



当院における 2008 年から 2018 年までの 糖尿病患者プロフィールおよび 糖尿病性腎臓病の有病率の 経年変化に関する検討

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／川又 幸／遅野井雄介／仲田真依子／萩野谷明子／
綿引紀恵／大淵健介／加藤 誠

Secular Changes in the Diabetic Patient Profile and the Prevalence of Diabetic Kidney Disease from 2008 to 2018

Takeshi OSONOI／Miyoko SAITO／Miyuki KAWAMATA／Yusuke OSONOI／Maiko NAKATA／
Akiko HAGINOYA／Norie WATAHIKI／Kensuke OFUCHI／Makoto KATOH

Naka Kinen Clinic

抄録

背景：本研究では当院の日常診療下における糖尿病患者の10年以上の長期間でのデータをまとめ、糖尿病患者プロフィールおよび糖尿病性腎臓病の有病率の経年変化を後方視的に検討した。

方法：2008年1月～2018年12月までに当院を受診し、1型もしくは2型糖尿病と診断された患者のHbA1c、Body mass index (BMI)を月次および年次毎にまとめ、季節変動および年次推移を検討した。また、2008年、2012年、2017年の患者の推算糸球体濾過量 (eGFR) および尿アルブミン/尿クレアチニン比 (UACR) を慢性腎臓病の重症度分類を基に層別して糖尿病性腎臓病 (DKD) の有病率を算出するとともに、経年変化を検討した。

結果：各年平均4,136人の糖尿病患者において、HbA1cの年次推移は2008年から低下方向にあったが、2013年前後を境に上昇方向に転じた推移が、BMIの年次推移は2008年から一定した上昇方向の推移がそれぞれ観察された。2008年～2018年の11年間の平均月次推移において、HbA1cでは冬春(3月頃)で高く、夏秋(9月頃)で低い、季節変動が観察され、変動幅は小さいがBMIもほぼ同様の季節変動がみられた。DKD有病率の経年変化において、UACRは全体の平均値あるいは蛋白尿区分による微量および顕性アルブミン尿の有病率にほとんど変化がみられなかったが、eGFRは全体の平均値で有意な低下が認められ、GFR区分による腎機能低下の有病率が増加した。特に、正常アルブミン尿で腎機能低下の有病率が経年的に増加した。

結論：糖尿病患者の10年以上の観察において、HbA1cおよびBMIは近年、上昇方向の年次推移を、腎機能低下の有病率は経年的な増加を示した。今後、DKD患者の腎転帰をさらに改善するためには、現在の治療ストラテジーを見直す必要があると示唆された。

Key words：糖尿病性腎臓病、経年変化、季節変動、HbA1c、BMI、eGFR、UACR

緒 言

糖尿病治療において、HbA1cは過去1, 2カ月間の平均血糖値を反映するマーカーであり、血糖コントロール状態の指標やその後の治療方針を決定する際の非常に重要な検査である。1型および2型糖尿病患者の両方で、血糖コントロールに季節変動が生じることが示唆され、北半球では、冬の寒い月に高いHbA1cレベルが見られ、夏には低い値となることが報告されている¹⁾²⁾。異なる季節がHbA1cレベルの変化を引き起こす正確なメカニズムは完全には解明されていないが、血糖以外にも血圧、脂質プロファイルなどの生理学的パラメータも季節変化の影響を受けることも知られ、これらパラメータの多くは疾患の発症の原因経路にも関係している。実際、心血管イベント、脳卒中、死亡の発生は冬季に頻度の高い季節変動が報告されている³⁾⁴⁾。

糖尿病患者において、HbA1cは糖尿病合併症予防のための血糖管理目標値として使用され、特に「熊本宣言2013」において、その目標値をHbA1c 7%未満とした。糖尿病合併症の中でも、糖尿病性腎症は新規透析導入の原因疾患の1位であり、心血管疾患とも密接に関連している。糖尿病性腎臓病(DKD)は糖尿病性腎症と近年増加している、蛋白尿を伴わずに腎機能低下を示す集団を含む新しい疾患概念である⁵⁾。微量アルブミン尿は、糖尿病性腎症とその後の心血管疾患へのさらなる進行の優れた予測因子であることが知られており、高血糖、脂質異常症、高血圧、喫煙などのいくつかの臨床的危険因子は、DKD進行に関連している⁶⁾。DKDの早期介入は、微量アルブミン尿によるDKDの寛解を誘発する可能性があり、これらの戦略にはHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)や降圧薬などにより集中的治療を提供することで有益な場合がある。特に降圧薬の中でもレニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬は腎保護の大規模臨床エビデンスがあり、近年、DKDへの使用頻度は高くなっている。この治療戦略が奏功し、経年的に尿アルブミン排泄が増加した糖尿病患者の死亡率は低下したが、対照的に、尿アルブミン排泄のない推算糸球体濾過量(eGFR)の低い患者の有病率および死亡率が増加している⁷⁾⁸⁾。このことは、糖尿病による腎臓合併症の病状が変化していることを示唆している。

本研究においては、当院の糖尿病患者の2008年から2018年までの日常診療下でのデータをまとめ、HbA1cおよびBody mass index (BMI)の年次推移および季節変動を、また、2008年、2012年、2017年の患者のeGFRおよび尿アルブミン/尿クレアチニン比(UACR)を基に慢性腎臓病(CKD)の重症度分類に層別してDKD有病率を算出するとともに、経年変化を検討した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2008年1月～2018年12月までに当クリニックを受診し、1型もしくは2型糖尿病と診断された患者を後ろ向きに解析した。各年の対象患者は平均4,136人(1型糖尿病:190人, 2型糖尿病:3946人)であった。

2. 調査項目

糖尿病型、性別、年齢、HbA1c、body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、推算糸球体濾過量(eGFR)、尿アルブミン/尿クレアチニン比(UACR)、総コレステロール、High density lipoprotein (HDL)-コレステロール(HDL-C)、レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬(ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬; ARB)およびHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)。

3. 評価項目

HbA1cおよびBMIの月次および年次推移、HbA1cヒストグラム、糖尿病性腎臓病(DKD)の有病率(腎機能低下、アルブミン尿)、薬剤処方率(RAS阻害薬、スタチン)、収縮期血圧、総コレステロール、HDL-Cの経年変化および層別解析(eGFR区分別、UACR区分別)。なお、DKD有病率は慢性腎臓病(CKD)の重症度分類を基に、腎機能低下患者をeGFR < 30および30 ~ < 60 mL/min/1.73 m²、微量および顕性アルブミン尿症患者をそれぞれUACR 30 ~ < 300および> 300 mg/gCrとし、全患者に対する割合(有病率)を算出した。

4. 統計解析

各個人の調査項目をそれぞれ月次および年次で平均値を算出して集計し、数値は平均値 ± 標準偏差(SD)で示した。また、各平均値の2群間の比較は

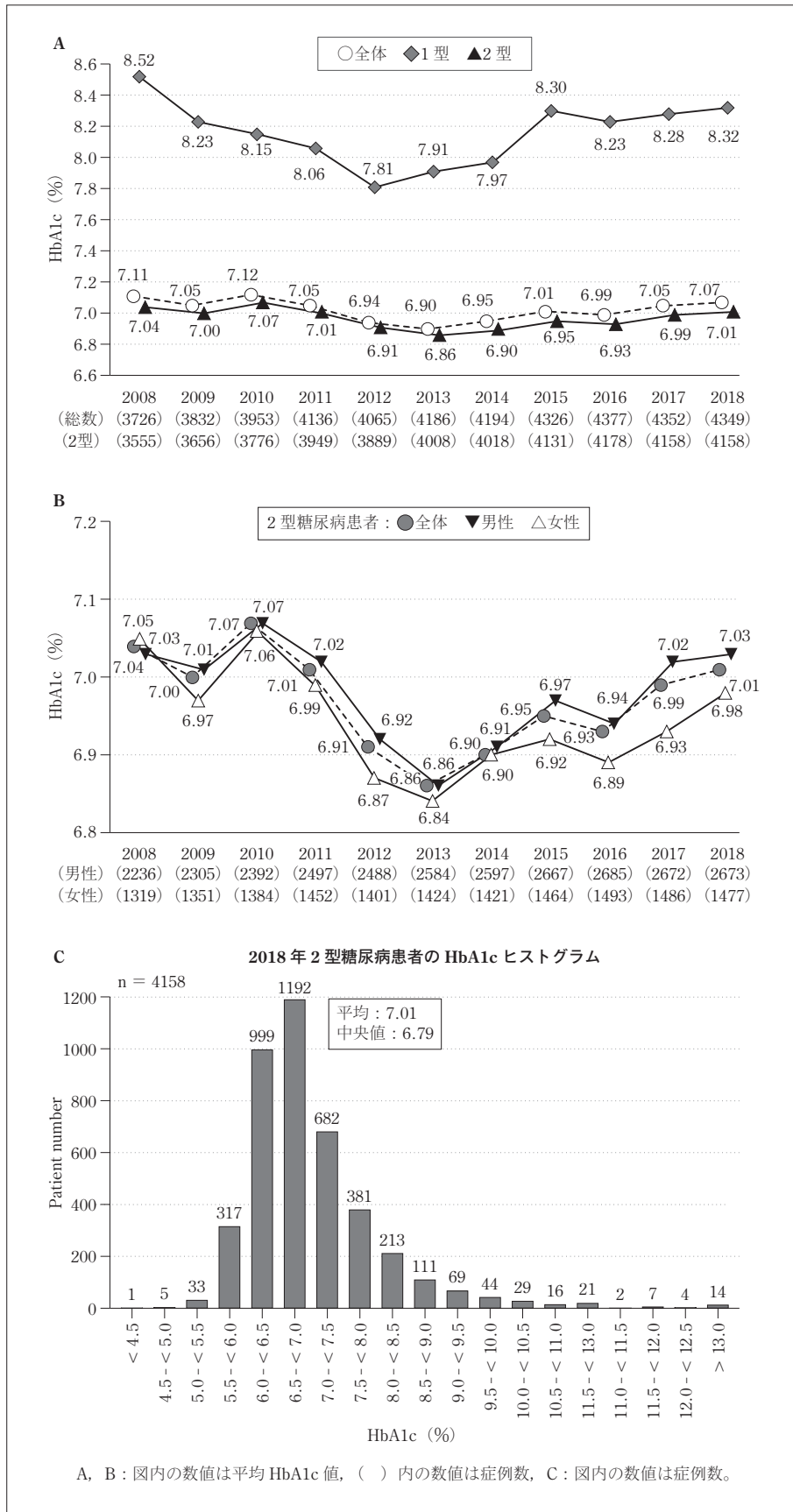


図1 1型および2型糖尿病患者におけるHbA1cの年次推移(A), 2型糖尿病患者の男女別のHbA1cの年次推移(B), および2018年の2型糖尿病患者のHbA1cヒストグラム(C)

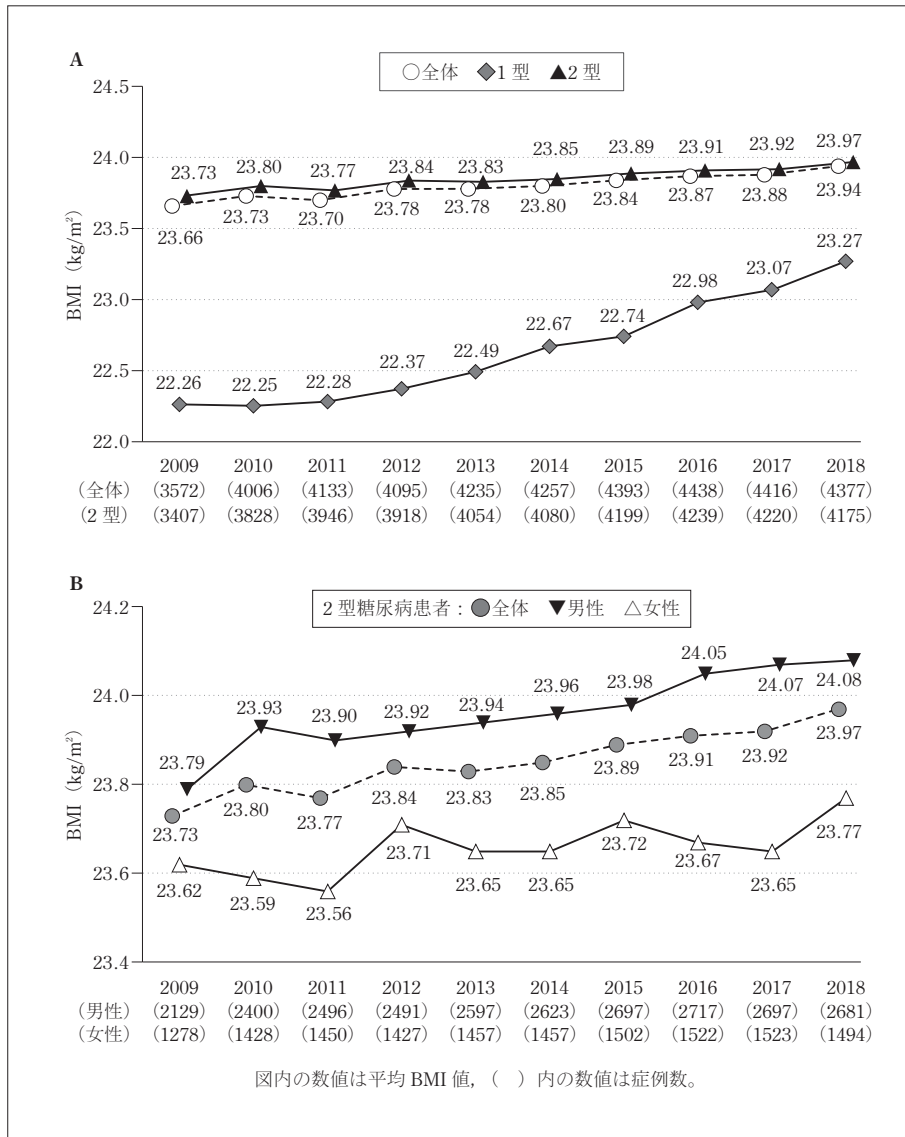


図2 1型および2型糖尿病患者におけるBMIの年次推移(A), および2型糖尿病患者の男女別のBMIの年次推移(B)

paired Student's t-test を用い, 3群間の比較は一元配置分散分析後に Tukey による多重比較検定を行い, 有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 1型および2型糖尿病患者におけるHbA1cおよびBMIの年次推移

1型および2型糖尿病患者における2008年～2018年の平均HbA1cの年次推移を図1Aに示した。平均HbA1cの年次推移は両糖尿病患者とも2008年から低下傾向にあったが, 2013年頃を境に上昇方向へ転じ, 2018年まで緩やかな上昇がみられ, いずれの年も1型糖尿病患者の方が2型糖尿病患

者よりも高値であった。また, 2型糖尿病患者において, 平均HbA1cの年次推移に性差は小さく, 平均HbA1cは2008年を除いて男性の方が女性よりも若干高値を示した(図1B)。さらに, 2018年の集計で2型糖尿病患者の平均HbA1c値は7.01%であったが, HbA1cヒストグラムで示すように, HbA1cの中央値は6.79%, 7%未満の患者の割合は61.6%であった(図1C)。

1型および2型糖尿病患者における2009年～2018年の平均BMIの年次推移を図2Aに示した。平均BMIの年次推移は両糖尿病患者とも2009年から2018年まで一定した上昇がみられた。いずれの年も2型糖尿病患者の方が1型糖尿病患者よりも

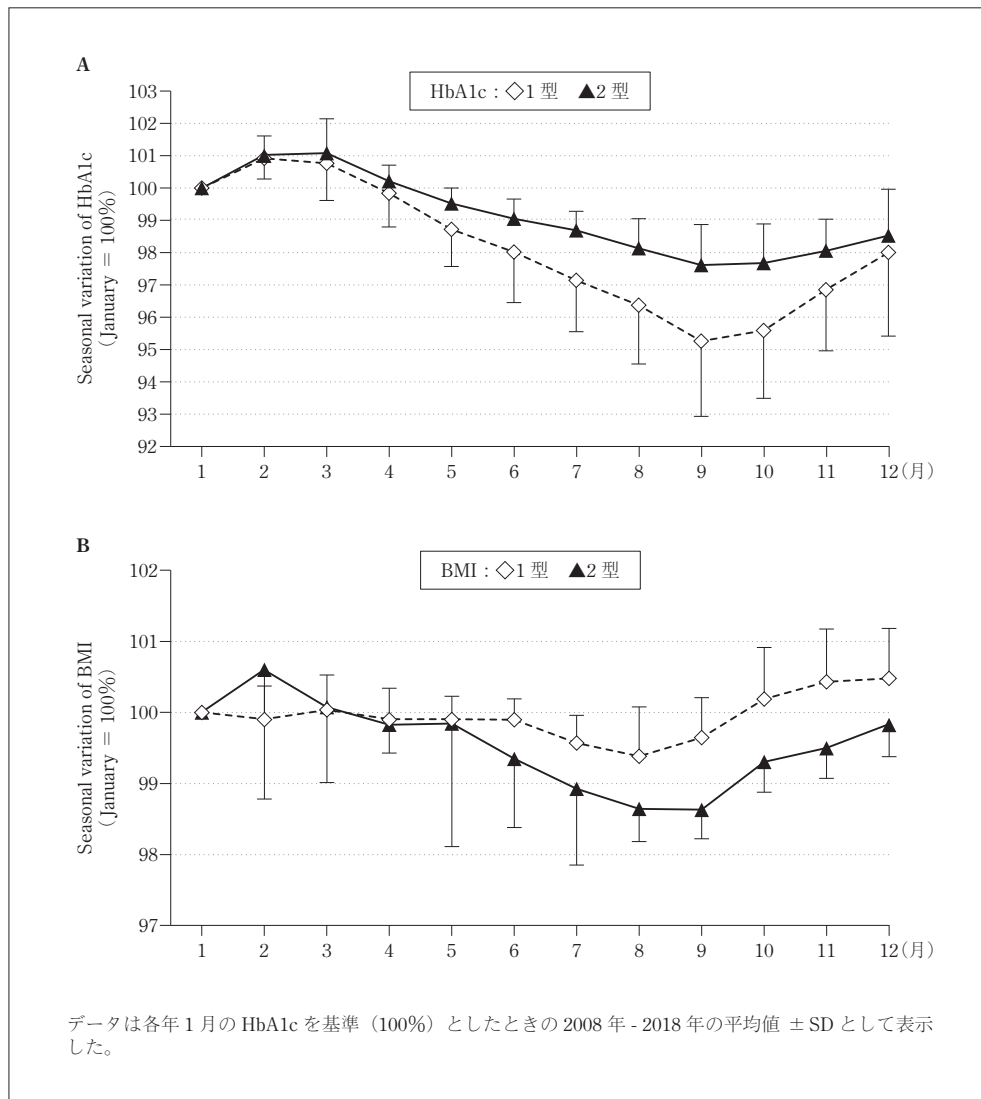


図3 1型および2型糖尿病患者におけるHbA1c (A) およびBMI (B) の年間変動サイクル (季節変動)

高値であったが、その上昇度は1型糖尿病患者の方が2型糖尿病患者よりも大きかった。また、2型糖尿病患者の平均BMIでは一貫して男性の方が女性よりも高値を示し、年次推移では男性は一定した上昇がみられたが、女性は上昇後に2年間下降するサイクルの変動がみられた (図2B)。

2. 1型および2型糖尿病患者におけるHbA1cおよびBMIの年間変動サイクル (季節変動)

1型および2型糖尿病患者における2008年～2018年の各月の平均HbA1cを集計した年間変動推移を図3Aに示した。各年1月の平均HbA1c値を100として、各月の変化を検討した結果、両糖尿病患者とも平均HbA1c値は冬季に高く、そのピークは3月頃であり、夏季に低く、そのボトムは9月

頃となる季節変動が確認された。その変動幅は1型糖尿病患者の方が2型糖尿病患者よりも大きかった。

1型および2型糖尿病患者における2009年～2018年の各月の平均BMIを集計した年間変動推移を図3Bに示した。各年1月の平均BMI値を100として、各月の変化を検討した結果、2型糖尿病患者の平均BMI値は冬季に高く、そのピークは2月頃であり、夏季に低く、そのボトムは9月頃となる季節変動が確認されたが、その変動幅はHbA1cと比較して小さかった。一方、1型糖尿病患者の平均BMI値は顕著な季節変動を示さなかった。

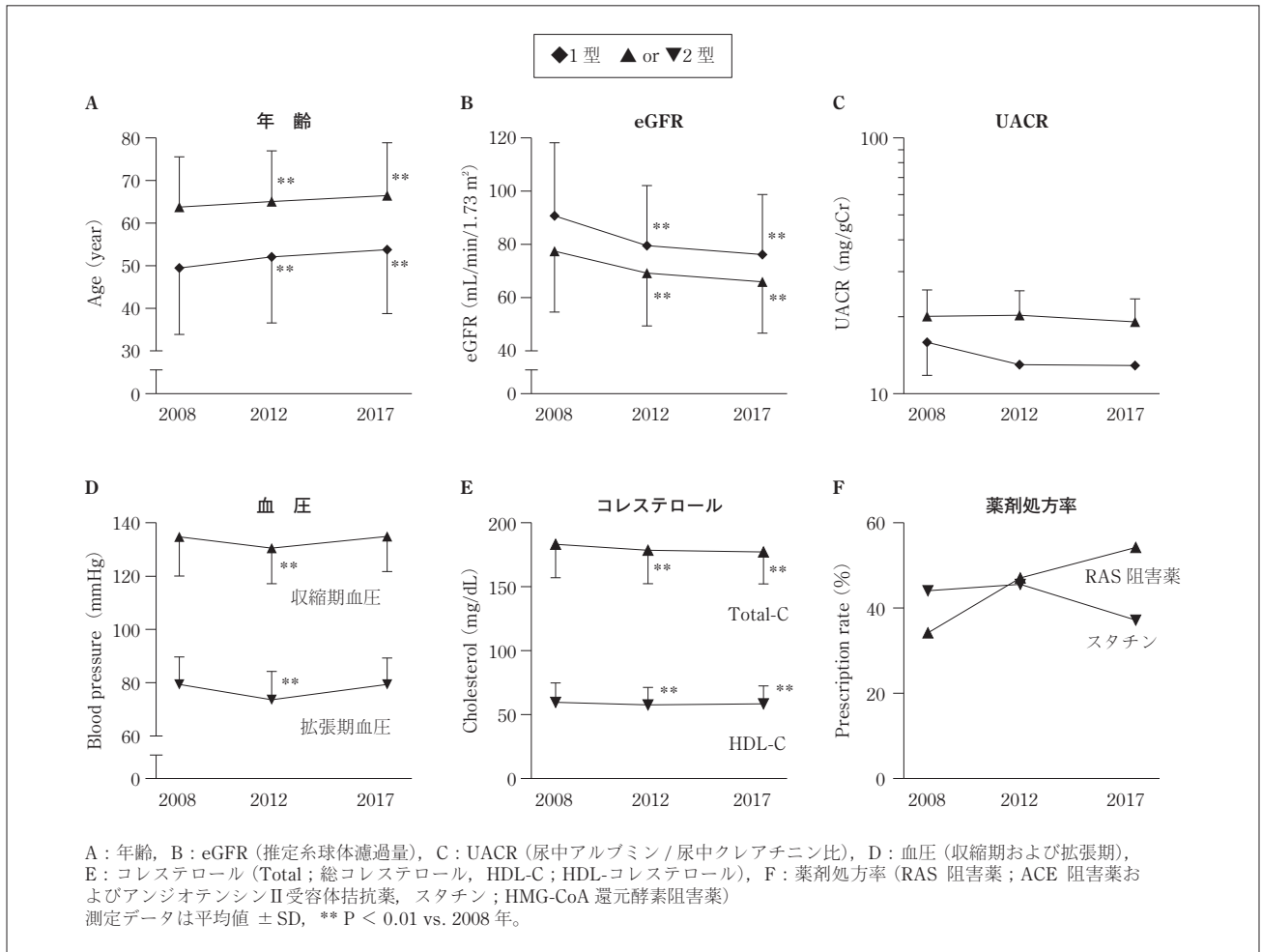


図4 1型および2型糖尿病患者における臨床的特徴の経年変化

3. 糖尿病性腎臓病 (DKD) の有病率の経年変化

1) 1型および2型糖尿病患者における臨床的特徴の経年変化

1型および2型糖尿病患者における2008年, 2012年および2017年の臨床的特徴を図4に示した。両糖尿病患者とも年齢は経年的に有意に増加し, eGFRは経年的に有意に減少し, UACRは経年的な変化がみられなかった (図4A~C)。2型糖尿病患者において, 収縮期血圧, 拡張期血圧は経年的な変化がみられなかったが, 総コレステロールおよびHDL-Cは経年的に有意に減少し, RAS阻害薬 (ACE阻害薬, ARB) の薬剤処方率は経年的に増加し, スタチンのそれは減少傾向にあった (図4D~F)。

2) 2型糖尿病患者, 2型糖尿病新患者および1型糖尿病患者におけるDKDの有病率の経年変化

2型糖尿病患者, 2型糖尿病新患者および1型糖尿病患者における2008年, 2012年および2017年のDKD有病率を図5に示した。各患者の1年間のeGFRおよびUACRの平均値からそれぞれeGFR区分別およびUACR区分別の患者数を集計し, 全患者に対する割合 (有病率) を算出した。2型糖尿病患者において, 腎機能低下 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) の有病率は経年的に上昇し, 9年間で1.85倍の増加となったが, 微量 (30 ~ < 300 mg/gCr) および顕性 (> 300 mg/gCr) アルブミン尿の有病率は経年的にほとんど変化を示さなかった (図5A左, 5A中)。また正常アルブミン尿 (< 30 mg/gCr) で腎機能低下の有病率は経年的に上昇し, 9年間で1.93倍の増加であった (図5A右)。2型

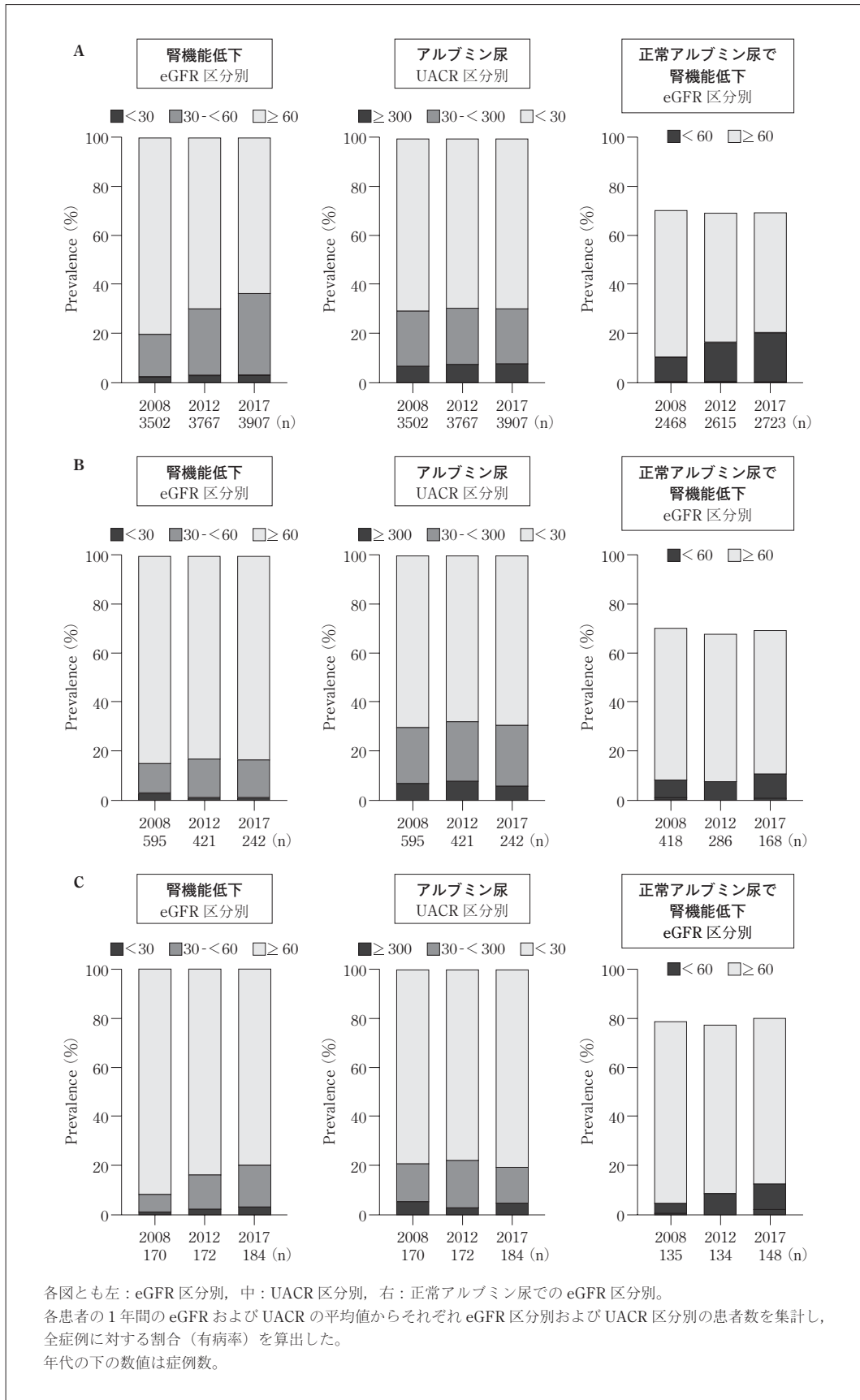
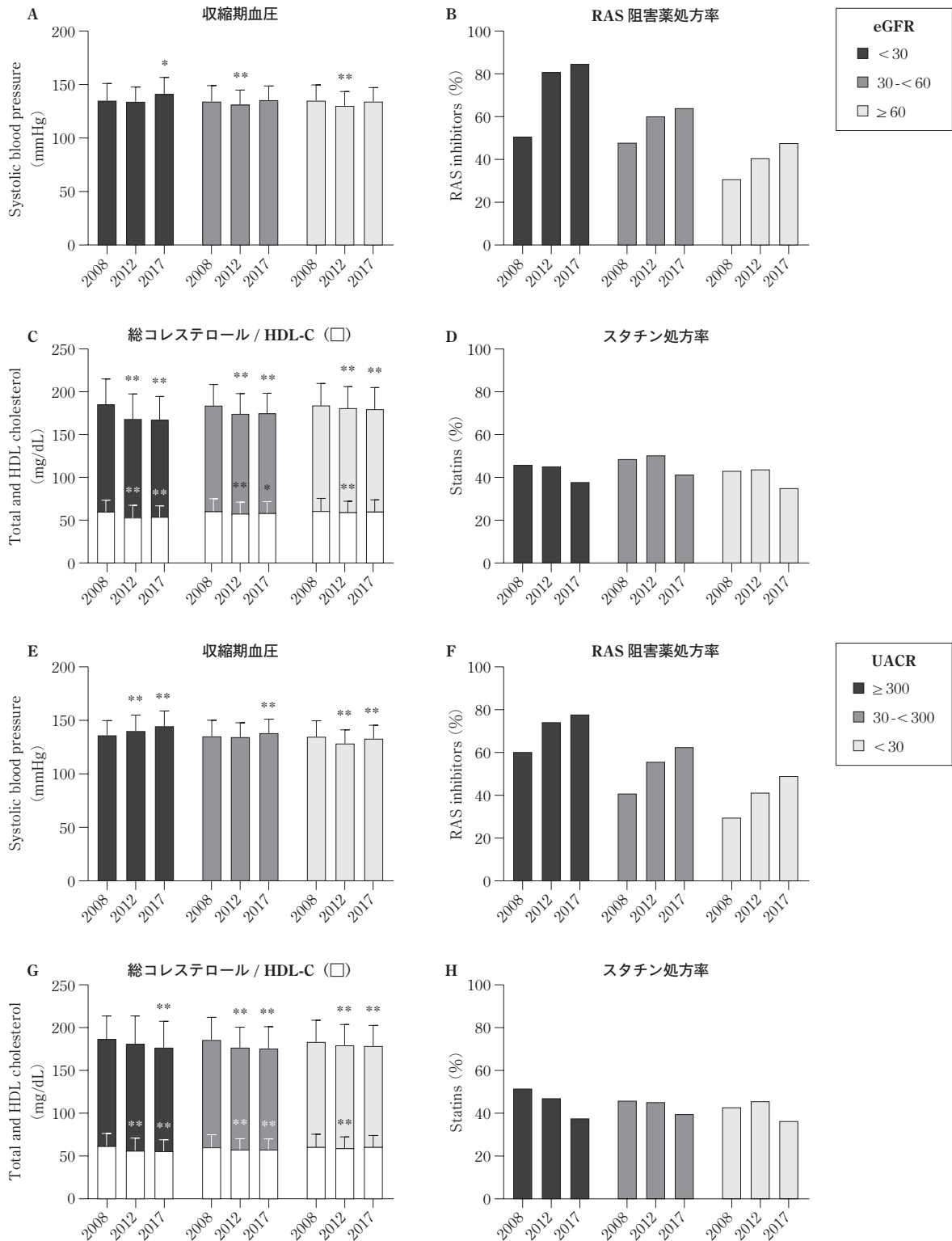


図5 2型糖尿病患者 (A), 2型糖尿病新患者 (B) および1型糖尿病患者 (C) におけるDKD有病率の経年変化



A, B, C, D: eGFR 区分別, E, F, G, H: UACR 区分別, RAS 阻害薬; ACE 阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬, スタチン; HMG-CoA 還元酵素阻害薬
測定データは平均値 ± SD, * P < 0.05, ** P < 0.01 vs. 2008 年。

図 6 2 型糖尿病患者における血圧, 脂質, および関連薬剤処方率の経年変化

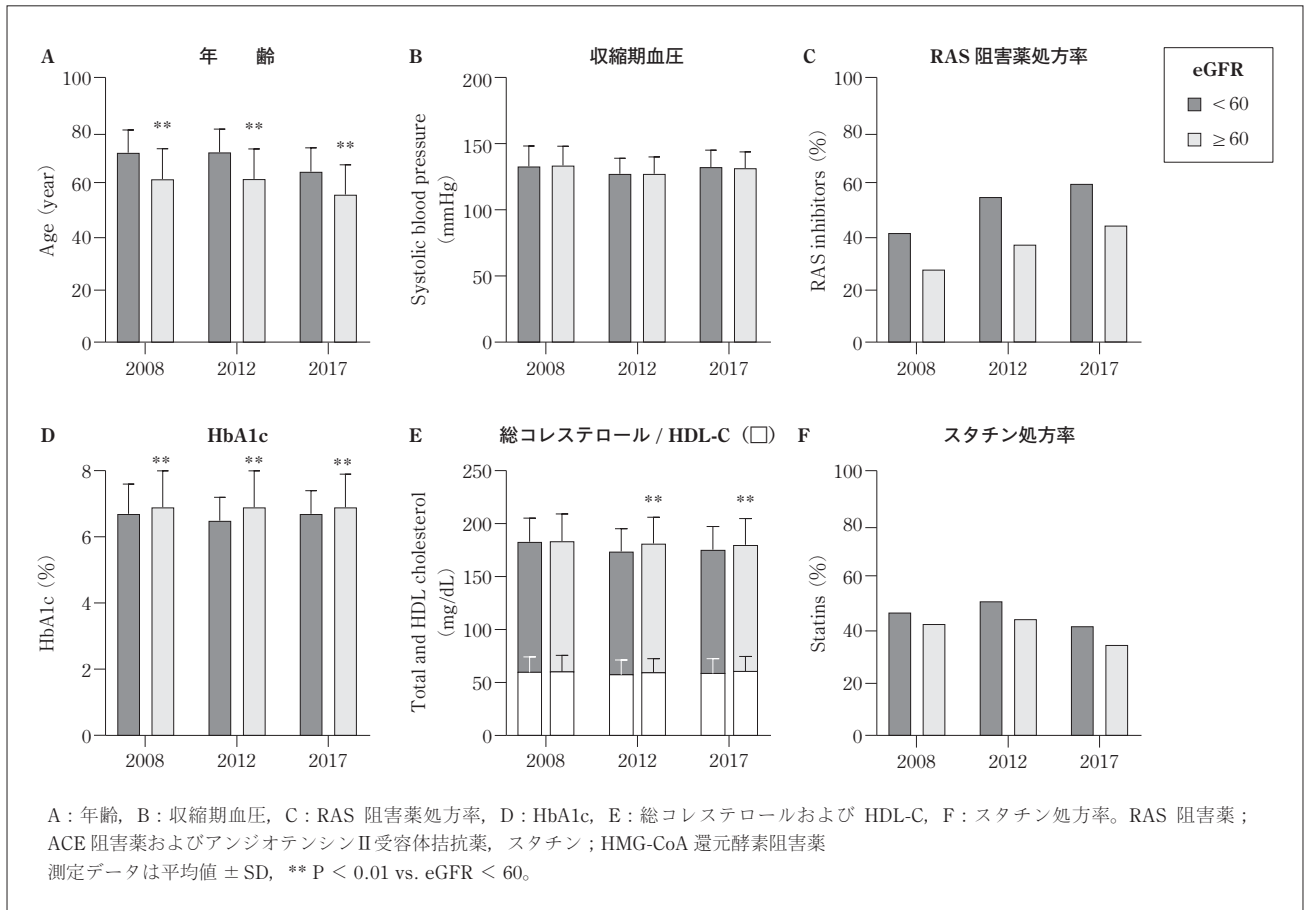


図7 正常アルブミン尿で腎機能低下を有する2型糖尿病患者の臨床的特徴の経年変化

糖尿病新患患者において、腎機能低下およびアルブミン尿の有病率は経年的にほとんど変化を示さず、正常アルブミン尿で腎機能低下の有病率も同様であった(図5B)。1型糖尿病患者において、腎機能低下の有病率は経年的に上昇し、9年間で2.42倍の増加となったが、早期および顕性アルブミン尿の有病率は経年的にほとんど変化を示さなかった(図5C左, 5C中)。また正常アルブミン尿で腎機能低下の有病率は経年的に上昇し、9年間で2.68倍の増加であった(図5C)。

3) 2型糖尿病患者における血圧、脂質、および関連薬剤処方率の経年変化

2型糖尿病患者における収縮期血圧、総コレステロールおよび HDL-C、ならびに RAS 阻害薬およびスタチンの処方率の経年変化を図6に示した。eGFR 区別の経年変化において、収縮期血圧は経年的変化の傾向はみられなかったが、総コレステロールおよび HDL-C はどの eGFR 区分でも経年的に低下した(図6A, C)。RAS 阻害薬の処方率は経

年的に増加し、特に eGFR < 30 mL/min/1.73 m² の患者で顕著に増加した(図6B)。一方、スタチンの処方率はいずれの eGFR 区分でもほとんど差はなかったが、経年的に減少方向を示した(図6D)。

UACR 区別の経年変化において、収縮期血圧は顕性アルブミン尿で経年的な増加が、正常アルブミン尿で有意な減少がみられた(図6E)。総コレステロールおよび HDL-C は UACR 区別にかかわらず、経年的な減少を示した(図6G)。RAS 阻害薬の処方率は経年的に増加し、その程度は顕性 > 微量 > 正常のアルブミン尿の順であった(図6F)。一方、スタチンの処方率はいずれの UACR 区分でも経年的に減少方向を示したが、UACR 区別の処方率はいずれも同程度であった(図6H)。

4) 正常アルブミン尿で腎機能低下を有する2型糖尿病患者の臨床的特徴の経年変化

正常アルブミン尿で腎機能低下を有する2型糖尿病患者の臨床的特徴の経年変化を図7に示した。正常アルブミン尿で腎機能低下を有する患者は正常

腎機能患者に比較して、高齢で、HbA1cが有意に低く、総コレステロールおよびHDL-Cが低値を示したが、収縮期血圧には差がなかった(図7A, B, D, E)。また、RAS阻害薬およびスタチンの処方率はいずれも腎機能低下患者の方が高値を示した。RAS阻害薬の処方率は経年的に増加したが、スタチンのそれはやや減少方向にあった(図7C, F)。

考 察

本研究において、1型および2型糖尿病患者を対象としたHbA1cの年次推移では、2008年から低下方向の推移がみられ、2013年前後を境に上昇方向に転じた推移が観察された。当院でのHbA1c年次推移は当院も共同研究の参加施設の1つである糖尿病データマネージメント研究会(JDDM)が公開している基礎集計資料(2017年度)⁹⁾とほぼ一致していた。また、日本糖尿病学会は「東京宣言2008」として、糖尿病は予防でき、正しく治療をすることで合併症を防ぐことができることを宣言したが、2008年からのHbA1cの低下はこの宣言が影響している可能性が考えられた。さらに、日本糖尿病学会は「熊本宣言2013」において、糖尿病患者の合併症予防のため血糖管理目標値をHbA1c 7%未満とした。このことは、HbA1c年次推移が2013年前後を境に上昇方向に転じた要因の1つと考えられた。

一方、当院のBMI年次推移は1型糖尿病患者ではJDDMのデータ⁹⁾とほぼ一致していたが、2型糖尿病患者ではJDDMのデータ⁹⁾が2013年(BMI = 25 kg/m²)を境に下降方向に転じたのに対し、当院では上昇方向が続いていた。このことは、日本人の肥満のカットオフ値であるBMI 25が影響している可能性があり、当院の平均BMIは2018年でも23.97 kg/m²とJDDMのデータ⁹⁾よりも低いことなどが要因と考えられたが、詳細は不明である。

2008年～2018年の11年間の平均月次データにおいて、糖尿病患者のHbA1cは冬季に高く、そのピークは3月頃であり、夏季に低く、そのボトムは9月頃となる季節変動が確認され、BMIも2型糖尿病患者では変動幅は小さいがHbA1cとほぼ同様の季節変動がみられた。この季節変動は、日本だけでなく、北半球の国に共通であり¹²⁾、温度変動のない熱帯の国ではHbA1cの季節的パターンがなかった¹⁰⁾と報告されている。HbA1cのピークが3月頃

となったことは、冬の祝祭(主に正月)期間中の過剰なカロリー摂取が原因の1つであるが、それ以外にも寒冷月には血清コレステロール値の上昇とグルココルチコイドに対する組織感受性亢進が認められ¹¹⁾、過剰なカロリー摂取が体脂肪増加とその結果としてのインスリン抵抗性亢進につながり、HbA1cが増加する可能性も示唆されている。近年、新薬や配合剤が次々と上市されているが、HbA1cの季節変動は経年的に特徴ある変化を示さなかった。正月文化に伴う食事を改善することは難しいが、当院では患者に注意喚起を促す指導を実施している。一方で、患者心理の変化も重要であり、この季節変動の結果は患者指導のための根拠資料としても有用と考えられた。

糖尿病患者の日常生活の質(QOL)や寿命はその合併症の発症予防や進展抑制が重要なカギを握っている。糖尿病性腎症を含むDKDは、新規透析導入の最も重要な原因疾患であり、心血管疾患とも関連している。そのため、厚生労働省は糖尿病性腎症の重症化を予防する必要性を強く訴え、各自治体は「糖尿病性腎症重症化予防プログラム」の策定により、その実施に取り組んでいる。そこでまず、当院ではDKD有病率の経年変化を確認した。その結果、微量および顕性アルブミン尿の有病率はほとんど経年変化がみられなかったが、eGFR < 60 mL/min/1.73 m²の腎機能低下患者の有病率は経年的に増加した。最近の日本⁷⁾および米国⁸⁾の報告では、微量および顕性アルブミン尿の有病率は減少し、腎機能低下の有病率は増加していた。当院のアルブミン尿の有病率が経年的に減少しなかったのは、既報^{8,9)}よりも観察期間が約半分の9年と短く、観察開始時期が2008年と近代であり、既にRAS阻害薬やスタチンの処方率が40%前後と比較的高かったことなどが要因と考えられた。一方で、正常アルブミン尿で腎機能低下の有病率が増加したことは既報^{8,9)}と一致した。これらの結果はアルブミン尿の進行抑制がある程度可能となっているが、腎機能低下の進行抑制が不十分であることを示唆している。特に、2型糖尿病新患者では腎機能低下およびアルブミン尿の有病率がほとんど変化していなかったため、糖尿病治療期間に徐々に腎機能低下が進行していると示唆された。さらに、腎機能低下の有病率は2型糖尿病患者よりも1型糖尿病患者の方が経

年的に高い増加率を示した。1型糖尿病患者は年次推移でも最近の平均HbA1cが8%を超え、HbA1c季節変動も大きく、血糖コントロールも難しいアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患であることが当院の成績からも確認された。

糖尿病患者のQOLや予後の改善には、腎機能低下を進行抑制する新たな治療戦略が必要である。本研究の2型糖尿病患者において、RAS阻害薬の処方率はいずれのGFR区分やUACR区分も増加していたが、予防的な薬剤処方はまだ十分でない可能性もある。また、スタチン処方が減少しているにもかかわらず、総コレステロール値自体が低下しているのは、スタチン以外のコレステロール低下治療薬として小腸からのコレステロール吸収を抑制するエゼチミブを処方しているためと考えられた。コレステロール低下自体は、慢性腎臓病の進展抑制につながるが、スタチンのpleiotropic効果の寄与には議論の余地があり、DKD治療におけるコレステロール低下薬の選択は今後の課題である。このように、これらの薬剤治療はアルブミン尿に対して有効であるが、腎機能低下に対して進行を遅らせる介入手段はほとんどない。最近、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬などの新しい糖尿病治療薬では、大規模臨床試験や大規模な医療リアルワールドデータにおいて、アルブミン尿だけでなく、腎機能低下に対しても進行抑制すると報告され¹²⁾¹³⁾、注目されている。糖尿病治療薬とDKD有病率との関連については、今後のさらなる研究で明らかにしていく予定である。

本研究では正常アルブミン尿で腎機能低下を有する2型糖尿病患者の臨床的特徴を検討した。その結果、DKDでない患者と比較し、高齢であったが、HbA1cおよび総コレステロールは低値であり、収縮期血圧は変わらず、RAS阻害薬およびスタチンの処方率は高かった。このことは正常アルブミン尿であっても腎機能低下があれば、より手厚い治療をして進展予防に努めているにもかかわらず、有病率が増加したと考えられた。糖尿病治療薬の各処方率は不明であるが、腎保護効果のエビデンスのある薬剤を優先させた治療以外にも糖尿病療養指導などチーム医療や個別化医療などをより充実させることも必要と考えられた。最近では、人口知能(AI)を用いたDKDの発症・進展を予測する指標の開発

も報告されており¹⁴⁾、より早期の介入も重要である。

ま と め

当院の糖尿病患者の10年以上の観察において、HbA1cおよびBMIはどちらも近年、上昇方向の年次推移を示し、冬季に測定値の高くなる季節変動が確認された。BMI低下作用を有する糖尿病治療薬やそれらの配合剤など治療選択は充実してきているが、一方で患者の高齢化も進み、服薬アドヒアランスや食事・運動療法の継続の重要性も増してきている。さらに、腎機能低下の有病率は経年的な増加を示した。これは当院だけでなく、全世界的な動向であり、今後、DKD患者の腎転帰をさらに改善するためには、現在の治療ストラテジーを見直す必要がある。近年、患者中心としたメディカルスタッフによるチーム医療の提供が重要視され、当院でも糖尿病療養指導に注力しているが、合併症の進展防止には生活習慣の是正と薬効の協調がカギとなってくるかもしれない。

利 益 相 反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業はない。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた伊藤正樹氏、川又賢司氏、稲葉信照氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Tseng CL, Brimacombe M, Xie M, et al. Seasonal patterns in monthly hemoglobin A1c values. *Am J Epidemiol.* 2005; **161**: 565-574.
- 2) Sakura H, Tanaka Y, Iwamoto Y. Seasonal fluctuations of glycosylated hemoglobin levels in Japanese diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; **88**: 65-70.
- 3) Sheth T, Nair C, Muller J, et al. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *J Am Coll Cardiol.* 1999; **33**: 1916-1919.
- 4) Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, et al. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death: population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J.* 2000; **21**: 315-320.
- 5) 岡田浩一, 安田宜成, 旭 浩一ら. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. *日本腎臓学会誌.* 2018; **60**: 1037-1193.

- 6) Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016; **59**: 2298-2307.
 - 7) Kume S, Araki S, Ugi S, et al. Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *J Diabetes Investig* 2019; **10**: 1032-1040.
 - 8) Kramer H, Boucher RE, Leehey D, et al. Increasing Mortality in Adults With Diabetes and Low Estimated Glomerular Filtration Rate in the Absence of Albuminuria. *Diabetes Care*. 2018; **41**: 775-781.
 - 9) 一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会 2017年度基礎集計資料. <http://jddm.jp/data/index-2017.html> (2019年9月閲覧)
 - 10) Hawkins RC. Circannual variation in glycohemoglobin in Singapore. *Clin Chim Acta*. 2010; **411**: 18-21.
 - 11) Walker BR, Best R, Noon JP, Watt GC, Webb DJ. Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; **82**: 4015-4019.
 - 12) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; **380**: 2295-2306.
 - 13) Hiramatsu T, Ozeki A, Ishikawa H, Furuta S. Long Term Effects of Liraglutide in Japanese Patients with type 2 Diabetes Among the Subgroups with Different Renal Functions: Results of 2-Year Prospective Study. *Drug Res (Stuttg)*. 2017; **67**: 640-646.
 - 14) Makino M, Yoshimoto R, Ono M, et al. Artificial intelligence predicts the progression of diabetic kidney disease using big data machine learning. *Sci Rep*. 2019 **14**; **9**: 11862.
-