

HbA1c variability and the development of microalbuminuria

in type 2 diabetes: Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2

(2型糖尿病患者における、HbA1cの変動が
微量アルブミン尿発症に及ぼす影響の検討)

2 0 1 3

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

菅原 歩美

筑波大学

博士（医学）学位論文

目次

I. 背景

- I-I. はじめに.....3
- I-II. 糖尿病診断における HbA1c.....3
- I-III. 血糖値および平均 HbA1c が血管合併症発症に及ぼす影響.....5
- I-IV. 血糖値の変動が血管合併症発症に及ぼす影響.....6
- I-V. HbA1c の変動と糖尿病の合併症に関する先行研究の動向と課題.....8

II. 目的.....11

III. 方法

- III-I. 対象者.....12
- III-II. ベースライン時および追跡期間の設定.....13
- III-III. ACRの測定および微量アルブミン尿発症の定義.....13
- III-IV. HbA1c 測定および HbA1c variability の定義.....13
- III-V. その他の臨床指標の測定.....14
- III-I. 統計処理.....14
- III-VI. 倫理的配慮.....15

IV. 結果

- IV-I. 対象者臨床像.....16
- IV-II. HbA1c variability と微量アルブミン尿発症の関連の検討.....16
- IV-III. 平均 HbA1c と HbA1c variability の測定期間別解析.....17
- IV-IV. 平均 HbA1c と HbA1c variability の影響の比較.....18

V. 考察

V – I. 微量アルブミン尿発症の頻度について í í í í í í í íí 20

V – II. 平均 HbA1c、HbA1c variability 算出のための HbA1c 測定期間.....í 21

V – III. 先行研究や後続研究との結果の比較 í í í í í í í íí 22

V – IV. HbA1c variability が微量アルブミン尿発症に影響したメカニズムí 23

V – V. 本研究の強みí í í í í í í íí 24

V – VI. 本研究の限界点í í í í í í í í í í í í í í í íí 25

VI. 結論í í í í í í í í í í í í í í í íí 27

VII. 引用文献í 28

VIII. 図表í .37

IX. 謝辞í .í 46

I. 背景

I－I. はじめに

糖尿病は、インスリン分泌能低下とインスリン感受性低下のどちらか、または両者によって引き起こされるインスリン作用の不足による慢性的な高血糖を主徴とし、特徴的な代謝異常を伴う疾患である。インスリン作用不足には様々な環境要因や遺伝素因が関連しており、成因によって「1型糖尿病」「2型糖尿病」「その他特定の型」「妊娠糖尿病」に分類される。糖尿病は自覚症状の乏しいことが多く、不十分な管理状態が継続すると網膜症や神経障害、腎症等の細小血管合併症、ならびに脳卒中や虚血性心疾患などの大血管合併症の発症を招く¹⁻⁵。さらに、近年では糖尿病とうつ病の関連も指摘されており^{6,7}、うつ病によるさらなる糖尿病管理不良といった悪循環が懸念される。

糖尿病患者は世界中で増加し続けており、成人における糖尿病人口は、2012年時点で約3億7,100万人（有病率約8.3%）に達したと報告されている⁸。我が国における糖尿病患者数は世界第9位の約710万7,700人であり、2030年には1,000万人を超えると推定されている。今後、高齢化がますます進行していく中で、糖尿病患者の増加と、それに伴う生活の質（quality of life: QoL）の低下や医療費の増大をいかにして食い止めるかが重要な課題となっている。

I－II. 糖尿病診断における HbA1c

2010年7月より我が国の新しい糖尿病診断基準が施行され、グリコヘモグロビン（HbA1c） $\geq 6.1\%$ （Japan Diabetes Society: JDS値）が、「糖尿病型」と判定される条件のひとつに加わった⁹。

HbA1cは、ヘモグロビン（Hb）のβ鎖N末端のバリンにグルコースが非酵素的に結合することにより生成され、高血糖の持続によってその割合が増加することから、慢性的な高血糖状態を表す指標として有用である。赤血球の寿命に伴い過去2~3カ月の平均血糖値を示すとされている。HbA1cの測定は、食事による影響を受けないことから測定値が安定することや、採取にあたり食事時間の指示がないため患者にとっても負担が少ないことなどの利点を有する。

一方で、従来は測定値の施設間差が大きいことから、診断基準には用いられていなかった。1993年に我が国で実施されたグリコヘモグロビンの標準化に関する委員会の調査¹⁰では、施設間差が生じる要因として、不安定HbA1c分画除去・未除去施設の混在、測定機種により測定されるHbA1c分画の特異性の相違を挙げた。そこで同委員会では、1) HbA1c測定には安定分画のみ使用、2) 標準品を用いて実測値を補正するという基準を設けることで、施設間差が是正されたと報告している¹¹。さらに、75gOGTT正常型、Hb、血清クレアチニン濃度正常、その他HbA1c値に影響する病態を有していない対象者725名の標準化測定値を集計することで、HbA1cの正常値を4.3~5.8%と定めた¹¹。その後欧米でもInternational Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) によってHbA1cの標準化が進められ、定められたNational Glycohemoglobin Standardization program (NGSP) 値はJDS値と比較して約0.4%高値となった。そこで我が国では、 $JDS値(\%) \times 1.02 + 0.25$ という換算式を用いて2013年度よりNGSP値を採用することとした¹²。

また、糖尿病型をJDS値で6.1%以上と定義した根拠としては、糖尿病の分類と診断基準に関する委員会による報告がある¹³。同委員会では、60歳未満のOGTT受診者6,658名を対象に、HbA1cと空腹時血糖値及びOGTT2時間値との相関と回帰

式による代替値の検討を行った。その結果、HbA1c は空腹時血糖値・OGTT2 時間値とも高い相関（それぞれ $r=0.854$ 、 0.809 ）を示した。回帰式により、空腹時血糖値 126mg/dl ・OGTT2 時間値 200mg/dl に相当する HbA1c はそれぞれ 6.1% ・ 6.0% と算出された。逆に、HbA1c 6.1% に相当する値は、空腹時血糖値 124.4mg/dl ・OGTT2 時間値 199.3mg/dl であった。これらの結果から 6.1% を糖尿病型と定義した¹³。一方欧米では、960名のピマインディアンを対象とした研究¹⁴、1,018名のエジプト人を対象とした研究¹⁵、2,821名を対象とした米国全国健康栄養調査Ⅲにおいて、HbA1c が $6.0\sim 7.0\%$ の間で網膜症の有病率が急増すると報告されていた¹⁶。Coragiuri らが、上述の研究と、さらにいくつかの HbA1c と網膜症の有病率を調査した研究結果（合計対象者 28,010名）を統合し HbA1c を細分化した結果、 6.5% （NGSP 値）が糖尿病診断のカットオフ値として最適であると結論づけた^{17,18}。すなわち、日本での診断基準値と欧米での診断基準値は一致している。

I-III. 血糖値および平均 HbA1c が血管合併症発症に及ぼす影響

また、糖尿病患者において、HbA1c が増加するにつれて血管合併症発症・進展のリスクが上昇する（つまり、HbA1c を低下させることで血管合併症の発症・進展を抑制できる）ことは、1型・2型糖尿病ともに Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) や UK prospective Diabetes Study (UKPDS)を始めとした多くの大規模臨床研究にて一貫した結果が報告されており、確固たるエビデンスとなっている^{1-3,19-22}。これは我が国においても同様であり、例えば日本人2型糖尿病患者における代表的な大規模臨床研究である Japan Diabetes Complications Study (JDACS)では、HbA1c が 1% 高くなるごとに、網膜症進展のリスクが 1.66 倍[95%信頼区間 $1.41-1.96$]高くなったと報告している²⁰。また、図1に示すように熊本スタディでは、HbA1c が 7% （JDS 値）を超えたところから網膜症・腎症の進展率が急激に増加することを示した²

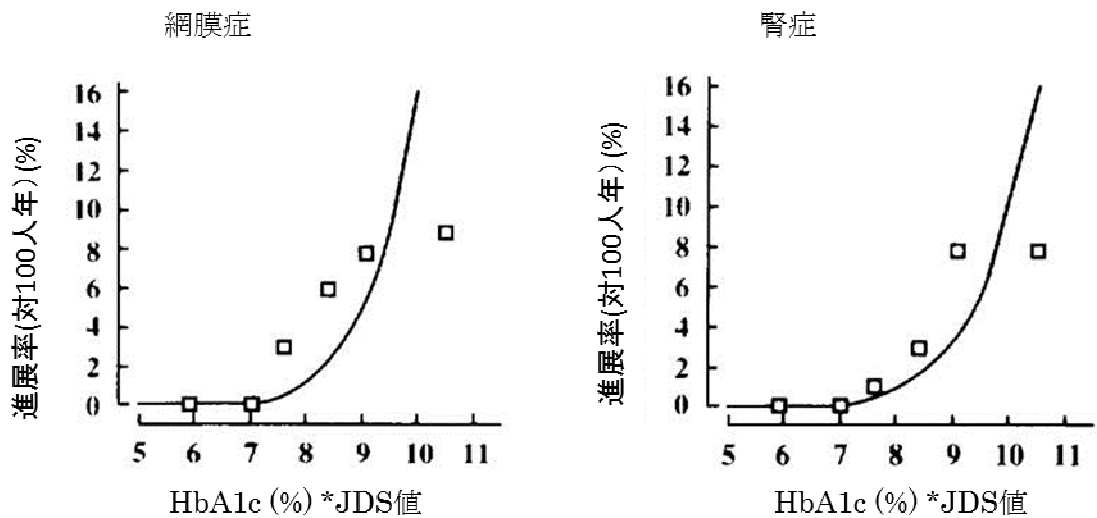


図1 HbA1cと合併症進展率の関係（文献2より引用）²

I—IV. 血糖値の変動が血管合併症発症に及ぼす影響

加えて近年では、血糖値や HbA1c の変動と糖尿病性大・細小血管合併症の発症および進展との関連についても着目されつつあるが、血糖値の変動の評価基準が研究ごとによって異なることもあり、特に糖尿病細小血管障害の発症のリスクとなりうるかについては未だ結論が出ていない²³。血糖値の変動とは、例えば、図2のA群とB群のように、平均血糖値は同じであってもその経過（変動幅）が異なることで、合併症発症リスクが異なる可能性があるということである。

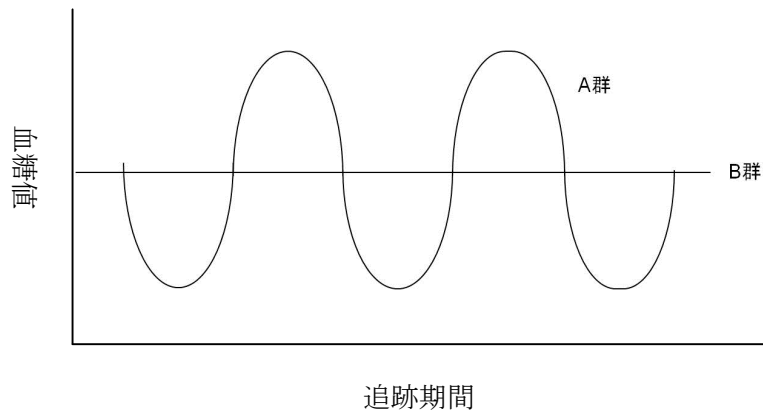


図2 血糖値の平均と変動のイメージ

短期の血糖値変動でコントロールが必要なものには、食後高血糖が挙げられる。食後高血糖は、HbA1cのコントロールが良好な患者においても生じうる現象であり^{24,25}、空腹時血糖以上に全死亡や心血管疾患との関連が強いことが、合計20,000名のヨーロッパ人を対象とした10の研究を統合したDECODE study²⁶、合計6,573名のアジア人のコホート4つをメタアナリシスしたDECODA study²⁷、Lavitanら²⁸によるメタアナリシスなどで示されている。食後高血糖と細小血管合併症との関連については、Shiraiwaらが232名の2型糖尿病患者を対象とした横断研究を行い、食後高血糖は網膜症・神経障害の発症とそれぞれ独立した関連性を認め、腎症とも独立ではないが関連性を認めたと報告している²⁹。

また、血糖値の日内変動と合併症の関係については未だ結論が出ていない。DCCTでは、HbA1c別の合併症発症率は、強化療法群に比べて従来療法群で高いと報告し²¹、その理由として、前者は1日あたりのインスリン注射の回数が少ないことによって血糖値の変動幅が大きい³⁰、同じHbA1cであれば従来療法群は強化療法群と比べて平均血糖値が高い³¹ことなどを挙げていたが、その後の研究で、1日に7回血糖値を測定して血糖値の変動と大・細小血管合併症の発症の関連を検討したところ平均血糖値の

みが有意となり、血糖値の変動は有意差を認めなかったことを報告した^{32,33}。さらに、同じ HbA1c ならば従来療法群で合併症発症率が高いというのは、もともとの対象者臨床像が異なっていたことによるもので、調整を行うと両群での合併症発症リスクは同等であるとの見解を示した³⁴。一方で、強化療法群の管理目標に mean amplitude of glycaemic excursions (MAGE) < 100mg/dl を導入した熊本スタディ³⁵では、独立性については明らかではないものの合併症発症率が低下した強化療法群で有意に MAGE が低かったと報告している。さらに Monnier らは、2 型糖尿病患者において MAGE と酸化ストレスとの関連を報告していることから³⁶、2 型糖尿病患者における血糖値の変動と合併症発症には何らかの関連がある可能性が高い。

また、Gimeno-Orna らは空腹時血糖値の日間変動と網膜症発症の関連を前向きに調査した結果、変動係数が4分位で最も高い群で有意に差を認めたと報告した³⁷。同様に、Muggeo らは空腹時血糖値の日間変動が全死亡率に関連したことを報告した³⁸。

このように、血糖値の変動としての指標は数多く存在し、合併症との関連を認めるものも多いが、今後さらなる検討が望まれている。

I—V. HbA1c の変動と糖尿病の合併症に関する先行研究の動向と課題

糖尿病患者における HbA1c は夏に低く冬に高い季節変動を示すことが知られている^{39,40}が、近年 HbA1c の変動 (HbA1c variability) と大・細小血管合併症発症との関連が注目されている。例えば Prince らは、ベースライン時と最終時の HbA1c 値の差異が大血管合併症の発症に関連したと報告している⁴¹。さらに連続的に採取した HbA1c の個人間変動(SD)で表される HbA1c variability が、平均 HbA1c とは独立して糖尿病性の細小血管合併症に関連することが 1 型糖尿病患者において 3 つ⁴²⁻⁴⁴、大血管障害については 2 型糖尿病患者で 2 つ^{45,46} 報告されている。細小血管疾患における報告はすべて欧

米人の1型糖尿病患者を対象とした研究⁴²⁻⁴⁴であり、欧米人とは肥満などの特徴が異なるアジア人⁴⁷や、1型糖尿病と合併症発症要因が異なる可能性がある2型糖尿病患者⁴⁸においては検討されていない。実際に曾根らは、糖尿病性神経障害において、1型糖尿病患者と2型糖尿病患者でリスクファクターが異なっていたことを報告している⁴⁸ため、1型糖尿病患者において検討がなされていても、2型糖尿病患者においても検討することが必要であった。

2型糖尿病患者を対象とした先行研究としては、HbA1c variability と心血管疾患発症のサロゲートマーカーである内膜中内膜複合体厚 (Intima Media Thickness: IMT) の増加の関連を検討した Kim らの研究⁴⁶と、心血管疾患発症との関連を検討した Bouchi らの研究⁴⁵がある。Kim らは120名の2型糖尿病患者を対象に、2年間に測定した HbA1c variability と IMT の変化量を調査したが、平均 HbA1c が有意に IMT 増加量と関連した一方で HbA1c variability については有意差を認めなかった⁴⁶。しかしながら、調査期間が2年間と短かったことや、エンドポイントでなく IMT の増加を目的変数とした多変量解析である点が他の先行研究とは異なった。また、Bouchi ら⁴⁵が689名の患者を対象に、平均 HbA1c、HbA1c variability を4群 (平均 HbA1c 上下群、HbA1c variability 上下群の組み合わせ) に分類し心血管疾患発症との関連を検討したところ、両者が上位に属するグループで、有意に心血管疾患の発症率が増加することを報告した。しかしながら、1型糖尿病患者において HbA1c variability と心血管疾患発症を検討した Waden ら⁴³は、連続変数としての HbA1c variability は心血管疾患発症に独立して有意に関連したが、Bouchi らと同様に平均 HbA1c と HbA1c variability を組み合わせて4群に分類した解析では有意差を認めなかったと報告している。よって、前述したように細小血管合併症についても1型糖尿病患者で検討されていても、2型糖尿病患者でも検討する必要があると言える。

さらに、2型糖尿病患者においても HbA1c variability が細小血管合併症の独立したリスクファクターになるのであれば、平均 HbA1c と比較してその影響力がどの程度であるかについても調査することが、血糖管理の観点からも重要である。1型糖尿病患者については、Waden らが Kaplan-Meier 法にて、カテゴリカルデータに変換した平均 HbA1c と HbA1c variability の強さの比較を行い、腎症進展に関して両者の影響力がほぼ同等であることを示した⁴³が、連続変数を用いて評価した研究はない。

また、すべての先行研究では、追跡期間（エンドポイント発症までもしくは観察終了まで）に得られたすべての HbA1c を用いて平均値・variability を算出しており、HbA1c variability が血管合併症発症と関連することは明らかだが、ある時点からの発症を予測した研究はなされていない。

II. 目的

本研究では、日本人2型糖尿病患者を対象に、1) HbA1c variability が微量アルブミン尿の発症に関連するかを検討すること、2) 初診（コホート研究登録）から1年間を HbA1c 測定期間として設定しデータを集積、ベースライン時のデータとして使用することで微量アルブミン尿の発症予測が可能かどうか先行研究との比較を行うこと、3) HbA1c variability と平均 HbA1c の影響力の強さの比較を行うことを目的とした。

III. 方法

III- I. 対象者

対象は、2000年から2007年の間に Tsukuba Kawai Diabetes Registry database⁴⁹ に登録された 21歳~79歳の2型糖尿病患者 1713名とした。Tsukuba Kawai Diabetes Registry は、茨城県つくば市にある川井クリニックに初診で来院した糖尿病患者全員を登録しているコホート研究である。対象となった1,713名のうち、図1のフローチャートに基づき最終追跡対象者を812名とした。

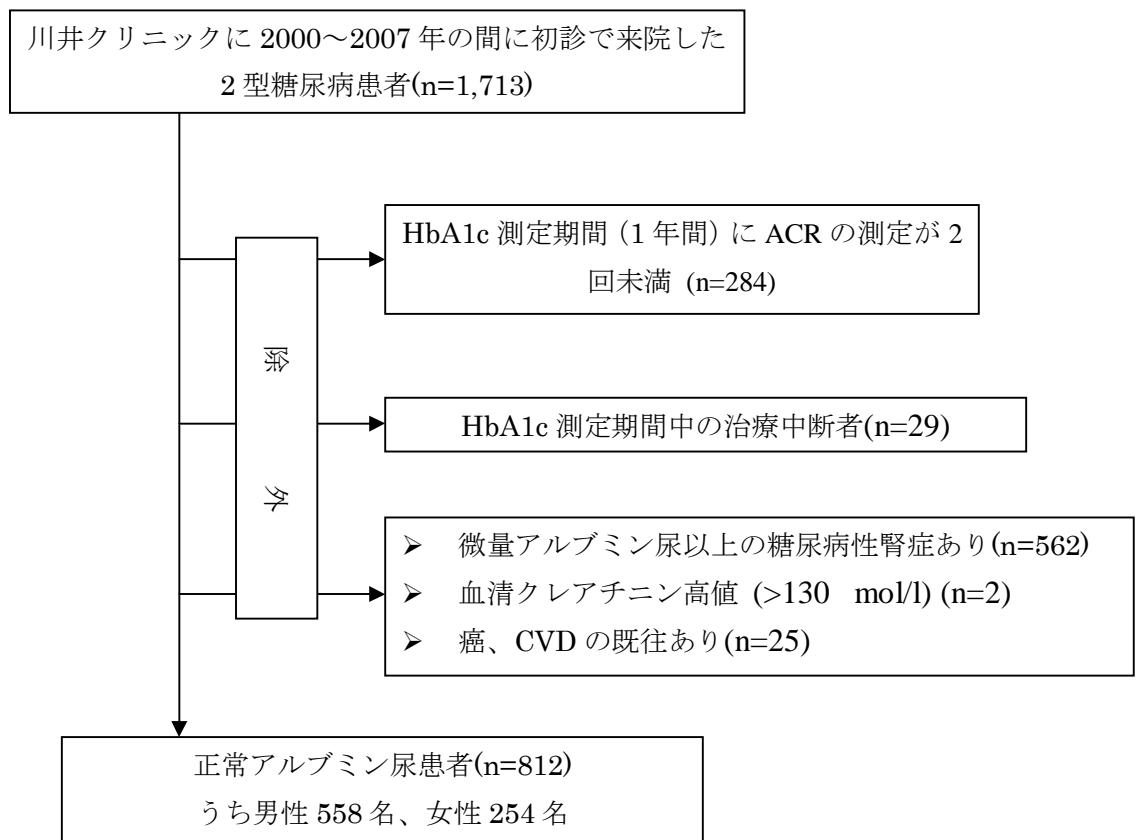


図3 観察対象者選定のフローチャート

III- II. ベースライン時および追跡期間の設定

対象者それぞれについて、登録時点から1年間を平均HbA1c・HbA1c variabilityを測定するためのHbA1c測定期間とし、1年後の時点进行ベースライン時と設定した(図4)。追跡期間は、ベースライン時から微量アルブミン尿の発症時点もしくは2011年11月までの最終ACR測定時点とした。

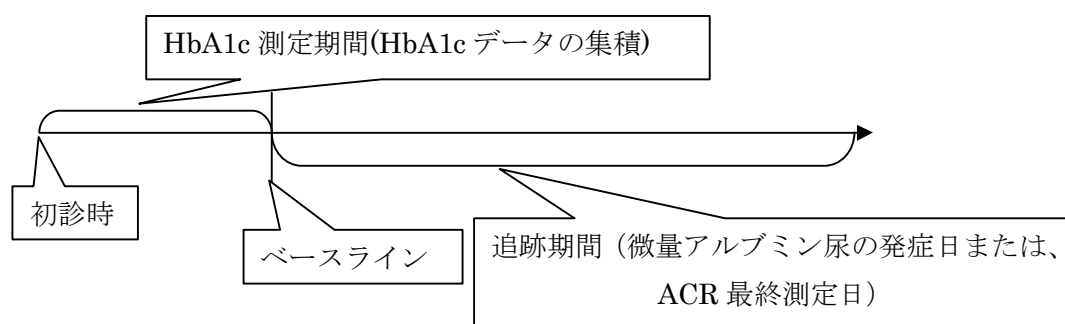


図4 ベースライン設定、フォローアップのイメージ図

III- III. ACRの測定および微量アルブミン尿発症の定義

微量アルブミン尿の発症は、3回連続採取した尿中アルブミン/クレアチニン比(albumin-to-creatinine ratio; ACR)のうち、2回以上が $\times 30$ mg/gとなった時点とした。HbA1c測定期間中および追跡期間中、ACRは半年ごとに測定を行った(免疫比濁法: Microalbumin-HA test, 和光純薬工業, 大阪)。

III- IV. HbA1c測定およびHbA1c variabilityの定義

HbA1cは、高速液体クロマトグラフィー法(HLC-723, 東ソー株式会社, 東京)にて測定を行った。HbA1c variabilityは、先行研究に基づき⁴²⁻⁴⁶SD値で表した個人内変動を採用した。

平均HbA1c、HbA1c variabilityは1年間のHbA1c測定期間中に得られたものを採用したが、先行研究との比較のために、追跡期間中すべての値を使用したもの、初診か

ら半年を除いた7~18カ月の値を使用したものも算出した。(A) 全期間、(B) 1~12カ月間、(C) 7~18カ月間で得られたHbA1cを使用したデータとした。さらに、先行研究⁴²に基づき対象者間の測定回数nの違いによるHbA1c variabilityの補正を $SD/\sqrt{[n/(n-1)]}$ の式を用いて行った。

平均HbA1cとHbA1c variabilityがそれぞれ微量アルブミン尿の発症に及ぼす影響の強さを比較する際には、平均HbA1c、HbA1c variabilityをそれぞれ標準化（平均値±標準偏差= 0.0 ± 1.0）した。

III-IV. その他の臨床指標の測定

身長・体重は薄着、靴下着用状態で測定し、Body Mass Index (BMI) は体重(kg) / [身長 (m)]²で算出した。血清コレステロール値は直接酵素法にて測定し(BM-80-60, 日本電子, 東京)、血圧は安静座位状態で、医師による測定を行った。喫煙歴の有無は患者の自己申告に基づいた。

III-V. 統計処理

観察終了時の正常アルブミン尿者と微量アルブミン尿者のベースライン時の臨床像比較には、カイ 2 乗検定および t 検定を用いた。また、HbA1c variability が微量アルブミン尿発症に関連するかについては、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。平均 HbA1c と HbA1c variability の相関にはピアソンの相関係数を用い、両者が微量アルブミン尿発症に与える影響を調べるために Kaplan-Meier 法(ログランク検定)を実施した。すべての解析には IBM SPSS statistics 19 (IBM corporation, Chicago, IL) を使用し、統計学的有意水準は 5%未満とした。

Ⅲ－Ⅵ. 倫理的配慮

本研究の計画は、ヘルシンキ宣言および国によって定められている「疫学研究に関する倫理指針」に則って立案されており、その研究プロトコールは川井クリニック倫理委員会にて承認されている。また、本研究は、通常診療によって得られたデータを活用しており、研究のために患者に新たな負担を強いていない。検査結果が統計学的に処理されて研究に使用される可能性があることは、初診時に口頭で説明および院内に掲示をすることで患者同意を得た。

IV. 結果

IV-I. 対象者臨床像

1年間の HbA1c 測定期間ののち、平均追跡期間は 4.3 ± 2.7 年であり、812 名中 193 名が微量アルブミン尿を発症した。患者一人あたりの HbA1c 測定の中央値は 11.0 (5-12) 回、対象者の平均年齢は 54.9 ± 10.4 歳だった。微量アルブミン尿を発症した患者と正常アルブミン尿の患者の臨床像を比較したデータを表 1 に示す。微量アルブミン尿発症者は、正常アルブミン尿発症者と比較して、年齢、糖尿病罹病期間、血圧、コレステロール、降圧薬・経口血糖降下薬の服用率が有意に高値であった。

また対象者のうち、高血圧薬を服用していた患者は 259 名であったが、その中でアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)もしくはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を服用していた患者の比率は両群で有意差を認めなかった(7.5% vs. 12.2%, $p=0.15$)。

IV-II. HbA1c variability と微量アルブミン尿発症の関連の検討

HbA1c variability が微量アルブミン尿発症に関連するか検討した結果を表 2 に示す。平均 HbA1c のみ投入、HbA1c variability のみ投入、両方を同時投入の 3 回に分けて検討を行った。その結果、すべての解析で、微量アルブミン尿発症の既知リスク（年齢、糖尿病罹病期間、喫煙）とともに平均 HbA1c、HbA1c variability は、単独投入の際も同時投入の際も微量アルブミン尿の発症に有意に関連した。収縮期血圧については有意差を認めなかったが、「収縮期血圧」の代わりに「降圧剤服用の有無」を因子として投入したところ、有意に微量アルブミン尿発症リスクを上昇させた (HR[95%CI] = 2.18[1.60-2.96])。

IV-III. 平均 HbA1c と HbA1c variability の測定期間別解析

本研究における対象者の HbA1c 値の変化を図 5 に示す。

すべての先行研究⁴²⁻⁴⁶では、登録開始から合併症発症までのすべての HbA1c 値を平均 HbA1c、HbA1c variability の算出に用いていた。さらに、DCCT の強化療法群⁴²では、HbA1c 値がベースライン時から著しく低下することを見越して最初半年間のデータを除いて検討を行っていた。本研究においても、発症群・非発症群とも初診時から 6 カ月頃まで HbA1c 値が低下、その後ゆるやかな上昇傾向を示した。インスリンが必須の 1 型糖尿病患者と異なり、2 型糖尿病患者は治療法が多様であるため、微量アルブミン尿発症別・治療法別（食事療法のみ；diet、インスリン治療；インスリン、経口血糖降下薬服用；OHA）に HbA1c 値の変化を検討した（図 6）結果、発症群・非発症群とも常にインスリン>OHA>diet の状態を保ちながら HbA1c 値が推移し、また、どの治療法においても HbA1c 値は発症群>非発症群であった。各群とも HbA1c 値の推移傾向は全体と同様であった。

図 5 の傾向を踏まえ、Cox 比例ハザードモデルに投入する平均 HbA1c 値・HbA1c variability が 1 年間のインターバル期間で得られたもので問題ないかを検討するために、初診時 HbA1c、全期間の HbA1c、最初半年間を除いた 7~18 カ月間の HbA1c 値から計算されたデータとの比較を行った（表 3）。初診時 HbA1c 値含め、(A)、(B)、(C) すべてにおいて、発症群は非発症群と比較して平均 HbA1c 値が高かった。また、両群とも平均 HbA1c 値は、(A) ≒ (B) > (C) であり、従来研究で用いられていた全期間での平均 HbA1c 値 (A) と、1 年間のインターバル期間で得られた平均 HbA1c 値 (B) は非発症群で 0.09%、発症群で 0.03% の違いであった。平均 HbA1c 値と HbA1c variability はともに HbA1c から得られる指標であるため、両者を同時に Cox に投入することが可能かどうかを検討するために数値の相関を確認した（表 4）。初診時 HbA1c は、(A)・(B)

の平均 HbA1c・HbA1c variability とやや強い相関を、(C) の平均 HbA1c 値・HbA1c variability と弱い相関を示した。平均 HbA1c 同士では、どの測定期間においても強く相関し合っていたが、HbA1c variability 同士では、(A) (B) 間での相関は強かったが、両者と (C) との相関は弱まったが、有意であった。また、測定期間ごとの平均 HbA1c と HbA1c variability との相関は、(B) では $r = 0.267$ と弱かったが、(A) ($r = 0.399$)、(C) ($r = 0.541$) ではやや強かった。

表 2 同様の Cox 解析を、HbA1c の測定期間を変更して実施した結果を表 5 に示す。初診時 HbA1c は単独では微量アルブミン尿発症に有意に関連した (表 5 モデル 1) が、HbA1c variability と同時投入 (表 5 モデル 8: 初診時 HbA1c のみでは HbA1c variability は算出できないため、(B) の数値を使用) すると、両者の有意差を打ち消し合った。また、平均 HbA1c・HbA1c variability とともに単独投入ではすべての期間で有意となった (表 5 モデル 2~7)。さらに、(A)・(B) の平均 HbA1c・HbA1c variability は、同時投入した際でもそれぞれが有意に微量アルブミン尿発症と関連した (表 5 モデル 9、10) が、(C) の平均 HbA1c・HbA1c variability の同時投入では、平均 HbA1c 値は有意でなくなり、HbA1c variability のみが微量アルブミン尿に有意に関連した (表 5 モデル 11)。

IV-IV. 平均 HbA1c と HbA1c variability の影響の比較

表 5 モデル 12 に示したように、HbA1c variability は微量アルブミン尿の発症に対し、平均 HbA1c と 1 SD あたり同程度のハザード比を有した。さらに、平均 HbA1c、HbA1c variability をそれぞれ 2 分位に分けて組み合わせ、微量アルブミン尿の発症を見た結果を図 7 と図 8 に示す。平均 HbA1c、HbA1c variability のカットオフ値はそれぞれ 7.4%、0.62% であった。 Kaplan-Meier 法を用いた図 7 では、「共に上位群」「平均

HbA1c 下位群／HbA1c variability 上位群」「平均 HbA1c 上位群／HbA1c variability 下位群」
「共に下位群」の順で累積死亡率が高かったが、ログランク検定による有意差は認めなかった($p=0.79$)。「共に下位群」を reference とし、他の調整因子とともに Cox 比例ハザードモデルにて解析を行ったところ、「共に上位群」では微量アルブミン尿発症リスクが 1.72 倍となった (図 8) が、「平均 HbA1c 下位群／HbA1c variability 上位群」「平均 HbA1c 上位群／HbA1c variability 下位群」の 2 つのグループでは、ハザード比は reference に比べて上昇したが、ともに有意差は認めなかった。

V. 考察

本研究では、日本人 2 型糖尿病患者において、HbA1c variability は従来の既知リスク⁴⁹とともに微量アルブミン尿の発症に関連することを明らかにした。我々の知る限りにおいて、本研究は 2 型糖尿病患者で HbA1c variability と細小血管合併症の関連を検討した最初の論文である。

V-I. 微量アルブミン尿発症の頻度について

本研究では、4.3 年の追跡期間中に 193 名 (23.7%) が微量アルブミン尿を発症した。UKPDS⁵⁰では、糖尿病と診断されてから年間 2.0% ずつ、10 年間で約 4 分の 1 の 2 型糖尿病患者が微量アルブミン尿を発症したと報告しており、本研究では、UKPDS に比べると 4 年間で 23.7% とやや発症頻度が高い。その理由としては、UKPDS の研究において利用された微量アルブミン尿の診断基準が ACR > 50mg/g と本研究で用いた ACR > 30mg/g よりも高かったこと、微量アルブミン尿発症群では、ベースライン時の糖尿病罹病期間がすでに 7.8 年であったことなどが考えられる。また、Hsu ら⁵¹が台湾人を対象に平均 6.2 年間追跡した研究では、36% の患者が微量アルブミン尿を発症しており、本研究と発症率は同等であった。さらに、我が国の糖尿病専門病院に通院している患者を対象とした Japan Diabetes Data Management (JDDM) Study⁵²では、登録患者の微量アルブミン尿有病率は約 32%、顕性アルブミン尿以上の腎障害の有病率は 11% であった。また、5,549 名のアジア人を対象とした the MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study⁵³では、39.8% が微量アルブミン尿を、18.8% が顕性アルブミン尿を有していたと報告している。本研究での、観察終了時の微量アルブミン尿以上の腎障害有病率は 54.9% (ベースライン時にすでに微量アルブミン尿以上の腎障害を有していた患者 562 名を足した値) であることから、有病率としても妥当であると考えられる。

V-Ⅱ. 平均 HbA1c、HbA1c variability 算出のための HbA1c 測定期間

本研究では、1 年間の HbA1c 測定期間を設けてベースライン時として平均 HbA1c、HbA1c variability を算出した点が、観察期間中（合併症発症までもしくは観察期間終了まで）に得られた全ての HbA1c 値を用いて平均 HbA1c、HbA1c variability を算出した先行研究⁴²⁻⁴⁶とは異なる。先行研究においては、HbA1c variability が合併症発症と関連することが明らかになったが、本研究によってさらに「現時点での HbA1c variability の結果が、将来の微量アルブミン尿の発症を予測する」ことがわかった。さらに、本研究では先行研究⁴²⁻⁴⁶に従い、観察期間中に得られたすべての HbA1c 値を用いた場合(A)、DCCT の強化療法群⁴²と同じく初診から半年のデータは除いた場合(C)についても検討し、どちらの場合も HbA1c variability は微量アルブミン尿発症と有意に関連したため、今回の研究データが先行研究と比較しても妥当であると言える。さらに、(A)と(B)の期間でそれぞれ得られた HbA1c variability の相関は非常に高かった($r=0.720$)ことから、初診から 1 年間の HbA1c variability を調べることで、その後数年間の HbA1c variability を反映する可能性があると考ええる。

一方で、7~18 カ月間に得られた HbA1c 値を用いた解析では、平均 HbA1c、HbA1c variability は、ともにそれぞれ単独では微量アルブミン尿発症と関連したが、同時に投入すると平均 HbA1c の有意性が打ち消された。前述の DCCT の強化療法群においても、平均 HbA1c、HbA1c variability はそれぞれ単独では $p<0.01$ であったが、同時に投入すると HbA1c variability はそのまま $p<0.01$ だが平均 HbA1c は $p=0.03$ と、同様の傾向を示した。この理由としては、(C)における平均 HbA1c と HbA1c variability の相関係数は $r=0.541$ と、(A) ($r=0.399$)・(B) ($r=0.267$)と比較しても高いため、多重共線性が影響している可能性がある。平均 HbA1c と HbA1c variability が相関することは Kim⁴⁶も指摘しており、両者の相関が最も弱い(B)の期間を使用することで、お互いに及ぼす影響を減らすことができると考える。しかしながら、図 5,6 に示したように、開

始後 6 カ月間の HbA1c 低下は著しく、治療の効果が大きく影響していると考えられる。実際、(B) と (C) の HbA1c variability の変動係数 (Coefficient of variation: CV) はそれぞれ 10.3%、5.3% と大きく異なっていた。これらを考慮に入れると、治療開始から 6 カ月を省いた (C) における値を使用することが望ましいとも考えられるため、今後は、算出に必要な期間の検討や、多重共線性の問題を解決することが必要である。

V-III. 先行研究や後続研究との結果の比較

本研究の前後に糖尿病患者における HbA1c variability と大・細小血管合併症の関連を検討した研究を表 6 に示す。

表 6 先行研究および後続研究のエンドポイントとハザード比

Author	DM type	Endpoint	HR	p
Kilpatrick ES et al. ⁴²	1	Development for retinopathy	1.22 (1.12-1.32)	<0.0001
	1	Development for nephropathy	1.13 (1.05-1.22)	0.001
Waden J et al. ⁴³	1	progression of nephropathy	1.34 (1.20-1.51)	<0.001
	1	CVD event	1.98 (1.39-62.82)	<0.001
Marcovecchino ML et al. ⁴⁴	1	Development for microalbuminuria	1.41 (1.28-1.54)	<0.001
Kim et al. ⁴⁶	2	IMT 増加	線形回帰	N.S
Hsu CC et al. ⁵¹	2	microalbuminuria	1.42 (0.93-2.17)	0.019 (p for trend)
Rodríguez-Segade S et al. ⁴⁵	2	progression of nephropathy	1.37 (1.12-1.69)	0.003
Ma WY et al. ⁵⁴	2	mortality	1.99 (1.11-3.54)	<0.05
Bouchi R et al. ⁴⁵	2	CVD event	3.38 (1.07- 10.36)	0.039
Penno G et al. ⁵⁵	2	microalbuminuria	1.31 (1.10-1.56)	0.002
	2	Retinopathy	-	N.S

今回の研究結果は、1 型糖尿病患者において HbA1c variability と細小血管合併症リスクを検討した先行研究の結果とも ⁴²⁻⁴⁶ 本研究の後に公表された 2 型糖尿病患者を対象に HbA1c variability と微量アルブミン尿発症を検討した Hsu らの研究 ⁵¹、Penno ら

の研究⁵⁵とも結果が一致した。特に、対象者の年齢が似ており、血圧や喫煙状況でも調整している Waden ら⁴³、Hsu ら⁵¹の研究とはハザード比もほぼ一致していた。

また、(B) の算出期間を採用した際に、平均 HbA1c と HbA1c variability がそれぞれ微量アルブミン尿の発症に及ぼすハザード比はほぼ同じであり、同等の影響を持っていると考えられた。これは Waden らが Kaplan-Meier を用いて示した結果と一致する⁴³。本研究においても、平均 HbA1c、HbA1c variability がともに高いと微量アルブミン尿発症のハザード比は 1.7 倍となったが、どちらかが上位群に属する場合には有意差は認めなかった。HbA1c が高くなると合併症発症リスクが上昇することは明らかであるので^{1-3, 20-22}、高い HbA1c は低下させなくてはならないが、HbA1c が低い患者であってもなるべく季節変動^{39,40}などは小さくしていく必要があると考える。

IV-IV. HbA1c variability が微量アルブミン尿発症に影響したメカニズム

本研究は観察研究であるため、HbA1c variability が微量アルブミン尿の発症に影響を及ぼしたメカニズムについては明らかではないが、いくつかの理由が推測される。

まずは、高血糖による酸化ストレスの増加である。2型糖尿病患者において、血糖値の日内変動は酸化ストレスが増大させることがわかっており³⁶、細胞レベルの研究において、短期の血糖値の逸脱は活性酸素の過生成と相関すると報告されている⁵⁶。さらに、血糖値の長期変動はフリーラジカルの産生に関連すると言われている⁵⁷。HbA1c は2~3カ月の血糖値の平均を反映するため、HbA1c variability が大きい患者では血糖値の変動も大きい可能性が高い。

次に、メタボリックメモリーの影響が考えられる。メタボリックメモリーとは、「現在の糖尿病コントロールが安定していても、過去にどのくらいの高血糖にどの程度暴露されたかは記憶され、将来の糖尿病血管合併症の発症に影響を及ぼす」という概念である^{58, 59}。メタボリックメモリーのメカニズムとして、ストレスのシグナル伝達を維持するために、細胞内のタンパク質や脂質の非酵素的糖化や、活性酸素・窒素種の超過によるものだと言われている⁵⁹。今回の検討では、初診時のHbA1c値は、独立して微量アルブミン尿の発症に影響したが、HbA1c variabilityとは互いに打ち消し合った。しかしながら、微量アルブミン尿発症群では、初診の時点で平均6年以上の糖尿病罹病期間を有しており、その経過は不明である。今後、糖尿病発症時点からの追跡調査を行うことで、メタボリックメモリーの影響を考慮に入れることが可能であると考えられる。

現段階でこれらは推測であり、今後 HbA1c variability と糖尿病血管合併症が関連するメカニズムは明らかにしていく必要があると考える。

V-V. 本研究の強み

本研究の最大の強みは、2型糖尿病患者において HbA1c variability と微量アルブミン尿の発症を検討した最初の研究であることである。また、1年間のベースラインデータを設定し平均 HbA1c と HbA1c variability データを算出することで、微量アルブミン尿発症の予測ができることを示した。また本研究は、HbA1c 測定期間中に中央値 11 回の HbA1c 測定を実施しており、この測定頻度は先行研究と比較しても圧倒的に多く^{42-44, 46}、得られたデータの信頼性に寄与していると考えられる。この測定回数の多さは、研究用に設定されたものではなく日本では日常診療上で行われているものである。HbA1c は前 2~3 カ月間の平均血糖値を反映しており、ほぼ毎月の測定では一部 partial interdependence している可能性を考え、3 カ月ごとの HbA1c を使用した再解析を行った

が結果は変わらなかった。(A1C variability for 1% increase: HR [95%CI] = 1.33 [1.02, 1.72], p= 0.036).

V – VI. 本研究の限界点

一方で本研究にはいくつかの限界点がある。まず1つ目は、本研究が日本の単一施設での観察研究であることである。しかしながら、対象者の特徴は、我が国の大規模臨床研究の結果と類似している⁶⁰ことから、外挿性はあると考えられる。さらに、我々の結果の後に他国で公表された同テーマの論文でも同様の結論が得られていることから、本研究結果は妥当であったと考えられる。

また、糖尿病の新規発症者ではなく、単一施設における初診患者を対象としている点も本研究の限界点であると考えられる。ベースライン時点で、微量アルブミン尿発症者では約8年間の罹病期間を有しており、その間の血糖値の変動が考慮に入られていない。罹病期間が長くなるにつれて、HbA1cの推移とともにHbA1c variabilityがどのように変化するかということや、次に述べる服薬の変化がHbA1c variabilityにどのように影響するかは今後の検討課題である。

3つ目は、HbA1c測定期間中・観察期間中の高血糖治療薬の変化や、ACE阻害薬/ARBの変化が考慮に入られていないことである。しかしながら、これらはすべての先行研究に共通する限界点^{42-44, 46}であり、現時点では、Cox比例ハザードモデルを用いる解析法の限界であるとも言える。さらに今回の解析では、HbA1cのSD値をHbA1c variabilityとして用いたため、HbA1c測定期間中にHbA1cがどのように変化していたのが考慮に入られていない。例えば、HbA1c (%)の経過が9.0, 7.0, 7.0, 7.0だった場合のSDは1.0となるが、8.0, 7.0, 8.0, 7.0と上下を繰り返してもSDは0.6となる。このよ

うに現在のHbA1c variabilityの測定法では、HbA1cの変動幅が大きいほどHbA1c variabilityは高くなるため、一度でもHbA1cが高い時点があることがHbA1c variabilityに大きく影響する。今後は、両者を差別化しなくてはならないが、その手法は残念ながら確立していない。後者の方が問題だと捉えるならば、HbA1cの変動幅を因子とするか、MAGEのような手法を検討するなど、今後HbA1c variabilityに関しても新しい評価数値を検討する必要があると考える。

VI. 結論

本研究において、**HbA1c variability** は 2 型糖尿病患者においても微量アルブミン尿の発症と関連することが明らかになった。また 1 型糖尿病患者と同じく、**HbA1c variability** は微量アルブミン尿の発症に平均 **HbA1c** と同程度の影響力がある可能性が示唆された。今後、他民族や他の合併症についての調査が望まれる。また、治療の変化を考慮に入れることや **HbA1c variability** のより良い測定方法については今後のさらなる検討が望まれる。

VII. 引用文献

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.* 1993;329:977-986
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:103-117
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:837-853
4. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: Meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332:73-78
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-234
6. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: The relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications.* 2005;19:113-122
7. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001;24:1069-1078

8. International Diabetes Federation. ID Diabetes ATLAS.
<http://www.idf.org/diabetesatlas/>. 2013; ACCEESS June 11
9. 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会, 清野裕, 南條 輝志男, 田嶋 尚子, 門脇 孝, 柏木 厚典, 荒木 栄一, 伊藤 千賀子, 稲垣 暢也, 岩本 安彦, 春日 雅人, 花房 俊昭, 羽田 勝計, 植木 浩二郎. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 *糖尿病*. 2010;53:450-467
10. 島健二, 遠藤治郎, 老耜宗忠, 大島一洋, 大森安恵, 片山善章, 金澤康徳, 河合忠, 河盛隆造, 菅野剛史, 清瀬闊, 中島弘二, 永峰康孝, 馬場茂明, 星野忠夫. グリコヘモグロビンの標準化に関する委員会の中間報告. *糖尿病*. 1994;37:233-243
11. 島健二, 遠藤治郎, 老耜 宗忠, 大島 一洋, 大森 安恵, 片山 善章, 金沢 康徳, 河合 忠, 河盛 隆造, 菅野 剛史, 清瀬 闊, 中島 弘二, 永峰 康孝, 馬場 茂明, 星野 忠夫, 網野 信行. グリコヘモグロビンの標準化に関する委員会報告. *糖尿病*. 1994;37:855-864
12. Gillett MJ. International expert committee report on the role of the a1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes care* 2009; 32(7): 1327-1334. *Clin Biochem Rev.* 2009;30:197-200
13. Ito C, Maeda R, Ishida S, Sasaki H, Harada H. Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in ogtt and hba1c. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;50:225-230
14. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ.* 1994;308:1323-1328
15. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A,

- Sous ES, Ali MA. Comparison of fasting and 2-hour glucose and hba1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*. 1997;20:785-791
16. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-1197
 17. International expert committee report on the role of the a1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327-1334
 18. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: Implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:145-150
 19. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The diabetes control and complications trial research group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986
 20. Kawasaki R, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H. 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;54:2288-2294
 21. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968-983
 22. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-412

23. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: Should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S150-154
24. Erlinger TP, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of u.S. Adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1734-1738
25. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P, Meigs JB. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:846-854
26. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161:397-405
27. Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Tajima N, Hu G, Borch-Johnsen K. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of asian origin: The decoda study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:555-561
28. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004;164:2147-2155
29. Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, Kato K, Yamamoto K, Kawashima A, Kanda T, Suzuki M, Imano E, Matsuhisa M, Hori M, Yamasaki Y. Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in japanese type 2 diabetic patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;336:339-345
30. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: A hemoglobin a1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA*. 2006;295:1707-1708
31. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Variability in the relationship between mean plasma glucose and HbA1c: Implications for the assessment of glycemic control. *Clin*

Chem. 2007;53:897-901

32. Service FJ, O'Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetic control and complications trial. *Diabetologia*. 2001;44:1215-1220
33. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with hba1c in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:365-371
34. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of glyceimic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes*. 2008;57:995-1001
35. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 2:B21-29
36. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295:1681-1687
37. Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B, Lou-Arnal LM. Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2003;17:78-81
38. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, Verlato G. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: The verona diabetes study. *Diabetes Care*. 2000;23:45-50
39. Sohmiya M, Kanazawa I, Kato Y. Seasonal changes in body composition and blood hba1c levels without weight change in male patients with type 2 diabetes treated with

- insulin. *Diabetes Care*. 2004;27:1238-1239
40. Liang WW. Seasonal changes in preprandial glucose, a1c, and blood pressure in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:2501-2502
 41. Prince CT, Becker DJ, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: Findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study (EDC). *Diabetologia*. 2007;50:2280-2288
 42. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1c variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: Data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008;31:2198-2202
 43. Waden J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH. A1c variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58:2649-2655
 44. Marcovecchio ML, Dalton RN, Chiarelli F, Dunger DB. A1c variability as an independent risk factor for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1011-1013
 45. Ryotaro Bouchi TB, Michino Mugishima, Naoshi Yoshida, Izumi Nyumura, Kiwako Toya, Toshihide Hayashi, Ko Hanai, Nobue Tanaka, Akiko Ishii, Yasuhiko Iwamoto. Fluctuations in hba1c are associated with a higher incidence of cardiovascular disease in japanese patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*. 2012;3:148-155
 46. Kim CS, Park SY, Yu SH, Kang JG, Ryu OH, Lee SJ, Hong EG, Kim HK, Kim DM, Yoo JM, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ. Is a1c variability an independent predictor for the progression of atherosclerosis in type 2 diabetic patients? *Korean Diabetes J*.

2010;34:174-181

47. Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet*. 2003;361:85
48. Sone H, Mizuno S, Yamada N. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:1925-1927; author reply 1925-1927
49. Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Shu M, Suzuki E, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the tsukuba kawai diabetes registry. *Diabetes Care*. 2007;30:1286-1288
50. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The united kingdom prospective diabetes study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225-232
51. Hsu CC, Chang HY, Huang MC, Hwang SJ, Yang YC, Lee YS, Shin SJ, Tai TY. Hba(1c) variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: A 7-year prospective cohort study. *Diabetologia*. 2012;55:3163-3172
52. Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M. Microalbuminuria is common in japanese type 2 diabetic patients: A nationwide survey from the Japan Diabetes clinical Data Management study group (JDDM 10). *Diabetes Care*. 2007;30:989-992
53. Wu AY, Kong NC, de Leon FA, Pan CY, Tai TY, Yeung VT, Yoo SJ, Rouillon A, Weir MR. An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in asian type 2 diabetic patients: The Microalbuminuria Prevalence (MAP) study. *Diabetologia*. 2005;48:17-26
54. Ma WY, Li HY, Pei D, Hsia TL, Lu KC, Tsai LY, Wei JN, Su CC. Variability in

- hemoglobin a1c predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2012;26:296-300
55. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Morano S, Cavalot F, Lamacchia O, Laviola L, Nicolucci A, Pugliese G. 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*. 2013
56. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: The role of protein kinase c and nad(p)h-oxidase activation. *Diabetes*. 2003;52:2795-2804
57. Davi G, Ciabattini G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, Pennese E, Vitacolonna E, Bucciarelli T, Costantini F, Capani F, Patrono C. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f2alpha and platelet activation in diabetes mellitus: Effects of improved metabolic control and vitamin e supplementation. *Circulation*. 1999;99:224-229
58. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-2653
59. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: The 'metabolic memory', the new challenge of diabetes. *Diabet Med*. 2007;24:582-586
60. Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, Iimuro S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: The Japan Diabetes Complications Study (JDCS).

Diabetologia. 2011;54:1025-1031

VIII. 図表

表1 正常アルブミン尿者、微量アルブミン尿発症者別ベースライン時臨床像

	正常アルブミン尿 者	微量アルブミン尿 発症者	P
性別 (男/女)	427/192	131/62	0.77
年齢 (歳)	54.3±10.2	56.8±10.9	<0.01
糖尿病罹病期間 (年)	5.8±6.2	7.8±8.1	<0.01
収縮期血圧(mmHg)	125±11	128±10	<0.01
高血圧薬服薬中 (n(%))	160 (25.8)	99 (51.3)	<0.01
総コレステロール値 (mg/dl)	203±37	196±33	0.01
HDL コレステロール値 (mg/dl)	55±14	54±15	0.01
BMI (kg/m ²)	24.7±3.6	25.4±4.0	0.03
アルブミン/クレアチニン比 (mg/g)	9.6±4.6	15.3±5.6	<0.01
平均 HbA1c (NGSP) (%)	7.4±1.0	7.8±1.2	<0.01
HbA1c variability (%)	0.79±0.60	0.88±0.62	0.11
喫煙歴あり (%)	375(60.6)	130(67.4)	0.09
インスリン治療中 (n(%))*	63 (10.2)	39 (20.2)	<0.01
経口血糖降下薬服薬中 (n(%))*	425 (68.7)	170 (88.1)	<0.01
網膜症合併 (n(%))	120 (19.4)	55 (28.5)	<0.01
神経障害合併 (n(%))	40 (6.5)	18 (9.3)	0.18

*インスリン、経口血糖降下薬使用者には重複あり。

表2 平均 HbA1c、HbA1c variability はそれぞれ独立して微量アルブミン尿発症に影響する

	平均 HbA1c のみ		HbA1c variability のみ		両方	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
年齢 (歳)	1.02 (1.00-1.04)	0.02	1.02 (1.00-1.04)	0.02	1.02 (1.00-1.04)	0.01
男性	0.72 (0.48-1.09)	0.12	0.70 (0.47-1.04)	0.08	0.70 (0.47-1.06)	0.09
糖尿病罹病期間 (年)	1.02 (1.00-1.04)	0.01	1.03 (1.01-1.05)	<0.01	1.03 (1.01-1.05)	<0.01
収縮期血圧 (mmHg)	1.01 (1.00-1.03)	0.08	1.01 (1.00-1.03)	0.06	1.01 (1.00-1.03)	0.09
BMI (kg/m ²)	1.05 (1.01-1.10)	0.01	1.05 (1.01-1.10)	<0.01	1.05 (1.01-1.10)	0.02
TC (mg/dl)	1.00 (0.99-1.00)	0.12	1.00 (0.99-1.00)	0.12	1.00 (0.99-1.00)	0.10
HDL (mg/dl)	1.00 (0.99-1.01)	0.59	1.00 (0.99-1.01)	0.65	1.00 (0.99-1.00)	0.65
喫煙歴あり	1.64 (1.11-2.43)	0.01	1.63 (1.11-2.40)	0.01	1.68 (1.13-2.49)	0.01
平均 HbA1c (%)	1.27 (1.11-1.45)	<0.01	—		1.22 (1.06-1.40)	<0.01
HbA1c variability (%)	—		1.49 (1.17-1.90)	<0.01	1.35 (1.05-1.72)	0.02

平均 HbA1c、HbA1c variability は (B) (1~12 カ月間) のデータを使用、他の指標はその後のベ
ースライン時のデータを使用。

Cox 比例ハザードモデルにて解析。状態変数；微量アルブミン尿の発症、生存変数；観察期間

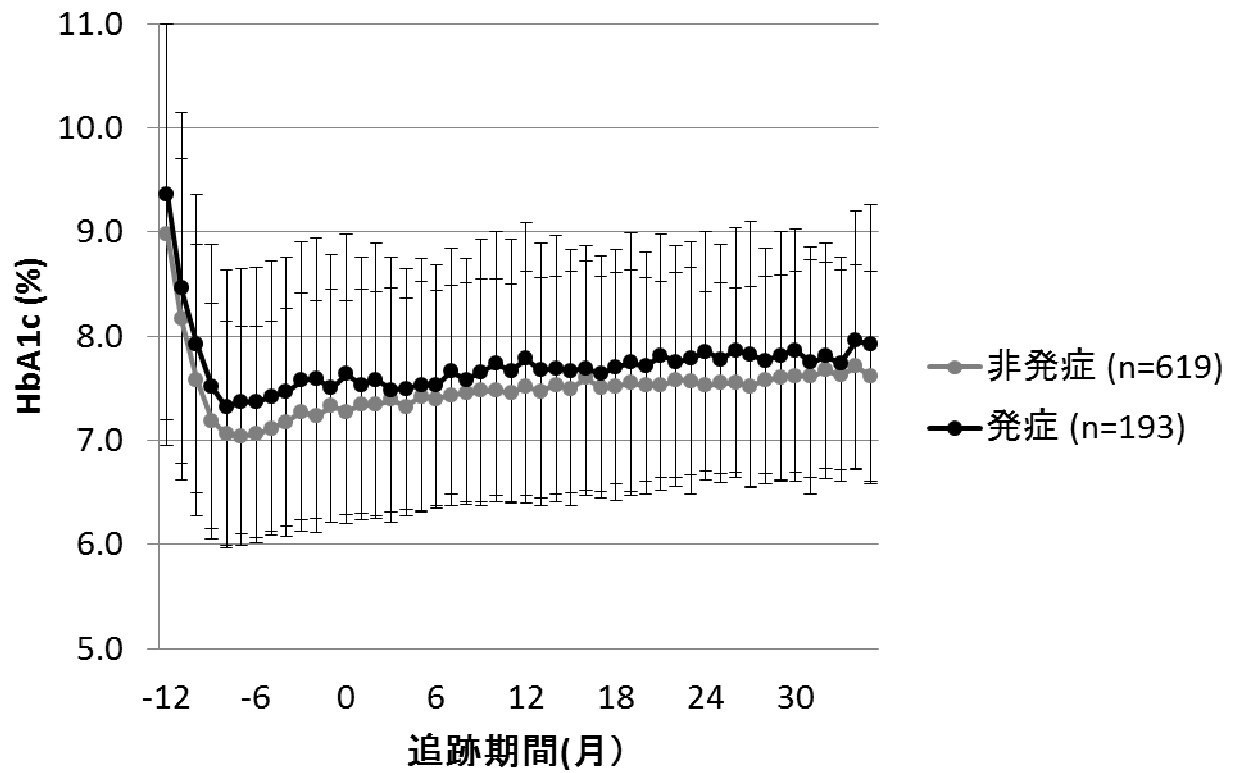


図5 微量アルブミン尿発症別 HbA1c 値の傾向

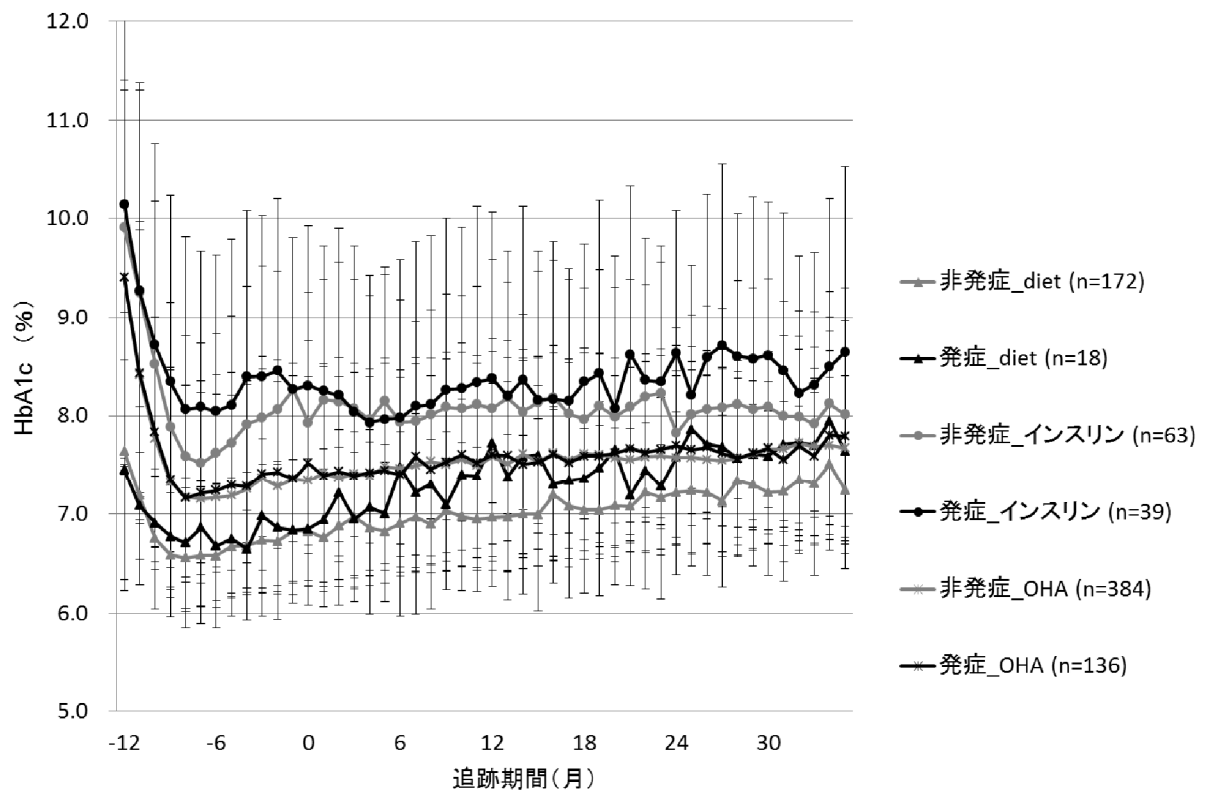


図6 微量アルブミン尿発症別・治療方法別に見た、HbA1c 値の傾向

表3 測定期間ごとの微量アルブミン尿発症別平均 HbA1c・HbA1c variability 値

	HbA1c 測定 期間	非発症	発症	p
初診時 HbA1c		9.0±2.0	9.3±2.2	0.03
平均 HbA1c	(A)	7.5±0.9	7.8±0.9	<0.01
	(B)	7.4±1.0	7.8±1.2	<0.01
	(C)	7.2±1.0	7.5±1.2	<0.01
HbA1c variability	(A)	0.72±0.40	0.79±0.42	0.06
	(B)	0.79±0.60	0.88±0.62	0.11
	(C)	0.36±0.21	0.45±0.34	<0.01

(A) 全期間、(B) 1~12 カ月間、(C) 7~18 カ月間で得られた HbA1c (NGSP)

表 4 各測定期間別の平均 HbA1c ・ HbA1c variability 値の相関

		平均 HbA1c			HbA1c variability		
		(A)	(B)	(C)	(A)	(B)	(C)
	初診時 HbA1c	.419**	.599**	.303**	.640**	.851**	.375**
平均 HbA1c	(A)		.824**	.771**	.399**	.142**	.518**
	(B)			.859**	.354**	.267**	.526**
	(C)				.130**	-.060	.541**
HbA1c variability	(A)					.720**	.483**
	(B)						.337**
	(C)						—

**： p<0.01

(A) 全期間、(B) 1~12 カ月間、(C) 7~18 カ月間で得られた HbA1c (NGSP)

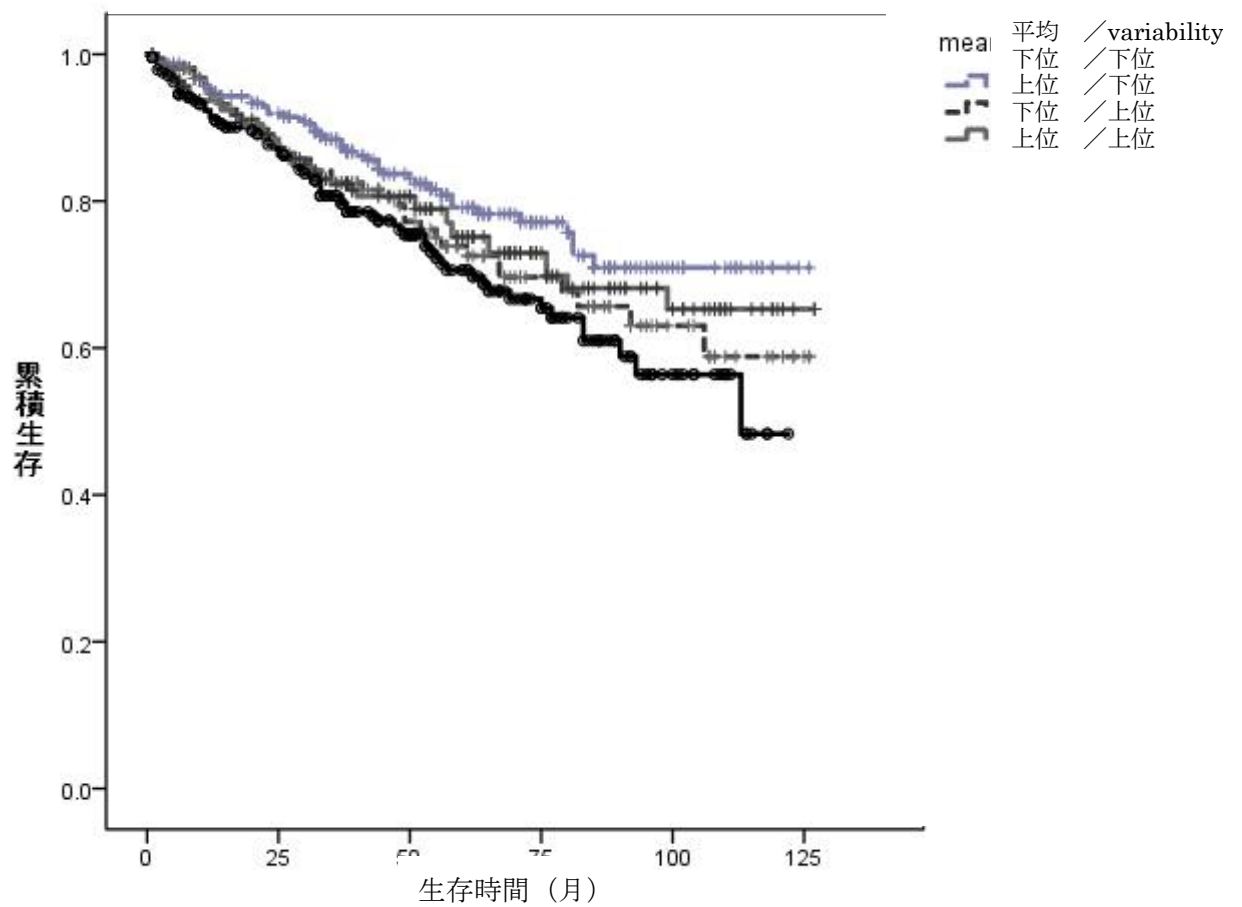
表5 HbA1cの測定期間別Cox解析

		HR (95%CI)	p
モデル1	初診時 HbA1c (%)	1.13 (1.50- 1.21)	<0.01
モデル2	(A) 平均 HbA1c (%)	1.35 (1.15- 1.60)	<0.01
モデル3	(B) 平均 HbA1c (%)	1.27 (1.11- 1.45)	<0.01
モデル4	(C) 平均 HbA1c (%)	1.19 (1.03- 1.39)	0.02
モデル5	(A) HbA1c variability (%)	2.21 (1.56- 3.13)	<0.01
モデル6	(B) HbA1c variability (%)	1.49 (1.17- 1.90)	<0.01
モデル7	(C) HbA1c variability (%)	2.38 (1.51- 3.74)	<0.01
モデル8	初診時 HbA1c (%)	1.08 (0.94- 1.24)	0.28
	(B) HbA1c variability (%)	1.19 (0.74- 1.92)	0.48
モデル9	(A) 平均 HbA1c (%)	1.21 (1.01- 1.44)	0.04
	(A) HbA1c variability (%)	1.87 (1.27- 2.77)	<0.01
モデル10	(B) 平均 HbA1c (%)	1.22 (1.06-1.40)	<0.01
	(B) HbA1c variability (%)	1.35 (1.05-1.72)	0.02
モデル11	(C) 平均 HbA1c (%)	1.08 (0.91- 1.27)	0.41
	(C) HbA1c variability (%)	2.14 (1.27- 3.62)	<0.01
モデル12	(B) HbA1c (1SD あたり)	1.23 (1.07-1.43)	<0.01
	(B) HbA1c variability(1SD あたり)	1.20 (1.03-1.39)	0.02

エンドポイントは微量アルブミン尿の発症。

調整因子；年齢、性、糖尿病罹病期間、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、BMI、喫煙歴

(B) 全期間、(B) 1~12 カ月間、(C) 7~18 カ月間で得られた HbA1c (NGSP)



平均（カットオフ値 7.4%）／variability（同 0.62%）

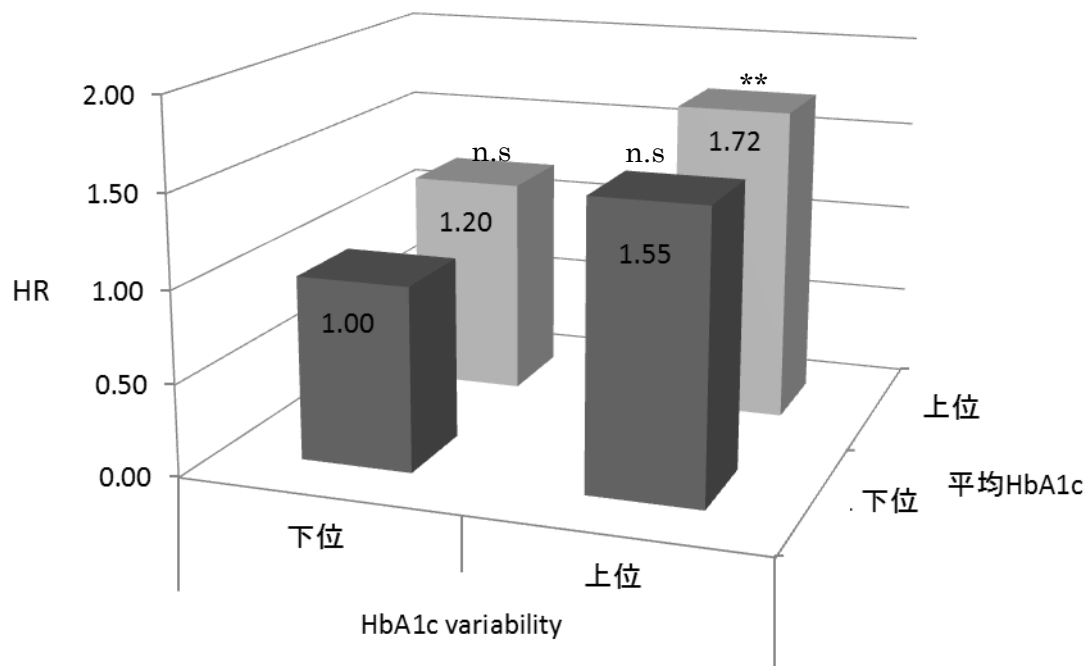
下位／下位	243	225	209	202	198	198
下位／上位	163	145	134	128	125	124
上位／下位	162	142	133	125	121	121
上位／上位	244	214	193	182	77	76
上位／上位	244	214	193	182	77	76

ログランク検定；下位／下位 vs 下位／上位 $p=0.14$, 下位／下位 vs 上位／下位 $p=0.27$

下位／下位 vs 上位／上位 $p=0.01$, 下位／上位 vs 上位／下位 $p=0.69$

HbA1c は (B) の期間のものを使用

図7 平均 HbA1c と HbA1c variability の 2 分位組み合わせによる微量アルブミン尿発症



** : $p < 0.01$

エンドポイントは微量アルブミン尿の発症。

調整因子 ; 年齢、性、糖尿病罹病期間、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、BMI、喫煙歴

図 8 Cox 比例ハザードモデルによる組み合わせごとの微量アルブミン尿発症

10. 謝辞

本研究を進めるにあたり、筑波大学大学院人間総合科学研究科（臨床医学系）疾患制御医学専攻 島野仁教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体機能調節医学専攻 曾根博仁教授には、最適な研究環境、そして多大なご指導・ご鞭撻を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

また、本研究は医療法人テーデーシー川井クリニックの患者様を対象としたコホート研究 Tsukuba Kawai Diabetes Registry の一環として実施したものであり、データの収集・解析にあたり、川井紘一理事長、山崎勝也院長、本橋しのぶ様には多大なご協力をいただいたのみならず、多くの鋭いご指摘を賜りましたことを心より御礼申し上げます。また、川井クリニックでの臨床経験が本研究の原点となっており、着想に至るまでの力を身につけさせていただきましたこと、重ねて御礼申し上げます。さらに、データ収集や臨床についてご指導・ご協力いただいた川井クリニックのスタッフの皆様、データを提供して下さった患者様にも厚く御礼申し上げます。

また、研究室の皆様（特に児玉暁先生、藤原和哉先生、平安座依子様）にも多くのご指導、ご助言をいただき、またいつも支えていただきましたことを心より感謝し、本論文の締めくくりとさせていただきます。

平成 25 年 8 月 26 日