

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10483

研究課題名(和文) 糖尿病性腎臓病を含めた糖尿病患者の実態・リスク・長期予後の時代変遷による影響

研究課題名(英文) Long-term prognosis analyzed by the effect of diabetic kidney disease phenotypes and the effect of secular trends in type 2 diabetes

研究代表者

横山 宏樹 (Yokoyama, Hiroki)

滋賀医科大学・医学部・客員講師

研究者番号：80220573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性腎臓病(DKD)は、アルブミン尿と腎機能低下の有無から臨床研究を推進すべく提唱されている。糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)におけるコホート研究から、腎機能低下を有していても正常アルブミン尿であれば、死亡・心血管疾患発症・腎機能低下は決して不良でないことが分かった。また時代変遷に伴うわが国の糖尿病診療とHbA1cの推移を2002年～2018年のJDDMのデータから解析し、HbA1cは2014年までは治療法に関わらず改善し、以降は平坦化していることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎機能低下があれば正常アルブミン尿であっても糖尿病患者の死亡と心血管疾患発症は増悪することが欧米の研究で述べられている。日本人では心血管疾患既往者が少なく管理も良いことが今回研究結果と欧米との差異へ影響していると考えられる。他方で糖尿病患者の高齢化と低血糖リスク軽減を考慮した管理基準の緩和化が、HbA1cの推移として平坦化として最近表れて来っており、今回の研究成果は、今後これらを含めた至適対策への基盤になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Cohort studies performed in Japan Diabetes Data Management study group (JDDM) revealed that the risk of death, cardiovascular disease morbidity and renal function decline was not poor in patients with decreased renal function if albuminuria remained normal. Trend analysis in diabetes therapy and HbA1c from 2002 to 2018 showed that HbA1c continued to improve until 2014 and remained unchanged thereafter in Japanese patients with type 2 diabetes, irrespective of the treatment modality.

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病 臨床疫学 生命予後 心血管疾患発症率 コホート研究

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者の予後改善のためには、血管合併症の克服が大きな医療課題である。近年、多くの新たな糖尿病関連治療薬の開発により糖尿病治療成績が向上し、血管合併症の発症・進展率が改善されてきているが未だ十分ではない。また、レニン・アンジオテンシン系阻害剤の普及と糖尿病患者の高齢化に伴い、アルブミン尿の増加を伴わず腎機能のみが低下している患者が増加してきており、新たに糖尿病性腎臓病 (DKD) の概念が提唱されている。しかしながら、我が国における DKD の実態、予後、治療戦略については十分に解明されていない。

また、ここ 20 年で多くの新たな糖尿病関連治療薬が活用されて来ているが、時代の推移に伴う血糖コントロールの推移について、糖尿病治療法別に十分な解析がなされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)で実施している全国約 50 施設からの 50,000 人を超える糖尿病患者の治療成績を解明し、また時代背景が 10 年異なる 2 つの前向きコホート研究を基に、時代変遷に伴うわが国の糖尿病診療・治療成績の推移、DKD の観点から見た生命予後・心血管疾患発症予後・腎機能悪化進展率への影響を明らかにすることである。

3. 研究の方法

コホート研究において、観察開始時に DKD の概念に基づき 4 群の DKD phenotypes に対象者を群別し、各群での A) 心血管疾患・死亡の発症率、B) 腎機能悪化 (eGFR 30 未満) に至る累積進展率、C) 追跡期間における eGFR の推移を調べる。DKD phenotypes で分類される 4 群とは、腎機能低下 (eGFR mL/min/1.73 m² 未満) の有無とアルブミン尿 (30mg/ gCr 以上) の有無で分けられた群で、DKD なしの対照群は eGFR60 mL/min/1.73 m² 以上かつアルブミン尿 30mg/ gCr 未満を呈する群となる。

また JDDM で実施している糖尿病患者の治療成績の推移から、糖尿病治療法別に HbA1c の 2002 年から 2018 年に亘る trend を解析する。

4. 研究成果

Figure 1 に DKD の 4 群別による A) 心血管疾患・死亡の発症率、B) 腎機能悪化 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満) に至る累積進展率、C) 追跡期間における eGFR (mL/min/1.73 m²) の推移を示す。青が DKD なしの対照群、緑が正常アルブミン尿で腎機能低下群、赤がアルブミン尿有り腎機能正常群、橙がアルブミン尿有り腎機能低下群を示す。正常アルブミン尿腎機能低下群は、対照群と比較して、死亡・心血管疾患発症のリスク及び腎機能低下速度は同等であり、正常アルブミン尿腎機能低下群は、アルブミン尿高値群 (腎機能正常群・低下群を含め) に比べて、死亡・心血管疾患発症のリスク及び腎機能低下速度は明白に良好であることが判明した。

また HbA1c の糖尿病患者の糖尿病治療法別による 2002 年から 2018 年に亘る trend の解析の結果、インスリン単独治療群、インスリン + 非インスリン薬の併用群、非インスリン薬群ともに、2002 年から 2014 年までは HbA1c は改善し、以降は平坦化していることが判明した (Figure 2)。インスリン使用者の中では、インスリン単独は激減し、持効型インスリンの普及が目覚ましく、持効型インスリンと非インスリン薬の併用者が著増していた。低血糖の回避と高齢者の HbA1c 目標の緩和化が、2014 年以降の HbA1c の平坦化に寄与していた。

< 引用文献 >

Yokoyama H, Araki S, Kawai K, Yamazaki K, Shirabe S, Sugimoto H, Minami M, Miyazawa I, Maegawa H for the JDDM Study Group. The prognosis of patients with type 2 diabetes and nonalbuminuric diabetic kidney disease is not always poor: implication of the effects of coexisting macrovascular complications (JDDM54). *Diabetes Care* 2020;43:1102-1110.

Yokoyama H, Araki SI, Yamazaki K, Kawai K, Shirabe SI, Oishi M, Kanatsuka A, Yagi N, Kabata D, Shintani A, Maegawa H; JDDM study group. Trends in glycaemic control in patients with insulin therapy compared with non-insulin or no drugs in type 2 diabetes in Japan: a long-term view of real-world treatment between 2002 and 2018 (JDDM 66). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022;10:e002727.

Figure 1

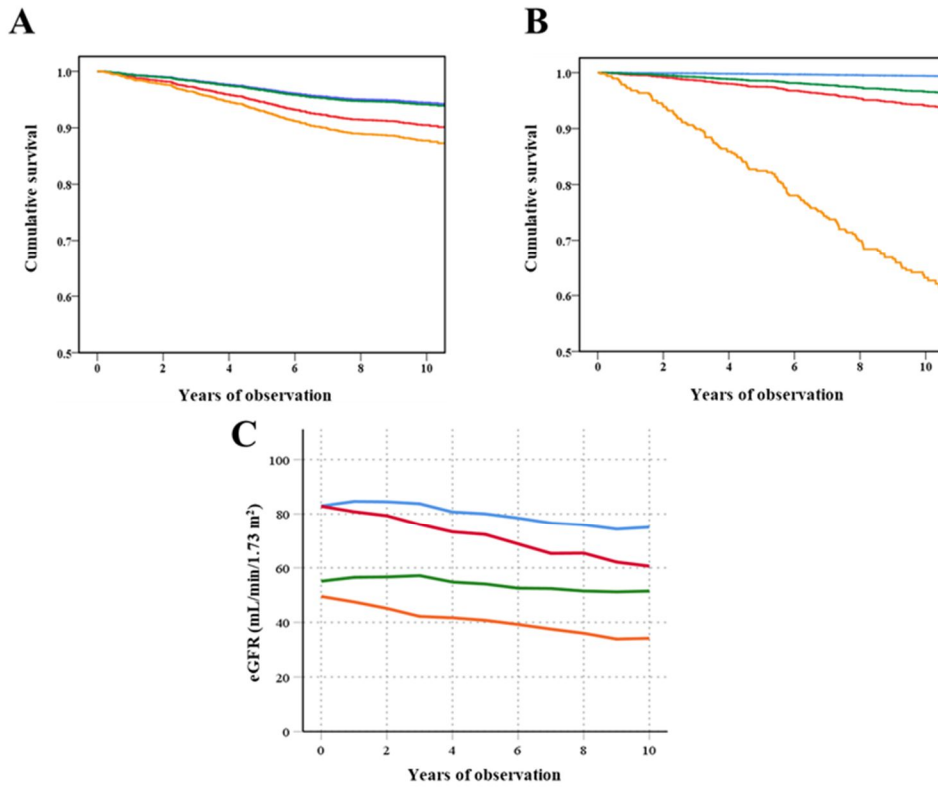
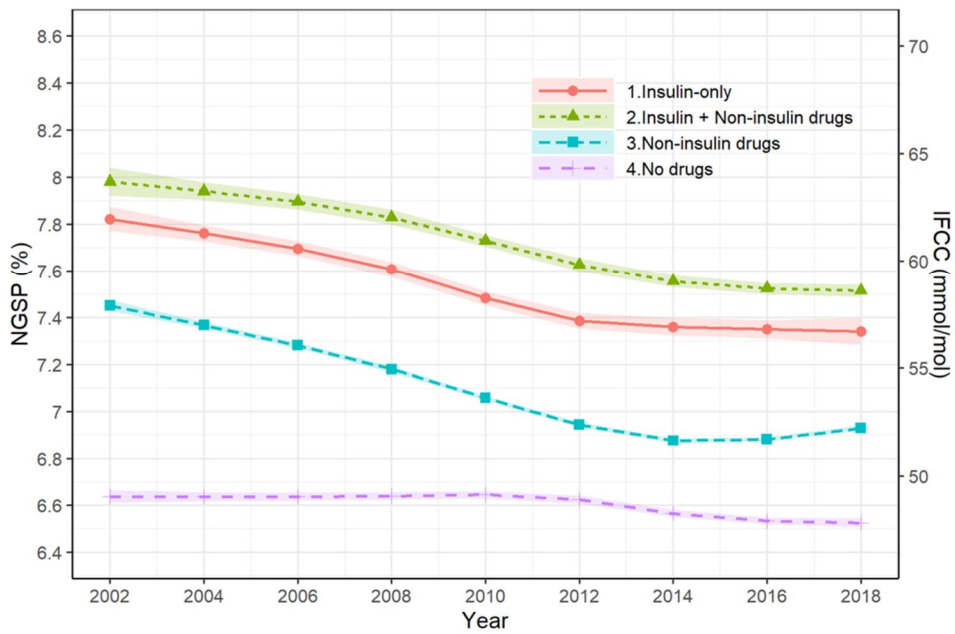


Figure 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yokoyama Hiroki, Araki Shin-ichi, Yamazaki Katsuya, Kawai Koichi, Shirabe Shin-Ichiro, Oishi Mariko, Kanatsuka Azuma, Yagi Noriharu, Kabata Daijiro, Shintani Ayumi, Maegawa Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Trends in glyceic control in patients with insulin therapy compared with non-insulin or no drugs in type 2 diabetes in Japan: a long-term view of real-world treatment between 2002 and 2018 (JDDM 66)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e002727 ~ e002727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2021-002727	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yokoyama H et al.	4. 巻 43
2. 論文標題 The Prognosis of Patients With Type 2 Diabetes and Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease Is Not Always Poor: Implication of the Effects of Coexisting Macrovascular Complications (JDDM 54)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 1102-1110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc19-2049/-/DC1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 横山宏樹	4. 巻 54
2. 論文標題 腎疾患を有する糖尿病・代謝疾患の留意点	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 134 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 横山宏樹、荒木信一、前川聡	4. 巻 15
2. 論文標題 わが国における糖尿病患者の兆候の推移	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 18 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 横山宏樹	4. 巻 36
2. 論文標題 日本における糖尿病および腎症の現状と予後 (JDDM研究の結果より)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 糖尿病合併症	6. 最初と最後の頁 116 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 横山宏樹、荒木信一、前川聡	4. 巻 11
2. 論文標題 JDDM - 日本人 2 型糖尿病の管理状況の動向とDKDから見た予後	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病の最新治療	6. 最初と最後の頁 82 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 横山宏樹
2. 発表標題 JDDM・腎症の現状と課題
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山宏樹
2. 発表標題 日本人の糖尿病の現状 ~ JDDMコホート研究Update2021 ~
3. 学会等名 第55回糖尿病学の進歩 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山宏樹
2. 発表標題 糖尿病腎臓病 JDDMコホートにおけるアルブミン尿とGFRから見た予後
3. 学会等名 日本糖尿病学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横山宏樹
2. 発表標題 日本における糖尿病および腎症の現状と予後（JDDM研究の結果より）
3. 学会等名 日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山宏樹
2. 発表標題 JDDM54 study over view
3. 学会等名 日本腎臓病学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山宏樹
2. 発表標題 2型糖尿病のインスリン治療の現状～医学・医療に果たしたインスリンの偉大な功績を講えて～
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 門脇 孝	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 172
3. 書名 糖尿病学 2021	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	荒木 信一 (Araki Shin-ichi) (80378455)	滋賀医科大学・医学部・非常勤講師 (14202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------