

表1. 眼底写真の解析(κ 係数、相関係数)

1. 不明を除いた場合

| | 推定値 | 95%信頼区間 | |
|----------------|------|---------|------|
| Spearman の相関係数 | 0.56 | 0.52 | 0.59 |
| 重み付きカッパ係数 | 0.51 | 0.47 | 0.54 |

| | 調査票の判定 | | | | | 合計 | |
|---------|--------|-------|-------|-------|-------|------|-----|
| | ステージ0 | ステージ1 | ステージ2 | ステージ3 | ステージ4 | | |
| ステージ0 | 2018 | 345 | 6 | 0 | 1 | 2370 | |
| 専門 医 | ステージ1 | 103 | 269 | 23 | 6 | 5 | 406 |
| ステージ2 | 4 | 29 | 30 | 3 | 2 | 68 | |
| ステージ3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| ステージ4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 合計 | 2125 | 643 | 59 | 9 | 10 | 2846 | |

2. 不明を除き、ステージ3とステージ4をまとめた場合

| | 推定値 | 95%信頼区間 | |
|----------------|------|---------|------|
| Spearman の相関係数 | 0.56 | 0.52 | 0.59 |
| 重み付きカッパ係数 | 0.51 | 0.47 | 0.54 |

| | stage2 | | | | 合計 | |
|-------------|--------|-------|-------|-------|------|-----|
| | ステージ0 | ステージ1 | ステージ2 | ステージ3 | | |
| ステージ0 | 2018 | 345 | 6 | 1 | 2370 | |
| 専門 医 | ステージ1 | 103 | 269 | 23 | 11 | 406 |
| ステージ2 | 4 | 29 | 30 | 5 | 68 | |
| ステージ3 以上 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | |
| 合計 | 2125 | 643 | 59 | 19 | 2846 | |

表2. リスク要因と網膜症発症・網膜症進展の関連(Cox Regression)

1. 網膜症発症

単変量回帰分析

| 変数 | p値 |
|--------------------|--------|
| SEX(F:2,M:1) | 0.23 |
| 年齢(歳) | 0.61 |
| 罹病期間(yr) | <.0001 |
| HbA1c(%) | <.0001 |
| 空腹時血糖(mg/dl) | <.0001 |
| 収縮期血圧(mmHg) | 0.10 |
| 拡張期血圧(mmHg) | 0.25 |
| BMI | 0.11 |
| ウェストヒップ比 | 0.69 |
| 総コレステロール | 0.35 |
| 中性脂肪(mg/dl) | 0.55 |
| HDLコレステロール | 0.57 |
| LDLコレステロール | 0.36 |
| Lp(a) (mg/dl) | 0.22 |
| CPR | 0.78 |
| インスリン(μ U/ml) | 0.56 |
| smoking | 0.34 |
| non-HDL | 0.53 |

多変量回帰分析(変数減少法による変数選択)

| 変数 | ハザード比 | 95%信頼限界 | p値 |
|----------|-------|-----------|--------|
| SEX(女) | 1.10 | 0.88 1.37 | 0.41 |
| 年齢(歳) | 1.00 | 0.99 1.02 | 0.89 |
| 罹病期間(yr) | 1.05 | 1.04 1.07 | <.0001 |
| HbA1c(%) | 1.32 | 1.23 1.41 | <.0001 |
| 収縮期血圧 | 1.01 | 1.00 1.02 | 0.03 |
| BMI | 1.05 | 1.01 1.08 | 0.02 |

2. 網膜症進展

単変量回帰分析

| ラベル | p値 |
|-----------------------|------|
| SEX(F:2,M:1) | 0.08 |
| 年齢(歳) | 0.00 |
| Dianetes duration(yr) | 0.87 |
| HbA1c(%) | 0.00 |
| 空腹時血糖(mg/dl) | 0.02 |
| 収縮期血圧(mmHg) | 0.17 |
| 拡張期血圧(mmHg) | 0.27 |
| BMI | 0.32 |
| ウェストヒップ比 | 0.41 |
| 総コレステロール | 0.90 |
| 中性脂肪(mg/dl) | 0.09 |
| HDLコレステロール | 0.50 |
| LDLコレステロール | 0.80 |
| Lp(a) (mg/dl) | 0.74 |
| CPR | 0.36 |
| インスリン(μ U/ml) | 0.11 |
| smoking | 0.52 |
| non-HDL | 0.67 |

多変量回帰分析(変数減少法による変数選択)

| 変数 | ハザード比 | 95%信頼限界 | p値 |
|----------|-------|-----------|------|
| SEX(女) | 1.54 | 0.76 3.13 | 0.24 |
| 年齢(歳) | 0.96 | 0.92 1.00 | 0.08 |
| HbA1c(%) | 1.53 | 1.20 1.96 | 0.00 |

表3. メタボリック症候群の項目と網膜症発症の関連 (Cox Regression; adjusted by duration,sex)

| | | ハザード比 | 95%信頼限界 | p値 |
|--|----------|-------|-----------|--------|
| モデル1 | | | | |
| WHO基準 | [-] | 1.00 | | |
| | [+] | 1.20 | 0.96 1.51 | 0.12 |
| モデル2 | | | | |
| (1)WAIST>=85orBMI>=30(男):WAIST>=90orBMI>=30(女) | | 0.80 | 0.62 1.02 | 0.07 |
| (2) SBP>=140 or DBP>=90 | | 1.26 | 0.99 1.59 | 0.06 |
| (3)HDL<35 or TG>=150(男),HDL<39 or TG>=150(女) | | 1.02 | 0.79 1.30 | 0.91 |
| (4)ALBCR>=30 | | 1.42 | 1.12 1.80 | 0.00 |
| モデル3 | | | | |
| HbA1c, WHO基準 | <7,-] | 1.00 | | |
| | <7,+] | 1.65 | 0.96 2.84 | 0.07 |
| | [7-<9,-] | 2.36 | 1.56 3.57 | <.0001 |
| | [7-<9,+] | 2.75 | 1.78 4.25 | <.0001 |
| | [9,-,-] | 5.13 | 3.19 8.25 | <.0001 |
| | [9,-,+] | 5.41 | 3.17 9.22 | <.0001 |
| モデル4 | | | | |
| 日本の基準 | [-] | 1.00 | | |
| | [+] | 1.08 | 0.82 1.42 | 0.60 |
| モデル5 | | | | |
| ① WAIST>=85(男),>=90(女) | | 1.03 | 0.78 1.36 | 0.85 |
| ② SBP>=130 or DBP>=85 or 降圧剤あり | | 1.30 | 1.02 1.66 | 0.03 |
| ③ TG>=150 or HDL<40 orフィブラート剤あり | | 1.04 | 0.80 1.35 | 0.80 |

表4. 血糖値を時間依存性共変量とした場合の血糖値と網膜症発症の関連

1. 登録次1時点の血糖値を用いた解析

回帰分析

| 変数 | ハザード比 | 95%信頼限界 | | p値 |
|----------|-------|---------|------|--------|
| 登録時HbA1c | 1.33 | 1.25 | 1.42 | <.0001 |
| 介入群 | 0.85 | 0.69 | 1.05 | 0.12 |
| 年齢 | 1.01 | 0.99 | 1.02 | 0.46 |
| 血圧 | 1.01 | 1.00 | 1.02 | 0.00 |
| 罹病期間 | 1.04 | 1.02 | 1.05 | <.0001 |

あてはまりの指標

| | |
|--------|---------|
| AIC | 4791.26 |
| -2logL | 4781.26 |

2. 1年間の血糖値を用いた解析

回帰分析

| 変数 | ハザード比 | 95%信頼限界 | | p値 |
|-----------|-------|---------|------|--------|
| 1年間のHbA1c | 1.36 | 1.28 | 1.45 | <.0001 |
| 介入群 | 0.83 | 0.67 | 1.02 | 0.08 |
| 年齢 | 1.01 | 0.99 | 1.02 | 0.46 |
| 血圧 | 1.01 | 1.00 | 1.02 | 0.00 |
| 罹病期間 | 1.04 | 1.02 | 1.05 | <.0001 |

あてはまりの指標

| | |
|--------|---------|
| AIC | 4774.30 |
| -2logL | 4764.30 |

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

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（JDCStudy）
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・糖尿病内科部門 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 例のうち、現在追跡が確認されている 1769 例を解析対象者とした。尿 Alb/Cr の分布の年次推移を集計し、尿 Alb/Cr 比が連続 2 回 300mg/gCr 以上となった 1 回目の検査日をもって、顕性腎症へ進展したと規定した。この結果、95 例が腎症を発症し、腎症発生率は 1,000 人・年あたり全体で 8.96、介入群で 8.93、非介入群で 9.00 と介入の効果は介入の効果は明らかでなかった。今回、登録時の尿 Alb/Cr 比で層別して腎症の発生のハザード比をみたが、<30 の群に比べて、30 から 150 までの群では 11.3 倍、>150 の群では 64.9 倍となった。昨年と同様に腎症発生に及ぼす血糖や血圧の影響を検討したところ、HbA1C は 1%増加すごとに 1.42 倍、収縮期血圧は 10mmHg 増加すごとに 1.20 倍のハザード比となった。今回、新たに喫煙の影響が示された（ハザード比 1.90 倍）。逆に、この

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（JDCS）」におけるライフスタイル介入の糖尿病腎症の発症・進展に及ぼす効果を検討する。

B. 研究方法

(1) 対象

JDCS 全体の適格基準は、年齢 45 歳以上 70 歳以下で登録時 stable HbA1c が 6.5%以上のインスリン非依存性糖尿病患者である。その内、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)尿沈渣正常の患者が、細小血管症追跡群の内の腎症追跡群として設定されている。除外基準は、非糖尿病腎症の既往である。ただし、これらの基準を満たさない症例についても追跡が行われている。

これらを踏まえ、本報告書の解析対象は、判定委員会により定められた腎症追跡群 1917 人の内、現在追跡が確認されている 1769 人とする。

(2) 方法

2.1. エンドポイント

エンドポイントは、顕性腎症への進

展までの生存時間とする。生存時間の原点は、JDCS 調査開始日である 1996/04/01 とする。尿 Alb/Cr 比が連続 2 回 300mg/gCr 以上となった 1 回目の検査日をもって、顕性腎症へ進展した時点とみなす。打ち切り時点は、最終的に観測された検査日とする。

2.2. 解析方法

まず、対象者背景の記述のため、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、各患者の Alb/Cr 比の年次推移、腎症発生率の記述を行った。腎症発生率の記述は、全体対象者を、登録時 Alb/Cr 比が 30 未満、30~150、150 以上の 3 群に分類し、Kaplan-Meier 推定量による累積発症率と、最終的 Alb/Cr 比に基づくヒストグラムを作成した。ヒストグラムは、三群の対象者が最終的にどのような Alb/Cr 比になったかを表すものであり、縦軸は患者数、横軸は最終 Alb/Cr 比である。最終 Alb/Cr 比は、最終二回の検査値の平均を用いた。

次に、HbA1c、SBP 等の腎症リスク因子の探索のために、HbA1c、SBP の層別 Kaplan-Meier 推定量による累積発症率と、リスクの定量的な評価のために Cox 回帰による多変量解析を行った。

最後に、降圧薬・高脂血症薬使用の記述・腎症抑制効果の評価を行うため、降圧薬・高脂血症薬使用の年次推移と、使用群別の要約統計量の算出を行った。腎症抑制効果の評価には、Cox 回帰を用いた。

C. 結果

(1) 対象者背景の記述

表 1 に、対象者の背景を介入群・非介入群あるいは男性・女性に分けて示す。

(2) 各患者の Alb/Cr 比の年次推移、腎症発生率の記述

表 3 に腎症へ進展した症例数の年次推移を、表 4 に登録時の尿 Alb/Cr 比で層別した患者分布を、表 5 に最終時の尿 Alb/Cr 比で層別した患者分布を示す。95 例が腎症を発症し、腎症発生率は 1,000 人・年あたり全体で 8.96、介入群で 8.93、非介入群で 9.00 と介入の効果は介入の効果は明らかでなかった (図 1)。今回、登録時の尿 Alb/Cr 比で層別して腎症の発生のハザード比をみたが、<30 の群に比べて、30 から 150 までの群では 11.3 倍、>150 の群では 64.9 倍となった (図 2)。

図 3 から 5 に、登録時の尿 Alb/Cr で層別し、最終時に尿 Alb/Cr がどの位になったかをヒストグラムで示した。そのまとめを表 6 に示す。すなわち、図 2 に既に示されているが、登録時の尿 Alb/Cr が <30 の群からの >300 の蛋白尿への進展は 1.6% にすぎないが、登録時の尿 Alb/Cr が 30 から 150 までの群からの進展は 12.4% となる。逆に、登録時の尿 Alb/Cr が 30 から 150 までの群の 30.1% が <30 に正常化し、>150 の群の 23.9% が 30 から 150 に、8.5% が <30 に改善した。

(3) HbA1c、SBP 等の腎症リスク因子の探索

昨年と同様に腎症発生に及ぼす血糖や血圧の影響を検討したところ、表7に示すように、HbA1Cは1%増加するごとに1.42倍、収縮期血圧は10mmHg増加するごとに1.20倍のハザード比となった。今回、新たに喫煙の影響が示された（ハザード比1.90倍）。登録時の尿Alb/Crが<150の群、<30の群に限って同様な解析を行ったが、ほぼ同様な結果が得られた（表8,9）。

表10,11に降圧薬と抗高脂血症薬の使用状況を示す。表12に降圧薬の有無別の、表13にスタチンの有無別の対象群の背景因子を示す。表14にACE阻害薬の有無別に腎症の発生のハザード比を検討した結果を示すが、有意ではなく、1.35とむしろ高かった。表15にスタチンの有無別に腎症の発生のハザード比を検討した結果を示すが、傾向ではあるが、0.50であった。

今後、血糖や血圧や脂質の経年的変動や各種薬剤の腎症の進展・改善に及ぼすリスクを解析する必要がある。

逆に、このコホートでも、尿Alb/Crが低下する、すなわち腎症が改善する者が認められた。すなわち、登録時の尿Alb/Crが30から150までの群の30.1%が<30に正常化し、>150の群の23.9%が30から150に、8.5%が<30に改善した。今後、血糖や血圧や脂質の経年的変動や各種薬剤の腎症の進展・改善に及ぼすリスクを解析する必要がある。

D. 考察

糖尿病患者における腎機能障害の最初の臨床徴候は微量アルブミン尿であり、欧米では毎年患者の2~5%において発現し（1,2）、UKPDS（United Kingdom Prospective Diabetes Study）では、腎症の病期が年に2~3%の割合で進展して行く。また、注意すべきことは、腎症の進展につれ心血管系疾患による死亡率が増加することである。このことは、最近、心腎連関（Cardio-Renal Axis）と呼ばれる。最終的には、微量アルブミン尿をきたした患者の20~40%が顕性蛋白尿に進行すると報告されている（3）。さらに、蛋白尿患者の10~50%では、最終的に透析または移植が必要な慢性腎疾患が発現する。

最近の我が国の成績では、若年発症の2型糖尿病患者での蛋白尿の発症率は14.1/1,000人・年であった（4）。また、昨年報告されたINNOVATIONでは、早朝第1尿でアルブミン・クレアチニン比が100~300mg/gCrであった微量アルブミン尿患者、high microalbuminuriaともいふべき患者では、1.3年間で約50%が蛋白尿へ進展したことが報告されている（5）。RENAALのアジア人のサブ解析（6）でも指摘されたように、日本人は糖尿病腎症が進展しやすい民族といえる。

一方、JDC（Japan Diabetes Complications）Studyの8年次の微量アルブミン尿（連続2回の随時尿アルブミン・クレアチニン比が30mg/gCr以下の正常アルブミン尿が2/3、150mg/gCr以下の微量アルブミン尿が1/3

の集団) から蛋白尿への移行を指標とした場合の腎症の進展は、8.96/1,000人・年であった。このことは、high susceptibilityともいうべき日本人でも、low microalbuminuriaともいうべき病期までに治療をしていれば、腎症の進展がこれほど抑制できる可能性を示唆している。

E. 結論

JDC Study の 8 年次の微量アルブミン尿から蛋白尿への移行を指標とした場合の腎症の進展は、8.96/1,000人・年であった。このことは、high susceptibilityともいうべき日本人でも、low microalbuminuriaともいうべき病期までに治療をしていれば、腎症の進展がこれほど抑制できる可能性を示唆している。また、登録時の尿 Alb/Cr が 30 から 150 までの群の 30.1%が < 30 に正常化し、>150 の群の 23.9%が 30 から 150 に、8.5%が <30 に改善したことも示された。腎症の進展のリスクは、罹病歴・BMI・HbA1C・収縮期血圧・トリグリセリド・喫煙が関与することが JDC Study でも明らかである。今後、血糖や血圧や脂質の経年的変動や各種薬剤の腎症の進展・改善に及ぼすリスクをさらに詳細に解析することで、腎症の進展阻止ならびに寛解・退縮への戦略を確立できる可能性がある。

F. 研究発表

学会発表

第 49 回にほん糖尿病学会年次学術集会 (2006. 5. 25-27、東京)

田中佐智子、田中司朗、横田千津子、守屋達美、矢島義忠、山田研一、大橋

靖雄、曾根博仁、山田信博、赤沼安夫、片山茂裕：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)における糖尿病性腎症の発症と進展について

総説

片山茂裕：腎症における血圧管理の重要性。日本医師会雑誌 135 : TJ-17~ TJ-20, 2007.

G. 文献

1. Gall MA et al.: Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 314:783-8, 1997.
2. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al.: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63:225-32, 2003.
3. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ et al.: Assessing risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 151:1761-5, 1991.
4. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T et al.: High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients. Risk analysis. *Diabetes Care* 21:1080-1085, 1998.
5. Makino H, Haneda M, Babazono T et al.: Incipient to overt: angiotensin II

blocker, telmisartan, investigation on type 2 diabetic nephropathy (INNOVATION) study. The 21st International Society of Hypertension, Abstract LBCT02-1.

6. Chan JCN, Wat NMS, So W-Y et al:

Renin angiotensin aldosterone system blockade and renal disease in patients with type 2 diabetes. An Asian perspective from the RENAAL study. Diabetes Care 27:874-879, 2004.

付表・図

表1. 対象集団の背景(介入群別)

| | 介入群 | 非介入群 | 全体 |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|
| 性別(男性/女性) | 486/410 | 459/414 | 945/824 |
| 喫煙(現在吸う/それ以外) | 219/636 | 243/595 | 462/1231 |
| 飲酒(38mg以上/未満) | 63/793 | 61/779 | 124/1572 |
| 年齢(歳) | 58.59 (7.42) | 58.50 (7.43) | 58.55 (7.42) |
| 罹病期間(年) | 11.02 (7.30) | 10.46 (7.09) | 10.74 (7.20) |
| HbA1c(%) | 7.70 (1.28) | 7.81 (1.43) | 7.76 (1.36) |
| BMI(kg/m ²) | 23.22 (3.10) | 23.00 (2.81) | 23.11 (2.96) |
| 収縮期血圧(mmHg) | 132.27 (16.27) | 131.72 (16.07) | 132.00 (16.17) |
| 拡張期血圧(mmHg) | 76.96 (9.86) | 77.30 (10.10) | 77.13 (9.98) |
| 血清総コレステロール | 200.26 (32.78) | 200.22 (35.88) | 200.24 (34.33) |
| 血清中性脂肪(mg/dl) | 122.56 (75.80) | 123.91 (82.62) | 123.23 (79.22) |
| 血清LDL-C(mg/dl) | 121.82 (31.02) | 120.79 (33.91) | 121.31 (32.48) |
| 血清HDL-C(mg/dl) | 54.26 (15.92) | 54.87 (17.07) | 54.57 (16.49) |
| Lp(a) (mg/dl) | 23.39 (26.72) | 23.65 (27.40) | 23.51 (27.05) |
| 空腹時血清CPR(ng/ml) | 2.12 (2.41) | 2.14 (2.60) | 2.13 (2.50) |
| 空腹時血清IRI(μU/ml) | 8.21 (6.61) | 8.35 (6.45) | 8.28 (6.53) |

表2. 対象集団の背景(性別)

| | 男性 | 女性 | 全体 |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|
| 性別(男性/女性) | 945/0 | 0/824 | 945/824 |
| 喫煙(現在吸う/それ以外) | 393/511 | 69/720 | 462/1231 |
| 飲酒(38mg以上/未満) | 123/783 | 1/789 | 124/1572 |
| 年齢(歳) | 58.26 (7.46) | 58.88 (7.37) | 58.55 (7.42) |
| 罹病期間(年) | 11.16 (7.54) | 10.26 (6.75) | 10.74 (7.20) |
| HbA1c(%) | 7.57 (1.32) | 7.98 (1.37) | 7.76 (1.36) |
| BMI(kg/m ²) | 22.96 (2.67) | 23.30 (3.26) | 23.11 (2.96) |
| 収縮期血圧(mmHg) | 131.45 (15.85) | 132.63 (16.51) | 132.00 (16.17) |
| 拡張期血圧(mmHg) | 77.44 (9.92) | 76.76 (10.04) | 77.13 (9.98) |
| 血清総コレステロール | 193.48 (34.37) | 208.00 (32.63) | 200.24 (34.33) |
| 血清中性脂肪(mg/dl) | 130.23 (84.38) | 115.18 (72.05) | 123.23 (79.22) |
| 血清LDL-C(mg/dl) | 115.52 (32.56) | 127.92 (31.11) | 121.31 (32.48) |
| 血清HDL-C(mg/dl) | 52.41 (16.23) | 57.04 (16.45) | 54.57 (16.49) |
| Lp(a) (mg/dl) | 22.63 (27.71) | 24.52 (26.26) | 23.51 (27.05) |
| 空腹時血清CPR(ng/ml) | 2.28 (3.04) | 1.96 (1.68) | 2.13 (2.50) |
| 空腹時血清IRI(μU/ml) | 8.04 (6.94) | 8.58 (5.97) | 8.28 (6.53) |

表3. 腎症進展の発症数の推移

| | 介入群 | | 非介入群 | | 全体 | |
|-------------|------|------|------|------|-------|------|
| | 発症 | 打ち切り | 発症 | 打ち切り | 発症 | 打ち切り |
| 一年目 | 1 | 17 | 2 | 15 | 3 | 32 |
| 二年目 | 8 | 40 | 6 | 42 | 14 | 82 |
| 三年目 | 7 | 61 | 7 | 64 | 14 | 125 |
| 四年目 | 3 | 31 | 5 | 37 | 8 | 68 |
| 五年目 | 8 | 80 | 3 | 84 | 11 | 164 |
| 六年目 | 6 | 86 | 13 | 74 | 19 | 160 |
| 七年目 | 9 | 75 | 8 | 72 | 17 | 147 |
| 八年目 | 6 | 408 | 3 | 399 | 9 | 807 |
| 八年目以降 | 0 | 36 | 0 | 32 | 0 | 68 |
| 合計発症数 | 48 | 834 | 47 | 819 | 95 | 1653 |
| 観察人年 | 5376 | | 5222 | | 10598 | |
| 発生率(1000人年) | 8.93 | | 9.00 | | 8.96 | |

*対象者: 登録時Alb/Cr比<300である1748人

表4. 登録時Alb/Cr比の集計

| | 介入群 | 非介入群 | 全体 |
|---------|-----|------|------|
| 30未満 | 592 | 621 | 1213 |
| 30~150 | 263 | 222 | 485 |
| 150~300 | 27 | 23 | 50 |
| 300以上 | 14 | 7 | 21 |
| 合計 | 896 | 873 | 1769 |

表5. 最終時Alb/Cr比の集計

| | 介入群 | 非介入群 | 全体 |
|---------|-----|------|------|
| 30未満 | 516 | 529 | 1045 |
| 30~150 | 278 | 242 | 520 |
| 150~300 | 44 | 43 | 87 |
| 300以上 | 58 | 59 | 117 |
| 合計 | 896 | 873 | 1769 |

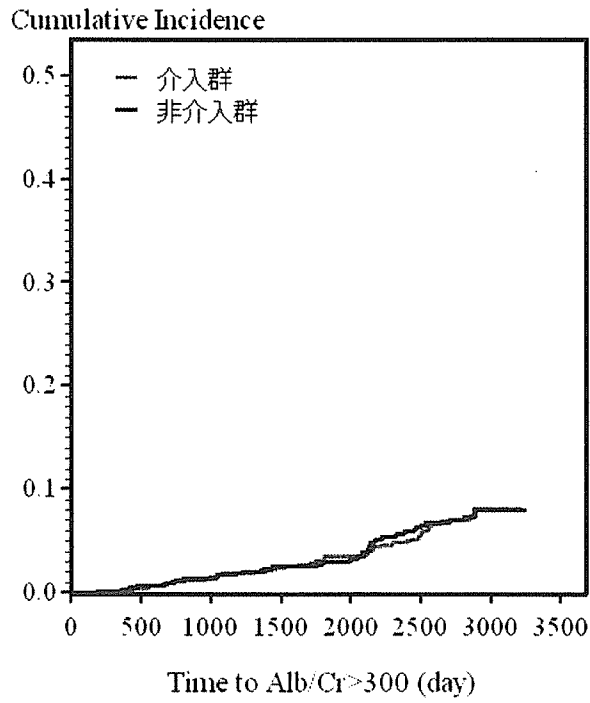


図 1. Kaplan-Meier 推定量による介入群ごとの腎症発生率

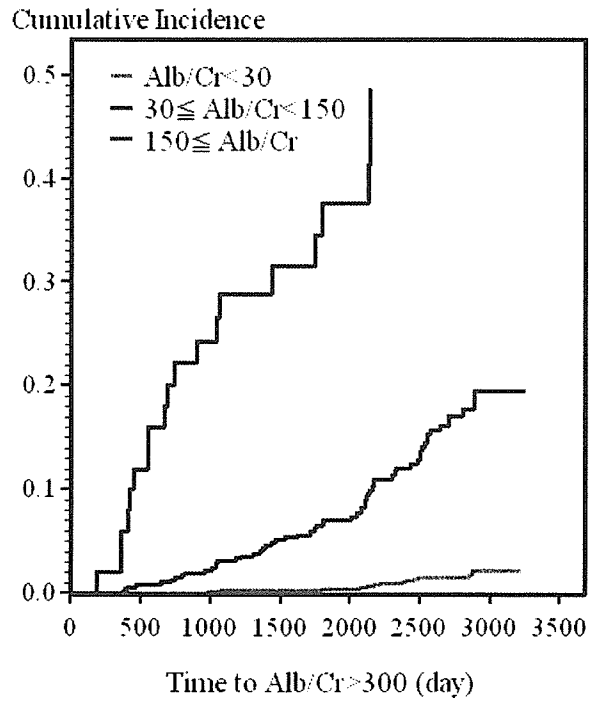


図 2. Kaplan-Meier 推定量による登録時 Alb/Cr 比ごとの腎症発生率

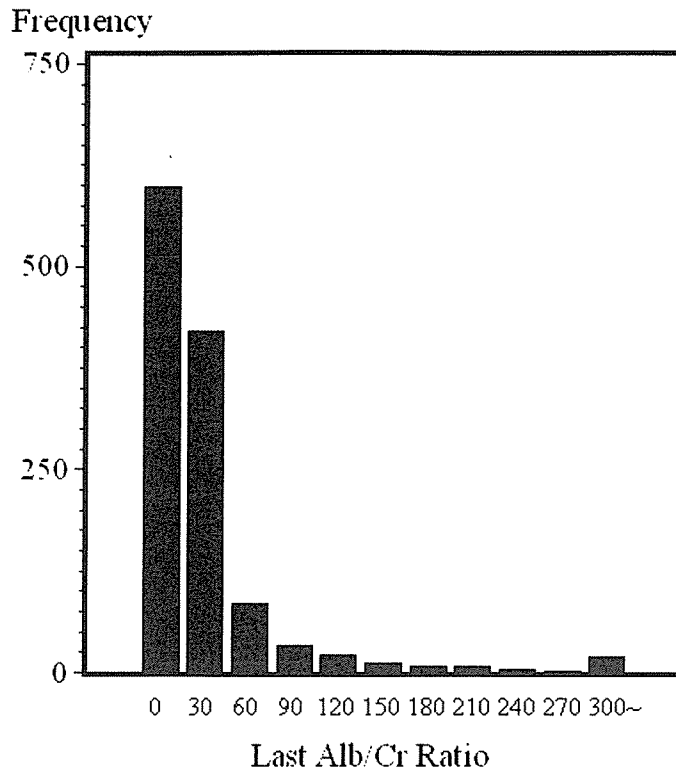


図 3. 登録時 Alb/Cr 比<30 であった 1213 人における, 最終 Alb/Cr 比の分布

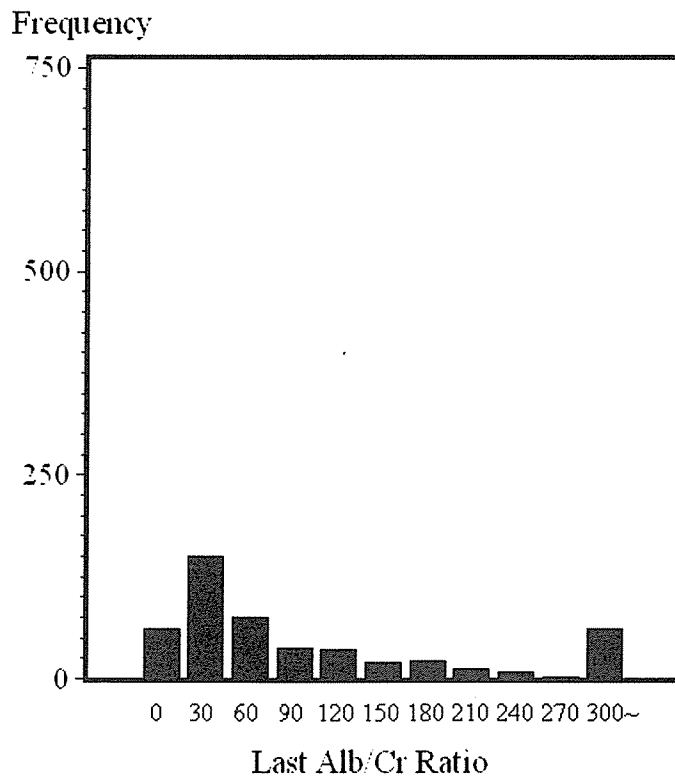


図 4. 登録時 Alb/Cr 比が>30 かつ<150 であった 485 人における, 最終 Alb/Cr 比の分布

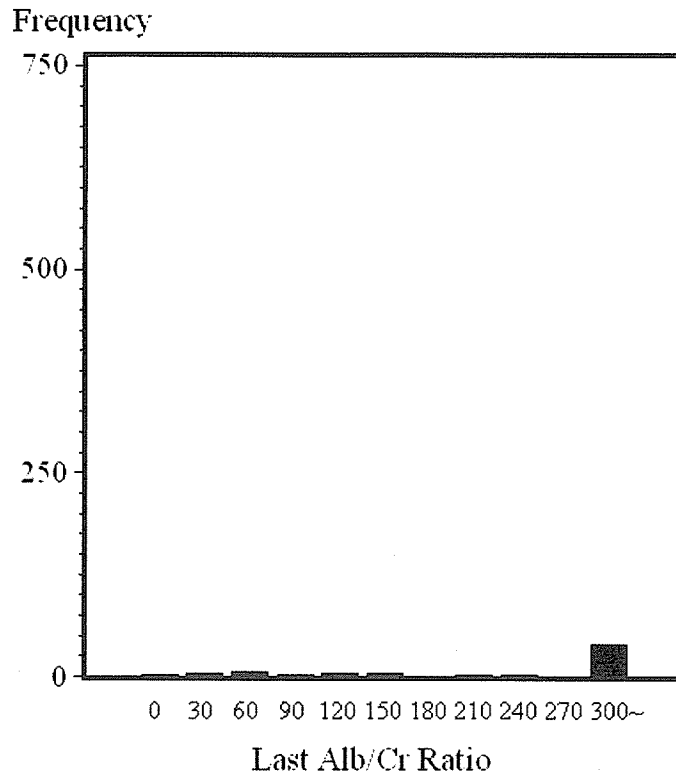


図 5. 登録時 Alb/Cr 比が>150 であった 71 人における, 最終 Alb/Cr 比の分布

表 6. 腎症の進展 (赤字) と寛解・正常化 (青字)

| 登録時 | 人数 | 終了時 | 人数 | % |
|--------|------|---------|-----|------|
| <30 | 1213 | <30 | 893 | 73.6 |
| | | 30-150 | 275 | 22.7 |
| | | 150-300 | 26 | 2.1 |
| | | >300 | 19 | 1.6 |
| 30-150 | 485 | <30 | 146 | 30.1 |
| | | 30-150 | 228 | 47 |
| | | 150-300 | 51 | 10.5 |
| | | >300 | 60 | 12.4 |
| >150 | 71 | <30 | 6 | 8.5 |
| | | 30-150 | 17 | 23.9 |
| | | 150-300 | 10 | 14.1 |
| | | >300 | 38 | 53.5 |

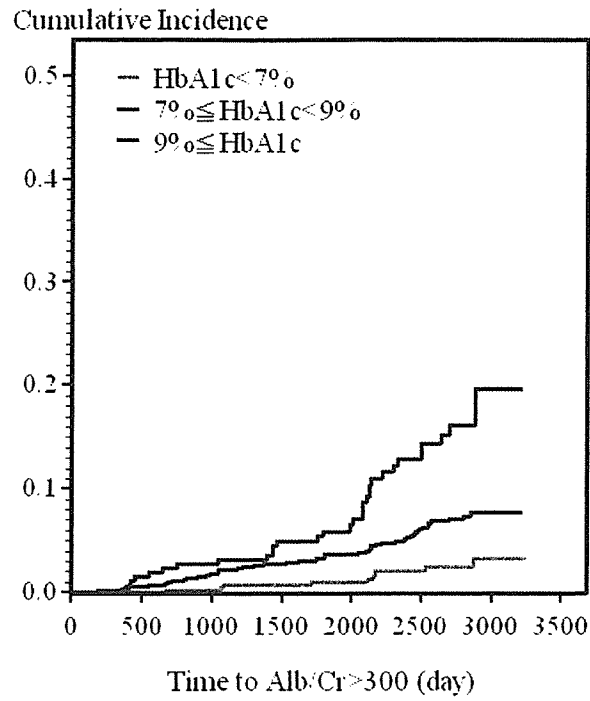


図 6. Kaplan-Meier 推定量による登録時 HbA1C ごとの腎症発生率

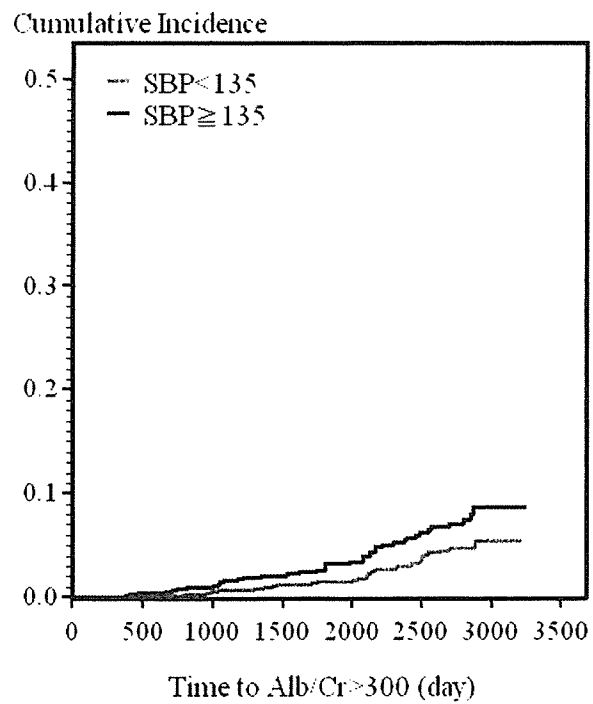


図 7. Kaplan-Meier 推定量による登録時収縮期血圧ごとの腎症発生率

表7. 各リスク因子の腎症発症への効果(全体)

| | ハザード比 | 95%信頼区間 | | p値 |
|---------------------------|-------|---------|------|------|
| 介入群(介入/非介入) | 0.95 | 0.63 | 1.43 | 0.81 |
| 性別(男性/女性) | 1.26 | 0.77 | 2.05 | 0.36 |
| 年齢(+10歳) | 1.16 | 0.86 | 1.57 | 0.32 |
| 罹病期間(+10年) | 1.30 | 0.97 | 1.74 | 0.08 |
| HbA1c(+1%) | 1.42 | 1.25 | 1.61 | <.01 |
| BMI(+1kg/m ²) | 1.14 | 1.05 | 1.23 | <.01 |
| 収縮期血圧(+10mmHg) | 1.20 | 1.05 | 1.37 | 0.01 |
| 血清総コレステロール | 0.98 | 0.92 | 1.05 | 0.62 |
| 血清中性脂肪(+10mg/dl) | 1.01 | 0.98 | 1.04 | 0.53 |
| 血清HDL-C(+10mg/dl) | 0.94 | 0.81 | 1.08 | 0.37 |
| 喫煙(現在吸う/それ以外) | 1.90 | 1.18 | 3.06 | 0.01 |
| 飲酒(38mg以上/未満) | 0.73 | 0.32 | 1.63 | 0.44 |

*対象者: 登録時Alb/Cr比<300かつ欠測のない1653人, 発症数93

表8. 各リスク因子の腎症発症への効果(Alb/Cr比<150)

| | ハザード比 | 95%信頼区間 | | p値 |
|---------------------------|-------|---------|------|------|
| 介入群(介入/非介入) | 0.95 | 0.59 | 1.51 | 0.82 |
| 性別(男性/女性) | 1.25 | 0.71 | 2.18 | 0.44 |
| 年齢(+10歳) | 1.25 | 0.89 | 1.77 | 0.20 |
| 罹病期間(+10年) | 1.31 | 0.95 | 1.80 | 0.10 |
| HbA1c(+1%) | 1.41 | 1.22 | 1.62 | <.01 |
| BMI(+1kg/m ²) | 1.07 | 0.98 | 1.17 | 0.14 |
| 収縮期血圧(+10mmHg) | 1.18 | 1.01 | 1.37 | 0.03 |
| 血清総コレステロール | 0.98 | 0.91 | 1.06 | 0.55 |
| 血清中性脂肪(+10mg/dl) | 1.01 | 0.98 | 1.04 | 0.68 |
| 血清HDL-C(+10mg/dl) | 0.90 | 0.76 | 1.07 | 0.25 |
| 喫煙(現在吸う/それ以外) | 2.07 | 1.21 | 3.55 | 0.01 |
| 飲酒(38mg以上/未満) | 0.66 | 0.26 | 1.71 | 0.39 |

*対象者: 登録時Alb/Cr比<150かつ欠測のない1604人, 発症数72

表9. 各リスク因子の腎症発症への効果(Alb/Cr比<30)

| | ハザード比 | 95%信頼区間 | | p値 |
|---------------------------|-------|---------|------|------|
| 年齢(+10歳) | 1.75 | 0.74 | 4.16 | 0.20 |
| 罹病期間(+10年) | 1.46 | 0.79 | 2.70 | 0.23 |
| HbA1c(+1%) | 1.47 | 1.13 | 1.91 | <.01 |
| BMI(+1kg/m ²) | 0.91 | 0.74 | 1.11 | 0.36 |
| 収縮期血圧(+10mmHg) | 1.59 | 1.11 | 2.27 | 0.01 |
| 喫煙(現在吸う/それ以外) | 1.22 | 0.38 | 3.92 | 0.74 |

*対象者: 登録時Alb/Cr比<30かつ欠測のない1157人, 発症数15

表10. 年度別の降圧薬使用状況の集計

| | 各薬剤の投与人数(併用は無視) | | | | ACE/ARB | |
|-----|-----------------|-----|-----|-----|---------|------|
| | ACE | ARB | Ca | その他 | +Ca併用 | 全体 |
| 一年目 | 255 | 8 | 406 | 134 | 144 | #### |
| 二年目 | 261 | 4 | 399 | 128 | 143 | #### |
| 三年目 | 264 | 7 | 388 | 122 | 139 | #### |
| 四年目 | 245 | 21 | 396 | 127 | 157 | #### |
| 五年目 | 243 | 60 | 386 | 129 | 163 | #### |
| 六年目 | 216 | 106 | 349 | 123 | 168 | #### |
| 七年目 | 177 | 133 | 299 | 110 | 153 | #### |
| 八年目 | 137 | 148 | 256 | 105 | 143 | 885 |

表11. 年度別の抗高脂血症薬使用状況の集計

| | 投与人数 | | 抗高脂血症薬 | |
|-----|------|-----|--------|------|
| | スタチン | その他 | +降圧薬併用 | 全体 |
| 一年目 | 389 | 199 | 219 | 1769 |
| 二年目 | 388 | 197 | 222 | 1730 |
| 三年目 | 383 | 208 | 224 | 1629 |
| 四年目 | 365 | 183 | 224 | 1487 |
| 五年目 | 361 | 156 | 229 | 1410 |
| 六年目 | 330 | 135 | 217 | 1233 |
| 七年目 | 293 | 95 | 185 | 1051 |
| 八年目 | 269 | 85 | 173 | 885 |

表12. 対象集団の背景(降圧薬使用別)

| | 登録時ACE投与 | 登録時Ca投与 | 登録時降圧薬なし |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 性別(男性/女性) | 119/136 | 190/216 | 683/532 |
| 喫煙(現在吸う/それ以外) | 58/191 | 92/297 | 337/823 |
| 飲酒(38mg以上/未満) | 23/226 | 36/353 | 76/1087 |
| 年齢(歳) | 59.49 (7.06) | 61.16 (6.32) | 57.61 (7.59) |
| 罹病期間(年) | 12.02 (8.04) | 11.11 (7.29) | 10.54 (7.12) |
| HbA1c(%) | 7.65 (1.39) | 7.58 (1.31) | 7.82 (1.38) |
| BMI(kg/m ²) | 23.96 (2.86) | 24.03 (3.06) | 22.73 (2.86) |
| 収縮期血圧(mmHg) | 142.18 (15.19) | 140.55 (15.49) | 128.26 (15.28) |
| 拡張期血圧(mmHg) | 81.75 (9.90) | 80.30 (10.02) | 75.55 (9.65) |
| 血清総コレステロール | 200.93 (36.75) | 199.82 (35.88) | 200.40 (33.79) |
| 血清中性脂肪(mg/dl) | 130.35 (80.20) | 131.02 (73.33) | 118.63 (78.93) |
| 血清LDL-C(mg/dl) | 121.84 (33.30) | 120.28 (33.00) | 121.87 (32.29) |
| 血清HDL-C(mg/dl) | 52.97 (15.26) | 53.32 (14.80) | 55.11 (16.97) |
| Lp(a) (mg/dl) | 24.49 (29.22) | 25.65 (30.41) | 23.00 (25.59) |
| 空腹時血清CPR(ng/ml) | 2.10 (1.30) | 2.35 (2.74) | 2.06 (2.51) |
| 空腹時血清IRI(μ U/ml) | 8.96 (6.27) | 9.80 (6.74) | 7.79 (6.40) |

*併用薬剤は無視しており, ACE群とCa群は排他的ではない

表13. 対象集団の背景(抗高脂血症薬使用別)

| | 登録時スタチン投与 | 登録時その他投与 | 登録時抗高血症薬なし |
|-------------------------|----------------|-----------------|----------------|
| 性別(男性/女性) | 117/272 | 95/104 | 765/494 |
| 喫煙(現在吸う/それ以外) | 63/313 | 57/130 | 367/837 |
| 飲酒(38mg以上/未満) | 15/362 | 15/172 | 98/1108 |
| 年齢(歳) | 59.37 (6.74) | 59.56 (7.57) | 58.23 (7.56) |
| 罹病期間(年) | 10.18 (6.78) | 10.63 (5.95) | 10.94 (7.44) |
| HbA1c(%) | 7.80 (1.36) | 7.75 (1.37) | 7.75 (1.36) |
| BMI(kg/m ²) | 23.56 (2.84) | 24.01 (2.87) | 22.86 (2.97) |
| 収縮期血圧(mmHg) | 133.50 (15.23) | 135.50 (16.83) | 131.24 (16.27) |
| 拡張期血圧(mmHg) | 77.79 (9.69) | 78.77 (8.85) | 76.71 (10.10) |
| 血清総コレステロール | 216.72 (34.93) | 207.36 (34.79) | 194.83 (32.66) |
| 血清中性脂肪(mg/dl) | 139.07 (83.92) | 163.84 (116.40) | 113.55 (67.98) |
| 血清LDL-C(mg/dl) | 133.63 (33.54) | 127.94 (35.95) | 117.32 (31.33) |
| 血清HDL-C(mg/dl) | 55.41 (16.04) | 48.22 (15.79) | 55.06 (16.61) |
| Lp(a) (mg/dl) | 29.14 (34.49) | 29.30 (30.73) | 21.44 (24.01) |
| 空腹時血清CPR(ng/ml) | 2.18 (1.99) | 2.38 (2.39) | 2.10 (2.71) |
| 空腹時血清IRI(μ U/ml) | 8.36 (5.97) | 9.12 (8.40) | 8.09 (6.25) |

*併用薬剤は無視しており, スタチン群とその他投与群は排他的ではない

表14. 降圧薬の比較(ACE/それ以外, 降圧薬投与ありに限定)

| | ハザード比 | 95%信頼区間 | | p値 |
|---------------------------|-------|---------|------|------|
| 介入群(介入/非介入) | 0.98 | 0.54 | 1.78 | 0.95 |
| 性別(男性/女性) | 1.35 | 0.67 | 2.73 | 0.40 |
| 年齢(+10歳) | 1.21 | 0.78 | 1.86 | 0.40 |
| 罹病期間(+10年) | 1.17 | 0.78 | 1.75 | 0.46 |
| HbA1c(+1%) | 1.27 | 1.04 | 1.55 | 0.02 |
| BMI(+1kg/m ²) | 1.15 | 1.03 | 1.28 | 0.01 |
| 収縮期血圧(+10mmHg) | 1.19 | 0.98 | 1.45 | 0.08 |
| 血清総コレステロール | 1.02 | 0.92 | 1.12 | 0.71 |
| 血清中性脂肪(+10mg/dl) | 1.00 | 0.96 | 1.04 | 0.88 |
| 血清HDL-C(+10mg/dl) | 0.89 | 0.71 | 1.12 | 0.31 |
| 喫煙(現在吸う/それ以外) | 2.56 | 1.29 | 5.08 | 0.01 |
| 飲酒(38mg以上/未満) | 0.72 | 0.26 | 1.95 | 0.51 |
| ACEの有無(ACE/その他) | 1.35 | 0.74 | 2.48 | 0.33 |

*対象者: 登録時Alb/Cr比<300, 降圧薬あり, かつ欠測のない517人, 発症数47

表15. 抗高脂血症薬の比較(スタチン/それ以外, 抗高脂血症薬投与ありに限定)

| | ハザード比 | 95%信頼区間 | | p値 |
|---------------------------|-------|---------|------|------|
| 介入群(介入/非介入) | 1.15 | 0.55 | 2.40 | 0.71 |
| 性別(男性/女性) | 1.97 | 0.86 | 4.51 | 0.11 |
| 年齢(+10歳) | 0.90 | 0.52 | 1.57 | 0.72 |
| 罹病期間(+10年) | 1.86 | 1.05 | 3.31 | 0.03 |
| HbA1c(+1%) | 1.62 | 1.28 | 2.04 | <.01 |
| BMI(+1kg/m ²) | 1.02 | 0.88 | 1.18 | 0.82 |
| 収縮期血圧(+10mmHg) | 1.13 | 0.90 | 1.43 | 0.30 |
| 血清総コレステロール | 1.06 | 0.94 | 1.18 | 0.36 |
| 血清中性脂肪(+10mg/dl) | 1.00 | 0.97 | 1.04 | 0.88 |
| 血清HDL-C(+10mg/dl) | 1.04 | 0.83 | 1.30 | 0.75 |
| 喫煙(現在吸う/それ以外) | 1.42 | 0.58 | 3.48 | 0.45 |
| 飲酒(38mg以上/未満) | 0.49 | 0.10 | 2.39 | 0.38 |
| スタチンの有無(スタチン/その他) | 0.50 | 0.23 | 1.10 | 0.08 |

*対象者: 登録時Alb/Cr比<300, 抗高脂血症薬あり, かつ欠測のない475人, 発症数47

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(JDCS)

大血管合併症

曾根博仁 (お茶の水女子大学) 横手幸太郎 (千葉大学)
松久宗英 (大阪大学) 笈田耕治 (福井中央クリニック) 山田信博 (筑波大学)

研究要旨

Japan Diabetes Complications Study (JDCS) では、大血管合併症のうち特に冠動脈疾患(狭心症と心筋梗塞)と脳卒中(脳梗塞と脳出血)とについて、発症率やリスクファクターを解析してきた。今回解析対象とされた9年次の1000人年あたり発症率は、冠動脈疾患で9.6、脳卒中で7.6であった。この日本人一般人口とは逆の、冠動脈疾患の方が脳卒中より多い傾向が、今回さらに強まった。上位のリスクファクターとしては、冠動脈疾患ではLDLコレステロール、トリグリセリド、HbA_{1c}、血清インスリン(Cペプチド)、脳卒中では血圧であった。日本人2型糖尿病患者の大血管合併症予防のためには、今後本研究のデータベースをさらに細かく検討していく必要がある。

A. 研究目的

大血管症は糖尿病患者の生命予後に直結する重大な合併症である。大血管症は糖尿病に特有の合併症ではないが、糖尿病患者はそうでない者と比較して心血管疾患の発症率が数倍以上高く、さらに発症後の予後も不良である。

近年欧米において、糖尿病大血管症イベントの予防に関する多くの大規模臨床介入試験やメタアナリシスが行われ、少なくとも欧米人患者における臨床エビデンスはかなり充実してきたが、東アジア人患者の大規模研究は限られている。さらに日本の2型糖尿病患者における発症率やリスクファクターなどのデータも必ずしも十分でない。日本人糖尿病患者の病態的特徴