

者数とその後の受診状況

U保健センターの13名は当センターへ7名初診しており、他の糖尿病専門病院へは6名が初診してしたが、非専門開業医には初診していなかった。

当センターに紹介された7名のうち、1名はアンケート未返却だったが、6名(86%)は初診していた。転院した人はいなかった。初診した6名のうち、3名(7名うちの42%)は通院継続していたが、のこり3名は治療中断していた。

他の糖尿病専門病院を希望した6名のうち実際初診した者は3名(50%)であった。継続通院している者は2名(6名のうちの33%)で、転院した人は0名、アンケート未返却者が2名いた。

非専門開業医を紹介希望した人は0名であった。

D. 考察

当センター近隣の保健センター(以前は保健所とよんでいた)で、糖尿病に関して有所見ありといわれた人は管轄内受診者の1.96%と1.46%であった。有所見者が約100人に2人弱であるという頻度は、平成8年度の厚生省糖尿病実態調査での糖尿病疑い者までを網羅した推計糖尿病人口の1370万人、つまり7人に1人という頻度と比べると少ない。上記の保健センターは当センター近隣に位置し、またこの近くには糖尿病専門病院が3から4つあること、すでに糖尿病と診断されている者は保健センターを受診していないことより、このような差異が生じたと考えられる。

Y保健センターとU保健センターで有所見ありと診断されてから医療機関に初診する率は、当センターへは80%と86%、他の糖尿病専門病院へは80%と50%、非専門開業医へは40%と0%であった。検診制度が滞りなく施行されても、有所見者は全員医療機関を受診しているわけではない。初診しない理由は調査し

たかぎりでは、忙しいとか、病気とは思わないうであった。これは我々が昨年発表した治療中断者に合併症が有意に多かったという報告³⁾と考えあわせると、保健センターから医療機関へ有所見者をスムーズに移行させるシステムが是非必要となる。

上記の問題が解決されていないために、継続治療がさらに困難となる。実際、2年以内に初診した者の約50%が継続治療を受けているのみだった。開業医を受診した者ではさらにこの率が減少していた。

保健センターから医療機関へ有所見者をスムーズに移行させるために、いくつか提案してみる。一つは保健センターで有所見ありと診断された者に対する適切なアドバイスが、その場でただちになされることが効を奏するかもしれない。有所見ありという通知は郵送されることがほとんどである。他の大手の保健センターでもほとんどは郵送である。直接本人に通知するには、また保健センターに向いてもらわねばならない。よって糖尿病とか高血糖が将来どういうことになるのか、これからどうすればよいのか、といったいわゆる糖尿病の基本的な知識が有所見者に届かない。保健センターで定期的に糖尿病教室を開催する、有所見者にわかりやすいパンフレットを配付する、医療機関を受診することを電話で勧奨するといった方法も考えねばならない。

また当センターも含め大病院へ紹介されると、受診することを躊躇する向きもあろう。この場合、軽症の糖尿病であっても近くの開業医でしっかりと受け止め、継続通院させることも大切となる。そのためには、糖尿病学会認定医の資格をもつ開業医や地域の糖尿病専門開業医の育成が急務となる。

本調査は糖尿病の発見における検診の有効性を否定するものではない。しかし、検診後、通院を中断してしまえば、合併症が出現し重症化することは明らかである^{3, 4)}。検診で

有所見と診断された者が医療機関をスムーズに初診してもらうために、近くの保健センターと提携して、医療機関を当センターに限定するという介入試験を、現在試みている。

我が国の検診制度は国外に類をみないほど充実している。まだまだ増加しつづける糖尿病患者の合併症阻止、そして医療費の増加を阻止するためにも、検診制度を有効に活用すべきであると考えられる。

E. 文献

1) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Takaike H, Miura J, Saeki A, Uchigata Y, Omori Y. Existence of early-onset

NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care* 20 :844-847, 1997.

2) 内潟安子, 折笠秀樹, 坂巻弘之, 岩本安彦 糖尿病の医療経済学的分析, 合併症別医療費の検討, *糖尿病* 42 : 743-750, 1999

3) 岩本安彦, 内潟安子. 検診と通院中断が合併症に及ぼす影響 平成10年度厚生科学総合研究事業報告書pp81-85, 1999

4) 岡田泰助, 奥平真紀, 内潟安子, 倉繁隆信, 岩本安彦. 学校検尿と治療中断が18歳未満発見2型糖尿病の合併症に与える影響 *糖尿病*43 : 131-137, 2000

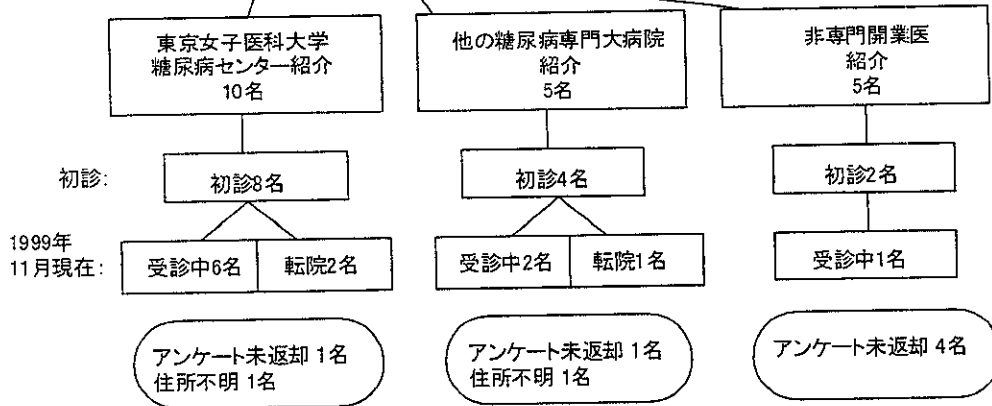
Y 保健センター

空腹時血糖 126mg/dl以上 またはHbA1c5.6%以上

対象者 40歳?55歳(成人病予防健診として)

9年度7,211人のうち546人、10年度6,996人うち475人が管轄内受診者

有所見者 20名(男性12名 女性8名)



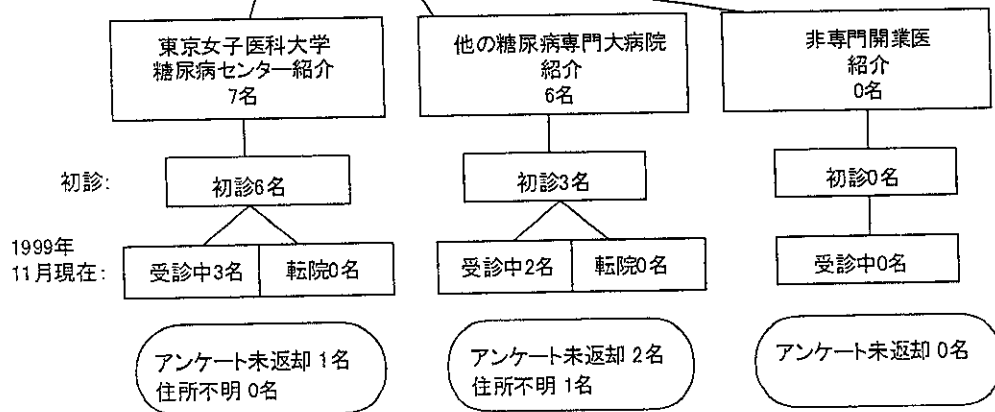
U 込保健センター

空腹時血糖 126mg/dl以上 またはHbA1c5.6%以上

対象者 40歳?55歳(成人病予防健診として)

10年度 8677人のうち890人が管轄内受診者

有所見者 13名(男性8名 女性5名)



事例11

糖尿病受療者における保健行動と医療費との関連

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授
研究協力者 川口 毅 昭和大学医学部公衆衛生学教授
研究協力者 神田 晃 昭和大学医学部公衆衛生学講師

研究要旨 糖尿病受療者における保健行動と医療費との関連を明らかにするため、政府管掌健康保険被保険者の診療報酬請求明細書（以下レセプト）の病名欄に糖尿病の記載のある症例について、個人の生活習慣・受診等の保健行動と医療費との関連を分析した。その結果、糖尿病の受療者のうち、医師から通院が必要と言われた者は、脂質・糖質・塩分摂取のいずれについても、高摂取群は低摂取群よりも医療費が低かったが、通院が必要と言われなかった者は、逆に、高摂取群は低摂取群よりも医療費が高い傾向が見られた。このことから、通院が必要な群は、医師の指導によって保健行動の改善効果があったと考えられる。また、通院が必要でない群で、食習慣が適切な方の医療費が若干低かったことは、糖尿病の初期または軽度の症状では、適切な食習慣が医療費の軽減につながる可能性を示唆したものと考えられる。

A. 研究目的

近年、わが国は医療の普及・向上や公衆衛生の発展により平均寿命が延長し、世界有数の長寿国となった。一方、糖尿病をはじめとする生活習慣病の増加に伴って、国民医療費は増加の一途をたどり、平成9年には総額29.6兆円となり、国民1人当たり換算では23万円を超えた。国は患者の自己負担の増加や医療のシステム化を進めることによって、医療費適正化の施策を進めてきたが、医療費の低下にまでは至らず、今後は、国民自らが主となって、生活習慣を改善し、疾病予防・健康増進につなげる一次予防対策が重要な課題となっている。厚生省も、生活習慣病予防や健康寿命の伸長を図る施策として、今後10年の健康指標の目標値を策定する、生活習慣病予防を主眼とした「健康日本21」政策を柱に、目標設定の検討が進められている¹⁾。しかしながら、運動、栄養、嗜好等の生活習慣や検診・受診等の保健行動による経済的効果については明らかではなく、健康的な習慣を持つ者とそうでない者とを比較して、医療費に差異

があるかどうかを疫学的に検討した例はほとんど見当たらない。そこで、保健行動の改善が生活習慣病医療費の節減に効果的かどうかを明らかにするため、生活習慣病の一つである糖尿病を取り上げ、事業所における35歳以上の政府管掌健康保険被保険者個人の健診受診データとレセプトに糖尿病の記載のある症例を抽出し、これらの情報をリンクし、被保険者個人の保健行動別に医療費を算出し、両者の関連を分析することにより、糖尿病の二次予防の医療経済的効果を検討した。

B. 研究方法

1) 対象

Sg県、Sn県、Mi県の社会保険保険事務所における被保険者（全9,325人）
問診調査：1999年10月9日～25日に、コンピュータヘルスチェックⅡ（全国保健福祉情報システム開発協会による問診票）を用いた調査を実施した。内容は、自覚症状、検診受診・指導・通院状況、ストレス、食習慣等であった

レセプト情報：各社会保険事務所が収集している1997年4月～1998年3月までの1年分のレセプト（入院外）を疾患別・個人別に集計した。疾患別分類は、専門的チェックにより「糖尿病」、「循環器系疾患」等のレセプトに分類した。

レコードリンケージ：調査データとレセプトデータを個別にレコードリンケージした。

2) 分析方法

全対象者のうち、調査期間中に糖尿病で受療した者を分析対象として、生活習慣、受診行動と一件当たり医療費との関連を分析した。統計解析のためのプログラム・パッケージはSAS (Statistical Analytical System)²⁾を用いた。

C. 研究結果

対象者のうち、問診票による調査が得られたのは7,087件、さらに、レセプト情報が得られたのは5,820人であった。このうち、35歳以上の5,807人（回収率62.3%）についての結果は表1に示すように、糖尿病で受療した者は195人、主要な生活習慣病としては、高血圧を除く循環器疾患で受療した者は261人、高血圧335人、その他の疾患1,625人、調査期間中に受療のなかった者は3,391人であった。一件当たり医療費については、糖尿病受療者の医療費は循環器疾患全体とほぼ同じ平均値を示した。

以下は、糖尿病受療者についての結果を示した。糖尿病受療者の生活習慣と医療費との関連を見ると、脂質・糖質、塩分のいずれについても、高摂取群は低摂取群よりも医療費が高かった（図1）。次に、これらの食習慣と医療費との関連を、医師からの通院（問診を含む）の必要性の有無別に比較したところ、通院が必要と言われた者は、脂質・糖質、塩分摂取のいずれについても、高摂取群は低摂取群よりも医療費が低く、通院が必要と言わ

れなかった者は、逆に、高摂取群は低摂取群よりも医療費が高い傾向が見られた。これらの4群では、最も医療費が高かったのは通院必要-低摂取群で、最も低かったのは通院不要-低摂取群であった（表2）。

D. 考察

糖尿病受療者のうち、通院が必要な群は、脂質・糖質・塩分摂取のいずれについても、低摂取群が過剰摂取群よりも医療費が高かったことは、通院が必要な群は医師の指導により食習慣の改善が指摘され、各栄養素の摂取頻度が減少したことが考えられる。一方、通院が不要な群において、摂取頻度と医療費との関係が逆転した理由としては、軽度の症状で医師の指導も少なかったために、本人の食習慣医療費に反映していたことが考えられる。小柳ら³⁾は、基本健診の結果による受療行動変化を追跡調査し、基本検診で異常ありと通知された者は、異常なしの者よりも健診対象外の軽症疾患についてもその後の入・通院率が高いことを示した。また、前年度の本研究において、健診受診によってその後の受療行動が促進される可能性が示されている⁴⁾。これらの報告は、健診による治療の必要性の通知が、被健診者の受療行動を高めた可能性を示すものである。今回の研究で見られた、生活習慣が不適切な方が見かけの糖尿病医療費が低い現象は、生活習慣病と医療費との関連を分析する際に留意しておくべき現象であり、当該疾病の病状と健診結果・医師による指導状況を交絡因子として、これらを調整した上で検討する必要があることを示唆するものである。

E. 結論

糖尿病受療者のうち、通院必要群は、医師の指導によって保健行動の改善効果があったことが考えられる。また、通院不要群は、食習慣が適切な方が医療費が若干低く、このこ

とは、糖尿病の初期または軽度の症状では、適切な食習慣が医療費の軽減につながる可能性を示したものと考えられる。

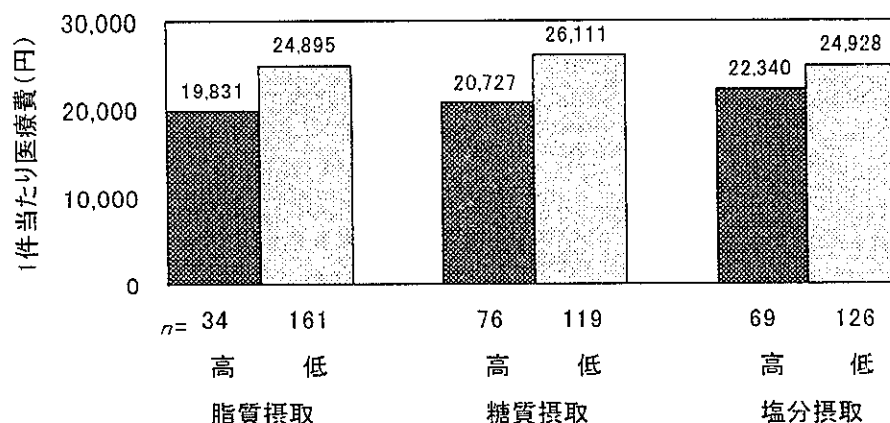
F. 文献

- 1) 神田 晃, 尾島俊之, 柳川 洋: 自覚的健康観の健康指標としての有効性——「健康日本21」に向けて, 厚生指標, 2000 (印刷中) .
- 2) SAS出版局: Windows版SASシステム: 使用の手引きVersion 6, Second Edition, 東京: サスインスティチュートジャパン, 1996.
- 3) 小柳玲子, 平野 亘, 川口 毅: 基本健康診査受診者の受療行動の解析——軽症疾患, 高血圧, 糖尿病, 肝疾患を対象として, 厚生指標, 44 (15), 21-29, 1997.
- 4) 川口 毅, 神田 晃: 生活習慣病予防健康診査における糖尿病の二次予防に対する経済効果——政府管掌健康保険被保険者を対象として, 平成10年度厚生科学総合研究費補助金 健康科学総合研究事業 研究報告書 疾病管理による保健サービスの経済的評価, pp.76-80, 1999.

表1 傷病, 性, 年齢階級別に見た1件当たり医療費の平均(5,807人)

		糖尿病		高血圧		循環器疾患 (除:高血圧)		他の疾患		受療なし	
		n	平均	n	平均	n	平均	n	平均	n	平均
男性	35-49歳	44	21,392	47	19,056	43	19,834	383	27,705	1,166	0
	50-69歳	89	27,923	142	21,323	110	30,386	459	28,107	848	0
	70歳以上	1	15,880	5	13,960	3	25,783	12	40,187	35	0
	計	134	25,689	194	20,584	156	27,389	854	28,096	2,049	0
女性	35-49歳	11	17,499	20	27,400	45	19,371	369	21,671	805	0
	50-69歳	48	20,985	120	21,581	60	23,987	400	25,978	526	0
	70歳以上	2	20,225	1	19,580	-	-	2	25,145	11	0
	計	61	20,331	141	22,392	105	22,009	771	23,915	1,342	0
計		195	24,013	335	21,345	261	25,224	1,625	26,112	3,391	0

図1 脂質・糖質・塩分摂取と医療費との関連



医師から、現在通院（問診を含む）が必要といわれている病気がある、と言われた者は「通院必要」、言われていない者は「通院不要」とした。脂質摂取は、洋菓子を週2回以上/肉魚その加工品を毎日/油脂類を毎日、の3項目のうち2つ以上該当すれば高脂質摂取、1つ以下を低脂質摂取とした。糖質摂取は、洋菓子を週2回以上/お菓子や甘いものを毎日1個以上/砂糖入り飲料毎日、のうち1つでも該当すれば高糖質摂取とした。塩分摂取は、つけものを1日2回以上など関連する9項目の質問のうち4項目以上に該当すれば塩分高摂取、3項目以下を塩分低摂取とした。

表2 医師から「通院必要あり」の告知の有無別に見た脂質・糖質・塩分摂取と医療費との関連

頻度	通院必要		通院不要		
	人	円	人	円	
脂質摂取	高	15	20,231	15	19,685
	低	85	29,159	43	16,021
糖質摂取	高	33	23,146	26	18,507
	低	67	30,121	32	15,718
塩分摂取	高	34	25,826	22	17,677
	低	66	28,847	36	16,535

事例12

糖尿病性腎症

— 合併症のない状態から死亡、腎透析に至までの流れ —

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授

研究協力者 吉川隆一 滋賀医科大学第3内科教授

研究要旨 糖尿病性腎症の発症進展の経過の概要および、種々の介入効果や基礎的特徴を文献調査及び、手持ちのデータにより解析した。Microalbuminuriaの頻度は欧米では糖尿病患者の7.6-36%で、滋賀医科大学第3内科での頻度は糖尿病患者の27.6%であった。顕性腎症の頻度については日本での多施設調査では20.1%、滋賀医科大学第3内科での調査では11.4%であった。腎症の進展の割合に関しては、滋賀医科大学第3内科での7年間の追跡調査では、NormoalbuminuriaからMicroalbuminuriaへ進行したものが29%で、顕性腎症に進展したものは4.3%であった。一方、Microalbuminuriaから顕性腎症以上に進展したものは49%であった。滋賀医科大学第3内科での結果および、文献調査によると、これらの進展に対して血圧および血糖の管理が有効であると考えられた。

A. 研究目的

糖尿病性腎症は糖尿病患者の予後を左右する重要な合併症である。欧米では以前から透析導入患者の原因疾患の1位であったが、我が国においても1997年の透析医学会の集計によると慢性糸球体腎炎を上回り、第1位となっている¹⁾。このように、糖尿病性腎症の頻度は増加する一方でありその治療に費やされる医療費も年々増加しているものと推察される。したがって、糖尿病性腎症の進展を阻止することは患者の予後を改善させるのみならず、医療費の削減につながる事で社会的にも貢献する事が期待される。現在までに厳格な血糖管理あるいは血圧管理が特にMicroalbuminuriaの時期に腎症の進展防止に有効である事が示されてきている²⁻⁴⁾。そのためMicroalbuminuriaをはじめとする腎症の病期診断が必要であるが、Microalbuminuriaの診断のためには尿中アルブミン値を免疫比濁法あるいはradioimmunoassay法等により測定しなければならず、それにかかる費用もすべての糖尿病の患者に行うとかなりの額になると

考えられる。社会的な観点に立つと、このように糖尿病性腎症の診断および、進展防止がいかなる経済効果をもたらすかを明らかにする事も重要であり、そのためにはまず糖尿病性腎症の各病期の頻度や治療の効果について具体的に把握する必要がある。そこで本研究では、滋賀医科大学第3内科での調査および、文献調査により腎症の各病期の頻度ならびに進展度、各種治療の介入効果について検討した。

B. 研究方法

滋賀医科大学第3内科での調査： 1996年に滋賀医科大学第3内科『経過外来』を受診した555名の糖尿病患者の24時間尿中のアルブミン排泄率(AER)により腎症の病期を診断し各病期の頻度を調査した。

文献調査： PubMed advanced searchにより関連文献を検索し腎症の頻度、および血糖管理、血圧管理などの治療効果について考察する。

C. 研究結果

1) 各病期の頻度

滋賀医科大学第3内科『経過外来』での腎症の病期による内訳はNormoalbuminuria 339名(61%)、microalbuminuria 153名(27.6%)、顕性腎症63名(11.4%)であった。Microalbuminuriaの欧米での頻度は7.6~36%と様々であった(表1)⁵⁾。末期腎不全の患者数については表2に示す通りで、我が国では全透析患者数の22.7%が糖尿病性腎症である。

2) 各病期からの進展率

Normoalbuminuriaの患者を滋賀医科大学第3内科で7年間追跡した結果、Microalbuminuriaへ移行した患者は27名(29.0%)、顕性腎症へ移行したものは4名(4.3%)であった。一方、microalbuminuriaの患者においては、顕性腎症以上に進行したものが25名(49%)であった(図1)。

同様の報告は欧米でもなされており、Microalbuminuriaの診断基準に差をみとめるがnormoalbuminuriaの進展率が0~13%に対し、microalbuminuriaの患者では進展率は75~100%と報告されている(表3)⁴⁾。

3) 糖尿病性腎症の進展に対する血糖コントロールの効果

厳格な血糖コントロールにより腎症の進展が抑制される事が熊本スタディ¹⁾やDCCCT²⁾で示されている。すなわち、熊本スタディではNormoalbuminuriaの患者を通常インスリン治療群と強化インスリン治療群とに分け6年間追跡したところ、通常インスリン治療群では28%が腎症が進行したのに対し、強化インスリン治療群では7.7%しか進展がみられなかったとされている。同様の追跡をMicroalbuminuriaでも行っており、その際にも通常インスリン治療群では32%が進行したのに対し強化インスリン治療群では11.5

%しか進行をみとめなかった。

4) 糖尿病性腎症に対する血圧コントロールの効果

血圧の管理が腎症の進展防止に有効である事は主に顕性腎症で血清クレアチニン値の上昇率やGFRの減少速度等を指標に示されている。代表的なものとして1型糖尿病を対象としたLewis Studyがある⁶⁾。彼等の報告によると顕性腎症の患者をカプトプリル投与群とプラセボ群にわけて検討したところ血清クレアチニン値が2倍に悪化した数はカプトプリル群が207人中25人であったのに対しプラセボ群では202人中43人であった($p=0.007$)。また、クレアチニンクリアランスの減少率はカプトプリル群で 11 ± 21 /年、プラセボ群では 17 ± 20 /年であり、死亡や腎死などのend pointの危険はカプトプリル投与により50%減少したとされている。

D. 考察

糖尿病性腎症治療の経済効果を知る目的で今回の検討を試みたが、2型糖尿病については十分なデータが揃っているとは言い難いと考えられた。欧米では血糖コントロール、あるいはACE阻害薬治療の経済効果が検討されており、2型糖尿病患者では血糖コントロールを厳格にすることで\$8477/person/lifetime⁷⁾、ACE阻害薬治療により\$9900/person/lifetime⁸⁾の経済効果がもたらされると推測されている。日本人の2型糖尿病患者では血糖コントロールに関しては熊本スタディで示されているが、降圧薬治療の介入効果に関しては未だ十分なデータが揃っているとは言い難くさらに調査が必要と考えられる。

E. 文献

1) 日本透析医学会統計調査委員会 わが国の慢性透析療法の現況(1998年12月3

1 日現在) 透析会誌 33:1-27, 2000

2) Ohkubo Y, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prespective 6 year study. Diabetes Res Clin Pract 28:103-107, 1995

3) 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

4) Rosenstock J et al. Early diabetic nephropathy: assessment and potential therapeutic interventions. Diabetes Care

9:529, 1986

5) Alzaid AA. Microalbuminuria in patients with NIDDM: an overview. Diabetes Care 19:79-89, 1996

6) Lewis EJ et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. N Engl J Med, 329:1456, 1993

7) William H et al. The effects of treatment on the direct cost of diabetes. Diabetes Care 2(Suppl3):C19-C24, 1998

8) Rodby RA et al. An economic analysis of captopril in the treatment of diabetic nephropathy. The collaborative study group. Diabetes Care 19:1051, 1996

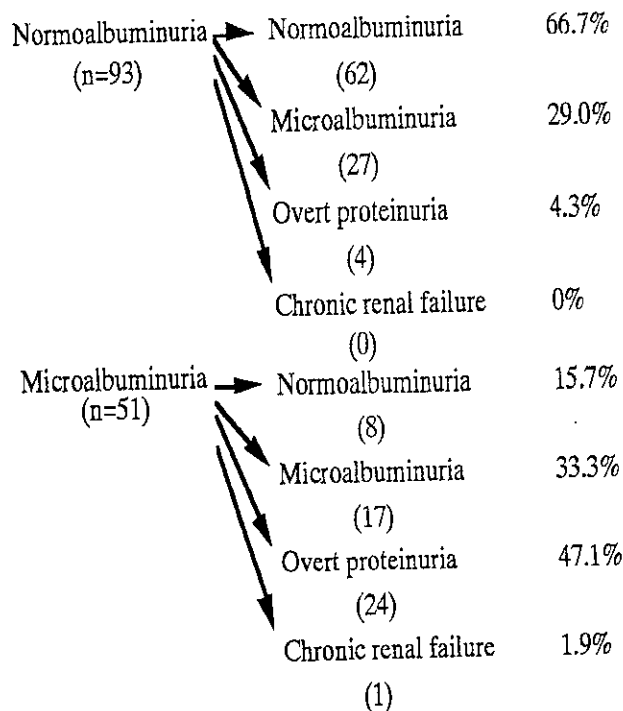


図1 糖尿病性腎症の進展—7年間の追跡調査—

Author	population	Description of study population	Definition of albuminuria	Prevalence rate(%)
Damsgaard et al	Danish	population of study population, known NIDDM(n=211)	>15 and <140 μ g/ml	36
Schmitz et al.	Danish	Cross-sectional follow-up (n=503)	15-200 μ g/min.	30
Uusitupa et al.	Finnish	Cross-section. 132 newly diagnosed NIDDM	>35 mg/24h	19
Gating et al.	English	Population-based. 842 diabetic subjects (76% NIDDM)	>30 μ g/min.	7.6
Jerums et al.	Australian	Cross-section. 115 diabetic subjects (57% NIDDM)	30-150 μ g/min.	17
Garancini et al.	Italian	Cross-sectional multicenter (n=476, 88% NIDDM)	30-350 μ g/min.	26
Macshall et al.	English	Cross-section (n=524)	30-150 μ g/min.	9.7
Patrick et al.	Scottish	Cross-sectional follow-up. newly diagnosed NIDDM n=149	Alb/Cr ratio>2.5 mg/mmol	26
Gall et al.	Danish	Cross-section (n=557)	31-299 mg/24h	27
Mattock et al	English	Cross-section cohort follow up (n=141)	20-200 μ g/min.	25
Neil et al	English	Cohort follow up (n=236)	UAC 15-200mg/l	34
Olivarius et al.	Danish	Large cross-section newly diagnosed NIDDM n=1267	Alb/Cr ratio 2-20 mg/mmol	30
Standl	German	Random cohort	UAC 30-200mg/l	19
Klem et al	American	Wisconsin diabetic population age>30 years (n=798)	UAC 30-300mg/l	26

表1 Microalbuminuria の罹患率 [5]

Study	type of diabetes	No of patients	initial age(yr)	Follow-up(yr)	No. patients at follow-up	AER (μ g/min)	Patients with progression
Parving et al.	Age 16-40 yr Onset>31 yr	25	29	6	23(92%)	28	>28=6/8 (75%)
							<28=2/15 (13%)
Viberti et al.	Insulin treated Age<60 yr	84	40	14	63(75%)	30	>30=7/8 (88%)
							<30=2/55 (4%)
Mogensen et al.	Onset<20 yr Duration 7-19 yr	44	25	10	43(98%)	15	>15=12/14 (86%)
							<15=0/29 (0%)
Mathiesen et al.	Age<50 yr Onset<35 yr	71	30	6	71(100%)	70	>70=7/7 (100%)
							<70=3/64 (5%)

表3 Predictive value of microalbuminuria [4]

事例13

糖尿病性腎症のスクリーニングと 早期治療による三次予防効果の検討

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授

研究協力者 大石まり子 国立京都病院 WHO糖尿病協力センター

研究要旨 糖尿病性腎症による腎不全は患者のQOLを低下させ、生命予後を悪化させる合併症である。1998年には新規透析例の原因の第1位となっており、その予防は臨床上のみならず医療経済的にも重要な課題である。糖尿病性腎症の進行防止には早期腎症期の対策が期待されている。そこで、正常血圧の2型糖尿病における腎症進展モデルを作成し、微量アルブミン尿のスクリーニングによる早期診断とACE阻害薬による早期治療を実施した場合としない場合の透析導入率と生命予後、質調整生存年（QALY）をマルコフモデルを用いて計算し、長期的効果を検討した。その結果、透析導入は50歳発症例の20年経過時で早期診断、早期治療により、0.6%と非実施時の1.4%の約1/2となった。QALYは0.43年の優位な増加が期待でき、腎症の早期診断、早期治療の有用性が示唆された。

A. 研究目的

糖尿病性腎症は進行すると腎不全にいたり、患者のQOLを下げ、生命予後を悪くする合併症である。1998年に新規に透析導入にいたった糖尿病患者数は10,729人に達し、糖尿病は糸球体腎炎を抜いて透析導入の原因の第一位となった。透析に要する医療費は膨大であり、糖尿病性腎症の予防は臨床的見地のみならず、医療経済的にも重要な課題である。

糖尿病性腎症のpoint of no returnは微量アルブミン尿の段階であり、この段階で早期診断し、治療すれば腎症の進行を予防できる可能性がある。腎症の進展防止に高血圧の管理が有用であること、また1型糖尿病ではACE阻害薬の腎症進展抑制効果が知られている。わが国の糖尿病の大半を占める2型糖尿病においても、正常血圧の早期腎症に対してACE阻害薬が尿中アルブミン排泄率と血圧上昇を抑制する効果のあることがメタアナリシスによって認められている¹⁾。本研究では早期腎症の早期診断とACE阻害薬による早期治療を実施した場合の透析導入回避効果、生命予

後の改善効果を日本人2型糖尿病における腎症モデルを作成して検討した。

B. 研究方法

1) 糖尿病性腎症進展モデルの作成

日本人の糖尿病性腎症の病期別進展率、および死亡率に関する論文を収集し、得られたデータから糖尿病性腎症の正常、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿、透析期腎不全、死亡の5病期移行率を計算し、腎症進展モデルを作成した。モデルの基本構造はマルコフモデルを用いた（図1）。また腎症の進展には血糖管理状態、高血圧の有無が関与し、また死亡率に関しては性別、年齢で大きな差があるため、本研究では50歳発症、平均HbA1c8%の正常血圧男性2型糖尿病患者を基本モデルとした。50歳発症モデルとしたのは、未治療初診2型糖尿病の平均発症年齢が約50歳であること[2]、またモデル作成の基となった腎症進展率に関する各論文の対象平均年齢が50歳台であったことによる。

2) 腎症の早期診断, 早期治療の効果分析

腎症の早期診断, 早期治療の効果を見るために下記のA, B二つの治療プログラムを作成し, 透析導入率, 生存年, 質調整生存年(QALY)の期待値をマルコフモデルを用いて計算した(half cycle correctionを行った)。

A: 定期的尿中アルブミン尿の測定による早期腎症のスクリーニングを実施し, 診断とともにACE阻害薬による治療を開始する。

B: 早期腎症のスクリーニングを行わず, 顕性蛋白尿出現後にACE阻害薬による治療を開始する。

正常血圧男性2型糖尿病(50歳発症)のコホートを想定し, 先の腎症進展モデルにあてはめて透析導入率, 生存年, QALYの期待値を求めた。QALYを求めるための透析のutilityは日本人におけるデータがないため, 欧米の論文[3]より引用し, 0.61を用いた。感度分析のため, ACE阻害薬の腎症進行抑制率, 発症年齢, utilityを変更して検討した。さらに長期にわたる健康結果を求めるため時間選考を考慮に入れ, 割引率5%と3%とした場合のQALYを求めた。

C. 研究結果

1) 腎症進展モデルの作成

糖尿病治療開始時の腎症各期の有病率は論文²⁾より正常77%, 微量アルブミン尿21%, 顕性蛋白尿2%, 透析期腎不全0%とした。腎症各病期の移行率は表1に示した。正常から微量アルブミン尿への移行率は糖尿病罹病期間により変わること考えられた^{4, 5)}ため, 10年以内と11年以上に分けて設定した。微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進行率は論文⁴⁻⁶⁾より求め, 微量アルブミン尿期にACE阻害薬使用時の移行率は非使用時の尿中アルブミン排泄率を68%抑制する^{7, 8)}として求めた。

顕性蛋白尿からの透析移行率については日本人に関する適当な論文がなく, 論文⁹⁾を代用し, ACE阻害薬により68%進行抑制するとして推計した。

死亡率については, 正常期では平成10年の日本人簡易生命表から得た値に一定の係数(50歳発症で1.76倍)¹⁰⁾をかけて求めた(表2)。顕性蛋白尿期の死亡率は論文¹⁰⁾より求め, 微量アルブミン尿期の死亡率は正常期と顕性蛋白尿の中間値とした。透析導入後の死亡率はわが国における末期腎不全治療の現況より10%とした。

2) 治療プログラムA, Bの治療効果の推計

50歳発症2型糖尿病男性患者のコホートで発症後30年間の腎症各病期の分布を治療プログラムA, B別に図2に示した。20年経過時の透析例はAでは0.6%に対し, Bでは1.4%で約2倍の差が見られた。

30年経過後の生存年, QALYおよび割引率5%, 3%とした時のQALYを表3に示した。治療プログラムAではBにくらべ生存年で0.38年, QALYで0.43年の増加が期待できた。この効果は割引率を3%, 5%にしても有意($P < 0.0001$)であった。

結果の安定性を評価するため, ACE阻害薬のアルブミン排泄率抑制効果を50~10%と変化させたが, 抑制効果が10%であっても, QALYの増加は0.06年でBに比し有意($p < 0.0001$)であった(表3)。さらに発症年齢を変化させて同様の検討をした(表4)。40歳発症ではさらに生存年, QALYの増加効果は大きく, 60歳発症ではその差は0.03年, 0.04年と小さかったが, なお有意な効果であった($P < 0.001$)。また透析のutilityを0.5, 0.4と低下させると得られるQALYの増加はさらに大きくなった(表5)。

D. 考察

糖尿病性腎症の早期診断, 早期治療を行う

介入治療を実施した場合の腎症三次予防効果をモデルを作成して検討した。この種の検討は海外では見られるが¹¹⁻¹³⁾、日本における検討は未だない。日本においては腎症自然史モデルを作成するに十分な疫学成績が乏しいことが一つの原因と思われる。しかし、日本人の腎症合併率は欧米に比較して多く、かつ透析治療成績は日本で良好であるといった成績から、欧米の疫学成績をそのまま日本人にあてはめることは躊躇される。そこで日本人2型糖尿病の腎症の自然史に関する論文を集め、できるだけ日本人の成績に基づいたモデルを作成した。ACE阻害薬の顕性腎症に対する効果は2型糖尿病では必ずしも一致した成績は得られておらず、高血圧例ではCa拮抗薬でもACE阻害薬と同様の進展防止効果が期待できると考えられる。また高血圧合併例ではACE阻害薬が第一選択薬として使用される頻度が高いことから、本研究では正常血圧例の早期腎症を対象としてACE阻害薬による早期治療の効果を検討した。初診時の高血圧合併率は大石らの研究²⁾では30%であり、非合併例70%がこのモデルにあてはまる。経過中顕性蛋白尿出現までに高血圧を合併する例はこのモデルからはずれのわけだが、高血圧治療の開始によりアルブミン排泄率の抑制効果が期待できる¹⁴⁾ことから、このモデルはかなりの男性2型糖尿病例に適用できると考えられる。

糖尿病患者の死亡率に関する情報は少ない。本研究では一般人の1.76倍としたが、発症後数年の患者においては死亡率は一般人と差がないと推測され、本モデルが正常血圧例を想定していることから、この係数が低いとはいえない。本モデルの50歳男性の余命は治療プログラムBでも19.22年であり、日本人生命表でみた余命29.46年より、約10年短く、妥当な値と考えられる。

このモデルを用いて求めた腎症の早期診断早期治療介入により、生存年で0.38年、QALY

で0.43年の有意な増加効果が見られ、割引きをしても有意な効果と判定された。発症年齢を低くすると、より大きな生存年の延長が期待でき、高くしても有意の効果が期待できた。ACE阻害薬の効果を10%まで低下させても優位な効果が期待できた。

日本人での透析のutilityに関する成績がないため、ベースの分析には海外文献での数値を利用した。utilityを下げると、早期診断早期治療によるQALY増加はより大きくなることが期待できた。

今後さらに経済評価を加えた検討が必要と思われる。

E. 結論

正常血圧の2型糖尿病を対象とした腎症進展モデルを作成して、腎症早期診断、早期治療の効果の推計を試みた。本研究により早期診断治療は透析導入率を減少させ、生命予後を改善させることが示唆された。今後経済評価を加えた検討が必要と考えられる。

F. 文献

1) Lovell HG : Are angiotensin converting enzyme inhibitors useful for normotensive diabetic patients with microalbuminuria? The Cochrane Library-1998 issue 3, 1-13, 1998

2) 大石まり子, 平塚 任, 谷川博美, 新実光朗 : 国立病院・療養所糖尿病ネットワークによる未治療初診糖尿病患者の前向き多施設共同研究-未治療初診糖尿病患者の初診時臨床像および1年目の合併症の出現率-, 平成9年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業, 糖尿病調査研究報告書, p68-73, 1997, 厚生省

3) DCCT Study Group : Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complication Trial : an economic evaluation. JAM

A. 276 , 1409-1415, 1996

- 4) Shigeta Y, Haneda M, Kikkawa R : Clinical Significance of Microalbuminuria in Japanese Subjects with Non-Insulin-Independent Diabetes . J Diabet Comp , 5:84-86, 1991
- 5) Ohkubo K, 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- Diab Res Clin Pract, 28: 103-117, 1995
- 6) Kawazu S, Yomono S, Shimizu M, Kato N, Ohno T, Ishii C, Murata K, Watanabe T, Negishi K, Suzuki M, Takahashi M, Ishii J : The Relationship between Early Diabetic Nephropathy and Control of Plasma Glucose in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. J Diab Comp, 8:13-17, 1994
- 7) Sano T, Hotta N, Kawamura T, Mastumae H, Chaya S, Sasaki H, Nakayama M, Hara T, Matsuo S, Sakamoto N: Effects of Long-term Enalapril Treatment on Persistent Microalbuminuria in Normotensive Type 2 Diabetic Patients : Results of a 4-year, Prospective, Randomized Study. Diabetic Medicine 13: 120-124, 1996.
- 8) Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H :Effective Postponement of Diabetic Nephropathy with Enalapril in Normotensive Type 2 Diabetic Patients with Microalbuminuria . Diabetes Care 20: 1576-1581, 1997
- 9) Nelson RG, Knowler WC, McCance DR, Siemers ML, Pettitt DJ, Charles MA, Hanson RL, Liu QZ, Bennett PH : Determinants of end-stage renal disease in Pima Indians with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and proteinuria . Diabetologia 36 :1087-1093 , 1993
- 10) 佐々木 陽 : インスリン非依存糖尿病の予後と死因動向. 日本臨床55 (臨時増刊) : 552-557, 1997
- 11) Siegel JE, Krolewski AS, Warram JH, Weinstein MC : Cost-effectiveness of Screening and Early Treatment of Nephropathy in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus . J Am Soc Nephrol. 3:S111-S119, 1992
- 12) Borch-Johnsen K, Wenzel H, Viberti GC, Mogensen CE : Is screening and intervention for microalbuminuria worthwhile in patients with insulin dependent diabetes? BMJ 306: 1722-1725 , 1993
- 13) Kiberd BA, Jindal KK : Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. BMJ 311: 1595-1599, 1995
- 14) Ritz E, Stefanski A : In-Depth Review Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. Amer J Kid Dis 27: 167-194, 1996

図1 腎症進展のマルコフモデル

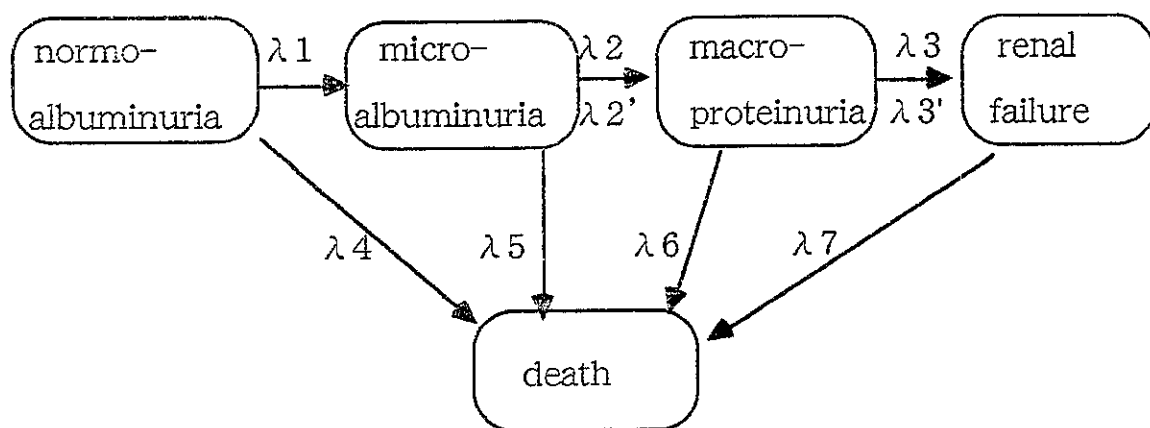


表1 腎症各病期間の移行率

	移行率	
normo → micro (λ1)	0.048	病歴<10年
	0.065	病歴≥10年
micro → macro (λ2)	0.06	
with ACE-I (λ2')	0.019	
macro → RF (λ3)	0.04	
with ACE-I (λ3')	0.013	

表2 死亡率

λ4	生命表(平成10年)に係数をかけて算出
λ5	λ4とλ6の中間値
λ6	0.0684
λ7	0.104

図2 糖尿病性腎症進展モデルA) B)の腎症各ステージの経年的分布

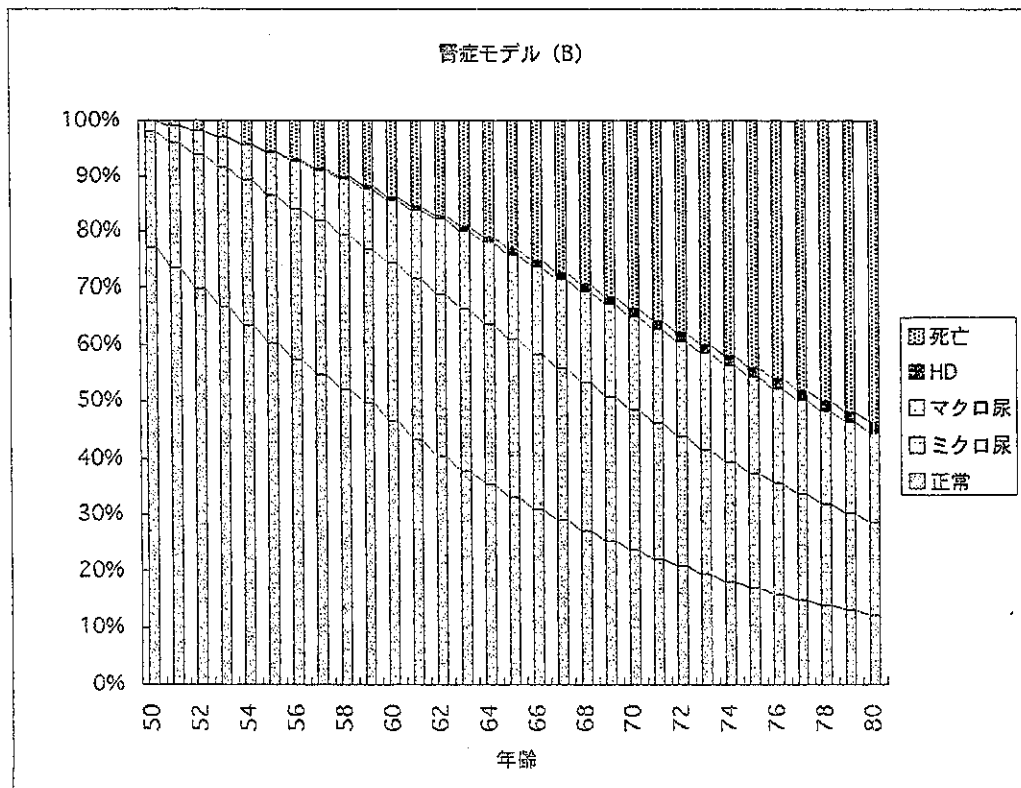
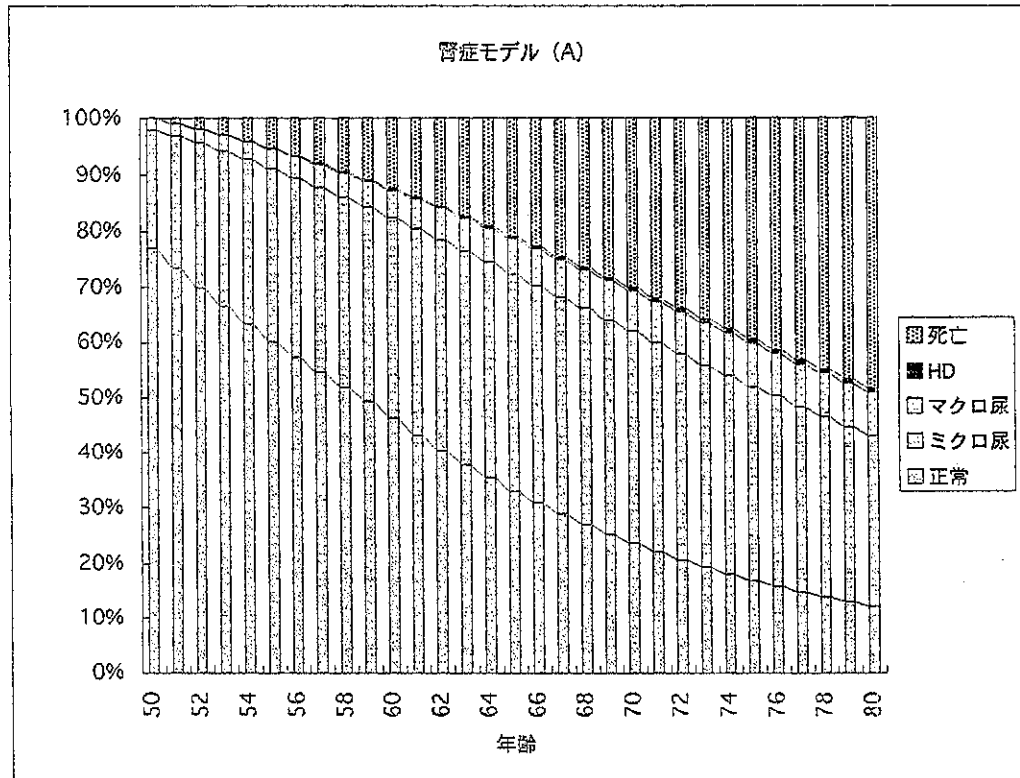


表3 生存年、質調整生存年 (QALY)および割引後の質調整生存年

	生存年	QALY	割引QALY	
			(5%)	(3%)
A	19.60±0.21	19.55±0.21	11.71±0.26	14.10±0.25
B	19.22±0.22	19.12±0.22	11.53±0.26	13.85±0.25
A-B	0.38年	0.43年	0.18年	0.25年

(いずれもA-B間でp<0.0001の有意差あり)

表4 ACE阻害薬の効果を変更した時の5%割引QALY増加効果

アルブミン排泄率						
抑制率	68%	50%	40%	30%	20%	10%
A	11.71	11.66	11.63	11.61	11.58	11.56
B	11.53					
A-B	0.18年	0.13年	0.10年	0.08年	0.05年	0.03年*

(A-B間で、*p<0.01、その他はp<0.0001の有意差あり)

表5 患者の発症年齢による効果評価を検討

☆40歳発症の場合

	30年経過			40年経過		
	生存年	QALY	5%割引QALY	生存年	QALY	5%割引QALY
A	21.54年	21.49年	12.48年	24.25年	24.17年	12.99年
B	20.97年	20.86年	12.24年	23.42年	23.25年	12.69年
A-B	0.57年	0.63年	0.24年	0.83年	0.92年	0.30年

(いずれもA-B間でp<0.0001の有意差あり)

☆60歳発症の場合

	10年経過			20年経過		
	生存年	QALY	5%割引QALY	生存年	QALY	5%割引QALY
A	8.86年	8.86年	6.94年	14.81年	14.78年	10.46年
B	8.83年	8.82年	6.92年	14.67年	14.62年	10.37年
A-B	0.03年	0.04年	0.02年*	0.14年	0.16年	0.09年

(A-B間で、*p<0.001、その他はp<0.0001の有意差あり)

表6 透析のutilityを変化させた時の50歳発症例、30年経過時の検討

HD utility	0.61	0.5	0.4
A	19.55年	19.53年	19.52年
B	19.12年	19.08年	19.06年
A-B	0.43年	0.46年	0.46年

(いずれもA-B間でp<0.0001の有意差あり)

糖尿病網膜症に対する介入効果
— 臨床研究によりどこまでわかっているか? —

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授
研究協力者 大澤 功 名古屋大学総合保健体育科学
センター助教授
石橋達朗 九州大学医学部眼科助教授

研究要旨 糖尿病網膜症対策として有効な医学的介入とその効果の程度を検討するために、医学文献データベースのMEDLINEを利用し、研究デザインとして無作為化比較試験を採用している論文を検索収集し批判的に吟味した。その結果以下の点が確認できた。1) 糖尿病患者に対する網膜症未発症時期からの継続的な眼科管理は、網膜症による視力低下を軽減する。2) 厳格な血糖管理は、1型糖尿病患者の網膜症の発症を予防し進展も抑制する。2型糖尿病においても発症予防と進展抑制が期待されるが、その根拠は十分でない。3) 2型糖尿病における厳格な血圧管理は、網膜症の進展を抑制する。4) 1型糖尿病での正常血圧者に対するACE阻害剤は、網膜症進展を抑制する。

A. 研究目的

糖尿病網膜症に対しては、発症自体の予防、発症後の進展の抑制、進行した網膜症による視力障害の改善、高度視力障害に至った患者のリハビリといったように、それぞれの段階において様々な介入が実施されており、その有効性についての報告も行われている。しかしながら社会的な立場から総合的に糖尿病網膜症対策を考える際には、個々の介入の効果を吟味した上で効率性の面からも検討を加え、限られた資源を適正配分するために優先順位をつける必要が生じてくる。

そこで本研究では糖尿病網膜症対策のための基礎資料を得ることを目的として、糖尿病網膜症の治療に関する内外の臨床研究の論文を検索収集し、(1)根拠としての質が高いレベルで有効性が証明されている介入は何か、(2)その効果はどの程度かについて検討を行った。

B. 研究方法

代表的な医学文献データベースであるMEDLINEで検索を実施した。使用した検索システムは名古屋大学附属図書館のOVID(Ovid Technologies, CD-ROM版)で、1985年以降1999年10月時点までに登録されている論文を対象とした。今回の検索では根拠としての質のレベルが高く、用いられているエンドポイントが臨床現場に有用な研究に絞るために、以下の2点を満たす論文のみを採用した。

- 1) 研究デザインが無作為化比較試験(Randomized Controlled Trial: RCT)もしくはmeta-analysisである。
- 2) エンドポイントが、失明(高度視力障害)や硝子体手術実施のように臨床経過として明白に判断できるもの、あるいは網膜症の進行度分類として一般に使用されている眼底所見(出血、新生血管等)である。

C. 研究結果

表1に示す検索式で検索を行ったところ、

ヒットした論文数は542件に達した。タイトルと抄録から上記の2条件に合致する論文56件に絞り込み、実際に論文を入手し内容を確認した結果、この中にはRCTでない論文や結果が重複している論文が含まれていたため、最終的に44件の論文について批判的吟味を行った。

以下は介入方法別にまず概略を述べ、次に引用した文献と結果の要約を示す。要約の内容は、a)研究実施国、b)対象者数(追跡率)、c)追跡年数(研究期間もしくは平均追跡年数)、d)対象者の状態、e)糖尿病型、f)エンドポイントおよび効果(RRR: relative risk reduction, ARR: absolute risk reduction)である。文献は原則として新しい報告から順に記載した。

■ 眼科的介入

1) 光凝固術

非増殖網膜症および初期増殖網膜症に対する早期の光凝固術: ETDRS(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)で、早期の光凝固術実施が経過観察後に光凝固術を実施した群に比較して、高度視力障害への進展や硝子体切除術の実施数を、抑制することを示した。さらにこのデータを1型糖尿病と2型糖尿病に分けて再分析した結果、2型糖尿病の方が1型糖尿病に比較して早期の光凝固の効果が大きいことが示された。

ETDRS Research Group: Ophthalmology 98(Suppl. 5): 766-785, 1991

a)アメリカ, b)3711(0.76), c)5年, d)非増殖および初期増殖網膜症, e)1型と2型, f)高度視力障害への移行および硝子体切除術実施数の抑制(RRR=0.33*, ARR=約0.03, *P<0.01)
Ferris F: Tr Am Ophth Soc: 94: 505-537, 1996: ETDRSのデータを再分析(上記)

黄斑症に対する早期の光凝固術: 4件中3件は有効性を示しているが1件は効果がないと

報告

Dastur YK: J Postgrad Med 40: 13-17, 1994

a)インド, b)60(1.00), c)1年, d)黄斑症を伴う非増殖網膜症, e)1型と2型, f)黄斑浮腫は光凝固群で20%に減少。対照群は浮腫消失なし

Ladas ID: Acta Ophthalmol 71: 393-397, 1993

a)ギリシャ, b)50eyes(0.92), c)3年, d)黄斑症を伴う非増殖網膜症, e)1型と2型, f)効果なし

Olk RJ: Ophthalmology 93: 938-950, 1986

a)アメリカ, b)160eyes(0.49), c)2年, d)びまん性黄斑症, e)1型と2型, f)視力悪化を軽減(ARR=0.63*, RRR=0.33, *P<0.001)

ETDRS Research Group: Arch Ophthalmol 103: 1796-1806, 1985

a)アメリカ, b)2244eyes(0.35), c)3年, d)黄斑浮腫, e)1型と2型, f)3段階以上の視力悪化を抑制(RRR=0.50*, ARR=0.12, *P<0.001)

2) 硝子体手術

DRVS(Diabetes Retinopathy Vitrectomy Study)で、活動性の網膜症や硝子体出血に対する早期の硝子体手術によって視力が改善することを示した。

DRVS Reserch Group: Arch Ophthalmol 108: 958-964, 1990

DRVS Reserch Group: Ophthalmology 95: 1307-1320, 1988

a)アメリカ, b)370eyes(0.76), c)4年, d)活動性の増殖網膜症, e)1型と2型, f)早期の硝子体手術は従来の管理方法に比較して、10/20以上の視力の割合が増加した(RRR=0.24*, ARR=0.17, *P=0.008), このデータは1988年の報告

DRVS Reserch Group: Arch Ophthalmol 103: 1644-1652, 1985

a)アメリカ, b)370eyes(0.81), c)4年, d)重