2. 動脈硬化性血管障害のリスクと対応策

荒木 厚

Key words：糖尿病，動脈硬化性疾患，危険因子，non-HDL コレステロール，血糖コントロール

(日老医誌 2013；50：53-55)

はじめに

高齢者糖尿病では動脈硬化性疾患を合併する頻度が多くなる。この高齢者糖尿病の動脈硬化の危険因子が若い糖尿病患者と同様であるかは不明である。また，こうした危険因子をコントロールした際に，動脈硬化性疾患が実際に減るかどうかのもう一つの重要な課題である。

J-EDIT 研究は高齢糖尿病患者 1,163 人を対象として，動脈硬化の危険因子を強化治療群と通常治療群に無作為に割り付けて，約 6 年間追跡し，生死，細小血管症や動脈硬化性疾患のイベント，身体機能，認知機能，うつ状態などのアウトカムを評価した研究である¹⁾。本稿では，J-EDIT 研究のイベント発症の結果に加えて，1 年目をランドマークとして，2 つの群を一緒にして，得られた動脈硬化性疾患の危険因子の結果を紹介したい。

J-EDIT 研究の対象と方法

2001 年 3 月～2002 年 2 月に全国 37 施設で，以下の選択基準に合致し，除外基準に当てはまらない外来高齢糖尿病患者の登録を行った¹⁾。選択基準は 65 歳以上 85 歳以下かつ HbA1c (NGSP) $\geq 7.9\%$ である。また，HbA1c (NGSP) $\geq 7.4\%$ の場合でも，他の危険因子の少なくとも 1 つが以下の基準に該当すれば選択基準に該当するとした：BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ，血圧 (BP) $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ，中性脂肪値 $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ，HDL-C $< 40 \text{ mg/dl}$ ，もし CHD がない場合，総コレステロール $\geq 200 \text{ mg/dl}$ または LDL-C $\geq 120 \text{ mg/dl}$ ，もし CHD がある場合，総コレステロール $\geq 180 \text{ mg/dl}$ または LDL-C $\geq 100 \text{ mg/dl}$ 。除外基準は最近 6 カ月以内の心筋梗塞 (MI)，脳卒中，

急性疾患や重篤な疾患，失語，重症の認知症である。

合計 1,173 人の糖尿病患者を無作為に強化治療群と通常治療群に割り付けた。無作為化の因子は年齢，性，糖尿病治療，HbA1c，総コレステロール，中性脂肪値，HDL-C，血圧，糖尿病細小血管症，虚血性心疾患，脳卒中，高血圧，脂質異常症，病院である。

強化治療群の治療目標は：HbA1c (NGSP) $< 6.9\%$ ，BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ ，収縮期血圧 $< 130 \text{ mmHg}$ ，拡張期血圧 $< 85 \text{ mmHg}$ ，HDL-C $> 40 \text{ mg/dl}$ ，中性脂肪値 $< 150 \text{ mg/dl}$ ，もし CHD がある場合，総コレステロール $< 180 \text{ mg/dl}$ または LDL-C $< 100 \text{ mg/dl}$ ，もし CHD がない場合，総コレステロール $< 200 \text{ mg/dl}$ または LDL-C $< 120 \text{ mg/dl}$ とした。もし総コレステロール値または LDL-C 値が治療目標に達しなかった場合はアトルバスタチンの使用を推奨した。通常治療群ではベースラインの治療を特別な治療目標なしに継続した。

J-EDIT 研究のアウトカムは致死的事件と非致死的事件とし，複合アウトカムとして冠血管イベント (Coronary vascular events；CVE)，脳卒中，死亡，全糖尿病関連イベントを評価した。CVE は心筋梗塞，狭心症，虚血による心不全，冠血管インターベンション，またはバイパス手術とし，脳卒中は脳梗塞，脳出血，くも膜下出血とし，TIA は含めなかった。糖尿病関連死亡は突然死，心筋梗塞死，虚血による心不全死，脳卒中による死亡，腎不全による死亡，高血糖または低血糖による死亡と定義した。全糖尿病関連イベントは CVE，脳卒中，突然死，腎不全死，糖尿病足病変，心不全のいずれかの合併症と定義した。

ランドマーク解析

また，登録時に割り付けられた強化治療群 585 例，通常治療 588 例を 1 年間追跡した時点をランドマークとして，ランドマーク解析を行った²⁾。1 年間の死亡 32 例，初期脱落 110 例，データ欠損 38 例を除いた強化治療群

Risk factors for atherosclerotic disease from the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)
Atsushi Araki：東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科

図1 non-HDL-Cと脳卒中、およびLDL-Cと冠血管イベント (CVE)

non-HDL-Cの最大四分位群 (≥ 163 mg/dl) は他の3群と比較して脳卒中の発症頻度が多かった ($p < 0.05$). LDL-Cの最大四分位群 (≥ 136 mg/dl) のCVEの発症頻度は第2の最小四分位群 (99 ~ 116 mg/dl) と比較して多かった ($p < 0.01$).

497例と通常治療496例を合わせた993例を対象として、その後5年間の追跡期間におけるイベントの危険因子を解析した。追跡期間中に38例の心血管イベント、50例の脳卒中、21例の糖尿病関連死、113例の糖尿病関連全イベントが見られた。イベントの群間比較はCox回帰分析によって行った。

結 果

J-EDIT研究の脱落率は8.9%であった。強化治療群と通常治療群の追跡期間中の致死的事件、および非致死的事件の頻度は有意差が認められなかった。但し、強化治療群の冠動脈血行再建術の頻度は、通常治療群のそれと比較して有意に多かった ($p < 0.05$)。複合イベントのCVE、脳卒中、糖尿病関連死亡、全糖尿病関連イベントも両群間で有意差が認められなかった。

ランダム解析

1年間追跡した996例でランダム解析を行った。ランダム時での臨床所見では、通常治療群と強化治療群のHbA1c(NGSP)はそれぞれ $8.1 \pm 1.1\%$ 、 $7.9 \pm 1.0\%$ であり、通常治療群で有意に高値であった。追跡期間のHbA1cは両群とも低下したが、2群間で有意差がなかった。また、収縮期血圧、LDL-C、non-HDL-Cは追跡期間中に両群とも低下したが、2群間で有意差がなかった。

Non-HDLコレステロール (non-HDL-C) を4分位に分けて、追跡中の脳卒中または糖尿病関連死亡の頻度をみると、最大四分位のnon-HDL-Cが163 mg/dl以上の群は、他の3群と比べて脳卒中の頻度が多く見られた ($P < 0.05$) (図1)。LDL-Cを4分位に分けて、CVEを見ると、最大四分位のLDL-Cが136 mg/dl以上の群は、他

図2 HbA1c (NGSP) または収縮期血圧と脳卒中の頻度との関連

表1 脳卒中、冠血管イベント、糖尿病関連死亡の危険因子—年齢、性など共変量を補正したCox回帰分析の結果

	脳卒中	冠血管イベント	糖尿病関連死亡
Non-HDL-C	$P < 0.05$	n.s.	$P < 0.001$
LDL-C	n.s.	$P < 0.05$	$P < 0.001$
HDL-C	n.s.	n.s.	n.s.
HbA1c	$P < 0.01$	n.s.	n.s.
収縮期血圧	$P = 0.067$	n.s.	n.s.

の3群と比較して、CVEの頻度が有意に多く見られた ($P < 0.01$) (図1)。

HbA1c (NGSP) の最大四分位の8.8%以上の群は、第2最小四分位7.3%以上7.9%未満の群と比較して、脳卒中の頻度が有意に高値であった ($P < 0.01$)。収縮期血圧が最大四分位の147 mmHg以上の群は、第2最小四分位の127 mmHg以上136 mmHg未満の群と比較して、脳卒中の発症頻度が有意に高値を示した ($P < 0.05$)。脳卒中の発症頻度 (/1,000人・年) をHbA1c (NGSP) や収縮期血圧の分布によってみると、Jカーブ現象が見られた (図2)。

多変量解析 (Cox回帰分析)

Cox回帰分析により多変量解析を行うと、脳卒中の発症と有意または有意傾向に関連した危険因子は高齢、男性、non-HDL-C高値、収縮期血圧、およびHbA1c高値であった。糖尿病関連死亡と関連した因子は、高齢とnon-HDL-C高値のみであった。non-HDL-Cの代わりにLDL-Cを投入するとLDL-Cが有意となった。CVE発症に関してはLDL-C高値のみが関連した。有意となった危険因子の結果を表1に示す。

身体活動量、うつ症状と脳卒中

その他、このJ-EDIT研究では、Iijimaらの報告にあるように登録時の身体活動量 (Baeckeの方法) と脳卒

中発症との関連を検討した³⁾。身体活動量の最大四分位の群は、最小四分位の群と比較しての脳卒中発症のハザード比は0.44 [95%CI: 0.20~0.97] であり、身体活動量が少ないことが、脳卒中発症の危険因子であることが明らかとなった。

高齢者のうつスケールである GDS-15 の点数が8点以上の群は8点未満の群と比較して、有意に脳卒中の頻度が多かった ($p<0.001$)。Cox 回帰分析により年齢、性、HbA1c、収縮期血圧、non-HDL-C、HDL-C を補正しても、GDS-15 が8点以上の群の脳卒中のハザード比は2.56 [95%CI: 1.25~5.23] であった。

考 察

J-EDIT 研究において、多施設のハイリスクの高齢糖尿病患者を対象にして、多因子介入による約6年間の無作為化介入試験を行った。強化治療群と従来治療群の HbA1c、収縮期血圧、LDL-C、non-HDL-C は両群とも追跡期間中に低下したが、2群間の比較では有意差を認めなかった。アウトカムである致死的事件、非致死的事件、複合エンドポイントとも有意差を認めなかった。

両群のイベントに差がなかった理由としては、強化治療群と従来治療群の危険因子に差が見られなかったことが考えられる。血糖コントロールに関しては低血糖を避ける配慮から強化治療群でSU薬やインスリンの増量ができなかったことが考えられる。また、対象の症例では、GDS15が5点以上のうつ傾向が約39%と多いことや医療者または患者の多剤併用に対する懸念も多因子介入の障壁になった可能性がある。

ランドマーク解析においては non-HDL-C が脳卒中と死亡の危険因子、LDL-C が CVE の危険因子であることが明らかとなった。non-HDL-C は、LDL-C だけでなく、IDL、レムナントリポ蛋白、small dense LDL-C などの動脈硬化を惹起しうるすべてのリポ蛋白を含んでいる⁴⁾。non-HDL-C は、糖尿病患者や既にスタチンを投与した患者で LDL-C よりも心血管疾患のリスクをより反映する。non-HDL-C はスタチン、フィブラート薬、EPA、

ニコチン酸製剤などで低下させることができるので、今後、高齢糖尿病患者でも残存リスクを念頭においた治療を検討すべきであろう。

HbA1c と収縮期血圧の高値は脳卒中の危険因子であったが、両者とも J-カーブ現象が見られた。この結果は、高齢糖尿病患者における血糖や血圧の管理はより慎重に行うべきことを示唆している。

J-EDIT 研究では、従来の危険因子以外に身体活動量の低下³⁾やうつ状態が脳卒中の独立した危険因子であることも明らかとなった。高齢糖尿病患者のうつ症状と脳卒中との関連は、well-being 低下が脳卒中の危険因子であったという報告と一致する⁵⁾。こうした結果は、高齢者の動脈硬化性疾患の予防には、単に脂質、血圧、血糖の数値を単に良くするだけでなく、心理的サポートや運動などを含めた包括的管理が重要であることを意味している。

文 献

- 1) Araki A, Iimuro S, Sakurai T, Umegaki H, Iijima K, Nakano H, et al. Intervention Trial Study Group: Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)-study design, baseline characteristics, and effects of intervention. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(Suppl. 1): 18-28.
- 2) Araki A, Iimuro S, Sakurai T, Umegaki H, Iijima K, Nakano H, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(Suppl. 1): 18-28.
- 3) Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, et al. Lower Physical Activity is a Strong Predictor of Cardiovascular Events in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus beyond Traditional Risk Factors: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(Suppl. 1): 77-87.
- 4) Jacobson TA: Trig-onometry: non-high-density lipoprotein cholesterol as a therapeutic target in dyslipidaemia. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 82-101.
- 5) Araki A, Murotani Y, Kamimiya F, Ito H: Low well-being is an independent predictor for stroke in elderly patients with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 205-210.