

平成11年度厚生科学研究費補助金  
健康科学総合研究事業  
研究報告書

全国規模ネットワークシステムでの患者登録による  
糖尿病性腎症の解析と腎症進展阻止指針作成の為の  
体制整備に関する研究 (H10-健康-080)

主任研究者 山田研一

# 目 次

1. 班総括	主任研究者	国立佐倉病院 臨床研究部長	山田 研一	1
2. コンピュータネットワーク構築について		国立佐倉病院 副院長	柏原 英彦	24
3. 糖尿病性腎症進展の病態解析		千葉大学第二内科 教授	斎藤 康	34
4. 病理画像解析		国立金沢病院 副院長	木田 寛	36
5. 遺伝子多型性の解析に関する研究		国立佐倉病院 臨床研究部 室長	酒巻 建夫	46
6. 糖尿病性腎症の疾病構造の解析方法 に関する疫学・統計学的研究		昭和大学医学部 助教授 昭和大学医学部 教授	星山 佳治 川口 毅	50
7. Retrospective study による 糖尿病性腎不全発症進展因子の検討		国立佐倉病院 医長	西村 元伸	56

厚生科学研究費補助金 (健康科学総合研究事業)  
総括研究報告書

全国規模ネットワークシステムでの患者登録による糖尿病性腎症の疾病構造の  
解析と腎症進展阻止指針作成の為の体制整備に関する研究

主任研究者 山田 研一 国立佐倉病院 臨床研究部長

研究要旨：わが国は、急速な生活習慣の欧米化に伴い疾病構造の変化を認め、成人病型の疾患の急増を認めている。特に糖尿病性腎症進展による腎不全・透析は急増し、新規導入患者数が、ついに慢性腎炎によるそれを追い越し、第一位をしめるようになった。①糖尿病性腎症の発症予防（早期腎症（微量アルブミン尿）の診断と進展阻止）と②顕性腎症の進展阻止とは治療戦略が異なる。糖尿病性腎不全・透析例発症・進展抑制の為には、まず全国規模での糖尿病性腎障害の疾病構造と、それらの病態特性を明らかにすることが必要である。その特性解明として、今回は(I)生活習慣因子として (a) 栄養管理 (b) 血糖管理 (c) 血圧管理 (d) 脂質代謝管理及び (II) 遺伝因子、特に腎症進展に関連した遺伝子の解明の観点から検討した。全国国立病院・療養所 72 施設のコンピューター・ネットワーク (HOSPnet) を活用し、共通プロトコールによるデータベース構築 (2000. 2. 18 現在) を試みた。

①初期登録 229 例 (内 HOSPnet 活用による登録 128 例) あり、データ完成を認め解析可能対象症例は 185 例であった (登録対象は、8 年以上の糖尿病罹病期間を認める 65 才以下の、血清 Cr<2.0mg/dl であり、糖尿病性網膜症 (SDR 以上) を有し、かつ文書同意を得た症例)。内、正常アルブミン尿群 ; 70 例、微量アルブミン尿群 ; 59 例、顕性腎症群 ; 56 例であった。②今年度の Observational Study では、まだ全国規模での疾病構造の解明には至らなかったが、日本人の糖尿病性腎障害の疫学的病態特性を理解することは十分可能であった。  
#1. 比較的長期の罹病期間をもつ糖尿病患者の腎症、眼症、神経症は、糖尿病性大血管障害発症・進展とは違い、比較的同程度に進展すること。健常者に比較し ACE 遺伝子多型の偏位を認め DD 型が多かった。しかし、ec-NOS (exon 7) の変異性は高血圧を考慮しても認めなかった。

#2. 検討した糖尿病症例層では、正常アルブミン尿群に比し、微量アルブミン尿群、顕性腎症群とも、血糖管理状況が悪かった。腎症進展群では、血圧値の上昇を認め、また降圧治療下でも非治療症例に比べ依然高値であり、血圧管理の重要性が示唆された。更に、正常アルブミン尿群に比較し進展群では、肥満傾向を認めるインスリン抵抗性を呈していた。また、病期進展に伴い、より強い脂質代謝異常を呈し、レムナントコレステロール値の高値を認め、凝固系異常 (血漿フィブリノーゲン値、血漿 von Willebrand 値の高値) も認めた。更に病期進展に伴い、内皮細胞機能の一指標である NOx 尿排泄の低下、尿 IV 型コラ

ーゲン排泄の増加を観察した（尿 NOx 排泄は Ccr と正相関、尿 Alb/gCr、尿  $\beta$  2MG/gCr、血圧とは逆相関を示した）。以上の結果を図表化して図 A に示す。日本人の糖尿病性腎症の病態特性として、進展候補遺伝子異常偏位の背景のもと、multi-factors の生活習慣因子が関与している事、又それらが、腎・血管内皮細胞障害を介して増悪因子となる可能性が、疫学的に判明した。今後、糖尿病性腎症進展予防指針作成には全国規模ネットワークである HOSPnet の活用による、これらの因子を考慮した経年観察による RCT-interventional study が是非必要である。

#### 分担研究者

柏原 英彦 国立佐倉病院 副院長  
 木田 寛 国立金沢病院 副院長  
 齋藤 康  
 千葉大学医学部第二内科 教授  
 酒巻 建夫  
 国立佐倉病院 臨床研究部室長  
 川口 毅  
 昭和大学医学部公衆衛生学 教授  
 星山 佳治  
 昭和大学医学部公衆衛生学 助教授  
 秋山 昌範  
 国立国際医療センター 内科医長  
 西村 元伸  
 国立佐倉病院 内科医長  
 涌井 佐和子  
 国立佐倉病院  
 臨床研究部 リサーチレジデント

把握のもとハイリスクの評価、腎死の実態、将来予測等の研究ならびに予防対策のために不可欠である。全国の地域中核施設である国立病院等で、多くの糖尿病性腎症患者の治療に当たっている施設が参加して作る患者データベースを構築することは、全国規模でわが国の糖尿病性腎症の疫学調査や前向き調査を行うに最適である。今後、特にこのデータベースを基に、糖尿病性腎症発症・進展候補遺伝子と治療薬易反応性関連遺伝子の解析も可能となる。それらの結果は腎症進展阻止指針作成とオーダーメイドの医療の確立に最も相応しく、その有用性は計り知れないと考えられる。さらに、データベースの有効利用は、糖尿病患者ならびに一般国民への腎症予防策としても十分応用可能となる。

#### A. 研究目的

わが国では、国家規模での糖尿病性腎症各病期の疾病構造や疫学調査、予後判定などのための登録システムは存在しない。国民病とまで言われる糖尿病、特に糖尿病性腎不全は QOL の低下、医学的、社会的、経済的困難性の為予防が急務である。腎症患者データベースは、罹患率や、病態特性の

#### B. 研究方法

本研究は近年益々増加を示す糖尿病性腎症の進展を予防する為に、全国規模で糖尿病性腎症患者の医療情報（臨床検査値、病理画像、X 線診断、治療法、予後など）をデータベース化し、疫学調査ならびに臨床研究に資するとともに、腎症進展予防指針を作成することにある。具体的方法として、全国規模で利用可能なコンピューターネットワーク（HOSPnet）によりイントラネッ

ト方式で国立佐倉病院へ登録するシステム（腎ネット）の構築を行う。共通プロトコールの詳細については、平成10年度の報告書を参照。

検査項目は、アナムネーゼと一般項目以外に①腎症進展に対する候補遺伝子と考られているアンギオテンシンI変換酵素（ACE）、アンギオテンシンII受容体、脂質代謝関連のアポE、血管内皮細胞NO合成酵素各遺伝子等の多型性と腎機能予後（尿アルブミン、尿蛋白、尿IV型コラーゲン、1/Cr、その他腎細胞外基質成分（プロテオグリカン等）の変化）との関係 ②高血圧、高脂血症の治療と適合性（例えばACE阻害剤とカルシウム拮抗剤の腎症予後効果への違い）及び血糖管理状況と予後との関連性 ③栄養調査からの食事、特に蛋白摂取や塩分摂取と糖尿病性腎症進展への影響。今年度までは、Observational Study であり経年観察は、次年度以後とする。更に、インターネット上のホームページ上に糖尿病性腎症進展予防のための教育プログラムを開発し、電子メールを利用した医療相談システムの在り方に関する検討を行う。統計方法は、カイ二乗検定、Wilcoxon signed rank 検定、Kruskal Wallis 検定、重回帰分析、ロジスティック回帰分析 により行った。

### C. 研究結果

2000.2.18 現在、初期登録 229 例（内 HOSPnet 活用による登録 128 例）あり、データ完成を認め解析可能対象症例は 185 例であった（登録対象は、8 年以上の糖尿病罹病期間を認める 65 才以下の、血清 Cr<2.0mg/dl であり、糖尿病性網膜症（SDR 以上）を有し、かつ文書同意を得た症例）。

内、正常アルブミン尿群；70 例、微量アルブミン尿群；59 例、顕性腎症群；56 例であった（表 1.2.）。

#### （I）登録症例全般の特徴：

①登録症例の他の血管合併症の分布と相互関連性（表 3）：登録症例の糖尿病性網膜症のステージと糖尿病性神経障害の頻度はよく相関していた。しかし、大血管障害の頻度とは相関性を認めなかった（表 3-(1)、-(2)）。

②登録症例の血糖管理、栄養管理状況（図 1.2.3.4）：HbA1c のヒストグラムを図 1 に示す。平均 HbA1c は  $7.86 \pm 1.36\%$  であった。又、HOMA 指数（インスリン非使用例）と BMI は有意の正相関を示し、インスリン抵抗性肥満を示していた（図 2）。一方、登録症例の栄養管理状況のうち、24 時間蓄尿による推定蛋白摂取量（g/日）（EPI）は、3 日間食事調査よりの蛋白摂取量（g/日）とよく相関していた（図 3）。更に、24 時間蓄尿よりの 1 日食塩摂取量（g/日）は、3 日間食事調査よりの食塩摂取量ともよく相関していた（図 4）。

③登録症例全般の血圧管理状況（表 4）：降圧治療群は、非降圧治療群に比較し、降圧治療下にもかかわらず血圧値は有意に高値を示していた（その時の電解質代謝には両群有意な差を認めなかった）（表 4）。

④全登録症例遺伝子解析の特徴：(④)-(1)：健常対照例との比較（表 5.6.7.）；今回の登録症例（criteria 参照）長期糖尿病罹病（8 年以上）患者で、細小血管障害（少なくとも糖尿病性網膜症）を有する又は有した糖尿病患者と一般健常成人との候補遺伝子（ACE、ec-NOS）多型の検討を

表 5.6.7 に示す。登録糖尿病患者は、健康者に比較し、有意に ACE 遺伝子多型 DD 型が多かった。しかし、ec-NOS 遺伝子多型偏位は観察できなかった (表 5.6)。

(④- (2)) : 登録糖尿病群のうちで ACE も ec-NOS 遺伝子も高血圧の有無での差を認めなかった (表 7)。(④- (3)) : 登録糖尿病患者網膜症ステージと候補遺伝子 (ACE、ec-NOS) 多型との関連 (表 8) ; 網膜症の進展度と ACE、ec-NOS 遺伝子多型性とは相関性を認めなかった (表 8)。

⑤ NOx の意義づけ (表 9) : 今回、血管内皮細胞機能の一指標として想定した NOx の意義について解析した。尿 NOx 排泄値は、血圧と負の相関を示した。更に、尿 Alb、尿 NAG、尿  $\beta$  2MG 排泄とも負の相関を示した。一方、Ccr とは有意の正相関を示した。しかし、血漿 NOx 値は、血圧や腎機能と、病態との関連から意義のある関連性は認めなかった。

#### (II) 腎症各病期群別の疫学的病態特性 :

腎症各病期群 (正常アルブミン尿群 (n=70)、微量アルブミン尿群 (n=59)、顕性腎症群 (n=56)) で、進展群で必ずしも家族歴が高頻度とは限らなく、糖尿病罹病期間も各群間で有意差を認めなかったが、高血圧の既往のものが進展群で多かった (表 10- (1))。血糖管理状況では、HbA1c は腎症進展群で悪く、HOMA 指数も高かった (表 10- (2))。又、顕性腎症群では、高血症が多く、治療にもかかわらず血圧は高値であった (表 10- (4))。降圧治療薬は、Ca 拮抗剤、ACE 阻害剤が頻用されていた (表 10- (4))。腎症進展に伴い、血清 TG 値、Lp (a) 値、レムナントコレステロール値の上昇、リポ蛋白代謝の変動 (LDL/HDL 泳動比の変動)

を認め、凝固系異常も認めた (表 10- (5))。腎機能検査では、腎症進展に伴い、尿 NOx 排泄の減少、尿 IV コラーゲン排泄の増加を認めた (表 10- (6))。又、24 時間蓄尿検査により、腎症進展に伴い Ccr の低下とともに一日尿中 Na 排泄量ではなく、一日尿 Ca 排泄量の減少 (血清補正 Ca 値は不変) を認め、腎での Ca 代謝異常の存在が示唆された (表 10- (6))。一方、ACE 遺伝子多型や ec-NOS 遺伝子多型の有意な偏在は、各群間で観察出来なかった (表 10- (6))。次に、各群間での相対危険度検定の為、腎症病期を従属変数とした単変量ロジスティック回帰分析の結果を行った (表 11)。対象患者では、正常アルブミン尿群に比較しても、微量アルブミン尿群、顕性腎症群も糖尿病罹病期間では有意差を認めなかった。糖尿病性腎症進展に伴って、糖尿病性網膜症の進展を認めるも、大血管障害の頻度は必ずしも平行していなかった。微量アルブミン尿群、顕性腎症群とも正常アルブミン尿群に比較し血糖管理が悪く、肥満傾向を認めインスリン抵抗性 (HOMA 指数の有意な高値) を認めた。同様に、進展に伴ない高血圧を呈し、高血圧症の相対危険度が高く、血圧管理の重要性が強く示唆された。一方、脂質代謝では顕性腎症群で高 TCHO 血症、低 HDL - CHO 血症、レムナントコレステロール値のより高値を認め、ディスク電気泳動上での有意な高 Midband 陽性率と LDL/HDL 泳動比の有意な変動を認め、腎症進展に伴いリポ蛋白代謝異常の病態を呈していた。また、正常アルブミン尿群に比較し顕性腎症群で、また微量アルブミン尿群でも、血漿フィブリノーゲン値、血漿 vWF 値の高値を呈し、より強い凝固系亢進、

血管内皮細胞障害の存在を示唆していた（表 11- (1)）。腎症進展に伴い、当然、腎間質障害マーカーの高値を認めた。又、尿 NOx 排泄の減少、尿IVコラーゲン排泄の亢進を呈し、腎での基質増生が示唆された（表 11- (2)）。興味あることに、24 時間蓄尿検査より顕性腎症群で、正常アルブミン尿群に比較し、一日尿中 Na 排泄でなく一日尿中 Ca 排泄が有意に減少（血清補正 Ca 値は不変）を認め、腎での Ca 代謝の変動が示唆された（表 11- (2)）。一方、3 群間での ACE 遺伝子、ec-NOS 遺伝子多型の偏位は全く認めず、対象糖尿病患者での血清 Cr < 2.0mg/dl までの腎症の発症・進展自体への ACE 遺伝子多型性の直接的関与は薄いと考えられた（表 11- (3)）。以上が、今年度多施設共同による共通プロトコールの解析成果である。

このデータベース構築作業のなかで、相原班員はイントラネットである HOSPnet を利用して、全国施設から Web ブラウザソフト経由で、共通基本情報、腎疾患共通情報、腎疾患固有情報と層別化したデータベース構造により、患者登録、検索、閲覧、統計が可能な診療支援+臨床研究型のデータベース仕様を作成した。木田班員は、NIDDM の糖尿病性腎症病理所見評価法作成にあたり、その特徴として、虚血型腎病変の重要性を報告した。糖尿病性腎症の古典的腎病変であるび慢性病変、結節性病変、滲出性病変に加えて虚血腎病変と考えられる、巣状糸球体硬化症様病変、糸球体係蹄壁の不整と二重化、糸球体係蹄の分葉化、全節状メサンギオライシスなどを、間質病変とともに評価対象項目として必要とした。斎藤班員は、腎症病態解明の一環として自

然発症糖尿病モデルラットである OLETF ラットの糖尿病性腎症の進展に、TGF $\beta$  刺激伝達系の一つである Smad の発現の重要性を指摘した。又、西村班員は、血清 Cr > 2.0mg/dl 又は透析導入例の糖尿病性腎症例（全例網膜症あり）と糖尿病罹病歴を match させた顕性腎症非発症例との paired retrospective study により、腎疾患家族歴の有無、ACE 遺伝子多型の偏位の重要性、更に腎不全になるまでの放置例や中途治療中断例が腎不全群で有意に多いため、疾患に対する啓蒙・啓発と早期検診の重要性を示唆した。又、同時に血糖管理とともに血圧管理、脂質代謝の管理が、腎不全進展速度へ影響する重要因子となり、管理の重要性を指摘した。最後に、統計・解析を担当した星山・川口両班員は、登録されたデータベースを単変量ロジスティック回帰分析結果を踏まえて、多変量解析の手法を用いて検討もした。

#### D. 考察

今回、全国規模ネットワークシステムである HOSPnet を活用した、糖尿病性腎症データベース構築を試み、日本人の糖尿病性腎障害の疫学的な病態特性の解析を行った。コンピューターネットワークである HOSPnet を何らかの形で利用した、患者初期登録（2000年3月14日現在）は229例中128例であり、まだまだ活用が不十分であるとともに、インフラ面での整備が必要と考えられた。疫学的病態特性の面では、いくつかの重要な問題点（テーマ）が浮び上がってきた。今回の登録 criteria は長期（8年以上）の糖尿病罹病期間がある65才以下の糖尿病患者で、糖尿病性網

膜症 (SDR 以上) を有した又は有する患者で、血清 Cr < 2.0mg/dl の患者である。今回の解析可能な検討対象患者は、188名であり内 IDDM は14名のみ登録された。このような糖尿病対象集団は、健常成人 (n = 134) との比較で ACE 遺伝子多型で DD 型が有意に多かったことは少なくとも糖尿病性細小血管症 (網膜症) の易罹患性と (その程度とは別に) ACE 遺伝子多型性に関連のあることを示唆している。また、一方、進展に伴いより強い糖代謝異常を呈していた。このような背景のもと、腎障害進展に伴い肥満傾向を認め、有意なインスリン抵抗性を呈しており、脂質代謝異常もより強く認めた。特に、顕性腎症群では有意に高血圧を呈し、血圧管理の重要性が強く示唆された。この時、この群で腎での Ca 代謝異常 (一日尿 Ca 排泄の減少) を認めたことは、興味あることである。今後、Ca 感受性受容体を含め、その病態への関与の検討が必要であろう。更に、腎障害進展に伴い、凝固系亢進を認めた。このような病態とともに、腎障害進展時は腎・血管内皮細胞障害とともに、細胞外基質増生が強く認められた。以上のような病態特性のサマリーを図 A に示す。この病態特性が原因か、結果なのかは今後の経過と治療介入により判明されると考える。いずれにしても、肥満・インスリン抵抗性、脂質代謝異常、高血圧 (腎での Ca 代謝異常を含む)、凝固系異常、腎・血管内皮細胞異常、細胞外基質増生、等に関する生活習慣因子の管理とともに、これらの浮上した問題事項に関連した遺伝子群の多型性と多様性の検討が必要となる。又、個々の治療介入による病態の変化も観察が必要となる。このデータベースを活用し、

治療薬剤等の易感受性遺伝子の多型性等の検討も可能となろう。

#### E. 結論

全国規模データベースシステムの解析により、日本人の糖尿病性腎障害の病態特性を明らかにした。腎障害進展に伴い、増大する危険・寄与因子が明らかになり、それに関連する生活習慣の管理と、遺伝背景の解析の必要性が急がれる。

表 1 対象者の特徴

	%	N
性別		
男性	(43.1)	81 /188
女性	(56.9)	107 /188
年齢		56.1±7.9
20歳代	(0.5)	1 /188
30歳代	(4.8)	9 /188
40歳代	(12.2)	23 /188
50歳代	(41.5)	78 /188
60歳代	(41.0)	77 /188
家族歴		
一親等		
糖尿病(+)	(39.6)	74 /187
糖尿病性腎症(+)	(4.3)	8 /187
腎炎・腎疾患(+)	(0.5)	1 /187
腎不全(+)	(0.5)	1 /187
高血圧(+)	(16.0)	30 /187
大血管障害(+)	(10.7)	20 /187
二親等		
糖尿病(+)	(27.3)	51 /187
糖尿病性腎症(+)	(2.1)	4 /187
腎炎・腎疾患(+)	(0.5)	1 /187
腎不全(+)	(0.5)	1 /187
高血圧(+)	(7.0)	13 /187
大血管障害(+)	(1.6)	3 /187
既往症		
高血圧(+)	(23.9)	45 /188
腎疾患(+)	(0.0)	0 /188
大血管障害(+)	(9.0)	17 /188
糖尿病型		
IDDM	(7.6)	14 /185
NIDDM	(92.4)	171 /185
BMI(kg/m <sup>2</sup> )		
痩せ (BMI<18.5)	(5.9)	11 /187
正常 (18.5≤BMI<25)	(66.8)	125 /187
肥満 (25≤BMI)	(27.3)	51 /187
推定DM罹病期間		
10年未満	(14.0)	26 /186
10年以上15年未満	(35.4)	66 /186
15年以上20年未満	(25.3)	47 /186
20年以上25年未満	(15.1)	28 /186
25年以上	(10.2)	19 /186
合併症		
網膜症		
単純性	(44.6)	84 /188
前増殖性	(26.1)	49 /188
増殖性	(27.7)	52 /188
黄斑症/失明	(1.6)	3 /188
末梢神経障害/自律神経障害(+)	(75.0)	138 /184
大血管障害(+)	(16.6)	31 /187

表2 糖尿病性腎症病期別登録数

表2-(1) エントリー症例の病期分類

尿Alb/Cr(mg/gCr)	糖尿病性腎症病期分類 (厚生省研究班より)								
	≤30mg/gCr			30~300mg/gCr			>300mg/gCr		
	正常アルブミン尿			微量アルブミン尿			顕性腎症		
本研究対象症例	70症例			59症例			56症例*		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>
尿Alb/Cr(mg/gCr)	10.6 ±6.8		(0.6 ~28.3)	117.0 ±74.8		(32.2 ~296.4)	1785.4 ±1991.9		(305.3 ~9564.1)
尿タンパク/Cr(g/gCr)	0.09 ±0.13		(0.00 ~0.72)	0.23 ±0.25		(0.00 ~1.47)	2.50 ±2.62		(0.35 ~10.24)
血中Cr (mg/dl)	0.67 ±0.18		(0.30 ~1.23)	0.70 ±0.18		(0.30 ~1.32)	0.92 ±0.37		(0.40 ~1.91)

\*S-Cr (mg/dl) <1.1:N=43, 1.1≤S-Cr(mg/dl): N=13

表2-(2) 病期別：性別および年齢

病期	正常アルブミン尿 N=70		微量アルブミン尿 N=59		顕性腎症 N=56		<i>p</i>
	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	
性別							
男性	(35.7)	25 /70	(47.5)	28 /59	(51.8)	29 /56	0.272 #
女性	(64.3)	45 /70	(52.5)	31 /59	(48.2)	27 /56	
年齢							
	55.4 ±8.7		56.5 ±6.6		57.0 ±8.3		
20歳代	(1.4)	1 /70	(0.0)	0 /59	(0.0)	0 /56	0.227 ##
30歳代	(4.3)	3 /70	(3.4)	2 /59	(7.1)	4 /56	
40歳代	(14.3)	10 /70	(6.8)	4 /59	(14.3)	8 /56	
50歳代	(45.7)	32 /70	(52.5)	31 /59	(23.2)	13 /56	
60歳代	(34.3)	24 /70	(37.3)	22 /59	(55.4)	31 /56	

#  $\chi^2$ 検定

## Kruskal Wallis 検定

表3 登録症例の糖尿病性網膜症ステージによる他の血管合併症の分布と相関

表3-(1) 登録症例の糖尿病性網膜症ステージによる他の血管合併症の分布

眼症 合併症	SDR		PPDR/PDR/ 黄斑症/失明		p
	N=84		N=104		
	%	N	%	N	
神経障害					
末梢神経障害(+)	(53.0)	44 /83	(74.5)	76 /102	0.004
自律神経障害(+)	(21.5)	17 /79	(42.1)	40 /95	0.007
末梢神経障害/自律神経障害(+)	(61.0)	50 /82	(86.3)	88 /102	<0.001
大血管障害					
虚血性心疾患(+)	(8.3)	7 /84	(8.7)	9 /104	1.000
脳血管疾患(+)	(4.8)	4 /84	(7.8)	8 /103	0.593
ASO(+)	(2.4)	2 /84	(4.8)	5 /104	0.627
虚血性心疾患/脳血管疾患/ ASO(+)	(14.3)	12 /84	(18.4)	19 /103	0.573

p-value from  $\chi^2$  test

表3-(2) 糖尿病性網膜症ステージを従属変数としたロジスティック回帰分析

眼症 合併症	SDR=0, PPDR/PDR/黄斑症/失明=1						
	$\beta$	S.E.	Wald	p	OR	95%CI	
						Lower	Upper
神経障害							
末梢神経障害(+)	1.01	0.33	9.20	0.002	2.75	(1.430 - 5.275)	
自律神経障害(+)	1.06	0.37	8.39	0.004	2.90	(1.411 - 5.953)	
末梢神経障害/自律神経障害(+)	1.48	0.39	14.83	<0.001	4.41	(2.073 - 9.393)	
大血管障害							
虚血性心疾患(+)	-0.14	0.55	0.061	0.805	0.87	(0.295 - 2.579)	
脳血管疾患(+)	0.45	0.65	0.49	0.483	1.57	(0.444 - 5.570)	
ASO(+)	0.65	0.88	0.55	0.458	1.92	(0.342 - 10.795)	
虚血性心疾患/脳血管疾患/ ASO(+)	-0.17	0.42	0.16	0.691	0.85	(0.371 - 1.931)	

OR: 性(女性[reference], 男性), 年齢(連続変数), 糖尿病罹病期間(3分位数:12年未満[reference], 12年以上19年未満, 19年以上), BMI(3カテゴリー: 痩せ[reference], 正常, 肥満)により補正  
reference category (-)

## 登録症例の血糖管理状況

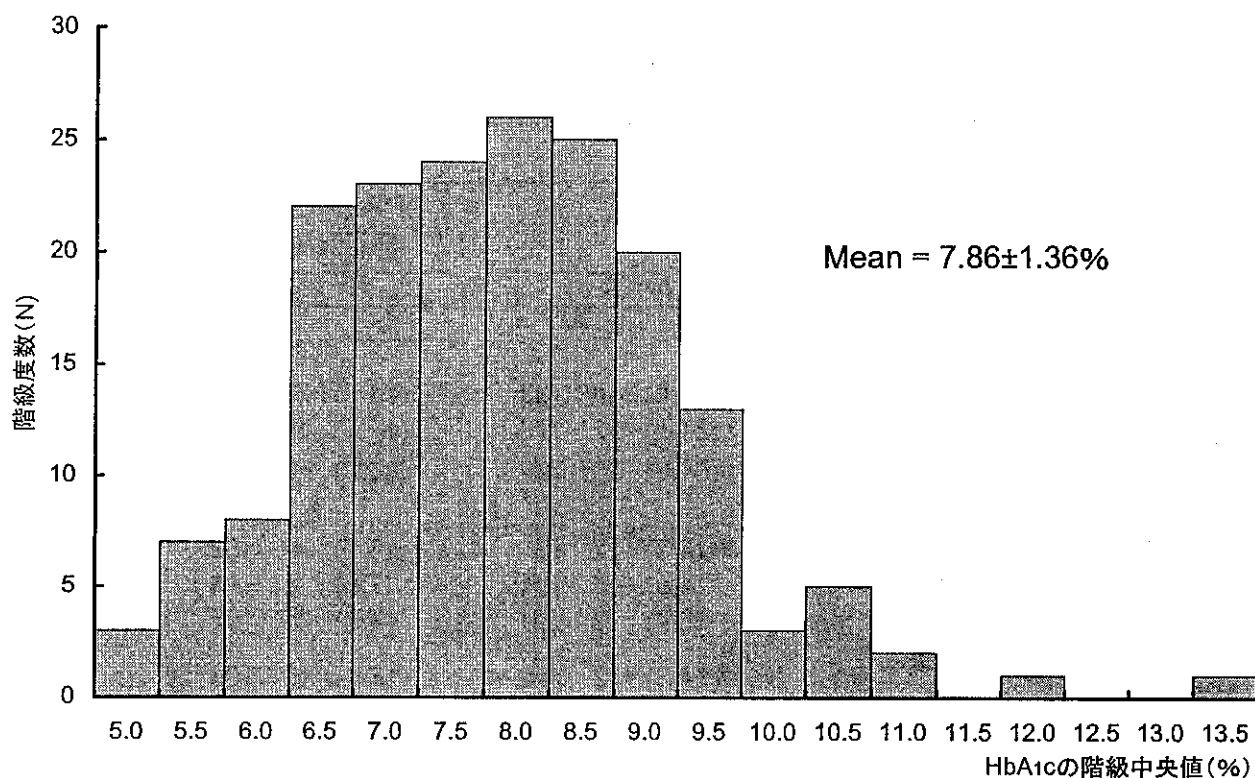


図1 HbA1cのヒストグラム

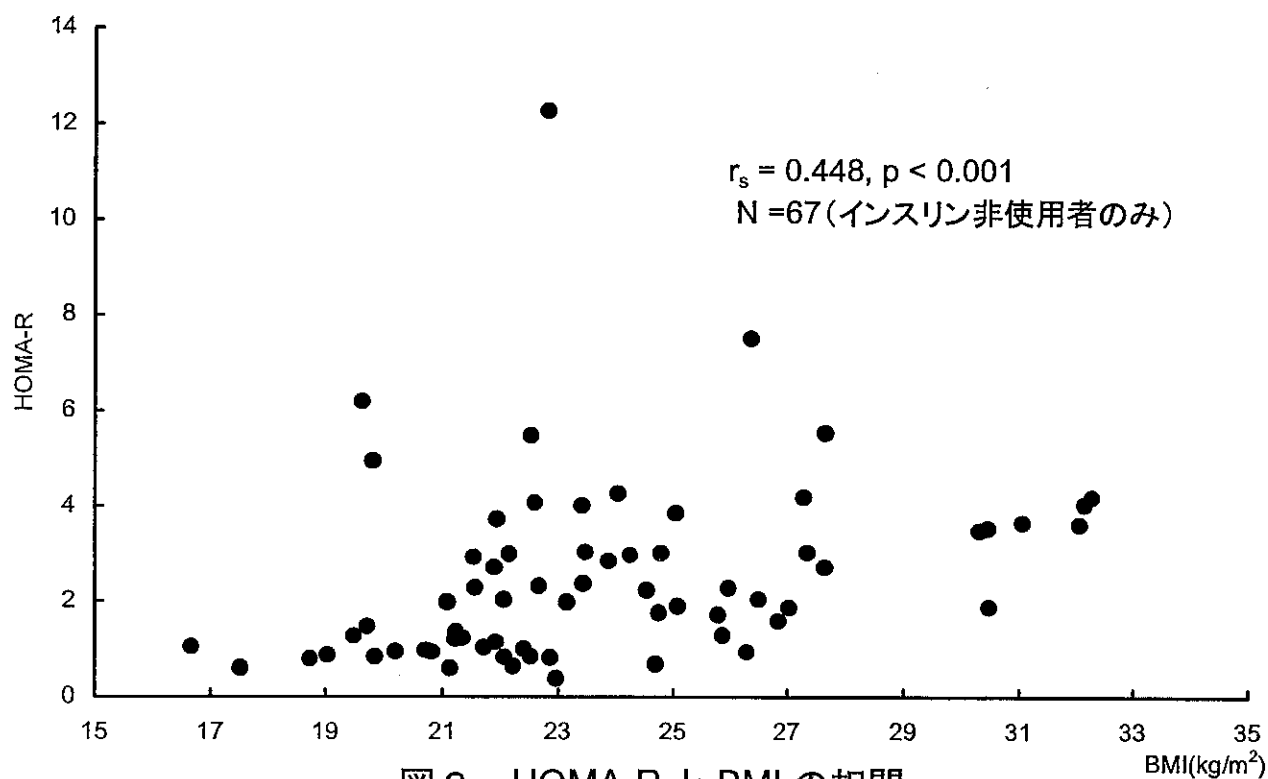


図2 HOMA-RとBMIの相関

HOMA-R (The homeostasis model insulin resistance index) =  
 空腹時血糖 (mmol/l) × 空腹時 IRI (mU/l) / 22.5. インスリン非使用者のみに対し算出 (N=67)  
 $r_s$  = スピアマンの順位相関係数

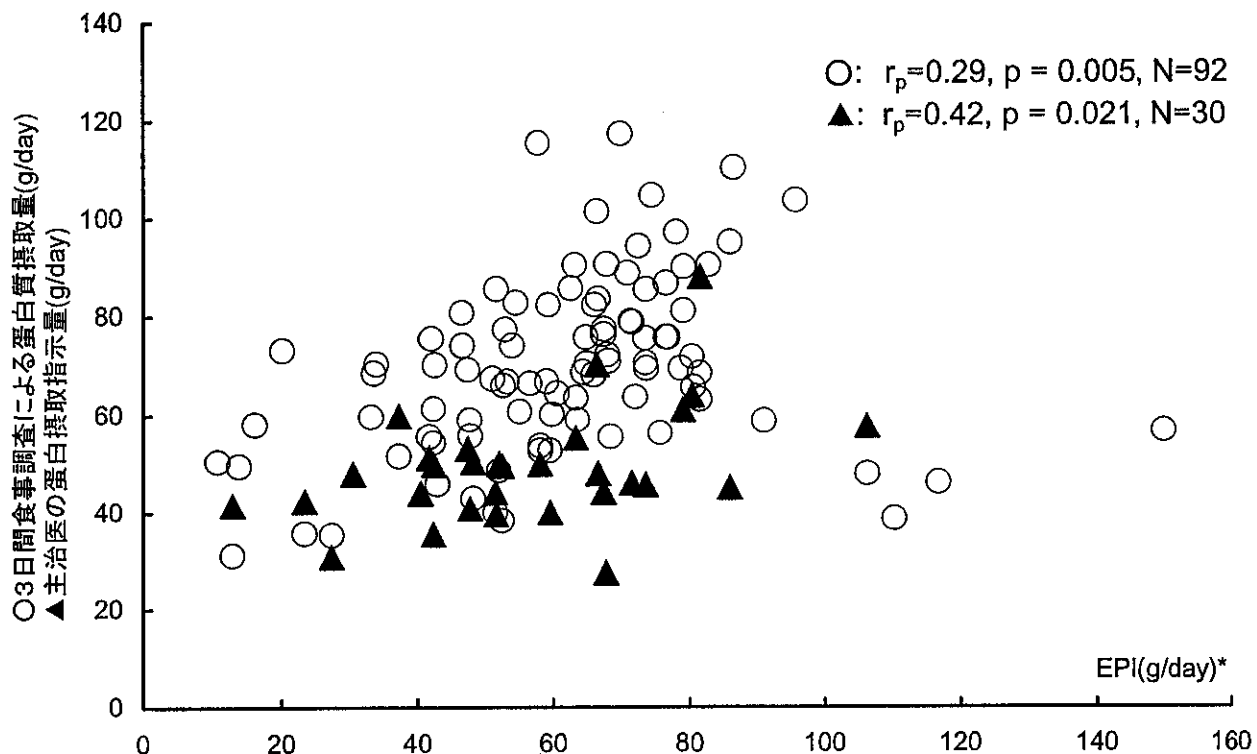


図3 食事・栄養調査と24時間蓄尿による1日推定蛋白摂取量との相関

\*EPI : 24 時間蓄尿による推定蛋白摂取量(g/day) = [尿中 UN(mg/dl) × 1 日尿量(dl) + 31 × 実測体重(kg)] × 6.25/1000. p-value from Pearson correlation analyses

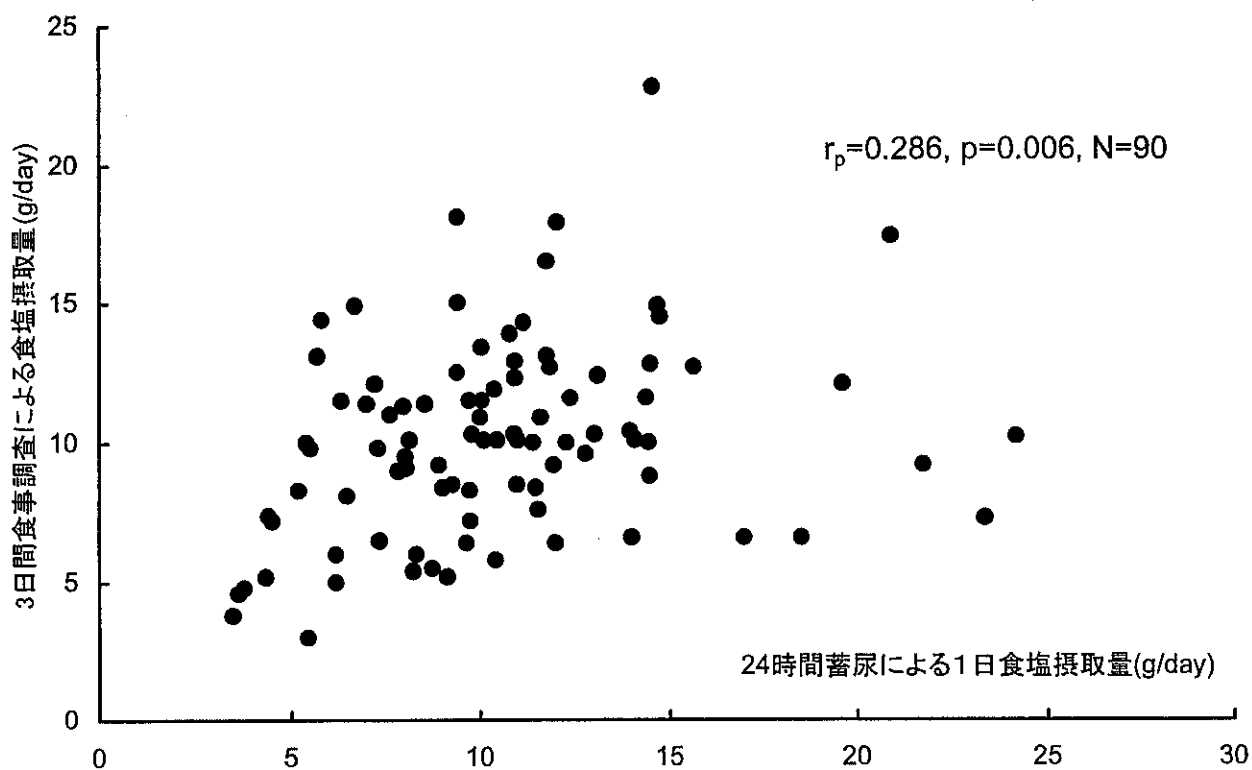


図4 食事・栄養調査と24時間蓄尿による1日食塩摂取量との相関

p-value from Pearson correlation analysis

表 4 登録症例の血圧管理状況：非降圧剤（利尿剤含む）治療群と治療群との比較

	非降圧治療群 N=103			降圧治療群 N=83			p
	M	SD	N	M	SD	N	
<b>血圧</b>							
収縮期血圧(mmHg)	127.0	(15.9)	103	142.1	(17.5)	83	<0.001
拡張期血圧(mmHg)	74.0	(9.4)	103	80.1	(10.6)	83	<0.001
平均血圧(mmHg)*	91.7	(10.3)	103	100.7	(12.0)	83	<0.001
<b>24時間蓄尿</b>							
尿中Na(g/day)	4.11	(1.71)	54	4.07	(1.75)	45	0.992
尿中K(g/day)	2.33	(1.21)	51	2.08	(1.06)	44	0.298
尿中Ca(g/day)	0.16	(0.10)	52	0.14	(0.12)	43	0.340
尿中P(g/day)	0.68	(0.32)	53	0.65	(0.25)	43	0.771
尿中蛋白(g/day)	0.41	(1.03)	54	0.93	(1.93)	46	0.112
Ccr(ml/min/1.48m <sup>2</sup> )	99.1	(38.0)	54	79.5	(34.2)	44	0.006
<b>一般血液検査成績</b>							
血清Ca(mg/dl)	9.4	(1.14)	91	9.5	(0.77)	76	0.876
血清補正Ca(mg/dl)	9.2	(1.09)	91	9.4	(0.73)	76	0.208

\*平均血圧=(収縮期血圧-拡張期血圧)/3+拡張期血圧より算出

p-value from Wilcoxon signed rank test

登録糖尿病患者と健常成人との候補遺伝子解析：

表5 ACE/ec-NOS 遺伝子多型の分布

項目	検診群 N=134		DM群 <sup>a</sup> N=188		p
	%	N	%	N	
性別					
男	(33.6)	45 /134	(43.1)	81 /188	0.108 #
女	(66.4)	89 /134	(56.9)	107 /188	
年齢					
平均	40.0±9.6		56.1±7.9		<0.001 ##
ACE遺伝子型					
II型	(38.8)	52 /134	(38.0)	57 /168	0.016 #
DI型	(50.0)	67 /134	(47.3)	71 /168	
DD型	(11.2)	15 /134	(26.7)	40 /168	
ec-NOS遺伝子多型					
AA	(11.9)	16 /134	(12.7)	19 /165	1.000
Aa	(88.1)	118 /134	(97.3)	146 /165	

<sup>a</sup>長期糖尿病罹病患者で細小血管障害[少なくとも網膜症]を有する糖尿病患者

# p-value from  $\chi^2$  test, ## p-value from Wilcoxon signed rank test

表6 ACE/ec-NOS 遺伝子多型：検診群(0) vs. DM 群(1)を従属変数としたロジスティック回帰分析

項目	$\beta$	SE	Wald	df	p	OR	95%CI
ACE遺伝子多型			8.84	2	0.012		
II						1.00	
DI	-0.54	0.367	2.19	1	0.139	0.58	(0.283 - 1.192)
DD	0.95	0.506	3.51	1	0.061	2.58	(0.957 - 6.955)
II/DI						1.00	
DD	1.22	0.466	6.88	1	0.009	3.40	(1.362 - 8.479)
ec-NOS遺伝子多型							
AA						1.00	
Aa	0.50	0.474	1.09	1	0.297	1.64	(0.647 - 4.157)

従属変数：検診群(0) vs. DM群(1)\*

\*長期糖尿病罹病患者で細小血管障害[少なくとも網膜症]を有する糖尿病患者

p-value from the Wald chi-square test.

OR:性・年齢(連続変数)・喫煙習慣により補正

表7 ACE/ec-NOS 遺伝子多型：高血圧症有無での検討

項目	DM群 <sup>a</sup>				p
	高血圧症-		高血圧症+ <sup>b</sup>		
	N=69		N=117		
	%	N	%	N	
性別					
男	(40.6)	28 /69	(44.4)	52 /117	0.718
女	(59.4)	41 /69	(55.6)	65 /117	
ACE					
II	(34.9)	22 /63	(33.7)	35 /104	1.000
DI	(42.9)	27 /63	(41.3)	43 /104	
DD	(22.2)	14 /63	(25.0)	26 /104	
ec-NOS					
AA	(83.9)	52 /62	(91.3)	94 /103	0.235
Aa	(16.1)	10 /62	(8.7)	9 /103	

<sup>a</sup>長期糖尿病罹病患者で細小血管障害[少なくとも網膜症]を有する糖尿病患者

<sup>b</sup>高血圧症(+): 血圧>130/85mmHgまたは降圧治療(利尿剤含む)の症例

p-value from  $\chi^2$  test

表8 糖尿病網膜症ステージによる ACE/ec-NOS 遺伝子多型の分布

遺伝子	眼症	SDR		PPDR/PDR/ 黄斑症/失明		p
		N=84		N=104		
		%	N	%	N	
ACE						
II		(33.8)	24 /71	(34.0)	33 /97	0.999
DI		(42.3)	30 /71	(42.3)	41 /97	
DD		(23.9)	17 /71	(23.7)	23 /97	
ec-NOS						
AA		(85.7)	60 /70	(90.5)	86 /95	0.478
Aa		(14.3)	10 /70	(9.5)	9 /95	

p-value from  $\chi^2$  test

表9 窒素酸化物 (NOx) の意義づけ—尿 NOx, 血漿 NOx と他の検査値との  
 相関—

	尿NOx( $\times 10^{-4}$ mol/l)			血漿NOx( $\times 10^{-4}$ mol/l)		
	$r_s$	p-value	N	$r_s$	p-value	N
<b>血圧</b>						
収縮期血圧(mmHg)	-0.17	0.023	177	0.07	0.390	177
拡張期血圧(mmHg)	-0.16	0.032	177	0.09	0.260	177
平均血圧(mmHg)*	-0.17	0.021	177	0.09	0.238	177
<b>特殊血液検査</b>						
血漿t-PA(ng/ml)	0.10	0.210	173	0.04	0.566	173
血漿vWF(%)	-0.03	0.685	178	0.06	0.454	178
血漿PAI-1(ng/ml)	0.02	0.824	178	-0.02	0.802	178
血漿 Fibrinogen (mg/dl)	-0.06	0.445	178	0.25	0.001	178
<b>腎症検査</b>						
尿Alb/Cr(mg/gCr)	-0.19	0.014	178	0.18	0.014	178
尿蛋白/Cr(g/gCr)	-0.17	0.027	175	0.17	0.024	175
尿 NAG/Cr(U/gCr)	-0.24	0.002	165	0.00	0.973	164
尿 $\beta_2$ MG/Cr( $\mu$ g/gCr)	-0.26	<0.001	173	-0.02	0.819	173
<b>24時間蓄尿による栄養調査</b>						
EPI: 1日推定蛋白摂取量(g/day)**	0.15	0.147	98	0.09	0.396	99
1日推定食塩摂取量(g/day)	0.17	0.092	96	-0.04	0.712	97
1日推定蛋白排泄量(g/day)	0.04	0.691	97	0.21	0.035	98
Ccr(ml/min/1.48m <sup>2</sup> )	0.32	0.001	95	-0.11	0.282	96
<b>一般血液検査成績</b>						
血清Ca(mg/dl)	0.04	0.625	160	-0.02	0.837	159
血清補正Ca(mg/dl)	0.02	0.840	160	0.01	0.922	159
<b>3日間食事調査による摂取量</b>						
Arginine	0.07	0.541	92	-0.06	0.566	93
Arginine/kg	0.07	0.530	92	-0.09	0.368	93
Lysine	0.05	0.639	92	-0.01	0.922	93
Lysine/kg	0.05	0.623	92	-0.02	0.832	93
Glycine	0.05	0.614	92	-0.07	0.510	93
Glycine/kg	0.06	0.552	92	-0.07	0.521	93
Arginine/蛋白質	-0.14	0.195	92	0.01	0.900	93
Arginine/EAA	-0.03	0.762	92	-0.04	0.685	93

t-PA: tissue plasminogen activator, vWF: von Willebrand factor (第Ⅷ因子様抗原定量), PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1.

\*平均血圧 = (収縮期血圧 - 拡張期血圧) / 3 + 拡張期血圧より算出

\*\*EPI: 24時間蓄尿による推定蛋白摂取量(g/day) = [尿中UN(mg/dl) × 1日尿量(dl) + 31 × 実測体重(kg)] × 6.25 / 1000

$r_s$ : スピアマンの順位相関係数

表10-(1) 腎症各病期群間の解析(1):家族歴,既往症ならびに合併症等

病期	a:正常アルブミン尿 N=70		b:微量アルブミン尿 N=59		c:顕性腎症 N=56		p	
	%	N	%	N	%	N		
性別								
男性	(35.7)	25 /70	(47.5)	28 /59	(48.2)	27 /56	0.272	#
女性	(64.3)	45 /70	(52.5)	31 /59	(51.8)	29 /56		
年齢								
20歳代	(1.4)	1 /70	(0.0)	0 /59	(0.0)	0 /56	0.227	##
30歳代	(4.3)	3 /70	(3.4)	2 /59	(7.1)	4 /56		
40歳代	(14.3)	10 /70	(6.8)	4 /59	(14.3)	8 /56		
50歳代	(45.7)	32 /70	(52.5)	31 /59	(23.2)	13 /56		
60歳代	(34.3)	24 /70	(37.3)	22 /59	(55.4)	31 /56		
家族歴(一親等・二親等)								
糖尿病(+)	(50.7)	35 /69	(52.5)	31 /59	(51.8)	29 /56	0.979	#
糖尿病性腎症(+)	(2.9)	2 /69	(6.8)	4 /59	(7.1)	4 /56	—	
腎炎・腎疾患(+)	(1.4)	1 /69	(1.7)	1 /59	(0.0)	0 /56	—	
腎不全(+)	(1.4)	1 /69	(1.7)	1 /59	(0.0)	0 /56	—	
高血圧(+)	(14.5)	10 /69	(18.6)	11 /59	(26.8)	15 /56	0.221	#
大血管障害(+)	(13.0)	9 /69	(8.5)	5 /59	(14.3)	8 /56	0.593	#
既往症								
高血圧(+)	(14.3)	10 /70	(25.4)	15 /59	(33.9)	19 /56	0.034	#
腎疾患(+)	(0.0)	0 /70	(0.0)	0 /59	(0.0)	0 /56	—	
大血管障害(+)	(4.3)	3 /70	(11.9)	7 /59	(12.5)	7 /56	0.196	#
BMI(kg/m <sup>2</sup> )								
痩せ(BMI<18.5)	(11.6)	8 /69	(0.0)	0 /59	(5.4)	3 /56	0.029	##
正常(18.5≤BMI<25)	(69.6)	48 /69	(67.8)	40 /59	(45.5)	35 /56		
肥満(25≤BMI)	(18.8)	13 /69	(32.2)	19 /59	(32.1)	18 /56		
推定DM罹病期間								
10年未満	(17.1)	12 /70	(10.5)	6 /57	(14.3)	8 /56	0.226	##
10年以上15年未満	(38.6)	27 /70	(33.4)	19 /57	(30.4)	17 /56		
15年以上20年未満	(24.3)	17 /70	(28.1)	16 /57	(25.0)	14 /56		
20年以上25年未満	(12.9)	9 /70	(10.5)	6 /57	(23.2)	13 /56		
25年以上	(7.1)	5 /70	(17.5)	10 /57	(7.1)	4 /56		
[3分位数]								
12年未満	(35.7)	25 /70	(26.3)	15 /57	(35.7)	20 /56	0.421	##
12年以上19年未満	(40.0)	28 /70	(40.4)	23 /57	(28.6)	16 /56		
19年以上	(24.3)	17 /70	(33.3)	19 /57	(35.7)	20 /56		
合併症								
網膜症								
単純性	(57.1)	40 /70	(44.1)	26 /59	(26.8)	15 /56	0.002 a<c	##
前増殖性	(22.9)	16 /70	(27.1)	16 /59	(30.4)	17 /56		
増殖性	(18.6)	13 /70	(27.1)	16 /59	(41.0)	23 /56		
黄斑症/失明	(1.4)	1 /70	(1.7)	1 /59	(1.8)	1 /56		
末梢神経障害/自律神経障害(+)	(76.1)	51 /67	(69.0)	40 /58	(82.1)	46 /56	0.259	#
大血管障害(+)	(12.9)	9 /70	(25.4)	15 /59	(12.7)	7 /55	0.102	#

# $\chi^2$ 検定, ## Kruskal Wallis 検定.

表10-(2) 腎症各病期群間の解析(2): 血糖管理/蛋白食制限の実施状況

病期	正常アルブミン尿 N=70			微量アルブミン尿 N=59			顕性腎症 N=56			P
	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N	
HOMA-R	1.8	1.3	25	3.0	1.8	20	2.9	2.5	22	0.024 a<b ##
HbA1c(%)	7.5	1.2	70	8.1	1.3	58	8.0	1.5	55	0.016 a<b ##
蛋白食制限の実態 (+)	%	N		%	N		%	N		<0.001 #
	(11.9)	7	/59	(20.0)	11	/55	(47.3)	26	/55	
1.2g/kg以上	(0.0)	0	/17	(0.0)	0	/11	(0.0)	0	/25	
1.0g/kg以上1.2g/kg未満	(42.9)	3	/17	(9.1)	1	/11	(12.0)	3	/25	
0.8g/kg以上1.0g/kg未満	(57.1)	4	/17	(81.8)	9	/11	(72.0)	18	/25	
0.8g/kg未満	(0.0)	0	/17	(9.1)	1	/11	(16.0)	4	/25	

HOMA-R: The homeostasis model insulin resistance index (インスリン非使用者のみ)

# $\chi^2$ 検定, ## Kruskal Wallis 検定.

表10-(3) 腎症各病期群間の解析(3): 糖尿病治療

病期	正常アルブミン尿 N=70		微量アルブミン尿 N=59		顕性腎症 N=56		P
	%	N	%	N	%	N	
糖尿病治療							
カロリー制限(+)	(98.6)	69 /70	(96.5)	55 /57	(98.2)	55 /56	—
SU剤(+)	(44.3)	31 /70	(42.1)	24 /57	(35.7)	20 /56	0.610 #
BG剤(+)	(2.9)	2 /70	(5.3)	3 /57	(7.1)	4 /56	—
インスリン抵抗改善剤(+)	(8.6)	6 /70	(7.0)	4 /57	(5.4)	3 /56	—
$\alpha$ グルコシターゼ阻害剤(+)	(12.9)	9 /70	(17.5)	10 /57	(14.3)	8 /56	0.755 #
インスリン(+)	(51.4)	36 /70	(52.6)	30 /57	(58.9)	33 /56	0.678 #
糖尿病治療なし							
糖病治療なし	(1.4)	1 /70	(0.0)	0 /57	(0.0)	0 /56	—
食事制限	(4.3)	3 /70	(3.5)	2 /57	(7.1)	4 /56	—
経口剤	(0.0)	0 /70	(1.8)	1 /57	(0.0)	0 /56	—
インスリン	(0.0)	0 /70	(1.8)	1 /57	(1.8)	1 /56	—
食事制限+経口剤	(42.9)	30 /70	(42.0)	24 /57	(33.9)	19 /56	—
食事制限+インスリン	(48.5)	34 /70	(40.4)	23 /57	(48.3)	27 /56	—
食事制限+経口剤+インスリン	(2.9)	2 /70	(10.5)	6 /57	(8.9)	5 /56	—

# $\chi^2$ 検定

表10-(4) 腎症各病期群間の解析(4): 血圧管理

病期	a: 正常アルブミン尿 N=70			b: 微量アルブミン尿 N=59			c: 顕性腎症 N=56			P
	%	N		%	N		%	N		
高血圧症(+)*	(42.9)	30	/70	(70.7)	41	/58	(80.4)	45	/56	<0.001 #
	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N	
収縮期血圧(mmHg)	126.0	15.8	70	135.7	16.4	58	141.5	19.5	56	<0.001 a<b,c ##
拡張期血圧(mmHg)	74.0	8.9	70	77.8	11.0	58	79.0	10.9	56	0.029 a<c ##
平均血圧(mmHg)**	91.3	10.0	70	97.1	11.7	58	99.8	12.0	56	<0.001 a<b,c ##
降圧治療(+)	(24.3)	17	/70	(51.7)	30	/58	(64.3)	36	/56	<0.001 #
降圧剤	(24.3)	17	/70	(50.0)	29	/58	(58.9)	33	/56	<0.001 #
カルシウム拮抗薬	(21.4)	15	/70	(36.2)	21	/58	(44.6)	25	/56	0.019 #
ACE-I	(5.7)	4	/70	(31.0)	18	/58	(41.1)	23	/56	<0.001 #
$\beta$ -blocker	(4.3)	3	/70	(3.4)	2	/58	(1.8)	1	/56	—
$\alpha$ -blocker	(4.3)	3	/70	(3.4)	2	/58	(5.4)	3	/56	—
$\alpha$ $\beta$ -blocker	(1.4)	1	/70	(0.0)	0	/58	(3.6)	2	/56	—
AT II 受容体拮抗薬	(0.0)	0	/70	(1.7)	1	/58	(5.4)	3	/56	—
中枢性交感神経遮断薬	(1.4)	1	/70	(0.0)	0	/58	(1.8)	1	/56	—
その他	(1.4)	1	/70	(0.0)	0	/58	(1.8)	1	/56	—
利尿剤	(1.4)	1	/70	(3.4)	2	/58	(23.2)	13	/56	—

\*高血圧症(+): 血圧>130/85mmHgまたは降圧治療(利尿剤含む). \*\*平均血圧=(収縮期血圧-拡張期血圧)/3+拡張期血圧より算出

# $\chi^2$ 検定, ## Kruskal Wallis 検定.

表10-(5) 腎症各病期群間の解析(5):脂質代謝ならびに特殊血液検査

病期	a:正常アルブミン尿 N=70			b:微量アルブミン尿 N=59			c:顕性腎症 N=56			p	
	%	N		%	N		%	N			
<b>脂質代謝</b>											
脂質代謝異常(+)	(33.3)	22	/66	(41.4)	24	/58	(67.3)	37	/55	0.001	#
	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N		
T-CHO(mg/dl)	200.7	32.7	69	200.8	40.5	58	217.7	53.7	55	0.096	##
TG(mg/dl)	86.6	41.6	69	127.0	105.1	57	166.9	119.2	55	<0.001	a<b,c ##
HDL-C(mg/dl)	63.5	19.2	67	55.0	16.1	57	49.9	16.6	54	<0.001	b,c<a ##
Lp(a)(mg/dl)	24.1	26.8	60	22.8	24.9	53	32.1	28.6	52	0.034	b<c ##
	%	N		%	N		%	N			
<b>リポ蛋白分画ディスク</b>											
電気泳動: Midband											
+	(53.5)	23	/43	(64.3)	27	/42	(74.3)	26	/35	0.164	#
-	(46.5)	20	/43	(35.7)	15	/42	(25.7)	9	/35		
	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N		
リポ蛋白分画ディスク	0.41	0.03	43	0.43	0.06	42	0.44	0.04	35	0.028	a<c ##
電気泳動度比(LDL/HDL)											
RLP-C(mg/dl)	4.3	2.9	62	6.5	7.4	55	7.3	7.6	52	0.033	- ##
<b>特殊血液検査</b>											
血漿 t-PA(ng/ml)	8.8	5.0	64	9.9	3.8	55	9.6	3.9	55	0.061	##
血漿 vWF(%)	150.7	50.8	66	168.6	54.6	58	204.2	78.3	55	<0.001	a,b<c ##
血漿 PAI-1(ng/ml)	30.5	23.3	66	36.6	25.2	58	38.1	40.7	55	0.259	##
血漿 Fibrinogen(mg/dl)	274.2	49.0	66	295.8	73.9	58	345.5	98.7	55	<0.001	a,b<c ##
血漿 NOx( $\times 10^{-4}$ mol/l)	61.1	42.3	66	66.6	51.4	58	70.7	49.7	54	0.167	##

RLP-C: レムナント様リポ蛋白コレステロール, t-PA: tissue plasminogen activator,  
vWF: von Willebrand factor(第Ⅳ因子様抗原定量), PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1.

#  $\chi^2$ 検定, ## Kruskal Wallis 検定