

表 3

The Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

Logistic Regression for Stroke Risk

	all	male	female
Sys BP<130	1.000	1.000	1.000
Sys BP 130-140	1.642	1.086	3.572
Sys BP 140-150	2.309	1.695	4.434
Sys BP 150-160	3.075*	0.738	10.199*
Sys BP>160	4.819*	2.851	11.219*

Values were odds ratios, *p<0.05

表 4

The Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

Significant Risk Factors

multiple regression analysis (p values)

- ◆ CHD
- ◆ all sex (.0027) , LDL (.0056), HbA_{1c} (.0208)
- ◆ male HbA_{1c} (.0276) , LDL (.0287)
- ◆ female cholesterol (.0122)
- ◆ Stroke
- ◆ all sBP (.0042), IRI (.0411)
- ◆ male BMI (.0091) , sBP (.0169)
- ◆ female IRI (.0032)
- ◆ All Macrovascular Events
- ◆ all sBP (.0137), IRI (.0152) , HbA_{1c} (.0439)
- ◆ male HbA_{1c} (.0499)
- ◆ female IRI (.0098) sBP (.0484)

表 5

Risk Factors: univariate analysis (p values)

	CHD	Stroke
age	0.0286	0.8345
BMI	0.3397	0.2115
W/H ratio	0.0712	0.0492
systolic BP	0.0914	0.0022
diastolic BP	0.9561	0.4667
fasting BG	0.1536	0.1564
HbA1c	0.0404	0.0302
cholesterol	0.0385	0.6577
triglyceride	0.2303	0.5136
HDL	0.1091	0.4785
LDL	0.0173	0.8834
Lp(a)	0.3766	0.5802
IRI	0.2141	0.0121
smoking	0.0326	0.2810

表6-1. JDCStudy登録時データ：大血管症発症者(追跡5年次)

	大血管症					
	n	平均値	標準偏差	最大値	最小値	欠測
年齢	96	60.06	6.72	73.00	42.00	0
罹病期間	96	11.20	7.04	31.00	1.00	0
BMI	96	23.18	2.89	29.55	16.69	0
ウエスト・ヒップ比	91	0.89	0.06	1.05	0.78	5
収縮期血圧	96	136.85	16.78	190.00	104.00	0
拡張期血圧	96	78.72	8.34	100.00	60.00	0
空腹時血糖	92	167.97	46.88	375.00	73.00	4
HbA1c	94	8.14	1.73	14.50	5.40	2
血清総コレステロール	96	207.00	36.17	294.00	108.00	0
中性脂肪	95	126.13	67.29	378.00	38.00	1
HDL-コレステロール	96	50.90	14.62	96.00	24.00	0
Lp(a)	85	24.26	18.02	84.00	1.10	11
CPR	87	2.05	1.40	7.30	0.10	9
IRI	78	11.15	10.73	69.00	0.90	18
IRI (除インスリン治療)	42	8.30	5.30	25.00	0.90	54
血清クレアチニン	95	0.75	0.23	1.50	0.30	1
BUN	95	15.30	3.39	23.90	6.50	1
Alb/Cr比	84	111.54	436.46	3794.40	0.17	12
Alb/Cr比 (除3群)	68	44.22	130.40	1056.00	0.17	28

男性:65名, 女性:31名 (除細小血管症のみ追跡群)

非エンドポイント者との比較 (H:発症者が高値, L:発症者が低値)

t-検定: 年齢 $p=0.04$ (H), ウエスト・ヒップ比 $p=0.0001$ (H),
 収縮期血圧 $p=0.001$ (H), 拡張期血圧 $p=0.03$ (H),
 空腹時血糖 $p=0.01$ (H), HbA1c $p=0.01$ (H)
 HDL-コレステロール $p=0.02$ (L)

表6-2. JDCStudy登録時データ：虚血性心疾患発症者(追跡5年次)

	虚血性心疾患					
	n	平均値	標準偏差	最大値	最小値	欠測
年齢	56	60.30	6.73	71.00	45.00	0
罹病期間	56	11.64	6.79	31.00	1.00	0
BMI	56	23.09	2.87	29.55	16.69	0
ウエスト・ヒップ比	52	0.89	0.05	1.01	0.78	4
収縮期血圧	56	135.16	16.94	190.00	104.00	0
拡張期血圧	56	77.93	8.77	100.00	60.00	0
空腹時血糖	53	165.62	43.27	289.00	73.00	3
HbA1c	56	8.09	1.68	14.50	5.40	0
血清総コレステロール	56	212.21	33.58	294.00	146.00	0
中性脂肪	56	135.96	71.43	378.00	38.00	0
HDL-コレステロール	56	48.52	13.66	89.40	24.00	0
Lp(a)	48	25.90	14.85	74.40	2.90	8
CPR	53	2.01	1.51	7.30	0.10	3
IRI	46	11.08	9.37	44.00	0.90	10
IRI (除インスリン治療)	23	8.32	4.87	21.80	0.90	33
血清クレアチニン	55	0.80	0.25	1.50	0.30	1
BUN	55	15.89	3.13	23.90	9.40	1
Alb/Cr比	50	144.70	551.11	3794.40	0.17	6
Alb/Cr比 (除3群)	40	61.44	168.06	1056.00	0.17	16

男性:40名, 女性:16名 (除細小血管症のみ追跡群)

非エンドポイント者との比較 (H:発症者が高値)

t-検定: ウエスト・ヒップ比 $p=0.002$ (H), 総コレステロール $p=0.02$ (H)

HDL-コレステロール $p=0.005$ (L), 血清クレアチニン $p=0.02$ (H)

参考: HbA1c $p=0.08$ (H)

表6-3. JDCStudy登録時データ：脳血管障害発症者(追跡5年次)

	脳血管障害					
	n	平均値	標準偏差	最大値	最小値	欠測
年齢	40	59.71	6.77	73.00	42.00	0
罹病期間	40	10.58	7.42	31.00	1.00	0
BMI	40	23.32	2.94	29.43	18.64	0
ウエスト・ヒップ比	39	0.89	0.07	1.05	0.79	1
収縮期血圧	40	139.23	16.48	184.00	110.00	0
拡張期血圧	40	79.83	7.66	94.00	66.00	0
空腹時血糖	39	171.15	51.80	375.00	98.00	1
HbA1c	38	8.22	1.81	14.30	5.57	2
血清総コレステロール	40	199.70	38.77	284.00	108.00	0
中性脂肪	39	112.00	58.90	326.00	38.00	1
HDL-コレステロール	40	54.23	15.42	96.00	31.00	0
Lp(a)	37	22.13	21.48	84.00	1.10	3
CPR	34	2.12	1.22	5.90	0.70	6
IRI	32	11.25	12.58	69.00	2.50	8
IRI (除インスリン治療)	19	8.27	5.91	25.00	2.50	21
血清クレアチニン	40	0.68	0.19	1.20	0.30	0
BUN	40	14.48	3.59	23.00	6.50	0
Alb/Cr比	34	62.78	155.06	735.71	1.03	6
Alb/Cr比 (除3群)	28	19.63	18.35	83.08	1.03	12

男性:25名, 女性:15名 (除細小血管症のみ追跡群)

非エンドポイント者との比較 (H:発症者が高値)

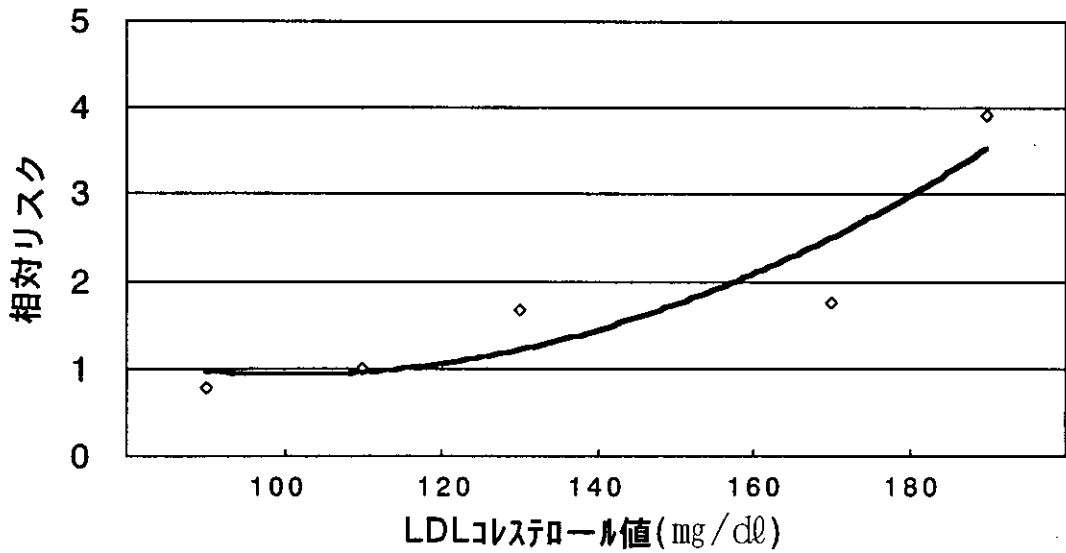
t-検定: ウエスト・ヒップ比 $p=0.01$ (H), 収縮期血圧 $p=0.002$ (H)

拡張期血圧 $p=0.02$ (H), 空腹時血糖 $p=0.04$ (H)

参考: HbA1c $p=0.08$ (H)

図1

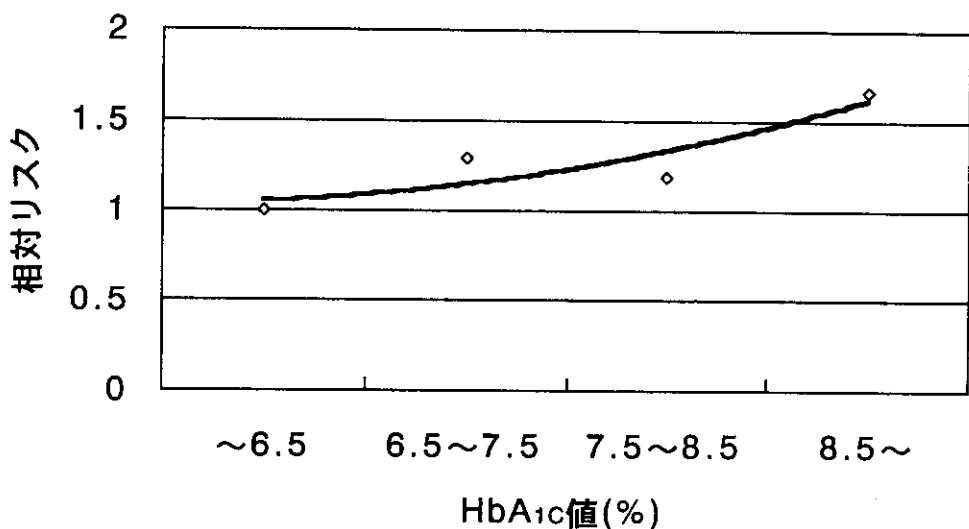
LDLコレステロール値による 虚血性疾患のリスク



(LDL100~120を1とした時の相対リスク)

図2

HbA_{1c}値による大血管障害のリスク



(HbA_{1c}6.5以下を1とした時の相対リスク)

厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)
糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究(JDCStudy)

糖尿病腎症の発症・進展に関する検討

分担研究者 藤田芳邦 北里大学
矢島義忠

登録時データにより、腎症の追跡対象症例を確定する。(表1参照)

JDCStudy登録全数2547名のうち、

- ①BUN、S-Cr、Alb/Crが未測定の方
- ②BUN \leq 30かつS-Cr \leq 1.1を満たさない方
- ③1型糖尿病および不明 を除外する

さらに、表の(A) (B) (C) (D) (E) (F)の症例の腎症に関連する全データを腎症判定グループで検討した結果、32名が不適と判定された。

以上の不適格症例を除いた結果、追跡対象症例は1927名となった。

尿Alb/Cr比300mg/gCrが連続2回観察された症例を、今回の検討でのエンドポイントとし検討する。

登録時から5年次までにエンドポイントに達した累積症例数の推移は図のとおりである。

これらをエンドポイントとして、登録時の臨床項目との関連をロジスティック回帰分析により検討した。介入群、性別、年齢、罹病期間、治療法、臨床検査項目(含平均血圧)、網膜症との関連を検討したところ、収縮期血圧、HbA1c値、BMIに有意な関連が認められた。

そこでそれぞれのオッズ比を求めたところ表2の結果を得た。

表 1-1

非介入群 登録時および2、5年次の尿 Alb/Cr 比 (mg/gCr) による分類別分布

登録時	n(%)	2 年 次				
		総数	30 未満	30-150	150-300	300 以上
30 未満	564 (68)	479 (100)	417 (87)	56 (12)	4 (1)	2 (0)
30-150	219 (27)	178 (100)	48 (27)	114 (64)	10 (6)	6 (3)
150-300	23 (3)	14 (100)	1 (7)	6 (43)	4 (29)	3 (21)
300 以上	18 (2)	7 (100)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	6 (86)
総 数	824 (100)	678 (100)	466 (69)	177 (26)	18 (3)	17 (3)

登録時	n(%)	5 年 次				
		総数	30 未満	30-150	150-300	300 以上
30 未満	516 (68)	413 (100)	317 (77)	80 (19)	12 (3)	4 (1)
30-150	205 (27)	148 (100)	47 (32)	71 (48)	21 (14)	9 (6)
150-300	22 (3)	13 (100)	1 (8)	2 (15)	4 (31)	6 (46)
300 以上	17 (2)	5 (100)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	2 (40)
総 数	760 (100)	579 (100)	365 (63)	156 (27)	37 (6)	21 (4)

表 1-2

介入群 登録時および2、5年次の尿 Alb/Cr 比 (mg/gCr) による分類別分布

登録時		2 年 次				
	n(%)	総数	30 未満	30-150	150-300	300 以上
30 未満	539 (65)	463 (100)	374 (81)	84 (18)	4 (1)	1 (0)
30-150	228 (28)	179 (100)	47 (26)	107 (60)	16 (9)	9 (5)
150-300	30 (4)	22 (100)	1 (5)	8 (36)	11 (50)	2 (9)
300 以上	29 (4)	17 (100)	1 (6)	2 (12)	3 (18)	11 (65)
総 数	826 (100)	681 (100)	423 (62)	201 (30)	34 (5)	28 (4)

登録時		5 年 次				
	n(%)	総数	30 未満	30-150	150-300	300 以上
30 未満	506 (65)	405 (100)	308 (76)	88 (22)	7 (2)	2 (1)
30-150	221 (28)	158 (100)	46 (29)	86 (54)	11 (7)	15 (9)
150-300	27 (4)	16 (100)	2 (13)	5 (31)	4 (25)	5 (31)
300 以上	23 (4)	8 (100)	1 (13)	0 (0)	1 (13)	6 (75)
総 数	777 (100)	587 (100)	357 (61)	179 (30)	23 (4)	28 (5)

表 2. 尿Alb/Cr比300mg/gCrが連続 2 回観察された症例と BMI、収縮期血圧、HbA1c値の関連

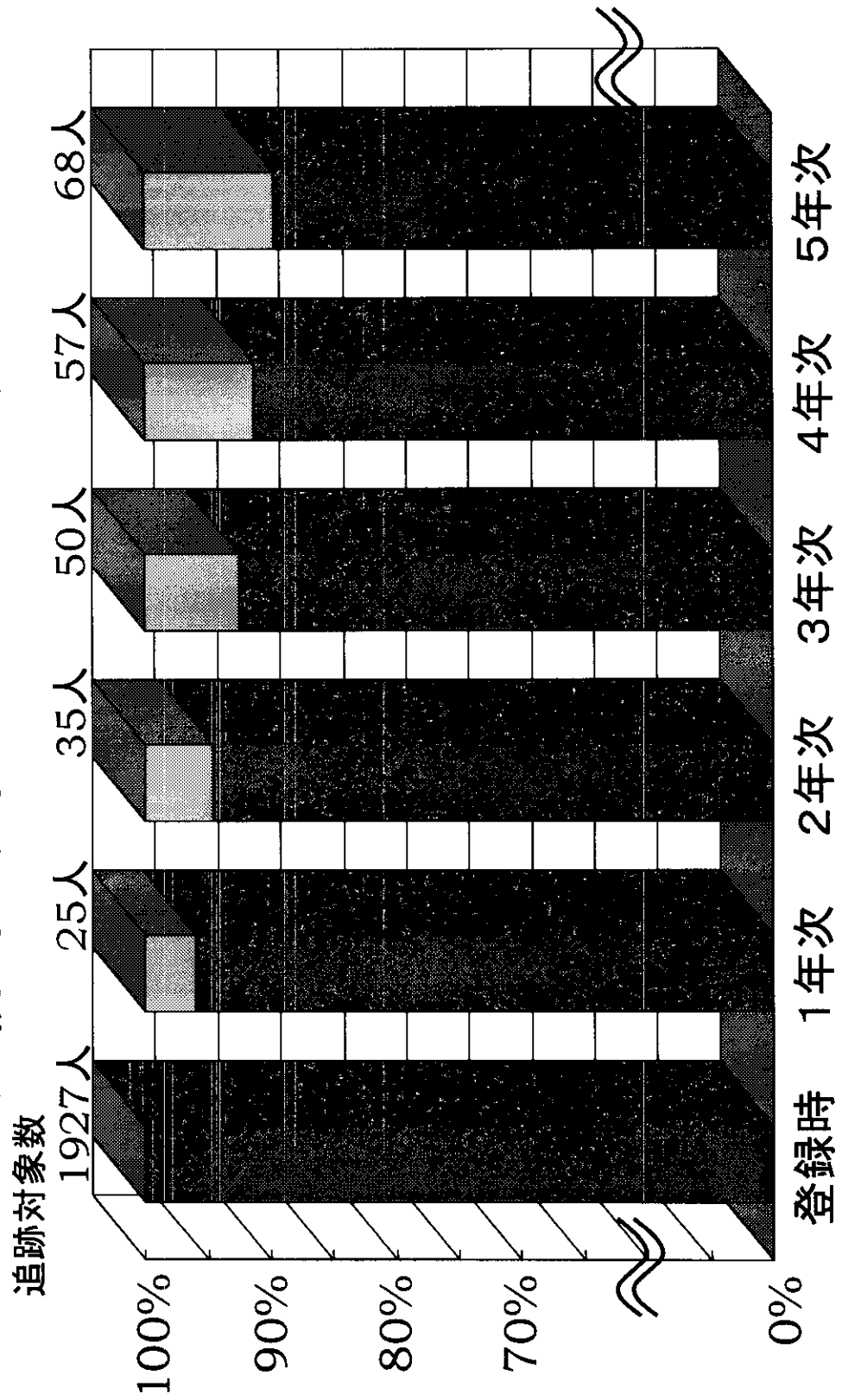
BMIとの関連			
BMI	オッズ比	95%信頼区間	
		下限	上限
BMI <20	1.213	0.504	2.918
BMI20-22	1.000		
BMI22-24	0.648	0.271	1.553
BMI24-26	1.784	0.855	3.723
BMI26-	2.292	1.096	4.793

収縮期血圧との関連			
収縮期血圧	オッズ比	95%信頼区間	
		下限	上限
SBP <100	1.000		
SBP100-120	2.562	1.212	5.415
SBP120-140	3.333	1.613	6.889
SBP140-160	2.625	1.019	6.765
SBP160-	7.898	3.453	18.063

HbA1c値との関連			
HbA1c値	オッズ比	95%信頼区間	
		下限	上限
HbA <6.5	1.000		
HbA6.5-7.5	6.211	0.832	46.398
HbA7.5-8.5	5.967	0.791	45.013
HbA8.5-	9.551	1.289	70.801

図1

尿Alb/Cr比300mg/gCrが 連続2回観察された症例の推移



厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)
糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究(JDCStudy)

網膜症経過観察プログラムについての報告書

分担研究者 山下英俊 山形大学医学部眼科

研究要旨： 糖尿病網膜症の発症、進展に対する生活指導（ライフスタイル介入）の効果を検討するための登録対象者を経過観察した5年後の結果を得た。糖尿病網膜症未発症例の発症を検討する一次予防群と軽症単純網膜症(stage 1)が進行するのを検討する二次介入群にわけて介入群と非介入群で比較するのが目的である。本研究における網膜症進展の定義は2年連続して進行が認められた場合その最初の年度とすることである。今年度の結果により5年間の観察結果による網膜症の進行を介入群、非介入群で比較した。

5年間の経過観察での網膜症最重症度ステージは介入群672例のうち stage 0：403例、stage 1：222例、stage 2：19例、stage 3：11例、stage 4：11例、判例不能6例であった。非介入群692例のうち stage 0：398例、stage 1：210例、stage 2：25例、stage 3：8例、stage 4：7例、判例不能7であった。

stage 0の割合は登録時（1996年度）介入群では69%であり、非介入群では71%であった。5年間の経過観察（2001年度）で stage 0の割合は介入群で60%に減少し、非介入群では61%に減少した。また stage 1は介入群では登録時23%、5年後33%に増加していたが、一方非介入群では登録時21%、5年後32%に増加していた。stage 2-4は介入群では登録時6.4%、5年後では6.1%とあまり変化がなかった。非介入群では登録時5.9%、5年後5.8%であり、こちらも変化が検出できなかった。

一次予防検討群：介入群で登録時 stage 0であった311例で進行しなかった例が237例(76%)、1年次（1997年度）に進行した例が25例(8%)、2年次（1998年度）に進行した例が14例(5%)、3年次（1999年度）に進行した例が16例(5%)、4年次（2000年度）に進行した例が19例(6%)であった。一方、非介入群で登録時 stage 0であった316例で進行しなかった例が246例(78%)、1年次（1997年度）に進行した例が16例(5%)、2年次（1998年度）に進行した例が15例(5%)、3年次（1999年度）に進行した例が18例(6%)、4年次（2000年度）に進行した例が21例(7%)であった。この2群間での差はみられなかった($P=0.891$)。

二次介入検討群：介入群で登録時 stage 1であった65例で進行しなかった例が61例(94%)、1年次（1997年度）に進行した例が1例(2%)、3年次（1999年度）に進行した例が1例(2%)、4年次（2000年度）に進行した例が2例(3%)であった。一方、非介入群で登録時 stage 1であった69例で進行しなかった例が66例(96%)、1年次（1997年度）に進行した例が1例(1%)、2年次（1998年度）に進行した例が1例(1%)、4年次（2000年度）に進行した例が1例(1%)であった。この2群間での差はみられなかった($P=0.475$)。

今回の検討結果により、まだ介入群と非介入群での一次予防、二次介入の双方の検討で差はみられていない。

A.研究目的

糖尿病合併症のうち生活の質(Quality of Life=QOL)に重要な影響がある糖尿病網膜症(以下網膜症)の発症、進行の予防は治療と同程度に重要である。発症、進行に関与する因子としては、糖尿病罹病期間、血糖コントロールなどが知られている。このためこれまでの予防は食事療法、薬物治療による血糖コントロールを主眼とするものであった。JDACS における網膜症経過観察プログラムでは血糖コントロールを行うことを含めて生活指導への積極的な介入が網膜症の発症、進行予防に有効かどうかを検討するのが目的である。対象は網膜症未発症および軽症単純網膜症を有する糖尿病患者であり、本研究の成果は糖尿病の生活習慣病としての治療法として生活指導法の開発につながるものと考えている。

B.研究方法

1. 網膜症の経過観察

経過観察は網膜症未発症例の発症を検討する一次予防群と軽症単純網膜症が進行するのを検討する二次介入群にわけて検討する。網膜症の分類は本研究に専用重症度分類を用いる(表1)

一次予防群(Primary prevention)

観察開始時 ステージ0

end point 2年連続してステージ1~4へ進行が確認された時点。

二次介入群(Secondary intervention)

観察開始時 ステージ1

end point 2年連続してステージ3~4へ進行が確認された時点。

観察方法 眼科専門医による1年に一回眼底検査の結果を報告してもらい、中央のデータセンターでデータベース化、解析を行う。データとして進行を判定する基礎データは、診察の際に眼底検査から得られた所見及びさらに必要に応じて施行された蛍光眼底検査所見である。眼底

写真、蛍光眼底写真はできるだけ添付してもらい、中央での判定に参考とするが、基本的にはデータシートを用いて解析を行う。

経過観察中の眼科的治療については以下の通りとする。

1) 網膜光凝固:vascular arcade 以外の光凝固はステージ3以上に進行した時点での施行する。ただしvascular arcade 以内の光凝固はどのステージでも主治医の判断で適宜施行する。毎年の経過観察用紙に光凝固の情報を記入してもらう。

2) 白内障、緑内障、硝子体手術など内眼手術についても毎年の経過観察用紙に情報を記入してもらう。

2. 眼底写真の解析

データを提出時に添付してもらった眼底写真を臨床データを見ないで一人の判定者(H.Y.)が判定し、データシートで提出された網膜症重症度判定と比較検討した。

C.研究結果

1. 5年次(5年間)の網膜症重症度分布観察結果

網膜症経過観察プログラムは2つの群(網膜症なし、および、軽症単純網膜症)における網膜症の発症、進展に対するライフスタイル介入の効果を検討することを目的としている。1996年度に観察対象者のリストアップが完了した。2002年1月31日の時点で1848名のデータベース入力完了した。このうち5年後の網膜症の経過解析のデータは1327名であった。(表2)

網膜症重症度と関連する全身因子としては、糖尿病罹病期間(相関計数=0.19, P=0.0001)、HbA1c(相関計数=0.14, P=0.0001)があった。BMI、空腹時血糖、年齢とは有意な関連が見られなかった。

2. 網膜症重症度別分布の経時変化

登録次(1996年)、1年次(1997

年)、2年次(1998年)、3年次(1999年、2000年)、5年次(2001年度)で網膜症の対象者の重症度分類別の分布の経時変化を表3に示す。stage 0の割合は登録時(1996年度)介入群では69%であり、非介入群では71%であった。5年間の経過観察(2001年)でstage 0の割合は介入群で60%に減少し、非介入群では61%に減少した。またstage 1は介入群では登録時23%、5年後33%に増加していたが、一方非介入群では登録時21%、5年後32%に増加していた。stage 2-4は介入群では登録時6.4%、5年後6.1%に、非介入群では登録時5.9%、5年後に5.8%であり、有意な変化が見られなかった。このように網膜症重症度の分布の変化は介入群と非介入群で大きな差はみられなかった。(表3)

3. 網膜症重症度進行について

本研究における網膜症進展の定義は2年連続して進行が認められた場合その最初の年度とすることである。その結果を検討した。

一次予防検討群：介入群で登録時stage 0であった311例で進行しなかった例が237例(76%)、1年次(1997年度)に進行した例が25例(8%)、2年次(1998年度)に進行した例が14例(5%)、3年次(1999年度)に進行した例が16例(5%)、4年次(2000年度)に進行した例が19例(6%)であった。一方、非介入群で登録時stage 0であった316例で進行しなかった例が246例(78%)、1年次(1997年度)に進行した例が16例(5%)、2年次(1998年度)に進行した例が15例(5%)、3年次(1999年度)に進行した例が18例(6%)、4年次(2000年度)に進行した例が21例(7%)であった。この2群間での差はみられなかった($P=0.891$)。(表4)

二次介入検討群：介入群で登録時stage 1であった65例で進行しなかった例が61

例(94%)、1年次(1997年度)に進行した例が1例(2%)、3年次(1999年度)に進行した例が1例(2%)、4年次(2000年度)に進行した例が2例(3%)であった。一方、非介入群で登録時stage 1であった69例で進行しなかった例が66例(96%)、1年次(1997年度)に進行した例が1例(1%)、2年次(1998年度)に進行した例が1例(1%)、4年次(2000年度)に進行した例が1例(1%)であった。この2群間での差はみられなかった($P=0.475$)。(表4)

経過観察年数が5年間におよび脱落例がとくに二次介入検討群に多くなったきた。介入群、非介入群間での差は検出できなかった。

D. 考察

今回の結果を検討して5年次(5年間の経過観察)における網膜症のステージごとの分布をみると介入群、非介入群で差は無かった。これまで登録時から5年次までの網膜症の重症度の分布の経時的変化を観察した。介入群、非介入群ともにstage 0の全体に占める割合が約10%減少し、stage 1が約10%増加した。

今回の研究のプロトコールによる網膜症の発症、進行の定義としては一次予防群(Primary prevention)が観察開始時ステージ0が2年連続してステージ1~4へ進行が確認された際、最初に進行が観察された時点、二次介入群(Secondary intervention)は観察開始時ステージ1が2年連続してステージ3~4へ進行が確認された際、最初に進行が観察された時点としている。今回観察開始後1年次、2年次、3年次、4年次、5年次の進展率が計算された。一次予防、二次介入ともに介入群、非介入群で統計学的には差はなかった。このデータによると年間の網膜症の発症頻度は約5~8%づつ(一次予防検討群)、軽症網膜症がさらに進展

する頻度は1-3%づつであること（二次介入検討群）がコホート調査で明らかになった。日本人での多数例を長期にわたって経過観察したコホート調査で網膜症の発症進展率を検討した研究はこれまで多くなく、今後の網膜症臨床研究の貴重な基礎データとなると考えられる。経過観察期間が長期になるに従って二次介入検討群における症例数がかなり減少しているのが今後の課題である。一次予防検討群では各群とも300例以上が経過観察かとうであった。

本研究で採用した眼底変化観察法は網膜症の直接の観察にもとづくデータシートである。上記の結果からみて、網膜症なし(stage 0)から網膜症の発症(stage1)の変化はコンスタントに有効に検出できていることが示されたと考えられる。一方、網膜症の重症群の鑑別（二次介入検討群）がデータシート方式では限界があることが示唆されたが、今後の経過観察が必要と考えられる。現時点ではまだ介入群と非介入群で網膜症の重症度分布に有意な差はなかった。

今後さらに長期に観察することにより介入群、非介入群で網膜症発症に差を注意深く観察していく予定である。

の網膜症進展阻止の効果は現時点では確認できず、今後の経過観察が必要である。

E. 結論

糖尿病網膜症の発症、進行に対する生活指導（ライフスタイル介入）の効果を検討するための登録対象者を5年間経過観察した結果を得た。糖尿病網膜症未発症例の発症を検討する一次予防と軽症単純網膜症(stage 1)が進行するのを検討する二次介入にわけて検討した。年間で5-8%が網膜症を発症していることが考えられた。本研究では網膜症発症・進展率の日本人糖尿病患者での基礎データがえられた。しかし、介入群と非介入群に進展率に差は見られなかった。軽症網膜症における生活指導（ライフスタイル介入）

表1。網膜症重症度ステージ分類

各ステージの所見が一つでもあったら当該ステージに分類する。

重症度ステージ	眼底検査所見	蛍光眼底検査による所見
ステージ 0	網膜症の所見なし	
ステージ 1	点状出血 (*) 斑状出血 硬性白斑	
ステージ 2	軟性白斑	網膜毛細血管床閉塞領域(NP)が 眼底の2象限以内に分布 (**)
ステージ 3	IRMA (***) 静脈変形 (****)	IRMA (***) 静脈変形 (****) NPが眼底の3象限以上に広がる (*)
ステージ 4	新生血管 網膜前増殖組織 硝子体出血 網膜剥離	新生血管

通常眼底検査によりステージ2へと進行した際に蛍光眼底検査を施行することとする。

(*)：毛細血管瘤 (microaneurysm) は眼底検査で検出するのは難しいので点状出血のみを基準とすることとする。

(**)：視神経乳頭を中心に眼底を4象限にわけて、NPの分布している範囲を調べる。

(***)：網膜内細小血管異常 (intraretinal microvascular abnormalities)。

(****)：静脈変形は静脈の径不同、ビーズ状変形(venous beading)、ループ状変形 (venous loop)、二重化(duplication)など正常の所見から変形している状態をさす。

表2。5年次（5年間の経過観察）における網膜症重症度ステージ

群	stage0	stage1	stage2	stage3	stage4	判定不能	計
介入群	403(60.0)	222(33.0)	19(2.8)	11(1.6)	11(1.6)	6(1.2)	672
非介入群	398(60.8)	210(32.1)	25(3.8)	8(1.2)	7(1.1)	7(1.1)	692
合計	801	432	44	19	18	13	1327

例数（各群中での％）を示す

表3。網膜症経過観察対象者の登録時から5年間のstage比較。

介入群	糖尿病網膜症重症度					
	stage0	stage1	stage 2	stage 3	stage 4	判定不能
登録時	69%	23%	3.2%	0.8%	2.4%	1.2%
1年次	66%	26%	3.3%	0.3%	1.1%	2.9%
2年次	66%	28%	2.5%	1.3%	1.3%	0.7%
3年次	62%	28%	6.1%	1.2%	1.3%	1.7%
4年次	59%	30%	5.3%	1.6%	2.3%	1.7%
5年次	60%	33%	2.8%	1.6%	1.6%	1.2%

非介入群	糖尿病網膜症重症度					
	stage0	stage1	stage 2	stage 3	stage 4	判定不能
登録時	71%	21%	3.8%	1.0%	1.1%	2.0%
1年次	73%	22%	2.5%	0.7%	0.3%	1.9%
2年次	70%	26%	2.1%	1.1%	0.8%	0.8%
3年次	67%	26%	3.5%	1.6%	0.7%	1.7%
4年次	63%	29%	4.9%	1.0%	1.2%	1.3%
5年次	61%	32%	3.8%	1.2%	1.1%	1.1%

各群に属する各stageのなかでの%を示す。

表4。5年次の網膜症発症、進展状況（平成13年度）。

一次予防群	糖尿病網膜症進展状況					
	進展せず	1年次	2年次	3年次	4年次	合計
介入群(n)	237	25	14	16	19	311
%	76%	8%	5%	5%	6%	100%
非介入群(n)	246	16	15	19	21	316
%	78%	5%	5%	6%	7%	100%
計 (n)	483	41	29	34	40	690
%	77%	7%	5%	5%	6%	100%
二次介入群	糖尿病網膜症進展状況					
	進展せず	1年次	2年次	3年次	4年次	合計
介入群(n)	61	1	0	1	2	65
%	94%	2%	0%	2%	3%	100%
非介入群(n)	66	1	1	0	1	69
%	96%	1%	1%	0%	1%	100%
計 (n)	127	2	1	3	3	134
%	94%	1%	1%	2%	2%	100%

厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)
糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究
(JDCStudy)

統計・解析に関する報告書

分担研究者 大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科 教授
片桐あかね 東京大学大学院医学系研究科 助手

研究要旨：この研究は糖尿病患者の QOL を低下させ、糖尿病患者の死因に占める割合の高い血管合併症を低減するための治療手段を確立することを目的としている。これまでに米国では DCCT が、英国では UKPDS が終了し、1 型糖尿病においても 2 型糖尿病においても厳格な血糖コントロールが合併症の発症と進展抑制に最も有用であることが示された。わが国の Kumamoto-study では、2 型糖尿病において、インスリン頻回注射の血糖コントロールの有用性を明確に示した。いずれの研究においても背景に存在する患者教育は重要な観点である。本研究では、主として電話による患者へのライフスタイル指導を介入手段とし、介入群の生活習慣や治療の改善を図ることにより、血管合併症の低減化を目指すものである。患者登録、症例のランダム化割付けの後、介入を継続している。昨年度に当初の追跡予定の 5 年間で終了したため、本年度は細小および大血管症の発症症例の確定を進めるとともに、追跡継続のための準備を進めた。

A. 研究目的：

わが国では慢性合併症を有する糖尿病患者の増加が著しい。糖尿病医療においては、これらの合併症の発症をいかにして予防し、その進展を抑制するかが最重要課題となっている。合併症の成因に関する基礎的研究は重要であるが、医療現場への応用を考慮すると大規模のランダム化比較試験が必要である。米国では 1 型糖尿病に対して既に DCCT が完了し、多くの重要な情報が提供され、世界の糖尿病患者の治療に多大な貢

献をなしてきた。また、2 型糖尿病に関しては英国で UKPDS が終了しており、血糖をきちんと管理することが合併症の発症と進展抑制に最も有用であることが示されている。本研究では電話によるライフスタイル指導を介入手段とし、生活習慣や治療の改善を図ることにより、血管合併症の低減化を目指すものである。平成 7 年度の報告書に JDCStudy の調査実施計画の詳細が記載されているが、そのプロトコールに従って平成 8 年 4 月より介入を開始し、当初

の追跡予定の 5 年間を終了した。本年度、第 2 期への継続が決まり、追跡を続行している。

B. 研究方法：

調査登録症例は全て中央管理し、患者には糖尿病手帳を渡し、HbA1c 値、体重、食事量、運動量などを記録させる。生活習慣を積極的に管理する群（介入群）に対しては、介入担当者（保健婦）が 2 週間に 1 度、1 回約 15 分間、電話により指導を行う計画である。本年度は研究第 2 期の初年度であるため、介入を可能な限り例年通りに進めるとともに、介入のあり方を再検討し、介入業務を専門企業に委託するための準備を順次行った。

（A）治療目標値の設定

1. 糖尿病の管理：stable HbA1c 6.0% 以下、2. 標準体重の維持：BMI 22kg/m² 以下、3. 高脂血症の管理：コレステロール 220mg/dl 未満，TG150mg/dl 未満，HDL コレステロール 40mg/dl 以上、4. 血圧の管理：140/85mmHg 未満、5. 喫煙の制限：禁煙、6. アルコール摂取の制限：基本的には禁酒（2 単位/日未満）、7. ウエストヒップ比の低下：男性 0.9 以下、女性 0.8 以下

（B）エンドポイント

網膜症についてはその発症（1 次予防）および単純性網膜症の進展（2 次予防）、腎症については尿蛋白（300mg/24hr）の出現、大血管症については虚血性心疾患あるいは脳血

管障害の発症とし、別途診断基準を設定し、判定委員会を組織し合併症発症の判定を行った。

研究第 2 期へ継続するための準備を行った。

（C）調査項目

調査項目については、プロトコールに示す通りである。なお、プロトコールについては、現行に則した改訂版が 3 年次に作成された。

C. 研究結果：

本研究は厚生省による糖尿病調査研究事業の一環として、治療に関する研究班として実行されている。全国 59 施設の積極的参加を得て、登録・ランダム化がなされた。電話での介入については 5 年間を終了し、さらに継続されており、調査データについては 5 年次までの入力が行われている。平成 13 年 1 月 31 日現在で 1848 症例のデータ入力が行われている。

介入 5 年次までの追跡症例数の推移を表 1-1 に示す。脱落症例は 1 年次が 103 名（4.6%）、2 年次が 26 名（1.2%）、3 年次が 22 名（1.1%）、4 年次が 9 名（0.4%）であった。5 年次については 21 名が確認されているが、脱落総数は未だ確定していない。研究参加施設間での転院は 1 年次が 3 名、2 年次が 5 名、3 年次が 6 例、4 年次が 3 例であった。表 1-2 には各施設毎の追跡移動状況を示す。

主な調査項目の介入群別の集計結果を表 2 に列挙する。介入群の

HbA1c の平均値は 7.53%であり、対照群の 7.69%より僅かであるが有意に低かった。

5 年次の介入群・測定項目別頻度を表 3-1,3-2 に示す。どの項目においても介入群による違いはなかった。胸部 X 線や神経障害関連検査、網膜症ステージについては、欠測が多いことが問題である。

5 年次の検査値の相関係数行列を表 4-1,4-2 に示す。全症例において罹病期間と関連するものは、拡張期血圧や網膜症や神経障害であり、拡張期血圧や血清総コレステロール、中性脂肪は負の相関を示していたが、腎症との関連は認められなかった。一方、血糖値や HbA1c は総コレステロール、中性脂肪、網膜症、神経障害、腎症と正相関を示していた。血中インスリンや CPR は BMI、血圧、中性脂肪、尿中アルブミン/クレアチニン比が高いほど高値の傾向にあり、罹病期間が長いほど、HDL-コレステロール、Lp(a)が低いほど、低値の傾向にあった。

介入群別の HbA1c、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪の登録時から 5 年次の変化を表 5 に示す。介入群の HbA1c は僅かだが有意に減少したが、介入群間には有意差が認められなかった。収縮期血圧は介入群の方が有意に増加し、拡張期血圧は非介入群の方が有意に減少した。

介入群別の網膜症進展状況を表 6 に示す。一次予防群、二次介入群と

もに介入群間差は認められなかった。

登録時および 5 年次の尿アルブミン・クレアチニン比の分布を表 7-1、7-2 に示す。これらにも介入による違いは認められなかった。

合併症発症の判定は、網膜症、腎症、大血管症について行い、腎症と大血管症については、危険因子の探索のため臨床検査値等との関連を検討した。詳細はそれぞれの判定委員会からの報告を参照していただきたい。どちらの合併症についても発症予防、進展抑制のためには、血糖コントロールのみならず血圧管理が重要であることが示唆された。

研究第 2 期の初年度である本年度の追跡研究を滞りなく進めるため、各施設の主治医および研究者と各対象患者宛に研究継続のお知らせとお願いを郵送した。介入については可能な限り例年通りに進めるとともに、介入のあり方を再検討した。その結果、介入業務を専門企業に委託することと、その委託先を株式会社安全センターにすることに決定した。介入センター移動のために、介入患者名簿を再点検し、連絡先が不明となっている症例については施設に問い合わせを行うなどの受け渡し準備を順次行った。年度末には第 1 期で介入に使用していた患者介入カルテの一部について、受け渡しを行った。今後、残りのカルテを受け渡し、具体的な介入方法を確定していく予定である。