

論文内容の要旨

日本人 2 型糖尿病患者における HbA1c の変動と腎症進展・腎機能低下の関連
(富樫弘文, 高橋義彦, 梶原隆, 本間博之, 長澤幹, 笹井賢良, 中川理友紀, 武部典子,
佐藤譲, 石垣泰)
(岩手医学雑誌 67 巻, 3 号 2015 年 8 月掲載 (予定))

I. 研究目的

HbA1c の上昇が 1 型糖尿病と 2 型糖尿病の双方において, 細小血管合併症と大血管合併症のリスクとなることは, 海外の大規模臨床研究で明らかとなっている. 一方で Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) のサブ解析で, 1 型糖尿病において個人内の HbA1c の Standard Deviation (SD) で定義される HbA1c の変動が, 平均 HbA1c に独立して腎症と網膜症のリスクとなることが報告されている. 細小血管合併症のみならず, HbA1c SD が心血管疾患のリスクとなるという報告もある. 2 型糖尿病でも同様に HbA1cSD の腎症と心血管疾患の関連が報告され, さらに慢性腎臓病や全死亡に対するリスクも報告されている. 日本人 2 型糖尿病においては, HbA1c SD の腎症, 心血管疾患, 全死亡・心血管死を含む非癌死亡へのリスクがそれぞれ報告されているが, まだ日本人におけるエビデンスは乏しい. また, 日本人 2 型糖尿病患者において HbA1c の変動と腎機能低下について検討した報告はまだない. そこで本研究では, 日本人 2 型糖尿病患者における HbA1c の変動と腎症の進展・腎機能低下との関連を検討するため, 外来通院患者を対象に後ろ向きコホート研究を行った.

II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学糖尿病代謝内科外来のデータベース・Computerized Diabetes Care (CoDiC) 登録 2 型糖尿病患者を観察期間, HbA1c 測定回数, 尿蛋白定性測定回数, Hb, eGFR, 血清 CRE 測定回数で絞り込んだ腎症 1 期相当かつ腎機能低下を認めない 752 名を対象とした. ベースラインの HbA1c の平均と年内変動としての SD を設定するため, CoDiC 登録後 2 年間の期間を設けた. その 2 年のうち, 治療の安定した 2 年目の HbA1c の平均値と SD 値を暴露因子として採用した. 本研究では, 尿 A1b 値の測定回数が腎症を評価するには不十分であり, 当科外来患者で尿蛋白定性と尿 A1b 値を同時測定したデータにおける相関に基づいて, 尿蛋白定性で腎症の評価を行った. 尿蛋白定性が連続 3 回中 2 回以上陰性を腎症 1 期相当とし, 2 回以上 (±) またはそれ以上を腎症進展として primary endpoint と定義した. また, eGFR が 2 年目の平均 eGFR から 30%以上低下したことを腎機能低下として secondary endpoint と定義した. カテゴリー変数に関する頻度の検定は χ^2 乗検定を, 連続変数の平均の差に関しては正規分布を呈する場合には t 検定, 非正規分布の場合には Mann - Whitney の U 検定をそれぞれ行った. 平均 HbA1c と HbA1cSD の影響を検討するため, Kaplan-Meier 生存分析と Cox 回帰分析を行った.

III. 研究結果

1. Primary endpoint analysis

- 1) 追跡期間において腎症進展は 20.6% (155/752) に認められた。
- 2) 2年目の平均 HbA1c を中央値で分けた 2 群で Kaplan-Meier 法を行うと、上位群で有意に腎症進展が多かった ($p=0.005$)。2年目の SD を中央値で分けた 2 群に対して、Kaplan-Meier 法を行うと、上位群で有意に腎症進展が多かった ($p=0.009$)。単変量解析においては平均 HbA1c も HbA1c 変動も有意に腎症進展に関連した。
- 3) HbA1c の平均と対数化 Adjusted SD とで高度な相関を認めた (Pearson の相関係数 $r=0.618$)。
- 4) COX 回帰分析において、平均 HbA1c と対数化 Adjusted SD はいずれも有意ではなかった。有意な調整因子としては男性、インスリン使用あり、ACE 阻害薬または ARB 使用のあることであった。

2. Secondary endpoint analysis

- 1) 追跡期間において腎機能低下は 17.0% (128/752) に認められた。
- 2) 2年目の平均 HbA1c を中央値で分けた 2 群で Kaplan-Meier 法を行うと、上位群で有意に腎機能低下が多かった ($p=0.021$)。2年目の SD を中央値で分けた 2 群に対して、Kaplan-Meier 法を行うと、上位群で有意に腎機能低下が多かった ($p=0.001$)。腎症進展と同様に、単変量解析においては平均 HbA1c も HbA1c 変動も有意に腎機能低下に関連した。
- 3) COX 回帰分析において、対数化 Adjusted SD は有意なリスク因子となり [ハザード比 1.41 (1.04–1.91), $p=0.009$]、平均 HbA1c は有意ではなかった。有意な調整因子としては、年齢、観察期間中の入院あり、ACE 阻害薬または ARB 使用あり、登録 2 年目の平均 eGFR が挙げられた。

IV. 結 語

本研究では、少なくとも糖尿病治療安定期における HbA1c の変動が、糖尿病特異的合併症としての糖尿病腎症進展と慢性腎臓病としての eGFR 低下とに異なった効果を示し、HbA1c 変動は後者でのみ有意なリスク因子となることを示した。本研究の結果により、血糖コントロールの早期安定化が望ましいと考えられるが、HbA1c の季節変動を考慮した治療が腎機能低下イベントを抑制する可能性も示唆される。HbA1c の季節変動は、本邦のみならず海外でも報告され、気温による代謝・摂食量・身体活動量の差異が原因と考えられ、気温が低いほど HbA1c が上昇するとされている。したがって、HbA1c の季節変動を加味した治療介入、具体的には冬季における運動療法・栄養療法・薬剤調節を含めた糖尿病治療強化によって HbA1c の変動である SD の減少を図ることで、腎機能低下の抑制の一助となる可能性が考えられる。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 平 英一 (薬理学講座：情報伝達医学分野)

副査 教授 諏訪部 章 (臨床検査医学講座)

副査 講師 武部 典子 (内科学講座：糖尿病・代謝内科分野)

1型糖尿病と2型糖尿病においてHbA1cの上昇が、細小血管合併症と大血管合併症のリスクとなることは海外の大規模臨床研究で明らかとなっている。一方で、個人内のHbA1cのStandard Deviation (SD) で定義されるHbA1cの変動の増大が、平均HbA1cに独立して細小血管合併症や大血管合併症、CKD、全死亡等のリスクとなる報告もなされている。本研究論文は、日本人2型糖尿病におけるHbA1cのSDと腎症進展・腎機能低下の関連について検討した論文である。多変量解析において、平均HbA1cとHbA1c SDは腎症進展に対する有意な因子とはならなかった。一方で、腎機能低下に対しては、HbA1c SDが有意な因子となり、平均HbA1cは有意な因子とはならなかった。腎症進展と腎機能低下の二つのアウトカムにおいて、HbA1cの変動であるSDの効果が異なることが示唆された。日本人2型糖尿病において、平均HbA1cに独立してHbA1cの変動が腎機能低下のリスクとなることを示した初めての論文である。

本論文は、2型糖尿病において、平均HbA1cのみならずHbA1cの変動を考慮した治療が腎機能低下を抑制する可能性を示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

腎症進展と腎機能低下の二つのアウトカムのリスクファクターの違い、HbA1cの変動評価の意義について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

参考論文

- 1) Positive association of free triiodothyronine with pancreatic β -cell function in people with prediabetes (前糖尿病患者におけるFT3と膵 β 細胞機能の正の関係) (小田知靖, 他15名と共著). Diabetic Medicine 2015, 32巻, 2号, 213-219.
- 2) Response to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes might be associated with a diplotype of two single nucleotide polymorphisms on the interleukin-6 promoter region under a certain level of physical activity (日本人2型糖尿病患者に対するDPP-4阻害薬の効果は、一定以上の身体活動を有する場合に2つのIL-6遺伝子多型のディプロタイプに関連する) (松井瑞絵, 他15名と共著). Journal of Diabetes Investigation 2015, 6巻, 2号, 173-181.