

20010512

厚生労働科学研究研究費補助金  
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

# 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)

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山田 信博

平成15年 3 月

# 目 次

I. 総括研究報告書	山田 信博	1
II. 分担研究報告書		
1. 大血管症に関する報告書	山田 信博 齋藤 康 山崎 義光 笈田 耕治 曾根 博仁 片山 茂裕	8 13
2. 糖尿病腎症の発症・進展に対する ライフスタイル介入の効果に関する報告		
3. 網膜症経過観察プログラムについての報告書	山下 英俊	16
4. 統計・解析に関する報告(その1)・(その2)	大橋 靖雄 水野佐智子	34
5. 糖尿病性合併症(細小血管症・大血管症)に関する報告	小田原雅人	57
6. ヘモグロビン A1cの標準化について	佐藤 麻子	58
7. 介入の現状	石橋 俊 大須賀淳一	62
8. 電話介入者の教育研修	松岡 健平	65
9. JDCStudy による糖尿病患者の栄養摂取量	井藤 英喜 吉村 幸雄 高橋 啓子	68
10. 運動療法	清野 弘明	80
11. 治療全般について	山崎 義光	81
12. JDCStudy の全般の問題点とその解決	笈田 耕治	82
13. JDCStudy の問題点とその解決	宮川潤一郎	84
14. JDCStudy の問題点とその解決	野田 光彦	86
15. JDCStudy の問題点とその解決	豊永 哲至	87
16. JDCStudy の問題点とその解決	及川 眞一	88
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		89
IV. 研究成果の刊行物・別刷		90
V. 別 紙		
JDCStudy News letter (60~68 号)		114

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

総括研究報告書

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

(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

主任研究者 山田信博 筑波大学臨床医学系

分担研究者

齋藤 康	千葉大学	小田原雅人	虎の門病院
井藤英喜	東京都多摩老人医療センター	豊永哲至	熊本大学
山下英俊	山形大学	佐藤麻子	東京女子医科大学
清野弘明	太田西ノ内病院	片山茂裕	埼玉医科大学
大橋靖雄	東京大学	石橋 俊	自治医科大学
松岡健平	東京都済生会総合臨床研究センター	宮川潤一郎	大阪大学
笈田耕治	福井医科大学	野田光彦	朝日生命糖尿病研究所
山崎義光	大阪大学	曾根博仁	筑波大学
及川眞一	日本医科大学		

(順不同)

協力研究者

旭川医科大学	網頭慶太	千葉大学医学部	橋本尚武
朝日生命成人病研究所	菊池方利	帝京大学市原病院	坂本美一
医療法人ガウシア病院	鷺見誠一	東京医科歯科大学	田中 明
大阪警察病院	小杉圭右	東京慈恵会医科大学	佐々木敬
大阪厚生年金病院	渡會隆夫	東京大学大学院医学系研究科	門脇 孝
香川医科大学医学部	石田俊彦	東京大学医学部附属病院	大須賀淳一
北里大学医学部	藤田芳邦	東邦大学附属佐倉病院	白井厚治
九州大学大学院医学研究院	名和田新	東北大学大学院医学系研究科	高橋和真
京都府立医科大学医学部	中村直登	富山医科薬科大学	小林 正
久留米大学医学部	山田研太郎	長崎大学医学部附属病院	川崎英二
慶応大学医学部	武井 泉	名古屋大学医学部	中村二郎
公立昭和病院	貴田岡正史	日本大学医学部	林 洋一
国立大阪病院	東堂龍平	広島大学医学部	山根公則
国立佐倉病院	山田研一	福井県済生会病院	番度行弘
国立循環器病センター	吉政康直	福井県立病院	若杉隆伸
済生会熊本病院	野上哲史	福井赤十字病院	豊岡重剛
済生会福島総合病院	仲野淳子	北海道大学医学部	小池隆夫
滋賀医科大学	柏木厚典	松戸市立病院	松島保久
四国大学	吉村幸雄	水戸済生会総合病院	布目英男
静岡県立総合病院	井上達秀	箕面市立病院	豊島博行
自治医科大学大宮医療センター	川上正舒	横浜市立大学医学部	関原久彦
順天堂大学医学部	河盛隆造	横浜労災病院	西川哲男
竹田総合病院	渡部良一郎	和歌山県立医科大学	南條輝志男
立川相互病院	宮川高一		

(五十音順)

## 研究要旨

本研究の目的は、糖尿病患者の生命予後と QOL を悪化させる血管合併症を抑制するための治療手段を確立するとともに、本邦における糖尿病患者の病態の特徴や、専門施設における糖尿病診療の現況を明らかにすることである。厳格な血糖コントロールが血管合併症の抑制に有効であることは、United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)などの研究結果よりすでに示されているが、これらの研究では長期的な体重や HbA<sub>1c</sub> の増加がみられ、患者指導の困難さを示していた。本研究では、多数の日本人 2 型糖尿病患者を対象に、電話等による患者指導を介入手段として介入群の生活習慣や治療の改善を計り、それによる合併症の低減化が可能かどうかを解析しようとするものである。平成 8 年 4 月より、全国 59 施設の 2547 症例に介入を開始し、追跡中である。現在 7 年次が経過したが、UKPDS とは異なり、長期的な平均肥満度 BMI や平均 HbA<sub>1c</sub> 値の増加はみられなかった。糖尿病網膜症については、網膜症を有さない 2 型糖尿病患者のうち約 2 割の患者が 5 年間以内に網膜症を発症したこと、HbA<sub>1c</sub> が 1% 上昇するごとに網膜症発症のリスクは 1.4 倍に上昇することなどが判明した。また腎症については、収縮期血圧が 140 mmHg 以上の患者で 130 mmHg 未満の患者と比較して、発症のリスクは 2.3 倍に上昇していた。また動脈硬化性合併症の発症は、非糖尿病者の約 3 倍に増加し、LDL コレステロール 100mg/dl 未満の患者の虚血性心疾患のリスクを 1 とした場合、160 mg/dl 以上の患者のリスクは 3.7 倍になった。収縮期血圧 130 mmHg 未満の脳血管障害のリスクを 1 としたとき、150mmHg 以上のリスクは 2.5 倍に達する。したがって血糖コントロールのほか、血圧や LDL コレステロールが独立したリスクファクターであることなども明らかになった。

## A 研究目的

2 型糖尿病は戦後最も患者数が増大した疾患の一つであり、細小血管合併症（網膜症・腎症・神経障害）および大血管合併症（虚血性心疾患・脳卒中）の原因として、国民の生命予後と生活の質（QOL）に深刻な脅威を与え続けている。たとえば、成

人の失明・腎透析導入の最大の原因疾患でもある。今後の糖尿病医療においては、これら合併症の発症・進展の抑制が最も重要な課題となる。糖尿病合併症の現況を正確に把握し、その対策を検討するためには、大規模な無作為割付け前向き試験が必須である。1 型糖尿病を対象にした米国

の DCCT、2 型糖尿病を対象にした英国の UKPDS は、糖尿病診療における多くの重要なエビデンスを生み出し、糖尿病診療に多大な貢献をした。しかし、DCCT は日本には少ない 1 型糖尿病のみを対象にしたものであり、また UKPDS では、介入群、非介入群ともに、体重の増加、血糖コントロールの長期的悪化がみられ、介入手段としてインスリンや薬物を用いることの問題点も明らかになった。いずれにせよ、遺伝的背景やライフスタイルが欧米人とは大きく異なる、日本人糖尿病患者の診療方針や保健施策決定に当たって、このような欧米人を対象にした研究から得られたエビデンスを、そのまま適用して良いのかという疑問は以前から繰り返し指摘されてきた。

JDCS では日本全国より多数の症例を登録し、患者教育による生活習慣改善を中心的な介入手段として、前向きに追跡調査を進めている。平成 7 年度の報告書に JDCS 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基づいて平成 8 年 4 月より介入に入り、現在まで継続されている。本年度は第 6 年次、つまり平成 13 年度におけるデータを解析し、各種代謝指標ならびに各種合併症イベントの発症、進展とそのリスクファクターなどについて、解析と

評価を実施した。

## B 研究方法

昨年度より、茨城県つくば市の筑波大学臨床医学系代謝内分泌内科、および東京お茶の水の糖尿病データセンターにおいて、データの収集・解析・事務にあたっている。まず対象者を、生活習慣改善を目指して積極的に介入する介入群と、通常の外來管理のみを継続する非介入群に無作為に割り付け、両群の間で、血糖コントロールや血管合併症に関する指標にいかに関与があったかを検討している。昨年に引続き、介入群患者に対する介入として、本部から保健士、栄養士などの資格を有する専門の指導員が、約 2 週間に一度の頻度で、電話をかけ直接患者を指導している。本年度より指導担当者として、従来からの保健士に加え、栄養士、心理カウンセラーを追加し、電話による指導を強化している。登録症例は全てこのデータセンターにおいて管理され、介入群の患者には糖尿病手帳を渡し、HbA<sub>1c</sub> 値、食事量、体重、運動量などを記録させ、HbA<sub>1c</sub>、肥満度、血中脂質の各指標のいずれか、または複数のものにおいて一定の値を超えた患者に対しては、中央より患者指導用パンフレットを郵送するなどして指導強化を図っている。

さらに、これらの症例については主治医にも報告し、来院頻度を増し、教育入院を検討するなどしていただき、指導を強化するようにお願いしている。追跡年数が経過するにつれ、合併症の発症・進展を来した症例が増加してきたため、本年度は特に各合併症のリスクファクターの抽出と解析を中心的な課題に据えた。各合併症の診断基準は予めプロトコールで定められており、たとえば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)、腎症については尿アルブミン;300 mg/24hr 以上の出現とし、それぞれ専門家の判定委員により判定されている(資料および平成7年度報告書参照のこと)。各種データはコンピューターに入力し、統計専門家による解析や効果判定を実施している。

#### (倫理面への配慮)

本研究はすでに倫理委員会の審査を受けて許可されており、すべての対象者においてインフォームドコンセントが十分なされ、同意書が得られている。従来 of 欧米の大規模臨床介入試験のように、非介入群をコントロール不良のまま観察することは倫理的配慮から避け、両群において内服薬やインスリンなどの変更は妨げず、非介入群についても治療目標を達成

するように、通常の外来管理を継続している。また介入自体も、薬剤やインスリンによる介入と比較して安価で、低血糖などの副作用がないという点でも安全性に優れている。実際に開始後現在までの7年間、特に倫理的な問題を生じた事はなく、順調に進行している。

#### C 研究結果

本年度の研究成果の詳細は、本書において各分担研究者より報告されている。JDCSでは予備研究より2000例の2型糖尿病患者を対象に血管合併症の発症予防と進展抑制に関する調査研究の実施方法を確立した。全国59施設の積極的参加を得て、平成8年4月1日より積極的に糖尿病治療の介入を行う群と通常治療群とに分けて本試験が開始され、7年間が経過した。6年次までの調査データについては平成14年3月3日現在で、1587症例のデータがコンピューターに入力されている。さらにその後もデータの送付、追加報告がなされている。脱落症例は1年次が103名、2年次が28例、3年次が22例、4年次が9例、5年次が24例、6年次が58例と、この規模の研究としては比較的少数に止まっている。介入群のHBA<sub>1c</sub>の平均値は7.47%であり、登録時の7.62%より有意に低下している。また

非介入群では平均 7.53%であり、こちらでも登録時の 7.78%より有意に低下している。6年間全体の累積で両群の HbA<sub>1c</sub> に差がないか検討した結果、 $p=0.0768$  で、介入群の方が非介入群より低下しているという傾向がみられた。このほかの指標では、合併症に関するものを含めて、両群間に有意差を認めたものはない。全登録者において、平均 HbA<sub>1c</sub> が有意に低下し、平均肥満度 (BMI) はまったく増加していないという所見は、欧米の前向き調査結果では見られない本邦の糖尿病患者の特徴である。

本年明らかになった細小血管合併症に関する解析結果より、網膜症を有さない 2 型糖尿病患者のうち約 2 割の患者が 5 年間以内に網膜症を発症したこと、HbA<sub>1c</sub> が 1% 上昇するごとに網膜症発症のリスクは 1.4 倍に上昇することなどが判明した。また腎症に関する解析結果では、収縮期血圧が 140 mmHg 以上の患者の腎症発症のリスクは、130 mmHg 未満の患者の 2.3 倍に上昇していた。前向き研究によって得られた、日本人患者における細小血管合併症の発症率とリスクファクターのデータは少なく、これらのデータはその意味でも貴重であり今後のさらなる解析が期待される。

大血管合併症イベントの発症率は、

12.8/1000 人・年であった。本邦では冠動脈疾患より脳血管障害の頻度が多いことが知られていたが、本研究の結果では、冠動脈疾患と脳血管障害の発症頻度は大体同程度になっていることが注目される。これらの大血管イベント発症患者を、それぞれエンドポイントに達しなかったものと比較して、ロジスティック単回帰分析によりオッズ比の推定を行ってみると、血糖コントロールについては、HbA<sub>1c</sub> 6.5% 未満の大血管合併症全体のリスクを 1 とした場合、8.5% 以上では相対危険率は 2.5 となった。また LDL コレステロールについては、100mg/dl 未満の虚血性心疾患のリスクを 1 とした場合、160 mg/dl 以上の患者のリスクは 3.7 倍になった。収縮期血圧 130 mmHg 未満の脳血管障害のリスクを 1 としたとき、150mmHg 以上のリスクは 2.5 倍に達する。したがって日本人 2 型糖尿病患者においても、大血管合併症予防には、血糖コントロールと共に脂質や血圧のコントロールも重要であることが確認された。

また本研究に関与する専門医が執筆する「JDCStudy News」を本部より定期的に送付しており、平成 15 年 3 月で第 68 号に至っている。これも症例脱落を防ぎ、介入効果を標準化して効果を上げている。

#### D. 考察

このような大規模介入試験ではいくつかの困難な点があげられる。特に本研究のように長期にわたるものでは、主治医や患者の移動に伴う登録症例の脱落が起きやすいためその点には特に努力を要した。

「JDCStudy News」の定期的な発行などはそのための工夫の一つである。また、各施設での症例の調査研究のスムーズな継続を成功させるために、本研究は各施設において施設長と主任研究者の間で契約を交わしてある。本年度も昨年同様に、血糖コントロール、脂質代謝、体重調整、血压管理などの不良な患者には特に指摘して、治療成果を上げるよう主治医に連絡した。各血管合併症のエンドポイントに達する症例が年々増加してきており、これらの症例の詳細な検討・解析により本邦の2型糖尿病患者の各血管合併症の病態と危険因子が次第に明らかになりつつある。

本研究では、欧米とは異なる日本人の糖尿病の特徴も捉えられている。たとえば、UKPDSの白人のデータと、JDCSのデータを比較してみると、両コホートの糖尿病罹患期間、年齢、血糖コントロール状態、血清脂質などは、よく近似しているにも関わらず、肥満度に著明な差（JDCSのBody

mass index (BMI)約23に対して、UKPDSでは約29)が見られた。また白人糖尿病患者は、一般人口(BMI約24)と比較してもかなり肥満しているのに対して、日本人糖尿病患者のBMIは、一般人口とあまり変わらないことも判明した。この白人と日本人患者の肥満度に関する著明な差の背景として、白人と日本人とのインスリン分泌能やインスリン抵抗性の違いなどがあるものと思われ、日本人糖尿病に特徴的な病態背景を解明し、日本人患者に適した対策を考える上で重要である

糖尿病教育の介入効果については現時点ではまだ十分ではないが、今後さらに介入内容の強化を検討している。なおJDCStudyの計画、登録症例の基礎データの解析結果は以前より、国際糖尿病連合会議、米国糖尿病学会・日本内科学会、米国心臓学会などにおいて発表されていたが、本年度複数の国際誌で出版され、さらに注目を集めている。今後もさらに多くの成果が国際的に発表される予定である。

#### E 結論

わが国におけるこれまでの糖尿病に関する無作為割り付け前向き臨床試験の中では最も規模の大きい Japan Diabetes Complications



Study (JDACS)を進行させている。この度の6年目の追跡では、両群間に僅かなHBA<sub>1c</sub>値の差を維持しつつ、両群ともに体重の管理、脂質代謝についても良好な経過を認めた。今後本年度試みた血糖、体重、血中脂質、血圧のコントロール不良群の抽出と主治医への働きかけを強めて行く。

本研究は日本の多くの糖尿病専門医および関係者の長年の努力の結晶である。現在はまだ中間データの段階であるが、今後はさらに、ライフスタイル介入の奏功性に関する因子の抽出、血管合併症のリスクファクターの詳細な解析、日本人糖尿病患者独自の特徴の発見などを通じて、将来の糖尿病診療に貢献することが期待される。

## F.学会発表

### 1.論文発表

Sone H, Ito H, Saito Y, Yamashita H, Ishibashi S, Katayama S, Abe R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group: The long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes on glycemic control: response to Norris et al. *Diabetes Care*. 2002 Nov;25(11):2115-6.

Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group: Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res*. 2002 Sep;34(9):509-15.

Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet*. 2003 Jan 4;361(9351):85.

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
分担研究報告書  
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)

大血管症に関する報告書

山田信博 (筑波大学) 齋藤康 (千葉大学) 山崎義光 (大阪大学)  
笈田耕治 (福井医科大学) 曾根博仁 (筑波大学)

大血管症のエンドポイントについて

- 1) 3名の判定委員(山田信博、山崎義光、笈田耕治)により、エンドポイントの確定作業を行った。
- 2) 5年度までの虚血性心疾患及び脳血管障害のエンドポイントを113例を確定し、中間解析をおこなった。虚血性心疾患60例、6.7/1000人・年(男性8.70/1000人・年、4.4/1000人・年)、脳血管障害58例、6.5/1000人・年(男性6.7/1000人・年、女性6.4/1000人・年)であった。
- 3) 5年度までにエンドポイントとなった患者の登録時データを用いて、既知の危険因子に関して多変量解析を行った(表1-2)。

結果

虚血性心疾患と脳血管障害をエンドポイントとしたが、5年間で60名の虚血性心疾患と58名の脳血管障害を認めた。両者の発症頻度は非糖尿病の約3倍であり、明らかに糖尿病で高かった。虚血性心疾患では男女差を認めたが、脳血管障害には性差を認めなかった。男性の虚血性心疾患の発症は女性の2倍であった。また、虚血性心疾患の発症頻度はUKPD研究と比較して1/2~1/3であり、脳血管障害の発症はUKPD研究と同等であった。我が国において糖尿病における虚血性心疾患の発症が増加していることが示され、その発症は脳血管障害と同等の発症頻度に増加していた。糖尿病において虚血性心疾患の発症頻度が増加していることから、非糖尿病においても虚血性心疾患の発症の増加が推察された。

5年間の心血管イベントの解析より、虚血性心疾患の発症には男性、加齢、LDLコレステロール、HbA1c、収縮期血圧が重要な危険因子であり、特に男女共にLDLコレステロールの関与が重要であった。脳血管障害においては収縮期血圧のみが有意な危険因子であった(表1)。さらに本研究よりLDLは120mg/dl以下、理想的には100mg/dl以下にすべきこと、収縮期血圧は140mmHg以下に、理想的には130mmHg以下にすべきことが示唆された(表2、図)。

考察

大血管合併症を発症していない糖尿病患者を前向きに観察したところ、虚血性心疾患と脳血管障害の発症頻度の増加を認め、両者を合計するとUKPD研究の約1/2の発症頻度であった。大血管合併症は糖尿病患者の主要な臓器障害であるとともに、健康寿命お

よび生命予後を規定していることが明らかとなった。

危険因子の解析より、大血管症の発症予防には、血糖管理のみならず、高脂血症や高血圧の管理が重要であることが明らかとなった。特に、本研究の主要な患者である 50 歳以上の糖尿病患者では、最小血管症のみならず大血管症を意識した診療が求められることを強調したい。

表1 JDCS 5年次中間結果における大血管合併症の有意なリスクファクター  
(ロジスティック重回帰分析, 変数減少法,  $P < 0.05$ )

大血管合併症全体

全体 性別 ( $p=0.0212$ ), 年齢 ( $p=0.0021$ ),  $HbA_{1c}$  ( $p=0.0005$ ), HDL コレステロール ( $p=0.0414$ ),  
収縮期血圧 ( $p=0.0005$ )  
男性のみ 年齢 ( $p=0.0057$ ),  $HbA_{1c}$  ( $p=0.0055$ ), 収縮期血圧 ( $p=0.0225$ )  
女性のみ ウエスト/ヒップ比 ( $p=0.0484$ ),  $HbA_{1c}$  ( $p=0.0336$ ), 収縮期血圧 ( $p=0.0052$ )

虚血性心疾患

全体 性別 ( $p=0.0018$ ), 年齢 ( $p=0.0191$ ),  $HbA_{1c}$  ( $p=0.0136$ ), LDL コレステロール ( $p=0.0027$ ),  
収縮期血圧 ( $p=0.0392$ )  
男性のみ 年齢 ( $p=0.0051$ ), LDL コレステロール ( $p=0.0023$ )  
女性のみ LDL コレステロール ( $p=0.0372$ ), 罹病期間 ( $p=0.0263$ )

脳血管障害

全体 収縮期血圧 ( $p=0.0056$ )  
男性のみ 収縮期血圧 ( $p=0.0316$ )  
女性のみ

表 2 大血管合併症発症における各種リスクファクターを層化した際のオッズ比の推定 (JDCS 5年次中間結果、ロジスティック単回帰分析による)

大血管合併症全体と HbA1c との関係

HbA1c (%)	オッズ比推定値	95%信頼下限	95%信頼上限	Wald 検定 p 値
-6.5	1			
6.5-7.5	1.706	0.843	3.451	0.1372
7.5-8.5	1.108	0.517	2.375	0.7912
8.5-	2.495	1.222	5.095	0.012

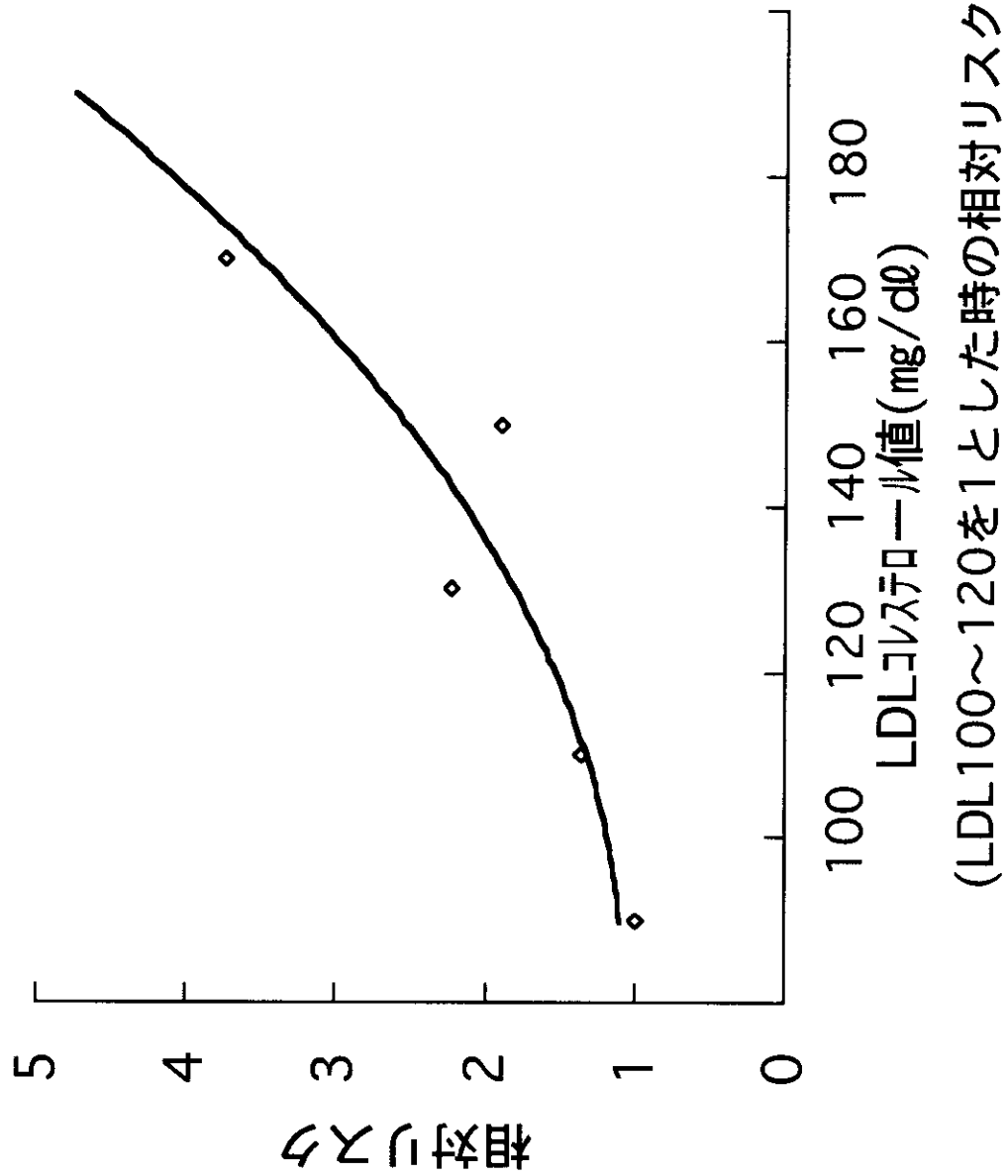
虚血性心疾患と LDL コレステロールとの関係

LDL コレステロール				
(mg/dl)	オッズ比推定値	95%信頼下限	95%信頼上限	Wald 検定 p 値
-100	1			
100-120	1.361	0.542	3.42	0.5115
120-140	2.266	0.967	5.312	0.0599
140-160	1.896	0.739	4.866	0.1834
160-	3.743	1.544	9.077	0.0035

脳血管障害と収縮期血圧との関係

収縮期血圧 (mmHg)	オッズ比推定値	95%信頼下限	95%信頼上限	Wald 検定 p 値
-130	1			
130-140	2.213	1.185	4.132	0.0127
140-150	0.921	0.368	2.307	0.8609
150-	2.51	1.189	5.298	0.0158

図1 LDLコレステロール値による虚血性疾患のリスク



厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
分担研究報告書  
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・進展に対するライフスタイル介入の効果に関する報告  
分担研究者 片山茂裕 埼玉医科大学第四内科教授

研究要旨

「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 (JDC Study)」におけるライフスタイル介入の糖尿病腎症 (以下、腎症と略) の発症・進展に及ぼす効果を検討した。判定委員会によって定められた糖尿病腎症追跡対象者 1917 例のうち、基準を満たす 1796 例を解析対象者とした。顕性腎症への進展、すなわち 2 回連続で尿 Alb/Cr 比が 300 以上となったイベント発症は計 63 例に達し、カプラン・マイヤー法による生存関数の推定を行ったところ、介入効果の有効性は示されなかった。しかしながら、コックス回帰の結果より、年齢、HbA1c、SBP、BMI、TG が糖尿病腎症発症に影響していることが示唆された。また、HbA1c と SBP をカテゴリ化したコックス回帰の結果より、HbA1c は、[7.0 未満] と比較して、[7.0 以上 9.0 未満] [9.0 以上] がハザード比が 2.7 倍、4.9 倍であった。SBP は、[130 未満] に対して [130 以上 140 未満] [140 以上] がハザード比が 2.27 倍、2.33 倍であった。

A. 研究目的

「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 (JDC Study)」におけるライフスタイル介入の糖尿病腎症 (以下、腎症と略) の発症・進展に及ぼす効果を検討する。

B. 研究方法

(1) 対象

本研究の細小血管症追跡対象症例について、腎症に関しては、登録時に 1) 試験紙法による蛋白尿陰性、2) 随時尿アルブミン・クレアチニン比 (Alb/Cr 比) 150 mg/gCr 以下 (連続 2 回) 3) 尿沈渣正常の症例を対象とする。なお、非糖尿病腎症の既往を有する者は除外する。ただし、この基準を満たさない症例につ

いても追跡を行う。

追跡対象者 2205 例のうち、判定委員会によって定められた糖尿病腎症追跡対象者 1917 例を対象とした。更に、1917 例のうち、表 1 の症例を除外した 1796 例を解析対象者とした。

(2) 追跡

a) 腎症に関する追跡調査は、少なくとも年 4 回は試験紙法により尿蛋白定性試験を行い、陰性の場合には尿 Alb/Cr 比 (尿アルブミン測定は RIA あるいは EIA 法のいずれかによる) を測定し、ならびに尿沈渣検査を施行する。血清 Cr および BUN の測定も行う。

b) 上記 a) において、尿 Alb/Cr 比が連続 2 回以上 300 mg/gCr になった場合

には、蓄尿による尿アルブミン排泄率( $\mu$ g/min あるいは mg/24h)を測定する。

### (3) エンドポイント

顕性腎症への進展、すなわち 2 回連続で尿 Alb/Cr 比が 300 以上となった症例をイベント発症と定義した。ここで、同じ年次内の 2 回連続ではなくても、発症とした(例えば、4 年次の 2 回目と 5 年次の 1 回目など)。但し、年次をまたいでいる場合、2 回の間隔が 2 年以上の症例に関しては、発症としなかった。生存時間は、開始日を介入開始日 1995/04/01 とし、発症日は、2 回連続で尿 Alb/Cr 比が 300 以上となったときの、1 回目の検査日とした。打ち切り日は、尿 Alb/Cr 比の最終検査日とした。

### (4) 解析方法

まず、カプラン・マイヤー法による生存関数の推定を行い、次にログランク検定により、介入効果の検討を行った。更に、各リスク要因の単変量ごとの生存時間への影響を調べた。最後に、コックス比例ハザードモデルを用いてリスク因子の評価を行った。

## C. 結果

### (1) 登録時背景因子と登録時尿 ALB/Cr 比

登録時背景因子と登録時尿 ALB/Cr 比の集計を、それぞれ表 2 と表 3 に示す。

### (2) イベント数

2 回連続で尿 ALB/Cr 比が 300 以上となったのは、66 例であった。但し、2 回の間隔が 2 年以上であった 3 例に対しては、発症が確定できないと考えた。従って計 63 例のイベントが確定された。表 4 に 6 年次までのイベント数の集計、表 5 に各年次ごとのイベント数の集計結果を記す。

### (3) 生存関数の推定と介入効果の検討

図 1 にカプラン・マイヤープロットを示

す。介入効果を検討するために、ログランク検定を行った。 $\chi^2$  乗値は 0.0289 (自由度 1)、p 値は 0.865 となり、介入効果の有効性は示されなかった。

### (4) リスク因子の検討

予備的解析として、単変量ごとの影響の評価を行った。まず、各リスク因子を連続量として用いて、ログランク検定にて各リスク因子と腎症発症の関連を調べた。表 6 に解析結果を記す。次に、登録時 HbA1c を [7.0 未満/7.0 以上 9.0 未満/9.0 以上] に区切ったとき、登録時 SBP を [130 未満/130 以上 140 未満/140 以上] に区切ったときの腎症発症への影響を調べた。ここではコックス回帰によるワルド検定を用いた。さらに、登録時 HbA1c [7.0 未満] に対する [7.0 以上 9.0 未満]、[7.0 未満] に対する [9.0 以上] のハザード比を調べた。登録時 SBP についても、[130 未満] に対する [130 以上 140 未満] のハザード比、[130 未満] に対する [140 以上] のハザード比を調べた。表 7 に結果を示す。次に、コックス回帰(比例ハザードモデル)を用いてリスク因子の検討を行った。共変量としては、先行研究と予備解析の結果から、まず、群・年齢・HbA1c・収縮期血圧・BMI・中性脂肪、HDL とした。表 8、9 にコックス回帰によるパラメータ推定値、ワルド検定の結果とハザード比の推定結果を記す。

## D. まとめ

群：パラメータ推定から、むしろ介入群が対照群よりもリスクが大きい傾向があった。しかし、群効果と腎症発症の有意な関連はみられなかった。

コックス回帰の結果より、年齢、HbA1C、SBP、BMI、中性脂肪が糖尿病腎症発症に影響していることが示唆された。HbA1C



[7.0 未満]と比較して、[7.0 以上 9.0 未満] [9.0 以上]では、ハザード比が2.6倍、4.2倍であった。SBP [130 未満]に対して [130 以上 140 未満] [140 以上]でハザード比が2.3倍、2.7倍であった。以上の結果から、カテゴリが変わるごとに腎症発症のリスクがあがることが示唆された。群・年齢・HbA1c・SBP・BMI・中性脂肪、HDLを共変量としたコックス回帰（比例ハザードモデル）の結果でも、ハザードは1単位増えるごとに、1~1.2倍になっていた。すなわち、HbA1Cでは1%上昇するごとに1.241倍、SBP 1 mmHg上昇するごとに1.026倍となった。コックス回帰の結果より、年齢、HbA1c、SBP、BMI、TGが糖尿病腎症発症に影響していることが示唆された。また、HbA1cとSBPをカテゴリ化したコックス回帰の結果より、HbA1cは、[7.0 未満]と比較して、[7.0 以上 9.0 未満] [9.0 以上]がハザード比が2.7倍、4.9倍であった。SBPは、[130 未満]に対して [130 以上 140 未満] [140 以上]がハザード比が2.27倍、2.33倍であった。

#### E. 考察

JDC Studyの6年次までの解析では、腎症の発症・進展に対する介入効果の有効性は未だ示されなかったこととなる。通常、腎症の発症は糖尿病発症後10年以上を経てもみられる。したがって、本研究の観察期間がまだ十分長期でなく、イベント発生症例数が少ないことが大きな理由と考えられる。しかしながら、従来いわれてきたように、腎症の発症に血糖コントロールの指標であるHbA1Cや高血圧が関与することが、本研究でも示されている。

本研究の昨年度までの結果では、介入群において血糖コントロールがやや良好である

が、有意差は得られていない。また、血圧に対して、十分な介入を行っていないのが現状である。血圧との関係をより詳細に解析するため、経年的な血圧値、降圧薬の有無、降圧薬の種類などと腎症発症・進展との関連を検討する必要があると考えられる。これらの情報を基に、今後、介入群には血糖コントロールだけでなく、血圧コントロールもより良好とするためのなんらかの働きかけが必要と考えられる。

#### F. 結論

JDC Studyの6年次までの解析では、腎症の発症・進展に対する介入効果の有効性は未だ示されなかった。しかしながら、糖尿病腎症発症に年齢、HbA1C、SBP、BMI、中性脂肪が影響していることが示唆された。特に、HbA1C [7.0 未満]と比較して、[7.0 以上 9.0 未満] [9.0 以上]では、ハザード比が2.6倍、4.2倍であった。SBP [130 未満]に対して [130 以上 140 未満] [140 以上]でハザード比が2.3倍、2.7倍であった。今後、介入群には血糖コントロールだけでなく、血圧コントロールもより良好とするためのなんらかの働きかけが必要と考えられる。

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
分担研究報告書  
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学教室  
大橋靖雄、水野 佐智子  
東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻生物統計学教室

研究要旨：

1. 目的：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結果を解析した。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、網膜症発症、進展に関与する因子の解析、および介入の効果を検討するのが目的である。

2. 対象および方法：

(1) 対象

JDCStudy 全対象者 2205 例のうち、登録時調査票に緑内障の既往者、白内障手術後を除外し、かつ、全く追跡されていない症例を除いた結果、1次予防群は1340例、2次介入群は470例であった。

(2) 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た。観察は眼科専門医による1年に一回の眼底検査の結果報告をデータとして、中央のデータセンターでデータベース化、解析を行った。データを提出時に眼底写真を添付してもらった。

(3) 統計解析

一次予防群(Primary prevention)は観察開始時 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時点を終点として検討した。それぞれの群で①カプラン・マイヤー法による生存関数の推定、②ログランク検定による介入効果の検討、③各変量の単変量ごとの生存時間への影響を調べた。

3. 結果、結論

1次予防、2次介入とも、介入効果の有効性はみられなかった。1次予防群において左右眼両方のイベントを考慮したコックス回帰を用いた解析により、糖尿病罹病期間、HbA1c、収縮期血圧と糖尿病網膜症発症との有意な関連が示された。HbA1cは1%上がるごとに1.4倍のハザード比であった。また、HbA1cのカテゴリー、7.0%未満、7.0%以上-9.0%未満、9.0%以上の3群に分けて網膜症の発症について解析した。単変量解析(コックス比例ハザードモデル)によると網膜症発症は、HbA1c 7.0%未満に比べて7.0%以上-9.0%未満では2.46倍、9.0%以上では5.42倍であった。多変量解析(周辺モデル)によると網膜症発症のハザード比は、HbA1c 7.0%未満に比べて7.0%以上-9.0%未満では2.29倍、9.0%以上では5.24倍であった。SBPのカテゴリー140mmHg未満に比べて、140mmHg以上のカテゴリーでの網膜症発症には1.221倍であった。2次介入群において、左右眼両方のイベントを考慮したコックス回帰を用いた解析により、HbA1cと糖尿病網膜症進展との有意な関連が示された。HbA1cは1%上がるごとに1.6倍のハザード比であった。生活指導(ライフスタイル介入)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。

## 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。しかし、これまで日本における多施設前向き研究法をもちいて、網膜症の発症、進展について解析したものは無かった。また、網膜症発症、進展のリスクを考え、予防として食事療法、薬物治療による血糖コントロールが主眼とされてきた。JDCSにおける網膜症経過観察プログラムでは、日本人における網膜症の発症、進展のリスク評価をおこなうこと、そして発症、進展抑制のために血糖は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)

**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。

### 3. 統計解析

#### (1)対象

JDCStudy 全対象者 2205 例:

・ 1次予防群に含まれる対象者の登録時重症度パターンは

[右眼、左眼]=[0, 0]、[0, 欠損]、[欠損, 0]

・ 2次介入群に含まれる対象者の登録時重症度パターンは

[右眼、左眼]=[1, 1]、[1, 0]、[0, 1]、[1, 欠損]、[欠損, 1]

但し、欠損には、単なる欠損・不明・重症度が悪いことによる除外・除外基準による除外が含まれている。

#### (2)除外症例

登録時調査票に「緑内障の既往あり」とある場合は、両眼とも対象から除いた。

登録時調査票に「白内障の手術歴あり」とある場合は当該眼のみ対象から除外した。たとえば右眼が白内障手術既往がある場合は右眼を除外し、左眼に関しては対象とした。

#### (3)解析対象者の確定

解析対象者は、除外症例を除き、更に全く追跡されていない症例を除いた結果、1次予防群は1340例、2次介入群は470例であった。

[表2]に最終的な解析対象者、[表3]に最終解析対象者の登録時重症度を記す。

#### (4) エンドポイント

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。

#### (5) イベント・生存時間の確定

##### 1. イベントの確定

・ 1次予防群は、2年連続で、網膜症重症度がステージ1以上のものを発症とした。

間が欠損の場合は補完を行わなかった。

・ 2次介入群は、2回連続で、網膜症重症度がステージ3以上のものを発症とした。

但し、2回が連続ではなく、間が欠損で前後がステージ3以上の場合は前後の値で補

完されると考え、発症ととらえた。

・ 解析の際、生存関数の推定や介入効果の検討には、左右眼のうち先に発症した方をイベントとして用いた（プロトコール通りのイベント）。

・ 最終的なリスク因子の影響には、右眼と左眼のイベントを両方含めるモデル（周辺モデル）を適用したため、右眼のイベントと左眼のイベントを両方とも用いた。

## 2. 生存時間の確定

開始日は介入開始日 1995/04/01 とした。

発症日は、2回連続で発症又は進行したときの、最初の日とした。

打ち切り日は、眼底検査の最終検査日とした。

網膜症の発症（1次予防）、進展（2次介入）に関連する可能性のある因子として、性別、年齢、罹病期間、HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧、Body Mass Index (BMI)、血清総コレステロール、血清中性脂肪、血清 HDL コレステロール、血清 LDL コレステロール、Lp(a)、空腹時血清 CPR、空腹時血清 IRI を検討した。

## C. 研究結果

### 1. 1次予防群のデータ集計・解析結果

#### (1) 登録時背景因子の集計

表4に登録時背景因子の集計結果を記す。

#### (2) イベント数

イベントの集計は、まず右眼と左眼、次に先に進行した方をイベントとする3つのケースについて記す。表5に6年次までのイベント数の集計結果、表6に年次ごとのイベント数の集計結果を記す。

#### (3) 解析結果

まず、右眼と左眼で先に進行した方をイベントとした。このイベントの下で、①カプラン・マイヤー法による生存関数の推定、②ログランク検定による介入効果の検討、③各変量の単変量ごとの生存時間への影響を調べた。次に、右眼と左眼の両方のイベントを用いて、右眼と左眼の両方のイ

ベントを考慮した多変量解析（周辺モデル）により、リスク因子の影響の評価を行った。（先に進行した方をイベントとするのではなく、両方のイベントを同時にモデル化した。

①生存関数の推定を図1に示す。

②介入効果の検討：介入効果を検討するために、ログランク検定を行った。 $\chi^2$ 乗値は 2.3923（自由度1）、p値は 0.1219 となり、介入効果の有効性は示されなかった（図1）。

③リスク因子の検討：

(3-1) 予備的解析：単変量ごとの影響の評価を行った。ログランク型の順位スコアを用いた検定を用いた。表7に解析結果を記す。この結果より、性、罹病期間、HbA1c、SBP（収縮期血圧）、BMIが網膜症発症と関連があることが示唆された。

(3-2) コックス比例ハザードモデル：コックス回帰（比例ハザードモデル）を用いてリスク因子の検討を行った。共変量としては、先行研究と上記の予備解析の結果から、まず、群（介入）・性・罹病期間・HbA1c・収縮期血圧・BMIとした。表8に解析結果を記す。

以上の解析の結果

介入の効果：推定値がマイナスのため、介入群は対照群よりもリスクが大きい傾向があった。また、ワルド検定の結果有意とはならなかったが、強い傾向がみられた。ハザード比は、対象群（非介入群）が介入群の0.7倍となった。

その他の共変量は、どれも1単位増えるごとにリスクが大きくなる傾向があった。ハザード比はどの変数も1単位増えるごとに1~1.2倍ぐらいであったが、HbA1cは1.4倍と特に大きかった。

(3-3) HbA1c、SBPに関して、カテゴリーを作成し、解析を行った。

HbA1cのカテゴリー

7.0%未満(-7.0と記載、以下同様)

7.0%以上-9.0%未満(7.0-9.0)

9.0%以上(9.0-)

の3群に分けて網膜症の発症について解析した。登録時 HbA1c のカテゴリーごとの症例数を表9に示す。カテゴリーごとのイベントの数（網膜症の発症）を表10にしめす。図2に HbA1c のカテゴリー毎の生存曲線を示す。7.0%未満群での網膜症の発症は少なかった。HbA1c カテゴリーごとの単変量解析（コックス比例ハザードモデル）によりハザード比を検討した結果を表11に示す。網膜症発症は、HbA1c 7.0%未満にくらべて 7.0%以上