

31 糖尿病における血管合併症の発症の発症予防と進展抑制に関する研究—Japan Diabetes Complications Study (JDACS)

研究代表者名： 山田信博¹

共同研究者名： 曾根博仁¹、片桐あかね²、大橋靖雄²、JDACSグループ

施設名： 筑波大学臨床医学系内科¹、東京大学大学院医学研究科²

2型糖尿病は、日本の40歳以上の人口の一割以上が罹患している代表的な生活習慣病であり、動脈硬化性疾患(大血管合併症)の強力なリスクファクターであることが示されてきた。Japan Diabetes Complications Study (JDACS)は、すでに発症して通院中の2型糖尿病患者において、ライフスタイル修飾を中心とした介入が、血糖コントロールと合併症発症・進展に与える影響を検討するために始められた初の大規模前向き臨床研究である。平成8年度より開始され、全国59施設の約2000例の2型糖尿病患者を対象としたRandomized controlled trialである。

本研究の目的は、糖尿病患者のquality of lifeを増悪させ、死因にもなる血管合併症の発症・進展因子を明らかにし、治療手段を確立することである。欧米人以外の2型糖尿病患者を対象にした世界初の大規模臨床介入研究でもある。非介入群に対しては、従来通りの外来治療を継続する一方、介入群に対しては、中央から積極的に糖尿病の管理を行い、主治医を補佐する形式をとっている。これは主に、①主治医による治療・指導の強化、②電話による生活指導、③コントロール不良者に対する中央からの積極的な糖尿病管理からなる。このような患者指導による生活習慣介入を行いながら、対象患者の血糖コントロール、肥満度、血圧、脂質、毛細血管合併症(網膜症・腎症)、大血管イベント(狭心症、心筋梗塞および脳梗塞)のデータを毎年追跡し、各指標と合併症との関係などを検討している。

HbA1cは、登録時に介入群 $7.7 \pm 1.2\%$ (平均±標準偏差、以下同)、非介入群 $7.8 \pm 1.4\%$ であったが、2年後は介入群 $7.6 \pm 1.2\%$ 、非介入群 $7.8 \pm 1.3\%$ と、2年目よりすでに、介入群でのみ有意($p = 0.004$)な改善を認めた。その他の検査指標については、両群間で有意差を認めるものはまだない。JDACSでは主な介入内容が薬物やインスリンによるものでないため、両群間の差がそれほど大きくならないことは予想されていたが、HbA1cは介入・非介入群間で2年目にしてすでに有意差が認められた。今のところ両群の差は0.2%と臨床的にみて大きくないため、血管合併症の発症・進展率に差は認められていないが、今後の展開が期待される。

一方、本コホートの観察により、本邦の2型糖尿病患者における動脈硬化性疾患の現状とリスクファクターが明らかになりつつある。最初の4年間で登録患者のうち118人が、大血管イベントを発症した(冠動脈疾患65人、脳梗塞53人)。その頻度は冠動脈疾患 8.1/1000人/年、脳梗塞 6.6/1000人/年で、非糖尿病患者と比較して、3倍以上の高値を示した。また男性における冠動脈疾患の発症率は女性の2倍であった。これらの発症患者を、それぞれエンドポイントに達しなかったものと比較して年齢補正リスクファクターを検討したところ、虚血性心疾患では、性別($p = 0.0027$)の他、LDLコレステロール($p = 0.05$)、HbA1c値($p = 0.021$)が、また脳血管障害では、収縮期血圧($p = 0.0042$)、血中インスリン値($p = 0.041$)が有意なリスクファクターであることが判明した。またロジスティック解析の結果、HbA1cの上昇とともに、大血管イベントの相対危険度が増すことが明らかになった(図1)。同様

HbA_{1c}値による大血管障害のリスク

(HbA_{1c} 6.5以下を1とした時の相対リスク)

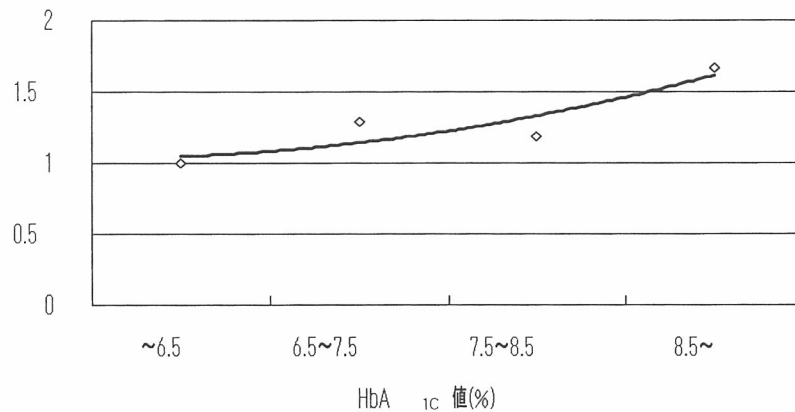


図 1

LDLコレステロール値による虚血性疾患のリスク

(LDL100~120を1とした時の相対リスク)

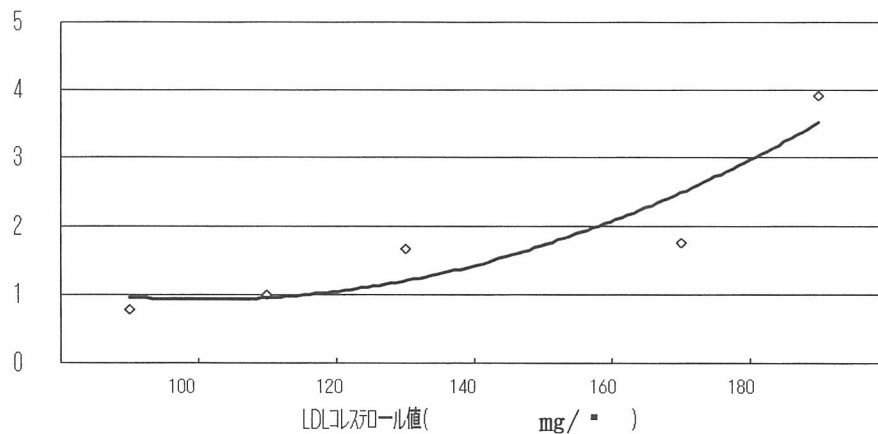


図 2

に2型糖尿病患者の冠動脈疾患予防のためには、LDLは100~120 mg/dlに(図2)、同様に脳血管障害予防のためには、収縮期血圧は130 mmHg以下にコントロールすることが望ましいことが判明した。

本研究の結果より、本邦においても、2型糖尿病は動脈硬化性疾患のリスクを大幅に上昇させることが明らかになり、同患者の動脈硬化疾患予防においては、血糖コントロールのみならず、LDL、血圧などのコントロールも重要であることが示された。今後年数を経るに従い、罹患年数もコホート全体の平均年齢も高まり、細小血管合併症・大血管イベントとも頻度が増加してくるため、日本の糖尿病患者におけるこれらの頻度と危険因子がさらに詳しく解明されるものと思われる。

本研究の特徴の一つとして、糖尿病専門施設において糖尿病専門医により実施されていることから、データの質と信頼性の高いことがあげられ、現在の日本の糖尿病患者の予後や治療内容を知る上でも貴重な資料となる。また介入群のみならず非介入群においても、HbA1cが経過とともに低下していくのは、他の大規模臨床介入研究ではあまりみられない傾向であり、本邦の糖尿病患者管理の高い水準を示すとともに、本研究が非介入群の患者を犠牲にすることなく良心的に行われていることを物語る。

介入によって実際にライフスタイルがどのように変化したかも検討中であり、今後ライフスタイル介入の効果の詳細が明らかになると思われる。ライフスタイルへの介入は確かに、短期的には小さな効果しかみられないかもしれないが、医療経済学的に考えても、薬剤やインスリンによる介入と比較して安価であり、低血糖やそのほかの副作用がないという特長もある。今後は、糖尿病血管合併症に対する効果やエンドポイントに達した症例の検討などにより、本邦の糖尿病診療に役立つエビデンスが得られることが期待される。