

Ⅲ. 日本人 2 型糖尿病における腎機能低下に対する観察開始時の GFR の影響

-JDCS サブ解析-

【背景・目的】2014 年度は腎機能(GFR)低下に着目し、検討を行った。腎機能低下は、糖尿病腎症（腎症）患者の予後および QOL に大きく影響するため、腎機能低下のリスク因子を明らかにする意義は大きい。すでに過去には、微量アルブミン尿(MA)および DR の存在が顕性アルブミン尿の発症および腎機能低下に関連することを報告した⁴（上述）。しかし、一方では欧米人 1 型糖尿病あるいは 2 型糖尿病で当初の GFR 高値（糸球体過剰濾過-glomerular hyperfiltration (GHF)-を含む）が腎機能低下に関連すると報告されている。しかしこの点に関しては、日本人 2 型糖尿病の多数例において観察開始時の GFR が、その後の腎機能低下に与える影響は不明である。さらに、上記欧米人の報告は、GHF がその後の GFR 低下に関連する可能性は示されていても、観察終了時に正常範囲を割って低下することまでを示したものはない。そこで 2014 年度は JDCS 登録患者の腎機能低下のリスクファクターを明らかにし、さらに開始時の GFR の影響を検証することを目的に検討を行った。

【対象・方法】対象例は過去に検討したものと overlap する。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 以下の 2 型糖尿病患者 1407 人[男性 52.6%, 年齢 59±7 歳, 糖尿病病悩期間 11±7 年, HbA1c 8.3±1.3%, 血圧 132±16/77±10 mmHg, eGFR 87.5±29.1 ml/min/1.73m², 正常アルブミン尿 974 人, MA 433 人]を解析対象とし、8 年間経過観察した。1)全体的検討：年次 eGFR 低下が 3 ml/min/1.73m² 以上の Δ GFR > 3 群(n=201)でリスク因子を検討した。2)観察開始時の eGFR により 4 群に分けた (G1:120 ml/min/1.73m² 以上:n=157, G2:120-90:n=355, G3:90-60:n=735, G4:60 未満:n=160)。3)観察開始時および終了時の ACR と eGFR を比較した。4)4 群の GFR 低下速度を比較した。5)GFR 低下速度と観察終了時の eGFR < 60 の頻度を検討した。【結果】1) GFR 低下に関連するリスク因子は、観察開始時の ACR 高値, HbA1c 高値および eGFR 高値および DR の関与であった。2)観察開始時の年齢, 性別, 病悩期間, HbA1c は、4 群間で有意に異なった。ACR は、観察開始時に比し、終了時に 4 群間とも有意に増加した。eGFR は、G1 および G2 で観察開始時から終了時に有意に低下した。eGFR の年次低下率は 4 群で有意に異なり、G1 が一番大であった。3)年次 eGFR 3 ml/min/1.73m² 低下例は、G1 に 15.3%, G2 に 13.3%, G3 に 5.1%, G4 に 1.3%認め、当初の GFR が高値であればあるほど、年次 GFR 低下が大きい例の頻度が増加し

た。年次 GFR 低下 3 未満の群はむしろ G4 で多い傾向にあった。4)観察終了時に eGFR<60 になった例の頻度は、 Δ GFR>3 群で有意に多かった。

【結論】日本人 2 型糖尿病において、1) 腎機能の低下には、観察開始時の尿アルブミン、血糖コントロールおよび GFR が関与するが、特に GFR 高値例は GFR の低下速度が速い。2)GFR 低下速度が大である群は、GFR<60 になる率が高い。したがって、GFR 高値例をむしろ綿密に経過観察し、腎機能低下を早期に察知する必要がある。

上記Ⅲは、2015 年度の日本糖尿病学会と米国糖尿病学会(ADA)に報告予定で、さらに論文作成中である。ADA に提出した抄録を転記する。

The Japan Diabetes Complications Study (JDCS), a nationwide, multicenter, prospective study of type 2 diabetic patients, reported that hemoglobin A1c (HbA1c), systolic blood pressure (SBP), or smoking were risk factors for the onset of macroalbuminuria. However, risk factors for GFR decline remain unclear, while increased albuminuria and progressive renal function decline are clinical manifestations of diabetic nephropathy in types 1 and 2 diabetic patients. We explored clinical factors affecting the GFR course and renal function decline rate in the JDCS of 1,407 patients (667 women, mean age 58 yrs, HbA1c 6.7 ± 14.0 mmol/mol) whose urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR) and eGFR were determined at baseline with an 8-yr follow-up. Advanced age, high HbA1c, eGFR, and ACR, or diabetic retinopathy at baseline, were risk factors for patients with annual eGFR decline ≥ 3 ml/min/1.73 m² ($\Delta G \geq 3$ group; n=201). SBP and diastolic BP did not affect GFR. Baseline eGFR in the $\Delta G \geq 3$ group (114 ± 40) was higher than in patients with GFR decline <3 (non-decliner; 83 ± 24 , p<.001) and decreased to 68 ± 25 at follow-up (p<.001). The frequency of GFR<60 at the follow-up was higher in the $\Delta G \geq 3$ group than in the non-decliners (χ^2 15.31, p<.0005). We divided the patients into 4 groups according to baseline eGFR: G1 ($120 \leq$ baseline eGFR), G2 ($90 \leq$ baseline eGFR<120), G3 ($60 \leq$ baseline eGFR<90), G4 (baseline eGFR<60). The eGFRs in groups G1 and G2 were decreased at follow-up compared to baseline (p<.01 for both). G1 group's annual GFR decline rate was significantly higher than that in the other groups. In 974 normo- and 433 low-microalbuminuric Japanese type 2 diabetic patients, increased GFR at baseline resulted in rapid GFR decline followed by lower GFR below normal at the final observation. GFR should be continually measured and extra careful attention should be

paid to patients with eGFR>90 ml/min/1.73 m² to detect cases with rapidly decreased GFR under normal range.

IV. 研究の弱点とその対応処置

一連の研究にはいくつかの限界があった。8年という観察期間の中では残念ながら死亡例が出現する。エンドポイントである顕性アルブミン尿に達する前に死亡してしまっている患者もいたはずで、それは何らかの影響を結果に与えている可能性はある。しかし、結果的には死亡数は非常に少なく（58例, 3.9%）、大きな影響を与えないと判断した。しかしながら、この点はある一定以上の観察期間をおく臨床研究の場合は問題点になるであろう。したがって、当初の症例数をいかに多数例獲得するか否かが重要事項になる。

今後の課題にもなるが、腎症班の研究ではDRの予後は判定していない。糖尿病慢性合併症としてはDRの評価も重要であり、今後は逆に、微量アルブミン尿の有無によってDRの進行に影響があるかどうかについても検討していく必要があるだろう。

また、腎症の予後に関しては、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（Renin-Angiotensin-Aldosterone System : RAAS）の薬物使用の有無が尿アルブミン排泄量の多寡に大きな影響を与える。RAAS抑制薬が微量アルブミン尿を緩解させたり¹⁰⁾、発症を遅延させたり¹¹⁾することはよく知られている。その影響も考慮する必要があるだろう。しかし、JDCSが開始された1996年は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker : ARB）が本邦においてまだ十分に認知されていない時期であったため、その使用は少ない状況にあった（開始時 12.3%、8年後は 28.4%）。

おわりに～今後の展望

糖尿病診療の目標の1つは様々な慢性血管合併症の発症予防・進展抑制さらには緩解にある。腎症に関しては、如何に尿アルブミンを増加させないか、そして腎機能低下を阻止するかが重要である。そのための、risk factorの同定をJDCSで行ってきた。一方では、様々な慢性合併症同士の詳細な相互関連は実は分かっていない。近年、糖尿病患者における心・腎関連、心・網膜症関連などが指摘されているが、慢性合併症同士の相互関連のメカニズムの解明とそれにもとづいた診療体制の構築につながる発信がJDCSを始めとする臨床研究に求

められる点だと考える。

文献

1. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, et al. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res.* Sep 2002;34(9):509-515.
2. Haneda M, Utsunomiya K, Koyama D, et al. [Classification of Diabetic Nephropathy 2014]. *Nihon Jinzo Gakkai shi.* 2014;56(5):547-552.
3. Katayama S, Moriya T, Tanaka S, et al. Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia.* May 2011;54(5):1025-1031.
4. Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, et al. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan diabetes complications study. *Diabetes Care.* Sep 2013;36(9):2803-2809.
5. Klein R, Zinman B, Gardiner R, et al. The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients: the Renin-Angiotensin System Study. *Diabetes.* Feb 2005;54(2):527-533.
6. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int.* Feb 1987;31(2):673-689.
7. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med.* Jul 12 1984;311(2):89-93.
8. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* Apr 2007;18(4):1353-1361.
9. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care.* May 2011;34(5):1238-1244.
10. Kawasaki R, Cheung N, Islam FM, et al. Is diabetic retinopathy related to subclinical cardiovascular disease? *Ophthalmology.* May 2011;118(5):860-865.

11. Son J W, Jang E H, Kim M K, et al. Diabetic retinopathy is associated with subclinical atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* Feb 2011;91(2):253-259.

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)

網膜症

川崎 良 (山形大学) 山下 英俊 (山形大学)

はじめに

糖尿病網膜症は我が国の後天性失明原因としていまだに重要な眼疾患である。1980 年から 2008 年にかけて行われた 35 の疫学研究データを統合し、約 23000 人個別データを元にしたメタアナリシス¹を元に、我が国の網膜症を持つ患者数を推定すると「何らかの網膜症」を有する患者数が約 500 万人、「増殖網膜症」と「糖尿病黄斑症」の患者数がそれぞれ約 110 万人、「視力を脅かしうる網膜症（増殖網膜症あるいは糖尿病黄斑症）」の患者数は約 180 万人と推定される。近年、全身管理による糖尿病網膜症の予防や重症の糖尿病黄斑症に対する抗血管内皮増殖因子の硝子体注射、増殖糖尿病網膜症に対するレーザー治療や外科治療など眼科医療に大きな進歩があった。一方で、増える患者数と高度な医療に関わる医療費の増大も問題となっている。そのため、糖尿病網膜症の発症や進行の危険因子を明らかにし、適切な予防、早期介入で糖尿病網膜症による視力障害を未然に防ぎ、かつ、重症の糖尿病網膜症に関わる医療費を抑えることは国民の健康と社会保障の維持に重要である。

Japan Diabetic Complications Study (JDCS) は全国 59 糖尿病専門施設が参加する大規模多施設共同研究で、成人 2 型糖尿病患者に対する生活習慣介入が糖尿病網膜症を含む糖尿病血管合併症に与える効果を検討した研究である。生活習慣介入により 8 年次までで糖尿病網膜症の発症について好影響はみられなかつ

たが、我が国の成人 2 型糖尿病患者における糖尿病網膜症の発症と進展およびその危険因子など疫学の基礎資料を 8 年間の追跡調査を元に明らかにしてきた。

糖尿病網膜症の発症率、進展率²

DCS では、40-70 歳の 2 型糖尿病患者を対象とし、研究開始時に糖尿病網膜症を有しない症例 1221 名と研究開始時に軽症非増殖糖尿病網膜症を有する症例 410 名それぞれを追跡した。前者からは糖尿病網膜症の発症、後者からは糖尿病網膜症の進展を調査した。追跡は 1996 年 3 月から行われ、2003 年 3 月までの追跡調査の結果を解析に用いた。糖尿病網膜症の存在と重症度の判定は 1 年おきに各施設の眼科専門医の診察により決定され、診察医は所見の有無と程度を所定の記録用紙に記入し国際重症度分類に準拠した重症度を決定した。同時に撮影した眼底写真を元に中央で眼科専門医が再判定し、施設ごとの判定の精度、一致率、などを評価した。調査票と眼底写真に基づく再判定のカップパ値で 0.56 (95%信頼区間 0.52-0.59) と中等度以上の一致が得られた。網膜症の発症は「両眼ともに網膜症なし」から「軽症非増殖網膜症以上の重症度に 2 年以上続けて判定された場合」とし、網膜症の進展は「軽症非増殖網膜症」から「重症非増殖網膜症か増殖網膜症、あるいはレーザー治療に 2 年以上続けて判定された場合」と定義した。JDACS における 8 年次追跡で、糖尿病網膜症の発症率は 38.3/1,000 人年、糖尿病網膜症の進展率は 21.1/1,000 人年であった。

わが国を含むアジア地域において、比較的大規模な 2 型糖尿病患者の糖尿病網膜症の発症と進展率の報告としては、1990 年から 1996 年にかけて韓国で 2 型糖尿病患者を対象に行った研究がある。³5.3 年の追跡で発症率は 44.4/1,000 人年、増殖糖尿病網膜症への進展率は 37.5/1000 人年であった。この研究対象ではヘモグロビン A1c が 11%を超えるなど比較的血糖管理が十分ではない集団であった。同じ研究者グループから、同研究での 2000 年以降の韓国 2 型糖尿病患者（平均ヘモグロビン A1c が 9.2%）における報告では、糖尿病網膜症発症率は 32.1/1000 人年、増殖網膜症への進展は 26.2/1000 人年と若干低下しており、集団全体の平均ヘモグロビン A1c の低下がその要因と考察されている。⁴我が

国では Sasaki らが 976 名の糖尿病患者を 8.3 年追跡し、糖尿病網膜症の発症が 39.8/1000 人年であったと報告している。⁵本研究は 1000 人以上の追跡対象者を持ち、また 8 年間という長い追跡期間がある点がこれまで報告されている疫学研究に対する強みである。JDACS における糖尿病網膜症の発症率（年率約 3.3%）は白人を対象とした疫学研究や米国ヒスパニック系住民を対象とした疫学研究のそれよりも低い傾向にあることがうかがえる(年率 4.4%-8.6%)^{6,7}が、詳細な比較には年齢や背景因子で調整した上での検討が必要である。

糖尿病網膜症発症、進展の危険因子²

JDACS の 8 年追跡結果に基づく糖尿病網膜症の発症あるいは進展の危険因子を明らかにするため、Kaplan-Meier 生存表、Cox 比例ハザードモデルで解析した。さらに、変動する危険因子については研究開始時以降の変化を加味した時間依存変数とした場合の解析も行った(例：調査開始時のヘモグロビン A1c と経過中のヘモグロビン A1c)。

網膜症の発症と進展についてヘモグロビン A1c 値別の Kaplan-Meier (図 1) を示す。ヘモグロビン A1c で 7.0%未満に比べ、7%以上-9%未満(調整ハザード比 1.98, 95%信頼区間 1.44-2.70 [p<0.001])、9%以上 (調整ハザード比 4.04, 95%信頼区間 2.83-5.78 [p<0.001])はそれぞれ有意に網膜症の発症の危険が高かった。糖尿病網膜症の進展に関して、ヘモグロビン A1c 濃度が 7%未満に比べて 9%以上では約 8 倍危険が高かった (調整ハザード比 7.92, 95%信頼区間 3.08-20.36, p<0.001)¹⁶。Cox ハザードモデルを用い危険因子を検索した。検討した項目は、年齢、性別、糖尿病罹病期間、body mass index (BMI)、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、ヘモグロビン A1c、HDL コレステロール(>=40mg/dl vs . <40mg/dl)、LDL コレステロール(>=140mg/dl vs . <140mg/dl)、中性脂肪(>=150mg/dl vs. <150mg/dl)、喫煙習慣 (現在喫煙 vs. 現在喫煙しない)、アルコール摂取 (1 日あたりエタノール換算≥38mg vs. <38mg)である。ステップワイズ法で有意に糖尿病発症に関連する因子として同定されたのは、高ヘモグロビン A1c (HbA1c) (+1%あたり 1.36 倍)、糖尿病罹病期間 (5 年あたり 1.26 倍)、高収

縮期血圧 (+10mmHg あたり 1.01 倍)、そして高 BMI (+1kg/m² あたり 1.05 倍) であった。ヘモグロビン A1c 濃度を時間依存変数とした際の関連は研究開始時のヘモグロビン A1c 濃度を用いた場合と大きく異なることはなかった(調整ハザード比+1% あたり: 1.36, 95%信頼区間 1.27–1.47 [p<0.001]、1.33, 95%信頼区間 1.11–1.60 [p=0.001])。糖尿病網膜症の進展には高 HbA1c が有意に関連していた (+1% あたり 1.66 倍)。さらにヘモグロビン A1c と糖尿病罹病期間の関連様式について非線形一般化加法モデルを用いて検討した。その結果、ヘモグロビン A1c と糖尿病網膜症の発症は直線的な線形の関係にあることが確認されたが、糖尿病罹病期間と網膜症発症の間には閾値が存在し、特に罹病期間 5 年から 10 年の間に網膜症発症の危険が急峻に高まることが示唆された。(図 2)

糖尿病網膜症と腎症発症の危険⁸

糖尿病患者は様々な血管合併症を発症するが、しばしば複数の血管合併症が集積することがある。よって、糖尿病網膜症の存在が他の血管合併症の存在や発症の危険を示す指標として考えることもできよう。網膜は非侵襲的に直接細小血管を観察できる希有な場所である。糖尿病が網膜の細小血管系に与える影響を反映した糖尿病網膜症が、網膜以外の細小血管合併症である糖尿病腎症等の発症前指標となる可能性もある。

JDCS では、比較的軽症の糖尿病網膜症を含む糖尿病網膜症有病差において、微量アルブミン尿の存在と独立してあるいは相互作用を持って顕性アルブミン尿の発症と腎機能低下に関連するかを検討した。研究開始時の糖尿病網膜症と微量アルブミン尿の有病の状態から 4 群、すなわち、(1) 微量アルブミン尿が陰性かつ糖尿病網膜症なし(n = 773)、(2) 微量アルブミン尿が陰性かつ糖尿病網膜症あり (n = 279)、(3) 微量アルブミン尿が陽性かつ糖尿病網膜症なし(n = 277)、(4) 微量アルブミン尿が陽性かつ糖尿病網膜症あり(n = 146) に分類しその後の顕性アルブミン尿の発症を Cox ハザードモデルで解析した。年齢、ヘモグロビン A1c、血圧などで調整した上でハザード比が「(1) 微量アルブミン尿が陰性かつ糖尿病網膜症なし」を 1 として、それぞれ 2.48 (95%信頼

区間 0.94-6.50; $P = 0.07$), 10.40 (4.91-22.03; $P < 0.01$), 11.55 (5.24-25.45; $P < 0.01$)と上昇していた。同様に推定糸球体濾過量(GFR)の年次減少量は微量アルブミン尿と糖尿病網膜症の重複例では他の群よりも約 2-3 倍高かった。

糖尿病網膜症と脳卒中および冠動脈性心疾患発症の危険⁹

糖尿病に伴い発症の危険が高まる脳卒中、冠動脈性心疾患の病態においても細小血管系の障害がその発症の過程に関わっていると考えられるようになってきている。特に中大脳動脈や前大脳動脈から分岐する穿通枝は網膜動脈と血管サイズが近く、解剖学的、機能的に共通点を有することが知られている。糖尿病網膜症は網膜血管における血管内皮障害、炎症、毛細血管閉塞などの病態を背景とするが、これらの病態は心血管合併症に重要な動脈硬化とも共通する機序がある。そこで、糖尿病網膜症を有することが大血管合併症の危険を示す指標となる可能性を示す報告がある。

JDCS では糖尿病網膜症、特に軽症の糖尿病網膜症であってもそれを有することが大血管合併症の危険が高いことを示すのかを検討した。¹¹JDCS 研究開始時に網膜症評価が可能だった 1620 名のうち、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。軽症非増殖糖尿病網膜症者における脳卒中及び冠動脈性心疾患の 8 年累積発症率はそれぞれ 8.5%、6.6%、中等症非増殖糖尿病網膜症者ではそれぞれ 9.0%、6.0%であった。年齢、ヘモグロビン A1c、糖尿病罹病期間、収縮期血圧、脂質他で調整した上で、糖尿病網膜症を有しないものに比べて軽症から中等症非増殖網膜症を有する者は脳卒中および冠動脈性心疾患の発症の危険がそれぞれ約 1.7 倍であった(調整ハザード比 1.69 [95%信頼区間 1.09-2.63], $p=0.02$ と 1.69 [1.03-2.80], $p=0.04$)。さらに、中等症を除き、軽症非増殖糖尿病網膜症者に限ってみても冠動脈性心疾患の発症の危険が有意に上昇していた(調整ハザード比 1.62 [1.02-2.58], $p<0.04$) (図 3)。脳卒中も軽症非増殖糖尿病網膜症者に限った場合にも発症の危険は 1.64 倍上昇していたが統計学的有意差にはわずかに届かなかった(調整ハザード比 1.64[0.98-2.276], $p=0.06$)。アウトカムを脳卒中もしくは冠動脈性心疾

患のいずれかの混合アウトカムとした場合は、軽症非増殖糖尿病網膜症者で 1.86 倍（調整ハザード比 1.86[1.28-2.71], $p < 0.01$ ）、中等症非増殖網膜症者で 2.34 倍（調整ハザード比[1.11-4.93], $p = 0.03$ ）であった。病変別にみると、網膜出血/毛細血管瘤等のごく初期の病変が脳卒中と冠動脈性心疾患の双方に、綿花様白斑の存在は脳卒中と有意に関連していた。このことから、日本人 2 型糖尿病患者で比較的軽症の糖尿病網膜症であっても脳卒中あるいは冠動脈性心疾患の発症の危険が高いことが示された。

脳卒中や心筋梗塞の発症を古典的な循環器疾患の危険因子で予測するフラミンガムスコアに代表される大血管症の発症リスクモデルや、さらに糖尿病患者用に糖尿病罹病期間やヘモグロビン A1c 値等を加えた United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) リスクエンジン等のリスク予測式を用いた評価法が知られている。そこで、眼底に糖尿病網膜症があるかないかの情報を加えることで予測精度が向上する可能性がある。JDACS で、UKPDS リスクエンジンに「糖尿病網膜症の有無」を加えることで、脳卒中の予測能は Receiver Operating Curve (ROC) 下面積で 0.64 (95%CI 0.58 – 0.70) から 0.68 (95%CI 0.62 – 0.74) に向上したが、統計学的有意差には至らなかった ($p = 0.12$)。しかし、12%の脳卒中症例が糖尿病網膜症の情報を加えたモデルで正確に再分類されなど、予測モデルの精度向上がみられた。同様に冠動脈性心疾患でも ROC 下面積は 0.68 (95%CI 0.63 – 0.74) から 0.70 (95%CI 0.64 – 0.75) と向上した。これも統計学的有意差には至らなかった ($p = 0.22$)。症例の 6%、非症例の 3%が正確に再分類されたが、逆に症例の 6%、非症例の 4%が見落とされる結果であった。以上、糖尿病患者において増殖網膜症網膜症を有する者では脳卒中や冠動脈性心疾患など循環器疾患の発症の危険が高いことはよく知られていたが、JDACS の結果から、比較的軽症の糖尿病網膜症有病者が糖尿病網膜症を有しないものに比べて脳卒中及び冠動脈性心疾患の発症の危険が高いことが明らかとなり、特に脳卒中に関しては予測能の精度向上にも寄与する可能性が示唆された。これまで程度の軽い糖尿病網膜症有病者については循環器疾患の危険が約 2 倍近くに上昇していることは認識されておらず、眼科医と内科医との間で積

極的に情報共有を行い循環器疾患の発症予防へとつなげる必要があると考えられる。

まとめ

JDCS は全国 59 施設に通院する典型的な 2 型糖尿病患者約 2000 人を対象としたもので、アジアにおける糖尿病網膜症の発症と進展の疫学研究としては最大規模のものになる。今回の研究で得られた糖尿病網膜症の発症率、進展率は今後の糖尿病網膜症研究の基礎資料として重要な情報源となる。糖尿病網膜症発症の危険因子としてはこれまでに報告のあるヘモグロビン A1c が最も強い関連を示すことが再確認され、それは時間依存変数と扱った場合でも関連の強さは大きく変わらず、明らかな閾値が確認されない直線的な関連であった。一方で糖尿病罹病期間については 5 年から 10 年にかけて糖尿病網膜症の発症の危険が高まる非線形の関連にあることが示唆された。今回示された高 BMI と網膜症発症の関連については統一した結論が出ていない。JDCS からは以前に日本人 2 型糖尿病患者は欧米の 2 型糖尿病患者に比べ平均 BMI が有意に低いことが報告されており、今回の研究で認められた高 BMI と網膜症発症の関連も比較的低い BMI の範囲 ($23.1 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$) で認められた関連であることは興味深い。肥満の有無にかかわらず BMI が網膜症の発症に関連するか、また、糖尿病網膜症予防のための介入目標となるのかについてはさらに検討していく必要がある。網膜症と腎症、また、網膜症と脳卒中、冠動脈性心疾患の関連がみられたことは、糖尿病網膜症が視力障害の原因として重要であるだけでなく、糖尿病患者の血管合併症のリスク評価に重要な情報源になる可能性を示唆する結果であった。

また、近年、糖尿病黄斑浮腫による視力障害の増加が危惧されている。JDCS でも糖尿病黄斑浮腫に関して判定量的な判定を含め解析を行うため平成 26 年度に収集された眼底写真のデジタルアーカイブ化を行った。今後さらにアーカイブ化された画像を用い、糖尿病黄斑浮腫に関して画像解析ソフトを用い、「黄斑浮腫の有無と重症度」、「硬性白斑の定量的測定」、また、糖尿網膜症

や糖尿病との関連が知られる網膜血管径測定などの定量的評価を行う予定である。

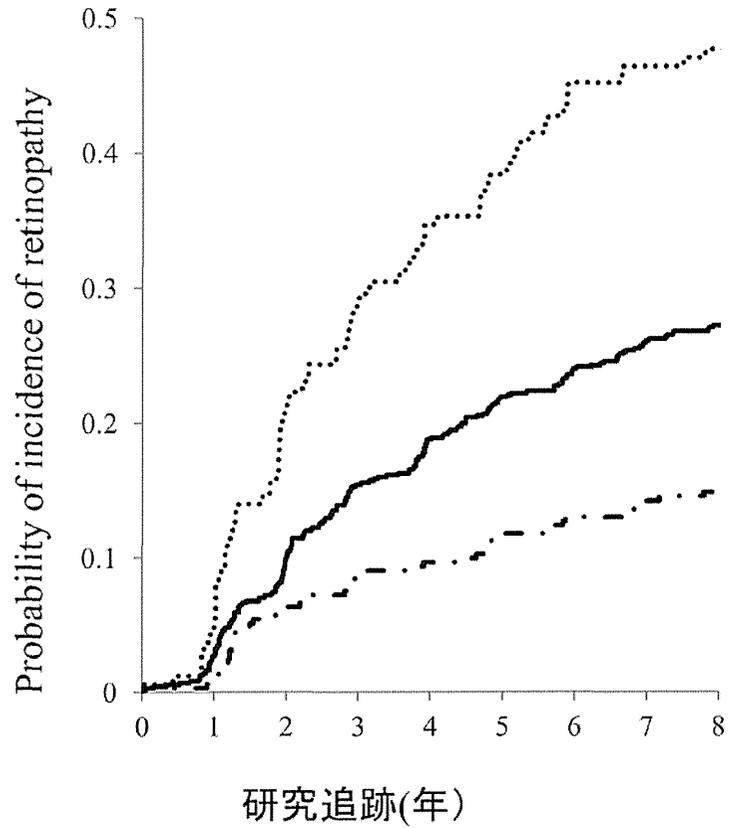
文献

1. Yau J W, Rogers S L, **Kawasaki R**, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-64.
2. **Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H; Japan Diabetes Complications Study Group**. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes: 8-year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia*. 2011;54:2288-94.
3. Kim HK, Kim C H, Kim S W, Park J Y, Hong S K, Yoon Y H, Lee K U. Development and progression of diabetic retinopathy in Koreans with NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21: 134-138.
4. Kim Y J, Kim J G, Lee J Y, Lee K S, Joe S G, Park J Y, Kim M S, Yoon Y H. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1699-1705.
5. Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, Uehara M. Development of diabetic retinopathy and its associated risk factors in type 2 diabetic patients in Osaka district, Japan: a long-term prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;10: 257-263.
6. Klein R, Klein B E, Moss S E, Davis M D, DeMets D L. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when a patient diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102: 527-532.
7. Varma R, Choudhury F, Klein R, Chung J, Torres M, Azen S P; Los Angeles Latino Eye Study Group. Four-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy and Macular Edema: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149: 752-761.
8. **Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H, Yamashita H, Katayama S; Japan Diabetes Complications Study Group**.

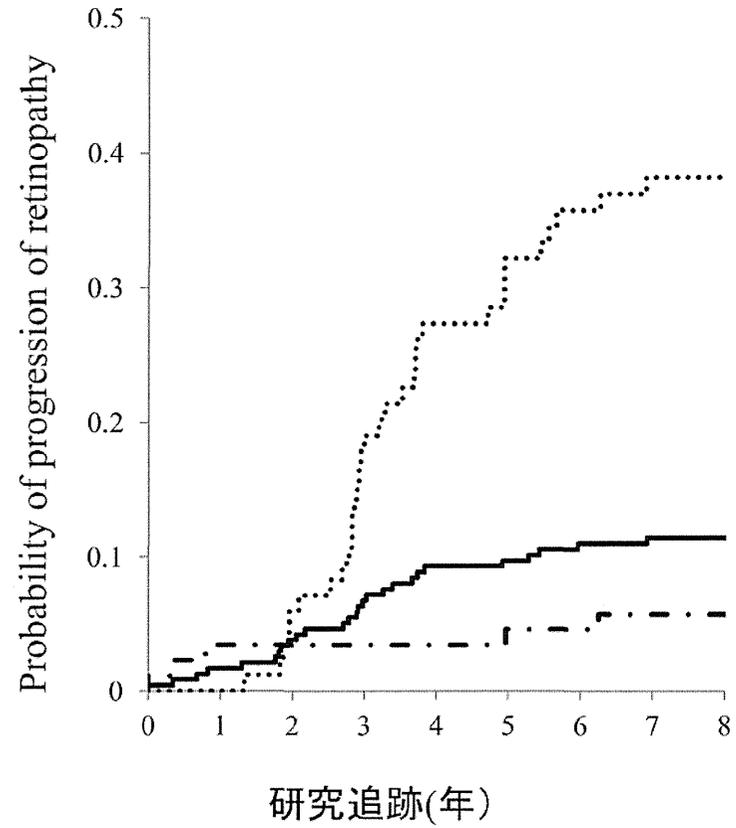
Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2013;36:2803-9.

9. **Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H; Japan Diabetes Complications Study Group.** Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology*. 2013;120:574-82.

図 1.ヘモグロビン A1c レベル別の糖尿病網膜症の発症と進展 (点線:9%以上,実線 : 7%以上-9%未満,破線 : 7%未満)²



糖尿病網膜症の発症



糖尿病網膜症の進展

図 2.ヘモグロビン A1c と糖尿病網膜症の発症の関連は直線的だが、糖尿病罹病期間と糖尿病網膜症の発症の関連には閾値の存在が示唆される。²

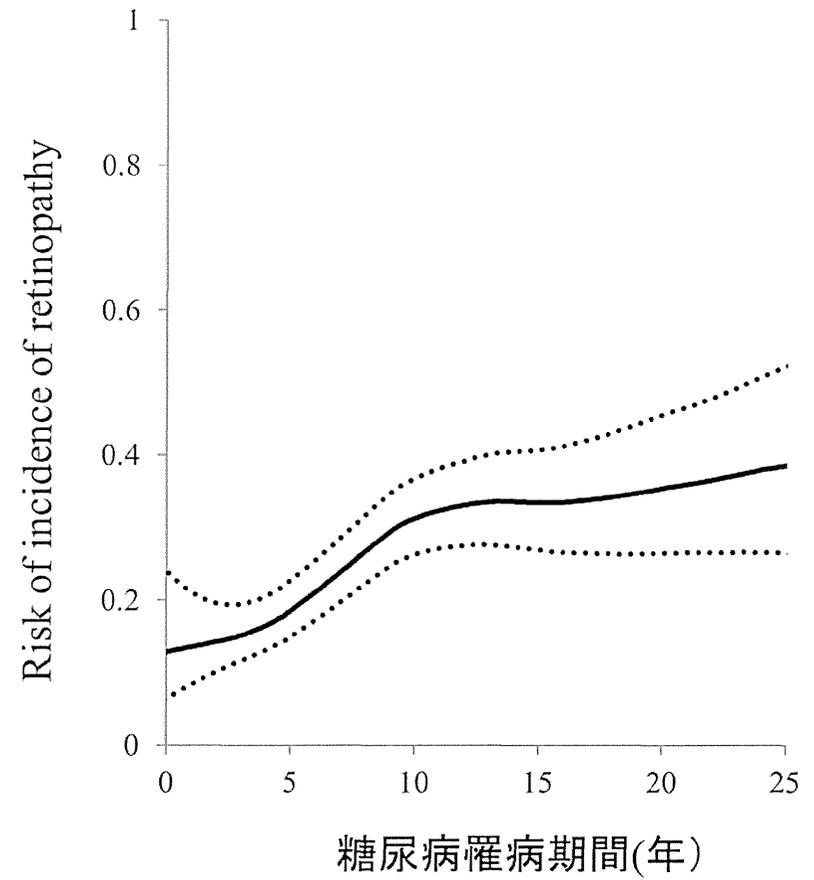
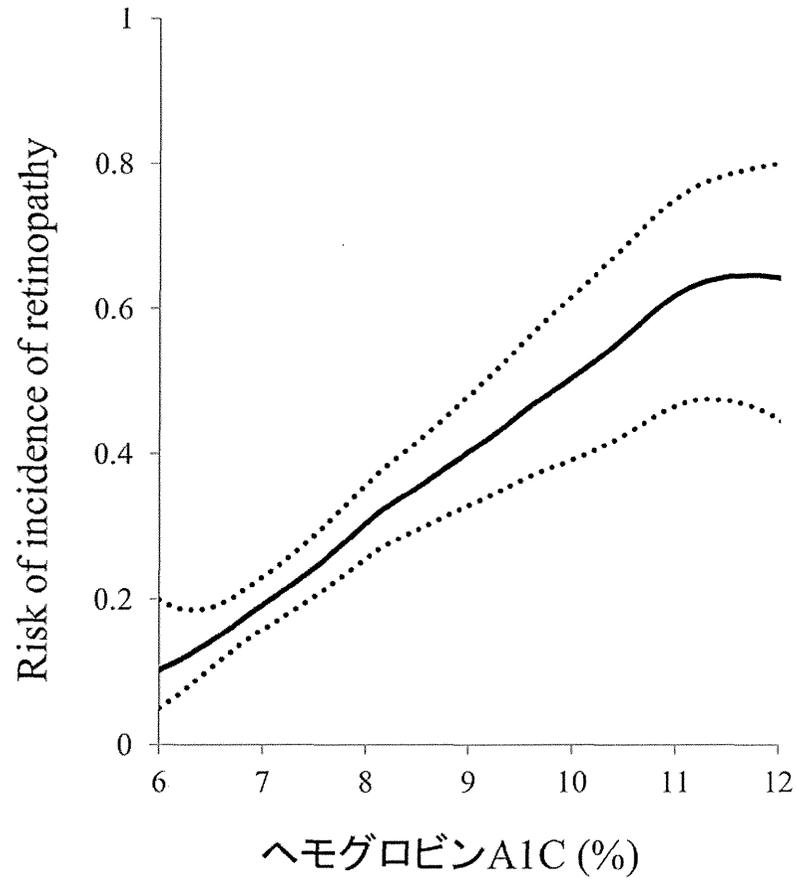
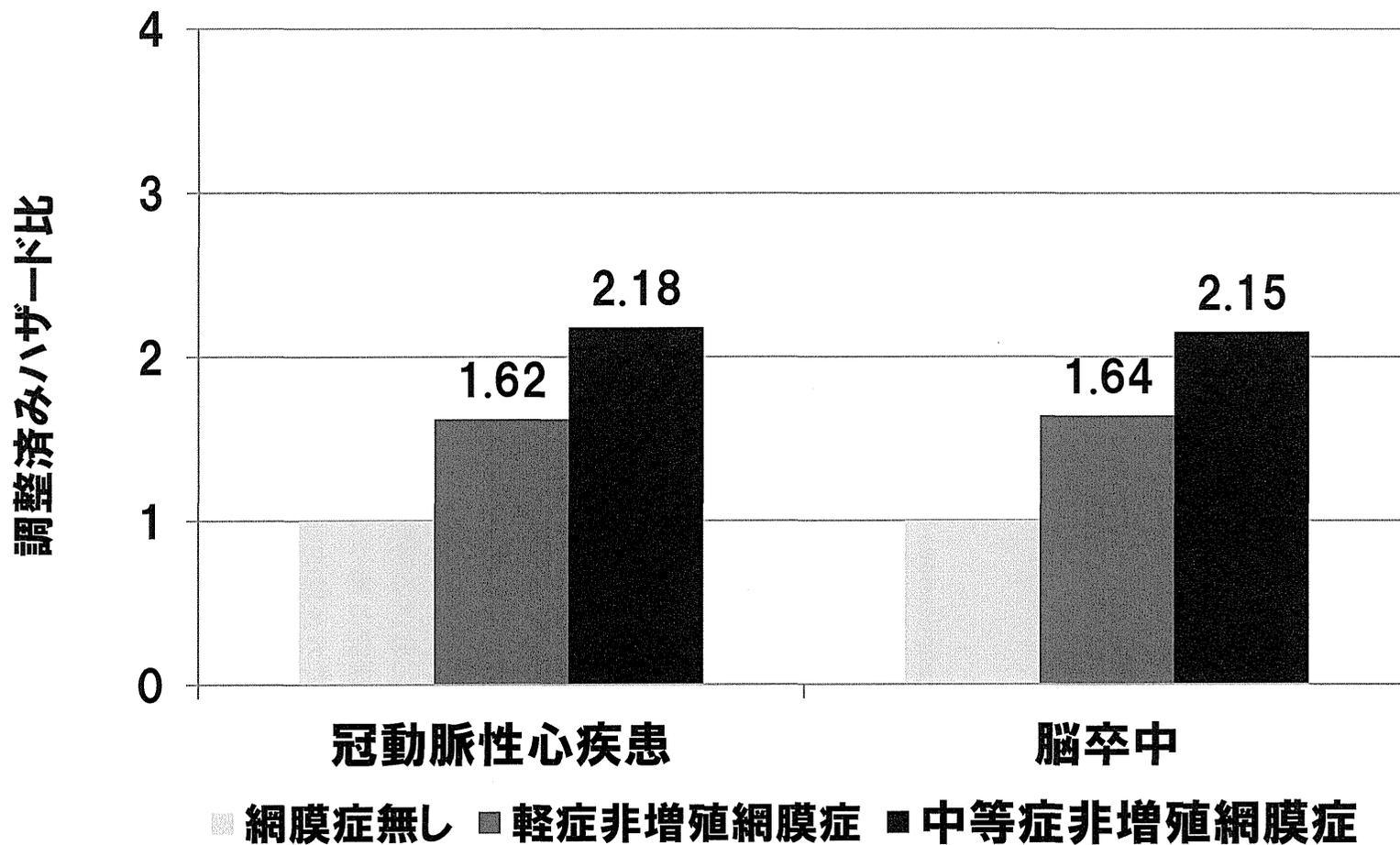


図 3. 糖尿病網膜症を有する二型糖尿病患者は脳卒中、冠動脈性心疾患の発症の危険が高い。⁹



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)

栄養班

堀川千嘉(新潟県立大学) 鎌田智恵美(四国大学) 田中司朗(京都大学)
曾根博仁(新潟大学) 吉村幸雄(四国大学)

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栄養班の立場から、研究成果の一部について報告する。

2. 研究目的とその成果の概要

糖尿病は生活習慣病の中でも罹患率が著しく増加しており、罹患初期は自覚症状が少ないものの、心血管疾患や腎症・網膜症等の重大な合併症を引き起こすことから、確実な糖尿病療養が必要とされる。中でも、食事療法は 2 型糖尿病患者の血糖コントロールおよび合併症の発症予防・遅延のために必須とされ、世界各国の主要ガイドラインにおいてもその重要性が強調されている。しかしながら、食事療法における科学的根拠は、一般対象者における研究や糖尿病患者の短期的な介入研究に基づくものがほとんどであり、糖尿病患者が合併症発症や死亡に至るまでの長期的なエビデンスは不足している。

さらに、人種・民族の違いにより 2 型糖尿病患者の臨床像や社会環境は異なり、例えば、イギリスやアメリカの糖尿病患者の平均 BMI は 30 前後であるのに対し、日本人 2 型糖尿病患者の BMI は 23.1 と非常に低値となっている(1)。また、アジア人は欧米人よりも膵臓 β 細胞の障害が多く、インスリン分泌能が低下しやすく、インスリン抵抗性も同時進行しがちである(2)など遺伝学的背景の違いは大きく、加えて民族間の生活習慣や文化も関与しうることから、アメリカ糖尿病学会/欧州糖尿病学会の共同声明にもあるように、人種・民族差を考慮した

治療の確立を行う(3)ことは早急な課題であるといえるであろう。

そこで、栄養班では、全国糖尿病専門医療機関 59 施設における合併症の見られない 40-70 歳の 2 型糖尿病患者 2,000 名強を追跡する Japan Diabetes Complications Study (JDCS) を 1996 年から開始し、アジアや世界の先駆けとして、日本人 2 型糖尿病患者の糖尿病の臨床像を明らかにしてきた。また、食事療法に関する研究では、対象者のうち食物摂取頻度調査(栄養士により患者の最近 1~2 か月の食品や栄養素摂取量を推定可能とする質問紙)に回答済の合併症の見られない患者 1,588 名について、調査開始時の食事摂取状況と 8 年後の心血管疾患・網膜症・腎疾患といった合併症発症や総死亡リスクとの関連性について検討を行った。

まず、調査開始時における栄養摂取状況(4)については、日本人 2 型糖尿病患者は欧米糖尿病患者よりも低脂質高炭水化物食を摂取し(表 1)、食品群別にみても、欧米でよいとされる、魚摂取量が多く豆製品摂取量も豊富な食事摂取状況であることが明らかとなった。一方で、日本人 2 型糖尿病患者の合併症発症リスクは少ない状況にあるとはいえ、JDCS 対象者の食事摂取状況は日本人一般対象者と類似していることから、人種・民族間の食生活や食文化を考慮した食事療法の探求が重要であることが示唆された。

また、栄養素や食品群の摂取状況と 8 年後の心血管疾患・網膜症・腎疾患といった合併症発症や総死亡リスクとの関連性についても明らかにすることを可能にした。下記にその主な成果を示す。

- ① 食物繊維摂取量が増加すると脳卒中発症リスクが低下し、食物繊維の種類が水溶性または不溶性に関わらず、そのリスクは低下すること(5)、
- ② 果物を 1 日 200g 程度摂取する群は、ほとんど摂取しない群と比較して網膜症発症リスクが約 40%低下し、ビタミン C や食物繊維摂取量の増加においても、網膜症発症リスク低下が同様にみられること(6)、
- ③ 塩分摂取量が増加すると、心血管疾患発症リスクが増加し、特に血糖コントロール不良群では影響が大きくなる(表 2)(7)

ことが、最近報告されたところである。加えて、我々の研究班の平成 27 年度分担研究報告書にも記載したごとく、肉摂取量と心血管疾患発症との関連についてもまとめているところである。

このような研究結果は、これまで重要性が周知されつつもコンセンサスに留まっていた、現在の食事療法のガイドラインの推奨事項に合致し、臨床現場の医療従事者が長年培われてきた経験を疫学的な観点からも裏付けうるものといえる。

3. おわりに

JDCS の研究班では、これまでエビデンスの乏しかった糖尿病食事療法のエビデンスを確立してきた。とはいえ、食事療法におけるエビデンスの不足は否めず、これまでの JDCS 研究における研究成果についても、果物・野菜や塩分摂取量に関するものにとどまっている。今後は、その他食品群や栄養素についてもさらなる詳細な検討を行い、合併症発症や総死亡リスクのみならず臨床検査データとの関連性についての検討も重要といえるであろう。経験の深さに関わらず確固たる科学的根拠に基づいて患者教育を行い、患者自身もより分かりやすい目標をもって食事療法に取り組める体制をつくるために、更なるエビデンス創出が求められる。

参考文献：

- 1) Sone H, et al: Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363:248-249 2004.
- 2) Yoon KH, et al: Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 368:1681-1688 2006.
- 3) Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35:1364-1379 2012.
- 4) Horikawa C, et al: Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis from Japan Diabetes Complications Study. *J Diabetes Invest* 5:176-187 2014.
- 5) Tanaka S, et al: Intakes of dietary fibre, vegetables, and fruits and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 36:3916-3922 2013.
- 6) Tanaka S, et al: Fruit intake and incident diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Epidemiology* 24:204-211 2013.
- 7) Horikawa C, et al; Dietary Sodium Intake and Incidence of Diabetes Complications in Japanese Patients with Type 2 Diabetes - Analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab* 2014, In press.