

で細小血管障害の予後予測モデルは報告されていない。

Japan Diabetes Complications Study (JDACS) は、通院中の 2 型糖尿病患者において、電話によるライフスタイル指導を中心とした介入が、血管合併症に与える影響を検討するための多施設ランダム化比較試験である。本論文では、JDACS データを用いて、日本人の 2 型糖尿病患者の、CHD、脳卒中、顕性腎症発症と、網膜症進展を予測するためのモデルを構築する。

## B. 研究方法

JDACS の試験デザインは、既に報告されたとおりである。主な適格基準は、登録時年齢 40–70 歳、登録時 stable HbA<sub>1c</sub> が 6%より上、日本糖尿病学会の 2 型糖尿病診断基準を満たすこととされた。1996 年に、全国 59 施設から通院患者 2,205 人が登録され、予定追跡期間である 8 年間の追跡が行われた。その後、試験継続が決定され、12 年の長期追跡が予定されている。JDACS のプロトコルは、全参加施設の IRB による承認を受けており、全ての登録患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

JDACS の主な調査項目は、身体所見(身長、体重、ウエスト周囲径、血圧など)、耐糖能関連指標(HbA<sub>1c</sub>、空腹時血糖、空腹時血清インスリン、空腹時血清 C ペプチド)、脂質関連指標(総コレステロール、中性脂肪、HDL-C、Lp(a))、腎機能(血清クレアチニン、尿素窒素、尿一般、尿中微量アルブミン)、眼点検査、胸部 X 線、心電図、虚血性心疾患、脳血管障害、ASO の発症、処方薬であった。年一回の調査票により、これらのデータ収集を行った。

JDACS のエンドポイントは、CHD 発症、脳卒中発症、顕性腎症発症 (Alb/Cr 比>300 mg/gCr、連続 2 回)、網膜症発症、単純網膜症からの網膜症進展、の 4 つの血管合併症イベントであ

る。イベントの詳細な定義は、文献を参照せよ。

全適格患者は、CHD と脳卒中をイベントとする大血管症追跡群、顕性腎症発症をイベントとする腎症追跡群、網膜症発症をイベントとする網膜症 1 次予防群(糖尿病性網膜症未発症)と、単純網膜症からの網膜症進展をイベントとする網膜症 2 次予防群に分類される。本研究では、ライフスタイル介入群・非介入群は併合して取り扱った。大血管症追跡群では、非糖尿病性腎障害(血清クレアチニン 1.3mg/dL 以上の腎障害、ネフローゼ症候群)、大血管症既往(狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、脳出血、TIA、ASO)、非糖尿病性高脂血症(家族性高コレステロール血症、III 型高脂血症)を除外する。腎症追跡群では、登録時随時尿アルブミンクレアチニン比が、連続 2 回 150 mg/gCr より上のもので、および非糖尿病性腎障害(試験紙法による蛋白尿陽性もしくは尿沈渣異常)を除外する。網膜症は、内視手術の既往のない糖尿病性網膜症未発症の患者とする。

本研究では、冠動脈疾患(CHD)、脳卒中、顕性腎症 (Alb/Cr  $\geq$  300mg/gCr、連続 2 回)、網膜症の進展(ステージ 3 以上)を対象イベントとし、各イベントまでの生存時間をエンドポイントとして定めた。生存時間の始点は、JDACS 介入開始時点である 1996 年 4 月 1 日とした。全解析対象者の、Median follow-up は 8.3 年であった。

また、J-EDIT データに関しては、測定項目やイベント項目等 JDACS データに準拠するようにした。

## C. 結果

### 背景因子・発生率などの集計

Table 1 に示すように、全解析対象は JDACS と J-EDIT 合わせて 1,748 例であり、女性の割

合は 49.9%, 平均年齢 62.1 歳(範囲: 39, 84)であった。HbA<sub>1c</sub>の平均値は 7.9%, 罹病期間の平均値は 10.7 年であった。

CHD, 脳卒中, 顕性腎症, 網膜症, 全死亡の各イベント発生状況を示す。追跡期間中, CHD 発症が全 94 件 (5%) 観察された。脳卒中発症は全 87 件(5%)であった。顕性腎症発症は全 69 件(4%)が観察され, 網膜症進展は全 68 件(8%)が観察された。総死亡は 74 件 (4%)であった。

#### **予測モデルの構築**

Table 2 に, 各イベントごとに推定されたハザード比を示す。CHD に関しては, 性別, 年齢, HbA<sub>1c</sub>, SBP, Non-HDLc, 喫煙の p 値が 0.1 を下回った。脳卒中では, 年齢, 性別, HbA<sub>1c</sub>, 腹囲, SBP, Non-HDLc の p 値が 0.1 以下であった。腎症においては, HbA<sub>1c</sub>, 腹囲, アルブミンクレアチニン比, 現在喫煙が強い予後因子であり, 網膜症の予後因子としては, 性別, HbA<sub>1c</sub>, 腹囲, 罹病期間の p 値が 0.1 を下回った。総死亡については, 性別, 年齢, BMI, 喫煙の p 値が 0.1 を下回った。

#### **リスクスコアの計算例**

Table 3 に本研究のリスクモデルの応用例を示す。まず一行目に, 網膜症の発症がなく, HbA<sub>1c</sub>が 7%, SBP が 130mmHg, Non-HDLc が 3.9mmol/L, 現在喫煙しない 60 歳男性における各合併症の発症割合をもとめた。この糖尿病患者における各合併症の発症リスクは, CHD 3.0%, 脳卒中 3.3%, 総死亡 1.5%, 腎症 2.2%, 網膜症 0.3%, 何らかのイベントを起こすリスクは 10.4%であった。2 行目以降に, 1 行目の患者の各背景因子が悪化に向かった場合の発症割合も同時に示した。HbA<sub>1c</sub> が 10%になると何らかのイベントを起こすリスクは 18.9%に, SBP が 160mmHg, Non-HDLc が

4.9mmol/L になると何らかのイベントを起こすリスクは 17.6%に上昇する。

#### **D. 考察**

予測モデルを構築する際の課題の一つとして, 外部妥当性が挙げられる。外部妥当性とは, 予測モデルを作成した対象集団とは異なる集団において, モデルの予測性能が保たれることをいう。例えば UKPDS リスクエンジンは, 香港の 2 型糖尿病患者集団 (The Hong Kong Diabetes Registry) において, 脳卒中発症の絶対リスクを過大評価するという報告がある。この問題を解決するためには, モデルを構築した対象集団とは別の集団において, 外部妥当性を統計学的に評価しなければならない。本研究では, JDCS 対象集団よりも高齢者を対象とした研究である J-EDIT に対して今回作成したリスクエンジンを応用し, その外部妥当性の検討も同時に進めている。

#### **E. 結論**

JDCS データを用いて, 糖尿病患者の合併症発症をモデル化することを試みた。この研究は, 臨床疫学・経済評価に有効な情報を提供することができる。今後、臨床家・現場の医療従事者の意見を質問紙票などで調査を行い、本研究で構築したリスクモデルの実際の糖尿病治療現場における有用性について検討を行う必要がある。

#### **F. 健康危険情報**

該当せず

#### **G. 研究発表**

##### **論文発表**

Taguri M, Matsuyama Y, Ohashi Y, Sone H, Yoshimura Y, Yamada N (2011) A Hierarchical Regression Model for Dietary Data Adjusting for Covariates Measurement Error by Regression

Calibration: An Application to a Large  
Prospective Study for Diabetic Complications.  
JBS, 31 (2).49-62.

学会発表

田中司朗・大橋靖雄他: Multi-stage モデルを

用いた糖尿病合併症の予後予測、第 30 回臨  
床研究・生物統計研究会、2009/01/17

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

Table 1. Baseline characteristics of the 1,748 Japanese type 2 diabetic patients in the JDCS and J-EDIT

	Mean or %	SD
Woman (%)	49.9%	
Age (yrs)	62.1	8.6
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.9	1.2
Years after diagnosis (yrs)	10.7	7.1
Diabetic retinopathy (%)	25.8%	
History of cancer	4.2%	
BMI < 18.5 kg/m <sup>2</sup> (%)	5.2%	
BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> (%)	26.6%	
Waist circumference (cm)	80.3	9.6
SBP (mmHg)	132.9	16.0
NHDL-C (mmol/L)	3.78	0.90
Triglyceride * (mmol/L)	1.16	0.84
Spot urine ACR* (mg/mmol)	1.75	3.04
Current smoker (%)	24.4%	

Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; NHDL-C, non high-density lipoprotein cholesterol; ACR, albumin-to-creatinine ratio\* median and inter-quartile range

Table 2. Hazard ratios for the best-fitting multi-state Cox regression model

	CHD			Stroke			All-cause mortality			
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p	
Sex (woman/man)	0.43	0.24	0.76	0.59	0.35	0.99	0.50	0.25	1.04	0.06
Age (+10 yrs)	1.49	1.09	2.03	1.36	1.00	1.85	2.25	1.49	3.40	<0.01
HbA <sub>1c</sub> (+1 %)	1.25	1.04	1.50	1.19	0.99	1.43				
Years after diagnosis (+1 yrs)				0.97	0.93	1.01				
BMI (< 18.5 / 18.5-25 kg/m <sup>2</sup> )	0.81	0.20	3.39				3.00	1.13	7.98	0.03
BMI (≥ 25 / 18.5-25 kg/m <sup>2</sup> )	1.53	0.92	2.55				1.64	0.83	3.23	0.15
Waist circumference (+10 cm)				1.36	1.04	1.78				
SBP (+10 mmHg)	1.15	0.98	1.33	1.23	1.06	1.43				
NLDL-C (+1 mmol/L)	1.53	1.23	1.91	1.24	0.97	1.60				
Current smoker (yes/no)	2.14	1.27	3.63				2.01	1.01	4.00	0.05
History of cancer (yes/no)							2.20	0.75	6.45	0.15

	Overt nephropathy			Retinopathy			
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p	
Sex (woman/man)				1.22	0.99	1.50	0.06
Age (+10 yrs)				1.14	1.01	1.30	0.04
HbA <sub>1c</sub> (+1 %)	1.33	1.11	1.59	1.31	1.23	1.40	<0.01
Years after diagnosis (+1 yrs)				1.04	1.02	1.05	<0.01
Waist circumference (+10 cm)	1.32	1.00	1.74	1.13	1.01	1.26	0.03
SBP (+10 mmHg)	1.12	0.95	1.32	1.05	0.98	1.12	0.15
Log ACR (+1 unit)	2.96	2.14	4.11				
Current smoker (yes/no)	2.14	1.25	3.66				
History of cancer (yes/no)				1.52	0.95	2.43	0.08

Table 3. Clinical example: simulation of 5-year risks for a hypothetical 60 year old man without any diabetic complications

HbA <sub>1c</sub>	Diabetic retinopathy	SBP/ NHDL-C	ACR	Current smoker	Calculated 5-year risks					
					CHD	Stroke	All-cause mortality	Overt nephropathy	Progression of retinopathy	Any events
7%	No	130/3.9	6.8	no	3.0%	3.3%	1.5%	2.2%	0.3%	10.4%
10%	No	130/3.9	6.8	no	6.0%	4.8%	1.5%	5.2%	1.4%	18.9%
7%	No	160/4.7	6.8	no	6.0%	6.7%	1.4%	3.0%	0.4%	17.6%
7%	No	130/3.9	17.0	yes	5.9%	3.0%	2.7%	11.9%	0.3%	23.8%
7%	Yes	130/3.9	6.8	no	6.7%	6.0%	3.7%	3.0%	3.4%	22.9%
10%	yes	130/3.9	6.8	no	11.8%	7.8%	3.3%	6.6%	7.0%	36.5%
7%	yes	160/4.7	6.8	no	12.8%	11.6%	3.4%	4.0%	3.6%	35.4%
7%	yes	130/3.9	17.0	yes	12.4%	5.2%	6.3%	15.5%	3.0%	42.4%

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）  
日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果  
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究  
（Japan Diabetes Complications Study; JDCS）

平成22年度 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

片山茂裕 埼玉医科大学内科学内分泌・糖尿病内科

**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 2033 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、腎症発症率は 1000 人・年あたり全体で 6.67 人であった。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。昨年までの解析で以下の点が明らかになっている。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（30.3%）が<30 に正常化（remission）した。今年度は、これらの結果の論文化をはかり、さらに血圧や脂質への薬剤の腎症の進展に及ぼすリスクを検討したが、開始時の ACE 阻害薬/ARB やスタチンの使用は、腎症の進展に明らかな影響はなかった。

**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（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中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 30mg/gCr 未満、30～150mg/gCr 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) 腎症発症率と介入の効果

74 例が腎症を発症し、腎症発症率は 1,000 人・年あたり全体で 6.67 となった(表 1)。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。この main result は曾根らにより Diabetologia の 2010 年 1 月号に発表された(1)。

### (2) ベースラインの尿 Alb/Cr 比で層別した場合の腎症発症率

全体を 1 つのコホートとして腎症発症率を解析した。表 2 に 1558 名の登録時の要約統計量を示す。表 3 に経年的な糖尿病治療薬と降圧薬の使用頻度の推移を示す。インスリン自己注射の割合は当初の 19.0%から 8 年後には 41.9%に増加していた。降圧薬についても、ACE 阻害薬あるいは/及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 服用者の比率は 12.3%から 8 年後に 28.4%に増加していた。スタチンについても、服用者の比率は 20.5%から 8 年後に 31.1%に増加していた。



表4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の群から18名(1.6%)が腎症を発症し、30から150までの群の56名(12.4%)が腎症を発症した。登録時の尿Alb/Crが<30の群に比べると、30から150までの群のハザード比は8.53倍(95%CI 5.01から14.50、 $P<0.01$ )となった(表1、図1左上)。一方、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

腎症発生に及ぼす血糖や血圧の影響を検討した。図1右上に示すように、腎症発生時のハザード比は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。図1左下に示すように、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。図1右下に示すように、喫煙の影響も示された(ハザード比1.99倍, current smoker vs. never smoker)。

### (4) 血圧や脂質への各種薬剤の腎症の進展に及ぼす影響

血圧や脂質への各種薬剤の腎症の進展に及ぼす影響を解析した。

血圧や脂質への薬剤の腎症の進展に及ぼすリスクを検討したが、開始時のACE阻害薬/ARBやスタチンの使用は、腎症の進展に明らかな影響はなかった(ハザード比1.49, 95%CI 0.83から2.69、 $P=0.19$ )。スタチンの使用も、腎症の進展に明らかな影響はなかった

(ハザード比0.73, 95%CI 0.38から1.41、 $P=0.35$ )。

## 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(2,3)、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(4)。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(5)。また、一昨年報告された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、約2年間で約50%が蛋白尿へ進展したことが報告されている(6)。RENAALのアジア人のサブ解析(7)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、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 1000 人・年あたり 6.67 人 (100 人・年あたり 0.67) 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、1000 人・年あたり 6.67 人 (100 人・年あたり 0.67) 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。

なお、本論文は Diabetologia に受理され、on-line 版で既に関連可能となっているが、Diabetologia 誌の 2011 年 5 月号に掲載される予定である(8)。

## F. 研究発表

### 学会発表

曾根博仁：2 型糖尿病の血管合併症 -JDCS の成果. 第 45 回糖尿病学の進歩. 2011. 2. 18. 福岡

片山茂裕：糖尿病における「高血圧治療ガイドライン」. 第 45 回糖尿病学の進歩. 2011. 2. 18. 福岡

### 総説

片山茂裕：CKD(慢性腎臓病)と糖尿病. オーバービュー. 肥満と糖尿病 10:5-7, 2011.

片山茂裕：糖尿病性腎症と高血圧. 血圧 18:135-139, 2011.

## G. 文献

1. Sone H, Tanaka S, Iimuro S et al.: Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicenter randomized controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). Diabetologia 53: 419-428, 2010.
2. 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.
3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Katayama S, Moriya T., Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, Iimuro S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N for the Japan Diabetes Complications Study Group. Low transition rate from normo- and low microalbumin-uria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDCCS). *Diabetologia* (in press)

付表・図

Table 1. JDCS における顕性腎症（蛋白尿）への進行率と寛解率

JDCS 顕性腎症への進行率と寛解率	
<b>進行率</b>	
正常アルブミン尿 (<30 mg/gCre) からの発症	2.3 (1.4-3.6) /1000人年
少量アルブミン尿 (30-150 mg/gCre) からの発症	18.5 (14.3-24.1) /1000人年
全体	6.7 (5.3-8.4) /1000人年 (UKPDSの約1/3-1/4)
<b>寛解率</b>	
	137/452= 30.3%/8年間
(Katayama S, Sone H, Akanuma Y, Yamada N, et al. <i>Diabetologia</i> , in press)	

Table 2. 登録時の 1,558 人の基礎データ (UACR; 尿中アルブミン:クレアチニン比, eGFR;推定糸球体濾過量. , mean±S.D., \*Median±interquartile range).

	Mean±S.D.
No. patients (men/women)	1,558 (813/745)
Age (yrs)	58.5±6.9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0±2.9
Blood pressure (mmHg)	132±16 / 77±10
Fasting plasma glucose (mmol/l)	8.8±2.4
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.9±1.3
Serum total cholesterol (mmol/l)	5.19±0.89
Serum triacylglycerols (mmol/l)*	1.15±0.82
Serum HDL cholesterol (mmol/l)	1.41±0.43
Serum Lipoprotein (a) (mmol/l)*	98.7±82.8
UACR (mg/g · creatinine)*	15.5±26.3
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	90±31
Current/past smoker (%)	27/24

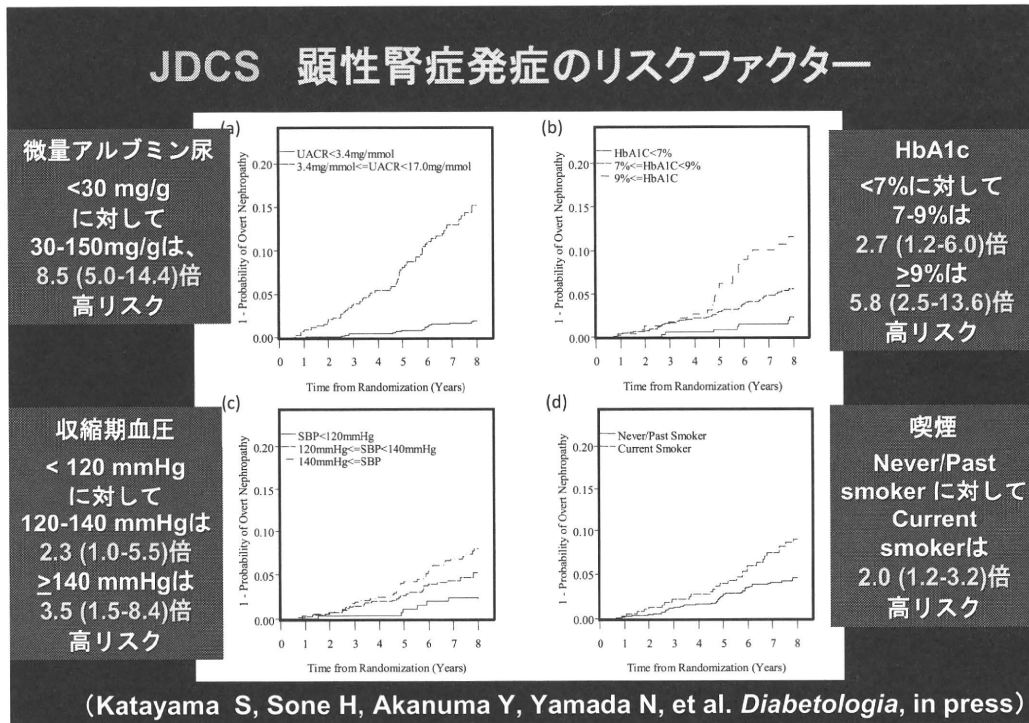
**Table 3.** 登録時の・4年後・8年後の血統降下薬および降圧薬の使用比率 (ACEI;アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB; アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 a, CaB;Ca 拮抗薬).

	Baseline	4 years after start of intervention	8 years after start of intervention
Hypoglycemic agents			
Insulin (%)	19.0	30.1	41.9
Sulfonylureas (%)	58.2	63.4	59.5
Alpha-glucosidase inhibitors (%)	19.5	29.8	28.6
Biguanides (%)	4.5	16.0	32.8
Insulin sensitizer (%)	1.8	8.0	9.1
Antihypertensive agents			
ACEI/ARB (%)	12.3	16.6	28.4
CaB (%)	20.1	24.4	27.2
Diuretic (%)	1.2	1.1	2.9
Others (%)	6.0	7.1	8.6

**Table 4.** 登録時と観察最終時の尿中アルブミン：クレアチニン比の分布 (( ) 内はパーセンテージ)

Basal UCAR	Final UACR			
	< 30	30 to 150	150 to 300	≥ 300
< 30	817 (73.9%)	244 (22.1%)	27 (2.4%)	18 (1.6%)
30 to 150	137 (30.3%)	203 (44.9%)	56 (12.4%)	56 (12.4%)
Total	954 (61.2%)	447 (28.7%)	83 (5.3%)	74 (4.8%)

図 1. JDCS における顕性腎症（蛋白尿）への進行のリスクファクター



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）  
日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果  
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究  
(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成22年度 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(山形大学)、阿部さち(山形大学)、田中佐智子(京都大学)、  
山本禎子(山形大学)、大橋靖雄(東京大学)

**研究要旨**

1. 目的:

糖尿病患者数の急速な増加に伴い、合併症の一つである糖尿病網膜症(以下網膜症)の患者数が増加し、かつ、重症化している。網膜症診療の目的は、第一には眼科的治療により視力予後をできるだけ高く保ち生涯にわたり高い視力をたもち、高い QOL=quality of vision (QOV)を高く保つための、網膜症の発症・進展の危険因子を明らかにすることである。さらに、網膜症は近年の疫学研究によると大血管症と関連していることが明らかにされつつある。網膜症の情報を大血管症診療に役立てることができるかどうかを日本人で明らかにすることを本網膜症経過観察解析プログラムとしてあらたに加えた。経過観察開始時の網膜症の状態とコホート8年経過観察による大血管症発症の関連を検討したので結果を報告する。

2. 対象および方法:

Japan Diabetes Complications Study (JDCS)対象者のうち大血管症発症(虚血性心疾患、脳血管障害)を8年間経過観察(9年次まで)でき、観察開始時網膜症重症度判定が確定している1741名を対象とした。網膜症重症度はJDCS分類による分類をもちいた(ステージ0(網膜症なし)、ステージ1(網膜出血のみ)、ステージ2以上(それ以上の重症度))。統計解析はCox回帰を用いた。

3. 結果:観察開始時に網膜症「ステージ0」の1219名のうち、8年間の経過観察で92名が大血管症発症、「ステージ1」の415名のうち51名が大血管症発症、「ステージ2以上」の107名のうち16名が大血管症発症がみられた。Cox回帰(年齢、性別調整)によると、観察開始時網膜症ステージ0に比較して、大血管症の発症は網膜症ステージ1ではハザード比1.65(95%信頼区間1.17-2.32、 $P<0.001$ )、ステ

ージ 2 以上で 2.20 (1.30-3.75、 $P<0.001$ )と有意に網膜症に関連がみられた。虚血性心疾患発症は、観察開始時網膜症ステージ0に比較して、網膜症ステージ1で 1.57 (1.04-2.38、 $P=0.03$ )、ステージ 2 以上で 2.35 (1.29-4.29、 $P=0.01$ )、脳血管障害発症は、観察開始時網膜症ステージ0に比較して、網膜症ステージ1で 1.60 (0.99-2.56、 $P=0.05$ )、ステージ 2 以上で 2.37 (1.16-4.83、 $P=0.02$ )、と網膜症に有意な関連がみられた。

結論:8年間の経過観察で大血管症の発症は、観察開始時の網膜症の重症度に有意な関連がある。糖尿病患者における大血管症発症の予測因子として網膜症重症度は有用である。

## A. 研究目的

厚生労働省平成 19 年度の糖尿病実態調査によると糖尿病が強く疑われる患者数は 890 万に及び、平成 9 年度 690 万人、平成 14 年度の 740 万人からわずか 10 年間で 200 万人も増加している。発症年齢も若年化していると考えられる。このような患者数増加、発症若年化に伴い、合併症としての網膜症患者数増加し、重症化が考えられる。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。生活の質(Quality of Life=QOL)が重大な影響を及ぼすため、これに対する対策が重要であるため、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してきた。これに加えて、糖尿病網膜症が糖尿病患者における大血管所(動脈硬化、心疾患、脳血管疾患など)と同時に存在しているだけでなく、独立した大血管症の危険因子、すなわち将来の大血管症の発症リスクの層別化、今後の大血管症発症予防や発症した大血管症治療法判断な

どに有用な情報となる可能性を示すデータが蓄積されつつある。網膜症の診断には眼科医のきちんとした診断能力があれば患者への侵襲のすくない大変有意義な治療であることから、我々眼科医が糖尿病診療体系の中でとても大きな貢献ができる分野になると考える。大切なことは、日本人の調査にもとづく日本人のエビデンスをもつことが重要ということである。

本研究では、網膜症の情報を大血管症診療に役立てることができるかどうかを日本人で明らかにすることを、本網膜症経過観察解析プログラムにあらたに加えた。経過観察開始時の網膜症の状態とコホート 8 年経過観察による大血管症発症の関連を検討したので結果を報告する。

## B. 研究方法

1. 網膜症の経過観察のための重症度分類  
これまでの JDCStudy における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してきた。網膜症の重症度の判定にもちいた網膜症の分類は本研究に専用重症度分類を用いる(表 1)。これは国際重症度分類に対応可能な分類となっている。



## 2. 対象

Japan Diabetes Complications Study (JDCS) 対象者 2033 名(原著1.)のうち大血管症発症(虚血性心疾患、脳血管障害)を8年間経過観察でき、観察開始時網膜症重症度判定が確定している 1741 名を対象とした。

## 3. 方法

①網膜症重症度による baseline の階層化  
観察開始時の網膜症重症度により対象を層別化した(表2)。網膜症重症度は JDCS 分類による。ステージ0(網膜症なし)、ステージ1(軽症～中等症非増殖網膜症:網膜出血のみ)、ステージ2(ほぼ中等症非増殖網膜症: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(重症非増殖網膜症に相当:IRMA、静脈変形がみられ、NPが眼底の3象限以上に広がる)、ステージ4(増殖網膜症)。観察開始時の各網膜症重症度別の頻度を表2に示す。左右眼で重症度が異なる場合には、より重症度の高い方を当該患者の網膜症重症度とした。

②観察方法 眼科専門医による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、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。

### ③エンドポイント

大血管症発症のエンドポイントは観察開始時から平成19年3月31日まで(8年次まで)の大血管症エンドポイント(冠動脈疾患=虚血性心疾患、脳卒中=脳血管障害)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(平成7年度報告書)を満たしているかどうか認証を行った結果である。

### 解析方法

性別、年齢を調整因子として含めた Cox 回帰を用いて、観察開始時の網膜症重症度と観察8年間の大血管症発症の関連について解析した。

## C. 研究結果および D. 考察

### 1. 全症例での大血管症(表2)

全症例1741名での大血管症発症は、8年間の経過観察で159名(9.1%)であった。観察開始時に網膜症「ステージ0」の1219名のうち8年間の経過観察で92名が大血管症発症(7.5%)、「ステージ1」の415名のうち51名で大血管症発症(12.3%)、「ステージ2以上」の107名のうち16名で大血管症発症がみられた(15.0%)(表2)。

### 2. 観察開始時網膜症重症度と大血管症発症の関連(表3)

Cox回帰(年齢、性別調整)によると、観察開始時の網膜症重症度では、ステージ0と比較してステージ1は大血管症発症のハザード比1.65(95%信頼区間1.17-2.33)、ステージ2で1.54(0.71-3.31)、ステージ3で2.58(0.82-8.17)、ステージ4で3.89(1.70-8.91)と、重症度に比例して大血管症発症のリスクの上昇がみられた(表3-1)。これは大血管症を虚血性心疾患、脳血管障害も同様の傾向であった(表3-1)。しかし、ステージ3,4は該当する症例数がすくないためすべての階層で有意差がみられなかった。

次に観察開始時網膜症重症度の階層を、ス

ステージ0、ステージ1、ステージ2以上とした解析を表4-2に示す。観察開始時網膜症ステージ0に比較して、大血管症の発症は網膜症ステージ1ではハザード比 1.65 (95%信頼区間 1.17-2.32、 $P<0.001$ )、ステージ2以上で 2.20 (1.30-3.75、 $P<0.001$ )と有意に網膜症に関連がみられた。虚血性心疾患発症は、観察開始時網膜症ステージ0に比較して、網膜症ステージ1で 1.57 (1.04-2.38、 $P=0.03$ )、ステージ2以上で 2.35 (1.29-4.29、 $P=0.01$ )、脳血管障害発症は、観察開始時網膜症ステージ0に比較して、網膜症ステージ1で 1.60 (0.99-2.56、 $P=0.05$ )、ステージ2以上で 2.37 (1.16-4.83、 $P=0.02$ )、と観察開始時の網膜症重症度に有意な関連がみられた。男女で分けた解析によると(表3-2)、大血管症全体では同様にステージ0、1、2以上と重症例ほどリスクが有意に上昇した。しかし、男性の虚血性心疾患、女性の脳血管障害では、このような傾向がみられなかった。この現象についての原因は現時点では不明であるが、大血管症でも虚血性心疾患と脳血管障害でリスクが異なることも考えられる。本研究をもとに大血管症予測を行う場合には性差を勘案する必要がある。

#### E. 結論

網膜症の情報を大血管症診療に役立てることができるかどうかを日本人で明らかにすることを、本網膜症経過観察解析プログラムにあらたに加えた。経過観察開始時の網膜症の状態とコホート8年経過観察による大血管症発症の発症は、観察開始時の網膜症の重症度に有意な関連がある。

糖尿病患者における大血管症発症の予測

因子として網膜症重症度は有用である可能性が示唆されたが、性差については慎重に勘案するべきである。

#### F. 研究発表

原著

1. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Yamashita H, Ito H, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Long-Term Lifestyle Intervention Lowers Incidence of Stroke in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Nationwide Multicenter Randomised Controlled Trial. The Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia* 53: 419-428, 2010. [Epub ahead of print DOI 10.1007/s00125-009-1622-2].

2. Ryo Kawasaki R, Tanaka S, Yamashita H, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N for the Japan Diabetes Complications Study Group: Hemoglobin A1c level and incidence/progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: The Japan Diabetes Complications Study (JDACS). Submitted.

表1. 解析対象者の登録時網膜症ステージと疾病発生数

登録時網膜症ステージ	人数	大血管症発症あり	虚血性心疾患発症あり	脳血管障害発症あり
0	1219	92	63	48
1	415	51	36	29
2	65	7	6	4
3	12	3	2	2
4	30	6	5	3
不明	30			
合計	1771			

表3. COX回帰 (性別、年齢を調整因子として含めた解析)  
3-1. 網膜症ステージが0から4の場合

リスク因子	男性+女性				男性のみ				女性のみ				
	ハザード	95%信頼区間	p値	ハザード	95%信頼区間	p値	ハザード	95%信頼区間	p値	ハザード	95%信頼区間	p値	
ステージ	4	3.89	1.70	8.91	0.00	4.24	1.33	13.53	0.01	3.86	1.18	12.68	0.03
	3	2.58	0.82	8.17	0.11	1.06	0.15	7.64	0.95	8.59	2.02	36.59	0.00
大血管症	2	1.54	0.71	3.31	0.27	1.54	0.50	3.81	0.53	1.89	0.57	6.30	0.30
	1	1.65	1.17	2.33	0.00	1.49	0.97	2.31	0.07	1.93	1.10	3.38	0.02
年齢		1.04	1.02	1.07	0.00	1.05	1.02	1.08	0.00	1.03	0.99	1.07	0.18
性別		0.59	0.43	0.82	0.00								
ステージ	4	3.56	1.37	9.25	0.01	1.92	0.26	13.93	0.52	4.83	1.42	16.41	0.01
	3	2.42	0.59	9.94	0.22	0.00	0.00	4.04	0.99	14.43	3.28	63.49	0.00
虚血性心疾患	2	1.85	0.80	4.27	0.15	0.97	0.24	4.04	0.97	3.73	1.28	10.89	0.02
	1	1.58	1.04	2.39	0.03	1.73	1.03	2.89	0.04	1.48	0.73	3.01	0.28
年齢		1.03	1.00	1.06	0.07	1.04	1.00	1.08	0.06	1.00	0.96	1.05	0.93
性別		0.67	0.46	0.99	0.04								
ステージ	4	3.65	1.13	11.77	0.03	5.85	1.40	24.49	0.02	2.14	0.28	16.19	0.46
	3	3.07	0.74	12.63	0.12	4.32	1.03	18.11	0.05	0.00	0.00		1.00
脳血管障害	2	1.72	0.62	4.77	0.30	2.97	1.04	8.47	0.04	0.00	0.00		0.99
	1	1.60	1.00	2.56	0.05	1.18	0.61	2.31	0.63	2.50	1.23	5.05	0.01
年齢		1.05	1.02	1.09	0.00	1.05	1.00	1.09	0.04	1.07	1.01	1.14	0.02
性別		0.63	0.40	0.98	0.04								

3-2. 網膜症ステージが0, 1, 2以上の場合

リスク因子	男性+女性				男性のみ				女性のみ				
	ハザード	95%信頼区間	p値	ハザード	95%信頼区間	p値	ハザード	95%信頼区間	p値	ハザード	95%信頼区間	p値	
ステージ	2以上	2.20	1.30	3.75	0.00	1.76	0.84	3.68	0.13	3.07	1.40	6.73	0.01
	1	1.65	1.17	2.32	0.00	1.49	0.97	2.31	0.07	1.93	1.10	3.38	0.02
大血管症		1.04	1.02	1.07	0.00	1.05	1.02	1.08	0.00	1.03	0.99	1.07	0.15
年齢		0.80	0.43	0.83	0.00								
性別		2.35	1.29	4.29	0.01	0.92	0.28	2.96	0.88	4.88	2.23	10.69	<0.0001
ステージ	1	1.57	1.04	2.38	0.03	1.73	1.04	2.90	0.04	1.48	0.73	3.02	0.28
虚血性心疾患		1.03	1.00	1.06	0.06	1.04	1.00	1.08	0.06	1.01	0.96	1.05	0.81
年齢		0.88	0.46	1.00	0.05								
性別		2.37	1.16	4.83	0.02	3.72	1.70	8.14	0.00	0.62	0.08	4.70	0.65
ステージ	1	1.60	0.99	2.56	0.05	1.18	0.60	2.30	0.63	2.50	1.23	5.05	0.01
脳血管障害		1.05	1.02	1.09	0.00	1.05	1.00	1.10	0.04	1.07	1.01	1.14	0.02
年齢		0.63	0.41	0.99	0.04								
性別													

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）  
日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果  
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究  
（Japan Diabetes Complications Study; JDCS）

平成22年度 分担研究報告書

## 大血管合併症

曾根博仁（筑波大学） 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

大血管合併症とりわけ冠動脈疾患は、糖尿病患者の生命予後に直結する重大合併症である。冠動脈疾患の最大のリスクファクターは糖尿病患者であつても脂質異常症であり、脂質異常症の冠動脈疾患の発症に与える影響は強い。脂質異常症には様々な指標があるが、そのうちどれが最も将来の冠動脈疾患の予測に適しているかは、人種、性別、年齢、基礎疾患などによって変わりうる。冠動脈疾患の高リスク集団である2型糖尿病患者において、基本的な脂質検査である総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、トリグリセリド(TG)と、それらから算出される指標であるLDLC、Non-HDL-C、TC/HDL-C比、LDL-C/HDL-C比、TG/HDL-C比の、それぞれの冠動脈疾患発症予測因子としての有用性を男女別に比較検討した。まず、各指標の1標準偏差あたりの変化で比較検討した結果、男性においてはどの指標も有意であつたが特にNon-HDL-Cが、一方女性においてはTGとNon-HDLがそれぞれ鋭敏な予測因子であつた。次に各指標を3分位に分け、両上下端分位間のハザード比を算出した結果、男性においてはやはりどの指標も有意であつたが、特にNon-HDL-C、TC/HDL-C比、LDL-C/HDL-C比が、一方女性においてはTGがそれぞれ鋭敏な予測因子であつた。男女同一の指標を用いようとするならば、Non-HDL-Cを用いるのが最も妥当と思われた。

### A. 研究目的