

Figure 1. Four analysis populations according to primary outcomes.

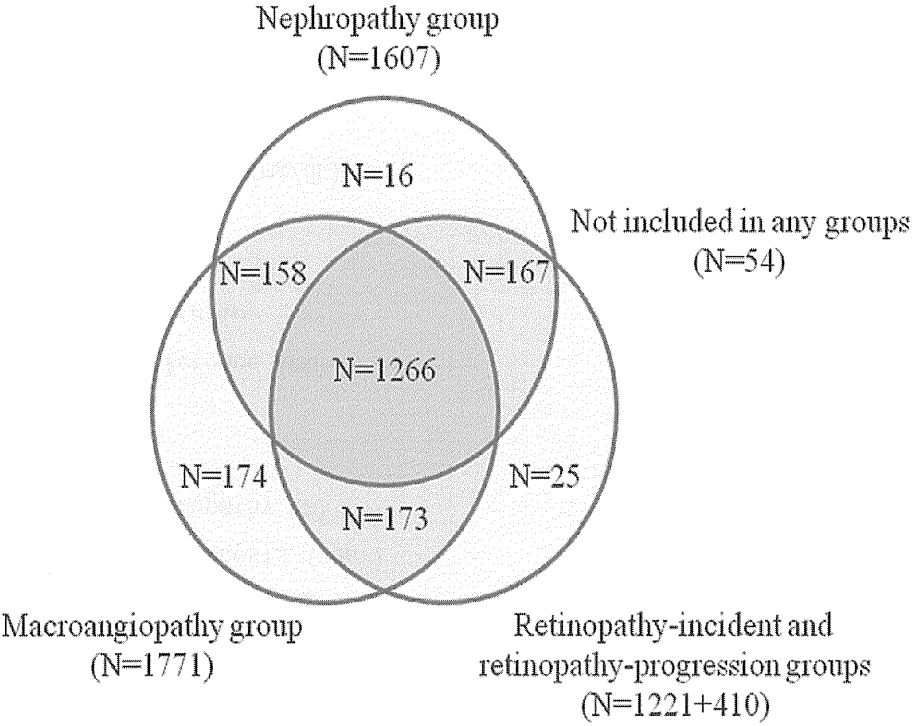


Table 1. Comparison of baseline characteristic of patients in the entire cohort, those with no baseline dietary data, and those not followed for 8 years

	Men in the entire cohort (N=1087)		Women in the entire cohort (N=946)		No baseline dietary data (N=445)		Not followed for 8 years (N=551)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (year)	58.1	7.0	59.0	6.8	57.9	7.1	58.4	7.1
HbA _{1c} (%)	7.7	1.2	8.1	1.4	7.8	1.2	8.0	1.4
Fasting blood sugar (mg/dL)	158.9	41.4	161.3	45.4	158.6	42.8	164.1	45.4
Years after diagnosis (year)	11.5	7.7	10.2	6.6	10.7	7.7	10.8	7.6
Diabetic retinopathy (%)	19.0%		21.5%		13.0%		17.2%	
Weight (kg)	62.5	8.8	54.4	8.3	59.9	10.0	59.0	9.5
BMI (kg/m ²)	22.8	2.7	23.3	3.4	23.4	3.2	23.1	3.0
Waist circumference (cm)	82.3	7.8	76.6	9.6	80.5	9.6	80.1	9.1
Waist-to-hip ratio	0.89	0.06	0.84	0.07	0.88	0.08	0.87	0.08
SBP (mmHg)	131.1	15.7	132.4	16.9	131.7	16.8	131.2	15.9
DBP (mmHg)	77.3	9.9	76.3	10.1	77.4	10.2	76.9	9.5
Total cholesterol (mg/dL)	194.5	34.5	209.4	33.7	203.9	35.1	202.8	36.2
LDL-C (mg/dL)	116.7	32.5	129.2	30.9	123.2	32.7	124.1	33.4
HDL-C (mg/dL)	52.3	16.5	57.2	16.7	54.5	16.2	54.4	16.8
Triglycerides* (mg/dL)	130.2	85.4	99.0	71.0	109.0	87.0	104.0	69.0
LP (a)* (mg/dL)	22.8	27.2	17.0	19.6	17.0	19.8	16.0	21.0
Spot urine ACR* (mg/gCr)	60.6	271.3	18.5	31.6	20.2	44.0	20.4	41.5

eGFR (mL/min/1.73m ²)	85.3	28.5	88.6	29.2	85.0	24.8	87.6	27.5
Treated by insulin (%)	19.5%		22.5%		21.9%		17.7%	
Treated by OHA without insulin (%)	64.2%		66.7%		64.5%		65.7%	
Treated by antihypertensive agents (%)	22.4%		32.8%		28.2%		27.1%	
Treated by agents for dislipidaemia (%)	16.7%		35.1%		27.8%		24.4%	
Current smoker (%)	44.7%		8.8%		26.7%		31.6%	

Abbreviations, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, ACR: albumin-to-creatinine ratio, eGFR: estimated glomerular filtration rate, OHA: oral hypoglycemic agents

* Median and interquartile range

Table 2. Crude incidence rates of diabetes complications and all-cause mortality over 8 years

	Total			Man			Woman		
	N	Event	CIR	N	Event	CIR	N	Event	CIR
Incident retinopathy	1221	325	38.27	671	165	34.77	550	160	42.70
Progression of retinopathy	410	65	13.88	207	28	17.03	203	37	10.47
Overt nephropathy	1607	96	8.48	842	56	9.47	765	40	7.40
Cardiovascular disease	1771	163	21.09	940	104	17.65	831	59	24.75
All-cause mortality	2033	98	7.11	1087	61	8.39	946	37	5.68

Abbreviations, CIR: crude incidence rate per 1000 person-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24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)
守屋達美(北里大学) 片山茂裕(埼玉医科大) 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に関わる危険因子、保護因子を明らかにし、また、糖尿病の細小血管合併症である顕性腎症との関連を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研究である。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た。網膜症に関連する因子として栄養調査から得られた食事摂取状況、網膜症の重症化を予測するような初期網膜症病変について検討した。網膜症以外の血管合併症との関連として腎症との関連について検討した。解析はCox回帰を用い、関連する因子で調整した上での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果物摂取は糖尿病網膜症発症に保護的であった。糖尿病網膜症の初期症状のうち、点状出血、斑状出血のみでも重症化に関連するが軟性白斑が加わると大幅に危険が高まることが示唆された。顕性腎症の発症に網膜症が有意に関連し、腎機能低下は網膜症と微量アルブミン尿が重複した際に顕著であった。

結論 日本人2型糖尿病患者において網膜症発症の保護因子として果物摂取が、網膜症進展の予測因子として軟性白斑が有意に関連していることが示された。また、顕性腎症の発症に網膜症の存在は微量アルブミン尿と同時に独立して関連し、網膜症が存在する場合には顕性腎症の発症の危険が高いことに留意する必要がある。

A. 研究目的

これまでの JDCS 研究によって、糖尿病網膜症の発症の危険因子として、糖尿病罹病期間とヘモグロビン A1c が重要であることを報告したが、その一方で食事・栄養における関連因子についてはあまり知られていない。抗酸化作用を持つ食事・栄養因子は網膜症の発症に保護的に働く可能性がある。また、初期の網膜症の病変の中で特に重症化の指標となるような病変は知られていない。

また、昨年度の研究で網膜症が大血管合併症の発症と関連を持つことを報告したが、網膜症と同じ細小血管合併症である腎症の発症に網膜症の存在がどのように関連しているのかはいまだに明らかにされてはいない。そこで、今回 JDCS 研究の 8 年間追跡データを元に網膜症に関連する因子として栄養調査から得られた食事摂取状況、網膜症の重症化を予測するような初期網膜症病変について検討した。さらに網膜症以外の血管合併症との関連として腎症との関連について検討した。

B. 研究方法

JDCS 研究：(1) 食物摂取頻度調査に基づく栄養調査データと網膜症判定資料が利用できた 978 名を対象とした。(2) 網膜症重症化の予測については研究開始時に糖尿病網膜症を有しない症例 1221 名、軽症非増殖網膜症症例 410 名における糖尿病網膜症

の発症進展を対象とした。(3) 顕性腎症との関連は網膜症の有無と微量アルブミン尿の有無の組み合わせで 4 群に分けて解析を行った。アウトカムとしては顕性たんぱく尿と推定糸球体濾過量を用いた。

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。

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)、喫煙など糖尿病血管合併症との関連が考えられる因子で調整を行った上で(1) 食物摂取教条と網膜症の発症、(2) 初期糖尿病網膜症所見と網膜症の重症化、(3) 糖尿病網膜症および微量アルブミン尿の

存在と顕性腎症の発症、について調整ハザード比を求めた。統計解析は SAS software (version 9.2; SAS Institute, Cary, NC)で行った。

眼底写真のデジタルアーカイブ化：JDACS 研究において、眼科医の判定に加えて眼底写真を保存しているが、フィルムその他の媒体の劣化が危惧されるため、デジタルスキャナーを用いてデジタル化を開始した。デジタルスキャナーEPSON社GTX9700を用いてカラーTIF F画像(約 2300x1800 ピクセル)として保存し、スキャンされたデジタルファイルは 2 重に冗長化されたハードディスク保存システムに保管する。デジタル化された眼底写真は網膜症判定に加え定量的眼底所見判定や計測に用いる。

C. 研究結果

(1) 食物摂取頻度調査と網膜症発症

平均果物摂取(一日 23-253g)を 4 分位に分け、最も摂取量が少ない第一分位群を基準とすると、第二分位、第三分位、第四分位での網膜症発症の危険はそれぞれ-34% (95%信頼区間 8-54%)、-49% (95%信頼区間 15-59%)、-52% (95%信頼区間 29-68%)と有意に減少した。

(2) 初期網膜症病変と網膜症重症化

点状出血、斑状出血、硬性白斑が一つでも存在すると重症網膜症への進展が 3.75 倍(調整ハザード比 3.75, 95%信頼区間 2.57-5.48, $p<0.0001$)であった。軟性白斑の存在は重症網膜症

への進展が 15.5 倍(調整ハザード比 2.10-114.2, $p=0.007$)であった。

(3) 網膜症・微量アルブミン尿と顕性腎症の発症

網膜症の有無と微量アルブミン尿の有無の組み合わせで 4 群に分け、「網膜症なし+微量アルブミン尿なし」を基準とした場合に、「網膜症あり+微量アルブミン尿あり」群の顕性アルブミン尿の発症の調整ハザード比は 10 倍以上であった(調整ハザード比 11.55, 95%信頼区間 5.24-25.45, $p<0.01$)。推定糸球体濾過量の減少率は「網膜症あり+微量アルブミン尿あり」群で他群の約 2-3 倍であった。

D. 考察

本研究では日本人 2 型糖尿病患者において網膜症発症の新たな保護因子として果物摂取が多いことが示された。果物摂取量はビタミン C、ビタミン E、カロテン、レチノール等価、食物繊維、カリウム、ナトリウム量と相関しており、これらの総合的な抗酸化作用が網膜症の発症に保護的に働いている可能性が考えられる。また、今回の研究で有意な網膜発症の危険の減少がみられた果物摂取量は日常生活で十分に摂取できる量であり、総カロリー摂取量に留意しながら、また極端に偏った摂取などにならないように注意しながら網膜症発症予防を考えて 2 型糖尿病患者の食事管理に応用することができよう。

また、網膜症の初期病変の中で軟性白斑の存在が重症化に大きく関連していることが明らかとなった。一方で、軟性白斑のみの症例数が少ないため、信頼区間も大きく今後さらなる研究によって評価していく必要がある。

さらに、網膜症の存在は顕性腎症の発症に関連し、その関連が微量アルブミン尿とは独立しているものであった。特に網膜症と微量アルブミン尿を同時に有する場合には顕性アルブミン尿の発症が10倍以上と非常に高くなることが示された。

これまでにJDCS研究で網膜症の存在が大血管症の発症と関連していることが示され、今回同様に網膜症の存在が細小血管合併症である顕性腎症の発症と関連していることが示された。このことから、網膜症は視力障害の原因として重要であるだけでなく大血管症や顕性腎症の発症を示唆する生物学的マーカーとして眼科医と糖尿病内科医との間で情報交換し、合併症管理に生かしていくことが必要であると考えられる。

E. 結論

日本人2型糖尿病患者において網膜症発症の保護因子として果物摂取が、網膜症進展の予測因子として軟性白斑が有意に関連していることが示された。また、顕性腎症の発症網膜症の存在は微量アルブミン尿と同時に独立して関連し、網膜症が存在する場合には顕性腎症の発症の危険が高いことに留意する必要がある。

F. 研究発表

原著

1. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H; for the Japan Diabetes. Complications Study Group. Risk of Cardiovascular Diseases Is Increased Even with Mild Diabetic Retinopathy: The Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology*. [In press] (doi:pii: S0161-6420(12)00813-5.)
2. Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, Ohashi Y, Akanuma Y, Sone H, Yamashita H, Katayama S. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study (JDCS) *Diabetes Care*. [In press]
3. Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Ohashi Y, Araki A, Ito H, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Fruit intake and incident diabetic retinopathy with type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2013;24(2):204-11.

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24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。

これ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、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。

(c) 網膜症の評価が不十分な83人を除外した1475人を今回の評価対象とした。

(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。eGFR低下もエンドポイントとした。

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) 4群間での基本統計量

本集団の開始時の基本統計量を表1に示す。LDL-C、eGFR、脂質異常症の治療率は4群間で差がなかった。しかしながら、年齢、性別、HbA1C、糖尿病離病歴、BMI、血圧、HDL-C、TG、喫煙率、糖尿病や高血圧の治療率は4群間で差を認

めた。尿ACRはNA(DR無とNA(DR有)間、MA(DR無とMA(DR有)間ではそれぞれ差を認めなかった。

(b) 腎症と網膜症との関連

73例が腎症を発症した。1,000人・年あたりの腎症の発症率は、NA(DR無) 1.6 (9例)、NA(DR有)3.9 (8例)、MA (DR無) 18.4(34例)、MA(DR有) 22.1(22例)であった。表2に示すように、顕性腎症の発症に関するハザード比は、NA(DR無)に比べて、NA(DR有)、MA (DR無)、MA(DR有)では、それぞれ2.48 (95%CI 0.94- 6.50)($p=0.07$)、10.40(95%CI、4.91- 22.03)($p<0.01$)、11.55(95%CI、4.91- 22.03)($p<0.01$)であった。Cox回帰による多変量解析により、リスクの定量的な解析では、年齢が10歳増すごとに1.13倍、糖尿病の罹病歴が10年増すごとに1.10倍、HbA1Cが1%増すごとに1.35倍 ($p<0.1$)、収縮期血圧が10mmHg増すごとに1.10倍、現在の喫煙者は1.90倍($p<0.02$)、男性は女性の0.80倍となった。

(c) 4群間のACRとeGFRの推移

図1に4群の8年間にわたる尿ACRとeGFRの推移を示す。尿ACR は経年的に増加傾向を、eGFR は経年的に減少傾向を示した。尿ACR の年間増加率はNA(DR無)の3.05 (1.72 to 4.39, $p<0.01$) mg/gCr/年に比べて、NA(DR有)、MA (DR無)、MA(DR有)では、それぞれ6.76 (95%CI, 4.53 to 8.99, $p<0.01$)、16.35 (13.97 to 18.74, $p<0.01$)、25.27 (22.13 to 28.41, $p<0.01$) mg/gCr/年と、有意に高かった。MA(DR有)群のeGFRの年間低下率は、-2.02 ml/min/1.73m²/年 (-2.45 to -1.60, $p<0.01$) であり、他の3群より有意に大であった。NA(DR

無)、NA(DR有)、MA (DR無)群の eGFR の年間低下率は、それぞれ -0.54 (-0.72 ~ -0.36, $p<0.01$)、-0.67 (-0.98 ~ -0.36, $p<0.01$)、-0.78 (-1.09 ~ -0.47, $p<0.01$) ml/min/1.73 m²/年であった。

(d) MA群からの尿ACRの正常化 (寛解) 率

MA(DR無)と MA(DR有)群からの 正常アルブミン尿への寛解率は、それぞれ32.1%と25.3%であり、統計学的な有意差はなかった ($p=0.18$)。

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ともいうべき患者では、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。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(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。なお、本結果はDiabetes Careに受理され、近々出版される予定である(9)。

F. 研究発表

学会発表

守屋達美、田中司朗、川崎 良、大橋靖雄、赤沼安夫、山田信博、曾根博仁、山下英俊、片山茂裕：日本人2型糖尿病における顕性腎症発症と腎機能低下に対する糖尿病性網膜症および微量アルブミン尿の影響-JDCSサブ解析。第55回日本糖尿病学会年次学術集会 2012/517-19、2012。(糖尿病55 (suppl 1) :

S289, 2012)

曾根博仁、赤沼安夫、山田信博：Japan Diabetes Complications Study (JDACS) 第55回日本糖尿病学会年次学術集会 2012/517-19、2012. (糖尿病55 (suppl 1) : S39, 2012)

片山茂裕：Expert Investigator Award受賞講演：糖尿病腎症の早期診断と発症予防を目指した治療. 第27回日本糖尿病合併症学会. 2012.11.2-3. 福岡

総説

片山茂裕：糖尿病腎症の発症予防. 腎臓 34:229-233, 2012.

片山茂裕：糖尿病腎症の治療. 3) 病期別のエビデンスに基づく血圧コントロール. 内分泌・糖尿病・代謝内科34:536-542, 2012.

片山茂裕：糖尿病患者における降圧目標：130/80mmHg未満では低すぎるのか？ 内分泌・糖尿病・代謝内科 35:465-472, 2012.

片山茂裕：130/80mmHg 未満という厳格な降圧目標：は低すぎるのではないのか？ 血圧 20:20-23 2013.

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.

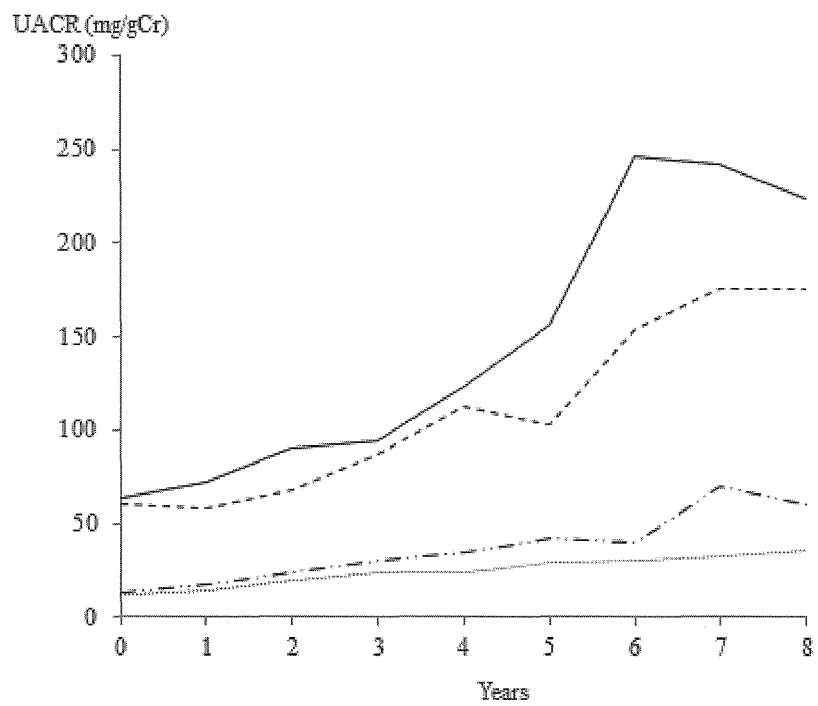
(8). Katayama S, Moriya T., Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, Iimuro S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N for

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 (JDCCS). *Diabetologia* 54:1025-1031, 2011.

- (9). MORIYA T, TANAKA S, KAWASAKI R, OHASHI Y, AKANUMA Y, YAMADA N, SONE H, YAMASHITA H, KATAYAMA S,

for the Japan Diabetes Complication Study Group: Diabetic Retinopathy and Microalbuminuria Can Predict Macroalbuminuria and Renal Function Decline in Japanese Type 2 Diabetic Patients: Japan Diabetes Complications Study (JDCCS) *Diabetes Care* (in press)

附表・図



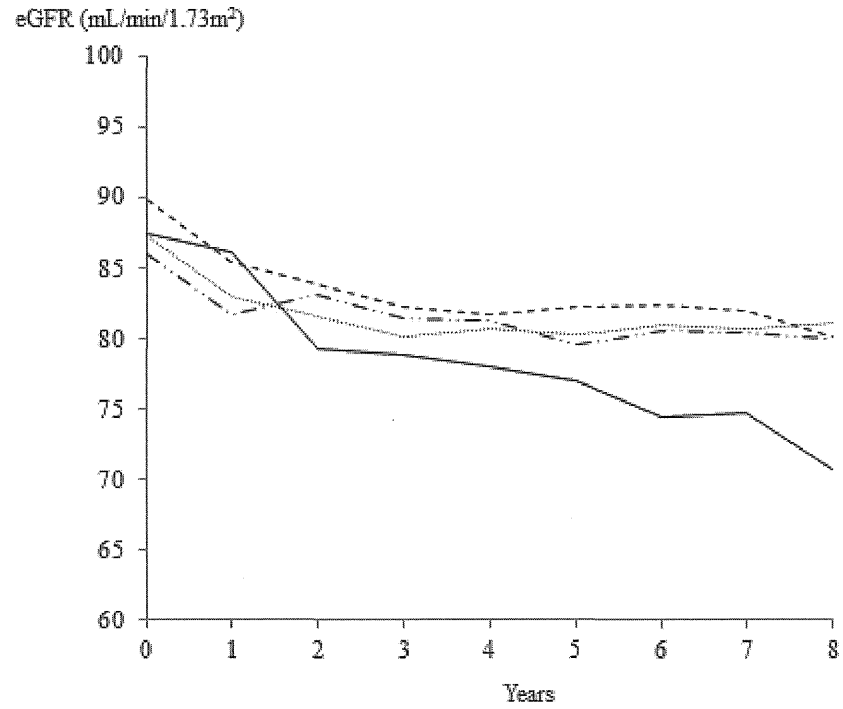


図1. 4群における尿ACRとeGFRの8年間の推移.

細い破線 : NA(DR無)、点線 : NA(DR有)、大きい破線 : MA(DR無)、実線 : MA(DR有)

Table 1-Baseline characteristics of the 1475 type 2 diabetic patients

	NA(DR-) (N=773)	NA(DR+) (N=279)	MA(DR-) (N=277)	MA(DR+) (N=146)	ANOVA p-value
Age (yrs)	57.9±6.9	58.6±6.9	59.2±7.0	59.4±6.5	<0.01
Mild non-proliferative DR (%)	0 (0%)	239 (85.7%)	0 (0%)	117 (80.1%)	ND
Moderate non-proliferative DR (%)	0 (0%)	28 (10.0%)	0 (0%)	16 (11.0%)	
Severe non-proliferative DR (%)	0 (0%)	4 (1.4%)	0 (0%)	4 (2.7%)	
Proliferative DR (%)	0 (0%)	8 (2.9%)	0 (0%)	9 (6.2%)	
Women (%)	348 (45.0%)	149 (53.4%)	134 (48.4%)	69 (47.3%)	<0.01
HbA _{1C} (%) (mmol/mol)	7.7±1.3 (61±14)	7.9±1.1 (63±12)	7.9±1.3 (63±14)	8.3±1.3 (67±14)	<0.01
Known duration of diabetes (yrs)	9.7±7.0	13.1±7.4	9.5±6.5	12.6±6.3	<0.01
Body mass index (kg/m ²)	22.9±3.0	22.6±2.5	23.6±3.1	23.9±2.9	<0.01
Systolic BP (mmHg)	129.3±15.5	132.2±15.6	136.5±16.9	136.4±16.9	<0.01
Diastolic BP (mmHg)	76.4±9.9	75.9±9.8	79.7±10.0	77.5±9.5	<0.01
LDL-C (mg/dL)	122.2±32.4	119.9±31.7	125.8±31.8	119.3±33.9	0.12
HDL-C (mg/dL)	54.4±16.6	58.0±18.0	53.1±15.9	52.8±14.3	<0.01
Triglyceride (mg/dL)	101.5 (74.0)	90.5 (60.0)	107.5 (85.0)	104.0 (78.0)	<0.01
Spot urine ACR (mg/gCr)	11.2 (0.05-30.0)	11.5 (0.01-29.9)	52.3 (30.0-148.9)	55.6 (30.0-147.4)	ND
eGFR (mL/min/1.73m ²)	87.3±28.7	86.0±25.2	89.9±33.5	87.5±29.7	0.45
Treated by insulin (%)	108 (14.0%)	87 (31.2%)	33 (11.9%)	38 (26.0%)	<0.01
Treated by OHA without insulin (%)	504 (65.2%)	195 (69.9%)	170 (61.4%)	107 (73.3%)	0.04
Current smoker (%)	213 (27.6%)	57 (20.4%)	82 (29.6%)	28 (19.2%)	0.01
Treated by antihypertensive agents	161 (20.8%)	73 (26.2%)	103 (37.2%)	54 (37.0%)	<0.01

Treated by lipid lowering agents	179 (23.2%)	76 (27.2%)	71 (25.6%)	37 (25.3%)	0.55
----------------------------------	-------------	------------	------------	------------	------

Data expressed with a plus/minus sign are means±SDs. Triglyceride is expressed as median (interquartile range). Urine ACR is expressed as median (range). ND: not done for the selection criteria.

Table 2-Cox regression analysis for the incidence of macroalbuminuria by presence or absence of baseline albuminuria/retinopathy and other risk characteristics.

		Hazard ratio	95%CI	P value
Normoalbuminuria	Retinopathy absent	1	(reference)	-
	Retinopathy present	2.48	(0.94 to 6.50)	0.07
Microalbuminuria	Retinopathy absent	10.40	(4.91 to 22.03)	<0.01
	Retinopathy present	11.55	(5.24 to 25.45)	<0.01
Age, +10 yrs		1.13	(0.78 to 1.61)	0.52
Sex, male/female		0.80	(0.46 to 1.38)	0.42
Known duration of diabetes, +10 yrs		1.10	(0.76 to 1.60)	0.61
HbA _{1C} , +1 %		1.35	(1.15 to 1.58)	<0.01
Systolic BP, +10 mmHg		1.10	(0.96 to 1.27)	0.17
Smoking status				
Past or never smoker		1	(reference)	-
Current smoker		1.90	(1.12 to 3.25)	0.02

95%CI: 95% confidence interval, HbA_{1C}: Hemoglobin A_{1C}, BP: blood pressure

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24年度 分担研究報告書

大血管合併症に対する運動療法の影響

曾根博仁(新潟大学) 田中司朗(京都大学) 横手幸太郎(千葉大学) 鈴木進(太田西ノ内病院) 清野弘明(せいの内科クリニック) 佐藤麻子(東京女子医科大学) 豊永哲至(国立病院機構 熊本医療センター) 沖田孝平(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

大血管合併症は糖尿病患者の生命予後に直結する。大血管合併症に対する運動療法の影響を検討した。職業や日常生活とは別に運動療法として行っている週当たりの運動量で対象者を3分位に分けたところ、冠動脈疾患の発症率は3群で有意差がみられなかったものの、最も少ない群（3.7 メッツ時/週未満、速歩で7分/日未満に相当）と比較して、最も多い群（15.4 メッツ時/週、速歩で31分/日未満に相当）では、脳卒中ならびに全死亡のリスクが約半分に減少していた。

A. 研究目的

糖尿病患者は非糖尿病者と比較して、動脈硬化疾患（大血管合併症）の発症率が2－4倍高い。大血管合併症は糖尿病患者の生命予後に直結する。運動療法は、食事療法・薬物療法と共に糖尿病治療を支える3本柱の一つとされるが、特に東アジア人の患の大血管合併症に対する影響についてはエビデンスが少ない。大血管合併症に対する運動療法の影響を検討した。

B. 研究方法

職業や日常生活以外の、運動療法として行っている運動について、その種類と時間から総運動量を算出した。具体的には、運動の種類ごとの運動強度をAinsworthらの一覧表を用いてメッツ（MET）数（Ain）で表示し上、一回当たりの時間と週当たりの回数を乗じて、METs時/週を算出した。その総運動量により、対象者を3分位に分割して、冠動脈疾患、脳卒中、総死亡の各

エンドポイント別に、Cox多変量回帰モデル、Kaplan-Meier曲線により解析を行った。

なお、今回用いたMETは、エネルギー消費が安静座位の何倍に相当するかを表したもので、安静座位が1 MET、普通歩行が3 METsに相当する。これを用いることにより、体重の影響を除外した運動強度と運動量の表記が可能になる。一方、従来のkcal表示のエネルギー消費には、 $1.05 \times \text{METs} \cdot \text{hr} \times \text{体重 (kg)}$ により換算することも可能である。

C. 研究結果と考察

冠動脈疾患の発症率は3群間で有意差がみられなかったものの、脳卒中に関しては、最も少ない群(3.7 メッツ時/週未満、速歩で7分/日未満に相当)と比較して、最も多い群(15.4 メッツ時/週、速歩で31分/日以上に相当)では、脳卒中ならびに全死亡のリスクが約半分程度に減少していた(図)。

D. 結論

これまで糖尿病の治療現場では、運動療法は、食事療法や薬物療法と比較すると、専門指導者や設備、診療報酬の後ろ盾も不十分であるため、あまり熱心には実施されてこなかった。しかし今回の検討結果からも糖尿病患者において、運動療法が、非常に大きな効果を持つ可能性が示唆される。患者が熱心に運動に取り組むように支援することは、国全体としても、医療費削減などメリットに結びつく可能性が高いと考えられる。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Suzuki S, Seino H, Hanyu O, Sato A, Toyonaga T, Okita K, Ishibashi S, Kodama S, Akanuma Y, Yamada N. Leisure-Time Physical Activity Is a Significant Predictor of Stroke and Total Mortality in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. Analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). **Diabetologia**, in press

表 1 対象者の運動総量の 3 分位別の臨床的特徴

JDCS : 運動量の三分位別の臨床的特徴

	Total (N=1702)		Tertile1 (N=552)		Tertile2 (N=583)		Tertile3 (N=567)		P for trend
(METs-h/wk)			(-3.7 METs- h/wk)		(3.8-15.3 METs-h/wk)		(15.4 METs- h/wk)		
LTPA (METs-h/wk)	15.5	20.8	0.8	1.1	9.1	3.8	36.8	24.4	<0.01
Women (%)	47.1		48.3		48.4		44.5		0.20
Age (y)	58.5	6.9	57.9	7.2	58.7	6.8	59.0	6.7	0.01
Diabetes duration (y)	11.0	7.1	10.4	6.6	11.0	7.3	11.6	7.4	0.01
Sedentary occupations (%)	74.1		67.1		75.6		77.8		<0.01
BMI (kg/m ²)	23.0	3.0	23.2	3.2	23.0	3.0	22.7	2.9	0.01
Systolic BP (mmHg)	131.7	16.3	131.5	16.4	132.1	16.5	131.6	16.1	0.88
HbA _{1c} (JDS) (%)	7.9	1.3	8.0	1.4	7.8	1.2	7.8	1.2	<0.01
FPG (mmol/L)	8.85	2.41	9.10	2.59	8.71	2.18	8.77	2.45	0.03
LDL-C (mmol/L)	3.17	0.83	3.18	0.84	3.17	0.85	3.16	0.78	0.67
HDL-C (mmol/L)	1.42	0.44	1.37	0.42	1.41	0.42	1.48	0.45	<0.01
Triacylglycerols* (mmol/L)	1.15	0.80	1.21	0.80	1.18	0.84	1.08	0.72	0.05
Current smoker (%)	27.6		31.0		30.2		22.1		<0.01
Energy intake (kcal/d)	1716	351	1707	368	1724	352	1714	338	0.82
Ethanol intake (per day): never, 3 drinks or less, more than 3 drinks (%)**	62.1/31.5/6.4		66.5/26.9/6.6		61.9/31.7/6.3		57.9/35.8/6.3		<0.01/<0.01/0.83

(Sone H, Yamada N, et al. *Diabetologia*, in press)

図 1 運動総量の 3 分位別の大血管症発症リスクの Kaplan-Meier 曲線

