

表4. 年齢・罹病期間・BMI・空腹時血糖・HbA1cと検査値との相関係数行列

		年齢	罹病期間	BMI	空腹時血糖	HbA1c	全例) IRI
収縮期血圧	相関係数	0.058	-0.017	0.181	0.110	0.010	0.170
	n	736	731	714	697	732	375
拡張期血圧	相関係数	-0.141	-0.124	0.213	0.084	0.035	0.152
	n	736	731	714	697	732	375
血清総コレステロール	相関係数	-0.128	-0.103	0.042	0.085	0.184	0.064
	n	724	720	695	692	719	378
中性脂肪	相関係数	0.013	-0.170	0.315	0.179	0.144	0.312
	n	718	713	689	695	714	378
HDL-コレステロール	相関係数	-0.118	0.016	-0.226	-0.036	-0.067	-0.181
	n	717	712	689	684	713	375
Alb/Cr比*	相関係数	0.076	-0.004	0.036	0.089	0.015	0.070
	n	616	611	601	596	615	361
アキレス腱反射 (正常/低下+消失+亢進)	相関係数	0.146	0.058	0.098	0.069	0.075	0.164
	n	524	520	514	505	522	310
網膜症ステージ右眼 (不明は除く)	相関係数	-0.052	0.165	0.114	0.124	0.221	0.091
	n	419	417	409	396	416	245
網膜症ステージ左眼 (不明は除く)	相関係数	-0.028	0.204	0.110	0.190	0.200	0.113
	n	417	415	407	395	414	244

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

網膜症経過観察プログラムについての報告書

山下英俊（1）、川崎 良（1）、山本禎子（2）
大橋靖雄（3）、田中司朗（3）、田中佐智子（4）

- 1：山形大学医学部視覚病態学
2：山形大学医学部附属病院眼細胞工学
3：東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻生物統計学
4：国立がんセンターがん予防・検診研究センター

研究要旨：

1. 目的：

糖尿病網膜症の発症、進展・重症化のリスクを評価し、かつ、網膜症に対する生活指導（ライフスタイル介入）の効果を検討するための登録対象者を8年間にわたり経過観察した結果を解析した。糖尿病網膜症未発症例の発症を検討する一次予防群と軽症単純網膜症(stage 1)が進行するのを検討する二次介入群にわけて、網膜症発症、進展に関与する因子の解析、および介入の効果を検討するのが目的である。

2. 対象および方法：

(1) 対象

JDCStudy 全対象者 2205 例のうち、登録時調査票に緑内障の既往者、白内障手術後を除外し、かつ、全く追跡されていない症例を除いた結果、1次予防群は1346例、2次介入群は471例であった。

(2) 網膜症の経過観察

経過観察は網膜症未発症例の発症を検討する一次予防群と軽症単純網膜症が進行するのを検討する二次介入群にわけて検討する。網膜症の分類は本研究に専用重症度分類を用いた。観察は眼科専門医による1年に一回の眼底検査の結果報告をデータとして、中央のデータセンターでデータベース化、解析を行った。データを提出時に眼底写真を添付してもらった。

(3) 統計解析

一次予防群は観察開始時 ステージ0が2年連続してステージ1-4へ進行が確認された時点、二次介入群は観察開始時 ステージ1が2年連続してステージ3-4へ進行が確認された時点をエンドポイントとして検討した。それぞれの群で① Kaplan-Meier法による生存関数の推定、② ログランク検定による介入効果の検討、③ 網膜症の発症、進展に関連する因子、とくに今年に網膜症発症・進展についてメタボリックシンドロームの関連について多変量解析を用いて検討した。

3. 結果、結論：

糖尿病網膜症の発症、進行に関与する因子の検討の結果、網膜症発症には血糖コントロール（HbA1c、FBS）の関連にくわえて糖尿病罹病期間、血圧、尿中アルブミンの関連が示唆されたこと、網膜症進展に相関する因子としては血糖コントロールがまず一番に重要であるがメタボリックシンドローム（尿中アルブミン）との関連も示唆された。生活指導（ライフスタイル介入）の効果はみられなかった。

A.研究目的

糖尿病はその合併症により生活の質(Quality of Life=QOL)に重要な影響がある。糖尿病合併症の一つである糖尿病網膜症(以下網膜症)の眼科的治療法として網膜光凝固、硝子体手術、眼局所ステロイド薬投与などにより失明を防ぐ医療は大きな成果を挙げた。しかし視力予後をできるだけ高く保ち資格領域でのQOL、いわゆる quality of vision (QOV)を高く保つためには発症、進行の予防が重要である。これまでの多施設前向き研究法をもちいて網膜症の発症、進行に関与する因子としては、糖尿病罹病期間、血糖コントロール、血圧などが日本人における多数例での検討としてこれまで報告した。

網膜症経過観察プログラムとして、本年度はこれまでのデータをもとに経過観察の結果について報告し、さらに昨年度に引き続いて日本人における網膜症の発症、進展のリスク評価をおこなった。発症、進展抑制のために血糖コントロールに加えてメタボリックシンドロームの関連についてとくに詳細に解析を行い、生活指導における全身因子制御のターゲットについてすることを目的とした。対象は網膜症未発症(本研究での重症度分類でステージ0)および軽症単純網膜症(同、ステージ1)を有する糖尿病患者であり、本研究の成果は糖尿病の生活習慣病としての治療法として生活指導の開発、治療目標の設定につながるものと考えている。

B.研究方法

1. 網膜症の経過観察

経過観察は網膜症未発症例の発症を検討する一次予防群と軽症単純網膜症が進行するのを検討する二次介入群にわけて検討する。網膜症の分類は本研究専用の重症度分類を用いる[表1]。

観察方法:

眼科専門医による1年に1回の眼底検査の結果を報告してもらい、中央のデータセンター

でデータベース化し、解析を行う。データとして進行を判定する基礎データは、診察の際に眼底検査から得られた所見及びさらに必要に応じて施行された蛍光眼底検査所見である。眼底写真、蛍光眼底写真はできるだけ添付してもらい、中央での判定の参考とするが、基本的にはデータシートを用いて解析を行う。また、経過観察中の眼科的治療については以下の通りとする。

- 1) 網膜光凝固: vascular arcade 以外の光凝固はステージ3以上に進行した時点で施行する。ただし vascular arcade 以内の光凝固はどのステージでも主治医の判断で適宜施行する。毎年の経過観察用紙に光凝固の情報を記入してもらう。
- 2) 白内障、緑内障、硝子体手術など内眼手術についても毎年の経過観察用紙に情報を記入してもらう。

2. 眼底写真の解析

データを提出時に添付してもらった眼底写真を臨床データを見ないで山形大学眼科の眼科医(H.Y., R.K.)が判定し、データシートで提出された網膜症重症度判定と比較検討した。

3. 対象

JDCStudyの全対象者は2205例である。そのうち、1次予防群に含まれる対象者は登録時の両眼の重症度パターンが、[右眼、左眼]=[0、0]、[0、欠損]、[欠損、0]となる症例とする。また、2次介入群に含まれる対象者は、登録時の両眼の重症度パターンが[右眼、左眼]=[1、1]、[1、0]、[0、1]、[1、欠損]、[欠損、1]となる症例とする。但し、「欠損」には、単なる欠損・不明・重症度が悪いことによる除外と除外基準による除外が含まれている。除外基準による除外症例としては、登録時調査票に「緑内障の既往あり」とある場合とした。また、登録時調査票に「白内障の手術歴あり」とある場合は当該眼のみ対象から除外した。(例えば、右眼が白内障手術既往あり

の場合は右眼を除外し、左眼に関しては対象とした。)

今回の網膜症の解析対象者は、除外症例と重症度ステージが追跡されていない症例を除いた、1次予防群は1346例、2次介入群は471例とした。

4. 統計解析

(1) エンドポイント

エンドポイントは以下のように設定した。

一次予防群(Primary prevention)

観察開始時 ステージ1

end point 2年連続してステ

ージ1-4へ進行が確認された時点

二次介入群(Secondary intervention)

観察開始時 ステージ1

end point 2年連続してステ

ージ3-4へ進行が確認された時点

(2) イベント・生存時間の確定

本研究では、イベントとして、2種類のイベントを設定した。1次予防群と2次介入群に対し、

①「両目イベント」：まず、右目のイベントと左目のイベントを各々集計し、両方の目のイベントを含むデータを両目イベントと呼ぶこととする。

②「発症イベント」：右目のイベントと左目のイベントから、左右のうち先に発症した時点を発症とみなし、このイベントを用いたデータを発症イベントと呼ぶこととする。ちなみに、後者の方がプロトコール通りのイベントである。

生存時間の計算においては、開始日は介入開始日1995/04/01とした。発症日は、2回連続で発症又は進行したときの、最初の年月日とした。打ち切り日は、臨床検査日の最終検査日を最終的に観測された値として用いた。

(3) 解析方法

解析は、1次予防群と2次介入群に対して、別々に行った。

3-1) 登録時背景因子の集計

登録時背景因子の集計を行った。1次予防群の登録時の結果を[表A-1]に、2次介入群の結果を[表B-1]に示す。

3-2) イベントの集計

「発症イベント」に対し、介入群・非介入群と年次ごとの集計を行った。更に、各群の発症率(または進行率)を求めた。

3-3) 介入効果の検討

「発症イベント」に対し、介入群・非介入群の群と発症(または進行)との関連、つまり介入効果を検討するために、ログランク検定を行った。

3-4) リスク要因の検討

予備的解析として、「両目イベント」を用いて、リスク因子と考えられる変数の発症(または進行)への影響の評価を単変量解析により検討した。リスク因子としては、性別・罹病期間と登録時に測定されたHbA1c・FBS・収縮期血圧・拡張期血圧・BMI・中性脂肪・HDL・LDL・メタボリックシンドローム(日本新基準)・WHO基準を用いた。更に、特に発症(又は進行)と関連が示唆される変数についてカテゴリーを作成し、ハザード比の推定を行った。次に、単変量解析の結果を踏まえ、主要なリスク因子を含めた多変量解析により、各リスク因子の効果の検討を行った。解析には、LWAモデル(COX比例ハザードモデル)を用いた。

C. 研究結果

1. 1次予防群のデータ集計・解析結果

(1) イベントの集計

「発症イベント」の介入群・非介入群と年次ごとの集計の結果を、[表A-2]に示す。1次予防群では、8年間の間に介入群で28%、非介入群で24%発症していた。更に、発症率(または進行率)を求めると、介入群で59.8人/1000人年、非介入群で51.2人/1000人年であった。

(2) 介入効果の検討

「発症イベント」に対し、介入群・非介入群

の群と発症（または進行）との関連、つまり介入効果を検討するために、ログランク検定を行った。1次予防群では、ログランク検定のp値は0.08であり、有意とはならず、介入効果は示されなかった。また、群ごとの生存関数の推定を行った結果を[図A]に示す。

(3) リスク因子の効果の検討

単変量解析の結果

まず予備的な解析として、主要なリスク要因とメタボリック症候群の各項目について、LWAモデルを用い生存時間解析を行った[表A-3]。全体（男性+女性）では、主要なリスク要因に関しては、罹病期間、HbA1c、FBS、SBPと尿中アルブミンの項目において、ハザード比が有意に高くなっていた。メタボリック症候群の項目では血圧項目と尿中アルブミン項目のみ有意となっており、日本新基準では有意となっていなかった。

男性のみの解析では、主要なリスク要因に関しては全体と同様の項目でハザード比が有意に高くなっていた。メタボリック症候群の項目では血圧項目とTG・HDLの項目で有意となっており、日本新基準では有意となっていなかった。

女性のみの解析では、主要なリスク要因に関しては全体と同様の項目でハザード比が有意に高くなっていた。メタボリック症候群の項目ではどの項目も有意となっておらず、日本新基準では有意となっていなかった。

多変量解析（LWAモデル）の結果

単変量解析の結果を踏まえ、主要なリスク要因と考えられるHbA1cと罹病期間を補正した上で、メタボリック症候群の効果について、5つの多変量モデルをたてて検討を行うこととした。モデルは、(モデル1)日本新基準・HbA1c・罹病期間、(モデル2)肥満項目・血圧項目・TG/HDL項目・HbA1c・罹病期間、(モデル3)血圧項目・TG/HDL項目・HbA1c・罹病期間、(モデル4)WHO基準・HbA1c・罹病期間、(モデル5)肥満項目・血

圧項目・TG/HDL項目・尿中アルブミン項目・HbA1c・罹病期間とした。結果を[表A-4]に示す。

全体（男性+女性）では、罹病期間、HbA1cにおいて、どのモデルにおいてもハザード比が有意に高くなっていた。メタボリック症候群の項目に関しては、日本新基準では有意となっていないものの（モデル1）、血圧項目で有意となっており（モデル2&モデル3）、メタボリック症候群の項目のうち、血圧が予測因子となっていることが示唆された。

男性では、罹病期間、HbA1cにおいて、どのモデルにおいてもハザード比が有意に高くなっていた。メタボリック症候群の項目に関しては、日本新基準では有意となっていないものの（モデル1）、血圧またはTG/HDLの項目でp値が1%前後となっており（モデル2&モデル3）、メタボリック症候群の項目のうち、血圧またはTG/HDLが予測因子となっていることが示唆された。女性では、血圧以外はほぼ同様の傾向であった。

一方、WHO基準でみると、全体のモデル4においてp値が0.1となっており、有意でないもののハザード比が上がる傾向が示唆された。また、WHO基準の小項目を含むモデル5の解析から、血圧の項目と尿アルブミンの項目が寄与していることが考えられた。

2. 2次介入群に対する解析結果

(1) イベントの集計

「発症イベント」の介入群・非介入群と年次ごとの集計の結果を、[表B-2]に示す。

2次介入群では、8年間の間に介入群で8%、非介入群で6%発症していた。更に、発症率（または進行率）を求めると、介入群で14.8人/1000人年、非介入群で11.8人/1000人年であった。

(2) 介入効果の検討

「発症イベント」に対し、介入群・非介入群の群と発症（または進行）との関連、つまり

介入効果を検討するために、ログランク検定を行った。2次介入群では、ログランク検定のp値は0.08であり、介入効果は示されなかった。また、群ごとの生存関数の推定を行った結果を[図B]に示す。

(3) リスク因子の効果の検討

単変量解析

主要なリスク要因とメタボリック症候群の各項目について、LWAモデルを用い生存時間解析を行った[表B-3]。全体(男性+女性)では、主要なリスク要因に関しては、罹病期間、HbA1c、FBSと尿中アルブミンの項目において、ハザード比が有意に高くなっていた。メタボリック症候群の項目では日本新基準も含め、有意となっていなかった。

男性のみの解析では、主要なリスク要因に関しては罹病期間、HbA1c、TG、HDL、尿中アルブミンの項目でハザード比が有意に高くなっていた。メタボリック症候群の項目では日本新基準も含め、有意となっていなかった。女性のみの解析では、主要なリスク要因に関しては主要なリスク要因に関してはHbA1c、尿中アルブミンの項目でハザード比が有意に高くなっていた。メタボリック症候群の項目では血圧とTG/HDLの項目でp値が1%以下になっていた。

多変量解析

単変量解析の結果を踏まえ、主要なリスク要因と考えられるHbA1cを補正した上で、メタボリック症候群の効果について、3つの多変量モデルをたてて検討を行うこととした。モデルは、(モデル1)日本新基準・HbA1c、(モデル2)肥満項目・血圧項目・TG/HDL項目・HbA1c、(モデル3)血圧項目・TG/HDL項目・HbA1c、(モデル4)WHO基準・HbA1c、(モデル5)肥満項目・血圧項目・TG/HDL項目・尿中アルブミン・HbA1cとした。結果を[表B-4]に示す。

全体(男性+女性)では、HbA1cにおいて、どのモデルにおいてもハザード比が有意に高

くなっていた。メタボリック症候群の項目に関しては、日本新基準では有意となっていないものの(モデル1)、またその他の項目でも有意となっていなかった。

男性では、罹病期間、HbA1cにおいて、どのモデルにおいてもハザード比が有意に高くなっていた。メタボリック症候群の項目に関しては、日本新基準では有意となっていないものの(モデル1)、またその他の項目でも有意となっていなかった。女性では、HbA1cにおいて、どのモデルにおいてもハザード比が有意に高くなっていた。メタボリック症候群の項目に関しては、日本新基準では有意となっていないものの(モデル1)、またその他の項目でも有意となっていなかった。

一方、WHO基準でみると、全体・男性・女性のモデル4においてp値が0.1以下となっており、ハザード比が上がる傾向が示唆された。また、WHO基準の小項目を含むモデル5の解析から、尿アルブミンの項目が寄与していることが考えられた。

D. 考察

本年度で9年次までの経過観察結果がえられた。9年次データはまだ少数であり、おもに8年次までのデータによる解析である。これらのデータ解析により網膜症の発症(1次予防)、軽症網膜症の進展(二次介入)に関連する因子の解析、メタボリック症候群をリスク因子の解析が得られた。

網膜症の発症のイベントを観察する1次予防群において、日本人の糖尿病患者では介入群で59.8人/1000人年、非介入群で51.2人/1000人年の患者で網膜症が発症していくことが明らかになった。軽症非増殖網膜症が重症非増殖網膜症若しくは増殖網膜症への進展を検討する2次介入群においては、介入群で14.8人/1000人年、非介入群で11.8人/1000人年で重症化することが明らかになった。これらはこれまでの各国でおこなわれてきた多くの疫学研究での結果と類似している。ログランク検

定により介入効果の検討をした結果、介入効果の有効性は 8 年次までの検討でもみられなかった。

網膜症の発症を見る発症イベントには糖尿病罹病期間、血糖コントロール (HbA1c)、血圧、尿中微量アルブミンが有意の関連が見られた。HbA1c 1%上昇すると網膜症発症のリスクは 1.30 倍、空腹時血糖 5mg/dl 上昇することにより網膜症発症の確率は 1.03 倍、収縮時血圧が 10mmHg 上昇すると網膜症発症の確率は 1.10 倍大きくなることが明らかになった。これまでの報告でも血糖コントロール、血圧が関連することは報告されており、日本人においても当てはまることが示唆された。

一方、軽症非増殖網膜症の進展、重症化を見るイベントでは血糖コントロール (HbA1c)、中性脂肪、尿中微量アルブミン、WHO 基準メタボリックシンドロームが有意の関連が見られた。HbA1c 1%上昇すると網膜症進展・重症化のリスクは 1.5 倍、空腹時血糖 5mg/dl 上昇することにより 1.04 倍、尿中微量アルブミン 30 未満に比べて、30 以上 300 未満で約 2.6 倍、300 以上で 6 倍のリスク上昇がみられた。

また、今年の解析においては、メタボリックシンドロームをリスク因子の解析に加えておこなった。その結果、1 次予防群においても 2 次介入群においても、メタボリックシンドロームの必須項目である肥満項目が有意なリスク要因となっていなかった。これが、メタボリックシンドローム基準自体も、網膜症の発症・進展に有意なリスク要因となっていなかった理由の一つと考えられる。肥満項目以外の血圧や TG/HDL に関しては場合によっては有意となっていることがあった。一方、尿アルブミンを含む WHO 基準ではメタボリックシンドロームの項目に有意差がみられた。一次予防群 (網膜症発症) では WHO 基準のメタボリックシンドロームによるハザード比は 1.2 倍であったが、二次予防 (重症化) ではハザード比は全体で 2.6 倍、男性では約 4.2

倍にも及んだ。

以上のように、本研究では日本人糖尿病患者における網膜症発症、進展に關与する因子を明らかにし、そのリスクの大きさを数値的にとらえることができた。とくに、大血管症で関連が明らかにされているメタボリックシンドロームと網膜症の進展・重症化に關連が示された。ただ基準により有意な相関がある基準と有意差がない基準があり、網膜症の発症、進展・重症化における血糖コントロールの關与は大きく、網膜症発症・大血管症とのリスク項目が異なっていることが示された。また、網膜症の発症、進展に血糖コントロールの重要性が改めて示された。複数の因子が網膜症の発症、進展に關与する可能性がしめされたが、どのような組み合わせにより有意な予後予測が可能かという観点から考えると、大血管症とはちがう組み合わせでのメタボリックシンドローム基準を探ることが網膜症診療の上では有効であり、重要であると考えられる。

今後の経過観察、解析について：

- 1) 追跡調査表の判定と眼底写真判定の一致率検証
 - 2) HbA1c などの測定値と網膜症の発症との関連について、時間依存性共変量による解析
 - 3) 引き続きメタボリックシンドロームの網膜症の発症、進展・重症化への相関についての経過観察、とくにメタボリックシンドロームの基準による差の検証
 - 4) ほかの細小血管合併症、大血管症と網膜症の関連の検討
- などをテーマとしていきたいと考えている。

E. 結論

糖尿病網膜症の発症、進行に關与する因子の検討の結果、網膜症発症には血糖コントロール (HbA1c、FBS) の関連にくわえて糖尿病罹病期間、血圧、尿中アルブミンの関連が示唆されたこと、網膜症進展に相関する因子としては血糖コントロールがまず一番に重要であるがメタボリックシンドローム (尿中アルブミン) との関連も示唆された。生活指導 (ラ

イフスタイル介入)の効果はみられなかった。

G. 研究発表

1. 総説

1) 曾根博仁、山下英俊、片山茂裕、赤沼安夫、山田信博：糖尿病性細小血管症の本邦における有病率と発症率。日本臨床（63巻増刊号6。糖尿病性細小血管症——基礎・臨床のアップデート）pp 18-22, 2005.

2) 曾根博仁、田中佐智子、清野弘明、山崎義光、石橋俊、山下英俊、井藤英喜、齋藤康、片山茂裕、大橋靖雄、赤沼安夫、山田信博、JDCSグループ：JDCS(Japan Diabetes Complications Study). *Vascular Medicine* 1: 86-94, 2005.

3) 曾根博仁、清野弘明、山崎義光、石橋俊、山下英俊、井藤英喜、齋藤康、片山茂裕、松岡健平、大橋靖雄、赤沼安夫、山田信博、JDCSグループ：糖尿病合併症の疫学研究の現状と課題。「Japan Diabetes Complications Study(JDCS)。中間報告に見る現代日本の糖尿病合併症。糖尿病合併症 19(1): 28-32, 2005.

2. 学会発表

1) 川崎良、曾根博仁、水野佐智子、大橋靖雄、山田信博、山下英俊、JDCS研究グループ：メタボリックシンドロームは網膜症発生の危険因子である。第59回日本臨床眼科学会（札幌市、大野重昭北海道大教授）。2005年10月6-10日

表1 網膜症重症度ステージ分類

各ステージの所見が一つでもあったら当該ステージに分類する。

重症度ステージ	眼底検査所見	蛍光眼底検査による所見
ステージ 0	網膜症の所見なし	
ステージ 1	点状出血 (*) 斑状出血 硬性白斑	
ステージ 2	軟性白斑	網膜毛細血管床閉塞領域(NP)が 眼底の2象限以内に分布 (**)
ステージ 3	IRMA (***) 静脈変形 (****)	IRMA (***) 静脈変形 (****)
ステージ 4	新生血管 網膜前増殖組織 硝子体出血 網膜剥離	NPが眼底の3象限以上に広がる (*) 新生血管

通常眼底検査によりステージ2へと進行した際に蛍光眼底検査を施行することとする。

(*)：毛細血管瘤 (microaneurysm) は眼底検査で検出するのは難しいので点状出血のみを基準とすることとする。

(**)：視神経乳頭を中心に眼底を4象限にわけて、NPの分布している範囲を調べる。

(***)：網膜内細小血管異常 (intraretinal microvascular abnormalities)。

(****)：静脈変形：静脈の径不同、ビーズ状変形(venous beading)、ループ状変形 (venous loop)、二重化(duplication)など

表A-1. 登録時の検査値などの記述統計

	男性+女性		男性		女性	
	N					
N	1346		750		596	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
性別 (女性の割合)	1.44	0.50				
年齢(歳)	58.25	7.48	57.90	7.44	58.69	7.53
Dianetes duration(yr)	9.57	6.86	10.06	7.24	8.96	6.30
HbA1c(%)	7.66	1.39	7.47	1.28	7.89	1.48
空腹時血糖(mg/dl)	156.41	43.14	154.73	40.55	158.50	46.12
収縮期血圧(mmHg)	130.87	16.06	130.25	15.59	131.65	16.61
拡張期血圧(mmHg)	77.21	10.00	77.46	9.86	76.89	10.17
BMI	23.12	3.05	22.95	2.71	23.34	3.42
中性脂肪(mg/dl)	126.30	84.33	133.86	87.94	116.81	78.61
HDLコレステロール(mg/dl)	54.25	16.43	52.16	16.26	56.88	16.27
LDLコレステロール(mg/dl)	122.85	32.44	118.15	32.77	128.71	31.07
	%		%		%	
① WAIST : >=85(men), >=90(women)	0.25		0.38		0.09	
② 血圧 : SBP>=130mmHg or	0.64		0.62		0.67	
③ TG : >=150(mg/dl)	0.27		0.30		0.22	
④ HDL :	0.26		0.20		0.35	
⑤ TG : >=150(mg/dl) or HDL<40mg/dl	0.35		0.40		0.29	
日本基準 (①必須、②か⑤が一つ)	0.22		0.34		0.08	

* : 降圧剤あり, ** : フィブラート剤あり

表A-2. イベント数の集計

年次	1	2	3	4	5	6	7	8	9	全体(%)
介入群 発症あり	32	69	24	16	17	22	8	3	0	191(28.8%)
打ち切り	15	32	30	22	53	32	59	215	13	471(71.2%)
非介入群 発症あり	28	55	12	23	22	10	6	6	0	162(24.4%)
打ち切り	13	36	33	27	56	44	64	219	10	502(75.6%)

表A-3. 単変量解析の結果

<0.05 <0.1

変数	水準・単位	男性+女性				男性				女性			
		ハザード比	信頼下限	信頼上限	p値	ハザード比	信頼下限	信頼上限	p値	ハザード比	信頼下限	信頼上限	p値
登録時検査項目など													
性別		1.22	1.02	1.46	0.06								
年齢(歳)		1.01	1.00	1.02	0.15	1.02	1.00	1.03	0.15	1.01	0.99	1.02	0.61
Dianetes dur		1.05	1.04	1.06	<.0001	1.05	1.04	1.07	<.0001	1.05	1.03	1.06	<.0001
HbA1c(%)		1.30	1.23	1.38	<.0001	1.26	1.16	1.37	<.0001	1.35	1.24	1.46	<.0001
FBS	5	1.03	1.02	1.05	<.0001	1.03	1.02	1.05	0.00	1.04	1.02	1.05	<.0001
SBP	10	1.11	1.05	1.17	0.00	1.10	1.02	1.19	0.03	1.11	1.03	1.20	0.02
DBP	10	1.05	0.97	1.15	0.31	1.02	0.90	1.14	0.84	1.10	0.98	1.24	0.16
BMI		1.01	0.99	1.04	0.47	1.00	0.96	1.04	0.88	1.02	0.98	1.05	0.38
TG	10	1.00	0.98	1.01	0.53	0.99	0.98	1.01	0.50	1.00	0.99	1.02	0.91
HDL	10	1.02	0.96	1.07	0.63	1.00	0.94	1.08	0.94	1.01	0.94	1.09	0.81
LDL	10	1.02	0.99	1.04	0.35	1.00	0.96	1.04	0.94	1.02	0.98	1.06	0.37
アルブミン・ク	30未満 (reference)												
レアチニン比	30以上300未満	1.38	1.13	1.68	0.01	1.32	1.00	1.73	0.10	1.43	1.08	1.91	0.04
	300以上	0.56	0.26	1.22	0.22	0.40	0.08	2.00	0.35	0.62	0.26	1.49	0.37
HbA1c(%)	7未満 (reference)												
	7以上9未満	1.66	1.33	2.06	0.00	1.54	1.16	2.04	0.01	1.81	1.28	2.56	0.01
	9以上	2.95	2.24	3.89	<.0001	2.46	1.64	3.69	0.00	3.39	2.26	5.07	<.0001
メタボリック症候群の項目													
日本基準と小項目													
日本基準 (①必須、②か⑤が一つ)		0.88	0.70	1.11	0.38	1.00	0.76	1.31	0.99	0.81	0.50	1.32	0.48
① WAIST: >=85(men), >=90(women)		0.88	0.71	1.09	0.33	1.02	0.79	1.33	0.88	0.74	0.46	1.21	0.32
② 血圧: SBP>=130mmHg or DBP>=85mmH		1.28	1.06	1.56	0.03	1.36	1.05	1.77	0.05	1.17	0.89	1.55	0.35
③ TG: >=150(mg/dl) **		0.92	0.75	1.13	0.52	0.79	0.60	1.05	0.17	1.17	0.86	1.59	0.40
④ HDL: <40mg/dl(men), <50mg/dl(women)		0.89	0.72	1.10	0.38	0.72	0.50	1.02	0.13	0.95	0.72	1.26	0.77
⑤ TG: >=150(mg/dl) or HDL<40mg/dl **		0.88	0.73	1.06	0.26	0.74	0.57	0.96	0.06	1.14	0.86	1.51	0.45
*: 降圧剤あり ** : フィブラート剤あり													
WHO基準と小項目													
MS(WHO)		1.12	0.92	1.35	0.35	1.07	0.82	1.40	0.66	1.17	0.89	1.54	0.34
①BMI30以上、ウェストヒップ比0.9 (men),0.85(women)		0.93	0.77	1.13	0.53	1.00	0.77	1.29	0.99	0.88	0.66	1.17	0.47
②SBP>140 or DBP>90		1.24	1.03	1.49	0.05	1.19	0.92	1.54	0.26	1.27	0.97	1.65	0.14
③TG>=150 or HDL<35 (men) ,HDL<39 (women)		0.97	0.80	1.18	0.79	0.81	0.61	1.06	0.19	1.23	0.93	1.64	0.23
④ALBCR>30		1.33	1.10	1.62	0.02	1.29	0.98	1.69	0.13	1.38	1.04	1.82	0.06

表A-4. 多変量解析

		男性+女性				男性				女性			
		ハザード比	信頼下限	信頼上限	p値	ハザード比	信頼下限	信頼上限	p値	ハザード比	信頼下限	信頼上限	p値
モデル1	日本新基準	0.96	0.76	1.20	0.75	1.14	0.86	1.50	0.45	0.79	0.47	1.33	0.45
	HbA1c												
	7未満												
	7以上9未満	1.63	1.30	2.04	0.00	1.47	1.10	1.97	0.03	1.81	1.26	2.62	0.01
	9未満	3.15	2.37	4.18	<.0001	2.72	1.80	4.12	<.0001	3.49	2.30	5.30	<.0001
	罹病期間	1.05	1.04	1.06	<.0001	1.06	1.04	1.07	<.0001	1.04	1.02	1.06	0.00
モデル2	① WAIST: >=85(men), >=90(women)	0.92	0.74	1.16	0.55	1.16	0.88	1.53	0.37	0.67	0.40	1.12	0.20
	② 血圧: SBP>=130mmHg or DBP>=85mmHg	1.29	1.06	1.57	0.04	1.30	0.99	1.71	0.12	1.21	0.91	1.60	0.28
	⑤ TG: >=150(mg/dl) or HDL<40mg/dl	0.93	0.77	1.14	0.57	0.75	0.57	0.99	0.09	1.22	0.92	1.62	0.25
	HbA1c												
	7未満												
	7以上9未満	1.63	1.31	2.04	0.00	1.46	1.09	1.95	0.03	1.83	1.26	2.64	0.01
	9未満	3.20	2.41	4.25	<.0001	2.80	1.85	4.23	<.0001	3.63	2.39	5.52	<.0001
	罹病期間	1.05	1.04	1.06	<.0001	1.05	1.04	1.07	<.0001	1.04	1.02	1.06	0.00
モデル3	② 血圧: SBP>=130mmHg or DBP>=85mmHg	1.29	1.06	1.56	0.03	1.36	1.04	1.76	0.06	1.17	0.88	1.54	0.36
	⑤ TG: >=150(mg/dl) or HDL<40mg/dl	0.93	0.76	1.12	0.50	0.79	0.60	1.02	0.13	1.19	0.90	1.57	0.32
	HbA1c												
	7未満												
	7以上9未満	1.61	1.29	2.00	0.00	1.53	1.15	2.03	0.01	1.68	1.18	2.39	0.02
	9未満	3.13	2.37	4.13	<.0001	2.92	1.94	4.38	<.0001	3.25	2.18	4.86	<.0001
	罹病期間	1.05	1.04	1.06	<.0001	1.05	1.04	1.07	<.0001	1.05	1.03	1.07	0.00
モデル4	MS(WHO)	1.22	1.00	1.47	0.10	1.15	0.89	1.51	0.38	1.29	0.97	1.71	0.14
	HbA1c												
	7未満 (reference)												
	7以上9未満	1.70	1.35	2.14	0.00	1.56	1.16	2.11	0.02	1.82	1.26	2.65	0.01
	9以上	3.18	2.37	4.26	<.0001	2.89	1.88	4.43	<.0001	3.31	2.16	5.09	<.0001
	罹病期間	1.05	1.04	1.06	<.0001	1.06	1.04	1.07	<.0001	1.05	1.03	1.07	0.00
モデル5	①BMI30以上、ウエストヒップ比0.9 (men), 0.85(women)	0.91	0.75	1.11	0.43	0.98	0.75	1.28	0.88	0.86	0.64	1.16	0.42
	②SBP>140 or DBP>90	1.27	1.04	1.55	0.05	1.22	0.92	1.61	0.24	1.30	0.98	1.73	0.13
	③TG>=150 or HDL<35 (men), HDL<39 (women)	0.95	0.77	1.17	0.69	0.77	0.58	1.04	0.16	1.23	0.92	1.66	0.24
	④ALBCR>30	1.26	1.03	1.55	0.06	1.24	0.93	1.65	0.21	1.29	0.96	1.73	0.16
	HbA1c												
	7未満 (reference)												
	7以上9未満	1.71	1.35	2.15	0.00	1.57	1.16	2.13	0.01	1.84	1.27	2.68	0.01
	9以上	3.24	2.41	4.34	<.0001	3.02	1.97	4.63	<.0001	3.42	2.22	5.25	<.0001
	罹病期間	1.05	1.04	1.06	<.0001	1.06	1.04	1.07	<.0001	1.05	1.03	1.07	0.00

表B-1. 登録時の検査値などの記述統計

N	男性+女性		男性		女性	
	471		238		233	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
性別 (女性の割合)	0.49	0.50				
年齢(歳)	59.22	7.11	59.29	7.41	59.15	6.82
Dianetes duration(yr)	12.95	7.17	13.74	7.69	12.14	6.51
HbA1c(%)	7.95	1.31	7.71	1.27	8.20	1.30
空腹時血糖(mg/dl)	160.01	44.72	158.93	45.22	161.13	44.29
収縮期血圧(mmHg)	133.21	16.15	132.20	15.97	134.24	16.30
拡張期血圧(mmHg)	76.46	9.30	76.75	9.39	76.16	9.21
BMI	23.07	2.98	22.77	2.65	23.38	3.25
中性脂肪(mg/dl)	113.04	71.11	115.05	72.77	110.99	69.46
HDLコレステロール(mg/dl)	56.57	16.76	54.31	16.24	58.90	17.00
LDLコレステロール(mg/dl)	118.57	31.57	111.42	30.52	125.95	30.99
	%		%		%	
① WAIST : >=85(men),>=90(women)	0.24		0.35		0.13	
② 血圧 : SBP>=130mmHg or	0.71		0.66		0.76	
③ TG : >=150(mg/dl)	0.24		0.23		0.25	
④ HDL :	0.23		0.16		0.31	
⑤ TG : >=150(mg/dl) or HDL<40mg/dl	0.31		0.32		0.31	
日本基準 (①必須、②か⑤が一つ)	0.21		0.30		0.12	

* : 降圧剤あり,** : フィブラート剤あり

表B-2. イベント数の集計

年次		1	2	3	4	5	6	7	8	9	全体(%)
介入群	発症あり	4	4	1	3	6	2	1	0	0	21(8.4%)
	打ち切り	5	11	13	16	19	34	27	97	5	227(91.5%)
非介入群	発症あり	2	2	0	4	1	3	1	1	0	14(6.3%)
	打ち切り	6	10	12	15	20	30	17	89	6	205(93.6%)

表B-3. 単変量解析の結果

<0.05 <0.1

変数	水準・単位	男性+女性				男性				女性			
		ハザード比	信頼下限	信頼上限	P値	ハザード比	信頼下限	信頼上限	P値	ハザード比	信頼下限	信頼上限	P値
登録時検査項目など													
性別		1.81	1.00	3.27	0.10								
年齢(歳)		0.95	0.91	0.99	0.03	0.93	0.88	0.99	0.06	0.96	0.91	1.01	0.19
Dianetes dur		0.99	0.95	1.02	0.50	0.99	0.94	1.05	0.78	0.99	0.95	1.04	0.75
HbA1c(%)		1.52	1.28	1.81	<.0001	1.70	1.38	2.09	<.0001	1.36	1.03	1.80	0.07
FBS	5	1.04	1.01	1.06	0.01	1.05	1.02	1.08	0.01	1.03	1.00	1.06	0.11
SBP	10	0.92	0.77	1.10	0.43	0.89	0.67	1.18	0.50	0.92	0.74	1.14	0.52
DBP	10	0.90	0.68	1.19	0.53	0.85	0.55	1.31	0.53	0.94	0.64	1.37	0.78
BMI		1.07	0.99	1.15	0.18	1.02	0.87	1.19	0.88	1.07	0.98	1.16	0.23
TG	10	1.02	1.00	1.05	0.16	1.05	1.00	1.10	0.09	1.01	0.98	1.04	0.73
HDL	10	0.93	0.76	1.14	0.57	0.62	0.42	0.93	0.05	1.06	0.87	1.28	0.65
LDL	10	0.98	0.90	1.08	0.76	0.87	0.73	1.03	0.18	1.02	0.92	1.13	0.79
アルブミン・クレアチニン比	30未満 (reference)												
	30以上300未満	2.63	1.46	4.73	0.01	9.18	2.39	35.26	0.01	1.77	0.87	3.57	0.18
	300以上	6.14	1.65	22.77	0.02	38.02	6.86	210.84	0.00	0.00	0.00	0.00	<.0001
HbA1c(%)	7未満 (reference)												
	7以上9未満	4.83	1.42	16.46	0.03	-	-	-	-	2.27	0.65	7.97	0.28
	9以上	8.52	2.41	30.12	0.01	-	-	-	-	3.43	0.92	12.85	0.12
メタボリック症候群の項目													
日本基準と小項目													
日本基準 (①必須、②か⑤が一つ)		1.02	0.48	2.14	0.97	1.39	0.50	3.81	0.60	0.96	0.28	3.32	0.96
① WAIST : >=85(men), >=90(women)		1.26	0.65	2.46	0.57	2.34	0.90	6.06	0.14	0.86	0.25	2.98	0.85
② 血圧: SBP>=130mmHg or DBP>=85mmH		0.64	0.36	1.15	0.21	0.88	0.32	2.43	0.84	0.47	0.23	0.97	0.09
③ TG : >=150(mg/dl) **		1.80	1.00	3.23	0.10	1.27	0.43	3.80	0.72	2.07	1.03	4.16	0.09
④ HDL : <40mg/dl(men), <50mg/dl(women)		1.53	0.85	2.78	0.24	2.33	0.85	6.38	0.17	1.05	0.51	2.19	0.91
⑤ TG : >=150(mg/dl) or HDL<40mg/dl *		1.65	0.93	2.90	0.15	2.07	0.79	5.39	0.21	1.43	0.71	2.87	0.40
* : 降圧剤あり ** : フィブラート剤あり													
WHO基準と小項目													
MS(WHO)		2.92	1.61	5.30	0.00	5.00	1.60	15.60	0.02	2.29	1.12	4.69	0.06
①BMI30以上、ウエストヒップ比0.9 (men),0.85(women)		1.54	0.86	2.74	0.22	2.22	0.86	5.70	0.17	1.19	0.57	2.51	0.69
②SBP>140 or DBP>90		0.87	0.49	1.57	0.70	0.68	0.24	1.89	0.53	0.97	0.48	1.98	0.95
③TG>=150 or HDL<35 (men) ,HDL<39 (women)		1.85	1.04	3.28	0.08	1.70	0.62	4.63	0.38	1.89	0.94	3.79	0.13
④ALBCR>30		2.79	1.57	4.96	0.00	####	2.88	40.31	0.00	1.71	0.84	3.45	0.21

表B-4. 多変量解析

	男性+女性				男性				女性			
	ハザード比	信頼下限	信頼上限	p値	ハザード比	信頼下限	信頼上限	p値	ハザード比	信頼下限	信頼上限	p値
モデル1 日本新基準 HbA1c	0.91	0.42	1.98	0.84	1.11	0.38	3.29	0.87	0.86	0.24	3.16	0.85
	1.53	1.27	1.85	0.00	1.66	1.32	2.08	0.00	1.40	1.03	1.89	0.07
モデル2 ① WAIST: >=85(men), >=90(women)	1.09	0.54	2.23	0.84	1.83	0.61	5.46	0.36	0.73	0.20	2.61	0.68
② 血圧: SBP>=130mmHg or DBP>=85mmHg	0.59	0.33	1.07	0.14	0.66	0.23	1.89	0.51	0.46	0.22	0.99	0.09
⑤ TG: >=150(mg/dl) or HDL<40mg/dl	1.63	0.91	2.93	0.17	2.07	0.71	6.06	0.26	1.46	0.76	2.83	0.34
HbA1c	1.49	1.25	1.78	0.00	1.71	1.34	2.17	0.00	1.32	0.99	1.77	0.12
モデル3 ② 血圧: SBP>=130mmHg or DBP>=85mmHg	0.64	0.36	1.15	0.21	0.69	0.24	1.98	0.56	0.51	0.24	1.09	0.14
⑤ TG: >=150(mg/dl) or HDL<40mg/dl	1.61	0.91	2.83	0.17	2.32	0.87	6.18	0.16	1.38	0.70	2.72	0.43
HbA1c	1.49	1.26	1.77	<.0001	1.79	1.43	2.24	<.0001	1.29	0.99	1.68	0.12
モデル4 MS(WHO) HbA1c(%)	2.64	1.45	4.78	0.01	4.19	1.26	13.93	0.05	2.17	1.08	4.35	0.07
	1.45	1.22	1.73	0.00	1.54	1.22	1.94	0.00	1.34	1.03	1.76	0.07
モデル5 ①BMI30以上, ウエストヒップ比0.9 (men), 0.85(women)	1.23	0.68	2.23	0.56	1.88	0.72	4.89	0.28	0.95	0.46	1.98	0.92
②SBP>140 or DBP>90	0.66	0.34	1.26	0.29	0.42	0.13	1.35	0.22	0.82	0.37	1.80	0.67
③TG>=150 or HDL<35 (men) ,HDL<39 (women)	1.54	0.83	2.88	0.25	1.20	0.41	3.48	0.78	1.82	0.86	3.85	0.19
④ALBCR>30	2.50	1.29	4.84	0.02	9.18	2.24	37.62	0.01	1.49	0.64	3.47	0.43
HbA1c(%)	1.41	1.18	1.69	0.00	1.56	1.22	2.01	0.00	1.30	0.99	1.71	0.12

図A

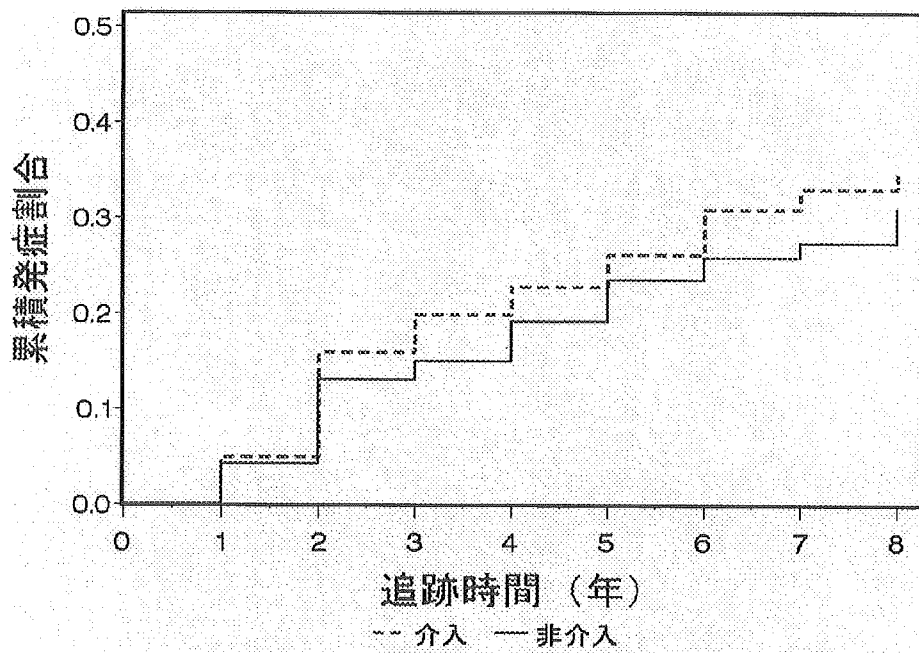
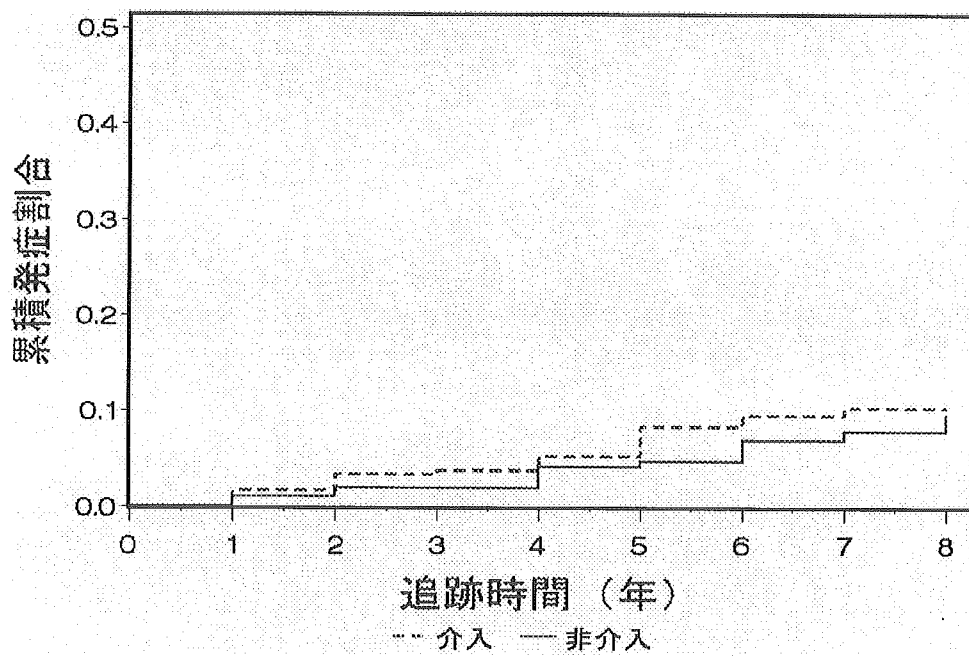


図 B



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

糖尿病腎症の発症・進展に対するライフスタイル介入の効果に関する報告

分担研究者 片山茂裕 埼玉医科大学内科学（内分泌・糖尿病部門）教授

研究要旨

「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究（JDC Study）」におけるライフスタイル介入の糖尿病腎症（以下、腎症と略）の発症・進展に及ぼす効果を検討した。判定委員会によって定められた糖尿病腎症追跡対象者 1917 例を解析対象者とした。ログランク検定により、介入効果を検討したところ、p 値は 0.84 となっており介入の効果は示されなかった。今回はじめて正確な腎症の発症率を全体で 7.86/1000 人年と算出できた。Cox 回帰によりリスク評価を行った結果、SBP [140 以上] と HbA1c [7.0 以上 9.0 未満]・[9.0 以上] のカテゴリでハザード比が上昇する傾向が示された。また、降圧薬の使用の有無の効果を Cox 回帰により評価したところ、SBP などを調整した上で、なお降圧薬投与ありの方が、ハザード比が高いという結果となった。

A. 研究目的

「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究（JDC Study）」におけるライフスタイル介入の糖尿病腎症（以下、腎症と略）の発症・進展に及ぼす効果を検討する。

B. 研究方法

(1) 対象

本研究の細小血管症追跡対象症例について、腎症に関しては、登録時に 1) 試験紙法による蛋白尿陰性、2) 随時尿アルブミン・クレアチニン比(Alb/Cr 比) 150 mg/gCr 以下（連続 2 回）3) 尿沈渣正常の症例を対象とする。なお、非糖尿病腎症の既往を有する者は除外する。ただし、この基準を満たさない症例についても追跡を行う。

1 年次から 9 年次までの尿 Alb/Cr 比の

集計し、ここでの解析対象は、腎症判定のための追跡対象者である 1917 例とした。登録時は 2 回の測定の平均値、1 年次から 9 年次までは 1 回から 4 回までの測定値の平均値を算出した。ただし、9 年次の成績の回収が遅れており、今後追加される予定である。

(2) 追跡

a) 腎症に関する追跡調査は、少なくとも年 4 回は試験紙法により尿蛋白定性試験を行い、陰性の場合には尿 Alb/Cr 比（尿アルブミン測定は RIA あるいは EIA 法のいずれかによる）を測定し、ならびに尿沈渣検査を施行する。血清 Cr および BUN の測定も行う。

b) 上記 a)において、尿 Alb/Cr 比が連続 2 回以上 300 mg/gCr になった場合には、蓄尿による尿アルブミン排泄率(μ g/min

あるいは mg/24h)を測定する。

(3) エンドポイント

顕性腎症への進展、すなわち 2 回連続で尿 Alb/Cr 比が 300 以上となった症例をイベント発症と定義した。ここで、同じ年次内の 2 回連続ではなくても、発症とした（例えば、4 年次の 2 回目と 5 年次の 1 回目など）。但し、年次をまたいでいる場合、2 回の間隔が 2 年以上の症例に関しては、発症としなかった。

(4) 解析方法

登録時の背景因子と腎症発症のイベント数について、要約統計量の算出を行った。

次に、介入効果の検討として、介入群・非介入群の累積発症率のプロットし、同時にログランク検定を行った。

リスクファクターの効果の検討として、HbA1c, SBP（収縮期血圧）の層別の累積発症率のプロットをした。予備的解析として、主要なリスク要因について単変量解析(Cox 回帰)を行い、更に、リスク評価のための多変量解析を行った。

C. 結果

(1) イベント数

表 1 に登録時背景因子の集計を示す。次に、表 2 に腎症イベント数の集計を示す。腎症の発症率は全体で 7.86/1000 人年となった。

(2) 介入効果の検討

図 1

に介入群ごとの累積発症割合を示す。またログランク検定の結果、p 値は 0.84 となり、介入効果の有効性は示されなかった。

(3) リスク因子の検討

図 2 に示すように、登録時 HbA1c [7.0 未満] に対する [7.0 以上 9.0 未満]、[7.0 未満] に対する [9.0 以上] のハザード比は、2.2 倍、3.9 倍であった。

また、図 3 に示すように、登録時 SBP について、[130 未満] に対する [130 以上 140 未満] のハザード比は 1.7 倍であり、[130 未満] に対する [140 以上] のハザード比は 2.4 倍であった。

表 3 に多変量解析の結果を示す。この結果、BMI や年齢などで調整しても、HbA1c と SBP のハザードの上昇が示された。

(4) 降圧薬使用の効果の検討

表 4 は、年次ごとの降圧薬の投与状況である。基本的にはあまり薬剤の使用状況は変化していないが、ACEI/ARB が年を追うごとに増加していること、ACEI/ARB と Ca 拮抗薬との併用が増加していることが分かる。表 5 は、1 年目の降圧薬投与の有無を、Cox 回帰を用いてその他の変数を調整して評価した結果である。SBP などを調整した上で、なお降圧薬投与ありの方が、ハザード比が 1.8 倍とリスクが高いという結果となった。

D 考察

JDC Study の 9 年次までの解析では、腎症の発症・進展に対する介入効果の有効性は未だ示されなかったこととなる。通常、腎症の発症は糖尿病発症後 10 年以上を経てみられる。したがって、本研究の観察期間がまだ十分長期でなく、イベント発生症例数が少ないことが大きな理由と考えられる。

しかしながら、特筆すべきことは、今回はじめて正確な腎症の発症率を全体で 7.86/1000 人年と算出できたことである。本コホートでは、冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管障害の発症率を算出し、既に冠動脈疾患の発症率が脳血管障害の発症率を上回るという極めて貴重な成績を報告してきた。今回、腎症の発症率を算出できたことは、細小血管障害の点からも、JDC Study は現代日本の 2 型糖尿病患者を代表

するデータベースとなったといつて過言でない。

さて、9年次までの蛋白尿への移行を指標とした場合の、腎症の発症率は前述したように、全体で7.86/1000人年(0.79%/年)であった。JDC Studyでは、随時尿のアルブミン・クレアチニン比(Alb/Cr比)が150mg/gCr以下(連続2回)の症例を対象としており、いわばlow microalbuminuriaから蛋白尿への移行を指標としている。したがって、従来の成績と単純に比較することはできない。しかしながら、英国のUKPDSでは、正常アルブミン尿から微量アルブミン尿への移行は2.0%/年、微量アルブミン尿から蛋白尿への移行は2.8%/年、蛋白尿から血清クレアチニン濃度の上昇あるいは透析・移植への移行は2.3%/年と報告されている。したがって、わが国の10年以上前の小規模な糖尿病腎症に対する調査報告やUKPDSの成績と比べると、JDC Studyで行われている糖尿病治療が糖尿病腎症の進行遅延にも極めて有効なことが窺われる。

この点に関しては、従来いわれてきたように、腎症の発症に血糖コントロールの指標であるHbA1Cや高血圧が関与することを、8年次までの本研究で既に明らかにしてきた。今回の9年次までの解析でも、登録時HbA1c [7.0未満]に対する[7.0以上9.0未満]、[7.0未満]に対する[9.0以上]のハザード比は、2.2倍、3.9倍であった(図2)。血圧に関しても、登録時SBPについて、[130未満]に対する[130以上140未満]のハザード比は1.7倍であり、[130未満]に対する[140以上]のハザード比は2.4倍であった(図3)。多変量解析の結果でも、BMIや年齢などで調整しても、HbA1cとSBPのハザードの上昇が示された(表3)。

また、今年度ははじめて降圧薬の使用の効果を評価した。年次ごとの降圧薬の投与状況は基本的にはあまり変化していないが、ACEI/ARBが年を追うごとに増加し、ACEI/ARBとCa拮抗薬との併用が増加していることが分かる(表4)。興味深いことは、Cox回帰を用いて経過中のSBPなどを調整した上で、なお降圧薬投与ありの方が、腎症発症のハザード比が1.8倍とリスクが高いという結果となったことである。このことは、治療を要するような高血圧が存在することが、腎症発症のリスクであることを示唆している。また、経過中のSBPも明らかなリスクであり、SBPが10mmHg高いことで、腎症発症のハザード比が1.20倍となっている。

これらの情報を基に、今後の糖尿病患者の治療には、血糖コントロールだけでなく、血圧コントロールもより良好とするためのなんらかの働きかけが必要と考えられる。

F. 結論

JDC Studyの9年次までの解析では、腎症の発症・進展に対する介入効果の有効性は未だ示されなかった。しかしながら、9年次までの蛋白尿への移行を指標とした場合の、腎症の発症率は全体で7.86/1000人年であった。昨年度までの解析では、糖尿病腎症発症に年齢、HbA1C、SBP、BMI、中性脂肪が影響していることが示唆された。今回の解析でも、HbA1C [7.0未満]と比較して、[7.0以上9.0未満] [9.0以上]では、ハザード比が2.2倍、3.9倍であった。SBP [130未満]に対して[130以上140未満] [140以上]でハザード比が1.7倍、2.4倍であった。また、降圧薬の使用の効果を評価したところ、SBPなどを調整した上で、なお使用ありではハザード比が1.8

倍とリスクが高いという結果となった。今後、介入群には血糖コントロールだけでなく、血圧コントロールもより良好とするためのなんらかの働きかけが必要と考えられる。