

としては、介入の有無・性別・年齢・罹病期間と登録時に測定されたHbA1c・BMI・ウエストヒップ比・収縮期血圧・拡張期血圧・LDL・HDL・中性脂肪・喫煙・飲酒の効果の検討を行った。

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次予防群全体では37.35名(1000人年あたり)であった。2次介入群全体では8.34名(1000人年あたり)、となった。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. リスク要因と網膜症発症・網膜症進展の関連 一次予防(網膜症発症)に関連する因子;

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)に示す。同時に、対照群に対するハザード比も示している。網膜症の発症がHbA1cが7%未満の群と比較すると、7以上9未満ではハザード比1.96、9以上では3.68となった。

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)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。

網膜症の発症との関連を単変量解析した結果(表2)、罹病期間、HbA1c、収縮時血圧(SBP)、喫煙、飲酒で有意な関連が見られた。喫煙・飲酒がハザード比が1.0より小となった。有意ではないが、女性が男性より網膜症を発症しやすい(ハザード比1.21)となった。1次予防群に対する多変量解析の結果を表3に示す。多変量解析の結果、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。網膜症発症は、罹病期間が10年長いと1.57倍、HbA1cが1%高いと1.34倍、BMIが1高いと1.05倍、それぞれ多くなる。収縮期血圧は有意差はなかったが収縮期血圧が10mmHg高いと1.08倍発症が多くなる傾向がみられた(P=0.06)。

二次介入(網膜症進展)に関連する因子;

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。網膜症の発症がHbA1cが7%未満の群と比較すると、7以上9未満ではハザード比は有意に増加せず、9以上では3.53となった。

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。

単変量解析の結果(表4)、唯一HbA1cのみで有意な関連が見られた。多変量解析の結果でもHbA1cが網膜症進展と関連があることが示された(表5)。HbA1cが1%高いと網膜症進展は約1.4倍多くなる。

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・進展は約1.3~1.4倍となる。網膜症の重症化はHbA1cにおもに関連するが、網膜症の発症には罹病期間、収縮時血圧(SBP)、喫煙、飲酒が有意に関与することが示された。血圧が網膜症の発症に関連することはUKPDS report 50で報告されているが、今回の解析では有意差がみられなかった。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ハザード比が1.08倍)ことがしめされた。2007年度の報告で検討した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ため今後、慎重に検討する必要がある。生活指導(ライフスタイル介入)の効果はみられなかった。網膜症の発症に関して、喫煙、飲酒が網膜症発症の予防的な効果があるようなデータとな

っている(表2)。この臨床的な意味は現時点では不明である。しかし、多変量解析によると有意な関連は見られなかった。

結論として、臨床的には網膜症の発症・進展の治療のターゲットとしては、まず第一に血糖コントロールであることがあきらかになった。

G. 研究発表

総説

1. 曾根博仁、山田信博、山下英俊:糖尿病合併症における網膜症の位置づけ——JDCS の中間結果を含めて——。糖尿病合併症 22: 71-75, 2008.
2. 羽根田思音、山下英俊:糖尿病網膜症の予防とエビデンス。Mebio 25(No.6): 43-48, 2008.

表 1. 患者背景

	1 次子防		2 次介入			
	Mean	SD	Mean	SD		
Total Number	1221		410			
Number of Incidence Case	318		27			
total follow-up time (year)	8514.5		3236.7			
Incidence rate (per 1,000 person-year)	37.35		8.34			
	Mean	SD	Mean	SD		
Age (yr)	58.2	6.9	59.1	6.9		
Gender (female %)	45.0		49.5			
Diabetes duration (yr)	9.8	6.8	12.8	7.1		
BMI	23.1	3.1	23.1	3.0		
Systolic blood pressure (mmHg)	130.9	16.1	132.8	16.3		
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.2	10.0	76.3	9.4		
Fasting plasma glucose* (mg/dl)	8.4	7.3	9.9	8.5	7.3	9.9
Glycohemoglobin A _{1c} (%)	7.8	1.3	8.0	1.2		
Serum total cholesterol (mmol/l)	5.2	0.9	5.1	0.8		
Serum triglycerides** (mmol/l)	1.2	0.6	1.7	1.1	0.6	1.7
Serum High Density Lipoprotein	1.4	0.5	1.5	0.4		
Therapeutic contents						
Diabetes						
Diet only (%)	24.2		10.0			
Insulin (%)	14.0		27.1			
Sulfonylureas (%)	56.1		64.3			
Alpha-glucosidase inhibitors (%)	16.8		22.0			
Biguanides (%)	4.7		6.5			
Insulin sensitizer (%)	1.8		1.5			
Others						
Antihypertensive agents (%)	25.0		26.8			
Agents for hyperlipidemia (%)	24.4		26.1			
Diet						
Energy intake (kcal/day) *	1714.0	1467.0	1994.0	1677.0	1416.0	1958.0
Fat intake (g/day) *	52.0	42.0	63.0	51.0	40.0	62.0
Exercise (kcal/day) *	143.9	30.9	297.1	119.0	23.0	301.0
Smoking status						
Current smoker (%)	29.7		23.9			
Past smoker (%)	24.4		22.9			
None smoker (%)	46.0		53.2			
Alcohol Intake						
0 g/day (%)	61.3		61.3			
1-<37 g/day (%)	30.9		30.9			
≥ 38 g/day (%)	7.8		7.8			

mean ± SD, *median (IQR) or **geometric mean (1SD)

	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	
収縮期血圧(+10mmHg)	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3 . 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4. 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/以下)	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/以下)	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(+100B1)	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5. 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

図1. 網膜症(1次予防)発症

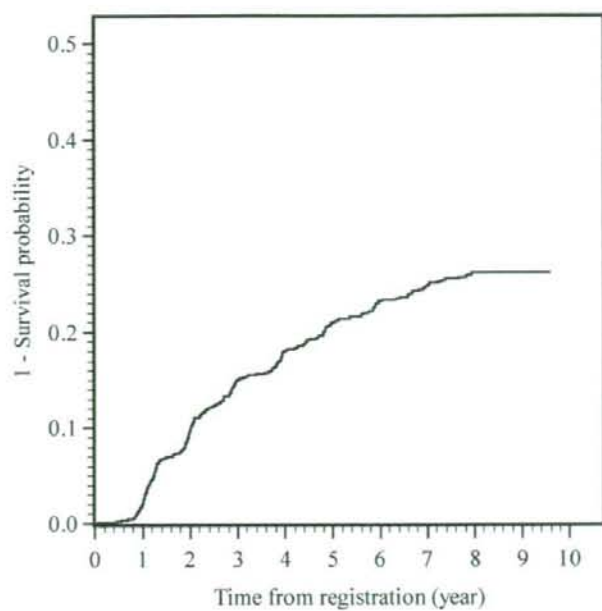


図2. 網膜症(2次予防)進展

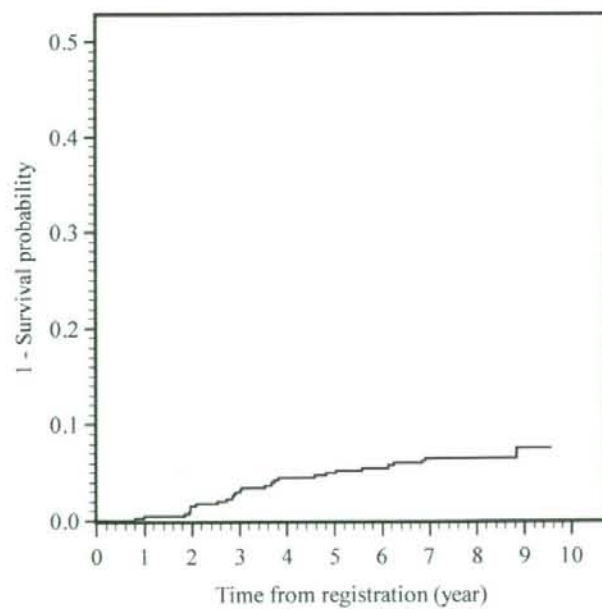
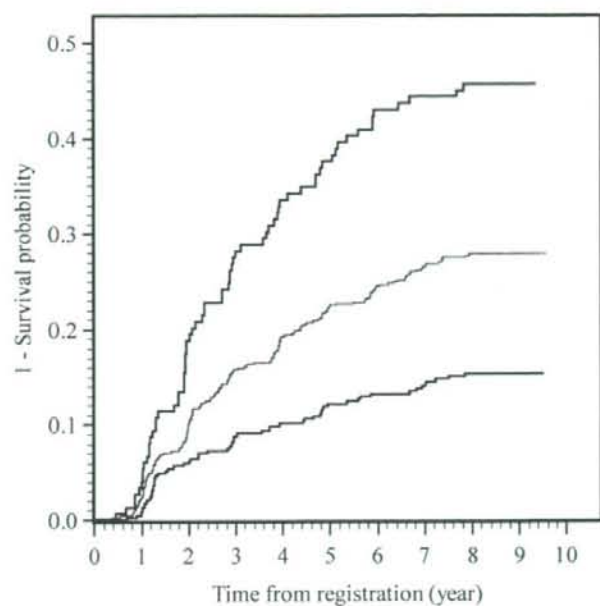
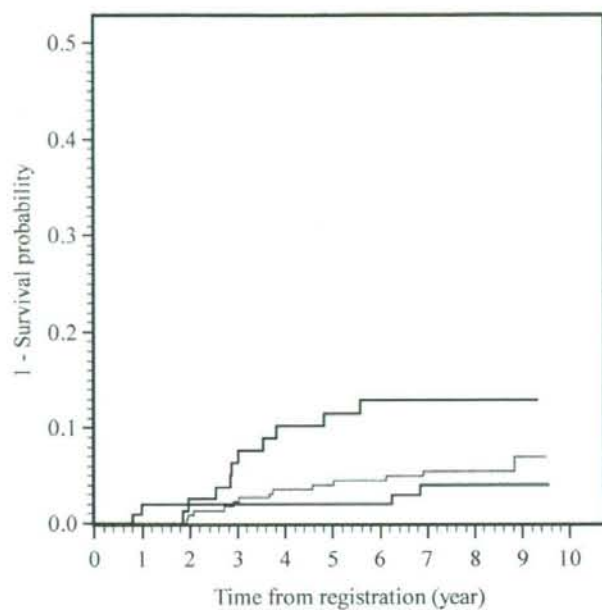


図3. 網膜症(1次予防)発症と血糖値効果 (カプランマイヤープロットとハザード比)



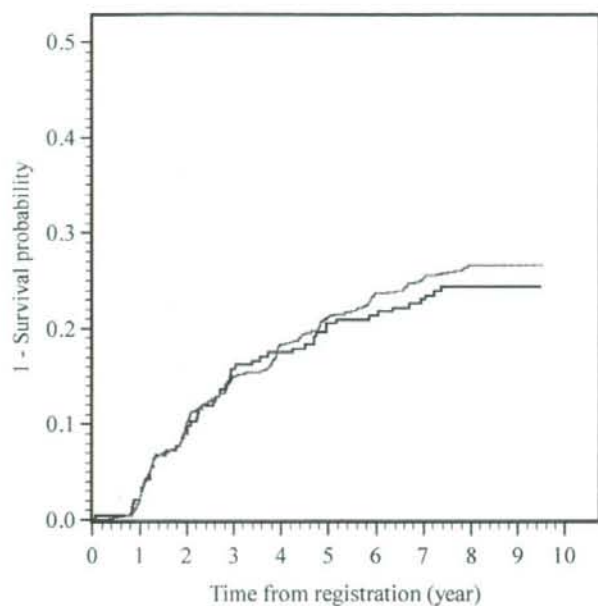
	Hazard Ratio	95% CI	
9 以上	3.68	2.59	5.21
7 以上 9 未満	1.96	1.47	2.63
7 未満	1.00		

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 Ratio	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 (カプランマイヤープロットとハザード比)



赤:SBP130 以

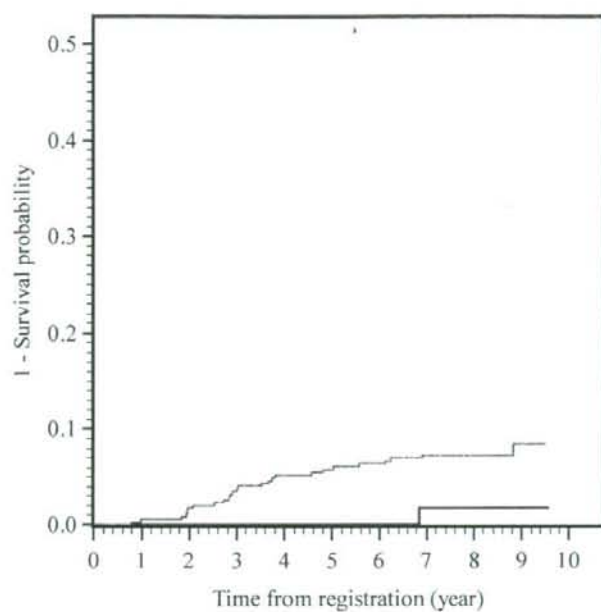
上 or DBP80

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 (カプランマイヤープロットとハザード比)



赤:SBP130 以上 or DBP80 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		

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 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。心疾患および脳血管疾患の発症数は、それぞれ 113 例、90 例で、発症率はそれぞれ 1000 人年あたりで 9.42 および 7.45 であった。腎症と脳・心疾患とのいわゆる心腎連関をみるため、ACR を 10 未満、10~30 および 30 以上の 3 群に分類し、脳・心疾患との関連を Kaplan-Meier 曲線で検討したところ、ACR30 以上の群で高いリスクが見られるたが、eGFR との関連は認めなかった。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・退縮および脳・心血管イベント予防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。

今回はこれとは別に、大血管合併症追跡の適格集団 (n=1771 人) について、Alb/Cr 比と推定糸球体濾過量 (eGFR) とイベント発症との関連を検討した。この集団の主な適格基準は、心疾患・脳血管疾患の既往がなく、ASO や明らかな家族性高コレステロール血症、III 型高脂血症でないことであった。

(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。

大血管症エンドポイントは、心疾患発症と脳血管疾患発症とした。eGFR への換算は日本腎臓学会の最新の式を用い、Jaffe 法から酵素法への換算はクレアチニン値から 0.2 を引くことで行った。

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 等の腎症や大血管障害の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。

Alb/Cr 比と推定糸球体濾過量 (eGFR) とイベント発症との関連の検討のためには、Alb/Cr 比を <10、10 から 30、>30mg/gCr で層別し、eGFR を <60、60 から 90、>90 ml/min/1.73m² で分類し、Alb/Cr 比 <10 に対するあるいは eGFR >90 に対するハザード比を求めた。

C. 結果

腎症の結果は昨年度に既に報告しているため、結果のみを文章で記す。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。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。

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%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）。

以下に、脳・心疾患などの大血管障害と腎症のパラメーターとの関連を検討した結果を示す。

(1) 対象者背景の記述

表1に、大血管障害追跡群の背景を示す。

(2) 脳血管障害・心疾患発症数の年次推移と Alb/Cr 比あるいは eGFR との関連

表2・3に心疾患あるいは脳血管疾患発症例数の年次推移を示す。心疾患および脳血管疾患の発症数は、それぞれ113例、90例で、発症率はそれぞれ1000人年あたりで9.42および7.45であった。心疾患発症は HbA1C レベルと有意に関連し、<7%に比べ9%の群では2.25倍のハザード比となった(図1)。Alb/Cr 比を10未満、10~30および30以上の3群に分類し、心疾患との関連を Kaplan-Meier 曲線で検討したが、ACR30以上の群で高いリスクが見られる傾向はあったが、多変量解析では有意な関連は認めなかった。収縮期血圧あるいは eGFR と強い関連は見られなかった(図2)。

脳血管疾患に関しても ACR および収縮期血圧との有意な関連は認めなかった(図3)。

図4に脳・心血管疾患全体と収縮期

血圧との有意な関連を示す。図5に Alb/Cr 比との関連を示すが、10未満に比し、30以上で1.72倍と有意に高いハザード比となった。一方図6に示すように、eGFR との関連は、eGFR>90 に比べ、60から90・<60 ml/min/1.73m² の両群で、有意ではないものの脳・心血管疾患の発症が高い傾向にあった。

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。

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100~300 mg/gCr であった微量アルブミン尿患者、high microalbuminuria ともいべき患者で

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ともいふべき日本人でも、low microalbuminuriaともいふ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。

腎症の存在は、腎機能低下の予測因子となるばかりでなく、最近では脳・心疾患の発症リスクとなることが明らかにされている(2)。このことは、「心腎連関」とも呼ばれ、大きな注目を集めている。大血管障害と腎症の関連に関しては、

①心疾患発症率は、1年あたり0.009件(総数113例)であった。脳血管疾患発症率は、1年あたり0.007件(総数90例)であった。HbA1cのみが心疾患発症との間に関連を有した。

②脳・心血管疾患全体では、尿アルブミン排泄、SBPが有意なリスク因子であった。特に尿アルブミン排泄量30mg/gCr以上である場合はリスクが高かった。また、eGFR>90に比べ、60か

ら90・<60ml/min/1.73m²の両群で、有意ではないものの脳・心血管疾患の発症が高い傾向にあった。

結論

今回対象とした日本人2型糖尿病においては、

- 1) 顕性腎症への移行を阻止するために、HbA1c、収縮期血圧、喫煙などのリスク因子に対してより早期に介入することが重要である。
- 2) 大血管障害の発症阻止のためにも早期に、特に尿アルブミン排泄量30mg/gCr未満の例に対し介入することが重要である。

F. 研究発表

学会発表

第68回米国糖尿病学会(2008.6.6-10. サンフランシスコ)

Katayama S, Tanaka S, Tanaka S, Moriya T, Yajima Y, Sone H, Ohashi Y, Yamada N: Early Intervention Is Effective to Prevent the Progression to Proteinuria in Diabetics with Normo- and Low-microalbuminuria: Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

日本糖尿病合併症学会(2008.10.3-4、東京)

守屋達美, 田中司朗, 飯室 聡, 大橋靖雄, 山田信博, 曾根博仁, 赤沼安夫, 片山茂裕

日本人2型糖尿病における糖尿病性腎症および大血管障害の発症について—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)から—

原著

Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, and Katayama S for the INNOVATION Study Group: Microalbuminuria Reduction with Telmisartan in Normotensive and Hypertensive Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Post-Hoc Analysis of the Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) Study. *Hypertens Res* 31: 657-664, 2008.

Katayama S, Kawamori R, Iwamoto Y, Saito I, and Kuramoto K, on behalf of the ATTEST study group: In Half of Hypertensive Diabetics, Co-Administration of a Calcium Channel Blocker and an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Achieved a Target Blood Pressure of <130/80mmHg; The Azelnidipine and Temocapril in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes (ATTEST) Study. *Hypertension Res*, 31: 1499-1508, 2008.

総説

片山茂裕: CKD と metabolic syndrome. *Medical Practice* 25 (2): 283-286, 2008.

片山茂裕: RA 系抑制薬の降圧作用と臓器保護作用. *カレントセラピー* 26: 628-633, 2008.

片山茂裕: 糖尿病における血圧管理のスタンダード. *Mebio* 25: 76-77, 2008.

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.

表1. 大血管障害追跡群 (1771人)

性別 (男性/女性)	940 / 831
年齢	58.4±7.0
病歴期間	11±7
HbA1c (%)	7.9±1.3
BMI	23.0±3.0
Alb/Cr	17.1±32.6
eGFR	82.9±33.8
BP (mmHg)	132±16 / 77±10
T. Cho. (mg/dl)	201±34
LDL-C (mg/dl)	123±33

表2. 心疾患発症数の年次推移

年度	発症	打ち切り	合計
1996	9	69	78
1997	7	78	85
1998	14	73	87
1999	12	66	78
2000	14	112	126
2001	15	66	81
2002	15	80	95
2003	10	320	330
2004	12	688	700
2005	5	106	111
合計	113	1658	1771
観察人年	11997		
1年あたりの発症率	0.009		

表3. 脳血管疾患発症数の年次推移

年度	発症	打ち切り	合計
1996	13	66	79
1997	9	78	87
1998	4	72	76
1999	8	65	73
2000	19	108	127
2001	13	64	77
2002	10	85	95
2003	6	322	328
2004	5	710	715
2005	3	111	114
合計	90	1681	1771
観察人年	11093		
1年あたりの発症率	0.007		

図1. 心疾患発症に及ぼすHbA1cの影響

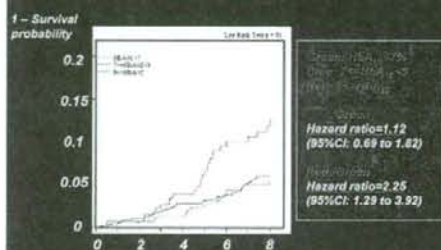


図2. Alb/Cr, SBP, eGFR と心血管疾患イベント発症



図3. HbA1c, Alb/Cr, SBP, eGFR と脳血管疾患イベント発症



図4. 脳・心血管疾患全体とSBP

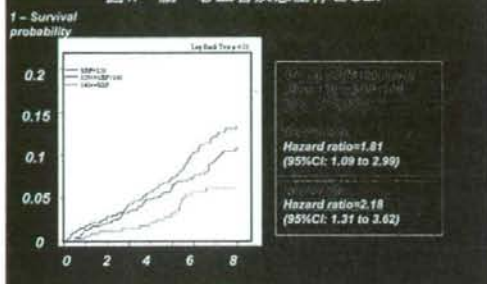


図5. 脳・心血管疾患全体とAlb/Cr

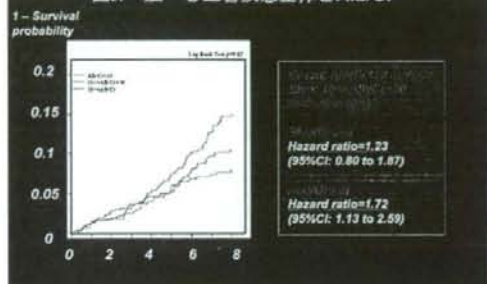
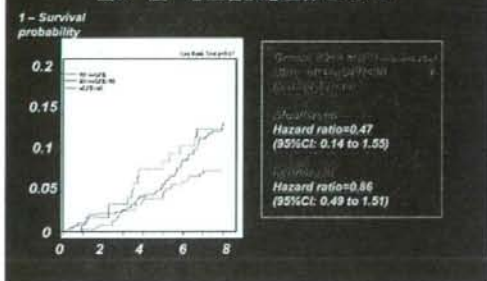


図6. 脳・心血管疾患全体とeGFR



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20年度 分担研究報告書

大血管合併症に関する報告書

曽根博仁（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) コホートの8年次固定データベースにおいて、冠動脈疾患（狭心症と心筋梗塞）と脳卒中（脳出血、一過性脳虚血発作と脳梗塞）の発症率ならびに腹囲を中心としたリスクファクターについて解析した。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、7.9であった。その発症リスク評価のためには、腹囲を単独で使うことはもちろん、現在のメタボリックシンドロームの診断基準でも十分でなく、腹囲の閾値を変更した上で、これを必須としない修飾を加えることが有用であることが判明した。

A. 研究目的

冠動脈疾患や脳卒中を始めとする動脈硬化疾患、すなわち大血管合併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。動脈硬化疾患は糖尿病患者以外にもみられ、糖尿病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や、高血圧や脂質

異常症に対する薬物のエビデンスについてはかなり充実してきたと言える。しかし一方、東アジア人患者の大規模研究は限られており、特に日本人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も十分でない。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確立する必要がある。今回は今年度実施した8年次固定データにおいて、追加の解析を実施した。

B. 研究方法

開始時から平成19年3月31日までに大血管症エンドポイント（冠動脈疾患及び脳卒中）に至った患者について、3名（山崎義光、笈田耕治、山田信博）の判定委員が独立して、エンドポイント基準（詳細は平成7年度報告書参照）を満たしているかどうか認定を行った。さらにそれらの患者の登録時データを用いて、既知の危険因子に関して多変量解析を含む統計的解析を実施した。

C. 研究結果と考察

表1に示すように、1000人年あたり発症率は、冠動脈疾患で9.6（男11.2女7.9）、脳卒中で7.6（男8.5女6.6）であった。本研究コホートにおいては従来から、わが国の一般住民とは異なり、冠動脈疾患が脳卒中より多いという特徴がみられている。これは2型糖尿病患者において、脳卒中と同等以上に冠動脈疾患に対する警戒が必要であることを示すデータである。

これらの大血管合併症の内訳を表2にまとめた。冠動脈疾患では狭心症と心筋梗塞が6割対4割であり、脳卒中では8割以上が脳梗塞であった。

表3は、腹囲とリスクファクター個数、イベントとの関係を示すが、腹囲はリスク

ファクターの個数が増えるにつれて、有意なトレンドを持って、ステップワイズに増加した。しかし一方、実際にイベントを起こした者と起こさなかった者の腹囲には有意差が認められなかった。このことは、2型糖尿病患者における腹囲が、リスクファクター集積状況と良く相関していたものの、イベントとの予測には役立たなかったことを示している。

そこで実際に、腹囲をその一項目として含む現在のメタボリックシンドロームの診断基準を改変することによって、腹囲を活かしながら大血管合併症イベントを予測することが可能かどうかを検討した。

まず、登録時のJDCS患者を現行の日本の診断基準の各項目で登録者を分類した際に、実際に大血管合併症発症リスクが有意に上昇していた条件を検索した。その結果、図1に示すように、脂質異常症と、高腹囲もしくは高血圧のいずれか、を併せ持つ男性のみで、有意な大血管合併症発症リスクの上昇がみられた。一方、女性では、大血管合併症発症リスクが有意に上昇していた条件は見つからなかった。

次に、腹囲閾値を日本の男性85cm、女性90cmからアジア人一般用の男性90cm、女性

80cmに置換した場合において、同様に日本のメタボリックシンドローム診断基準の各項目により登録者を分類した際に、大血管合併症発症リスクが有意に上昇していた条件を検索した。その結果、図2に示すように、リスクが重なる部分すべてにおいて、大血管合併症発症リスクが有意に上昇しているというわかりやすい結果が得られた。

そこでこの条件を表4にまとめた。これは言わば、日本人2型糖尿病患者用の修飾版メタボリックシンドローム診断基準でも言うべきものである。もともと心血管疾患発症リスクの高い2型糖尿病患者において、さらに2つ以上心血管リスクの追加があると、有意なリスク上昇となる、という臨床実感に則した結果が得られた。

D. 結論

日本の2型糖尿病患者を対象とした前向き追跡調査により、冠動脈疾患と脳卒中の発症率やリスクファクターを解析した。日本人においても2型糖尿病患者においては、従来の日本型の動脈硬化疾病構造とは異なり、冠動脈疾患が脳卒中と同程度以上に発症しやすく、いかにこれを早期に発見し対策を立てるかが重要である。

その発症のリスク評価のためには、現在のメタボリックシンドロームの診断基準は適切でなく、腹囲の閾値を変更した上で、これを必須としない修飾を加えることが有用であることが判明した。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sato M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Influence of Fat and Carbohydrate Proportions on the Metabolic Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. **Diabetes Care** (in press)
2. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS). **J Atheroscler Thromb** (in press).
3. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. **Obesity** (in press).
4. Sugawara A, Saito K, Sato M, Kodama K, Sone H. Atypical and non-physiological body mass index decline in Japanese young women. **Epidemiology** (in press)