

別刷

Angiology Frontier

Vol.4 No.1
2005. 3

メヂカルレビュー社

1. 疫学

日本の2型糖尿病患者における動脈硬化症の現状
—Japan Diabetes Complications Study (JDACS) より—Atherosclerotic complications in Japanese patients with type 2 diabetes.
Results from Japan Diabetes Complications Study (JDACS)

曾根 博仁¹ Hirohito Sone ・ 水野佐智子³ Sachiko Mizuno ・ 笈田 耕治⁵ Koji Oida
 山崎 義光⁶ Yoshimitsu Yamasaki ・ 豊永 哲至⁷ Tetsushi Toyonaga ・ 及川 眞一⁸ Shinichi Oikawa
 齋藤 康⁹ Yasushi Saito ・ 大橋 靖雄⁴ Yasuo Ohashi ・ 山田 信博² Nobuhiro Yamada

JDACSグループ (Japan Diabetes Complications Study Group)

筑波大学大学院人間総合科学研究科内科講師/教授²・東京大学大学院医学系研究科健康科学³/教授⁴福井中央クリニック糖尿病生活習慣病科⁵・大阪大学大学院医学系研究科内科助教授⁶熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内科学⁷・日本医科大学内科学第3教授⁸千葉大学大学院医学研究科細胞治療学教授⁹

Summary

Japan Diabetes Complications Study (JDACS)はわが国有数の2型糖尿病患者コホートである。その中間解析により、日本人2型糖尿病患者においても、高血圧や高脂血症が大血管合併症のリスクを大きく上昇させており、その予防のためには、血糖コントロールとともに脂質や血圧のコントロールも重要であることが明らかになった。また糖尿病患者では、虚血性心疾患が脳血管障害より高頻度に見られるなど、非糖尿病患者にはみられない特徴が明らかになっている。さらに日本人糖尿病患者と欧米人糖尿病患者との間には、基礎的病態から薬物の効果に至るまで多くの違いが存在していることもわかってきた。

Key words

- Japan Diabetes Complications Study (JDACS)
- 大血管合併症
- 脳血管障害
- 虚血性心疾患
- リスクファクター

1 糖尿病の動脈硬化合併症

糖尿病患者における動脈硬化合併症(すなわち大血管合併症)は、糖尿病患者の健康寿命および生命予後を規定する重要な合併症である。多くの疫学研究により、糖尿病(耐糖能障害を含む)患者は非糖尿病患者と比較して、動脈硬化性疾患(大血管合併症)の合併頻度・重症度が高いことが示されており^{1,2)}、2型糖尿病患者がわが国成人の6~7人に1人を占めるまでに増加している現在、その対策は急務である。

本稿では、日本の2型糖尿病患者における動脈硬化合併症(虚血性心疾患と脳血管障害)の発症頻度やリスクファクターなどの現状をJapan Diabetes Complications Study (JDACS)の中間結果に基づいて概説する。

2 Japan Diabetes Complications Study (JDACS)の概要

JDACSは、欧米以外でははじめての2型糖尿病患者を対象にした多施設臨床介入試験(multi-center randomized controlled trial)であり、現代日本の糖尿病患者の病態的特徴や合併症の発症・増悪因子、診療

内容をプロスペクティブに調査しながら、生活習慣介入(lifestyle intervention)の長期効果を検討している。対象は全国59ヵ所の糖尿病専門施設に外来通院中の、日本糖尿病学会の診断基準に合致するHbA_{1c}が6.5%以上の2型糖尿病患者(45~70歳)2205名である。すでに進行した糖尿病合併症(網膜症(前増殖性以上)、腎症(随時尿中アルブミン150mg/gクレアチニンまたは血清クレアチニン値1.3mg/dL以上)、心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症など)をもっていた患者はあらかじめ対象から除外された。全登録患者の開始時平均年齢は59歳、平均糖尿病罹患年数は11年、平均HbA_{1c}値は約7.7%であった(表1)。

対象者は、登録前までの外来管理を継続する「非介入群」と、外来受診時や電話指導(2週間~1ヵ月に1回)により生活指導を受け生活習慣改善を目指す「介入群」の2群に割り付けられ、介入効果が検討されてきた。本稿のテーマから外れるため詳細は割愛するが、介入群のHbA_{1c}は非介入群と比較して、開始2年目でわずかながら有意な改善が認められている³⁾。

JDCSのもう1つの目的は、コホート全体の観察により、現代日本の糖尿病患者の状況について前向きに追跡調査を行うことである。これについても1996年度より、各患者の血糖コントロール、脂質、血圧、細小血管(網膜症・腎症・神経障害)・大血管合併症などが毎年調査されてきた。動脈硬化疾患エンドポイントは、虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞)または脳血管障害(脳梗塞、脳出血)の発症とし、あらかじめ定められた診断基準に基づき複数の専門委員による判定を実施している。本研究は、糖尿病専門施設の糖尿病専門医によって追跡されているためデータの信頼性が高く、現代日本の2型糖尿病患者の代表的データベースとなっている。

3 動脈硬化合併症の頻度とリスクファクター

1. 虚血性心疾患と脳血管障害の発症率

JDCS開始後7年間の観察期間中、84人が虚血性心疾患を、78人が脳血管障害を発症したと認定された。その発症率は1000人を1年間追跡した場合に換算する

表1 JDCS開始時の登録患者の背景とUKPDS登録患者(開始9年後、白人のみ)との比較

	JDCS (n=2205)	UKPDS (n=2015)
年齢(歳)	59	62
糖尿病罹患期間(年)	11	9
血圧(mmHg)	132/77	140/80
空腹時血糖(mg/dL)	158	147
HbA _{1c} (%)	7.7	7.9
総コレステロール(mg/dL)	201	205
トリグリセリド(mg/dL)	125	137
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	23.1	29.4
一般人11の平均BMI (kg/m ²)	22.7	24.1

(文献10)より改変)

と、虚血性心疾患は8.0、脳血管障害は7.4であった。脳血管障害の発症率はほとんど男女差がなかったのに対し、虚血性心疾患発症率は、男性10.1で、女性5.6の約2倍であった。わが国では従来から、虚血性心疾患より脳血管障害の発症率が多いことが知られていたが、JDCSの結果によると虚血性心疾患が年々増加し、最近では脳血管障害を上回るようになった。

わが国の虚血性心疾患発症率は、一般人口⁴⁾、糖尿病患者⁵⁾いずれにおいても欧米より低いことが知られている。英国人2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床研究United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁶⁾と比較してみると、JDCSの脳血管障害発症率は大体UKPDSと同程度であったのに対して、虚血性心疾患の発症率はやはりUKPDSの約半分であった。

2. 虚血性心疾患と脳血管障害のリスクファクター

JDCS登録患者における虚血性心疾患および脳血管障害のリスクファクターをロジスティック重回帰分析で解析した結果を表2に示した。虚血性心疾患におけるLDLコレステロール、脳血管障害における血圧は、非糖尿病患者でもよく知られたリスクファクターであるが、JDCSで特徴的なのは、トリグリセリドが虚血性心疾患の、またLp(a)が脳血管障害のそれぞれ有意なリスクファクターとして算出されたことである(表2)。Lp(a)は、台湾人2型糖尿病患者においても、末梢動脈疾患のリスクファクターであることが最近報

告されており⁷⁾、特にアジア人糖尿病合併症における意義について今後の検討が待たれる。

これらのリスクファクターの一部について、ロジスティック単回帰分析によりオッズ比の推定を行ったところ、登録時のHbA_{1c}が6.5%未満の患者と比較して8.5%以上の患者では、虚血性心疾患と脳血管障害を併せたリスクが2.5倍となっていた。LDLコレステロールが160mg/dL以上の患者の虚血性心疾患リスクは、100mg/dL未満の患者の3.7倍になっており、また収縮期血圧が130mmHg以上の患者の脳血管障害リスクは、150mmHg未満の患者の2.5倍に達していた。

これらの結果は日本人2型糖尿病患者においても、高血圧や高脂血症が大血管合併症のリスクを大きく上昇させており、その予防のためには、血糖コントロールとともに脂質や血圧のコントロールも重要であることを改めて示した。なお、これらは登録時の血圧や脂質との関連をみたものであり、各リスクファクターの追跡開始後のコントロール状態が、大血管合併症発症とどのように関連するかについて解析が進められている。

4 リスクファクターのコントロール

1. 血圧と血清脂質

1999~2000年の米国民健康栄養調査の報告⁸⁾によると、成人糖尿病患者のうち「収縮期血圧130mmHg未満なおかつ拡張期血圧80mmHg未満」の血圧コントロール目標値を達成している患者は36%にすぎず、逆に「収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧80mmHg以上」の患者が40%にも達していた。さらにこのような状況は最近10年間改善されておらず、米国糖尿病患者の血清脂質と血圧のコントロールが不十分であることが示されている⁸⁾⁹⁾。

ここで日本の状況をふりかえって、JDCSの日本人糖尿病患者データ³⁾を、上記の米国糖尿病患者の血圧や血清脂質データと比較してみると、肥満度が極端に違うことを除くとかなり近似していた(表3)。しかもJDCS登録患者でも登録時から6年間、血圧や脂質の平均値は大きく変化していない。したがって残念ながら日本でも米国同様、血圧や血清脂質が目標域に達しない患者がかなりいるものと推測される。糖尿病患者に発症する虚血性心疾患や脳血管障害を抑制するため

表2 JDCS登録2型糖尿病患者における虚血性心疾患と脳血管障害のリスクファクター

	虚血性心疾患	脳血管障害
全体	性別(0.001), トリグリセリド(0.003), 年齢(0.004), LDLコレステロール(0.007)	収縮期血圧(0.002), HbA _{1c} (0.028), Lp(a)(0.039), 年齢(0.062)
男性	年齢(0.001), トリグリセリド(0.002), LDLコレステロール(0.015)	収縮期血圧(0.016), HbA _{1c} (0.047)
女性	有意なものは算出されず	年齢(0.020), 収縮期血圧(0.026)

開始後7年目までのデータに基づく、()内はp値

表3

日本と米国の糖尿病患者における臨床データの比較

平均±標準偏差

	日本 (JDCS登録時 ³⁾)	米国 (NHANES 1999~2000 ⁸⁾)
患者数[男性の比率(%)]	2205[54.6]	441[50.0]
年齢(歳)	59.4±7.4	59.3±13.8
糖尿病罹病期間(年)	11.3±7.3	12.5±13.8
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	23.1±3.0	32.3±7.4
HbA _{1c} (%)	7.7±1.4	7.8±2.0
収縮期血圧(mmHg)	132±16	135±20
拡張期血圧(mmHg)	77±10	72±14
総コレステロール(mmol/L)	201±35	209±44

には、このような血圧・血清脂質コントロール不良者に対する強化治療が必要であろう。

JDCS開始後6年間で、降圧薬使用者は27%から41%へと、高脂血症薬使用者は25%から34%へとそれぞれ増加した。したがって前記のように平均血圧や平均血清脂質が変化していないのは、専門医による薬物治療の効果であり、実質的には、糖尿病患者の血圧や血清脂質は年々上昇している可能性が高い。6年次における降圧薬および高脂血症薬の使用状況を図1に示す。この結果より、少なくとも約4割の患者が高血圧または高脂血症を、約2割の患者はその両方を合併していることが推測される。糖尿病患者が高血圧と高脂血症を合併するとメタボリックシンドロームの診断基準を満たす可能性があり、心血管疾患に対する嚴重な注意が必要である。

一方薬物治療にあたっては、JDCS登録患者と米国の糖尿病患者では、前述のように血圧や脂質の平均値が極端には違わないにもかかわらず、降圧薬・高脂血

症薬の使用頻度が2～3倍も違うことが示唆されており(表4)¹⁰⁾、日本人と欧米人とで、これらの薬物に対する感受性が異なる可能性も考えられる。

2. 血糖コントロール

JDCS登録者において長期的な血糖コントロールに影響した因子を検討するため、登録者全体を登録時年齢および登録時HbA_{1c}値により層別化し、その後6年間のHbA_{1c}変化量を検討した(図2)。その結果、登録時年齢55歳以上または登録時HbA_{1c}値7.5%以上の患者が、いずれもその後6年間でHbA_{1c}の改善を認めたのに対して、登録時年齢54歳以下または登録時HbA_{1c}値7.5%未満の層の患者は、いずれもその後6年間でHbA_{1c}の増悪をきたした。この結果は、「若年患者より高齢患者の方が」あるいは「元のコントロールが良かった患者より悪かった患者の方が」血糖コントロールが改善したことを示している。逆にもともと若年または軽症の患者は、経年的に血糖コントロールの増悪を

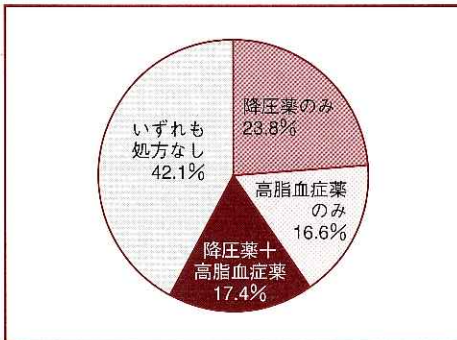


図1 JDCS 6年次における降圧薬、高脂血症薬の使用状況

表4 日本と米国における糖尿病患者の降圧薬・高脂血症薬の使用状況と血圧および血清脂質の状況

	JDCS (登録時)	MGH Revere Health Care Center
患者数[男性の比率(%)]	2205[55]	128[39]
年齢(歳)	59±7	66±12
HbA _{1c} (%)	7.7±1.4	7.7±1.5
収縮期血圧(mmHg)	132±16	136±18
拡張期血圧(mmHg)	77±10	73±10
総コレステロール(mg/dL)	201±35	180±37
降圧薬服用率(%)	28	80
高脂血症薬服用率(%)	26	57

(文献10)より改変)

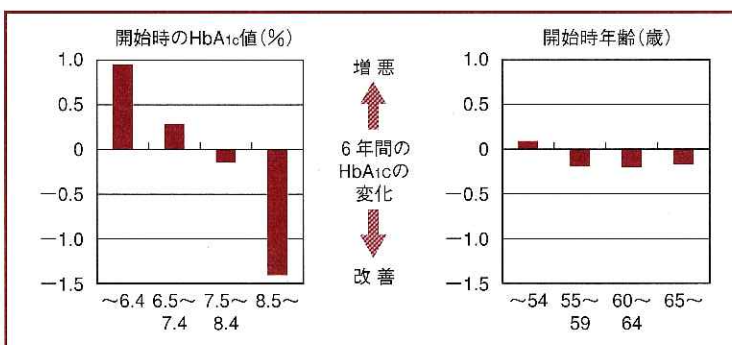


図2 JDCS開始時年齢・HbA_{1c}値とその後6年間のHbA_{1c}値変化との関係

きたしていた。このような比較的軽症の糖尿病においても、非糖尿病患者と比較すると動脈硬化疾患の発症は明らかに高いことから¹¹⁾¹²⁾、2型糖尿病患者の大血管合併症予防においては、患者側も医療者側も油断しがちな若年患者・軽症患者のコントロールを、一層厳格に行っていく必要があると思われる。

3. 体重と肥満

糖尿病と肥満の結びつきは広く知られており、実際に欧米では糖尿病患者の多くが肥満している。しかし日本人2型糖尿病患者は、過去に一時的に肥満していた人は多いが、欧米でよくみられるBody Mass Index (BMI)が30を超えるような重症肥満者はそれほど多くないように思われる。実際にJDCSのデータと、英国のUKPDSの白人データとを比較してみると(表1)、年齢・罹病期間・血糖コントロールなどの背景因子が類似していたにもかかわらず、白人糖尿病患者では著しい肥満(平均BMI約29)がみられたのに対して、日本人患者はほとんど肥満していない(平均BMI約23)ことがわかる¹³⁾。さらに白人および日本人それぞれの一般人口のBMIを糖尿病患者と比較してみると、白人糖尿病患者は、白人一般人口(平均BMI約24)と比較してもかなり肥満しているのに対して、日本人糖尿病患者のBMIは、一般人口(平均BMI約23)とほとんど変わらないことも判明した(表1)。同様の関係は、前記の米国人患者との比較(表3)においても認められた。したがって糖尿病の予防と治療において肥満の改善はきわめて重要であるが、欧米では教科書的である「糖尿病患者の多くが肥満である」という事実は、日本人にはあてはまらない。

両者の著しいBMIの差の背景を探るためにJDCSとUKPDSの栄養調査結果をみると、調査法が異なるので厳密な比較は不可能であるものの、両コホートの平均摂取エネルギー量はいずれも平均1600~1700kcalであった¹⁴⁾(表5)。エネルギー摂取量が同等にもかかわらず、これほど肥満度が異なる理由として、遺伝的背景やライフスタイルに基づく基礎代謝率やインスリン抵抗性の相違などが推測される。

さらに表6にJDCS患者における過食者と肥満者の比率の関係を示す。患者全体のうち約4分の1が、摂

取エネルギー>35kcal/kgであったが、この過食患者のうち肥満(BMI>25)していたのは約4分の1であり、したがって2型糖尿病患者全体に占める「過食でなおかつ肥満していた」患者の割合は、全2型糖尿病患者のわずか約5%にすぎなかったこと、すなわち「食べ過ぎのため太っている」糖尿病患者は決して多くないことが判明した¹⁴⁾。このような基礎的病態の差異が、両者の動脈硬化合併症の発症・進展度にどのような影響を及ぼしているかは、今後の合併症対策を考えるうえで参考になる。

4. アルコール摂取

欧米人糖尿病患者を対象にした研究のメタアナリシス¹⁵⁾によると、適度(エタノール換算で1日38g以下)のアルコール摂取は、冠動脈疾患抑制効果を有することが示されている。しかしJDCS登録患者ではそのような現象は認められなかった(表7)¹⁶⁾。このように動脈硬化症に対するアルコール摂取の影響についても、

表5 JDCS(日本)とUKPDS(英国)の2型糖尿病患者の栄養調査データの比較

	日本 (JDCS)	英国 (UKPDS)
年齢(歳)	59	55
体重(kg)	58.6	78.2
BMI(kg/m ²)	23.1	27.9
HbA _{1c} (%)	7.7	7.1
1日総エネルギー摂取量(kcal/日)	1580	1650
(男)	1778	1797
(女)	1598	1439
体重あたりエネルギー摂取量 (kcal/日/kg)	27.0	21.1

(文献14)より改変)

表6 JDCS登録患者における過食(摂取エネルギー>35kcal/理想体重kg)と肥満(BMI>25)の関係¹⁴⁾

	男性	女性
摂取エネルギー>35kcal/理想体重kg の患者比率(a)	19%	27%
上記のうちBMI>25の患者比率(b)	20%	29%
全体に占める「過食で肥満」している 患者の比率(a×b)	3.8%	7.8%

表7
日本および欧米の糖尿病患者における
アルコール摂取と心血管合併症の関係

	Howard, et al ¹⁵⁾	JDACS(/1000人年) ¹⁶⁾	
	冠動脈疾患	冠動脈疾患	脳血管障害
飲酒なし	100%	7.3	6.5
38gエタノール(=日本酒1.5合)までの飲酒	45~66%	9.1	7.6
それ以上の飲酒	143%	8.7	12.9*

日本人糖尿病患者は欧米人患者とでは大きく異なっており、日本人2型糖尿病患者に対しては、たとえ適量でも特に飲酒を勧める必要はないと考えられる。

まとめ

JDACSの中間解析により、わが国の2型糖尿病患者における動脈硬化合併症の発症率、リスクファクターなどが次第に明らかになりつつある。同時に日本人糖尿病患者と欧米人糖尿病患者との間には、基礎的な病態から薬物の効果に至るまで多くの違いが存在していることもわかってきた。したがって、欧米人患者を対象にした大規模臨床研究のエビデンスを、われわれ日本の糖尿病患者にあてはめる際には留意が必要であり、できれば日本人糖尿病患者の動脈硬化疾患抑制対策は、日本人糖尿病患者の大規模臨床研究データに基づいて立てられることが望ましい。そのためにも多くの糖尿病関係者の努力の結晶である本研究から、将来のわが国の糖尿病診療に役立つ多くのエビデンスが生まれることが期待される。

謝辞

本研究にご参加いただいている日本全国の各施設(下記)の先生方・関係者ならびに患者さんのご尽力に、この場をお借りして深く感謝申し上げます。本研究は厚生科学研究(21世紀型医療開拓推進研究事業)として実施され、公益信託日本動脈硬化予防研究基金、日本心臓財団の御支援もいただいております。

JDACSグループ参加施設

旭川医科大学、朝日生命成人病研究所、大阪警察病院、大阪厚生年金病院、大阪大学、太田西ノ内病院、香川医科大学、ガラシア病院、北里大学、九州大学、京都府立医科大学、熊

本大学、久留米大学、慶應義塾大学、公立昭和病院、国立大阪病院、国立佐倉病院、国立循環器病センター、済生会熊本病院、済生会福島総合病院、埼玉医科大学、滋賀医科大学、四国大学、静岡県立総合病院、自治医科大学、自治医科大学大宮医療センター、順天堂大学、竹田総合病院、立川相互病院、千葉大学、筑波大学、帝京大学市原病院、東京医科歯科大学、東京慈恵会医科大学、東京女子医科大学、東京大学、東京都済生会糖尿病臨床研究センター、東京都多摩老人医療センター、東邦大学佐倉病院、東北大学、富山医科薬科大学、虎の門病院、長崎大学、名古屋大学、日本医科大学、日本大学、広島大学、福井医科大学、福井県済生会病院、福井県立病院、福井赤十字病院、北海道大学、松戸市立病院、水戸済生会総合病院、箕面市立病院、山形大学、横浜市立大、横浜労災病院、和歌山県立医科大学

文献

- 1) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration : The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* **26** : 360-366, 2003
- 2) Almdal T, Scharling H, Jensen JS, et al : The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death ; a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* **164** : 1422-1426, 2004
- 3) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, et al : Japan Diabetes Complication Study (JDACS) Group : Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes ; the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* **34** : 509-515, 2002
- 4) van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, et al : The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* **342** : 1-8, 2000
- 5) Lee ET, Keen II, Bennett PH, et al : Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes : general description and morbidity.

- Diabetologia **44**(Suppl. 2) : S3-S13, 2001
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352** : 837-853, 1998
 - 7) Tseng CH : Lipoprotein(a) is an independent risk factor for peripheral arterial disease in Chinese type 2 diabetic patients in Taiwan. *Diabetes Care* **27** : 517-521, 2004
 - 8) Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC : Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* **291** : 335-342, 2004
 - 9) Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al : Hypertension management in patients with diabetes ; the need for more aggressive therapy. *Diabetes Care* **26** : 355-359, 2003
 - 10) Sone H, Yamada N, Mizuno S, et al : Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. *Am J Med* **117** : 711-712, 2004
 - 11) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, et al : Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan ; The Hisayama Study. *Diabetes* **45** (Suppl. 3) : S14-16, 1996
 - 12) Caballero AE, Lim SC, Horton ES, et al : Vascular abnormalities in the prediabetic state. *in* *Diabetes and Cardiovascular Disease*, ed by Johnstone MT, Veves A. Totowa NJ, Humana Press, 65-80, 2001
 - 13) Sone H, Ito H, Ohashi Y, et al : Japan Diabetes Complication Study (JDCS) Group : Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* **361** : 85, 2003
 - 14) Sone H, Yoshimura Y, Ito H, et al : Japan Diabetes Complications Study Group : Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* **363** : 248-249, 2004
 - 15) Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN : Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus ; a systematic review. *Ann Intern Med* **140** : 211-219, 2004
 - 16) Sone H, Mizuno S, Aida R, et al : Alcohol use and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* **141** : 408-409, 2004