

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)  
総括研究報告書

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)

統計班

田中司朗(京都大学) 田中佐智子(京都大学) 大橋靖雄(東京大学)

1. はじめに

Japan Diabetes Complications Study (JDCS)では、主たる目的である生活習慣介入の有効性の評価を行い、糖尿病合併症の発症率やリスク因子を明らかにするために、1996年の登録開始以降、全適格患者 2033 人を追跡し、臨床データを収集してきた。本報告書では、データマネジメント・統計解析を担当してきた統計班の立場から、データ収集状況と研究成果の一部 (JJ リスクエンジン) について報告する。

2. 試験デザイン

JDCS は、生活習慣介入の細小血管・大血管合併症の発症予防・進展抑制に及ぼす効果を評価するために計画されたランダム化臨床試験である。

登録患者は、それまでの外来治療を継続する「非介入群」と、主治医と協力して外来や電話における生活指導強化により生活習慣改善を目指す「介入群」の両群に割り付けられた。具体的な介入内容は、(1)血糖、肥満度、脂質、血圧などのコントロール目標の設定、(2)その達成を目標とした外来主治医による治療・指導の強化、(3)糖尿病教育者の電話による定期的な生活指導、(4)、コントロール目標を満たさない患者に対するパンフレットなどの教育資料送付や主治医を通じての来院頻度増加や教育入院などの依頼、などである。

主な適格基準は、登録時年齢 40～70 歳、登録時 HbA<sub>1c</sub>>6.5%、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 (図 1) から通院患者 2205 人が登録され、そのうち 2033 人が適格基準を満たした。JDCS のプロトコルは、全参加施設の倫理委員会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 の主要エンドポイントは、CHD 発症、脳卒中発症、顕性腎症発症 (ア

ルブミンクレアチニン比 $>300$  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った。全適格患者は、冠動脈疾患 (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、糖尿病網膜症発症をイベントとする網膜症 1 次予防群と、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  $1.3$ mg/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) が除外された。腎症追跡群では、主たる解析では登録時アルブミンクレアチニン比 $>150$ mg/gCr (連続 2 回) 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) が除外された。また、一部のサブ解析では、登録時アルブミンクレアチニン比が  $150\sim 300$ mg/gCr のものが解析対象に加えられた。網膜症 1 次予防群は、内視手術の既往のない糖尿病性網膜症未発症の患者とした。

### 3. データマネジメント・統計解析の概要

JDACS のデータマネジメント業務は、NPO 法人日本臨床研究支援ユニットで行われた。主なデータ項目を表 1 に示す。検査・観察項目は、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 コレステロール、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)、眼底検査、胸部 X 線、心電図、虚血性心疾患、脳血管障害、ASO の発症、治療内容などであった。これらのデータは、年一回の調査票により収集された。また、これに加え、食事記録調査、食物摂取状況調査票、喫煙習慣、運動習慣などの生活習慣調査が登録時と 5 年次に行われた。調査票の回収に関しては、登録から 9 年次 (2004 年 4 月～2005 年 3 月) までの年次調査票に加え、回収率を上げるため必須項目に絞った簡易版の調査票を作成し、2006 年・2009 年に送付・回収を行った。

JDACS の統計解析業務は、大学所属の生物統計家により SAS を用いて行われた。統計解析の品質管理のため、SAS プログラミングは(1)基本データセット作成と(2)論文ごとの統計解析の二つに分けて実施された。(1)では、データの読み込み、整形、変数の作成 (エンドポイントや eGFR の計算など) といった繰り返し用いられる SAS プログラムがいくつかのパートに分けて作成された。作成された SAS プログラムの分量は、約 300 行～1500 行のプログラムが全 13 ファイルであった。(2)には、臨床の専門知識を必要とすることから、腎症、網膜症、大血管症、栄養の班ごとに担当の生物統計家を割り当て、必要に応じてダブルプログ

ラムにより品質を管理した。

#### 4. データ収集状況

図 2 に患者の登録・割付・追跡を表すフローチャートを示す。8 年追跡率は 73%であった。図 3 に 4 つの解析対象集団を示す。全適格患者 2033 人中、大血管症追跡群は 1771 人、腎症追跡群は 1607 人（アルブミンクレアチニン比  $\leq 150\text{mg/gCr}$  が 1558 人、 $150\sim 300\text{mg/gCr}$  が 49 人）、網膜症 1 次予防群は 1221 人、網膜症 2 次予防群は 410 人であった。表 2 に、1000 人年あたりの糖尿病網膜症発症率、糖尿病網膜症増悪率、顕性腎症発症率、心血管疾患発症率と死亡率を示す。

#### 5. JJ リスクエンジンの構築

2 型糖尿病患者では、一般集団に比べ CHD、脳卒中、腎症、網膜症の発症率が 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。

そこで、我々は JDCS とほぼ同様のデザインを用いた高齢者 2 型糖尿病臨床試験である J-EDIT のデータを併合し、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)を構築した (図 4)。

全解析対象は JDCS と J-EDIT 合わせて 1748 人であった。1748 人の背景は、平均年齢 62.1 歳で、女性が 49.9%であり、平均 HbA<sub>1c</sub>は 7.9%であった。追跡期間は中央値で 7.2 年であった。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。

この集団で見られた糖尿病合併症のリスク因子を表 3 に示す。冠動脈心疾患の有意なリスク因子は、性、年齢、HbA<sub>1c</sub>、Non-HDL コレステロール (NHDL-C) であり、脳卒中ではそれに加え収縮期血圧と心房細動が有意であった。心血管

死以外の死亡とは、年齢、BMI18.5kg/m<sup>2</sup>未満、現在喫煙が有意に関係していた。顕性腎症の有意なリスク因子は、HbA<sub>1c</sub>、対数アルブミンクレアチニン比、現在喫煙であった。糖尿病網膜症とは、よく知られたリスク因子である年齢、HbA<sub>1c</sub>、糖尿病の罹病期間の他に、対数アルブミンクレアチニン比が有意に関係していた。

図5に、JJリスクエンジンのWebアプリケーションのイメージを示す。入力項目は、性、年齢、身長、体重、糖尿病網膜症、心房細動、運動習慣、現在喫煙、罹病期間、HbA<sub>1c</sub>、収縮期血圧、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Webアプリケーションに入力することにより、日本人2型糖尿病患者の冠動脈心疾患、脳卒中、顕性腎症発症と、糖尿病網膜症進展、非心血管死の絶対リスクを計算する。UKPDS risk engineや動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版のリスクチャートは10年リスクを計算するが、JJリスクエンジンでは1年から10年までの任意の時点を指定することができる（Webアプリケーションの初期値は5年リスク）。このWebアプリケーションは、2015年2月現在、新潟大学医学部血液・内分泌・代謝内科教室のホームページ上から利用できる（<http://www.med.niigata-u.ac.jp/emh/jjre.html>）。

## 6. 結論

リスクエンジンは、数式で表されるモデルをデータに当てはめることにより推定される。UKPDS risk engineで用いられたのは一般化線型モデルと呼ばれるモデルであるが、複数のイベントを取り扱うことはできないという限界がある。例えば、UKPDS risk engineは10年以内に冠動脈心疾患と脳卒中を発症する確率をそれぞれ計算する。しかし、この二つの確率を合計することは、厳密にはイベントが独立ではないためできない。細小血管合併症を考慮した包括的なリスクエンジンが皆無なのは、このような技術的課題による。

そこでJJリスクエンジンでは、図4のような状態推移を表すマルチステートモデルが用いられた。具体的には、状態  $j$  から  $k$  への推移率に、 $\lambda_{ijk}(t)=\lambda_{0jk}(t)\exp(\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}_{jk})$  という数式を仮定した。ここで、 $\lambda_{0jk}(t)$  はベースラインハザード関数、 $\mathbf{X}_i$  は共変量ベクトル、 $\boldsymbol{\beta}_{jk}$  は表3に示されているハザード比の対数である。ロジスティック回帰は、冠動脈心疾患という多因子疾患を解析するために、Framingham心臓研究に関わる生物統計学者により開発された。我が国の疫学研究も、近年は学術的水準が向上しており、革新的な生物統計手法を産む土壌となりつつある。

## 文献

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; for the Japan Diabetes Complications Study Group. Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia* 2010 ;53(3):419-28.
2. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Cohort Profile: The Japan Diabetes Complications Study: a long-term follow-up of a randomised lifestyle intervention study of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol.* 2014 Aug;43(4):1054-62.
3. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y; for the Japan Diabetes Complications Study Group; the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: The Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1193-9.

図 1. JDCS に参加した 59 施設の分布

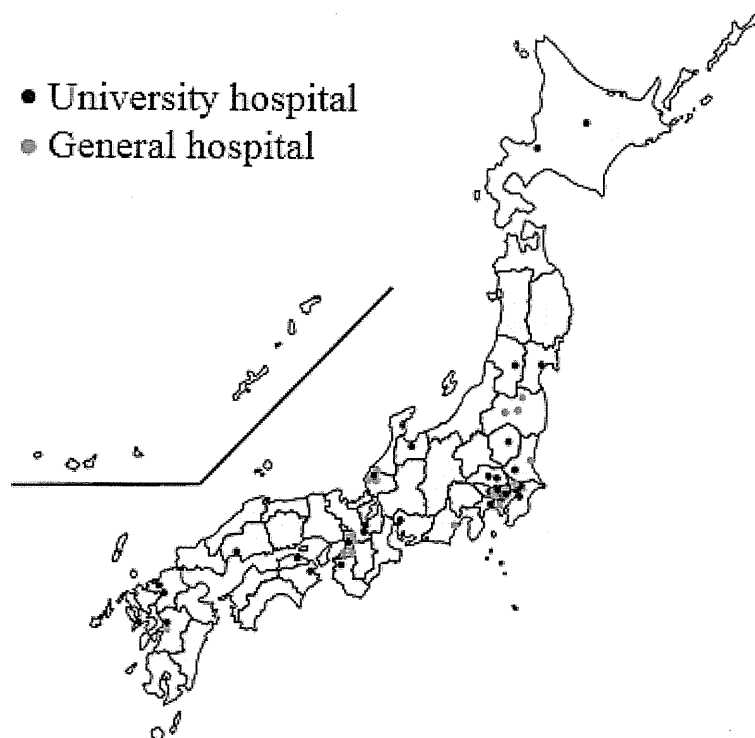


図 2. JDCS 登録患者 2033 人の登録・割り付けと追跡の状況

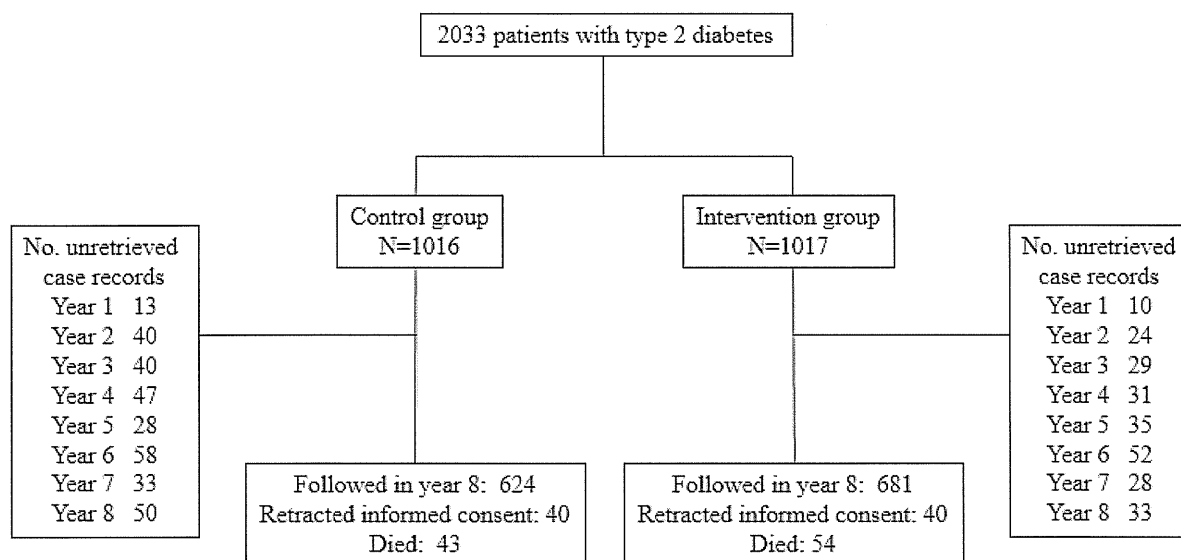


図 3. 主要エンドポイントごとに設定された解析対象集団

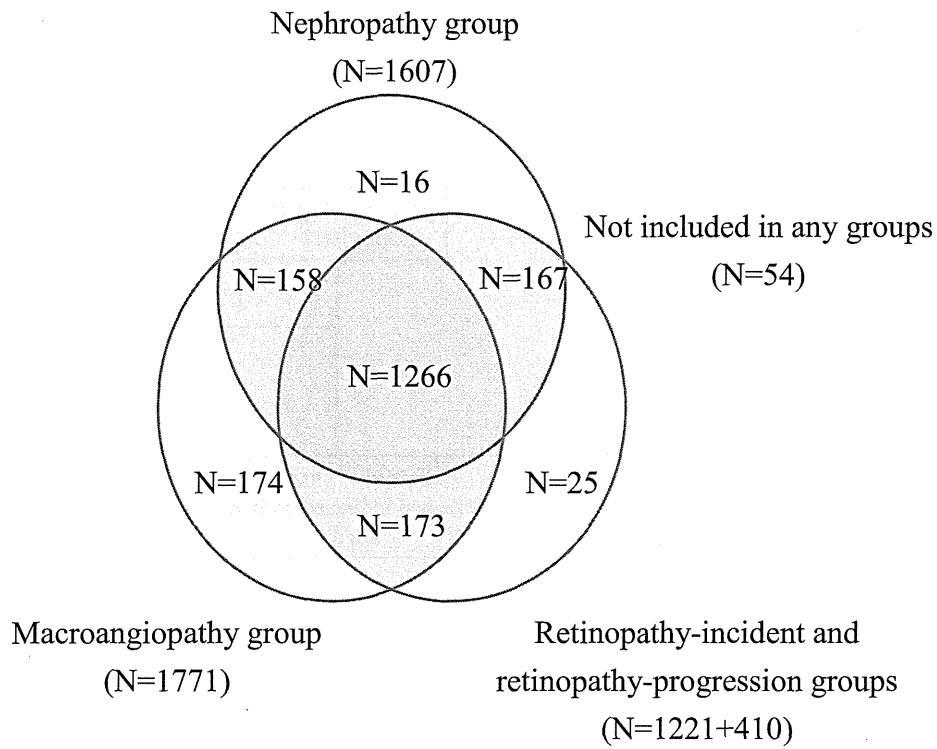




図 4. JJ リスクエンジンでモデル化された状態推移

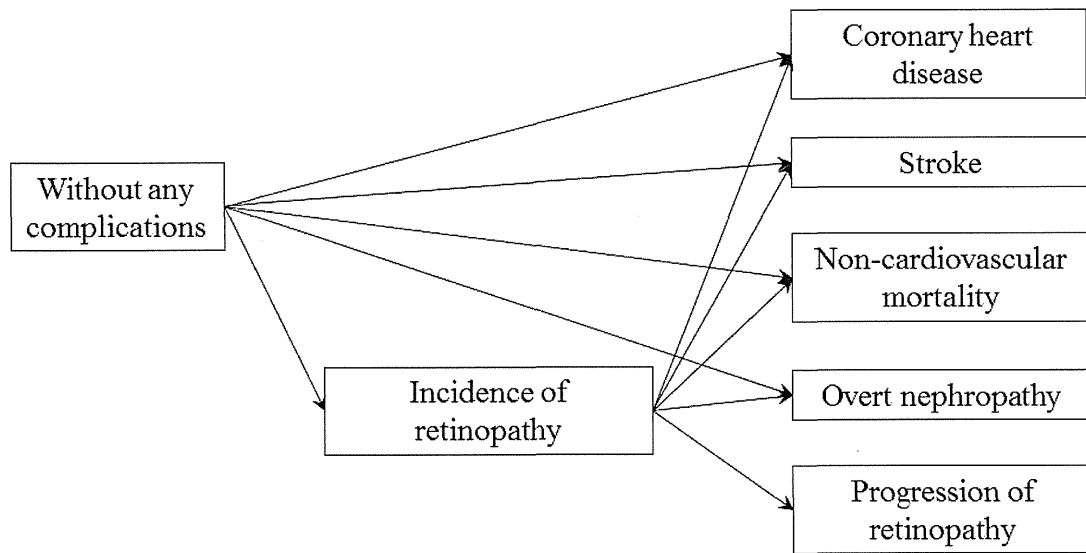
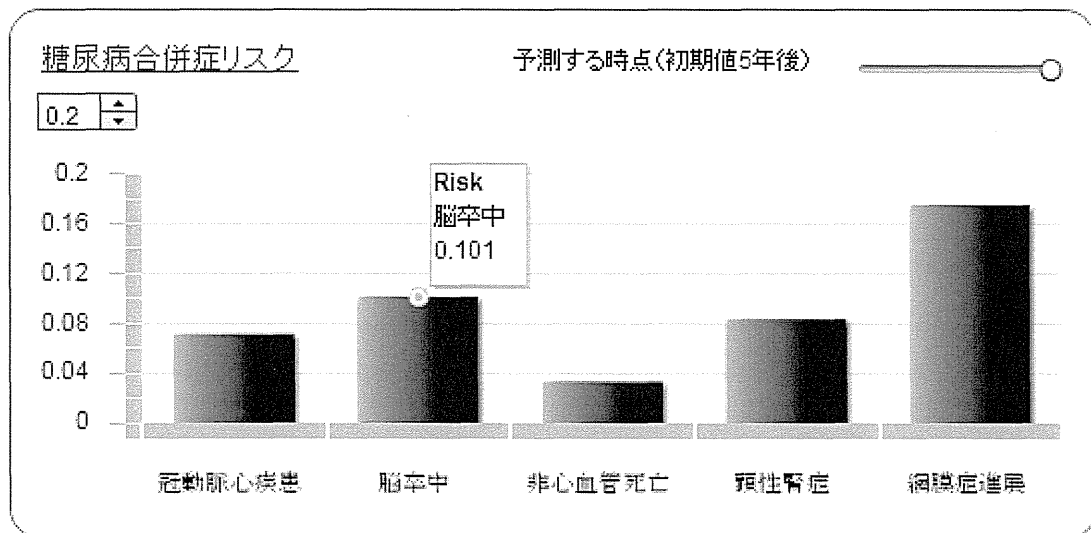


図 5. JJ リスクエンジンの Web アプリケーションのイメージ

## JJ リスクエンジン

糖尿病合併症リスクを評価するツールです。数値を入力して下さい。

性別	<input checked="" type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性	罹病期間(年)	<input type="text" value="15"/>
年齢(歳)	<input type="text" value="60"/>	HbA1c(NGSP値, %)	<input type="text" value="9"/>
身長(cm)	<input type="text" value="170"/>	収縮期血圧(mmHg)	<input type="text" value="130"/>
体重(kg)	<input type="text" value="70"/>	総コレステロール(mg/dL)	<input type="text" value="210"/>
糖尿病網膜症	<input type="radio"/> なし <input checked="" type="radio"/> あり	HDLコレステロール(mg/dL)	<input type="text" value="60"/>
心房細動	<input checked="" type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	尿アルブミン(mg/gCre)	<input type="text" value="60"/>
運動習慣	<input checked="" type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり		
現在喫煙	<input checked="" type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり		
		<input type="button" value="予測"/>	<input type="button" value="リセット"/>



\*JDCS/J-EDITデータよりモデル構築(Tanaka et al. Diabetes Care 2013)

表 1. JDCS のデータ収集項目

	ベースライン(1995)	1996 to 1999	5年次(2000)	2001～
患者背景	○			
臨床検査*	○	○	○	○
胸部 X 線検査	○	○	○	○
神経学的検査	○	○	○	○
尿検査†	○	○	○	○
眼科検査	○	○	○	○
治療内容調査	○	○	○	○
心電図	○	○	○	○
心血管疾患発症	○	○	○	○
生活習慣調査	○		○	

\*体重、腹囲、殿囲、血圧、空腹時血糖、HbA<sub>1c</sub>、インスリン、C ペプチド、脂質 (年 2 回)

†クレアチニン、BUN、尿アルブミン、尿アルブミン (年 1 回)

表 2. JDCS における糖尿病合併症発生率

	全体			男性			女性		
	人数	発症数	1000 人年 あたり発症率	人数	発症数	1000 人年 あたり発症率	人数	発症数	1000 人年 あたり発症率
糖尿病網膜症発症	1221	325	38.27	671	165	34.77	550	160	42.70
糖尿病網膜症増悪	410	65	13.88	207	28	17.03	203	37	10.47
顕性腎症発症	1607	96	8.48	842	56	9.47	765	40	7.40
心血管疾患発症	1771	163	21.09	940	104	17.65	831	59	24.75
総死亡	2033	98	7.11	1087	61	8.39	946	37	5.68

表 3. 日本人 2 型糖尿病患者 (JDCS と J-EDIT) における糖尿病合併症のリスク因子

	冠動脈心疾患				脳卒中				非心血管死			
	ハザード比	95%信頼区間		p	ハザード比	95%信頼区間		p	ハザード比	95%信頼区間		p
性 (女/男)	0.41	0.24	0.70	<0.01	0.46	0.29	0.73	<0.01	0.55	0.29	1.04	0.07
年齢 (+10 歳)	1.38	1.02	1.85	0.04	1.55	1.17	2.06	<0.01	2.44	1.70	3.50	<0.01
HbA <sub>1c</sub> (+1 %)	1.22	1.02	1.45	0.03	1.23	1.04	1.44	0.02				
BMI (< 18.5 / 18.5-25 kg/m <sup>2</sup> )									3.22	1.40	7.37	0.01
BMI (≥ 25 / 18.5-25 kg/m <sup>2</sup> )									1.16	0.60	2.21	0.66
収縮期血圧 (+10 mmHg)	1.13	0.98	1.31	0.10	1.16	1.00	1.33	0.045				
NHDL-C (+1 mmol/L)	1.56	1.26	1.93	<0.01	1.38	1.10	1.74	0.01				
心房細動 (あり/なし)					12.48	3.77	41.29	<0.01				
現在喫煙 (あり/なし)	1.67	1.00	2.81	0.052					2.11	1.04	4.26	0.04
余暇身体活動量 (≥3.8/<3.8METs-h/wk)					0.63	0.39	1.01	0.053	0.57	0.33	1.01	0.054

表 3. 日本人 2 型糖尿病患者 (JDCS と J-EDIT) における糖尿病合併症のリスク因子 (続き)

	顕性腎症			糖尿病網膜症				
	ハザード比	95%信頼区間	p	ハザード比	95%信頼区間	p		
年齢 (+10 歳)				1.16	1.04	1.30	0.01	
HbA <sub>1c</sub> (+1 %)	1.28	1.08	1.53	0.01	1.32	1.25	1.40	<0.01
罹病期間 (+1 年)				1.04	1.03	1.06	<0.01	
BMI (< 18.5 / 18.5-25 kg/m <sup>2</sup> )				0.67	0.43	1.03	0.07	
BMI (≥ 25 / 18.5-25 kg/m <sup>2</sup> )				1.22	0.99	1.49	0.06	
収縮期血圧 (+10 mmHg)	1.14	0.97	1.33	0.11				
対数アルブミン クレアチニン比 (+1 単位)	3.02	2.16	4.23	<0.01	1.11	1.01	1.22	0.03
心房細動 (あり/なし)	5.54	0.74	41.49	0.10				
現在喫煙 (あり/なし)	2.18	1.28	3.71	<0.01				

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)  
総括研究報告書

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)

糖尿病腎症 (腎症)

守屋達美 (北里大学健康管理センター)  
片山茂裕 (埼玉医科大学かわごえクリニック)

はじめに

“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)”<sup>1</sup> は全国 59 カ所の糖尿病専門施設 (主に大学病院や総合病院の糖尿病科) に通院する進行合併症を持たない日本人 2 型糖尿病患者 2033 名 (平均 59 歳, 女性 47%) を 1996 年から追跡している大規模臨床研究である。この JDCS が, 腎症に関して 2012~2014 年度に明らかにしてきたものを報告する。

腎症の臨床的特徴は, 尿アルブミン (尿蛋白) の増加と腎機能(GFR)の低下である。2014 年に腎症合同委員会が発表した病期分類<sup>2</sup> もその観点から作成されている。腎症を原疾患とする新規人工透析導入患者数が 1998 年から本邦でも第 1 位となって久しい。したがって, 尿アルブミン (尿蛋白) の増加と腎機能(GFR)の低下を阻止することは極めて重要で, それらの因子を明らかにすることは大きな意義があることである。JDCS 腎症班はその観点から解析を行ってきた。

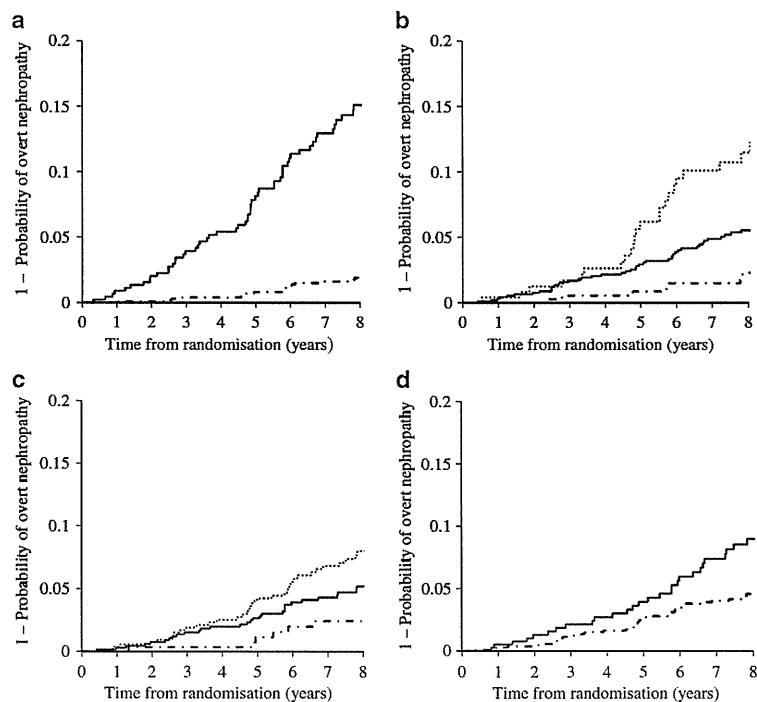
I. 尿アルブミン増加ないしは顕性アルブミン尿発症に関して<sup>3</sup>

日本人の 2 型糖尿病患者において, 正常および軽度な微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿への移行率および関連因子を検討した。対象は, JDCS の参加者 (日本人の 2 型糖尿病患者 2033 例, 40~70 歳, HbA1c 値>6.5%) のうち, 随時尿のアルブミン-クレアチニン比 (UACR) <150mg/gCr で, 顕微鏡的血尿または腎疾患の臨床的徴候を認めない 1558 例 (58.5±6.9 歳) である。本解析では, UACR を 1 年に 2 回評価し, 正常アルブミン尿 (UACR<30mg/g) または軽度な微量アルブミン尿 (UACR 30~150mg/g) から顕性アルブミン尿 (UACR>

300mg/g) 発生への移行およびそのリスク因子を検討した。8年後までの追跡期間の顕性アルブミン尿の発生は74例(4.8%)で、発症率は6.67/1,000人・年と低値であった。一方、軽度な微量アルブミン尿例で正常アルブミン尿例よりも有意に高かった(1.85% vs 0.23%; 軽度な微量アルブミン尿例のハザード比8.45,  $p < 0.01$ )。ライフスタイルへの介入の効果は明らかでなかった(ハザード比1.01)。腎症発症の危険因子としてアルブミン尿が高値, HbA1cが高値, 収縮期血圧が高値, 喫煙があげられた。具体的には, HbA1c値 $< 7.0\%$ に対する腎症発症のハザード比は, HbA1c値7~9%で2.72,  $\geq 9\%$ で5.81であった(いずれも $p < 0.01$ )。収縮期血圧(SBP)値 $< 120\text{mmHg}$ に対する腎症発症のハザード比は, SBP値120~140mmHgで2.31( $p = 0.06$ ),  $\geq 140\text{mmHg}$ で3.54( $p < 0.01$ )であった。喫煙は腎症への進展の有意なリスク因子であった(ハザード比1.99,  $p < 0.01$ )。逆に, 登録時の軽度-微量アルブミン尿群の452例中の30.3%が $< 30$ に正常化(remission)した。

図1. 8年間の経過観察における顕性アルブミン尿発症に影響を与える因子。  
a. UACR, b. Hba1c, c. SBP, d. smoking.

Fig. 1 Kaplan-Meier curves for progression to overt nephropathy according to: UACR (a), HbA<sub>1c</sub> levels (b), SBP (c) and smoking status (d). a The hazard ratio for the low-microalbuminuric group (solid line) was 8.45 (95% CI 4.97-14.38,  $p < 0.01$ ) relative to the normoalbuminuric group (dashed-dotted line). b The hazard ratio of HbA<sub>1c</sub> for a range of 7-9% (solid line) and for  $\geq 9\%$  (dotted line) was 2.72 (95% CI 1.22-6.03,  $p < 0.01$ ) and 5.81 (95% CI 2.49-13.55,  $p < 0.01$ ), respectively, relative to an HbA<sub>1c</sub> of  $< 7\%$  (dashed-dotted line). c The hazard ratio for an SBP of 120-140 mmHg (solid line) or  $\geq 140$  mmHg (dotted line) was 2.31 (95% CI 0.96-5.54,  $p < 0.06$ ) and 3.54 (95% CI 1.50-8.40,  $p < 0.01$ ), respectively, relative to an SBP of  $< 120$  mmHg (dashed-dotted line). d The hazard ratio for current smoking (solid line) was 1.99 (95% CI 1.24-3.18,  $p < 0.01$ ) relative to past smoking or never smoked (dashed-dotted line)





## 考案

日本人2型糖尿病の正常アルブミン尿および軽度な微量アルブミン尿（尿アルブミン/クレアチニン<150mg/gCr）から顕性アルブミン尿の発症は0.67%/年という低値であった。UKPDSでの年間進展率は、正常アルブミン尿から微量アルブミン尿へ2.0%、微量アルブミン尿から蛋白尿へ2.8%と報告されていることと比較すると、いかに低値であるかがわかる。また、顕性アルブミン尿への進展へのリスク因子が当初のアルブミン尿、HbA1c、収縮期血圧、喫煙の4つであることが再確認された結果は、増え続けている糖尿病患者の全例が早期に医療機関を受診してアルブミン尿を測定し、正常アルブミン尿か微量アルブミン尿の軽度な時期に治療を始めれば、顕性アルブミン尿への進行が減り、ひいては腎不全・血液透析に移行する患者が減ることを期待させる。腎症の治療は、いまや寛解や退縮を目指し、さらに早期から治療を開始して腎症の発症そのものを予防する時代になってきた。

## Ⅱ. 日本人2型糖尿病における顕性アルブミン尿発症と腎機能低下に対する糖尿病網膜症および微量アルブミン尿の影響<sup>4</sup>—JDCS サブ解析から—

次の解析は、糖尿病慢性合併症同士の関連を明らかにすることを目的とした。糖尿病細小血管症は3つ存在し、それは糖尿病網膜症(diabetic retinopathy, 以下DR)と糖尿病腎症(以下腎症)および糖尿病神経障害である。腎症の臨床的診断にはDRの存在が有用とされるが、その相互関連や進行過程の詳細は未だ不明である。例えば実臨床の場合では、DRの存在しない顕性アルブミン尿期の糖尿病患者を診たり、正常アルブミン尿期であっても重症な増殖網膜症を有する糖尿病患者を経験したりすることも多い。285例の欧米人正常アルブミン尿1型糖尿病患者において、DRを有しないものはわずか36%であったとも報告されている<sup>5</sup>。さらに、内科通院中の糖尿病患者が何年も眼科受診を行っていないという状況もしばしばみられるため、その相互関連の解明のためには問題点が多い。

腎症の早期診断マーカーである微量アルブミン尿(microalbuminuria, 以下MA)は、顕性アルブミン尿のリスクファクターであり<sup>3,6,7</sup>、欧米人1型糖尿病ではMAを有するものの中には急激に腎機能が低下する症例が存在することが指摘されている<sup>8</sup>。しかし、急激に腎機能が低下するような患者にDRの頻度が高いのか、その程度が重症なのかの解明はされていない。また、DRと腎症の発症には何らかの関連があるのか、どちらが先に発症するのか、どちらか一方がもう一方

の発症進展に影響するのか、などは不明のままである。

近年、DR が糖尿病における死亡<sup>9</sup>や大血管障害<sup>10,11</sup>の発症と関連するという指摘もあるが、顕性アルブミン尿発症との関連は不明である。心腎連関の重要性が注目され、MA も従来の顕性アルブミン尿への移行のみならず、内皮細胞障害あるいは血管障害のマーカーとしての意義が着目されている。したがって、多数の糖尿病患者の MA や DR の有無によるアルブミン尿の経過顕性アルブミン尿の発症あるいは腎機能低下、更にはそれらの相互関連を確認することの意義は大きいと考えた。

そこで、慢性血管合併症間の相互関連（特に DR と顕性アルブミン尿、さらに腎機能低下の関連）を解明すべく検討をするため、JDCS 登録患者において顕性アルブミン尿の発症および腎機能低下を追跡し、MA および DR の関与を明らかにすることを目的した。

JDCS 総登録患者 2,033 人のうち、ACR が 150 以下で、かつ DR が評価できた 2 型糖尿病患者 1,475 人を解析対象とした。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) 773 例, NA (DR 有) 279 例, MA (DR 無) 277 例, MA (DR 有) 146 例]。観察期間は 8 年間である。エンドポイントは顕性アルブミン尿発症 (ACR が連続 2 回 300 mg/gCr 以上) および eGFR (定糸球体濾過量) 低下とした。

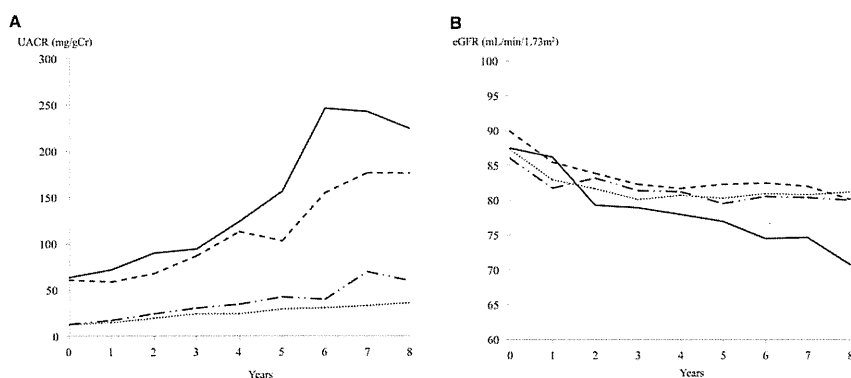
### 【結果】

- 1) 観察開始時の LDL コレステロール、eGFR は 4 群間に差を認めなかった。年齢、性別、HbA1c、病期期間、BMI、血圧、HDL コレステロール、中性脂肪、喫煙者の頻度は 4 群間で有意に異なった。正常アルブミン尿の 2 群間および微量アルブミン尿の 2 群間には、アルブミン排泄量の差を認めなかった。
- 2) 8 年間の経過観察中に 73 人が顕性アルブミン尿を発症し、発症率は 1,000 人年あたりで 6.67%であった。このうち、NA (DR 無) から 9 例 (1.2%)、NA (DR 有) から 8 例 (2.9%)、MA (DR 無) から 34 例 (12.2%)、MA (DR 有) から 22 例 (15.1%) 顕性アルブミン尿の発症がみられた。MA から NA に remission したのは 126 例であった。
- 3) 顕性アルブミン尿の発症に関するハザード比は、NA (DR 無) に比し、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, 5.24-25.45) (p<0.01)

であった。

4) 尿アルブミン排泄量は、4群全てで増加傾向にあったが、NA (DR 無) に比較して、他3群は有意に尿アルブミン排泄量の増加が早かった。一方、eGFRは4群とも下降傾向にあったが、MA (DR 有) の年次 eGFR 低下率は、1.92 ml/分/1.73m<sup>2</sup>で、他3群に比し、有意に大であった (図 2A・B)。

図 2A アルブミン尿の経過。 B eGFR の経過。



**Figure 1**—The annual increase rate of UACR and decline rate of eGFR in each group. Dotted line, both normal; dash-dot line, retinopathy only; dashed line, albuminuria only; solid line, both abnormal. A: Two microalbuminuric groups showed a striking increase in UACR during the 8-year observation, although UACR in the two normoalbuminuric groups gradually increased more or less. B: The eGFR decline rate in the MA(DR+) group was significantly faster than that in the other three groups.

### 【研究の特徴と新規事項】

今回得られた結果をまとめると、日本人2型糖尿病において、1) 顕性アルブミン尿の発症には、MAの存在が大きく関与するが、尿アルブミン増加そのものにはDRも関与する。2) さらに、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) それゆえ、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がある。したがって、積極的な眼科診察にもとづいた内科・眼科間の情報共有が望まれるということが臨床現場に対する大きなメッセージだと考えられる。

### 【組織学的検討】

ところで、欧米人1型糖尿病に関しては、臨床的に腎症が存在しないと判断される正常アルブミン尿期に腎生検を行った報告において、DRの合併がある患者ではそうでない患者に比べ、糖尿病性糸球体硬化症としての腎組織変化が進行していることが報告されている<sup>5</sup>。筆者も以前、同様の検討を日本人2型糖尿病

患者の腎生検組織を使用して行い、DR の存在が腎組織変化の進行度に関係することを指摘した（下記-論文準備中）。この腎症斑の検討としては、東アジアを代表する、日本の誇るべき臨床研究である JDCS を通し、2 型糖尿病の大規模コホートを対象とした研究の中で、尿アルブミン排泄量が同等であっても DR が存在すると腎組織のダメージが大きいという腎生検の結果が裏付けられた、と言えるかもしれない。

**OBJECTIVE** - This study addresses whether diabetic retinopathy (DR) and microalbuminuria in type 2 diabetic patients is related to renal structural injury pattern and can predict the functional development of DN.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** - We examined 32 type 2 diabetic patients by percutaneous renal biopsy (23 men, age  $49 \pm 10$  yrs, known duration  $13 \pm 8$  yrs [mean $\pm$ SD], 20 patients had DR, 17 normoalbuminuria [NA], 15 microalbuminuria [MA]) divided into 4 groups according to the presence or absence of DR and MA: NA(DR-), NA without DR; NA(DR+), NA with DR; MA(DR-), MA without DR; and MA(DR+), MA with DR. Electron microscopic morphometric analyses gave quantitative glomerular structural changes including mesangial fractional volume [Vv(Mes/glom)]. Light microscopy tissues were categorized as: C I, normal/near normal renal structure; C II, typical diabetic glomerulopathy; C III, atypical injury patterns. Patients were followed up for  $6.2 \pm 3.5$  years, and annual GFR and urinary albumin (UAE) measurements were performed.

**RESULTS** - Vv(Mes/glom) correlated with urinary albumin fraction in patients with DR ( $r=0.46$ ,  $p<0.05$ ) but not in patients without DR. All of the MA(DR+) patients were categorized as C II with significantly different histological patterns among all 4 groups. Vv(Mes/glom) was higher in NA(DR+) and MA(DR+) than in NA(DR-). GFRs were lower in MA(DR+) and GFR decline / yr was faster in MA(DR+) than in NA(DR-) and NA(DR+) during follow-up. Stepwise regression analysis showed that the categorization using both DR and MA affected GFR decline ( $F=7.02$ ,  $p<0.05$ ).

**CONCLUSIONS** - Type 2 diabetic patients with DR and MA showed typical diabetic glomerulosclerosis and progressive renal dysfunction. Therefore, both DR and albuminuria should be considered to determine whether or not renal function progresses in type 2 diabetic patients.