

A. 研究目的

糖尿病患者数が急速に増加している。それに伴い、合併症患者数が増加し、かつ、重症化している。糖尿病網膜症は細小血管合併症の一つであり、視力障害の原因としては緑内障について2位となり、視力障害者の約5分の1をしめす。視力障害により生活の質(Quality of Life=QOL)は重大な影響をうける。糖尿病網膜症(以下網膜症)の眼科的治療法としては網膜光凝固、硝子体手術、眼局所ステロイド薬投与などにより大きな成果を挙げた。今後は、視力予後をできるだけ高く保ち、生涯にわたり高いQOL、いわゆるquality of vision (QOV)を高く保つためには、網膜症の発症、進行の予防にも大きな注意を払う必要がある。このためには網膜症の発症・進展の危険因子を明らかにする必要がある。これまでに日本人における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を研究した結果、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危険因子として明らかになってきた。

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、進展に関連する因子として血糖コントロール、血圧コントロール、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

対象

JDCStudy 全対象者 2033 名例のうち、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1221例、2次介入群は383例であった。対象患者背景を表1に示す。

エンドポイント

本研究では、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、

- ・「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。

- ・「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。1次予防には2回発症を確認してから、1回目の発症日を用い、2次介入には1回の発症を確認してからその発症日を用いた。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。

解析方法

1. 累積発症割合の推定
介入群別、血糖値群別に累積発症割合の推定を行った。

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判定者が

判定し、データシートで提出された網膜症重症判定と比較検討した。比較には、 κ 係数とスピアマンの相関係数を用いた。

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

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を用いた。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。

4. メタボリック症候群の項目と網膜症発症の関連

メタボリック症候群の各項目と網膜症発症の関連を検討した。解析には、Cox Regression を用い、性別と罹病期間は常に調整変数として加えた。用いたモデルは、IDF, WHO, NCEP とする。

4. メタボリック症候群の項目と網膜症発症の関連

メタボリック症候群の各項目と網膜症発症の関連を検討した。解析には、Cox Regression を用い、性別と罹病期間は常に調整変数として加えた。用いたモデルは、IDF, WHO, NCEP とする。

C. 研究結果およびD. 考察

1. 累積発症割合の推定

全症例での発症率は、1次予防群は 37.5 (1000 人年あたり)、2次介入群は 8.4 (1000 人年あたり) 名となった(表 1)。全体の累積発症割合のプロットを 1次予防群(図 1)、2次介入群(図 2)に示す。

2. 眼底写真の解析(表 2)

κ 係数は 0.51[0.47, 0.54]となっており、専門医の写真判定とデータシートにおける判定が比較的一致性が高いことが示唆

された。また、相関係数も 0.56[0.52, 0.59]と比較的相関が高かった。これらの結果により、一般の医師が判定している結果は専門医の判定結果とはほぼ一致ではないが、高い相関があり、網膜症のエンドポイントの判定は解釈可能であると判断された。

表 2 にステージ 3 とステージ 4 をまとめた場合とまとめずに行った場合の 2 通り解析結果を示す。まとめても結果に差はなかった。どちらの場合もステージ 5 (不明) は欠損として用いなかった。

3. リスク要因と網膜症発症・網膜症進展の関連(表 2)

血糖値を 3 群に分けた場合の、それぞれの群の累積発症割合のプロットを 1 次予防群(図 3)、2 次介入群(図 4)に示す。同時に、対照群に対するハザード比も示している。特筆すべきことは、網膜症の進展が HbA1c が 7%未満の群では抑制されていることであり、網膜症治療の血糖コントロールの目標として HbA1c 7%未満の有効性を支持するエビデンスとなる。血圧を 2 群に分けた場合の、それぞれの群の累積発症割合のプロットを 1 次予防群(図 5)、2 次介入群(図 6)に示す。同時に、対照群に対するハザード比も示している。網膜症の発症に関して血圧の関与が示された。しかし、網膜症の進展には血圧の関連は示されなかった。

網膜症発症に関連する因子; 単変量解析の結果(表 3)、罹病期間、HbA1c、収縮時血圧(SBP)、喫煙、飲酒の項目で P 値が有意となった。喫煙・飲酒の影響が予防効果の形ででている(逆の効果?)。1 次予防群に対する多変量解析の結果を表 4 に示す。モデルに含める変数は、年齢・性別・罹病期間・HbA1c は固定して、変数減少法(p 値>0.1)を用いて選択した。多

変量解析の結果は罹病期間、HbA1c、BMIが網膜症発症と関連があることが示された。

網膜症進展；単変量解析の結果（表5）、HbA1cでp値が有意となった。多変量解析は、モデルに含める変数は、年齢・性別・罹病期間・HbA1cは固定して、変数減少法（p値>0.1）を用いて選択した。その結果でもHbA1cが網膜症進展と関連があることが示された（表6）。

4. メタボリック症候群の項目と網膜症発症（表7）・進展（表8）

網膜症発症（一次予防：表7）、網膜症進展（二次介入：表8）ともにメタボリック症候群に有意な関連は見られなかった。

E. 結論

糖尿病網膜症の発症、進行について、血糖コントロールの指標であるHbA1cがその危険因子として極めて重要であることがあきらかになった。HbA1c1%増加により、網膜症発症の危険は1.34倍となり、網膜症進展は1.38倍となる。網膜症の発症に血圧が有意に関与するが、網膜症の進展には関与が見られなかった。この現象はUKPDS report 50の結果と同様であるが、血圧が変動しやすい指標であり、血圧を危険因子として検討するためにはスポット的な値ではなく、ある期間に複数回血圧を測定した結果を用いるなどの精度の向上を今後検討すべきと考える。今回の検討で初めて、BMIが網膜症の発症に有意に関連する（BMI値が1上昇すると網膜症発症のリスクが1.05倍）ことがしめされたが、メタボリック症候群と網膜症の発症の有意な関連はみられなかった。引き続き検討を継続する予定である。各病院での判定と眼底写真の判定はいい一致がみられ、各病院での臨床診断に基

づく本研究の方法の妥当性が示された。生活指導（ライフスタイル介入）の効果はみられなかった。網膜症の進展の累積発症の解析で、HbA1cが7%未満の群では網膜症進展抑制されていることが示された。網膜症治療の血糖コントロールの目標としてHbA1c7%未満の有効性を支持するエビデンスとなる。

今後の課題であるが、使用している薬物の治療効果についてサブ解析をおこなう、HbA1cの群わけによる効果などの検討が必要である。

G. 研究発表

1. 学会発表

1) 山本禎子、川崎良、田中佐智子、大橋靖雄、曾根博仁、山田信博、山下英俊：糖尿病網膜症の発症予防と進展抑制に関する多施設研究。第61回日本臨床眼科学会2007年10月11-14日。

2. 総説

1) 曾根博仁、山下英俊、山田信博：日本と世界における糖尿病網膜症の現状。「医学のあゆみ」222: 235-239, 2007.

表1. 患者背景

[mean \pm SD, *median (IQR) or **geometric mean (1SD), # patients with insulin therapy were excluded (=38g of ethanol) per day]

	1次予防		2次介入	
	Mean	SD	Mean	SD
Total Number	1221		383	
Number of Incidence Case	318		27	
total follow-up time (year)	8480.0		3214.3	
Incidence rate (per 1,000 person-	37.5		8.4	
Age (yr)	58.2	6.9	59.1	6.9
gender (female %)	0.45		0.50	
Diabetes duration (yr)	9.8	6.8	12.8	7.1
BMI (kg/m ²)	23.1	3.1	23.1	3.0
Waist circumference (cm)	79.6	9.3	79.9	8.8
Waist/Hip ratio	0.9	0.1	0.9	0.1
Systolic blood pressure (mmHg)	130.9	16.1	132.8	16.3
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.2	10.0	76.3	9.4
Glycohemoglobin A _{1c} (%)	7.8	1.3	8.0	1.2
Fasting plasma glucose* (mg/dl)	152.0	132.0	154.0	131.0
Fasting plasma insulin** (μ U/ml)#	6.7	0.5	6.2	0.5
空腹時血清CPR(ng/ml)	2.1	2.3	2.2	3.0
Lp(a) (mg/dl)	22.4	26.9	25.3	27.8
Serum total cholesterol (mg/dl)	202.2	34.5	197.6	32.3
Serum HDL cholesterol (mg/dl)	54.2	16.6	56.2	16.7
Serum LDL cholesterol (mg/dl)	123.4	32.2	119.2	31.1
Serum triglycerides** (mg/dl)	107.9	0.6	97.5	0.6
Total energy intake (kcal/day)	1753.1	409.9	1710.2	407.9
Fat intake (g/day)	54.2	17.6	52.9	18.0
Exercise amount* (kcal/day)	143.9	30.9	119.1	23.0
Current smoker (%)	0.30		0.24	
喫煙(ブリンクマンインデックス)	399.6	543.6	336.7	485.6
Excessive alcohol intake+ (%)	0.08		0.06	
アルコール(エタノール換算, mg)	9.3	19.7	8.0	18.4
OHA (without insulin) use (%)	0.62		0.63	
Insulin (with or without OHA) use	0.14		0.27	
Medication for hypertension (%)	1.25		1.27	
Medication for hyperlipidemia (%)	1.24		1.26	

表2. 眼底写真の解析(専門医と通常医による診断の比較)

1. 不明(ステージ5)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	
専門医	ステージ0	2018	345	6	0	1	2370
	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(ステージ5)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 以上	
専門医	ステージ0	2018	345	6	1	2370
	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	0	0	0	2	2
合計		2125	643	59	19	2846

図1. 網膜症(1次予防)発症:全体のカプランマイヤープロット

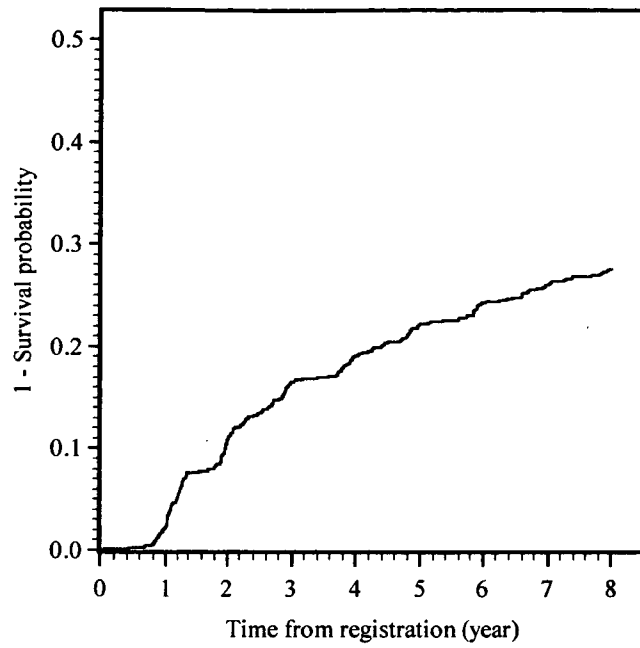


図2. 網膜症(2次介入)発症:全体のカプランマイヤープロット

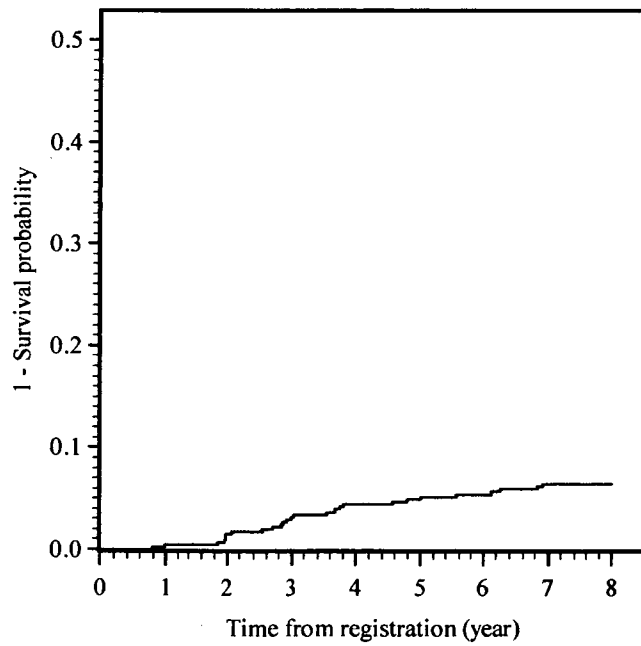
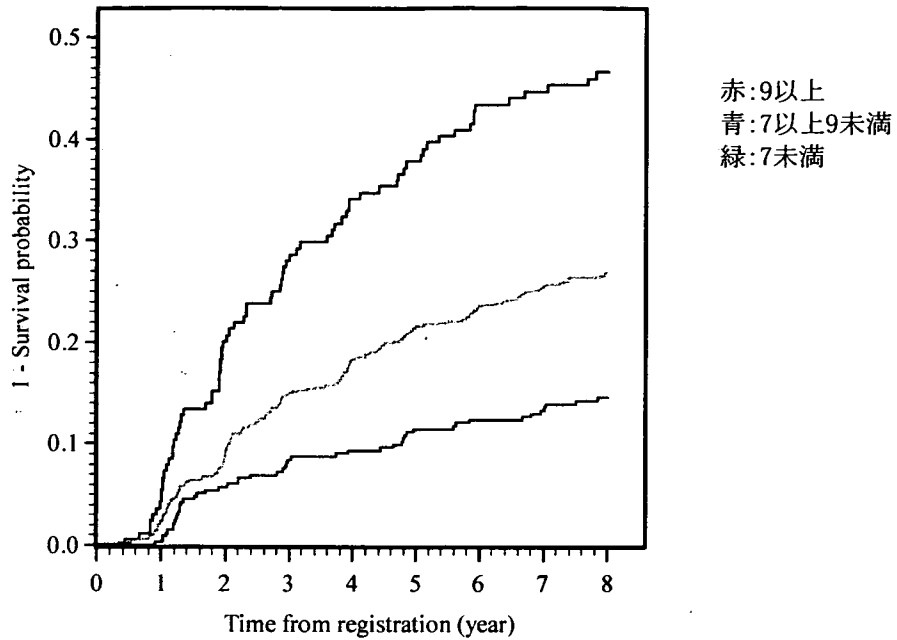
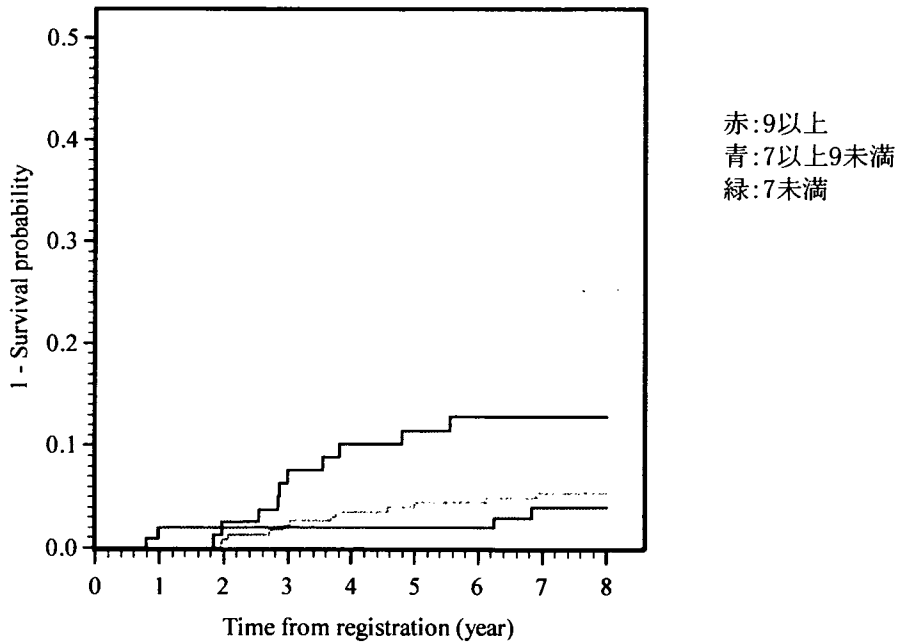


図3. 網膜症(1次予防)発症と血糖値効果 (カプランマイヤープロットとハザード比)



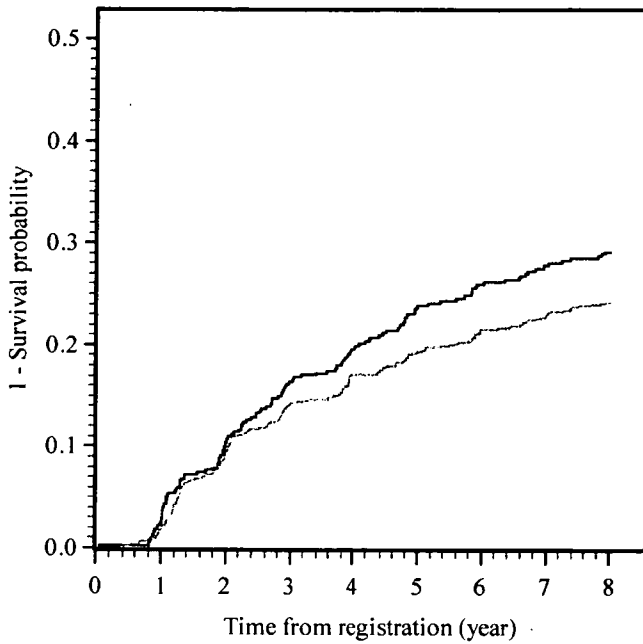
	Hazard Rati	95%CI	
9以上	3.68	2.59	5.21
7以上9未満	1.96	1.47	2.63
7未満	1.00		

図4. 網膜症(2次介入)進展と血糖値効果 (カプランマイヤープロットとハザード比)



	Hazard Rati	95%CI	
9以上	3.53	1.11	11.27
7以上9未満	1.46	0.48	4.47
7未満	1.00		

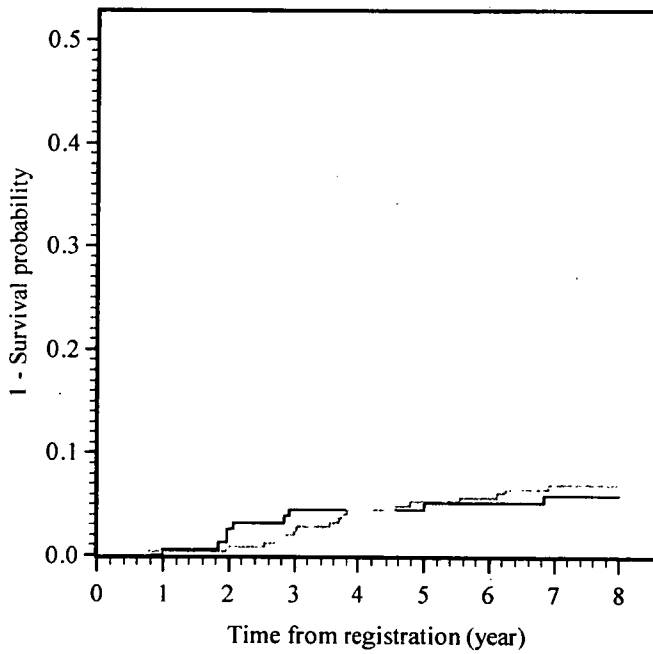
図5. 網膜症(1次予防)発症と血圧値効果 (Kaplan-Meierプロットとハザード比)



赤:SBP130以上 or DBP85以上
青:それ以外

	Hazard Ratio	95%CI	
SBP130以上 and DBP85以上	1.24	0.99	1.54
それ以外	1.00		

図6. 網膜症(2次介入)進展と血圧値効果 (Kaplan-Meierプロットとハザード比)



赤:SBP130以上 or DBP85以上
青:それ以外

	Hazard Ratio	95%CI	
SBP130以上 and DBP85以上	0.81	0.37	1.81
それ以外	1.00		

表3. 網膜症(一次予防)発症の予後因子(単変量)

	ハザード比	95%信頼区間	p値	
介入群(介入/非介入)	1.09	0.88	1.36	0.43
性別(女性/男性)	1.21	0.97	1.50	0.09
年齢(+10歳)	1.06	0.90	1.25	0.48
罹病期間(+10年)	1.47	1.28	1.69	<.0001
HbA1c(+1%)	1.32	1.25	1.40	<.0001
BMI(+1kg/m ²)	1.03	0.99	1.06	0.14
ウエストヒップ比(+1)	0.91	0.79	1.06	0.22
ウエスト(+10cm)	1.02	0.90	1.14	0.79
	1.09	1.02	1.16	0.01
拡張期血圧(+10mmHg)	1.05	0.94	1.17	0.43
血清LDL-C(140mg/dlより上/以下)	0.95	0.71	1.26	0.72
血清HDL-C(40mg/dlより上/以下)	1.30	0.95	1.79	0.11
血清中性脂肪(150mg/dlより上/以下)	0.94	0.73	1.22	0.63
喫煙(現在吸う/それ以外)	0.87	0.76	1.00	0.04 ←逆にきいている
喫煙(+100BI)	1.00	1.00	1.00	0.05
飲酒(38mg以上/未満)	0.93	0.87	1.00	0.04 ←逆にきいている
飲酒(+10mg)	0.61	0.37	0.99	0.04 ←逆にきいている
CRP	1.00	0.94	1.05	0.89

*すべて単変量Cox回帰

表4. 網膜症(一次予防)発症の予後因子(多変量)

	ハザード比	95%信頼区間	p値	
性別(女性/男性)	1.10	0.87	1.40	0.43
年齢(+10歳)	0.98	0.82	1.18	0.85
罹病期間(+10年)	1.57	1.33	1.86	<.0001
HbA1c(+1%)	1.34	1.24	1.44	<.0001
BMI(+1kg/m ²)	1.05	1.01	1.09	0.02
収縮期血圧(+10mmHg)	1.08	1.00	1.17	0.06

* p-value>0.1の変数減少法により、選択された共変量を用いた

表5. 網膜症(二次予防)発症の予後因子(単変量)

	ハザード比	95%信頼区間		p値
介入群(介入/非介入)	1.54	0.70	3.36	0.28
性別(女性/男性)	1.78	0.81	3.88	0.15
年齢(+10歳)	0.77	0.45	1.31	0.33
罹病期間(+10年)	1.05	0.62	1.79	0.85
HbA1c(+1%)	1.44	1.10	1.88	0.01
BMI(+1kg/m ²)	1.05	0.93	1.19	0.40
ウエストヒップ比(+1)	1.13	0.64	1.99	0.67
ウエスト(+10cm)	1.05	0.68	1.61	0.83
収縮期血圧(+10mmHg)	1.00	0.79	1.26	0.98
拡張期血圧(+10mmHg)	0.85	0.57	1.27	0.43
血清LDL-C(140mg/dlより上/以	0.86	0.30	2.49	0.78
血清HDL-C(40mg/dlより上/以下)	0.95	0.33	2.75	0.93
血清中性脂肪(150mg/dlより上/以	1.37	0.58	3.25	0.47
喫煙(現在吸う/それ以外)	0.83	0.51	1.34	0.44
喫煙(+100BI)	1.00	1.00	1.00	0.95
飲酒(38mg以上/未満)	1.00	0.81	1.22	0.97
飲酒(+10mg)	0.60	0.08	4.46	0.62
CRP	0.96	0.79	1.18	0.73

*すべて単変量Cox回帰

表6. 網膜症(二次予防)発症の予後因子(多変量)

	ハザード比	95%信頼区間		p値
性別(女性/男性)	1.78	0.75	4.24	0.19
年齢(+10歳)	0.82	0.45	1.50	0.52
罹病期間(+10年)	1.10	0.61	1.99	0.74
HbA1c(+1%)	1.38	1.01	1.90	0.04

* p-value>0.1の変数減少法により、選択された共変量を用いた

表7. 網膜症(一次予防)発症の予後因子(単変量)

基準	カテゴリ	ハザード比	95%信頼区間	p値	
IDF	① WAIST>=85(MEN),>=90(WOMEN)	0.90	0.69	1.17	0.41
	② SBP>=130 OR DBP>=85 OR 降圧剤あり	1.30	1.02	1.65	0.03
	③ TG>=150 OR 7γブライト剤あり	0.90	0.69	1.16	0.39
	④ HDL<=40(MEN),HDL<=50(WOMEN)	0.85	0.65	1.10	0.21
IDF基準(①が必須で、②から④から1個以上)	W>=85,B>=30(MEN); W>=90,B>=30(WOMEN)	0.92	0.70	1.20	0.53
	WHO	0.87	0.69	1.09	0.22
WHO	② SBP>=140 OR DBP>=90	1.24	0.99	1.55	0.05
	HDL<35,TG>=150(MEN),HDL<39,TG>=150(WO)	0.91	0.71	1.16	0.44
	④ ALBCR>=30	1.24	0.97	1.57	0.00
	WHO基準(①から④から2個以上)	1.07	0.85	1.35	0.58
NECP	① WAIST>=85(MEN),>=90(WOMEN)	0.90	0.69	1.17	0.41
	② SBP>=130 OR DBP>=85	1.27	1.01	1.60	0.04
	③ TG>=150	0.94	0.73	1.22	0.63
	④ HDL<=40(MEN),HDL<=50(WOMEN)	0.85	0.65	1.10	0.21
NCEP基準(①から④から2個以上)	0.99	0.79	1.25	0.93	

表8. 網膜症(二次予防)発症の予後因子(単変量)

基準	カテゴリ	ハザード比	95%信頼区間	p値	
IDF	① WAIST>=85(MEN),>=90(WOMEN)	0.77	0.29	2.03	0.60
	② SBP>=130 OR DBP>=85 OR 降圧剤あり	0.88	0.39	1.95	0.74
	③ TG>=150 OR 7γブライト剤あり	1.18	0.50	2.79	0.71
	④ HDL<=40(MEN),HDL<=50(WOMEN)	2.09	0.97	4.50	0.05
IDF基準(①が必須で、②から④から1個以上)	W>=85,B>=30(MEN); W>=90,B>=30(WOMEN)	0.70	0.24	2.02	0.51
	WHO	1.58	0.74	3.37	0.23
WHO	② SBP>=140 OR DBP>=90	1.41	0.66	3.01	0.37
	HDL<35,TG>=150(MEN),HDL<39,TG>=150(WO)	1.26	0.55	2.87	0.59
	④ ALBCR>=30	1.90	0.89	4.04	0.10
	WHO基準(①から④から2個以上)	2.04	0.95	4.41	0.07
NECP	① WAIST>=85(MEN),>=90(WOMEN)	0.77	0.29	2.03	0.60
	② SBP>=130 OR DBP>=85	1.14	0.51	2.53	0.75
	③ TG>=150	1.37	0.58	3.25	0.47
	④ HDL<=40(MEN),HDL<=50(WOMEN)	2.09	0.97	4.50	0.05
NCEP基準(①から④から2個以上)	1.35	0.63	2.89	0.44	

←表5のHDLとほとんど変わらないはずですが、若干の力
テゴリー-の定義の違いのため
結果が異なっているようです

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

2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究

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 教授

研究要旨

これまで「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てきた。今回は、登録基準に合致する適格症例 1852 例が最終的に固定されたので、判定委員会によって定められた糖尿病腎症追跡対象者 1558 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、74 例が腎症を発症し、腎症発生率は 1 年あたり全体で 0.007 であった。介入群と非介入群のハザード比は 1.01 であり、介入の効果は介入の効果は明らかでなかった。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。腎症発生のハザード比は HbA1C<7% に比べて、7-9% で 2.72 倍、>9% で 5.81 倍となった。収縮期血圧<120mmHg に比べて、120mmHg 以上で 140mmHg 未満では 2.31 倍、140mmHg 以上で 3.55 倍のハザード比となった。喫煙の影響も示された（ハザード比 1.99 倍）。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 452 例中の 137 例（30.1%）が<30 に正常化（remission）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。

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 歳未満で登録時 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。今回、症例を最終固定するため、年齢 40 歳以上 71 歳未満で登録時 stable HbA1c が 6.0%以上とし、2033 例の 2 型糖尿病患者が採択された。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 1558 例となり、細小血管症追跡群の内の腎症追跡群として設定された。

(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 の 2 群に分類した。

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 2 に腎症へ進展した症例数の年次推移を、74 例が腎症を発症し、腎症発生率は 1 年あたり全体で 0.007 となった。介入群と非介入群のハザード比は 1.01 であり、介入の効果は介入の効果は明らかでなかった (図 1)。

表 3 に登録時の尿 Alb/Cr 比で層別した患者分布を示す。登録時の尿 Alb/Cr が 30 から 150 までの群の 452 例中の 137 例 (30.1%) が <30 に正常化 (remission) 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。図 2 に示すように、腎症発生ハザード比は HbA1c <7% に比べて、7% 以上で 9% 未満で 2.72 倍、9% 以上で 5.81 倍となった。収縮期血圧 <120mmHg に比べて、120mmHg 以上で 140mmHg 未満では 2.31 倍、140mmHg 以上で 3.55 倍のハザード比となった。喫煙の影響も示された (ハザード比 1.99 倍)。

降圧薬の使用状況を検討し、降圧薬の有無別の腎症の発生ハザード比を検討した。降圧薬による治療をしている者で、腎症発症ハザード比は 2.05 倍となった。

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。

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。E. 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100~300 mg/gCrであった微量アルブミン尿患者、high microalbuminuriaともいうべき患者では、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30 mg/gCr以下の正常アルブミン尿が2/3、150 mg/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年あたり0.007人(100人・年あたり0.7)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。

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、年あたり0.007人(100人・年あたり0.7)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%が<30に正常化し、remissionにいたった。腎症の進展のリスクは、HbA1c・収縮期血圧・喫煙が関与することが最終固定した症例での今回の検討でも明らかである。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19回日本糖尿病性腎症研究会
(2007.12.1-2、東京)

田中司朗、飯室 聡、大橋靖雄、田中佐智子、守屋達美、矢島義忠、山田信博、曾根博仁、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)：糖尿病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.

Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S for the INNOVATION Study Group: Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:1577-1578, 2007.

Katayama S, Yagi Y, Yamamoto H et al.: Is renoprotection by angiotensin receptor blocker dependent on blood pressure?: The Saitama Medical School, Albuminuria Reduction in Diabetics with Valsartan (STAR) Study. *Hypertens Res* 30:529-533, 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.: Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:1577-1578, 2007.

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. 患者背景

	介入(N=792)		非介入(N=766)	
	平均	SD	平均	SD
年齢(歳)	58.4	6.9	58.6	6.9
罹病期間(年)	11.0	7.2	10.4	7.0
HbA1c(%)	7.79	1.18	7.95	1.34
BMI(kg/m ²)	23.1	3.1	23.0	2.8
収縮期血圧(mmHg)	132.06	16.21	131.74	16.15
拡張期血圧(mmHg)	76.76	9.79	77.23	10.06
血清総コレステロール(mg/dl)	200.7	32.7	200.8	36.1
血清中性脂肪(mg/dl)	122.3	31.0	121.8	33.8
血清 LDL-C(mg/dl)	54.4	16.1	54.9	17.2
血清 HDL-C(mg/dl)	121.5	76.7	122.1	78.9
Lp(a) (mg/dl)	23.0	26.7	24.3	28.7
空腹時血清 CPR(ng/ml)	2.08	2.45	2.07	2.45
空腹時血清 IRI(μ U/ml)	8.38	9.90	8.33	6.60
喫煙(ブリンクマンインデックス)	380.89	543.14	354.17	508.37
アルコール(エタノール換算, mg)	8.72	19.88	8.04	17.62

表 2. 顕性腎症の発症率

年度	腎症発症	打ち切り	合計
1996	3	14	17
1997	7	49	56
1998	11	66	77
1999	6	59	65
2000	13	103	116
2001	15	59	74
2002	9	73	82
2003	8	296	304
2004	2	656	658
2005	0	109	109
合計	74	1484	1558
観察人年	11093		
1年あたりの発症率	0.007		

表 3. Alb/Cr の分類

登録時 Alb/Cr 比	最終時 Alb/Cr 比			
	30 未満	30 以上 150 未 満	150 以上 300 未 満	300 以上
30 未満	816	246	21	23
30 以上 150 以下	137	207	48	60
合計	953	453	69	83

図1. 顕性腎症発症割合と介入群の関連

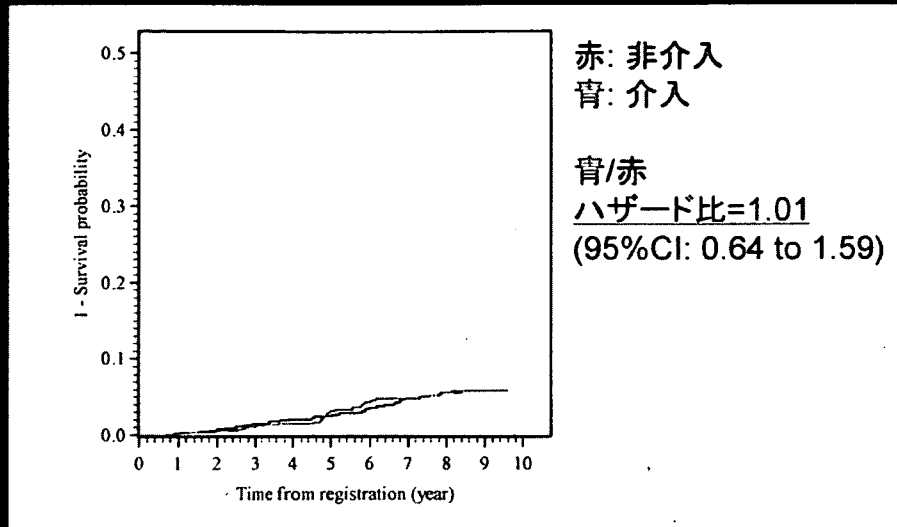


図2. 顕性腎症発症割合とHbA1cの関連

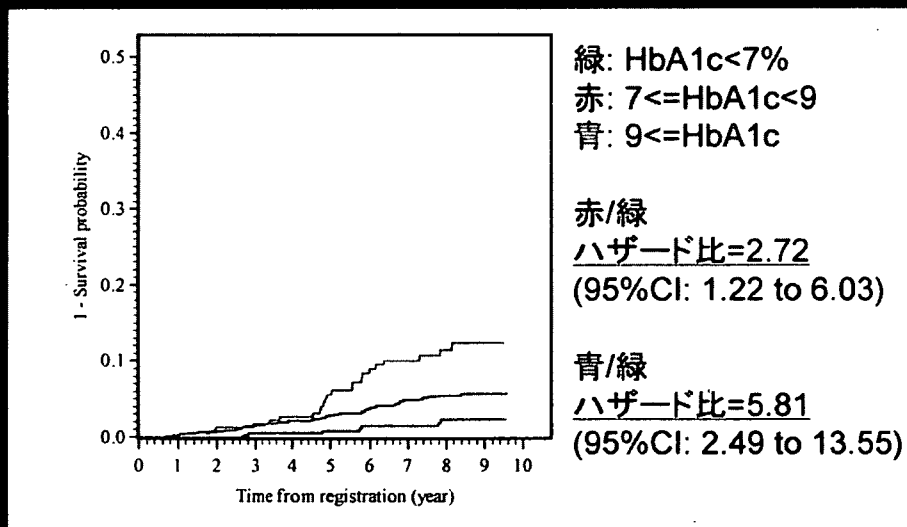
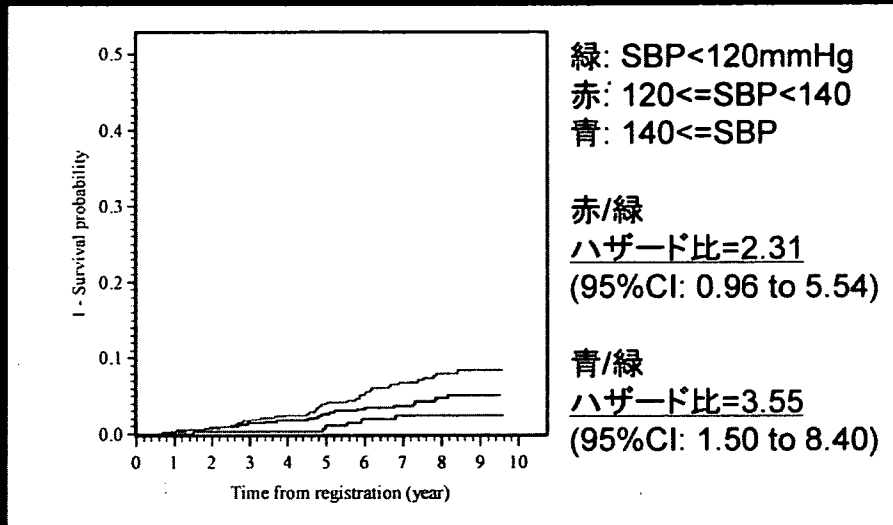


図3.顕性腎症発症割合とSBPの関連



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）
2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究
(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)
平成19年度 分担研究報告書

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）

山崎義光（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

JDCSコホートにおいて、冠動脈疾患（狭心症および心筋梗塞）と脳卒中（脳梗塞および脳出血）の発症率やリスクファクターを解析した。患者1000人あたりの冠動脈疾患および脳卒中の年間発症率は、それぞれ9.6、7.6であった。有意なリスクファクターは、冠動脈疾患ではLDLコレステロール、トリグリセリド、HbA_{1c}、脳卒中では血圧であった。またnon-HDLコレステロールも冠動脈疾患の予測に非常に有用であった。脳卒中発症率に関する介入の効果については依然として有意にみられていた。

A. 研究目的

冠動脈疾患や脳卒中を始めとする大血管合併症は糖尿病患者以外にもみられるので、細小血管症とは異なり糖尿病特有な合併症ではない。しかし糖尿病患者の生命予後に直接影響する非常に重要な合併症である。それにも関わらず、日本人2型糖尿病患者における大血管症の発症率やリスクファクターなどのデータはこれまで十分とは言えなかった。日本の糖尿病患者

の生命予後を改善するためにも、日本人糖尿病患者の大血管合併症に関する臨床エビデンスを充実させることが重要である。

本研究では登録された日本人2型糖尿病患者の大血管合併症（冠動脈疾患（狭心症と心筋梗塞）および脳卒中（脳梗塞と脳出血））の発症率やリスクファクターを経時的に解析してきた。また生活習慣改善を中心とした強化治療介入の効果も検討して