

(資料2)

データの問い合わせ基準

—上限値・下限値を逸脱する場合に、データ問い合わせを行う—

検査項目	下限	上限
血清 IRI	0	100
Lp(a)	0	500
WBC	1,000	20,000
RBC	300×10^4	500×10^4
Plt	1×10^4	100×10^4
Ht	30	60
UA	0	20
TP	4	10
血中アルブミン	2	5
血清クレアチニン	0	10
BUN	0	100
TC	50	1,000
TG	0	5,000
HDL	0	200
登録時尿 Alb(mg/L)	0	10,000
追跡時尿 Alb(mg/dL)	0	1,000
尿 Cr 濃度	0.005	0.5
尿 Alb/Cr	0	10,000

(資料3)

「脱落」への対応

—「脱落」の可能性のある事例と対応—

事例	内容	対応
転院	転院先の主治医に調査票記入の同意を求める	
	・同意が得られた場合	転院先へ調査票を転送
	・同意が得られない場合 →簡易版調査票への記載同意を求める	
	簡易版調査票への同意が得られた場合	転院先へ簡易版調査票を郵送
	電話で「生存」他 が確認できた場合	「観察継続」
	簡易版調査票への同意が得られず、電話確認も出来ない場合	「観察打ち切り」
同意の撤回	簡易版調査票を同封し、事由を問い合わせる	
	事由別に	
	・患者が「検査が煩雑である事」	簡易版の項目のみを依頼
	・主治医が「調査票への記入が煩雑である事」	
	電話で「生存」他 が確認できた場合	「観察継続」
簡易版調査票への同意が得られず、電話確認も出来ない場合	「脱落」	
死亡		「観察終了」
手術		「重篤な合併症」

注：「簡易版調査票」は次頁に記載しております。

電話で確認される場合は、「簡易版調査票」の項目を可能な限り問い合わせして下さい。

転帰の“太字で記載した「」”以外の場合は、「観察継続」扱い。

判断に迷う場合はその都度イベント判定委員会で協議し対応する。

(資料4)

厚生労働省長寿科学総合研究、長寿科学振興財団特別研究事業
「高齢者2型糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究」
第 年次 追跡調査票 (簡易版)

先生の施設で御管理いただいている下記の患者さんにつき、可能な範囲で結構でございますので、現在までの状態につきご教示いただきたく、御願ひ申し上げます。

患者氏名 _____

医療機関名 _____ ご担当医名 _____

1. 患者さんの現在の状態をお教え下さい

存命中

死亡された→ 死亡の原因につきお教え下さい

脳梗塞, 脳出血, 心筋梗塞, 突然死, 腎不全死, 癌

その他の原因 (_____)

2. 貴院へ転院後に合併された疾患があれば、その全てに「レ」をおつけ下さい

脳梗塞, 脳出血, 心筋梗塞, 狭心症, 心不全での入院, 視力の低下

3. 最近の空腹時血糖値やHbA1cがおわかりになれば御記載下さい

空腹時血糖値 (_____) mg/dl, HbA1c (_____) %

4. 現在の御処方内容をお教え下さい (処方箋のコピーを御添付いただいても結構です)

以下の項目は、先生がご負担にならなければ是非お教えいただければ幸いです。

5. 最近の検査成績をお教え下さい (検査結果のコピーを御添付いただいても結構です)

総コレステロール (_____) mg/dl, HDL コステロール (_____) mg/dl

中性脂肪 (_____) mg/dl,

尿アルブミン (_____) (恐れ入りますが単位を御願ひします _____)

尿アルブミン/Cr 比 (_____) mg/gCr

(資料5)

眼科所見用紙

— 調査票の眼科所見用紙への記入に同意を得られない場合に依頼する —

患者氏名	平成 年 月 日					
	右眼			左眼		
視力	()			()		
視力に影響する 白内障	1. 無	2. 有	3. 術後	1. 無	2. 有	3. 術後
角膜混濁	-	.	+	-	.	+
緑内障	-	.	+	-	.	+
視力に影響する 加齢黄斑変性症	-	.	+	-	.	+

糖尿病性網膜症所見用紙

Stage	眼底検査所見	右眼	左眼				
1	点状出血	-	.	+	-	.	+
	斑状出血	-	.	+	-	.	+
	硬性白斑	-	.	+	-	.	+
2	軟性白斑	-	.	+	-	.	+
3	IRMA	-	.	+	-	.	+
	静脈変形	-	.	+	-	.	+
4	新生血管	-	.	+	-	.	+
	網膜前増殖組織	-	.	+	-	.	+
	硝子体出血	-	.	+	-	.	+
	網膜剥離	-	.	+	-	.	+

糖尿病性黄斑症検査所見

黄斑部眼底所見	右眼	左眼				
出血、点状出血	-	.	+	-	.	+
局所性浮腫、硬性白斑	-	.	+	-	.	+
びまん性浮腫	-	.	+	-	.	+

II. 分担研究報告

高齢者糖尿病患者の2001年栄養調査の結果

井藤英喜 東京都多摩老人医療センター院長
吉村幸雄 高橋啓子 四国大学 生活科学部

高齢者糖尿病患者は、消化・吸収力、咀嚼力・嚥下機能の低下が進行しさらに運動量も低下する。またうつ状態、意欲低下、認知機能低下等により、栄養摂取量が不足し、低栄養に陥ったり、食事コントロールが破綻する可能性がある。今回、高齢者糖尿病患者の食物摂取状況を調査し、栄養摂取状況と体位、活動量との関係を検討した。エネルギー摂取量は男性では70、80歳代の摂取量は、60歳代よりも高かった。80歳代のそれは、60歳代の3%増となった。一方、女性のエネルギー摂取量は、逆に年齢とともに低下し、80歳代は60歳代よりも3%減少した。その結果、肥満者の割合は、男性では60歳代で26%であったが、80歳代になると、48%と著しく増加した。一方、女性では肥満者の割合が60歳代の約40%から80歳代で22%と大幅に減少するが、低体重者の比率が3.4%から10.9%と著しく増加する。女性の場合、総エネルギー摂取量の減少にともなって多くの栄養素が減少したが、炭水化物の摂取だけは増加した。その結果P比、F比の低下、C比の増加となった。このエネルギー摂取量減少の原因は、穀類の摂取は増加したのにも関わらず、その増加分以上に、肉類が63%減少、緑黄色野菜が12%、淡色野菜が13%減少した。

60歳代では「軽い」活動度の比率が男性で30%、女性で23%であったが、80歳代になると、それぞれ52%、54%と著しく増える。80歳代の生活活動強度(Af)の平均は男性で、1.57、女性で1.42と女性の活動量が著しく低下する。

A. 研究目的

高齢者は、健常者においても老化とともに消化・吸収力、咀嚼力・嚥下機能の低下にくわえて身体活動量の減少と重なって栄養摂取量の不足に陥り、低栄養となる可能性は十分にある。高齢者糖尿病患者においては、さらに深刻であり、合併症の進展とともに健常者と比較して生理機能、身体機能の低下また認知機能の低下がより進行すると予想される。栄養障害の状態がさらに身体・生理機能の低下を引き起こす悪循環に陥る可能性がある。

高齢者糖尿病の栄養管理は成人と比較して、きわめて困難なものと予想される。そこで、今回、高齢者の糖尿病患者の食生活状況を明らかにして、高齢者糖尿病患者の

適切な栄養管理の方法を探る事を目的とした。

B. 研究方法

栄養素摂取状況を把握するための調査は食物摂取頻度調査票(FFQg)¹⁾を使用した。調査方法は食物摂取頻度調査票(FFQg)を調査対象者が通院する病院に送付し、担当医師から患者に手渡し、記入方法の説明をした後、患者自身で記入した。回収は担当医師を通して郵送により回収された。回答の不備については患者に確認後、再度担当医師から回答を得た。今回の集計は、2001年1月から2002年9月までに実施された者で回答の不備の無い871名についてまとめた。

調査対象者の年齢別・性別体位等につい

ては表 1 に示す。年代および性別に栄養素摂取量，食品群別摂取量を算出した。さらに標準体重当たりエネルギー摂取量，実体重当たりエネルギー摂取量および生活活動量について検討した。

C. 結果

高齢者では 60 歳代から 80 歳代にかけて身長が低下が徐々に進行しているが，男性では体重が 80 歳代で顕著な増加がみられ，BMI も上昇した。一方，女性では 80 歳代で有意な体重の減少 ($p < 0.001$) および BMI の低下が見られた (表 1)。

HbA1c, TC, TG 値は男女とも年齢による差はみられなかったが，60 歳代，70 歳代において，TG 値に男女間の有意な差がみられた ($p < 0.05$)。

エネルギー摂取量は男性 70, 80 歳代の摂取量は，60 歳代よりも高かった。80 歳代のそれは，60 歳代の 3 % 増となった。一方，女性のエネルギー摂取量は，逆に年齢とともに低下し，80 歳代は 60 歳代よりも 3 % 減少した。男性では，エネルギー摂取量が高かったせいで，たんぱく質，脂質，カルシウム，その他の栄養素についても増加した。PFC 比率でみるとその中でも F 比の増加は大きく，C 比は減少した (表 2)。エネルギー摂取量増の原因は，穀類がやや減少したのにもかかわらず，果実類 56 % 増，菓子類 16 % 増による。たんぱく質食品は魚介類が 9 % 減少したのにもかかわらず，肉類が 13 % 増加した (表 3)。

女性についてみると，総エネルギー摂取量の減少にともなって多くの栄養素が減少したが，炭水化物の摂取だけは増加した。その結果 P 比，F 比の低下，C 比の増加となった。このエネルギー摂取量減少の原因は，穀類の摂取は増加したのにも関わらず，その増加分以上に，肉類が 63 % 減少，緑黄色野菜が 12 %，淡色野菜が 13 % 減少し

た。

エネルギー摂取量を標準体重当たり，実体重当たりで検討した結果，実体重当たりエネルギー摂取量は，男性では 70 歳代で一時増加したが，80 歳代になると 60 歳代の値に戻った。これは，80 歳代になって BMI が増加したことによる。したがって，標準体重あたり摂取エネルギー量を求めると，徐々にではあるが，標準体重あたり摂取エネルギー量は 29.9, 31.6, 31.8 kcal/kg と増加している (図 1)。一方，女性においては，60 歳代で実体重あたり摂取エネルギー量は 30.9 kcal/kg であったが，80 歳代になると，34.0 kcal/kg と著しく増加した。これは，80 歳代で BMI が 24.3 から 22.8 に急激に低下したことにもよるが，標準体重当たりになると，60 歳代で 33.4 から 80 歳代で 34.5 kcal/kg と平均値ではあるが上昇している。しかも，これらの女性の値は男性と比較しても一貫して高値である (図 2)。

エネルギー摂取量が，男女において 80 歳代ではまったく異なった結果がみられたが，これを生活活動量との関係で検討した (表 5)。男女ともエネルギー摂取量と BMI の相関はみられなかったが，生活活動強度において有意な相関が見られた ($p < 0.01$, 表 4)。男では 60 歳代，70 歳代では生活活動強度の「低い」者の割合はそれぞれ 30 %，34 % であったが，80 歳代になると 52 %，女性では，60 歳代 70 歳代では 23 %，36 % と年代と共に増加し，80 歳代では 54 % が「低い」活動度となる。男女で「低い」活動度が同程度に見られたが，男性では次に高い活動レベルである「やや低い」の人がまったく見られず，2段階高い「適度」の人が占めていたので表 5 にあるように 80 歳代の生活活動度の平均は 1.57 と高く，一方女性では 1.42 と低下した。この低い活動レベルが，摂取エネルギーの

低下を引き起こして、肥満の比率は、60歳代の約40%から80歳代で22%と大幅に減少するが、栄養摂取不良によると推測される低体重者の比率が3.4%から10.9%と著しく増加する。一方男性では、80歳代では低体重者は見られなくなるが、肥満者の割合は、60歳代で26.1%であったが、80歳代では48.0%と著しく増加する。

以上、超高齢である80歳代になると男性ではエネルギー摂取の過剰により、肥満者が増加するが、女性では、実体重当たりエネルギー摂取量が男性よりも高いもののまた活動レベルが男性より低いにもかかわらず、肥満者が減少し、やせが増加すると言う一見矛盾する現象が見られる。体重当たりのエネルギー摂取量の度数分布を観察すると、正規分布からかけ離れ、高摂

取エネルギー群と低摂取エネルギー群の二つピークが見られる。これらのことは80歳代超高齢者糖尿病患者の栄養管理は一様でなく、きわめて複雑・多様で個人、個人によって低栄養あるいは肥満と言ったようにきわめてかけ離れた現象が頻発する事が示唆される。

1)高橋啓子, 吉村幸雄, 開元多恵, 國井大輔, 小松龍史, 山本茂: 栄養素および食品群別摂取量推定のための食品群をベースとした食物摂取頻度調査票の作成および妥当性 栄養学雑誌, 第59巻第5号 221-232, 2001年

表1.高齢者糖尿病患者の体位等

	男								
	n	60歳代		70歳代		80歳代		合計	
		161	標準偏差	215	標準偏差	25	標準偏差	401	標準偏差
身長(cm)		163.7 ± 6.3		162.0 ± 6.3		161.1 ± 6.1		162.6 ± 6.4	
体重(kg)		62.5 ± 9.5		61.5 ± 8.3		64.9 ± 10.6		62.1 ± 9.0	
BMI(kg/m ²)		23.3 ± 3.1		23.4 ± 2.9		25.0 ± 3.9		23.5 ± 3.1	
HbA1c(%)		8.0 ± 0.8		8.0 ± 0.8		8.2 ± 1.4		8.0 ± 0.9	
TC(mg/dl)		192.5 ± 34.4		191.0 ± 31.2		202.1 ± 29.8		192.3 ± 32.5	
TG(mg/dl)		138.2 ± 151.8		129.8 ± 71.0		143.4 ± 82.0		134.0 ± 111.1	

	女								
	n	60歳代		70歳代		80歳代		合計	
		147	標準偏差	277	標準偏差	46	標準偏差	470	標準偏差
身長(cm)		151.2 ± 4.5		149.8 ± 5.1		146.3 ± 5.5		149.9 ± 5.2	
体重(kg)		55.5 ± 8.5		53.9 ± 9.1		48.7 ± 8.1		53.9 ± 9.0	
BMI(kg/m ²)		24.3 ± 3.6		24.0 ± 3.7		22.8 ± 3.6		24.0 ± 3.6	
HbA1c(%)		8.0 ± 0.8		8.1 ± 1.0		8.2 ± 1.0		8.1 ± 0.9	
TC(mg/dl)		213.1 ± 35.8		210.0 ± 35.1		211.7 ± 34.3		211.1 ± 35.2	
TG(mg/dl)		130.9 ± 69.4		135.1 ± 67.3		127.1 ± 62.3		133.0 ± 67.4	

60歳代ではBMI, TGで男女間に有意な差がみられた(p<0.05)。
 70歳代では生活活動強度, TGで男女間に有意な差がみられた(p<0.05)。
 80歳代ではBMIで男女間に有意な差がみられた(p<0.05)。

表2.高齢者糖尿病患者の栄養素摂取量(男)

	男								
	n	60歳代		70歳代		80歳代		合計	
		161	標準偏差	215	標準偏差	25	標準偏差	401	標準偏差
エネルギー(kcal)		1764.8 ±401.3		1820.9 ±395.9		1811.7 ±275.9		1797.8 ±391.9	
蛋白質(g)		67.8 ±19.5		68.8 ±19.4		69.0 ±13.7		68.4 ±19.1	
脂質(g)		50.2 ±18.4		52.6 ±19.2		53.6 ±17.3		51.7 ±18.8	
炭水化物(g)		243.1 ±50.7		253.7 ±48.2		249.8 ±39.1		249.2 ±48.9	
カルシウム(mg)		592.0 ±170.9		618.3 ±224.7		638.0 ±194.8		609.0 ±203.0	
鉄(mg)		8.5 ±2.5		8.6 ±2.5		8.7 ±2.0		8.6 ±2.4	
レチノール当量(μg)		978.1 ±400.8		972.8 ±437.1		995.8 ±398.9		976.4 ±419.6	
ビタミンD(μg)		9.9 ±4.7		9.8 ±4.8		10.0 ±4.3		9.8 ±4.7	
ビタミンE(mg)		7.6 ±2.1		7.9 ±2.4		7.8 ±1.9		7.8 ±2.3	
ビタミンB1(mg)		0.9 ±0.3		0.9 ±0.3		0.9 ±0.2		0.9 ±0.3	
ビタミンB2(mg)		1.1 ±0.3		1.1 ±0.4		1.1 ±0.2		1.1 ±0.3	
ビタミンC(mg)		105.2 ±43.3		109.7 ±46.9		124.5 ±55.9		108.8 ±46.2	
飽和脂肪酸量(g)		14.4 ±5.9		15.3 ±6.3		15.6 ±5.1		15.0 ±6.1	
一価不飽和(g)		16.0 ±6.9		16.7 ±6.8		17.3 ±7.2		16.5 ±6.9	
多価不飽和(g)		11.4 ±3.6		12.0 ±4.1		12.0 ±3.5		11.8 ±3.9	
コレステロール(mg)		294.1 ±115.6		294.4 ±126.2		317.5 ±107.9		295.7 ±120.8	
食物繊維総量(g)		13.7 ±4.2		14.1 ±4.5		14.3 ±4.2		14.0 ±4.3	
食塩換算摂取量(g)		10.6 ±3.8		11.1 ±3.5		10.1 ±2.7		10.9 ±3.6	
P比(%)		15.3 ±2.2		15.0 ±2.1		15.3 ±2.2		15.2 ±2.2	
F比(%)		25.3 ±4.9		25.4 ±5.0		26.3 ±5.9		25.4 ±5.0	
C比(%)		59.4 ±6.2		59.5 ±6.0		58.5 ±6.9		59.4 ±6.1	
穀類エネルギー比(%)		40.2 ±8.9		40.3 ±8.8		38.3 ±8.5		40.1 ±8.8	
動物たんぱく比(%)		50.5 ±10.1		49.5 ±9.7		51.2 ±10.6		50.0 ±9.9	

	女								
	n	60歳代		70歳代		80歳代		合計	
		147	標準偏差	277	標準偏差	46	標準偏差	470	標準偏差
エネルギー(kcal)		1674.4 ±358.5		1648.4 ±324.4		1618.1 ±265.4		1653.6 ±330.1	
蛋白質(g)		66.6 ±19.4		65.1 ±17.3		61.4 ±13.2		65.2 ±17.6	
脂質(g)		48.7 ±15.7		48.6 ±16.1		44.0 ±11.3		48.2 ±15.6	
炭水化物(g)		238.4 ±44.5		234.1 ±39.1		240.5 ±36.8		236.1 ±40.7	
カルシウム(mg)		612.1 ±200.4		611.7 ±186.6		595.9 ±174.6		610.3 ±189.6	
鉄(mg)		8.4 ±2.3		8.2 ±2.1		8.1 ±2.1		8.3 ±2.1	
レチノール当量(μg)		1067.5 ±448.5		1039.8 ±417.8		956.5 ±431.0		1040.3 ±429.1	
ビタミンD(μg)		9.9 ±5.0		9.5 ±4.4		9.2 ±3.8		9.6 ±4.6	
ビタミンE(mg)		7.6 ±2.3		7.5 ±2.1		7.2 ±1.8		7.5 ±2.1	
ビタミンB1(mg)		0.9 ±0.3		0.9 ±0.2		0.8 ±0.2		0.9 ±0.2	
ビタミンB2(mg)		1.0 ±0.3		1.0 ±0.3		1.0 ±0.2		1.0 ±0.3	
ビタミンC(mg)		118.0 ±43.2		116.5 ±42.8		110.1 ±42.0		116.3 ±42.8	
飽和脂肪酸量(g)		14.4 ±5.3		14.4 ±5.3		12.5 ±3.5		14.2 ±5.2	
一価不飽和(g)		15.4 ±5.4		15.3 ±5.7		13.4 ±3.8		15.2 ±5.5	
多価不飽和(g)		11.1 ±3.4		11.0 ±3.3		10.6 ±3.0		11.0 ±3.3	
コレステロール(mg)		285.6 ±110.7		283.8 ±103.7		260.8 ±72.4		282.1 ±103.5	
食物繊維総量(g)		14.4 ±4.7		14.2 ±4.1		13.6 ±4.0		14.2 ±4.3	
食塩換算摂取量(g)		10.1 ±3.5		9.9 ±3.3		10.0 ±2.4		10.0 ±3.3	
P比(%)		15.8 ±2.3		15.7 ±2.1		15.1 ±1.7		15.6 ±2.1	
F比(%)		25.7 ±4.2		26.0 ±4.7		24.3 ±3.4		25.7 ±4.4	
C比(%)		58.5 ±5.5		58.3 ±5.9		60.6 ±4.1		58.6 ±5.6	
穀類エネルギー比(%)		40.8 ±8.6		41.4 ±8.9		43.1 ±6.5		41.4 ±8.6	
動物たんぱく比(%)		50.7 ±9.2		50.5 ±9.3		47.8 ±8.6		50.3 ±9.2	

60歳代ではビタミンCで男女間に有意な差がみられた(p<0.05)。

70歳代ではエネルギー、たんぱく質、脂質で男女間に有意な差がみられた(p<0.05)。

80歳代ではエネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、ビタミンB1、ビタミンB2、コレステロールで男女間に有意な差がみられた(p<0.05)。

表3.高齢者糖尿病患者の食品群別摂取量(男)

(g)	n	男							
		60歳代		70歳代		80歳代		合計	
		161	標準偏差	215	標準偏差	25	標準偏差	401	標準偏差
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
穀類		199.2	±41.2	204.9	±35.4	196.1	±36.3	202.0	±37.9
種実類		2.9	±4.2	2.4	±3.2	2.0	±2.9	2.6	±3.7
いも類		34.2	±29.5	40.7	±33.0	35.0	±26.4	37.7	±31.4
砂糖類		8.6	±7.6	9.5	±5.9	7.4	±4.9	9.0	±6.6
菓子類		40.8	±38.6	48.3	±44.2	47.4	±45.3	45.2	±42.1
油脂類		9.1	±5.3	10.0	±6.8	10.8	±9.2	9.7	±6.4
豆類		68.6	±41.9	72.9	±46.3	74.1	±48.4	71.3	±44.6
果実類		110.1	±77.7	124.5	±81.9	172.7	±121.4	121.7	±84.3
緑黄色野菜		95.2	±53.5	92.1	±56.0	88.6	±50.0	93.1	±54.6
その他の野菜・きのこ類		171.4	±90.5	167.9	±93.0	170.6	±86.9	169.5	±91.4
海藻類		2.4	±2.0	2.4	±1.9	2.4	±1.5	2.4	±1.9
調味料類・嗜好飲料		163.6	±198.0	134.6	±147.3	134.1	±268.4	146.2	±178.4
魚介類		91.2	±50.8	88.8	±53.5	80.7	±33.8	89.3	±51.4
肉類		46.8	±53.4	45.6	±39.3	53.3	±49.9	46.5	±46.0
卵類		27.9	±16.5	27.2	±21.0	32.3	±15.3	27.8	±19.0
乳類		148.0	±86.6	162.1	±121.4	163.0	±92.5	156.5	±107.0

(g)	n	女							
		60歳代		70歳代		80歳代		合計	
		147	標準偏差	277	標準偏差	46	標準偏差	470	標準偏差
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
穀類		191.9	±32.0	192.2	±27.0	196.0	±21.1	192.5	±28.2
種実類		2.7	±3.9	3.1	±4.3	2.2	±4.3	2.9	±4.2
いも類		42.9	±34.5	42.7	±28.7	42.9	±26.3	42.8	±30.4
砂糖類		9.3	±6.3	9.3	±6.0	9.2	±5.1	9.3	±6.0
菓子類		46.2	±40.0	38.9	±33.5	42.3	±30.6	41.5	±35.5
油脂類		8.2	±5.3	8.6	±5.0	8.4	±4.5	8.4	±5.1
豆類		71.0	±40.0	69.6	±39.3	74.7	±48.8	70.6	±40.4
果実類		133.3	±69.2	133.7	±80.0	134.2	±83.9	133.6	±77.0
緑黄色野菜		106.3	±57.6	101.9	±54.4	93.4	±58.1	102.4	±55.8
その他の野菜・きのこ類		177.4	±86.0	175.4	±81.0	154.1	±74.6	174.0	±82.1
海藻類		2.9	±1.7	2.7	±1.6	2.3	±1.4	2.7	±1.7
調味料類・嗜好飲料		40.0	±38.8	37.2	±39.3	39.1	±36.9	38.3	±38.9
魚介類		89.5	±57.7	82.8	±45.4	78.1	±40.7	84.4	±49.2
肉類		43.5	±32.6	42.9	±38.0	27.2	±21.3	41.6	±35.3
卵類		25.6	±16.3	27.6	±16.5	26.2	±15.0	26.8	±16.3
乳類		157.9	±97.9	163.9	±91.2	151.8	±76.2	160.9	±91.9

60歳代ではいも類、果実類、海藻類、調味嗜好飲料で男女間に有意な差がみられた(p<0.05)。

70歳代では穀類、菓子類、油脂類、緑黄色野菜、調味嗜好飲料で男女間に有意な差がみられた(p<0.05)

80歳代では調味嗜好飲料、肉類で男女間に有意な差がみられた(p<0.05)。

表4. エネルギー摂取量とBMI, 生活活動強度との相関

	男	女	全体
BMI	0.049	0.046	0.032
生活活動強度 (Af)	0.181 **	0.204 **	0.206**

BMIと生活活動強度の相関は-0.099(p<0.01)であった。

** : p<0.01

表5. 低体重および肥満者の割合 (%)

性別		60歳代	70歳代	80歳代	総計
男	n	(161)	(215)	(25)	(401)
	生活活動強度(Af)	1.72	1.64	1.57	1.7±0.6
	低体重 (BMI18.5未満)	3.7	2.3	0.0	2.7
	普通体重	70.2	73.0	52.0	70.6
	肥満 (BMI25以上)	26.1	24.7	48.0	26.7
女	n	(147)	(277)	(46)	(470)
	生活活動強度(Af)	1.64	1.54	1.42	1.6±0.6
	低体重 (BMI18.5未満)	3.4	6.5	10.9	6.0
	普通体重	57.1	58.8	67.4	59.1
	肥満 (BMI25以上)	39.5	34.7	21.7	34.9

図1.年代別体重当たりエネルギー摂取量(男)

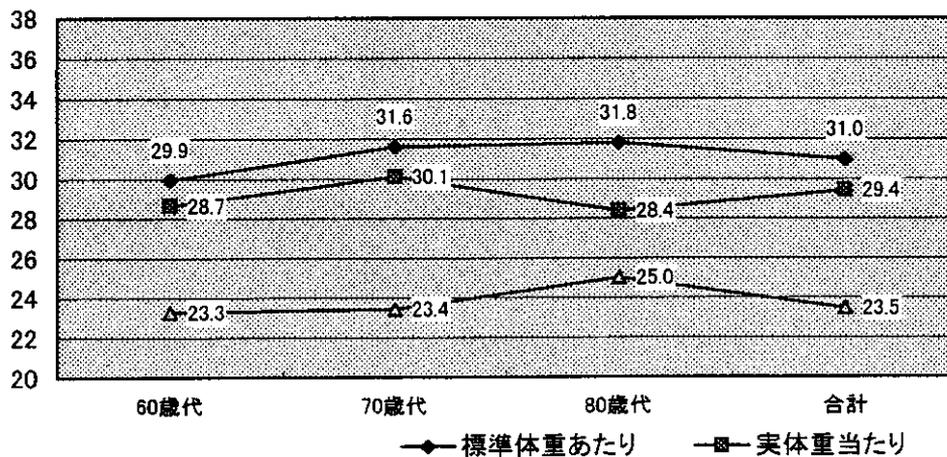
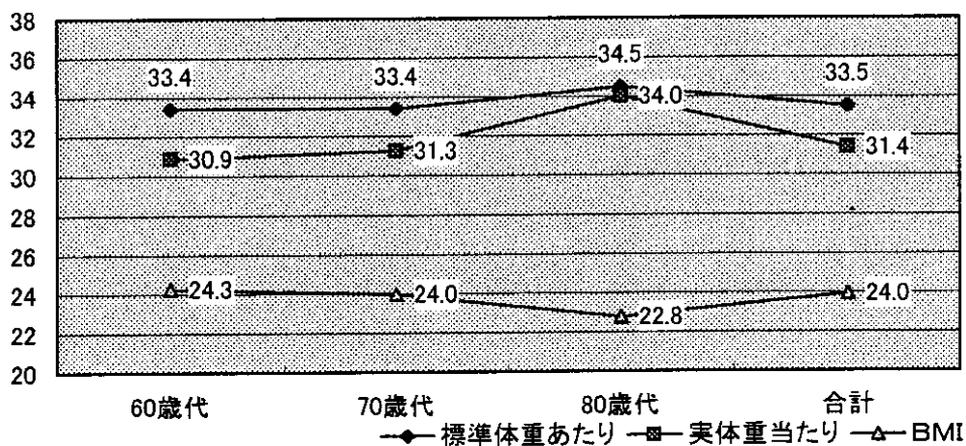


図2.年代別体重当たりエネルギー摂取量(女)



糖尿病合併症の統計解析に関する検討

—多重イベントの危険因子同時評価と両眼の相関を考慮した糖尿病網膜症の評価—

分担研究者

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科 教授

高山 智子 財) 長寿科学振興財団 リサーチ・レジデント

研究要旨：糖尿病合併症は全身の血管病変に由来する、類似した作用機序を持つ疾患とされ、一つの合併症の発症が他の合併症の発症に関する間接的な情報をもっていると考えられる。そのため合併症の発症・進展因子を検討する際に、合併症ごとに検討するだけでなく、複数の合併症の発症を同時に検討することが必要であり、かつ有用であると考えられる。糖尿病網膜症に限っても、両眼に網膜症が発症した場合、従来は早く発症・進展した時点イベントとして取り扱い、多重性を考慮していない。しかし、一人の対象者の左右それぞれの網膜症発症までの時間には相関があり、これを考慮に入れた網膜症発症・進展の解析が必要である。本研究では、すでにわが国における初の大規模前向き研究として 1996 年から行われ現在進行中である JDCStudy のデータを用いて、1)網膜症、虚血性心疾患、脳梗塞の発症に関する多重イベント生存時間データに対し、拡張コックス回帰である WLW モデルを適用し、これら合併症の危険因子の同時に評価すること（多重イベントの危険因子同時評価）、2)糖尿病網膜症のデータに対して、初回イベント時間に対する解析と両眼の相関を考慮した周辺モデルを適用した解析とを行うことで、リスク因子の評価を行うとともに結果間の比較すること（両眼の相関を考慮した糖尿病網膜症の評価）の 2 点について検討することを目的とした。その結果、多重イベントの危険因子同時評価では、合併症間でイベント発症に関する危険因子が異なり、また、共通の危険因子であっても、効果の方向や大きさが異なっていることが示された。糖尿病網膜症のデータにおいては両眼を考慮した周辺モデルを当てはめて解析することで初回イベント時間に対する解析よりも精度の高い推定値が得られることが示唆された。以上の解析結果をふまえ、「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究」における多重イベントおよび網膜症の発症・進展の評価・検討がより適切に行われることが期待される。なお、本報告は解析手法の検討結果である。対象とデータの固定に関しては中間解析段階であり、解析結果は必ずしも最終的な結果とは一致しないことも考えられる。

A. 研究目的

糖尿病合併症には糖尿病網膜症（以下網膜症）などの細小血管症と、虚血性心疾患や脳梗塞などの大血管症がある。これらの合併症は全身の血管病変に由来する、類似した作用機序を持つ疾患とされ、1つの合併症の発症

が他の合併症の発症に関する間接的な情報をもっていると考えられる。そのため合併症の発症・進展因子を検討する際に、合併症ごとに検討するだけでなく、複数の合併症の発症を同時に検討することも必要である。しかし現在、糖尿病合併症に関する大規模研究にお

いて、細小血管症と大血管症に対して同時に危険因子を評価・検討した研究はない。

糖尿病網膜症発症・進展のデータ解析については、これまでの多くの研究においては、両眼のうち早く網膜症が発症・進展した時点とその患者のイベント発生時点とした解析が行われてきた。しかしこれは情報のすべてを利用した解析とはなっていない。両眼のデータを利用して解析を行えば推定効率が高くなる可能性があるが、1人の対象者について右眼の発症までの時間と左眼の発症までの時間とは相関があり、これを考慮した解析を行う必要がある。

特に「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究」においては、65歳以上80歳未満の高齢者を対象として行われているため、糖尿病合併症が高頻度に発生する可能性は高く、発生するイベントをより適切に評価するための解析方法について検討することは重要である。

本研究では、「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究」の統計解析の方針を検討するために、すでにわが国における初の大規模前向き研究として1996年から行われ、現在進行中であるJDCStudy（正式名称：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調査）のデータを用いて、以下の2点に関して検討することを目的とした。

1)網膜症、虚血性心疾患、脳梗塞の発症に関する多重イベント生存時間データに対し、拡張コックス回帰であるWLWモデルを適用し、これら合併症の危険因子を同時に評価する。

2)糖尿病網膜症のデータに対して、初回イベント時間に対する解析と両眼の相関を考慮した周辺モデルを適用した解析とを行うことで、リスク因子の評価を行うとともに結果間の比較を行う。

B. 研究方法

実データとして、Japan Diabetes Complications Study (以下JDCStudy)のデータを用いた。JDCStudyは、45~70歳の2型糖尿病患者を対象に、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大規模ランダム化比較試験である。主要評価項目として、細小血管合併症(網膜症、腎症)と大血管症(虚血性心疾患・脳血管障害など)の発症がある。試験は今なお続行中であるため、本研究は5年時までのデータを用いた。

1) 多重イベントの危険因子同時評価

追跡されている合併症のうち、虚血性心疾患、脳梗塞、網膜症の3つを用いた。これら3つの合併症を同時に追跡している症例群(以下同時追跡群)1156例を新たに設定し、本研究の解析対象とした。解析は、全ての合併症について、初発のイベントのみを用いることとした。

虚血性心疾患、脳梗塞、網膜症の各合併症のイベントは、JDCStudyに従い、JDC判定委員が行った。

WLWモデルを用いた多重イベントデータの解析

WLWモデルは、複数のイベントそれぞれの生存時間の周辺分布を比例ハザードモデルを用いてモデル化したものであり、このモデルを用いることにより3つの合併症の間に存在する個人内相関を考慮することが可能となる。

まず同時追跡群に対し、合併症ごとに通常のコックス回帰(以下通常コックス回帰)を適用し、合併症ごとに独立に危険因子の評価を行った。次に、WLWモデルを用いて3つの合併症に対する相関を考慮した解析を行い、危険因子の評価を行った。さらに、合併症ご

とに推定されたパラメータが共通か否かの検定を行った。そして、共通性が否定できなかった共変量に関しては、共通のパラメータを推定した上で危険因子の評価を行うこととした。但し性別に関しては、特に虚血性心疾患などで危険因子が異なることが予想されたためすべて別に解析を行った。有意水準は全て5%と設定した。以下に使用したモデルを示す。

$$\lambda_{ij}(t) = Y_{ij}(t) \lambda_{0j}(t) \exp[X_{ij}^T \beta_j]$$

ただし、 T は転置を表す。 $\lambda_{ij}(t)$ を時点 t における対象者 i のイベント j に対するハザード関数、 $\lambda_{0j}(t)$ をイベント j に対する基準ハザード関数、 $Y_{ij}(t)$ を時点 t における対象者 i のイベント j に対する指示関数（リスク集合に含まれている場合は1、それ以外には0）、 X_{ij} を対象者 i のイベント j に対する共変量ベクトル、 β_j をイベント j に対する推定すべきパラメータベクトルとする。なお、本研究では、3つの糖尿病合併症のイベントを考慮しており、イベントとして、 $j=1$:虚血性心疾患、 $j=2$:脳梗塞、 $j=3$:網膜症という状況を想定する。

共変量には、「収縮期血圧（SBP）」、「HbA_{1c}」、「HDLコレステロール（HDL）」、「LDLコレステロール（LDL）」、「BMI」、「年齢」、「糖尿病罹病期間」を用いた。

2) 両眼の相関を考慮した糖尿病網膜症の評価

JDCStudyでは、合併症ごとに経過観察プログラムが生まれ、糖尿病網膜症の経過観察プログラムでは、網膜症の発症・進展を評価するために網膜症重症度ステージが定義されている。これにより、未発症患者の糖尿病網膜症の発症時点は「登録時に重症度ステージ0の患者が2年続けてステージ1以上になった場合において、最初にステージ1以上になった

時点と定義され、軽症患者の糖尿病網膜症の進行時点は「登録時において網膜症重症度ステージ1の患者が、ステージ2以上になった時点」と定義された。

JDCStudyに登録された2205人のうち、網膜症の発症を追跡された網膜症未発症者は1500人であった。1500人のうち検査データに欠損値があるなどの理由などで一部が除外され、最終的な解析対象者は、1304人（男性:723人、女性:581人）、そのうち網膜症が発症したのは197人（15.1%）、うち男性は93人（47.2%）、女性は104人（52.8%）であった。

初発のイベントのみを扱う方法として初回イベントまでのCox回帰を、両眼のデータを利用しその相関を考慮する周辺モデルのうち左右眼の基準ハザード関数の定義が異なるWLWモデル（基準ハザードが異なる）とLWAモデル（基準ハザードが等しい）を用いた。初回イベント時間までのCox回帰では、左右眼のイベントのうちどちらか早いほうのイベント時点はその対象者のイベント発生時点として解析した。以下に使用したモデルを示す。

初回イベント時間に対するCox回帰

共変量ベクトル $X_i=(x_{i1} x_{i2} \cdots x_{ip})^T$ で表される個体 i のハザード関数に次式を想定する。

$$\lambda_{i1}(t) = \lambda_{01}(t) \exp(\beta^T X_i) \quad (1)$$

ただし、 T は転置を表し、 p は共変量の数を表す。 $\beta=(\beta_1 \beta_2 \cdots \beta_p)^T$ は推定すべき未知パラメータである。

周辺モデル

$$\lambda_{ik}(t) = \lambda_{0k}(t) \exp(\beta_k^T X_i) \quad \text{WLWモデル(2)}$$

ただし、 $\lambda_{ik}(t)$ は個体 i の第 k 層におけるハザード関数、 $X_i=(x_{i1} x_{i2} \cdots x_{ip})^T$ は個体 i の共変量ベクトルである。 $\lambda_{0k}(t)$ は時間 t における特定しない基準ハザードであり、 $\beta_k=(\beta_{1k} \beta_{2k} \cdots \beta_{pk})^T$ は第 k 層の未知パラメータであ

る。

$$\lambda_{ik}(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta^T X_i) \quad \text{LWA モデル(3)}$$

ただし $\lambda_0(t)$ は時間 t における特定しない基準ハザードであり、 $\beta = (\beta_1 \beta_2 \cdots \beta_p)^T$ はすべての層で共変量の効果が一定であるとしたときの未知パラメータである。

今回は、両眼で等しい基準ハザード関数かつ等しい共変量の効果を想定するモデル ((3) 式) および、両眼で異なる基準ハザード関数と共変量の効果を想定するモデル ((2) 式) も適用し、同時に比較を行った。

共変量には、「HbA_{1c}」、「糖尿病罹病期間」、「性別」、「収縮期血圧」、「総コレステロール」、「割り付け群」の6つを用いた。

C. 研究結果

以降に述べる解析結果は、対象とデータの固定は中間解析段階であるため、最終的な解析結果と必ずしも一致しないことも考えられる。

1) 多重イベントの危険因子同時評価

登録時の対象者の背景因子を表1に示す。

同時追跡群 1156 例において、虚血性心疾患の発症数は男性 21 例、女性 6 例であった。特に女性は少なかったため、参考程度に解析した。脳梗塞の発症数は男性 10 例、女性 11 例であった。網膜症のは照射数は男性 103 例、女性 112 例であり、他の合併症と比較してかなり多くなっていた。

合併症に対して通常コックス回帰を適用した結果、虚血性心疾患に関して、男性の LDL が有意だった。網膜症に関して、男性で HbA_{1c} と罹病期間、女性で HbA_{1c} と罹病期間、および収縮期血圧(SBP)が有意であった(表2, 表3)。

次に、WLW モデルを適用した結果、パラメータの点推定値には変化がないが、その標

準誤差、つまり推定精度が変化した。新たに、虚血性心疾患に関して、男性では年齢、女性では罹病期間が有意となった。脳梗塞に関して、男性では年齢、罹病期間で有意となった。女性では SBP が有意となった(表4, 表5)。

また、パラメータの共通性の検定を行い、その結果合併症間で影響が同じと見なせるものについては、共通パラメータ推定を行った。そして、共通パラメータを合併症全体への効果と考えたところ、HbA_{1c}、SBP、罹病期間が有意であった。

2) 両眼の相関を考慮した糖尿病網膜症の評価

初回イベント時間までの Cox 回帰の結果と周辺モデルの結果とを表6に示す。「糖尿病罹病期間」、「収縮期血圧」、「HbA_{1c}」のパラメータの推定値は初回イベント時間までの Cox 回帰と周辺モデルとの間ではあまり変わらなかった。「介入効果」と「性別」のパラメータ推定値は Cox 回帰から得た値と周辺モデルから得た値とはやや異なっていた。WLW モデルと LWA モデルの間ではほぼ等しい値が得られた。

すべてのパラメータにおいて、左右眼で早く発症した時点をイベント時点として解析するよりも周辺モデルを適用して解析したほうが推定値の標準誤差が小さくなった。

D. 考察

1) 多重イベントの危険因子同時評価

複数の合併症の発症に対する危険因子を同時に評価するため、WLW モデルを適用した。統計的に妥当な推測を行うためには、イベント間の相関を考慮する必要があるが、ロバスト分散を用いることで対応が可能である。WLW モデルを適用する利点の1つとして、共通性の検定を行い合併症間で特定の危険因子に関する効果の有無・大きさの比較が行え

る点が挙げられるが、共通性の検定結果が有意でなかった要因として、サンプルサイズ(イベント数) 不足によることも考えられ、効果が均一であるとは言い切れない。

WLW モデルを適用する他の利点として、複数のイベントを同時に評価しその相関を考慮することで、パラメータ推定値の推定精度が上がることも期待される。今回 WLW モデルを適用した結果、男性の脳梗塞発症に対する年齢や罹病期間など一部の危険因子に関して精度の向上が認められ、その有用性が示されたが、一方でそのような傾向は全ての危険因子には認められなかった。今回用いたデータについては、虚血性心疾患と脳梗塞のイベント数が少なく、安定した結果が得られていない可能性が考えられる。今後データが蓄積されイベントが増加した段階で改めてモデルの適用を試みる必要がある。このように、複数の合併症に対して同時に危険因子の評価を行ったことにより、合併症間でイベント発症に関する危険因子の差異やその方向・大きさの違いがあることが示唆された。このような解析を糖尿病データの解析に用いた例はほとんどなく、今後このような解析方法が適用されていくことが望まれる。

2) 両眼の相関を考慮した糖尿病網膜症の評価

今回のデータ解析においては、両眼の相関を考慮した周辺モデルを適用して解析したほうが初回イベント時間までの解析よりも標準誤差が小さくなり、精度の高い結果が得られた。理論上このことは予想できることであったが、実データで確認できたことは、JDCStudy データの解析計画を最終同定する上でも有効であった。それ以外の眼疾患においても、相関を考慮した両眼のデータを用い解析する意義を検討すべきであろう。

E. 結論

JDCStudy から得られた糖尿病合併症の多重イベント生存時間データに対する WLW モデルを適用し、3つの合併症の危険因子について同時に評価を行った(多重イベントの危険因子同時評価)。また、網膜症未発症者の網膜症を発症するリスク因子の評価を行った(両眼の相関を考慮した糖尿病網膜症の評価)。その結果、多重イベントの危険因子同時評価では、合併症間でイベント発症に関する危険因子が異なり、また、共通の危険因子であっても、効果の方向や大きさが異なっていることが示された。糖尿病網膜症のデータにおいては両眼を考慮した周辺モデルを当てはめて解析することで初回イベント時間に対する解析よりも精度の高い推定値が得られることが示された。以上の解析結果をふまえ、「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究」における多重イベントおよび網膜症の発症・進展の評価・検討がより適切に行われることが期待される。なお、本研究の結果は、中間解析時点の対象固定・データ固定である。今後、最終解析を行い結果の再検討を行う必要がある。

本研究のデータの解析は、東京大学医学部健康科学・看護学科 生物統計学/疫学・予防保健学卒論生・金子徹治、広本篤が行った。

表1 対象者の登録時背景因子

変数名	男性			女性		
	N	平均値	標準偏差	N	平均値	標準偏差
年齢 (歳)	744	58.4	7.4	560	58.8	7.4
罹病期間 (年)	739	10.2	7.3	557	9.2	6.2
SBP (mmHg)	744	130.3	15.5	557	130.6	17.1
DBP (mmHg)	744	77.3	9.9	558	76.2	10.3
HbA1c (%)	742	7.6	1.3	560	8.0	1.4
総コレステロール (mg/dl)	744	195.6	34.3	560	208.0	32.8
TG (mg/dl)	741	133.4	88.6	558	112.2	66.9
HDL (mg/dl)	743	52.0	15.8	559	57.2	17.7
LDL (mg/dl)	740	116.9	32.9	556	128.7	30.7
BMI (kg/m ²)	743	22.9	2.7	559	23.3	3.4

表2. 通常のコックス回帰を用いた各合併症に対する危険因子の評価(男性)

変数名	虚血性心疾患			脳梗塞			網膜症		
	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値
年齢(歳)	0.073 (0.037)	1.076 (1.000,1.158)	0.051	0.100 (0.052)	1.105 (0.998,1.223)	0.054	-0.018 (0.015)	0.982 (0.954,1.012)	0.237
罹病期間(年)	0.001 (0.031)	1.001 (0.943,1.064)	0.966	-0.108 (0.063)	0.898 (0.793,1.017)	0.089	0.059 (0.012)	1.061 (1.037,1.085)	<0.001
SBP(mmHg)	0.020 (0.014)	1.021 (0.993,1.049)	0.144	-0.001 (0.021)	0.999 (0.960,1.041)	0.981	0.010 (0.007)	1.010 (0.997,1.023)	0.133
HbA1c(%)	0.065 (0.170)	1.068 (0.764,1.491)	0.702	0.290 (0.166)	1.336 (0.964,1.851)	0.082	0.271 (0.058)	1.311 (1.171,1.468)	<0.001
HDL(mg/dl)	-0.023 (0.017)	0.978 (0.945,1.011)	0.189	-0.008 (0.022)	0.992 (0.951,1.034)	0.698	-0.004 (0.007)	0.996 (0.984,1.009)	0.576
LDL(mg/dl)	0.010 (0.005)	1.010 (1.000,1.020)	0.047	-0.005 (0.010)	0.995 (0.975,1.014)	0.594	-0.001 (0.003)	0.999 (0.993,1.006)	0.867