

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23年度 分担研究報告書

統計解析について - 合併症リスクエンジンの妥当性評価 -

田中佐智子(京都大学)

田中司朗(京都大学医学部附属病院)

大橋靖雄(東京大学)

研究要旨

糖尿病は慢性の高血糖状態と定義され、平成14年の厚生労働省糖尿病実態調査によると、日本人の糖尿病患者は約700万人と推定される。長期の高血糖状態と糖代謝異常は、脳、心臓、眼、腎臓、神経などの血管に特有の変性を誘発し、全身に多様な合併症をもたらす。糖尿病患者の合併症は冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管合併症と網膜症や顕性腎症などの細小血管合併症がある。糖尿病性合併症の発症には、HbA_{1c}や血圧など複数のリスク因子が関係することが知られており、個々の患者が将来合併症を発症する確率(絶対リスク)は、患者の持つリスク因子により変化する。糖尿病治療の最終目標は糖尿病合併症の発症予防であるため。リスク因子に基づいて合併症のリスクを評価するためのツール(いわゆるリスクエンジン)の構築は、重要な課題である。昨年度、我々はJapan Diabetes Complications Study (JDCS)データから構築された、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(JJリスクエンジン)を報告した。本報告書では、リスクエンジンを利用するためのWebアプリケーションとクロスバリデーションを用いた妥当性評価の結果を報告する。

A. 研究目的

2型糖尿病患者では、一般集団に比べ冠動脈疾患(CHD)、脳卒中、腎症、網膜症の発生率が2から5倍程度高いことが知られている。効率的な治療的介入のためには、これらの糖尿病性合併症の絶対リスクの把握が必須であり、これまで多くの試みがなされてきた。最も有名なものは、UKPDS risk engine であり、新規に診断された2型糖尿病患者の特徴から、致命的/非致命的なCHDと脳卒中の予測を可能にした。一方で、白人を対象に構築された予後予測モデルは、アジア人集団では当てはまらないという報告がある。例えば the Hong Kong Diabetes Registry は、脳卒中のモデルを構築し、中国人において、その判別能力が高いこと、および UKPDS risk engine が脳卒中リスクを過大評価することを示した。このように、大血管障害を検討した論文はいくつかあるが、これまで細小血管障害の予後予測モデルは報告されていない。

昨年度、我々は Japan Diabetes Complications Study (JDCS)データから構築された、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(JJ リスクエンジン)を報告した。本報告書では、リスクエンジンを利用するための Web アプリケーションとクロスバリデーションを用いた妥当性評価の結果を報告する。

B. 研究方法

JDCS 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_{1c} 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。JDCS 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。

JDCS 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_{1c}、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。

JDCS 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/gC、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

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、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($\text{Alb/Cr} \geq 300\text{mg/gCr}$ 、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、JDCS 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 JDCS 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 JDCS 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_{1c} 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。

リスクエンジンの構築

Figure 1 に、リスクエンジンを利用するための Web アプリケーションのイメージを示す。この Web アプリケーションは、2012 年 1 月現在、<http://www.biostatistics.jp/prediction/jdc-risk-engine> から利用可能である。入力項目は、性、年齢、BMI、腹囲、罹病期間、糖尿病性網膜症、がん、喫煙、HbA_{1c}、SBP、総コレステロール、HDL コレステロール、アルブミンクレアチニン比である。これらの臨床的リスク因子を入力することにより、指定した時点における、冠動脈心疾患発症、脳卒中発症、死亡、顕性腎症発症、網膜症進展のリスクを計算する。

リスクエンジンの妥当性評価

リスクエンジンの妥当性を 10-fold クロスバリデーションにより評価し

た。Table 1 に校正・判別能力に関する結果を示す。各イベントに関する O/P 比(観察数と予測数の比)は 0.92 から 1.07 の範囲であり、Hosmer-Lemeshow 検定の結果、観察数と予測数の有意な乖離は見られなかった。一方で、JDACS に登録された日本人患者集団では UKPDS risk engine は冠動脈心疾患を過大評価する傾向にあった(O/P 比 [Hosmer-Lemeshow p]: 0.28 [p<0.01])。イベントを発症した患者としなかった患者を判別する能力の指標である C 統計量は、冠動脈心疾患と顕性腎症については高く (0.724 と 0.773)、他の疾患については中程度であった(0.594 から 0.699)。

Table 2 にリスクエンジンから計算した大血管症・細小血管症 5 年リスクによる高リスク・低リスク患者の分類の結果を示す。367 人のケース(イベント発症者)のうち、大血管症リスクが 10%以上であったのは、101 人(27%)に過ぎない(感度 27%、特異度 88%)。しかしながら、大血管症と細小血管症リスクを組み合わせることで、74 人のケース (20%)と 191 人の非ケース (14%)が新たに高リスク群に組み入れられた。この結果、感度は 47%に上昇し、感度と特異度の和は 7%上昇した。

D. 考察

リスクエンジンの意味は、実際の糖尿病治療現場において活用されることにある。従って、今後の課題としては、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エンジンの有用性について検討を行うことが挙げられる。

E. 結論

JDACS データを用いて、糖尿病患者の合併症発症リスクを評価する Web アプリケーションを開発し、妥当性の評価を行った。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期待される。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

Figure 1. Image of web application for using the risk engine

JDC Risk Engine assesses risks of diabetes complications. Enter the items below.

Sex	<input checked="" type="radio"/> man <input type="radio"/> woman	HbA1C, %	<input type="text" value="9"/>
Age, yrs	<input type="text" value="60"/>	SBP, mmHg	<input type="text" value="130"/>
BMI, kg/m2	<input type="text" value="23"/>	Total cholesterol, mg/dL	<input type="text" value="210"/>
Waist, cm	<input type="text" value="80"/>	HDL-C, mg/dL	<input type="text" value="60"/>
Diabetes duration, yrs	<input type="text" value="15"/>	Urine albumin, mg/gCre	<input type="text" value="60"/>
Diabetic retinopathy	<input checked="" type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	<input type="button" value="Predict"/>	<input type="button" value="Reset"/>
History of cancer	<input checked="" type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	Time point, yrs	<input type="text" value=""/>
Current smoker	<input checked="" type="radio"/> no <input type="radio"/> yes		

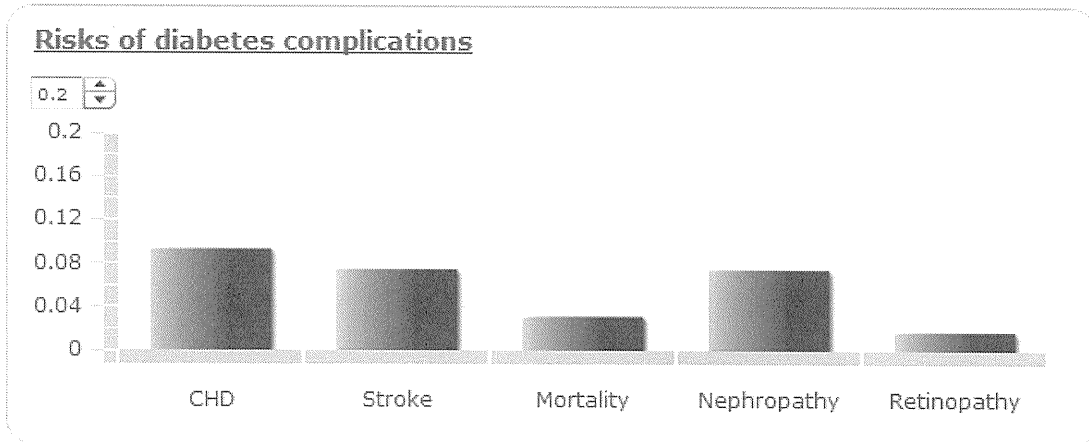


Table 1. Predictive accuracy of the JJ risk engine in 1,748 patients using 10-fold cross-validation

	Calibration				Discrimination		
	Mean predicted 5-year risk	Observed 5-year risk	O/P ratio	p†	C statistics	95%CI	
Coronary heart disease	2.92%	2.70%	0.92	0.29	0.724	0.656	0.793
Stroke	3.26%	3.37%	1.03	0.60	0.655	0.586	0.724
All-cause mortality	2.12%	2.08%	0.98	0.57	0.699	0.616	0.782
Overt nephropathy	2.40%	2.30%	0.96	0.10	0.773	0.696	0.851
Progression of retinopathy*	10.20%	10.92%	1.07	0.52	0.594	0.503	0.685

Abbreviations: CI, confidence interval; O/P ratio, observed-to-predicted ratios

* Patients without diabetes retinopathy at baseline were excluded

† The Hosmer-Lemeshow test with 8 degrees of freedom, p less than 0.05 indicates significant deviation between predicted and observed events

Table 2. Risk classification of the 1, 748 patients according to 5-year risks of macro and micro-vascular diseases based on the JJ risk engine

5-year risk of micro-vascular disease†	5- year risk of macro-vascular disease*						Total
	<5%		5% to 10%		10% or more		
Patients who developed vascular diseases							
<5%	78	(21%)	47	(13%)	17	(5%)	142
5% to 10%	36	(10%)	40	(11%)	19	(5%)	95
10% or more	19	(5%)	55	(15%)	65	(17%)	139
Total	133		142		101		376
Patients who did not develop vascular diseases							
<5%	620	(45%)	200	(15%)	41	(3%)	861
5% to 10%	106	(8%)	97	(7%)	31	(2%)	234
10% or more	74	(5%)	117	(9%)	86	(6%)	277
Total	800		414		158		1372

* Probability of any occurrence of non-fatal coronary heart disease or non-fatal stroke within 5 years

† Probability of any occurrence of overt retinopathy or progression of retinopathy within 5 years

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23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) 川崎良(山形大学 メルボルン大学) 阿部さち(山形大学)
田中司朗(京都大学医学部付属病院) 田中佐智子(京都大学)
大橋靖雄(東京大学)

研究要旨

目的 日本人2型糖尿病患者における糖尿病網膜症の存在と大血管症発症の危険をJDCS研究8年追跡調査より明らかにする。

方法 JDCS研究は2,033名の日本人2型糖尿病患者を前向きに追跡した。糖尿病網膜症の存在と重症度の診断は各研究施設における眼科専門医の診断に基づき行われ、選定された眼底写真を中央の判定員が再判定することで判定精度について確認した。大血管症として、冠動脈疾患、脳卒中の発症について8年間の追跡調査を行った。解析はCox回帰を用いて循環器疾患の危険因子で調整した上でハザード比を求めた。

結果 循環器疾患の危険因子で調整した上で軽症から中等症非増殖糖尿病網膜症を有する人は冠動脈疾患の発症が1.69倍(調整ハザード比 1.69; 95%信頼区間 1.17-2.97; $p=0.01$)、脳卒中の発症が2.69倍(調整ハザード比 2.69; 95%信頼区間, 1.03-4.86; $p=0.04$)と上昇していた。糖尿病網膜症のごく初期から見られる点状出血の有無でみた場合にも冠動脈疾患の発症が1.58倍(調整ハザード比1.58, 95%信頼区間 1.00-2.48; $p=0.05$)、脳卒中の発症が1.8倍(調整ハザード比1.80, 95%信頼区間 1.07-3.02; $p=0.03$)と上昇していた。

結論 日本人2型糖尿病患者において点状出血などの軽症の糖尿病網膜症であっても網膜症が存在する場合には大血管症の発症の危険がその他の循環器疾患危険因子と独立して上昇していることが明らかとなった。

A. 研究目的

糖尿病網膜症を有する糖尿病患者では脳卒中(1; 2; 3; 4)、冠動脈疾患(1; 3)などの大血管症の発症およびそれに伴う死亡の危険が高くなることが知られている。一方で、その糖尿病網膜症の程度が軽症であってもそのように大血管症の危険が高まるのか、もし高まるのであればどの程度高まるのか、などの詳細については明らかではない。特に日本人においてはこのような資料は乏しいことから、今回 JDCS 研究の 8 年間追跡データを元に比較的軽症の糖尿病網膜症の存在と大血管症の発症の危険の関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

JDCS 研究：研究開始時にすでに大血管症を発症した既往のあるものを除外し、さらに家族性高コレステロール血症などを有する患者も除外し 1,620 名が本解析に用いられた。

糖尿病網膜症については各施設における眼科専門医によって、点状出血、斑状出血、硬性白斑、軟性白斑などの各所見ごとの存在と程度の判定を受けた。また眼底写真を中央に送付し、抽出された症例について眼底写真を元にした再判定を行うことで各施設間での判定結果の精度を確認した。糖尿病網膜症の重症度は AAO 提唱国際糖尿病網膜症重症度分類に基づき、網膜症なし、軽症非増殖網膜症、中等症非増殖網膜症、重症非増殖網膜症、増

殖糖尿病網膜症に分類した。本研究では重症非増殖網膜症以上の重症度のものを除き、また、程度の強い白内障など糖尿病網膜症の判定に影響を及ぼす可能性のある症例は除外して解析を行った。

大血管症の発症は 8 年間にわたる追跡調査を元に判定された。冠動脈疾患の発症および関連死亡、脳卒中の発症および関連死亡は独立した二人の調査員によってそれぞれ集計され、患者情報を遮蔽した専門家委員会において最終的に確認した。

冠動脈疾患は World Health Organization (WHO) Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease criteria の定義に従って判定した。脳卒中も WHO 分類の定義に従って判定した。追跡中の初めての発症をもって発症とその発症時期を決定した。冠動脈疾患と脳卒中を合わせて大血管症全体についても検討したが、その際に両方の疾患があった場合にはどちらか先行したものをを用いた。

統計解析については、Cox 回帰モデルを用いて、年齢、性別、ヘモグロビン A1c 値、糖尿病罹病期間、body mass index、収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪(ログ変換)、アルブミンクレアチニン比(ログ変換)、喫煙で調整を行った上でのハザード比を求めた。

また、糖尿病網膜症の存在、重症度などの情報を大血管症発症リスク評価システムとして知られる United

Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engines に加えたときにどの程度の発症予測精度の向上が得られるかを評価した。この評価は、従来の循環器疾患危険因子のみで大血管症を予測したモデルとそれに網膜症の情報を加えて予測したモデルとの間で receiver-operating-characteristic (ROC) 曲線の曲線下面積の変化を比較し、また再分類率を求めた。統計解析は SAS software (version 9.2; SAS Institute, Cary, NC)で行った。

C. 研究結果

1620 名の対象患者のうち、412 名 (25.4%) が軽症非増殖網膜症を、67 名 (4.1%) が中等症非増殖網膜症を有していた。冠動脈疾患、脳卒中の 8 年間の累積発症は軽症非増殖網膜症でそれぞれ 35 名 (8.5%) と 27 名 (6.6%)、中等症非増殖網膜症でそれぞれ 6 名 (9.0%) と 4 名 (6.0%) であった。

まず、重症度を問わず何らかの糖尿病網膜症を有する患者では網膜症を有しない患者に比べて冠動脈疾患と脳卒中の発症がそれぞれ 1.69 倍、それらを合わせた何らかの大血管症の発症は 1.92 倍であった。網膜症なしの患者に比べて軽症非増殖網膜症、中等症非増殖網膜症を有する患者は大血管症の発症がそれぞれ 1.86 倍、2.34 倍と高くなり、重症度に応じて有意に上昇する傾向が認められた (p-value for trend <0.01)。点状出血の存在は冠動脈疾患、脳卒中、それらを合わせた大血管症の

発症を有意に高めたほか、軟性白斑の存在は脳卒中の発症の危険と有意に関連していた。

UKPDS の大血管症発症予測式に網膜症の情報を追加すると ROC 曲線下面積は、冠動脈疾患で 0.68 (95%信頼区間 0.63-0.74) から 0.70 (95%信頼区間 0.64-0.75) に上昇し、脳卒中でも 0.64 (95%信頼区間 0.58-0.70) から 0.68 (95%信頼区間 0.62-0.74) に上昇した。これらの変化は統計学的に有意な差ではないが、糖尿病網膜症の情報を加えることで従来の大血管症の発症予測式に比べて精度を向上させる可能性が示唆された。

D. 考察

本研究では日本人 2 型糖尿病患者において比較的軽症の糖尿病網膜症の存在であっても冠動脈疾患、脳卒中の発症を有意に高めることが明らかとなった。その関連はいわゆる循環器疾患の危険因子で調整した上でも有意であり、それらとは独立した危険因子とみることができると思われる。糖尿病網膜症の病変の中でもごく早期からみられる点状出血の存在も大血管症の発症の危険と有意に関連しており、冠動脈疾患発症の危険が 58% 上昇、脳卒中発症の危険が 80% 上昇していた。これまでも日本人 2 型糖尿病患者において糖尿病網膜症の存在が高死亡率と関連していることが報告されていた。今回の研究ではその関連をさらに詳細に検討し、大血管症またさらに大

きく冠動脈疾患と脳卒中それぞれとの関連を明らかにした。軽症非増殖網膜症と中等症非増殖網膜症と重症度が上がるにつれ大血管症の危険も高くなるという用量依存性を示す有意な関連を認めた。

軟性白斑と脳卒中発症の危険が有意に関連していたが、そもそも軟性白斑は網膜における微小梗塞と考えられている。網膜血管系と脳血管系の発生的、解剖学的、生理学的共通点から考えると脳梗塞の発症機序にも関わる可能性のある所見を生体下で直接観察できるという点で重要であると考えている。

本研究ではさらに糖尿病網膜症の有無が他の循環器疾患危険因子で調整した上でも大血管症の発症と有意に関連していたことから、一般的な循環器疾患危険因子に基づく大血管症の発症予測式に加えることでどれだけの精度向上が得られるかを検討した。ROC 曲線を用いた解析では診断精度が上がる傾向が認められたが、統計学的な有意差には至らなかった。しかし、糖尿患者においては網膜症の存在を定期的に眼科医が検診することが勧められていることを考えると、今後はその情報を糖尿病網膜症の診察のためだけでなく、大血管症の発症予測の

ための情報源として用いることは患者にとっても糖尿病そのものを治療する医師にとっても有益であると思われる。今後は大血管症の発症予測を目的として糖尿病網膜症の検診がどれだけの医学的、医療経済学的な利益をもたらすことができるかを検討する研究が必要であろう。

E. 結論

日本人2型糖尿病患者において点状出血などの軽症の糖尿病網膜症であっても網膜症が存在する場合には大血管症の発症の危険がその他の循環器疾患危険因子と独立して上昇していることが明らかとなった。

F. 研究発表

原著

Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H, for the Japan Diabetes Complications Study Group: Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adult with type 2 diabetes: 8-year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) *Diabetologia* 54:2288-94, 2011.

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23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
守屋達美 北里大学内分泌代謝内科学

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。腎症発症のハザード比は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、これらの結果が論文化された。さらに糖尿病網膜症の有無で腎症の進展に違いがあるかを検討したところ、1) 顕性腎症の発症には、微量アルブミン尿のみならず網膜症の存在が関与する。2) 腎機能低下は、微量アルブミン尿および網膜症が併存したときに顕著であった。3) 比較的軽症の網膜症であっても腎症の予後の推定に重要な情報となることから、積極的な眼科診察に基づいた情報共有が望まれることが明らかになった。

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(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

(a) 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。

(b) JDCS総登録患者2033人のうち尿アルブミンクレアチニン比(ACR)が150以下で、かつ網膜症(DR)が評価できた2型糖尿病患者1549人[男性52.2%、喫煙者26.5%、年齢 59 ± 7 歳、HbA1c $7.9 \pm 1.3\%$ 、収縮期血圧 132 ± 17 mmHg、正常アルブミン尿(NA)1106人、微量アルブミン尿(MA)452人]を解析対象とした。

(2) 方法

2.1. エンドポイント

(a) 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。

(b) エンドポイントは顕性腎症発症およびeGFR低下とした。

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。

(a) 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。

(b) 観察開始時のMAの有無およびDR(軽症および中等症非増殖糖尿病性網膜症)の有無により対象を4群に分け、経過観察した[NA(DR無)868例、NA(DR有)299例、MA(DR無)344例、MA(DR有)108例]。観察期間は8年間である。

C. 結果

(a) 腎症発症率に関する検討

(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)。

(b) 腎症と網膜症との関連

NA(DR無)868例、NA(DR有)299例、MA(DR無)344例、MA(DR有)108例であった。観察開始時の年齢、性別、病悩期間、HbA1c、血圧は4群間に差を認めなかった。8年間の経過観察中に74人が顕性腎症を発症し、発症率は1000人年あたりで6.67であった。このうち、NA(DR無)から10例(1.1%)、NA(DR有)から8例(3.4%)、MA(DR無)から42例(12.2%)、MA(DR有)から14例(13.0%)顕性腎症の発症がみられた。3)顕性腎症の発症に関するハザード比は、NA(DR無)、NA(DR有)、MA(DR無)、MA(DR有)では、それぞれ3.09(95%CI 1.22- 7.83)($p=0.02$)、10.65(95%CI, 5.27- 21.51)($p<0.01$)、10.53(95%CI, 4.64- 23.91)($p<0.01$)であった。4)MA(DR有)の年次eGFR低下率は、 $2.1\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ で、他3群に比し、有意に大であった(図2)。

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100～300 mg/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。本年度は、腎症の進展に網膜症の有無がどのように関与するかをさらに検討した。その結果、以下の3点が明らかになった。1) 顕性腎症の発症には、微量アルブミン尿のみならず網膜症の存在が関与する。2)腎機能低下は、微量アルブミン尿 および網膜症が併存したときに顕著であった。3) 比較的軽症の網膜症

であっても腎症の予後の推定に重要な情報となる。このことから、積極的な眼科診察に基づいた情報共有が望まれる。

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。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誌の2011年5月号に掲載された(8)。(b) 日本人2型糖尿病において、1) 顕性腎症の発症には、MAのみならずDRの存在が関与する。2)腎機能低下は、MAおよびDRが併存したときに顕著であった。3)比較的軽症のDRであっても腎症の予後の推定に重要な情報となることから、積極的な眼科診察に基づいた情報共有が望まれる。

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.

曾根博仁、片山茂裕、山下英俊、赤沼安夫、山田信博：2型糖尿病の血管合併症-JDCSの成果. 糖尿病学の進歩2011.

Pp1-7, 診断と治療社、東京、2011.

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

Pp116-119, 診断と治療社、東京、2011.

片山茂裕、守屋達美、田中司朗、大橋靖雄、曾根博仁：コホート研究からの最新知見：JDCS (Japan Diabetes Complications Study). 医学の歩み 238:829-832, 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 microalbuminuria to

proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia* 54:1025-1031, 2011.

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	
進行率	
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)
寛解率	
	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 ²)	23.0±2.9
Blood pressure (mmHg)	132±16 / 77±10
Fasting plasma glucose (mmol/l)	8.8±2.4
HbA _{1c} (%)	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 ²)	90±31
Current/past smoker (%)	27/24
Alcohol intake; never/one drink/less, more than one drink (%)	62/31/7

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, 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

