

原 著

## 糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームあるいは 肥満と腎症進展との関連に関する前向き観察研究

東京女子医科大学医学部内科学（第三）（主任：岩本安彦教授）

キウチ ユカ ババゾンテツヤ ハナイ コウ イワモト ヤスヒコ  
木内 由香・馬場園哲也・花井 豪・岩本 安彦

（受理 平成23年1月8日）

### Association of Metabolic Syndrome With Development and Progression of Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes

Yuka KIUCHI, Tetsuya BABAZONO, Ko HANAI and Yasuhiko IWAMOTO

Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

The association between metabolic syndrome and renal outcomes in diabetic patients remains unclear. We conducted an observational cohort study to assess the association between metabolic syndrome and incident micro- and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients.

A total of 375 Japanese type 2 diabetic patients with normoalbuminuria (urinary albumin-to-creatinine ratio [ACR] <30 mg/g) or microalbuminuria ( $30 \leq \text{ACR} < 300$  mg/g) were studied. There were 133 women and 242 men, and the mean ( $\pm$ SD) age was  $55 \pm 12$  years. Among these, 214 patients (57.1%) met the criteria for metabolic syndrome according to the Japanese definition proposed in 2005. The primary endpoint was the transition from any given stage to a more advanced stage of albuminuria.

During a mean follow-up period of  $5.9 \pm 3.9$  years, 28 patients with and 25 patients without metabolic syndrome reached the primary endpoint. There was no significant difference in the cumulative incidence of endpoints in patients with or without metabolic syndrome (log-rank test  $p = 0.170$ ). Subgroup analyses in patients classified by gender or baseline albuminuric stage did not yield significantly different results.

In conclusion, concomitant metabolic syndrome is unlikely to be associated with progression of nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients.

**Key Words:** metabolic syndrome, diabetic nephropathy, albuminuria

### 緒 言

糖尿病性腎症は、わが国の透析導入患者における第1位の慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）であり、2009年には全導入患者の44.5%を占めるに至っている<sup>1)</sup>。腎症を有する糖尿病患者は心血管疾患の合併率が高いことから<sup>2)3)</sup>、腎症の発症および進展に影響する因子の解明やその治療法の確立は、現在の糖尿病医療における喫緊の課題である。これまでの基礎的および臨床研究において、高血糖および高血圧が、腎症の発症および進展に大きく影響していることが明らかにされており、血糖および血圧の厳格な管理が腎症の発症・進展抑制に有効で

あることは、近年の多くの介入試験で認められている<sup>4)~8)</sup>。

最近、メタボリックシンドロームあるいは肥満とCKDの関連が注目されており、肥満者では蛋白尿が出現しやすいことが内外の報告で示されている<sup>9)10)</sup>。当施設からの報告を含めた糖尿病患者を対象とした横断面研究においても、内臓肥満を基盤とするメタボリックシンドローム合併患者で、微量アルブミン尿の有病率が有意に高いことが報告されている<sup>11)~14)</sup>。しかし、メタボリックシンドロームあるいは肥満の存在が、将来の糖尿病性腎症の発症に対する危険因子であるかに関しては、これまで明らかでな

かった。そこで本研究は、2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームと腎症の発症および進展との関連を明らかにすることを目的とし、前向き観察研究を行った。

### 対象および方法

#### 1. 対象

本研究は、1999年に東京女子医科大学糖尿病センターを初診した成人2型糖尿病患者を対象とした既報の前向きコホート研究<sup>15)16)</sup>のうち、腎症の病期が前期(正常アルブミン尿)あるいは早期(微量アルブミン尿)であったものを対象とした。初診時に問診の聴取、身体的所見、さらには空腹時採血および早朝第一尿を含む臨床検査を行ったのち、当施設外来で定期的に観察を行った。初診時に悪性腫瘍、活動性の感染症、重症肝疾患などを合併していた患者、また観察期間が3ヵ月未満であった患者は解析から除外した。

本研究はヘルシンキ宣言に基づき、特に対象患者のプライバシーの保護などに最大限の注意を払った上で行った。

#### 2. メタボリックシンドロームの定義

メタボリックシンドロームの診断には、わが国の診断基準<sup>17)</sup>を用いた。すなわち、腹部肥満に加え、①血清脂質異常(中性脂肪150mg/dL以上、HDLコレステロール40mg/dL未満のいずれか、または両者)、②血圧高値(収縮期130mmHg以上、拡張期85mmHg以上のいずれか、または両者)、③高血糖(空腹時血糖110mg/dL以上)の3項目のうち、2項目以上を満たす場合とした。なお高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症および高血圧に対する薬剤治療を受けている場合はそれぞれの項目に含めた。本研究は2型糖尿病患者のみを対象としたことから、腹部肥満に加え、①血清脂質異常または②血圧高値を認めた場合をメタボリックシンドロームとした。

なおわが国における腹部肥満の定義は、ウエスト周囲径が男性85cm以上、女性90cm以上とされているが<sup>17)</sup>、本研究の観察開始時にはその測定を行っておらず、後述の方法によって求めた、上記ウエスト周囲径に相当する男女別のBMIで代用し、腹部肥満の診断に用いた。

#### 3. 腎パラメータ、血清脂質の測定

糖尿病性腎症病期の判定は、早朝第一尿中のアルブミン/クレアチニン比(albumin-to-creatinine ratio: ACR)によって行った。すなわち、ACR 30mg/

g未満、30~299mg/g、300mg/g以上を、それぞれ正常アルブミン尿、微量アルブミン尿、および顕性蛋白尿とした<sup>18)19)</sup>。

血清クレアチニンの測定は、当院では2003年1月にJaffé法から現在の酵素法に置き換わっている。そのため、Jaffé法で測定されたクレアチニン値は、糖尿病患者の8,195血清検体における一次回帰分析によって得られた以下の式により換算した。酵素法によるクレアチニン値(mg/dL) = 0.972 × Jaffé法によるクレアチニン値(mg/dL) - 0.224 (Pearson相関係数 = 0.9992, p < 0.001)。

糸球体濾過量(glomerular filtration rate: GFR)は、日本腎臓学会による以下の日本人推算式<sup>20)</sup>を用いて算出した。推算GFR (eGFR, mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × 血清クレアチニン(酵素法, mg/dL)<sup>-1.094</sup> × 年齢(歳)<sup>-0.287</sup> × 0.739 (女性のみ)。

#### 4. その他の検査項目

血清脂質の測定には空腹時採血を用いた。LDLコレステロールはFriedewaldの式<sup>21)</sup>、すなわち、LDLコレステロール(mg/dL) = 総コレステロール(mg/dL) - HDLコレステロール(mg/dL) - 中性脂肪(mg/dL)/5によって計算した。この式は中性脂肪400mg/dL未満の場合にのみ適用されるため、中性脂肪400mg/dL以上であった患者は本研究の対象から除外した。

HbA1cの測定はHPLC法によって行った。なお最近、日本糖尿病学会(Japan Diabetes Society: JDS)からHbA1cの国際標準化に関する運用が提唱されているが<sup>22)</sup>、国際標準化変更日以前である本論文投稿時点においては、HbA1cは従来のJDS値を用いて表記した。

#### 5. エンドポイント

エンドポイントは、正常アルブミン尿から微量アルブミン尿、または微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進展とし、いずれも2回以上連続して確認された場合を腎症進展と定義した。

#### 6. 統計学的方法

連続量の表記は平均値 ± 標準偏差あるいは幾何平均(およびその95%信頼区間: 95%CI)とし、適宜分布範囲を併記した。2群間の連続量および離散量の比較は、対応のないStudent t検定およびFisher直接確率計算法によって行った。中性脂肪やACRなど、その分布に正規性が仮定できない場合には、対数変換を行った上で解析した。

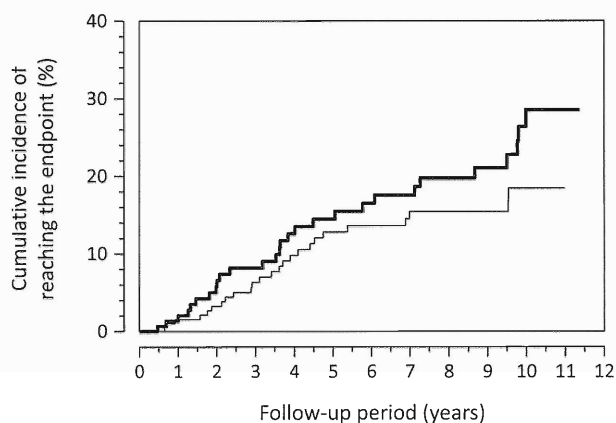
腎症進展率は人年法、累積腎症進展率はKaplan-

**Table 1** Clinical characteristic of diabetic patients with and without metabolic syndrome

	Metabolic syndrome		p value
	Absent (n = 214)	Present (n = 161)	
Age (years)	56 ± 12	55 ± 12	0.478
Male gender (%)	58.9	72.1	0.009
Diabetes duration (years)	3.4 (0.3-9.8)	2.2 (0.4-7.3)	0.489
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.4 ± 2.6	27.5 ± 3.4	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	130 ± 19	142 ± 16	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	78 ± 9	87 ± 9	<0.001
Laboratory data			
HbA1c (%)	8.3 ± 1.7	8.2 ± 1.7	0.430
Triglycerides (mg/dL)	105 (98-112)	138 (127-150)	<0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	200 ± 37	202 ± 34	0.549
HDL cholesterol (mg/dL)	55 ± 17	49 ± 13	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.66 ± 0.15	0.71 ± 0.16	0.004
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	89.8 ± 20.0	87.0 ± 18.3	0.162
Urinary ACR (mg/g)	10.0 (8.6-11.5)	12.8 (10.8-15.2)	0.027
Medications (%)			
Oral hypoglycemic agents	34.6	41.0	0.236
Insulin	12.2	5.6	0.032
ACE inhibitors	5.1	12.4	0.014
ARBs	0.5	1.2	0.579
Statins	15.9	15.5	1.000
Fibrates	0.9	6.2	0.006

HbA1c: hemoglobin A1c, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARB: angiotensin-receptor blocker.

Data are mean ± SD or geometric mean (95% CI).



**Fig. 1** Cumulative incidence of reaching the primary endpoint (transition to a more advanced stage of albuminuria) in type 2 diabetic patients with (n = 161, heavy line) and without metabolic syndrome (n = 214, thin line)

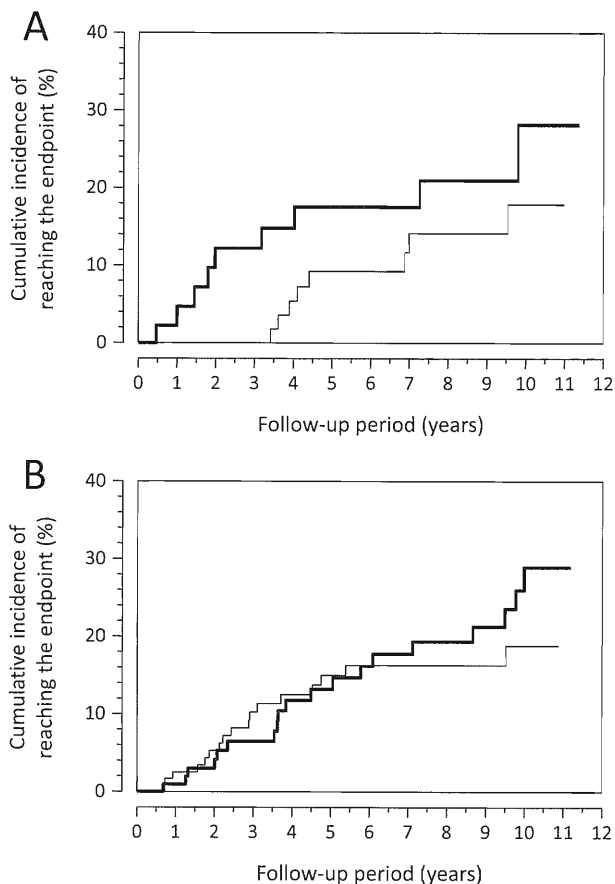
The difference between Kaplan-Meier estimates for the two groups was not statistically significant by the log-rank test (p = 0.170).

Meier法によりそれぞれ算出し、後者の群間比較はlog-rank testによって行った。腎症進展に対するハ

ザード比およびその95%CIは、単変量および多変量Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。多変量Cox比例ハザードモデルでは、メタボリックシンドローム以外の変数を全部含めた場合と、逐次変数選択法により変数選択を行った場合の両者を行った。

上述した腹部肥満の判定に用いるBMIの基準値の設定には、本研究の対象者とは重ならない当施設通院中の2型糖尿病患者997名(年齢60 ± 12歳, 女性420名, 男性577名)を対象としたreceiver operator characteristic (ROC) 曲線を用い、感度 + 特異度 - 1 が最大値となるポイント (Yonden index<sup>23)</sup>) をカットオフ値とした。その結果, 女性90cm, 男性85cmのウェスト周囲径に相当するBMIとして, 女性24.8kg/m<sup>2</sup> (感度0.844, 特異度0.825, ROC曲線下面積0.911), 男性23.8kg/m<sup>2</sup> (感度0.882, 特異度0.795, ROC曲線下面積0.903)を, それぞれ腹部肥満のカットオフ値として用いた。

以上の統計解析は, すべてStatistical Analysis System (SAS) Version 9.2を用いて行った。



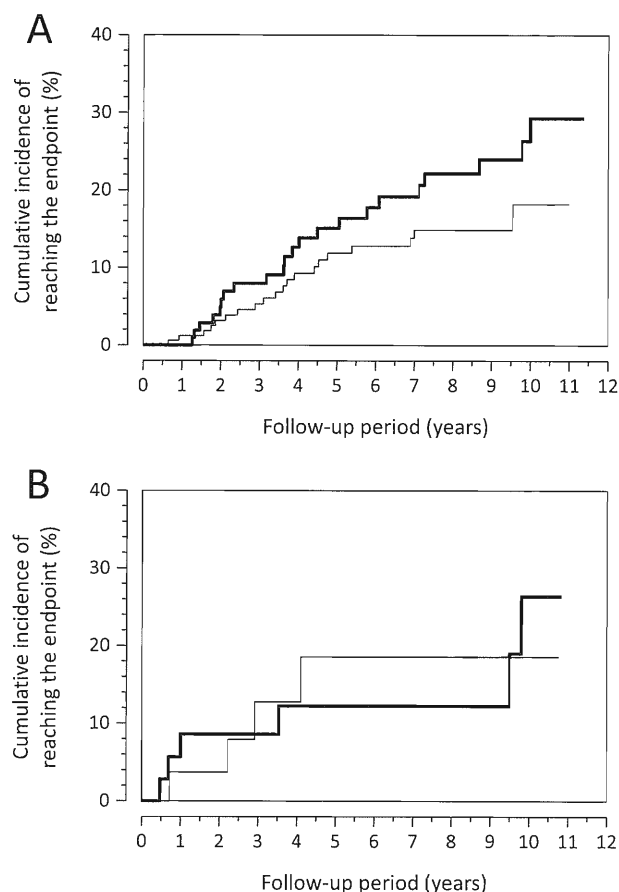
**Fig. 2** Cumulative incidence of reaching the primary endpoint (transition to a more advanced stage of albuminuria) in type 2 diabetic women (Panel A) and men (panel B) with (heavy line) and without metabolic syndrome (thin line)  
The difference between Kaplan-Meier estimates for the two groups was not statistically significant in either women ( $p=0.220$ ) or men by the log-rank test ( $p=0.439$ ).

## 結 果

### 1. 観察開始時の患者背景

上述した選択基準に合致した対象患者は 375 名であり、性別は女性 133 名、男性 242 名、年齢は  $55 \pm 12$  (20~80) 歳、腎症病期は正常アルブミン尿 307 名、微量アルブミン尿 68 名であった。

観察開始時におけるメタボリックシンドロームの合併は、375 名中 214 名 (57.1%) に認めた。メタボリックシンドローム合併、非合併例における臨床所見の比較を Table 1 に示す。合併例で男性の比率が有意に高く、BMI、収縮期および拡張期血圧、中性脂肪は合併例で有意に高かった。尿中 ACR も合併例で有意に増加していたが、eGFR は差を認めなかった。その他の臨床所見は Table 1 に示す通りである。



**Fig. 3** Cumulative incidence of reaching the primary endpoint (transition to a more advanced stage of albuminuria) in normoalbuminuric (panel A) and microalbuminuric (panel B) type 2 diabetic patients with (heavy line) and without metabolic syndrome (thin line)  
The difference between Kaplan-Meier estimates for the two groups was not statistically significant in either normoalbuminuric ( $p=0.131$ ) or microalbuminuric patients by the log-rank test ( $p=0.971$ ).

### 2. メタボリックシンドロームと腎症進展率および累積腎症進展率との関連

メタボリックシンドローム合併 161 名および非合併 214 名における平均観察期間は、それぞれ  $6.0 \pm 3.9$  (0.02~11.4) 年および  $5.8 \pm 3.8$  (0.02~11.4) 年、総観察期間は 966 名・年および 1,246 名・年であった。腎症の進展は合併例 28 名 (17.4%)、非合併例 25 名 (11.7%) でみられ、人年法による腎症進展率は合併例 2.96 (95%CI: 1.87~4.06)/100 患者・年、非合併例 2.03 (1.23~2.82)/100 患者・年であり、有意ではないが合併例で多い傾向を認めた。

Kaplan-Meier 法によって算出した累積腎症進展率を Fig. 1 に示す。メタボリックシンドローム合併

**Table 2** Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis to determine the effects of metabolic syndrome on the primary endpoint (transition to a more advanced stage of albuminuria) in type 2 diabetic patients

Variable	Hazard ratio	95% CI	p value
Univariate analysis			
Metabolic syndrome (present versus absent)	1.46	0.85-2.51	0.167
Multivariate analysis with stepwise variable selection procedure			
Metabolic syndrome (present versus absent)	1.26	0.71-2.21	0.421
Log [urinary ACR (mg/g)]	2.41	2.41-1.44	<0.001
Multivariate analysis without variable selection			
Metabolic syndrome (present versus absent)	1.24	0.70-2.19	0.470
Age (years)	1.00	0.97-1.03	0.893
Gender (men versus women)	1.20	0.66-2.20	0.556
HbA1c (%)	1.04	0.88-1.24	0.625
Log [urinary ACR (mg/g)]	2.39	1.41-4.06	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	1.00	0.98-1.02	0.920
LDL cholesterol (mg/dL)	1.01	1.00-1.02	0.299

CI: confidence interval, HbA1c: hemoglobin A1c, ACR: albumin-to-creatinine ratio, eGFR: estimated glomerular filtration rate, LDL: low-density lipoprotein.

**Table 3** Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis to determine the effects of metabolic syndrome on the primary endpoint (transition to a more advanced stage of albuminuria) in type 2 diabetic women and men

Variable	Women			Men		
	Hazard ratio	95% CI	p value	Hazard ratio	95% CI	p value
Univariate analysis						
Metabolic syndrome (present versus absent)	1.90	0.73-4.94	0.186	1.27	0.66-2.44	0.476
Multivariate analysis with stepwise variable selection procedure						
Metabolic syndrome (present versus absent)	1.87	0.72-4.86	0.197	0.99	0.49-2.01	0.983
Log [urinary ACR (mg/g)]	2.53	1.09-5.85	0.031	2.47	1.27-4.80	0.008
Multivariate analysis without variable selection						
Metabolic syndrome (present versus absent)	1.94	0.73-5.18	0.186	1.02	0.49-2.12	0.957
Age (years)	1.02	0.97-1.07	0.366	0.99	0.95-1.03	0.724
HbA1c (%)	0.92	0.65-1.30	0.644	1.06	0.87-1.30	0.551
Log [urinary ACR (mg/g)]	2.57	1.03-6.42	0.043	2.33	1.17-4.64	0.016
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.99	0.96-1.02	0.429	1.00	0.98-1.03	0.810
LDL cholesterol (mg/dL)	1.01	0.99-1.02	0.401	1.00	0.99-1.02	0.642

CI: confidence interval, HbA1c: hemoglobin A1c, ACR: albumin-to-creatinine ratio, eGFR: estimated glomerular filtration rate, LDL: low-density lipoprotein.

例, 非合併例それぞれの10年腎症進展率は27.3, 17.5%であり, 合併例で高い傾向であったが, log-rank testでは有意な差に至らなかった( $p=0.170$ ).

次に, 男女別に同様の解析を行った. 女性133名のうち, メタボリックシンドローム合併45名, 非合併88名の腎症進展率はそれぞれ3.12 (1.08~5.12)/100患者・年, 1.66 (0.51~2.80)/100患者・年であり, 合併例で高かった. Kaplan-Meier法による累積腎症進展率も合併例で高い傾向であったが (Fig. 2-A), log-rank testで $p$ 値0.220と有意でなかった. 男性242名のメタボリックシンドローム合併116名,

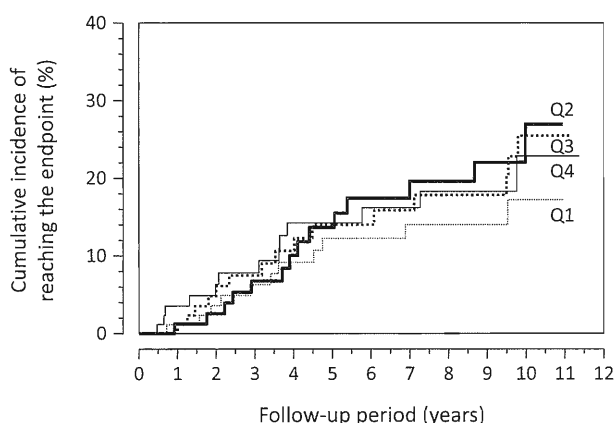
非合併126名の腎症進展率はそれぞれ2.89 (1.59~4.19)/100患者・年, 2.27 (1.19~3.35)/100患者・年と, 女性に比べて両群間の差は少なく, 累積腎症進展率 (Fig. 2-B)も明らかな差を認めなかった (log-rank test:  $p=0.439$ ).

観察開始時の腎症病期別に累積進展率をメタボリックシンドローム合併の有無によって比較したが, 正常アルブミン尿患者における微量アルブミン尿の発症 (Fig. 3-A, log-rank test:  $p=0.131$ ), および微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進展 (Fig. 3-B, log-rank test:  $p=0.971$ )のいずれも, 両群間に

**Table 4** Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis to determine the effects of metabolic syndrome on the primary endpoint (transition to a more advanced stage of albuminuria) in normoalbuminuric and microalbuminuric type 2 diabetic patients

Variable	Normoalbuminuric patients			Microalbuminuric patients		
	Hazard ratio	95% CI	p value	Hazard ratio	95% CI	p value
Univariate analysis						
Metabolic syndrome (present versus absent)	1.59	0.87-2.89	0.129	1.00	0.28-3.58	0.999
Multivariate analysis with stepwise variable selection procedure						
Metabolic syndrome (present versus absent)	1.73	0.93-3.20	0.081	0.81	0.22-3.08	0.762
Log [urinary ACR (mg/g)]	30.17	9.50-95.8	<0.001	-	-	-
Multivariate analysis without variable selection						
Metabolic syndrome (present versus absent)	1.63	0.87-3.05	0.127	1.16	0.28-4.90	0.837
Age (years)	0.99	0.96-1.02	0.615	1.04	0.96-1.13	0.330
Gender (men versus women)	1.57	0.79-3.11	0.197	0.73	0.15-3.51	0.690
HbA1c (%)	1.16	0.96-1.40	0.116	1.07	0.68-1.66	0.750
Log [urinary ACR (mg/g)]	36.93	11.02-123.77	<0.001	4.03	0.14-112.76	0.413
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	1.00	0.98-1.02	0.848	1.02	0.97-1.06	0.512
LDL cholesterol (mg/dL)	1.00	0.99-1.02	0.455	1.00	0.98-1.03	0.744

CI: confidence interval, HbA1c: hemoglobin A1c, ACR: albumin-to-creatinine ratio, eGFR: estimated glomerular filtration rate, LDL: low-density lipoprotein.



**Fig. 4** Cumulative incidence of reaching the primary endpoint (transition to a more advanced stage of albuminuria) in type 2 diabetic patients classified by gender-specific body mass index quartiles Q1 to 4 indicate first, second, third and fourth quartile of BMI in order of increasing. The difference between Kaplan-Meier estimates for the four groups was not statistically significant ( $p=0.770$ ).

有意差はなかった。

### 3. Cox 比例ハザードモデルによる解析

メタボリックシンドロームの腎症進展に対する独立した影響を明らかにする目的で、単変量および多変量 Cox 比例ハザードモデルによる解析を行った。多変量解析では、性別、観察開始時の年齢、HbA1c、尿中 ACR、eGFR、および LDL コレステロールを共変量とした多変量 Cox 比例ハザードモデル解析を

行った。まず単変量解析では、メタボリックシンドローム合併例の非合併例に対する腎症進展のハザード比は 1.46 (95%CI : 0.85-2.51) であり、 $p$  値 0.167 と有意ではなかった (Table 2)。また変数選択を行った場合と行わなかった多変量モデルのいずれにおいても、メタボリックシンドロームの合併は有意な因子でなかった。なおいずれの多変量モデルにおいても、観察開始時の尿中 ACR のみが、腎症進展に対する有意な予測因子であった。

男女別 (Table 3)、また腎症病期別の解析 (Table 4) においても、メタボリックシンドローム合併例の、非合併例に対する腎症進展のハザード比は有意でなかった。ただし、正常アルブミン尿患者におけるメタボリックシンドローム合併例のハザード比 1.73 の  $p$  値は、0.081 と最も小さかった。

### 4. 肥満の腎症進展に対する影響

最後に、メタボリックシンドロームの根源的な病態である肥満の、血圧、脂質異常、高血糖などと独立した糖尿病性腎症進展に対する影響を検討した。男女別に BMI の下位四分位点、中央値、および上位四分位点によって 4 群に分類し、男女それぞれの各四分位群を併合して累積腎症進展率を比較したところ、Fig. 4 に示すように log-rank test で  $p$  値 0.770 であり、4 群間に有意差を認めなかった。男女別に行った解析でも同様であった。

BMI を離散量あるいは連続量とし、性別、年齢、HbA1c、尿中 ACR、eGFR、LDL コレステロールに

**Table 5** Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis to determine the effects of body mass index on the primary endpoint (transition to a more advanced stage of albuminuria) in type 2 diabetic patients. BMI was treated both as categorical (model 1) and continuous (model 2) variables in univariate and multivariate analysis. In models in which BMI was treated as a categorical variable, patients were classified into 4 groups. Because of the differences in BMI between genders, separate quartiles were obtained for women and men, and then the quartiles for both genders were pooled.

Variable	Hazard ratio	95% CI	p value
Univariate analysis, model 1			
Quartile 1 (reference)	-	-	-
Quartile 2	1.43	0.65-3.06	0.372
Quartile 3	1.43	0.66-3.12	0.367
Quartile 4	1.40	0.63-3.13	0.410
Univariate analysis, model 2			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.10	0.87-1.40	0.430
Multivariate analysis, model 1			
Quartile 1 (reference)	-	-	-
Quartile 2	1.25	0.56-2.80	0.582
Quartile 3	1.13	0.51-2.50	0.772
Quartile 4	1.08	0.47-0.50	0.857
Log [urinary ACR (mg/g)]	2.46	1.47-4.13	<0.001
Multivariate analysis, model 2			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.99	0.92-1.05	0.659
Log [urinary ACR (mg/g)]	2.52	1.52-4.19	<0.001

CI: confidence interval, BMI: body mass index, ACR: albumin-to-creatinine ratio.

加え、メタボリックシンドロームの内臓肥満以外の構成因子である収縮期血圧、拡張期血圧、中性脂肪、およびHDLコレステロールを共変量とし、逐次変数選択法による変数選択を行ったCox回帰モデルにおいても、BMIは腎症進展に対する有意な予測因子とならなかった (Table 5)。

### 考 察

2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームの合併が、糖尿病性腎症の進展、すなわちアルブミン尿の増加におよぼす影響を前向きコホートを用いて検討した結果、全例あるいは女性のみ解析では、メタボリックシンドローム合併例で累積腎症進展率が高い傾向を認めたが、非合併例と統計学的有意差はなく、男性ではその傾向もなかった。観察開始時の腎症病期別の解析、さらに他のメタボリックシンドロームの構成因子と独立した肥満の影響を検討したが、いずれも腎症進展との有意な関連性は認められなかった。

近年における肥満者の増加と関連し、肥満とCKDとの関連が注目され、肥満関連腎症 (obesity-related-glomerulopathy: ORG<sup>24)~26)</sup>として報告されるようになった。肥満者の腎組織では、巨大化した糸球体

や足突起の融合や消失が認められ<sup>24)</sup>、さらに巣状分節性糸球体硬化をきたす場合が多いことも認められている<sup>25)</sup>。足突起の形態変化と尿蛋白排泄量は相関するとされているが<sup>26)</sup>、特発性巣状分節性糸球体硬化に比べると、足突起の組織障害が軽度であり、腎障害も緩徐であると報告されている。このような病理学的変化を反映する臨床所見として、肥満者ではアルブミン尿あるいは蛋白尿を合併しやすいことが知られている<sup>9)~14)</sup>。肥満のうち特に内臓脂肪が蓄積する内臓肥満とCKDとの関連が注目されており、非糖尿病患者を対象とした検討では、BMIが25kg/m<sup>2</sup>未満であってもウエスト/ヒップ比が腹部肥満の基準 (男性0.9以上、女性0.8以上)を満たす場合、微量アルブミン尿が出現するリスクは約2倍高かったことが報告されている<sup>27)</sup>。われわれの施設での2型糖尿病患者を対象とした検討でも、メタボリックシンドロームあるいはウエスト周囲径の増大と微量アルブミン尿との間に、有意な関連が認められている<sup>14)</sup>。

本研究は、これら横断面研究で得られたメタボリックシンドロームあるいは肥満とCKDとの関連を、前向き調査によって検証したが、2型糖尿病患者

のアルブミン尿の増加と観察開始時のメタボリックシンドロームの合併との間に有意な関連性を認めなかった。その理由は不明であるが、本研究では、メタボリックシンドロームの診断に内臓肥満のマーカーとされるウェスト周囲径ではなく、BMIで代用したことを考慮する必要がある。BMIとウェスト周囲径との間に高度の正相関が存在することを我々は既に報告したが<sup>28)</sup>、BMIで定義される肥満とウェスト周囲径による内臓肥満には解離が存在することも知られている。本研究ではその解離をより少なくするために、ROC曲線により、内臓肥満の診断に用いられる男女別のウェスト周囲径に相当するBMIを腹部肥満の診断に代用した。しかし、メタボリックシンドロームあるいは内臓肥満と腎症進展との関連をより厳密に明らかにする上では、BMIではなくウェスト周囲径、さらには腹部CTなどで計測した内臓脂肪面積を用いた検討が必要であろう。ただし単に肥満と腎症との関連に関しては、本研究でBMIと腎症進展との関連は認めなかったことから、BMIが血糖や血圧、脂質異常など既知の危険因子と独立して、腎症発症・進展に影響する可能性は少ないと考えられた。

本研究では、観察開始時のみのBMIの影響を検討したため、観察中の体重増減の影響は不明である。肥満患者において、体重減少がむしろCKD発症の危険因子となるとの報告<sup>29)</sup>や、逆に正常範囲内での体重増加がCKD発症と有意に関連するとの韓国からの報告もある<sup>30)</sup>。本研究のような糖尿病患者を対象とした観察研究では、実臨床での食事指導などによる治療介入が加わるため、観察開始時の体重が観察期間中の体重を必ずしも代表しない可能性がある。今後BMIあるいはウェスト周囲径を時間依存性変数とした解析が必要であろう。

Isekiらは、沖縄での約10万人の住民検診受診者からなる18年間の大規模コホート研究において、男性にのみ、肥満と末期腎不全発症率との関連を認めている<sup>31)</sup>。本研究では、アルブミン尿の増加という、比較的早期のマーカーをエンドポイントとしたため、より長期間の観察を行い、ハードエンドポイントに対する影響を検討する必要があると考えられた。また腎症に関連したエンドポイントとして、アルブミン尿の増加のみならず、eGFR低下に対するメタボリックシンドロームの影響に関する検討も、今後の課題である。

最後に本研究の限界として、まず一施設、特に都

心の大学病院に通院中の患者を対象としたため、対象患者が必ずしも日本人2型糖尿病患者を代表するコホートではなかった可能性がある。また対象患者のうち特に女性が少なく、統計学的検出力が不十分であった可能性も否定できない。本研究で得られた結果のうち、正常アルブミン尿患者における微量アルブミン尿の発症に関しては、log-rank testでp値0.131 (Fig. 3-A)、逐次変数選択による多変量Cox比例ハザードモデルでp値0.081 (Fig. 4)と、統計学的には有意に至らなかったが、最小のp値を得た。すなわち対象患者の増加によっては有意な結果を得る可能性がある。なお、メタボリックシンドローム合併・非合併例の観察開始時の薬物治療のうち、インスリン治療およびアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の処方患者の割合に有意差を認めた (Table 1)。ACE阻害薬などのレニン・アンギオテンシン抑制薬が、糖尿病性腎症の進展を抑制することはこれまでに多数の報告で明らかにされているが<sup>7,8)</sup>、本研究のような観察研究では、観察開始時に受けている治療が、介入試験とは異なり、むしろ病気の進展と関連する結果となりうるため<sup>32)</sup>、観察開始時のACE阻害薬などの治療状況を、転帰に対する共変量に加えなかった。これらの影響を考慮するためにはさらに多数例での解析が必要であり、今後の検討課題である。

## 結 語

2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームあるいは肥満の合併は、糖尿病性腎症の進展、すなわちアルブミン尿の増加に対する独立した危険因子である可能性は少ないと考えられた。ただし、微量アルブミン尿の発症や、腎症のハードエンドポイントに対する影響を明らかにするためには、さらに多数例および長期的な観察が必要と考えられた。

## 文 献

- 1) 日本透析医学会：「図説 わが国の慢性透析療法の現況 2009年12月31日現在」, 日本透析医学会, 東京 (2010)
- 2) **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
- 3) **Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al**: Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* **20**: 1813-1821, 2009
- 4) **Bouchi R, Babazono T, Nyumura I et al**: Is a reduced estimated glomerular filtration rate a risk



- factor for stroke in patients with type 2 diabetes? *Hypertens Res* **32**: 381–386, 2009
- 5) **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). *Lancet* **352**: 837–853, 1998
  - 6) **Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI et al**: Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* **55**: 1832–1839, 2006
  - 7) **Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw DD et al**: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345**: 861–869, 2001
  - 8) **Makino H, Haneda M, Babazono T et al**: Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30**: 1577–1578, 2007
  - 9) **Ramirez SP, McClellan W, Port FK et al**: Risk factors for proteinuria in a large, multiracial, southeast Asian population. *J Am Soc Nephrol* **13**: 1907–1917, 2002
  - 10) **Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y et al**: Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* **69**: 369–374, 2006
  - 11) **Abuaisha B, Kumar S, Malik R et al**: Relationship of elevated urinary albumin excretion to components of the metabolic syndrome in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* **39**: 93–99, 1988
  - 12) **Rowley KG, Iser DM, Best JD et al**: Albuminuria in Australian Aboriginal people: prevalence and associations with components of the metabolic syndrome. *Diabetologia* **43**: 1397–1403, 2000
  - 13) **Isomaa B, Henricsson M, Almgren P et al**: The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* **44**: 1148–1154, 2001
  - 14) **Hanai K, Babazono T, Iwamoto Y**: Renal manifestations of metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **79**: 318–324, 2008
  - 15) **Tanaka M, Babazono T, Takeda M et al**: Pulse pressure and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* **29**: 345–352, 2006
  - 16) **Babazono T, Hanai K, Suzuki K et al**: Lower haemoglobin level and subsequent decline in kidney function in type 2 diabetic adults without clinical albuminuria. *Diabetologia* **49**: 1387–1393, 2006
  - 17) **メタボリックシンドローム診断基準検討委員会**: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* **94**: 188–203, 2005
  - 18) **American Diabetes Association**: Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* **27**(suppl. 1): S79–S83, 2004
  - 19) **猪股茂樹, 羽田勝計, 守屋達美ほか**: 委員会報告 糖尿病性腎症の新しい診断基準. *糖尿病* **48**: 757–759, 2005
  - 20) **Matsuo S, Imai E, Horio M et al**: 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
  - 21) **Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS**: Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* **18**: 499–502, 1972
  - 22) **Seino Y, Nanjo K, Tajima N et al**: Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. The Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetol Int* **1**: 2–20, 2010
  - 23) **Galen RS**: Application of the predictive value model in the analysis of test effectiveness. *Clin Lab Med* **2**: 685–699, 1982
  - 24) **Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al**: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* **59**: 1498–1509, 2001
  - 25) **Chen HM, Li SJ, Chen HP et al**: Obesity-related glomerulopathy in China: A case series of 90 patients. *Am J Kidney Dis* **52**: 58–65, 2008
  - 26) **Chen HM, Liu ZH, Zeng CH et al**: Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* **48**: 772–779, 2006
  - 27) **Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM et al**: PREVENT Study Group: A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* **41**: 733–741, 2003
  - 28) **Hanai K, Babazono T, Nyumura I et al**: Involvement of visceral fat in the pathogenesis of albuminuria in patients with type 2 diabetes with early stage of nephropathy. *Clin Exp Nephrol* **14**: 132–136, 2010
  - 29) **Tokashiki K, Tozawa M, Iseki C et al**: Decreased body mass index as an independent risk factor for developing chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* **13**: 55–60, 2009
  - 30) **Ryu S, Chang Y, Woo H-Y et al**: Changes in body weight predict CKD in healthy men. *J Am Soc Nephrol* **19**: 1798–1805, 2008
  - 31) **Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K et al**: Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* **65**: 1870–1876, 2004
  - 32) **MacMahon S, Collins R**: Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet* **357**: 455–462, 2001