

岩手医科大学
審査学位論文
(博士)

Original

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¹⁾, 高橋義彦¹⁾, 梶原 隆¹⁾,
本間博之¹⁾, 長澤 幹¹⁾, 笹井賢良¹⁾, 中川理友紀¹⁾,
武部典子¹⁾, 佐藤 譲²⁾, 石垣 泰¹⁾

¹⁾ 岩手医科大学医学部, 内科学講座: 糖尿病代謝学分野

²⁾ NTT 東日本東北病院

(Received on January 19, 2015 & Accepted on February 4, 2015)

要旨

当科外来 2 型糖尿病患者での HbA1c の変動と腎症進展・腎機能低下の関連につき後ろ向きコホート研究を実施した. 尿蛋白定性と尿アルブミン値との相関に基づき腎症 1 期相当および 2 期以上を定義し, 当科糖尿病データベース登録患者のうち登録 2 年目までが腎症 1 期相当であった患者 752 名を対象として 2 期以上への進展を検討した. さらに登録 2 年目の平均 eGFR を基準として 30 % 以上低下を腎機能低下と定義し検討した. 曝露因子には, 治

療安定期と考えられるデータベース登録 2 年目の HbA1c 平均値とその標準偏差 (SD) を用いた. 腎症進展をアウトカムとして平均 HbA1c と SD を独立変数として多変量調整した Cox 回帰分析を行うと, 平均 HbA1c も HbA1c の SD 値も有意ではなかった. 一方腎機能低下については, 多変量調整の下で HbA1c の SD 値が有意な危険因子となり, 平均 HbA1c は有意ではなかった. 以上, HbA1c 変動の効果は二つのアウトカムで異なることが示唆された.

Key words : HbA1c variability, type2 diabetes, diabetic nephropathy, CKD

I. 緒 言

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, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) や United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) などの大規模臨床研究で明らかとなっている¹⁻⁴⁾. 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ファクターとなることが報告されている⁵⁾. 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った報告もある⁶⁾. 2 型糖

尿病でも HbA1c SD の検討がなされ, 同様に腎症と心血管疾患との関連が報告され, さらに chronic kidney disease (CKD) や全死亡に対するリスクも報告されている⁷⁻¹²⁾. 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¹³⁻¹⁵⁾. 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. そこでこの研究では, 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.

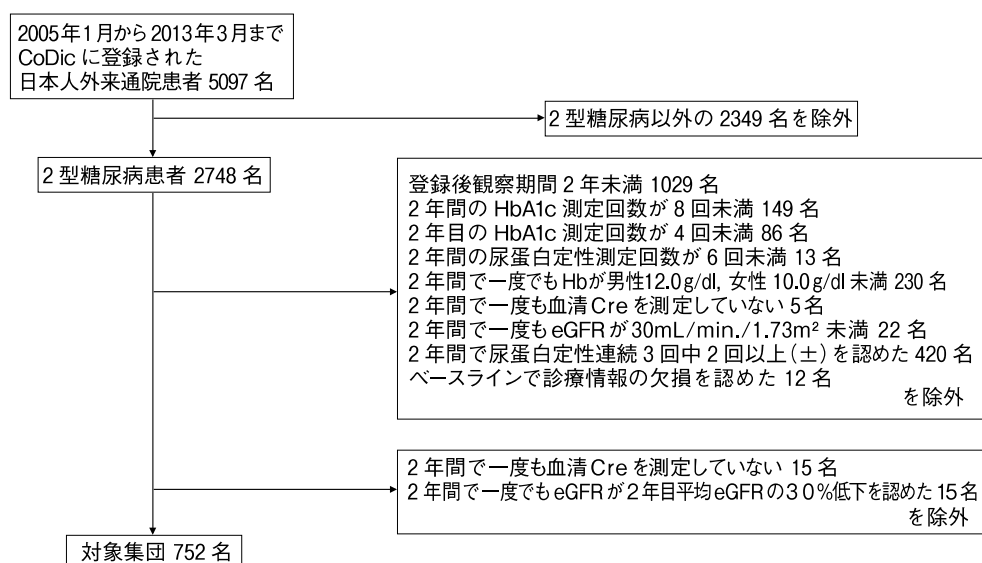


図1. 対象集団選定の過程

II. 研究材料および方法

1. participants

この研究では、2005年1月1日から2013年3月31日までに岩手医科大学付属病院糖尿病代謝内科外来に通院しComputerized Diabetes Care (CoDiC)に登録された5097名の日本人患者を対象とした。CoDiCとは、Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM)より提供された糖尿病データ管理ソフトウェアで、当科もCoDiCを使用し採血データや診療情報の登録・管理を行っている。本研究では、治療の安定した時期の血糖変動の影響をみることを目的とし、データベース登録から2年をベースラインとみなした。その上で、研究の対象基準は1) 2型糖尿病であること、2) CoDiC登録から2年以上当院に通院していること、3) 登録後2年間で少なくとも3か月に1回程度のHbA1c測定があること、4) 糖尿病腎症として1期であること、5) 登録後2年間で尿検査回数が6回以上あることとした。一方、除外基準としては、6) 2年間のHbが一度でも男性で12.0g/dl未満、女性で10.0g/dl未満を呈した履歴のあるもの、7) 本研究に必要なベースラインの診療情報が欠損

しているものとした。これに基づいて、2型糖尿病以外の2349名を除外し、2年間のHbA1c測定回数が8回未満の149名を除外し、2年目のHbA1c測定回数が4回未満の86名を除外した。4)の腎症病期判定には、尿クレアチニン(Cre)補正を行った尿アルブミン値(以下尿Alb値(mg/g・Cr))が本来必要であるが、この研究では、尿Alb値の測定回数が腎症を評価するには不十分であり、また空腹時の尿検査は少なく大部分が随時尿検査であった。そこで当科外来のデータから尿蛋白定性と尿Alb値との相関を求め、尿蛋白定性で腎症の評価を行った(詳細は後述する)。このため、随時尿定性検査を使用した。対象者によっては毎回行われているわけではないため、通院間隔が2か月に1回の場合が多いことを考慮し、4か月に1回は尿検査を行っていることを対象基準とし、13名を除外した。6)については、貧血によるHbA1cの偽低値がHbA1cの平均およびSDに影響を与える可能性を考え、230名を除外した。4)の登録後2年間で糖尿病腎症1期であるという基準に基づいて、登録後2年間で一度も血清Creを測定していない5名を除外し、登録後2年間で一度でもeGFRが30mL/

min./1.73 m² 未満の 22 名を除外した。さらに、後述する基準に基づいて、登録後 2 年間で、尿蛋白定性が連続 3 回中 2 回以上 (±) の判定があった 420 名を腎症 2 期以上として除外した。さらに、ベースラインの家族歴等の基本情報が欠損している 12 名を除外し、登録後 2 年目の血清 Cre を測定していない 15 名と、2 年間で一度でも eGFR が 2 年目平均の 30% 低下を認めた 15 名を除外した (腎機能低下イベントの定義は後述する)。最終的にベースライン 2 年間で腎症 1 期相当かつ腎機能低下イベントのない 752 名 (男 398 名, 女 354 名) で解析を行った。以上の対象者の選定の過程を図 1 に示す。

この研究は、ヘルシンキ宣言に基づいた日本厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針に沿って行われ、岩手医科大学医学部倫理委員会の承認を受けている (H25-34)。また、この研究は後ろ向きであり、既存資料等のみを用いる観察研究に該当するため、インフォームドコンセントは必須ではなく、外来での情報公開を行っている。

2. definitions of diseases

糖尿病の病型診断については、CoDiC の登録内容と当科の外来担当医のカルテ記載とを照合し、後者を優先した。糖尿病性腎症の病期分類については、2014 年に日本糖尿病学会の公開した糖尿病性腎症合同委員会報告における糖尿病性腎症病期分類に従った¹⁶⁾。高血圧については、CoDiC 登録時に高血圧ありの記載があるか、ベースライン時に何らかの降圧薬の内服のあるものとした。脂質異常症については、当科の採血検体の多くが食後採血検体であることから、やはり CoDiC 登録時に脂質異常症ありの記載があるかベースライン時に薬物療法のあるものとした。

3. data collection

HbA1c は high performance liquid chromatography (HPLC) 法で測定された。(BM-9130; Nihon Denshi, Tokyo, Japan)

表 1. 尿定性と ACR の相関

尿定性	平均 ACR ± SD (mg /gCr)
(-)	23.3 ± 67.9
(±)	68.6 ± 40.7
(+)	156.4 ± 83.6
(2+)	509.3 ± 294.5
(3+)	2191.8 ± 1378.3

ACR: albumin creatinine ratio (尿中 Alb/Cr 比)

HbA1c は補正式で National glycohemoglobin standardization program (NGSP) 値に統一した (HbA1c (%) = HbA1c (Japan Diabetes Society) + 0.4)¹⁷⁾。尿定性検査は随時尿を試験紙法で測定した (Uropaper α III, US-3100R Plus; Eiken Chemical CO., Tokyo, Japan)。血清 Cre (measured by enzyme method, LABOSPECT008; Hitachi High-Technologies, Tokyo, Japan)、血圧 (外来にて座位測定)、Body mass index (BMI) (kg/m²) も測定し、解析項目とした。eGFR は下記の式で算出した [eGFR = 194 × 血清 Cre (mg/dL)^{-1.094} × age (year)^{-0.287} (female × 0.739)]¹⁸⁾。登録時に、糖尿病家族歴、喫煙歴 (喫煙歴なし/過去喫煙あり/登録時喫煙あり)、飲酒歴も聴取した。網膜症 (なし/非増殖網膜症/増殖網膜症) は岩手医科大学付属病院眼科もしくは他院眼科で評価された記載 (おもに福田分類で記載) をもとに国際分類に評価し直した。また、CoDiC 登録以降の入院の有無も記録した。

4. definition of HbA1c variability

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 (ベースラインを登録後 2 年間とし、3 年目以降を追跡期間と区別した)。その 2 年のうち、治療の安定した 2 年目の HbA1c の平均と SD を暴露因子として採用した。実際、1 年目と 2 年目の HbA1c の平均に t 検定を行ったところ、1 年目が有意に大きい結果となった (p < 0.001)。また、1 年目と 2

表 2. 患者背景

Characteristic	総数 (n=752)	腎症 非進展群 (n=597)	腎症 進展群 (n=155)	p 値	腎機能 非低下群 (n=624)	腎機能 低下群 (n=128)	p 値
年齢 (年)	60.6 ± 12.0	60.3 ± 11.8	61.7 ± 13.1	0.206	60.0 ± 12.2	63.5 ± 10.9	0.003
性別 (% 男)	52.9	50.1	63.9	0.002	54.3	46.1	0.089
BMI(kg/m ²)	24.6 ± 4.0	24.5 ± 3.9	24.8 ± 4.4	0.334	24.5 ± 3.9	24.8 ± 4.6	0.592
糖尿病罹病期間 (年)	8.2 ± 7.8	7.8 ± 7.6	9.7 ± 8.3	0.007	7.8 ± 7.5	10.1 ± 8.6	0.001
糖尿病家族歴 (%)	58.0	58.2	56.8	0.733	56.7	64.1	0.126
喫煙歴				0.065			0.433
喫煙歴なし (%)	60.9	63.0	52.9		60.3	64.1	
過去喫煙歴あり (%)	13.7	13.2	15.5		14.4	10.2	
登録時喫煙あり (%)	25.4	23.8	31.6		25.3	25.7	
飲酒歴 (%)	48.5	47.9	51.0	0.497	50.3	39.8	0.003
高血圧 (%)	50.1	45.2	69.0	<0.001	46.0	70.3	<0.001
高血圧 (降圧薬なし) (%)	4.9	4.2	7.7	0.068	4.6	6.3	0.445
脂質異常症 (%)	56.4	55.3	60.6	0.230	54.6	64.8	0.034
糖尿病網膜症				0.025			0.450
網膜症なし (%)	78.9	80.9	71.0		79.5	75.8	
非増殖網膜症 (%)	14.9	13.6	20.0		14.7	15.6	
増殖網膜症 (%)	6.2	5.5	9.0		5.8	8.6	
登録時薬物治療							
糖尿病薬物治療 (%)	82.6	80.7	89.7	0.009	80.8	91.4	0.004
インスリン (%)	36.2	34.0	44.5	0.015	34.8	43.0	0.079
経口血糖降下薬 (%)	70.3	69.5	73.5	0.327	68.9	77.3	0.057
ACE 阻害薬 (%)	5.9	5.5	7.1	0.458	4.5	12.5	<0.001
ARB (%)	37.4	33.5	52.3	<0.001	34.5	51.6	<0.001
Ca 拮抗薬 (%)	22.2	19.8	31.6	0.002	20.0	32.8	0.002
β 遮断薬 (%)	3.6	3.0	5.8	0.096	3.0	6.3	0.071
利尿薬 (%)	6.3	5.9	7.7	0.389	5.3	10.9	0.016
その他の降圧薬 (%)	2.0	1.3	4.5	0.020	1.9	2.3	0.484
脂質改善薬 (%)	50.0	49.9	50.3	0.928	48.6	57.0	0.081
スタチン (%)	44.7	44.2	46.5	0.619	43.8	49.2	0.257
フィbrate系 (%)	5.7	5.7	5.8	0.958	5.4	7.0	0.482
その他の脂質改善薬 (%)	2.5	2.7	1.9	0.427	2.2	3.9	0.209

データは (%) もしくは平均 ± SD で表示
 ACE, angiotensin-converting enzyme
 ARB, angiotensin II receptor blocker

年目の SD を対数化して正規分布に近似し, t 検定を行ったところ, 1 年目が有意に大きい結果となった ($p < 0.001$). CoDiC 登録 1 年目は初回治療もしくは強化治療介入を開始した症例が多く, HbA1c の平均と SD がともに大きくなったと考えられた. また, 既存の論文に沿って HbA1c の測定回数によって SD を補正した⁶⁾ (adjusted SD = $SD / \sqrt{[n/(n-1)]}$, $n = \text{number of HbA1c measurements}$).

5. definition of endpoints

前述の通り, この研究では, 尿 Alb 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 Alb 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. 表 1 に示す通り, 尿蛋白定性 (−) から (±) への進展が, 正常 Alb 尿 (30 mg / g · Cr 未満) から微量 Alb 尿 (30 ~ 299 mg / g · Cr) への進展に対

表 3. 入院情報, 血清 Cre, eGFR, HbA1c characteristics

Characteristics	総数 (n=752)	腎症 非進展群 (n=597)	腎症 進展群 (n=155)	p 値	腎機能 非低下群 (n=624)	腎機能 低下群 (n=128)	p 値
登録からの入院歴 (%)	21.5	20.6	25.2	0.394	18.4	36.7	<0.001
登録 2 年目平均血清 Cre(mg/dl)	0.69 ± 0.17	0.68 ± 0.16	0.73 ± 0.20	0.003	0.70 ± 0.17	0.68 ± 0.20	0.490
登録 2 年目平均 eGFR (mL/min/1.73 m ²)	82.7 ± 20.4	83.0 ± 19.7	81.4 ± 23.0	0.415	82.7 ± 20.2	82.5 ± 21.4	0.921
HbA1c characteristics							
追跡期間の平均 HbA1c (%)	7.0 ± 0.9	7.0 ± 0.8	7.4 ± 1.2	<0.001	7.0 ± 0.8	7.2 ± 1.1	0.019
追跡期間の HbA1c 平均測定回数	19.8 ± 13.0	21.6 ± 13.3	12.9 ± 9.3	<0.001	21.0 ± 12.8	19.2 ± 10.4	0.450
登録 2 年目平均 HbA1c (%)	7.1 ± 1.0	7.0 ± 1.0	7.3 ± 1.1	0.002	7.0 ± 1.0	7.3 ± 1.2	0.011
登録 2 年目 HbA1c 平均測定回数	6.1 ± 1.5	6.1 ± 1.4	6.3 ± 1.6	0.342	6.0 ± 1.5	6.4 ± 1.4	0.021
登録 2 年目平均 HbA1c SD	0.39 ± 0.89	0.38 ± 0.99	0.40 ± 0.30	0.001	0.38 ± 0.97	0.43 ± 0.35	<0.001
登録 2 年目 平均 HbA1c adjusted SD	0.35 ± 0.83	0.35 ± 0.91	0.37 ± 0.28	0.001	0.35 ± 0.90	0.39 ± 0.32	<0.001

データは (%) もしくは平均 ± SD で表示
調整 SD = SD/√[n/(n-1)], n=HbA1c 測定回数

応していた。そこで、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、追跡期間において 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、追跡期間において eGFR が 2 年目の平均 eGFR から 30% 以上低下したこと (血清 Cre の 1.5 倍化にほぼ相当) を腎機能低下として secondary endpoint と定義した。

6. statistical analysis

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 1) 正規分布を呈する場合には t 検定, 2) 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 HbA1c adjusted SD の影響を検討するため、Kaplan-Meier 生存分析と Cox 回帰分析も行った。全ての統計解析は SPSS で行った。(IBM SPSS statistics version 20 for Windows; IBM, Armonk, NY, USA) 有意水準は $p < 0.05$ とした。

III. 結 果

1. primary endpoint analysis

表 2 に primary endpoint analysis の患者背景を示す。また、表 3 に登録後の入院有無、

登録後 2 年目の平均血清 Cre・平均 eGFR, HbA1c characteristics を示す。CoDiC 登録時の平均年齢は 60.6 ± 12.0 才, 平均糖尿病罹病期間は 8.2 ± 7.8 年で, 男性 52.9%, 女性 47.1% だった。追跡期間の中央値は 3.2 年 [四分位数 (1.5 - 5.8)] であった。登録 2 年目の HbA1c 測定回数は 6.1 ± 1.5 回だった。腎症進展群では, 男性, 糖尿病罹病期間, 高血圧, 糖尿病網膜症, 糖尿病薬物治療, インスリン使用, 降圧薬使用, angiotensin II receptor blocker (ARB) 使用, calcium channel blocker (CCB) 使用, その他の降圧薬使用, 登録後 2 年目の平均血清 Cre が有意に高かった。また, 追跡期間中の平均 HbA1c と 2 年目の平均 HbA1c, HbA1c SD, adjusted SD も腎症進展群で有意に高かった。

まず 2 年目平均 HbA1c と 2 年目 adjusted SD とが腎症進展に及ぼす影響を Kaplan-Meier 法によって単変量で検討した。2 年目の平均 HbA1c を中央値で分けた 2 群で比較すると, 上位群で有意に腎症進展が多かった ($p=0.005$) (図 2A)。2 年目の adjusted SD を中央値で分けた 2 群に対して, Kaplan-Meier 法を行っても, 上位群で有意に腎症進展が多かった ($p=0.009$) (図 2B)。すなわち, 単変量解析においては平

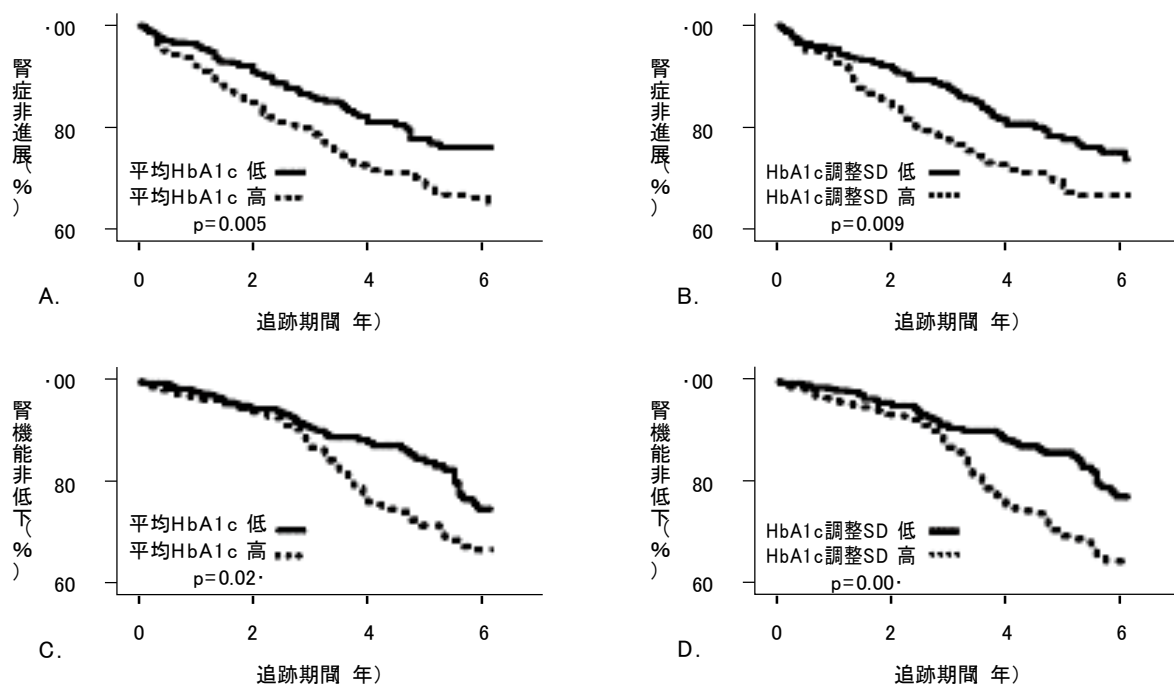


図2. A. 腎症進展に対する生存曲線（登録2年目平均 HbA1c 中央値2群比較）.
 B. 腎症進展に対する生存曲線（登録2年目 adjusted SD 中央値2群比較）.
 C. 腎機能低下に対する生存曲線（登録2年目平均 HbA1c 中央値2群比較）.
 D. 腎機能低下に対する生存曲線（登録2年目 adjusted SD 中央値2群比較）.

均 HbA1c も HbA1c 変動も有意に腎症進展に関連した。次に最小限の多変量調整として年齢、性別、BMI、糖尿病罹病期間で調整し平均 HbA1c と adjusted SD のいずれかを単独で投入して Cox 回帰分析を行った。ただし以下の多変量解析においては、対数化 adjusted SD を投入した。平均 HbA1c を主たる説明変数とした場合、平均 HbA1c は有意に腎症進展イベントリスクとなった [平均 HbA1c が 1% 上昇に対するハザード比 1.33 (95% 信頼区間 1.14 – 1.56), $p < 0.001$] (詳細データ省略)。ほか男性であること [ハザード比 1.99 (1.43 – 2.78), $p < 0.001$], BMI [BMI の $1\text{kg}/\text{m}^2$ 上昇に対して 1.05 (1.01 – 1.09), $p=0.021$] が有意な因子であった。一方、対数化 adjusted SD を主たる説明変数とした場合、対数化 adjusted SD は有意なイベントリスクとなった [1 上昇に対するハザード比 1.40 (1.11 – 1.75), $p=0.004$] (詳細データ省略)。男性であること [ハザード比

1.98 (1.42 – 2.76), $p < 0.001$] と BMI [ハザード比 1.05 (1.01 – 1.09), $p=0.012$] も同様に有意な因子であった。

次に、adjusted SD が平均 HbA1c と独立して腎症進展のリスク因子となるかどうかに関する検討を行った。平均 HbA1c と対数化 adjusted SD の双方を連続変数として同時に投入し最小限の調整因子を用いて解析を行うと、平均 HbA1c は有意な因子であったが [ハザード比 1.25 (1.03 – 1.52), $p=0.025$], 対数化 adjusted SD は有意ではなかった [ハザード比 1.17 (0.88 – 1.54), $p=0.282$] (詳細データ省略)。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 $r=0.618$)。そこで平均 HbA1c と adjusted SD の一方もしくは両方をそれぞれ中央値でカテゴリー化して (High / Low) 検討した。既存の報告では SD をカテゴリーとし、平均 HbA1c を連続変数として調整するモデルを採用してい

表 4. 腎症進展に対する Cox 回帰分析

Variables	HR (95%CI)	p 値
年齢 (年)	1.01 (0.99, 1.03)	0.186
性別 (男 / 女)	1.89 (1.25, 2.85)	0.002
BMI (kg/m ²)	1.03 (0.98, 1.07)	0.256
糖尿病罹病期間 (年)	1.00 (0.97, 1.02)	0.672
喫煙		
喫煙歴なし	-	
過去喫煙あり (/ 喫煙歴なし)	1.14 (0.67, 1.92)	0.630
登録時喫煙あり (/ 喫煙歴なし)	1.21 (0.79, 1.84)	0.386
糖尿病網膜症	-	
網膜症なし		
非増殖網膜症 (/ 網膜症なし)	1.46 (0.94, 2.27)	0.089
増殖網膜症 (/ 網膜症なし)	1.45 (0.79, 2.65)	0.229
脂質異常症 (有 / 無)	1.09 (0.77, 1.54)	0.629
インスリン (有 / 無)	1.44 (1.01, 2.06)	0.046
経口血糖降下薬 (有 / 無)	1.03 (0.71, 1.51)	0.861
高血圧 (降圧薬なし) (有 / 無)	1.76 (0.93, 3.33)	0.085
ACE 阻害薬・ARB (有 / 無)	1.84 (1.25, 2.73)	0.002
Ca 拮抗薬 (有 / 無)	1.23 (0.82, 1.84)	0.327
ACE 阻害薬・ARB・Ca 拮抗薬以外の降圧薬 (有 / 無)	1.18 (0.72, 1.94)	0.506
登録 2 年目平均 eGFR (mL/min/1.73 m ²)	1.00 (0.99, 1.01)	0.466
登録 2 年目平均 HbA1c (%)	1.19 (0.98, 1.46)	0.086
登録 2 年目対数化 adjusted SD (%)	1.13 (0.85, 1.51)	0.392

るものが多い^{7, 14)}。そこでこれらの一方だけをカテゴリー変数としたモデルと、両方ともカテゴリー変数としたモデルとを検討したが、いずれの場合も adjusted SD は有意な因子とはならなかった (詳細データ省略)。

最終モデルとして平均 HbA1c と対数化 adjusted SD とを連続変数として投入し、調整因子には単変量解析で有意差を認めたものを含めて、年齢、性別 (男 / 女)、BMI、糖尿病罹病期間、喫煙歴 (なし / 過去喫煙 / 登録時喫煙)、糖尿病網膜症 (網膜症なし / 非増殖網膜症 / 増殖網膜症)、インスリン使用 (あり / なし)、経口血糖降下薬使用 (あり / なし)、angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE 阻害薬) または ARB 使用 (あり / なし)、CCB 使用 (あり / なし)、ACE 阻害薬・ARB・CCB 以外の降圧薬使用 (あり / なし)、高血圧 (降圧薬内服なし) (あり / なし)、脂質異常症 (あり / なし)、登録後 2 年目の平均 eGFR で調整し Cox

比例ハザードモデルで多変量解析を行った。脂質異常症に関しては Reduction of End Points in Type 2 Diabetes with the Sngiotensin II Antagonist Losartan study (RENAAL study) のサブ解析で血清脂質が腎症進行のリスクとなる報告がなされており、調整因子として選択した¹⁹⁾。その結果、平均 HbA1c と対数化 adjusted SD はいずれも有意ではなかった (表 4)。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

表 2 に secondary endpoint analysis の患者背景を示す。また、表 3 に登録後の入院有無、登録後 2 年目の平均血清 Cre・平均 eGFR、HbA1c characteristics を示す。腎機能低下群では、年齢、糖尿病罹病期間、高血圧症、脂

表 5. 腎機能低下に対する Cox 回帰分析

Variables	HR (95%CI)	p 値
年齢 (年)	1.03 (1.01, 1.05)	0.012
性別 (男 / 女)	1.07 (0.70, 1.64)	0.746
BMI (kg/m ²)	1.02 (0.98, 1.07)	0.366
糖尿病罹病期間 (年)	0.99 (0.97, 1.02)	0.598
飲酒歴 (有 / 無)	0.88 (0.56, 1.37)	0.563
脂質異常症 (有 / 無)	1.01 (0.69, 1.49)	0.964
登録からの入院歴 (有 / 無)	2.14 (1.45, 3.17)	<0.001
インスリン (有 / 無)	1.44 (0.96, 2.14)	0.075
経口血糖降下薬 (有 / 無)	1.45 (0.93, 2.24)	0.098
高血圧症 (降圧薬なし) (有 / 無)	1.52 (0.70, 3.27)	0.288
ACE 阻薬・ARB (有 / 無)	2.08 (1.35, 3.20)	0.001
Ca 拮抗薬 (有 / 無)	1.13 (0.72, 1.76)	0.611
ACE 阻害薬・ARB・Ca 拮抗薬以外の降圧薬 (有 / 無)	1.22 (0.71, 2.09)	0.465
登録 2 年目平均 eGFR (mL/min/1.73 m ²)	1.01 (1.00, 1.02)	0.009
登録 2 年目平均 HbA1c (%)	1.05 (0.84, 1.32)	0.665
登録 2 年目対数化 adjusted SD (%)	1.41 (1.04, 1.91)	0.029

質異常症, 登録後からの入院歴, 糖尿病薬物治療, ACE 阻害薬使用, ARB 使用, CCB 使用, 利尿薬使用の頻度が有意に高く, 飲酒歴が有意に低かった. また, 追跡期間中の平均 HbA1c と 2 年目の平均 HbA1c, HbA1c SD, 対数化 adjusted SD, HbA1c 平均測定回数も低下群で有意に高かった. 喫煙歴, 糖尿病網膜症, 登録後 2 年目の血清 Cre・eGFR では有意差を認めなかった. 以下, primary endpoint analysis と同様の手順で解析を行った. 2 年目平均 HbA1c と 2 年目調整 SD とが腎機能低下に及ぼす影響を Kaplan-Meier 法によって単変量で検討した. 2 年目の平均 HbA1c を中央値で分けた 2 群で比較すると, 上位群で有意に腎機能低下が多かった ($p=0.021$) (図 2C). 2 年目の adjusted HbA1c SD を中央値で分けた 2 群に対して, Kaplan-Meier 法を行っても, 上位群で有意に腎機能低下が多い結果となった ($p=0.001$) (図 2D). 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. 次に最小限の多変量調整として年齢, 性別, BMI, 糖尿病罹

病期間で調整し平均 HbA1c と対数化 adjusted SD をいずれかを単独で投入して Cox 回帰分析を行った. 平均 HbA1c を主たる説明変数とした場合, 平均 HbA1c は有意に腎機能低下のリスクとなった [ハザード比 1.31 (1.09 – 1.57), $p=0.005$] (詳細データ省略). ほかに年齢 [年齢の 1 歳上昇に対するハザード比 1.02 (1.00 – 1.04), $p=0.023$], BMI [ハザード比 1.05 (1.00 – 1.09), $p=0.045$] が有意であった. 対数化 adjusted SD を主たる説明変数とした場合, 対数化 adjusted SD は有意なイベントリスクとなった [1 上昇に対するハザード比 1.67 (1.30 – 2.15), $p < 0.001$] (詳細データ省略). 年齢, BMI も同様に有意な因子であった.

次に, 調整 SD が平均 HbA1c と独立して腎機能低下のリスク因子となるかどうかに関する検討を行った. 平均 HbA1c と対数化 adjusted SD の双方を連続変数のまま投入し解析を行うと, 対数化 adjusted SD は有意なリスク因子となったが [ハザード比 1.57 (1.15 – 2.13), $p=0.004$], 平均 HbA1c はリスクとならなかった [ハザード比 1.09 (0.87 – 1.36), $p=0.474$]

(詳細データ省略). 前述と同様の理由で, 平均 HbA1c と adjusted SD の一方もしくは両方をそれぞれ中央値でカテゴリー化して (High / Low) 検討した. これらの一方だけをカテゴリー変数としたモデルと, 両方ともカテゴリー変数としたモデルとを検討したが, いずれの場合も平均 HbA1c は有意なリスクとはならず, adjusted SD が有意なリスクとなった (詳細データ省略). 以上のことから, 腎機能低下という endpoint に対しては, 変数の扱いによらず一貫して adjusted SD が有意であり, 平均 HbA1c は独立した有意変数ではないことが判明した.

最終的には, secondary endpoint について対数化 adjusted SD を主たる説明変数, 平均 HbA1c その他の調整変数を投入して Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を行った (表 5). primary endpoint analysis と同様に調整変数は単変量解析で有意差のあったものを含めて, 年齢, 性別 (男/女), BMI, 糖尿病罹病期間, 飲酒歴 (あり/なし), 脂質異常症 (あり/なし), 登録後からの入院 (あり/なし), インスリン使用 (あり/なし), 経口血糖降下薬使用 (あり/なし), ACE 阻害薬または ARB 使用 (あり/なし), CCB 使用 (あり/なし), ACE 阻害薬・ARB・CCB 以外の降圧薬使用 (あり/なし), 高血圧 (降圧薬内服なし) (あり/なし), 登録後 2 年目平均 eGFR で調整し多変量解析を行うと, 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 [ハザード比 1.05 (0.84 – 1.32), $p=0.665$]. このように腎症進展と腎機能低下とは, 異なる傾向が認められた. その他の有意な因子としては, 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. 腎機能低下イベント発症者 128 名のうち, 同時に腎症進展イベントを発症していたのは 40.6%であった. 腎

機能低下イベント非発症者 624 名における腎症進展イベント発症は 16.5%であり ($p < 0.001$), 腎機能低下イベントは腎症進展イベントと有意に関連した. eGFR 高値であることも腎機能低下の有意なリスク因子となったが, 一般には血清 Cre の逆数が腎症進展に関連し, 血清 Cre が高いほど, すなわち eGFR が低いほどその腎機能悪化の速度が大きくなると考えられており, 本研究では逆の結果を示した. ACE 阻害薬または ARB の使用によって eGFR に影響を及ぼしている可能性があり, その影響を除外するため ACE 阻害薬または ARB の内服のないものに絞って, 最小限の多変量調整として年齢, 性別, BMI, 糖尿病罹病期間, 登録 2 年目平均 eGFR で調整し, 対数化 adjusted SD を主たる説明変数として Cox 回帰分析を行った. その結果, 対数化 adjusted SD は有意なリスクとはならず [ハザード比 1.52 (0.99 – 2.33), $p=0.058$], 登録 2 年目 eGFR [ハザード比 1.02 (1.01 – 1.04), $p=0.006$], 年齢 [ハザード比 1.04 (1.01 – 1.07), $p=0.016$], BMI [ハザード比 1.12 (1.04 – 1.20), $p=0.004$] が有意な調整因子として挙げられた (詳細データ省略). 一方, ACE 阻害薬または ARB の内服のある群で同様の多変量解析を行うと, 対数化 adjusted SD のみ有意なリスク因子となった [ハザード比 1.85 (1.36 – 2.51), $p<0.001$] (詳細データ省略).

IV. 考 察

この研究では, 既存の論文のように平均 HbA1c に独立して HbA1c 変動が腎症 1 期相当から 2 期以降への進展のリスクとはならなかった. 前述の通り, 平均 HbA1c と adjusted SD もしくは対数化 adjusted SD に強い正の相関を認め, 変数の扱い方が問題となる. Sugawara 等の報告では, 平均 HbA1c と adjusted SD のそれぞれの独立した有意なリスクが示された¹³⁾. 一方, Hsu 等の報告では, 多変量解析

でカテゴリー変数として投入された adjusted SD は有意であったが, 連続変数として投入された平均 HbA1c は有意でなくなる結果となった⁷⁾. このようなことから, 本研究では二つの変数を連続変数として扱ったモデルだけではなくカテゴリー化したモデルも検討したが, 結果は同様であった. 既存の報告との違いについて, 本研究の標本数では HbA1c 変動の効果を十分検出できなかった可能性があるが, もう一つ考えられるのは曝露因子の設定の違いによる可能性である. 本研究においては, 大学病院としての専門的強化治療介入早期の HbA1c 値を含めず, 治療強化に伴う急速な HbA1c の低下の効果を除いている. 本研究と同様に HbA1c 値の平均値や SD の計算にベースライン期間を設定しているのは Sugawara 等の報告と Hsu 等の報告があるが, これらの研究では当該医療施設に通院し始めて早期の患者データを除外しているかどうかは不明である. したがって, 初期治療導入による HbA1c 低下の影響が含まれている可能性があり, HbA1c 変動の影響を過大評価している可能性を否定できない. 一方, Rodríguez-Segade 等の報告においては, ベースライン期間の設定はなく, イベント発生または観察終了までの平均 HbA1c (updated mean HbA1c) と adjusted SD とが説明変数として投入され, それぞれ有意であった一方で開始時の HbA1c は有意な因子ではなかった⁸⁾. この場合の HbA1c の平均や SD の計算について, 初期治療介入における HbA1c 変動の影響はないものと思われるが, 曝露因子と結果因子との時間経過が分離されていない可能性がある. Sugawara 等はベースライン期間を 1 年と明確に設定したことの優位性を強調しているが, 同時にその研究では HbA1c が月 1 回測定されたものを用いたことを注意点として述べている¹³⁾. すなわち, HbA1c は一般的に 2~3 か月の平均血糖を反映するので, 測定間隔が短いと互いの測定値が独立でない可能性を考慮して

いる. 本研究では, 年間平均 6.1 回の測定データであり, 測定値の独立性は問題ないと考える. HbA1c の変動が平均 HbA1c に独立して腎症に関連するかという問題について結論付けるためには, 十分な標本数でかつ治療の安定した時期において HbA1c 平均値とその変動とを定義した研究が必要である.

一方, eGFR 低下によって示される腎機能低下については, HbA1c 変動が一貫して有意なリスク因子であり, 平均 HbA1c は独立した因子ではないことが判明した. 糖尿病性腎症の病期分類は eGFR が 30 ml/min/1.73 m² 未満とならなければアルブミン尿の程度によって分類されるため, 本研究では, eGFR 30 ml/min/1.73 m² 以上 60 ml/min/1.73 m² 未満の患者も含まれている. eGFR が低下することにより内因性・外因性インスリンのクリアランスが低下するため, eGFR の低下に対して投薬内容が変わらない場合には HbA1c の変動が大きくなる可能性がある. 登録後 2 年目平均 eGFR が 60 以上の群で eGFR 低下イベントを発症したのは 108 名 (16.3%), eGFR 60 未満の群では 20 名 (22.7%) (p=0.130) で, 有意差はなかった. しかし, HbA1c 変動の大きさが eGFR 低下に直接的に関連するのか, 他の因子との交絡を見ているのかは本研究では十分に明らかにはできない. また, 短期的な血糖変動は酸化ストレス亢進などによる内皮障害をもたらす可能性が示唆されているが, 長期的な血糖変動指標である HbA1c の変動がどのようなメカニズムで eGFR 低下に関連するかは明らかでない. よって, さらに標本数の大きく条件のコントロールされた研究を行って慎重に解釈する必要がある.

また, 腎機能低下イベントは同時に腎症進展と関連したが, 腎症進展に性差はあり年齢は有意でなかったのに対して eGFR では性差はなく年齢が有意な因子となるなど, 有意な関連因子については, 腎機能低下イベントと腎症進展

イベントとは差異が認められた。二つのイベントのいずれも発症したのは 40.6%にとどまった。すなわち eGFR 低下の機序は蛋白尿増悪の機序と異なっている可能性がある。

本研究では、どちらのエンドポイントでも ACE 阻害薬・ARB 使用が有意な調整因子となり、リスクを高める結果となっている。これは ACE 阻害薬・ARB 使用がイベント抑制・寛解の可能性を高める既存の論文の結果とは異なっており^{20, 21)}、因果の逆転をみている可能性が高いと考えられた。また、双方のイベントとも発症者では、ベースラインでの降圧薬の使用頻度が多かった。Luk 等の報告¹¹⁾では、同様に腎機能低下群において、ACE 阻害薬・ARB の使用および降圧薬の使用の頻度が多かったが、腎症進展を検討している Hsu 等⁷⁾、Rodríguez-Segade 等⁸⁾、Sugawara 等¹³⁾の報告では降圧薬の使用に有意差は認めなかった。本研究では降圧治療、特に ACE 阻害薬・ARB の導入例が多く eGFR が修飾された可能性があり、降圧薬そのもののイベントリスクの評価は困難である。ACE 阻害薬または ARB の内服のない群において、対数化 adjusted SD は有意ではなく、年齢や BMI、登録 2 年目平均 eGFR が有意なリスクであり、加齢による腎硬化症や肥満関連腎症などの糖尿病性腎症以外の慢性腎臓病の影響をみている可能性も考えられた。このように、ACE 阻害薬または ARB の内服の有無によって、腎機能低下に対するリスク因子の傾向が異なることが示唆された。これについても、標本数の大きい条件を整えた前向き研究で慎重に評価することが求められる。

腎症進展の検討では、インスリン使用も有意なリスクとして挙げられた。平均 HbA1c の腎症進展へのリスクは大規模研究¹⁻⁴⁾で報告され、ほぼ確立されたものではあるが、本研究では有意なリスク因子とならなかった。血糖コントロール不良な患者にインスリン導入が多いのは当然であり、インスリン使用の有無が交絡

因子として働いていることが考えられた。また、腎症進展の検討において男性が有意なリスク因子となり、Rodríguez-Segade 等⁸⁾の報告では同様に男性がリスク因子とされているが、Sugawara 等¹³⁾と Hsu 等⁷⁾の報告では、性差によるリスクの違いは指摘されておらず、一貫した結果とはなっていない。機序については不明である。年齢が腎機能低下イベントのリスク因子となった要因として、加齢による糸球体硬化の影響が考えられる。Luk 等の報告¹¹⁾でも CKD イベントに対して年齢が有意なリスク因子として挙げられている。腎機能低下の検討では、登録時からの入院の有無も有意な調整因子であった。これは、腎機能低下を伴うような病態による入院を含んでいる可能性が考えられるが、本研究では入院に関しての詳細な内容については記録しておらず、検討できなかった。

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²²⁻²⁴⁾、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。

この研究の限界として、第 1 に後ろ向きコホート研究であることが挙げられる。このため、通院間隔や治療方針は担当医に一任されており、HbA1c の測定間隔や治療内容に偏りがある。第 2 に、腎症進展の評価を尿 Alb 値ではなく尿蛋白定性で行っており、尿検体は早朝尿ではなく随時尿を採取している。このことによって糖尿病腎症の判定の感度特異度が劣っている可能性がある。第 3 に、後ろ向き研究であ

り通院途中で他院に転院するなどによって中断例が少なくない点が挙げられる。この点については、本研究の結果を、早期の打ち切り例を除外した観察期間3年以上と4年以上の例に絞った場合でも、同様の結果となった。第4に、前述の通りACE阻害薬・ARBをベースラインで内服している患者は40.7%と多く、研究開始時点での背景となるリスクが相当不均一な集団を対象としている点がある。最後にこの研究は一つの大学病院という高度専門医療機関で行われており、重度の患者が集中しやすいという点で、本研究の結果が一般化できるかどうかという点の問題が挙げられる。我々はこの点を考慮して登録後1年目ではなく2年目のデータ1年分をベースラインの平均HbA1cおよび血糖変動として定義し、多変量解析に投入する共変量としたのは前述のとおりである。既存の研究はコホートへの登録初年度の平均HbA1cやSDを採用しているものがあるが^{7, 13)}、我々の研究においては強化介入初期の影響を既存の研究より小さくしたといえるであろう。

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。平均HbA1cとHbA1cの変動は相関が強く、また治療介入のレベルによっても大いに影響されるため、HbA1cの変動の影響について結論づけるためには、研究デザインをより慎重に検討し標本数の大きい研究を実施する必要がある。日本人2型糖尿病患者でのさらなる大規模研究での検討が望まれる。

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました岩手医科大学医学部内科学講座心血管・腎・内分泌内科分野、中村元行教授、および、岩手医科大学医学部泌尿器科学講座、阿部貴弥教授に厚く御礼申し上げます。

利益相反：著者には開示すべき利益相反はない。

References

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329**, 977-986, 1993.
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* **44**, 968-983, 1995.
- 3) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* **353**, 2643-2653, 2005.
- 4) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* **321**, 405-412, 2000.
- 5) Kilpatrick ES, Rigby AS and Atkin SL: A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* **31**, 2198-2202, 2008.
- 6) Finnish Diabetic Nephropathy Study Group: A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* **58**, 2649-2655, 2009.
- 7) Hsu CC, Chang HY, Huang MC, et al.: HbA1c is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Diabetologia* **55**, 3163-3172, 2012.
- 8) Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, García López JM, et al.: Intrapersonal HbA(1c) variability and the risk of progression of nephropathy in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* **29**, 1562-1566, 2012.

- 9) Renal Insufficiency And Cardiovascular Events Study Group: HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* **36**, 2301-2310, 2013.
- 10) Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group: Hemoglobin A1c variability as an independent correlate of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Cardiovasc Diabetol* **12**, 98, 2013.
- 11) **Luk AO, Ma RC, Lau ES, et al.**: Risk association of HbA1c variability with chronic kidney disease and cardiovascular disease in type 2 diabetes: prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Metab Res Rev* **29**, 384-390, 2013.
- 12) **Ma WY, Li HY, Pei D, et al.**: Variability in hemoglobin A1c predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* **26**, 296-300, 2012.
- 13) **Sugawara A, Kawai K, Motohashi S, et al.**: HbA(1c) variability and the development of microalbuminuria in type 2 diabetes: Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2. *Diabetologia* **55**, 2128-2131, 2012.
- 14) **Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, et al.**: Fluctuations in HbA1c are associated with a higher incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* **3**, 148-155, 2012.
- 15) **Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, et al.**: Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* **28**, 494-499, 2014.
- 16) 糖尿病性腎症合同委員会: 糖尿病性腎症病期分類 2014 の策定 (糖尿病性腎症病期分類改訂) について. *糖尿病* **57**, 529-534, 2014.
- 17) Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus: Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* **1**, 212-228, 2010.
- 18) Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* **53**, 982-992, 2009.
- 19) RENAAL Study Investigators: Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* **26**, 1402-1407, 2003.
- 20) RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345**, 861-869, 2001.
- 21) **Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al.**: Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **54**, 2983-2987, 2005.
- 22) **Sakura H, Tanaka Y and Iwamoto Y**: Seasonal fluctuations of glycated hemoglobin levels in Japanese diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* **88**, 65-70, 2010.
- 23) **Tseng CL, Brimacombe M, Xie M, et al.**: Seasonal patterns in monthly hemoglobin A1c values. *Am J Epidemiol* **161**, 565-574, 2005.
- 24) **Higgins T, Saw S, Sikaris K, et al.**: Seasonal variation in hemoglobin A1c: is it the same in both hemispheres? *J Diabetes Sci Technol* **3**, 668-671, 2009.

Association of HbA1c variability with diabetic nephropathy
and renal dysfunction
in Japanese patients with type 2 diabetes

Hirobumi T_ogash¹⁾, Yoshihiko T_akahashi¹⁾, Takashi K_ajiwara¹⁾,
Hiroyuki H_onnma¹⁾, Kan N_agasawa¹⁾, Takayoshi S_asai¹⁾, Riyuki N_akagawa¹⁾,
Noriko T_akebe¹⁾, Jo S_attoh²⁾ and Yasushi I_shigaki¹⁾

¹⁾ Division of Diabetes and Metabolism, Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Japan

²⁾ NTT East Japan Tohoku Hospital, Sendai, Japan

(Received on January 19, 2015 & Accepted on February 4, 2015)

Abstract

We conducted a retrospective cohort study on the effect of HbA1c variability on progression of diabetic nephropathy and renal dysfunction in our registered Japanese out-patients with type 2 diabetes. Seven hundred fifty-two subjects with type 2 diabetes whose nephropathy had been at stage 1 in the second year from registration were studied for the risk for progression of nephropathy from stage 1 to stage 2 or higher. We defined the progression of renal dysfunction as a 30% or more decrease in eGFR from its second-year average. Mean HbA1c

and HbA1c variability assessed by the adjusted standard deviation (SD) were computed using second-year measurements after registration. In the Cox regression analyses using mean HbA1c and HbA1c SD as independent variables, neither of the two was significant for nephropathy progression after multivariate adjustment. Regarding the progression of renal dysfunction, however, HbA1c SD was an independent risk factor, while mean HbA1c was not. Therefore, the effect of HbA1c variability might be different between the two different outcomes.
