |
| kcal | 1819 | 400 | 1643 | 405 | 1760 | 420 | 1714 | 403 |
| Carbohydrate | | | | | | | | |
| % Energy | 53.0 | 6.8 | 54.2 | 6.3 | 52.9 | 6.7 | 54.2 | 6.5 |
| g | 239.6 | 55.4 | 220.1 | 48.5 | 230.9 | 54.4 | 230.0 | 52.0 |
| Protein | | | | | | | | |
| % Energy | 15.2 | 2.3 | 16.2 | 2.4 | 15.6 | 2.4 | 15.8 | 2.4 |
| g | 69.7 | 20.8 | 67.2 | 22.7 | 69.0 | 22.1 | 68.0 | 21.4 |
| Fat | | | | | | | | |
| % Energy | 26.7 | 4.9 | 28.7 | 4.8 | 28.1 | 5.1 | 27.2 | 4.8 |
| g | 54.3 | 17.1 | 53.2 | 18.9 | 55.3 | 18.5 | 52.3 | 17.3 |
| SFAs | | | | | | | | |
| % Energy | 7.6 | 1.7 | 8.3 | 1.6 | 8.0 | 1.7 | 7.9 | 1.6 |
| MUFAs | | | | | | | | |
| % Energy | 8.8 | 2.0 | 9.3 | 2.0 | 9.3 | 2.1 | 8.8 | 2.0 |
| PUFAs | | | | | | | | |
| % Energy | 6.4 | 1.5 | 6.9 | 1.5 | 6.8 | 1.6 | 6.5 | 1.5 |
| n6 | | | | | | | | |
| % Energy | 5.2 | 1.3 | 5.5 | 1.4 | 5.5 | 1.4 | 5.2 | 1.3 |
| n3 | | | | | | | | |
| % Energy | 1.5 | 0.4 | 1.6 | 0.4 | 1.6 | 0.4 | 1.6 | 0.4 |
| Cholesterol | | | | | | | | |
| mg | 316.9 | 116.9 | 306.9 | 118.1 | 313.1 | 116.5 | 311.3 | 118.6 |
| Ca | | | | | | | | |
| mg | 619.6 | 228.3 | 661.0 | 229.5 | 628.9 | 228.3 | 648.9 | 230.8 |
| Fe | | | | | | | | |
| mg | 8.0 | 2.5 | 8.2 | 2.7 | 8.1 | 2.6 | 8.1 | 2.5 |
| Dietary fiber, total | | | | | | | | |
| g | 14.1 | 5.3 | 15.4 | 5.3 | 14.5 | 5.4 | 14.9 | 5.2 |
| Sodium | | | | | | | | |
| g | 4.1 | 1.5 | 4.3 | 1.6 | 4.1 | 1.6 | 4.3 | 1.5 |
| <i>Recommendation met</i> | | | | | | | | |
| Carbohydrate† | | | | | | | | |
| <55% Energy | 61% | | 55% | | 61% | | 55% | |
| 55-60% Energy | 24% | | 29% | | 25% | | 27% | |
| ≥60% Energy | 15% | | 17% | | 13% | | 18% | |
| Fat† | | | | | | | | |
| <25% Energy | 38% | | 21% | | 27% | | 33% | |
| SFAs† | | | | | | | | |
| <7% Energy | 35% | | 17% | | 26% | | 27% | |
| Fiber (total)† | | | | | | | | |
| ≥20 g | 13% | | 17% | | 14% | | 16% | |
| Sodium† | | | | | | | | |
| <3.9 g | 50% | | 45% | | 50% | | 46% | |

Table 2 | (Continued)

| | Diabetes duration <10 years (n = 737) | | Diabetes duration ≥10 years (n = 779) | | Total (n = 1516) | |
|---------------------------|---|-------|---|-------|---------------------|-------|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| <i>Nutritional intake</i> | | | | | | |
| Energy | | | | | | |
| kcal | 1,762 | 425 | 1,708 | 397 | 1,737 | 412 |
| Carbohydrate | | | | | | |
| % Energy | 53.3 | 6.5 | 53.9 | 6.7 | 53.6 | 6.6 |
| g | 232.8 | 55.2 | 228.0 | 51.0 | 230.5 | 53.2 |
| Protein | | | | | | |
| % Energy | 15.6 | 2.4 | 15.7 | 2.4 | 15.7 | 2.4 |
| g | 69.5 | 22.6 | 67.3 | 20.7 | 68.5 | 21.7 |
| Fat | | | | | | |
| % Energy | 27.9 | 4.9 | 27.3 | 5.0 | 27.6 | 5.0 |
| g | 55.1 | 18.3 | 52.4 | 17.5 | 53.8 | 18.0 |
| SFAs | | | | | | |
| % Energy | 7.9 | 1.7 | 7.9 | 1.7 | 7.9 | 1.7 |
| MUFAs | | | | | | |
| % Energy | 9.1 | 2.0 | 8.9 | 2.0 | 9.0 | 2.0 |
| PUFAs | | | | | | |
| % Energy | 6.7 | 1.5 | 6.5 | 1.5 | 6.6 | 1.5 |
| n6 | | | | | | |
| % Energy | 5.4 | 1.4 | 5.2 | 1.3 | 5.3 | 1.4 |
| n3 | | | | | | |
| % Energy | 1.6 | 0.4 | 1.5 | 0.4 | 1.6 | 0.4 |
| Cholesterol | | | | | | |
| mg | 316.1 | 120.2 | 307.2 | 114.1 | 312.2 | 117.5 |
| Ca | | | | | | |
| mg | 644.5 | 238.8 | 632.3 | 220.2 | 639.0 | 229.7 |
| Fe | | | | | | |
| mg | 8.3 | 2.6 | 7.9 | 2.5 | 8.1 | 2.6 |
| Dietary fiber Total | | | | | | |
| g | 15.0 | 5.4 | 14.4 | 5.2 | 14.7 | 5.3 |
| Sodium | | | | | | |
| g | 4.3 | 1.6 | 4.1 | 1.5 | 4.2 | 1.5 |
| <i>Recommendation met</i> | | | | | | |
| Carbohydrate† | | | | | | |
| <55% Energy | 59% | | 57% | | 58% | |
| 55-60% Energy | 27% | | 25% | | 26% | |
| ≥60% Energy | 13% | | 19% | | 16% | |
| Fat‡ | | | | | | |
| <25% Energy | 28% | | 32% | | 30% | |
| SFAs‡ | | | | | | |
| <7% Energy | 27% | | 27% | | 27% | |
| Fiber, total‡ | | | | | | |
| ≥20 g | 17% | | 13% | | 15% | |
| Sodium‡ | | | | | | |
| <3.9 g | 48% | | 49% | | 48% | |

MUFAs, mono-unsaturated fatty acids; n3, n-3 fatty acids; n6, n-6 fatty acids; PUFAs, poly-unsaturated fatty acids; SD, standard deviation; SFAs, saturated fatty acids. †Carbohydrate intake, 50-60% of total energy; fat intake, <25% total energy; fiber, >20 g/day; and sodium, <3.9 g (<10 g as salt) were recommended by the Japan Diabetes Society¹⁷. ‡Saturated fat intake should be <7% of total energy as recommended by the Canadian Diabetes Association¹⁸ and the American Diabetes Association.¹⁹

Table 3 | Intake of selected food groups per day

| | Men (n = 807) | | Women (n = 709) | | Age <60 years (n = 755) | | Age ≥60 years (n = 761) | |
|-----------------------------|------------------|-----|--------------------|-----|----------------------------|-----|----------------------------|-----|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| Grains (g) | 207 | 58 | 173 | 40 | 194 | 54 | 189 | 52 |
| Potato/roid (g) | 50 | 40 | 58 | 50 | 50 | 41 | 57 | 49 |
| Soybeans/soy products (g) | 68 | 49 | 75 | 54 | 71 | 51 | 72 | 52 |
| Fruits (g) | 121 | 101 | 148 | 108 | 126 | 107 | 140 | 103 |
| Green-yellow vegetables (g) | 130 | 69 | 147 | 66 | 136 | 67 | 140 | 68 |
| Other vegetables (g) | 174 | 103 | 200 | 99 | 184 | 100 | 188 | 104 |
| Meat (g) | 52 | 37 | 47 | 39 | 54 | 40 | 46 | 36 |
| Fish (g) | 108 | 61 | 97 | 59 | 101 | 61 | 100 | 60 |
| Eggs (g) | 30 | 18 | 28 | 16 | 29 | 16 | 29 | 17 |
| Milk/dairy products (g) | 165 | 109 | 177 | 94 | 168 | 108 | 173 | 97 |
| Sweets/snacks (g) | 16 | 20 | 20 | 21 | 18 | 21 | 17 | 20 |
| Oil (g) | 17 | 9 | 17 | 9 | 18 | 9 | 16 | 8 |
| Alcoholic beverages (g) | 155 | 195 | 14 | 48 | 99 | 180 | 80 | 142 |
| Other beverages (g) | 44 | 85 | 28 | 67 | 41 | 84 | 33 | 70 |

| | Diabetes duration <10 years (n = 737) | | Diabetes duration ≥10 years (n = 779) | | Total (n = 1,516) | |
|-----------------------------|--|-----|--|-----|----------------------|-----|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| Grains (g) | 191 | 54 | 192 | 53 | 191 | 53 |
| Potato/roid (g) | 56 | 45 | 51 | 45 | 54 | 45 |
| Soybeans/soy products (g) | 73 | 55 | 69 | 48 | 71 | 52 |
| Fruits (g) | 138 | 116 | 129 | 93 | 133 | 105 |
| Green-yellow vegetables (g) | 141 | 67 | 135 | 69 | 138 | 68 |
| Other vegetables (g) | 191 | 100 | 181 | 104 | 186 | 102 |
| Meat (g) | 51 | 39 | 48 | 37 | 50 | 38 |
| Fish (g) | 102 | 62 | 98 | 58 | 100 | 60 |
| Eggs (g) | 29 | 17 | 29 | 16 | 29 | 17 |
| Milk/dairy products (g) | 169 | 107 | 172 | 98 | 170 | 103 |
| Sweets/snacks (g) | 19 | 22 | 17 | 19 | 18 | 21 |
| Oil (g) | 18 | 9 | 16 | 9 | 17 | 9 |

Table 3 | (Continued)

| | Diabetes duration <10 years (n = 737) | | Diabetes duration ≥10 years (n = 779) | | Total (n = 1,516) | |
|-------------------------|--|-----|--|-----|----------------------|-----|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| Alcoholic beverages (g) | 91 | 174 | 86 | 147 | 89 | 162 |
| Other beverages (g) | 38 | 81 | 35 | 73 | 37 | 77 |

HbA1c, glycated hemoglobin; SD, standard deviation.

Table 4 | Summary of literature on dietary composition of diabetic patients including the current Japanese Diabetes Complications Study results

| Study name or author | Method for measurement of dietary intake | Years carried out | Study population | Type of diabetes | No. participants (No. men) | Mean age (years)† | Energy intake (kcal)† | Carbohydrate intake (% energy)† | Fat intake (% energy)† | BMI† |
|--|--|-------------------|------------------------------------|------------------|----------------------------|--------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Present study (JDCS) | FFOg | 1996 | Japanese | Type 2 diabetes | 1,516 (805) | M: 58.4 W: 59.0 | M: 1,819 W: 1,643 | M: 53.0 W: 54.2 | M: 26.7 W: 28.7 | M: 22.7 W: 23.2 |
| EURODIAB IDDM Complications Study Group ⁶ | 3-day record | NA | European | IDDM | 2,868 (1458) | 33 | M: 2,202 W: 1,604 | M: 43.1 W: 41.9 | M: 37.9 W: 37.9 | M: 26 W: 28 |
| DNCT ³ | 7-day food diaries | 1993–1994 | Spanish | Type 1 diabetes | 144 (70) | M: 25.0 W: 27.1 | M: 2,217 W: 1,623 | M: 39.5 W: 40.0 | M: 41.5 W: 40.5 | M: 22.4 W: 23.2 |
| Strong Heart Study (SHS) ⁵ | 24-h dietary recall | 1997–1999 | American Indians | Type 2 diabetes | 193 (81) | M: 62.2 W: 62.5 | M: 1,788 W: 1,453 | M: 39.0 W: 38.0 | M: 38.5 W: 36.0 | M: 25.8 W: 28.5 |
| NHANES ⁵ | 24-h dietary recall | 1999–2000 | General US population | Diabetes | 1,008 (316) | M: 63.5 W: 63.5 | M: 1,595 W: 1,422 | M: 48.7 W: 48.7 | M: 35.3 W: 35.9 | M: 30.6 W: 32.8 |
| Diabetic Educational Eating Plan study ⁴ | 7-day dietary recall | 2005–2006 | Clinical trial participants in USA | Diabetes | 373 (190) | M: 64.9 W: 65.3 | M: 1,852 W: 1,384 | M: 48.4 W: 49.8 | M: 34.7 W: 33.8 | M: 30.5 W: 32.8 |
| | | | | Type 2 diabetes | 40 (19) | 53.5 | 1,778 | 36.7 | 44.6 | 35.8 |
| | | | | | | | | | | <25 5.0% 25–30 17.5% ≥30 77.5% |
| Lee et al. ²⁰ | 24-h dietary recall | 2003–2004 | Korean | Type 2 diabetes | 154 (78) | 61 | M: 1,788 W: 1,546 | M: 66.7‡ W: 68.4‡ | M: 16.3‡ W: 16.2‡ | M: NA W: NA |
| Kameda et al. ² | FFOg | 2001 | Japan | Type 2 diabetes | 912 (417) | M: 71.4 W: 72.3 | M: 1,802 W: 1,661 | M: 59.5 W: 58.6 | M: 25.4 W: 25.8 | M: 23.5 W: 24.0 |
| Nthangeni et al. ²¹ | 24-h dietary recall | 1998 | South African | Type 2 diabetes | 290 (133) | <40§ | M: 1,971¶ W: 1,712¶ | M: 66.7 W: 65.8 | M: 13.4 W: 14.4 | M: ≥30 15.8% W: ≥30 40.8% |

BMI, body mass index; DNCT, Diabetes Nutrition and Complications Trial; EURODIAB IDDM, European Diabetes Centers Study of Complications in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus; JDCS, Japan Diabetes Complications Study; M, men; NA, not available; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; SHS, Strong Heart Study; W, women. †Maximum value and minimum value are shown if mean value was not available. ‡Estimated from mean value. §Age range was described because mean age was not reported. ¶1 kcal = 4.184 kJ.

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25年度 分担研究報告書

糖尿病の大規模臨床研究への期待と展望

石橋 俊 自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門

研究要旨 糖尿病の大規模臨床研究への期待と展望を述べた

本研究を含む2型糖尿病対象の大規模臨床研究によって以下の点が明らかにされた：細小血管症予防における血糖と血圧低下治療の有効性、大血管症の予防における、脂質・血圧・血糖低下治療の有効性。血糖・脂質・血圧の全てを管理する集学的治療の有用性、などである。一方、HbA1c、LDL-C（またはnon-HDL-C）、外来血圧などの指標について一定の目標値を目指す方法(Treat to target)に関する最近の検証結果によると、これまで正常と考えられてきたHbA1cや外来血圧を目標値に据えると、却って死亡率が増加し、患者の利益にならない懸念が浮上してきた。治療目標は必ずしもHbA1cの正常化にあるのではなく、重症低血糖を避け、血糖や血圧の変動性も考慮にいれるべきという考え方に変わってきた。日本人でも同様であろうか？例えば、現在進行中のJDOIT3では、強化治療群の目標値は正常値近くに設定されている。従って、そのデータを利用すれば、上述の問題が日本人にも当てはまるか否かという命題の検証が可能であろう。

また、近年の血糖低下療法は変革期にあり、インクレチン関連薬(DPP4阻害薬やGLP1受容体作動薬)やSGLT2阻害薬が従来の薬物療法に新たに追加された。このような状況は、選択肢の増加として歓迎すべき側面を有する反面、以下のような問題点も指摘されている。例えば、血糖低下薬の効果は多くの場合一時的であり、程度の差はあれエスケープ現象を示す。従って、実臨床では、エスケープ現象を追いかけて、複数の血糖低下薬が併用されることが多い。しかし、多剤併用という治療のスタイルが糖尿病の進行や合併症を真に阻止しているかという命題や、医療経済に与える影響については十分検証されているとはいえない。更に、血糖値だけが2型糖尿病の真の進行度を反映していないという問題もある。従って、合併症はもちろん、2型糖尿病の病期を真に反映する臨床指標もエンドポイントに設定する必要があるだろう。その上で、多剤併用療法も含めた薬物療法の有効性と安全性の検証は、次に解決すべき大きな課題であろう。

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25年度 分担研究報告書

本研究を含む糖尿病の大規模臨床研究への期待と提案

荒木 厚 井藤 英喜

(東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科)

研究要旨

糖尿病における血管合併症の予防、進展抑制を目的とした JDCS 研究を含む糖尿病の大規模臨床研究の成果を踏まえ、従来の危険因子以外にライフスタイルの運動、食事、心理が糖尿病合併症の危険因子として重要である。今後、そうした糖尿病合併症のリスクエンジンが作成することが必要であると思われる。

A. 目的と研究方法：JDCS 研究は、我が国の糖尿病患者における血管合併症の危険因子について検討してきた。そこで、JDCS 研究のみならず、高齢糖尿病患者の J-EDIT 研究の成果も加えて、血管合併症の危険因子の特徴を見出し、糖尿病の大規模臨床研究への期待と提案について考察を加えてみた。

B. 研究結果と考察：JDCS 研究では身体活動量の低下が、他の従来の危険因子を調整しても脳卒中や死亡のリスクであった。また、果物の摂取が従来の危険因子を補正しても網膜症のリスクを減少させた。J-EDIT 研究でも同様に、身体活動量の低下は脳卒中発症と関連した。また、うつ症状が多いことも脳卒中の発症と関連した。JDCS 研究では電話等の介入群は、対照群と比べて、従来の危険因子とは無関係に脳卒中の発症頻度が減少した。

したがって、血糖、血圧、脂質など以外に、ライフスタイルである運動、栄養、心理の状態が糖尿病合併症の発症に直接関与することが考えられる。

C. 結論：こうした大規模臨床試験の成果を踏まえ、糖尿病患者が注意すべきライフスタイルを組み合わせた糖尿病合併症のリスクエンジンが作成されることが望まれる。

D. 実用新案登録： なし

刊行に関する一覧表

1. Diabetic Retinopathy and Microalbuminuria Can predict Macroalbuminuria and Renal Function Decline in Japanese Type 2 Diabetic Patients.
2. Risk of Cardiovascular Diseases Is Increased Even with Mild Diabetic Retinopathy.
3. Intakes of Dietary Fiber, Vegetables, and Fruits and Incidence of Cardiovascular Diseases in Japanese Patients With Type 2 Diabetes.
4. Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes.
5. Predicting Macro- and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes.
6. Commentary on the United Kingdom Prospective Diabetes Study outcomes model 2.
7. Effect of Postmenopausal Status and Age at Menopause on Type 2 Diabetes and Prediabetes in Japanese Individuals.
8. 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
9. 糖尿病患者における運動療法のエビデンス
10. 食後高血糖や血糖変動はどのように心血管疾患に影響するか？