

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%未満にくらべて 7.0%-9.0%では 2.29 倍、9.0%-では 5.24 倍であり、同様の結果が得られた（表 12）。1%毎のカテゴリを設定したもので、7.0%未満を 1 とするとハザード比は 7-8%で 2.4 倍、8-9%:3.3 倍、9-10%:3.9 倍、10%-:7.6 倍と右肩上がりにリスクが上昇していった。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は 1.22 倍であった（表 12）。

## 2. 2次介入群のデータ集計・解析結果

### (1) 登録時背景因子の集計

表 13 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 14 に 6 年次までのイベント数の集計結果を示す。表 15 に先に発症した方をイベントとした場合の各年次毎のイベントを記す。

### (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各共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 3 に示す。

②介入効果の検討：ログランク検定を行った。 $\chi^2$  乗値は 0.0092（自由度 1）、p 値は 0.9236 となり、介入効果の有効性は示されなかった。

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 16 に解析結果を記す。この結果より、HbA1c が網膜症発症と関連があることが示唆された。また、年齢も網膜症発症と関連がある傾向がみられた。

(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、非介入）・年齢・HbA1c とした。表 17 に解析結果を記す。

この結果、

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 0.8 倍となった。

年齢：推定値がマイナスであったため、年齢の小さい人がリスクが大きい、ワルド検定の結果有意ではなかった。

HbA1c:ワルド検定の結果が有意であることから、HbA1c が 1%増える毎にハザード比が 1.6 倍になることがわかった。

年齢を除いたモデルでも解析をしてみた（表 18）が、同様の結果であった。

## D.考察

本年度で 6 年次までの経過観察結果がえられ、網膜症の発症（1次予防）、軽症網膜症の進展（2次介入）に関連する因子の解析結果が得られた。

1 次予防群に対しては、左右眼の先に発症した方をイベントとして、ログランク検定により介入効果の検討をした結果、網膜症発症に関しては介入効果の有効性はみられなかった。更に、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、BMI、HbA1c、収縮期血圧に有意な関連がみられ、BMI、性別と糖尿病網膜症発症との関連が示唆された。最も 1 単位増加に対するハザード比の大きかったのは HbA1c であり、HbA1c が 1%上がるごとに 1.4 倍のハザード比であった。日本人患者において多施設研究により、網膜症発症についてのリスクを示すデータとしてきわめて貴重なデータであると考えられる。網膜症の発症に糖尿病罹病期間、BMI、HbA1c、収縮期血圧の影響が極めて大きいことが今回の研究で明らかにされたが、これは DCCT、UKPDS、Kumamoto study における結果と矛盾しないものである。今回の対象患者の HbA1c は 7.65%であり、5 年間の経過観察期間を通じてこのレベルが維持されたと考えられるが、これは Kumamoto Study（日本人 2 型糖尿病における検討）の中間型インスリン療法群（conventional insulin injection therapy=CIT 群）と頻回インスリン注射療法群（multiple injection therapy=MIT 群）の中間的な値であると考えられる。

網膜症の発症については Kumamoto Study における網膜症発症とほぼ同様のエンドポイントであると考えられるが、カプラン・マイヤ法による生存関数の推定では CIT, MIT 群の中間に位置しており、妥当な結果が本研究ではえられていると考えられる。HbA1c のカテゴリーごとの網膜症発症の検討では、網膜症の発症は 7.0%以上では有意にそれ以下のカテゴリーに比較して高率であった。網膜症発症予防のための閾値については Kumamoto Study では 6.5%との結果が報告されているが、DCCT, UKPDS では閾値を決定することができなかった。DCCT によると HbA1c が 7%を保つことにより網膜症の発症のリスクをある程度抑制することができることが報告されている。これらの報告は本研究での結果と同様のものである。本研究の結果により HbA1c の値による網膜症発症のハザード比が計算され、リスク評価がある程度可能になったと考えられる。2型糖尿病における網膜症発症を検討した UKPDS report 50 (イギリスでの検討)によると、baseline で HbA1c が 7.0%であった群の6年後の網膜症発症は 4.1%にみられ、登録時血糖コントロール、6年間の血糖コントロール高血圧が関連しているとの結果であり、関連因子については同様の結果であった。UKPDS report 50 によると収縮期血圧 (SBP) に関しては血圧 125 mmHg 未満に比較して網膜症発症のリスクは 125 mmHg 以上 140 mmHg 未満では 1.5 倍、140 mmHg 以上では 2.8 倍であった。本研究と研究法が異なっているが同様であると考えられる。

網膜症観察を Kumamoto Study, UKPDS ともに眼底写真のみの判定でおこなっており、本研究と研究法が異なっている。しかし、網膜症の発症は臨床的な観察でかなり正確に捉えることができると考えられ、また、同様の結果が得られていることから本研究の眼底観察法の妥当性を示していると考えられる。

2次介入群に対しては、左右眼の先に発症した方をイベントとして、ログランク検定により介入効果の検討をした結果、軽症網膜症の進展に関しても介入効果の有効性はみられなかった。更に、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唆された。HbA1c は 1%上がるごとに 1.6 倍のハザード比であった。

以上のように、本研究では日本人糖尿病患者にお

ける網膜症発症、進展に關与する因子を明らかにし、そのリスクの大きさを数値的にとらえることができた。しかし、もうひとつの目標である生活指導への積極的な介入が網膜症の発症、進行予防に有効かという点に関しては明らかな有意さを認められなかった。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。

## E. 結論

糖尿病網膜症の発症、進行に關与する因子の検討と生活指導 (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 2次介入にわけて検討した。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、BMI, 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。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。

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. 最終的な解析対象者

	1次予防群	2次介入群
1.除外症例を除いた症例数	1464例	509例
2.全く追跡されていない症例を除いた症例	1346例	471例
3.生存時間が不明の症例を除いた症例数	1340例	469例

表 3. 最終解析対象者の登録時重症度

1次予防群 (N=1340)		
右眼ステージ	左眼ステージ	
0	0	1315例
0	欠損	15例
欠損	0	10例
2次介入群 (N=470)		
右眼ステージ	左眼ステージ	
1	1	299例
1	0	68例
0	1	66例
1	欠損	17例
欠損	1	19例

表 4. 1 次予防群の登録時背景因子

	介入群		非介入群		全体	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
N (例)	666		674		1340	
性別 (男/女)	387 / 279		361 / 363		748 / 592	
年齢	58.01	7.66	58.47	7.36	58.24	7.52
罹病期間 (年)	9.49	7.22	8.92	6.58	9.20	6.91
HbA1c (%)	7.55	1.25	7.75	1.50	7.65	1.38
収縮期血圧 (mmHg)	130.77	16.30	130.96	15.78	130.86	16.03
拡張期血圧 (mmHg)	77.02	9.94	77.38	10.02	77.20	9.98
Body Mass Index(kg/m <sup>2</sup> )	23.15	3.13	23.10	2.97	23.13	3.05
血清総コレステロール (mg/dl)	201.48	32.96	202.45	35.99	201.97	34.51
血清中性脂肪 (mg/dl)	125.39	79.33	126.24	83.50	125.82	81.42
血清 HDL コレステロール	53.65	16.00	54.76	16.78	54.21	16.40
血清 LDL コレステロール	122.82	31.05	122.33	33.88	122.57	32.50
Lp(a)	22.27	24.69	23.01	28.00	22.64	26.41
空腹時血清 CPR(ng/ml)	2.12	1.96	2.15	2.51	2.14	2.26
空腹時血清 IRI( $\mu$ U/ml)	11.24	36.23	9.96	19.64	10.60	29.13
尿 Alb/Cr 比						
30 未満	455		479		934	
30 以上 150 未満	141		137		278	
150 以上 300 未満	16		13		29	
300 以上	10		5		15	

表5. 1次予防群のイベントの情報

右眼 (欠損=10)

群	全体	発症	打ち切り
1	660	106	554
2	670	89	581
合計	1330	195	1135

左眼 (欠損=15)

群	全体	発症	打ち切り
1	660	94	566
2	665	93	572
合計	1325	187	1138

先に発症した方をイベントとした場合

群	全体	発症	打ち切り
1	666	107	559
2	674	89	585
合計	1340	196	1144

表6. 1次予防群の年次毎のイベント数 (先に発症した方をイベントとした場合)

	介入群		非介入群		全体	
	発症	打ち切り	発症	打ち切り	発症	打ち切り
1年目	10	19	5	17	15	36
2年目	38	43	28	44	66	87
3年目	35	46	28	55	63	101
4年目	18	50	20	47	38	97
5年目	6	136	7	135	13	271
6年目	0	241	1	260	1	507
6年以降	0	21	0	21	0	45

表 7. 1次予防群の単変量ごとの影響の評価（先に発症した方をイベントとした場合）

変数	ChiSq	P 値
性	4.4668	0.0346
年齢	0.4398	0.5072
罹病期間	34.7416	<.0001
HbA1c	92.3872	<.0001
SBP	3.8685	0.0492
DBP	0.00247	0.9603
BMI	3.654	0.0559
総コレステロール	2.0141	0.1558
TG	0.6438	0.4223
HDL	0.0244	0.8759
LDL	1.4378	0.2305
LPA	0.0261	0.8718
CPR	0.3646	0.546
IRI	1.6996	0.1923

表 8. 1次予防群の解析結果（周辺モデル）

変数	自由度	パラメータ推定		ワルド検定		ハザード比		
		推定値	標準誤差	$\chi^2$ 乗値	P 値	推定値	95%下限	95%上限
群	1	-0.26639	0.14113	3.5628	0.0591	0.766	0.581	1.01
性	1	0.2292	0.14065	2.6556	0.1032	1.258	0.955	1.657
罹病期間	1	0.05774	0.00835	47.8525	<.0001	1.059	1.042	1.077
HbA1c	1	0.37544	0.03559	111.3012	<.0001	1.456	1.358	1.561
SBP	1	0.01108	0.00454	5.9431	0.0148	1.011	1.002	1.02
BMI	1	0.04093	0.02252	3.3041	0.0691	1.042	0.997	1.089

表 9. 1 次予防群の登録時 HbA1c のカテゴリーごとの症例数

HbA1c	介入群	非介入群	全体
-7	252	227	479
7-9	347	358	705
9-	665	673	154

表 10. 1 次予防群の HbA1c によるカテゴリーごとのイベント数  
(先に発症した方をイベントとした場合)

HbA1c	全数	発症した症例	打ち切り	打ち切りの割合
-7	479	33	446	93%
7-9	705	115	590	83%
9-	154	48	106	68%
合計	1338	196	1142	

表 11. 1 次予防群の HbA1c (カテゴリー) の単変量解析  
(コックス回帰、先に発症した方をイベントとした場合)

HbA1c	推定値	標準誤差	$\chi^2$ 乗値	P 値	ハザード比 推定値	ハザード比 95%信頼区間
-7	-	-	-	-	1	-
7-9	0.90	0.19	20.63	<0.01	2.46	1.66, 3.63
9-	1.69	0.22	54.73	<0.01	5.42	3.46, 8.48



表12. 1次予防群のHbA1cとSBPをカテゴリー化したときの、多変量解析（周辺モデル）

	DF	推定値	標準誤差	$\chi^2$ 乗値	P値	ハザード比	ハザード比95%信頼区間	
群	1	-0.21265	0.14028	2.2978	0.1296	0.808	0.614	1.064
性	1	0.26835	0.1399	3.6793	0.0551	1.308	0.994	1.72
罹病期間	1	0.05498	0.00843	42.4872	<.0001	1.057	1.039	1.074
HbA1c								
-7	-	-	-	-	-	1		
7-9	1	0.8284	0.18674	19.6785	<.0001	2.29	1.588	3.302
9-	1	1.65676	0.21844	57.5259	<.0001	5.242	3.417	8.044
SBP								
-140	1	-	-	-	-	1		
140-	1	0.19962	0.07642	6.8236	0.009	1.221	1.051	1.418
BMI	1	0.03695	0.02186	2.8579	0.0909	1.038	0.994	1.083

	推定値	標準誤差	$\chi^2$ 乗値	P値	ハザード比	ハザード比95%信頼区間 下限	ハザード比95%信頼区間 上限
-7					1		
7.0-	1	0.7123	10.9829	0.0009	2.039	1.338	3.107
8.0-	1	1.19269	28.3001	<.0001	3.296	2.124	5.115
9.0-	1	1.35166	22.3829	<.0001	3.864	2.207	6.764
10.0-	1	2.03111	61.2028	<.0001	7.623	4.583	12.679

表 13. 2 次介入群の登録時背景因子

	介入群		非介入群		全体	
N (例)	248		221		469	
性別 (男/女)	122 / 126		115 / 116		237 / 232	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
年齢	59.75	6.70	58.65	7.56	59.23	7.13
罹病期間 (年)	12.63	7.13	12.67	7.33	12.65	7.22
HbA1c (%)	8.01	1.34	7.88	1.28	7.95	1.31
収縮期血圧 (mmHg)	134.04	15.49	132.23	16.89	133.19	16.17
拡張期血圧 (mmHg)	76.43	9.31	76.59	9.26	76.51	9.28
Body Mass Index(kg/m <sup>2</sup> )	23.31	3.11	22.82	2.81	23.08	2.98
血清総コレステロール (mg/dl)	197.96	32.91	197.05	33.65	197.53	33.23
血清中性脂肪 (mg/dl)	111.27	63.51	115.56	78.92	113.29	71.16
血清 HDL コレステロール	56.01	15.64	57.17	18.01	56.56	16.79
血清 LDL コレステロール	119.74	30.81	116.77	32.64	118.33	31.69
Lp(a)	25.78	31.21	24.35	22.07	25.12	27.35
空腹時血清 CPR(ng/ml)	2.30	3.61	2.15	2.86	2.23	3.28
空腹時血清 IRI( $\mu$ U/ml)	10.69	14.70	10.42	10.70	10.57	12.99
尿 Alb/Cr 比						
30 未満	153		136		289	
30 以上 150 未満	67		60		127	
150 以上 300 未満	10		4		14	
300 以上	6		4		10	

表 14. 2次介入群のイベントの情報

右眼 (欠損=10)

群	全体	発症	打ち切り
1	234	11	223
2	216	11	205
合計	450	22	428

左眼 (欠損=15)

群	全体	発症	打ち切り
1	241	15	226
2	211	7	204
合計	452	22	430

先に発症した方をイベントとした場合

群	全体	発症	打ち切り
1	248	14	234
2	221	12	209
合計	469	26	443

表 15. 2次介入群の年次毎のイベント数 (先に発症した方をイベントとした場合)

	介入群		非介入群		全体	
	発症	打ち切り	発症	打ち切り	発症	打ち切り
1年目	1	7	1	8	2	15
2年目	3	15	1	12	4	27
3年目	4	19	5	17	9	36
4年目	5	21	2	19	7	40
5年目	0	56	3	46	3	102
6年目	1	107	0	96	1	203
6年以降	0	9	0	11	0	20

表 16. 2次介入群の単変量ごとの影響の評価

変数	ChiSq	P 値
性	1.6742	0.1957
年齢	2.7284	0.0986
罹病期間	0.0459	0.8304
HbA1c	8.9708	0.0027
SBP	0.3489	0.5547
DBP	0.6654	0.4147
BMI	0.0392	0.843
総コレステロール	0.000618	0.9802
TG	0.4944	0.482
HDL	0.2208	0.6384
LDL	0.018	0.8933
LPA	0.0261	0.8718
CPR	0.3646	0.546
IRI	1.6996	0.1923

表 17. 2次介入群の解析結果（周辺モデル）

変数	パラメータ推定			ワルド検定		ハザード比		
	自由度	推定値	標準誤差	$\chi^2$ 乗値	P 値	推定値	95%下限	95%上限
群	1	-0.2048	0.42692	0.2301	0.6314	0.815	0.353	1.881
年齢	1	-0.04205	0.03009	1.9533	0.1622	0.959	0.904	1.017
HbA1c	1	0.47333	0.12889	13.4856	0.0002	1.605	1.247	2.067

表 18. 2次介入群の年齢を除いたモデルでの解析（周辺モデル）

変数	パラメータ推定			ワルド検定		ハザード比		
	自由度	推定値	標準誤差	$\chi^2$ 乗値	P 値	推定値	95%下限	95%上限
群	1	-0.1222	0.40698	0.0902	0.7639	0.885	0.399	1.965
HbA1c	1	0.50558	0.12644	15.9879	<.0001	1.658	1.294	2.124

図1 1次予防群のカプランマイヤープロット（先に発症した方をイベントとした場合）

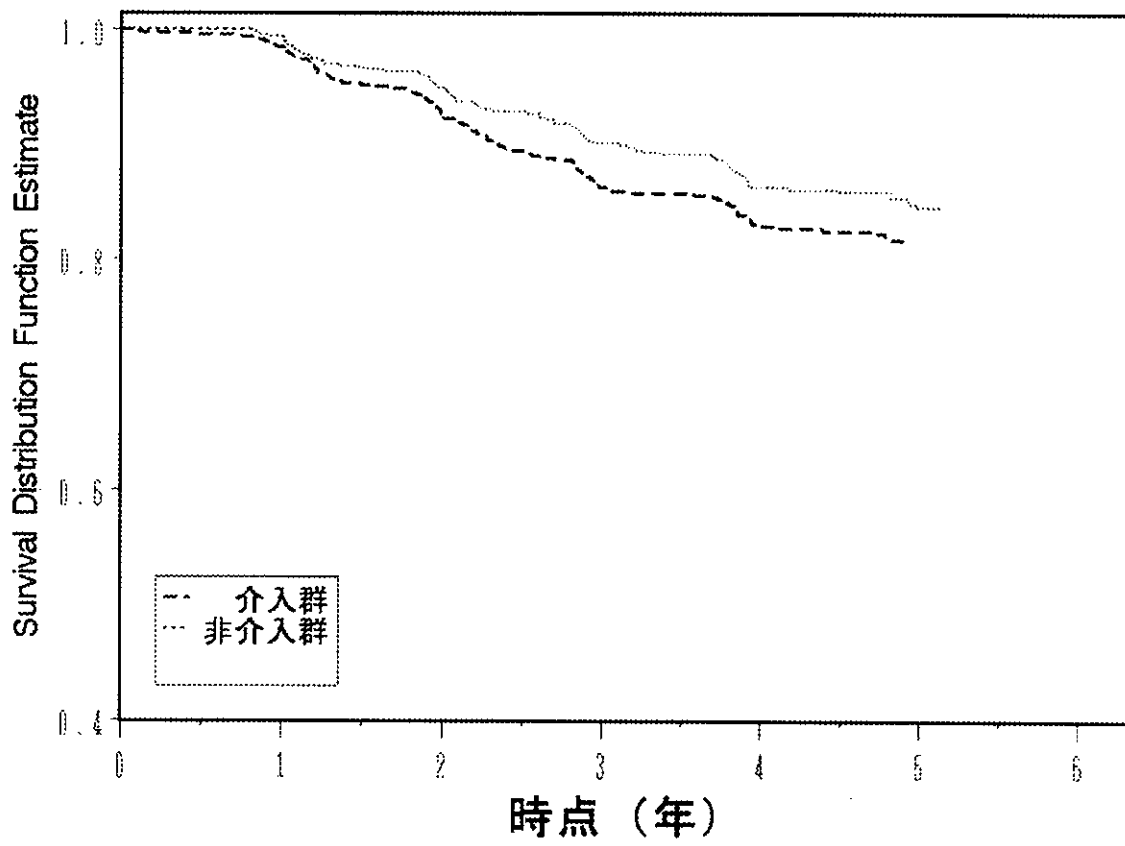


図2. 1次予防群のHbA1cのカテゴリ毎のカプランマイヤープロット  
(先に発症した方をイベントとした場合)

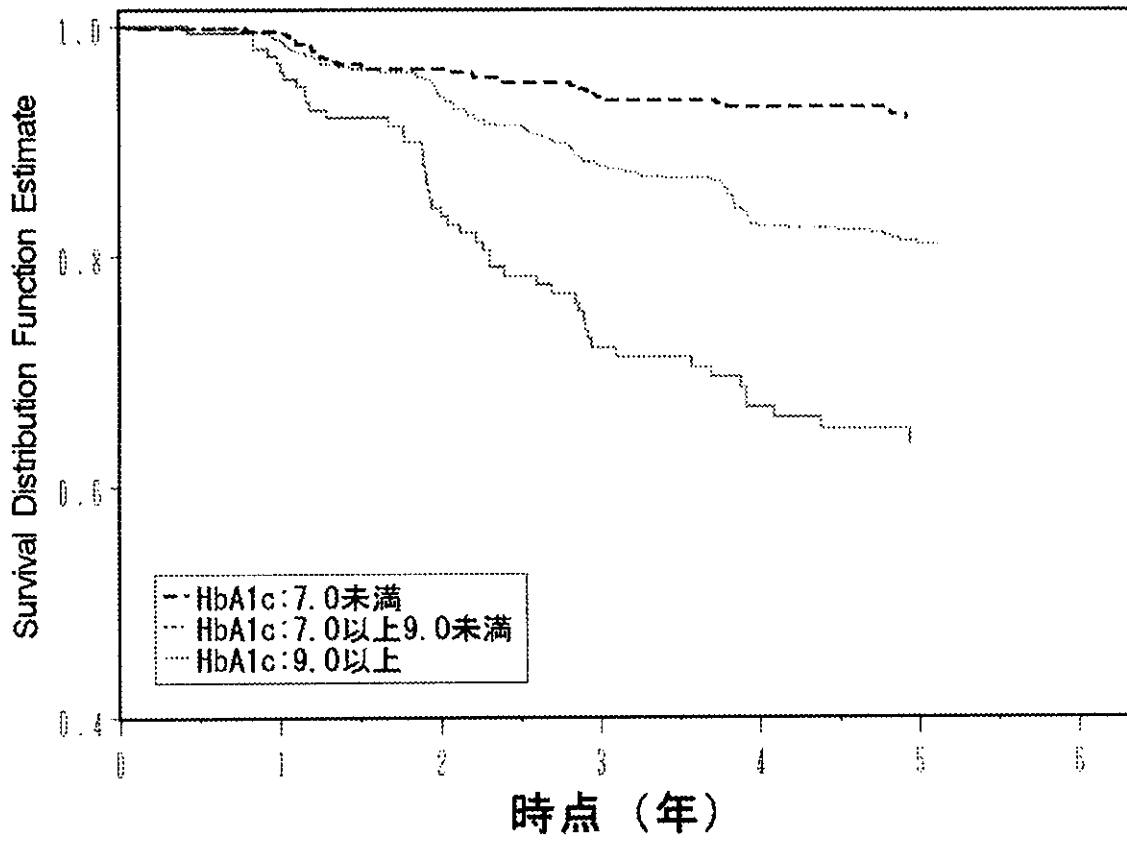
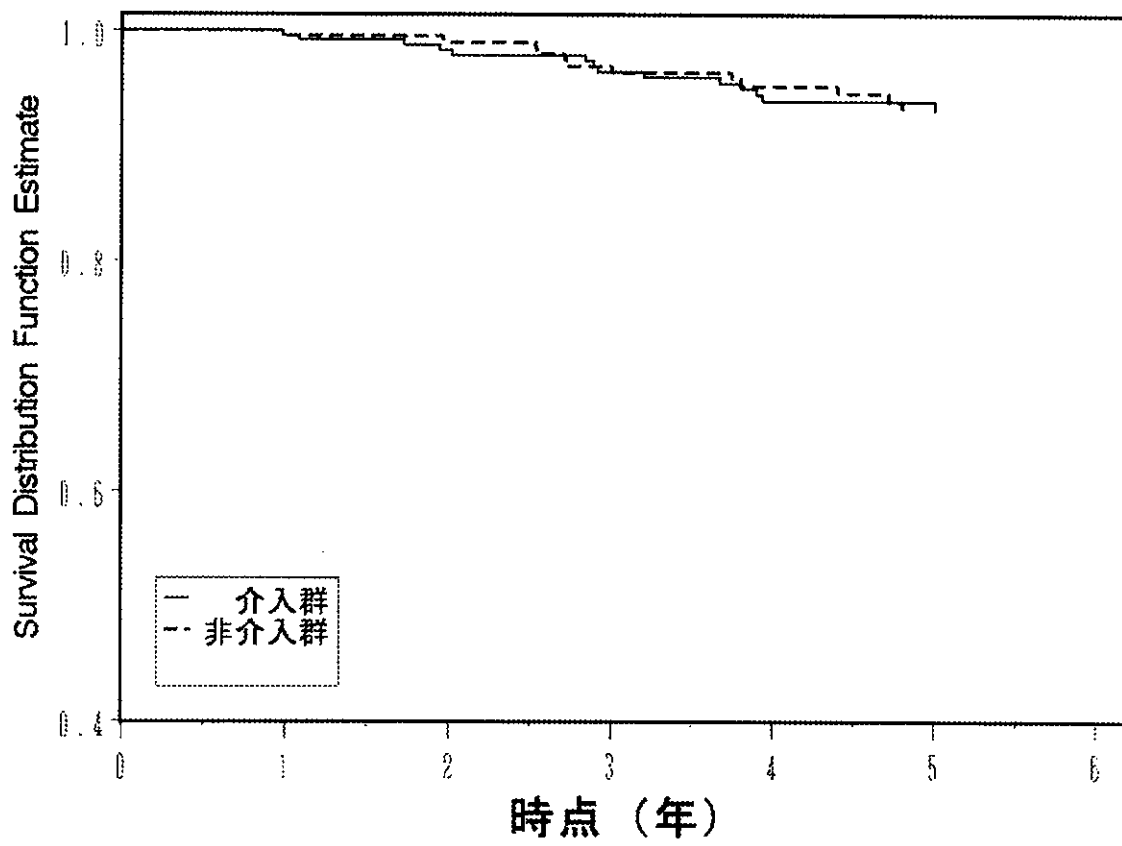


図3. 2次介入群のカプランマイヤープロット（先に発症した方をイベントとした場合）



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)

統計・解析に関する報告 (その1)  
6年次調査データの集計

分担研究者 大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科  
水野佐智子 東京大学大学院医学系研究科

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（JDCStudy）」は、電話等による患者へのライフスタイル指導を主な介入手段とし、介入群の生活習慣や治療の改善を図ることにより、血糖コントロールの改善と血管合併症の予防を目指すものである。平成8年4月に介入が開始されてから追跡が続行されており、現在6年次の調査データの回収・入力すすめられているところである。本研究では、まず現在の追跡状況を把握するために、6年次の調査データの集計を行った。次に、主要検査項目に対する介入効果の検討をするために、登録時の値を考慮した共分散分析を用い、6年分の経時データの解析を行った。6年次の調査データの集計の結果、5年次までと比べ6年次の脱落症例が多くなっていた。経時データ解析の結果、HbA<sub>1c</sub>では介入群の方が低くなる傾向がみられた。そして、空腹時血糖では介入群の方が有意に低くなっていた。以上の結果から、HbA<sub>1c</sub>では介入群の平均値が非介入群のものよりも有意ではないものの、低くなる傾向があることが示唆され、今後も介入の向上をすすめていくことが必要であると思われる。脱落症例が6年次に多かったことは、6年次に新たに同意を取り直しているためであると考えられる。研究の質を高めるためにも、脱落症例をなるべく抑えるような検討を努力も行うべき

A. 研究目的

我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多く行われているが、その背景に存在する患者教育は重要な観点である。「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）」は、電話等

による患者へのライフスタイル指導を主な介入手段とし、介入群の生活習慣や治療の改善を図ることにより、血糖コントロールの改善と血管合併症の予防を目指すものである。平成8年4月に介入を開始し、平成12年3月に当初追跡予定の5年間を終了した。その後、第2期への継続が決まり現在も追跡を続行している。

本研究では、6年次（平成13年4月～平成14年3月）の追跡状況を把握するこ



とと、介入開始から 6 年次までの経時データを用い、主要検査項目に対する介入効果の検討を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 6 年次の調査データの集計

調査データについては、6 年次（平成 13 年 4 月～平成 14 年 3 月）の調査票がほぼ回収され、入力となされているところである。平成 15 年 2 月 28 日までに、1587 症例のデータ入力となされた。同時に、前年度までの調査票で未回収であったものについても回収・入力がすすめられている。

平成 15 年 2 月までに回収されたデータに対し、追跡症例と脱落症例の数を把握するために、介入開始から 6 年次までの追跡症例数の推移を算出した。更に、施設毎の現状を把握するために、6 年次の施設毎の追跡移動状況を調べた。

平成 15 年 1 月までに回収・入力となされた 6 年次のデータに対し、介入群と非介入群の主な調査項目に関する状況を把握することを目的として、調査項目毎の介入群別の集計を行った。対象とした調査項目は、追跡分類、性別、来院頻度などの基本情報や検査等データ、胸部 X 線などの所見に関する項目や薬剤に関する項目である。そして、年齢・罹病期間・空腹時血糖・HbA<sub>1c</sub>・CPR・IRI と検査値との Spearman の相関係数を求めた。

但し、以上の集計に用いられた調査データは現在入力を終えたものであり、今回の解析はあくまで現段階での中間解析という位置付けとなる。

### 2. 主要検査項目の経時データ解析

介入開始から 6 年次までの経時データを用いて、主要検査項目に対する介入効果の検討を行った。対象症例は、研究に登録された全症例のうち、プロトコルの適格基準を満たし、登録時の検査値も測定されている 2205 例とした。主要検査項目としては、HbA<sub>1c</sub>・空腹時血糖値・収縮期血圧・拡張期血圧・総コレステロール・BMI を用いることとした。全ての対象者について各年次の平均値を算出した。各検査項目は、全ての対象者において年に 2 回測定されることが必須であり、最高 4 回測定されている。しかし、脱落や調査票未回収のため、全ての年次で測定されておらず、途中欠損となる症例もあった。解析方法は、各年次の平均値を応答変数、登録時検査値と時点（1 年・2 年・3 年・4 年・5 年・6 年）と群（介入群・非介入群）を説明変数とした共分散分析を用いた。なお、本検討は対象とデータの固定は中間解析段階であり、最終的な結論と一致しないこともありうる。

## C. 研究結果

### 1. 6 年次の調査データの集計

介入開始から 6 年次までの追跡症例数の推移を表 1-1 に示す。脱落症例数は 1 年次が 103 例（4.7%）、2 年次が 28 例（1.3%）、3 年次が 22 例（1.1%）、4 年次が 9 例（0.5%）、5 年次 24 例（1.2%）、6 年次が 58 例（3.0%）、1 年次から 6 年次までの累積脱落症例数は 244 例（11.0%）であった。6 年次の脱落症例数は 5 年次までの各年次と比べ多くなっていた。表 1-2 には各施設毎の追跡移動状況を示す。

表 2-1 に追跡分類、性別、来院頻度などの基本情報に関する群別頻度を示す。ど

の項目に関しても群毎に大きな差は見られなかった。表 2-2 に、介入群別検査等データの集計結果と各項目について Wilcoxon 順位和検定を行い、5%有意水準で有意となった項目を示す。介入群の HbA<sub>1c</sub> の平均値は 7.47%であり、非介入群の 7.53%より低くなっていたが、有意差はみられなかった。収縮期血圧は介入群の方が非介入群よりも平均値が高くなっており、有意差がみられた。

表 3-1 に 6 年次の胸部 X 線などの所見に対する介入群・測定項目別頻度を示す。胸部 X 線や神経症、腎症、網膜症に関する項目では欠損が多くなっていた。これらの項目は細小血管症追跡群の必須項目であるが、どの項目においても介入群による違いはみられなかった。表 3-2 に薬剤の介入群・測定項目別頻度を示す。

表 4 に年齢・罹病期間・空腹時血糖・HbA<sub>1c</sub>・CPR・IRI と検査値との相関係数を示す。罹病期間では拡張期血圧と中性脂肪において負の相関が、右眼・左眼の網膜症ステージにおいて正の相関がみられ、罹病期間と網膜症ステージに関連があることが示唆された。BMI では拡張期血圧と収縮期血圧と中性脂肪において正の相関が、HDL コレステロールにおいて負の相関がみられ、BMI と拡張期血圧、収縮期血圧、中性脂肪、HDL コレステロールに関連があることが示唆された。空腹時血糖では中性脂肪と正の相関が、HbA<sub>1c</sub> では血清総コレステロールと右眼・左眼の網膜症ステージで正の相関がみられ、HbA<sub>1c</sub> と網膜症ステージに関連があることが示唆された。CPR と IRI では中性脂肪において正の相関が、HDL コレステロールにおいて負の相

関がみられた。尿アルブミン・クレアチニン値をはじめ、その他の検査値では、相関が特にみられなかった。

## 2. 主要検査項目の経時データ解析

登録時の値と群（介入群・非介入群）と時点（1 年・2 年・3 年・4 年・5 年・6 年）を共変量とした共分散分析を行った。まず群と時点の交互作用項を含めた共分散分析を行ったが、全ての項目において交互作用が見られなかったため、主効果のみからなる共分散分析を用いることとした。表 5 に HbA<sub>1c</sub>・空腹時血糖値・収縮期血圧・拡張期血圧・総コレステロール・BMI の各年次の平均値に対し共分散分析を行った結果を、図 1 から図 6 に各項目の調整済み平均値の推移を示す。HbA<sub>1c</sub> では、群は有意水準を 5%とした場合は有意ではなかったが、p 値は 0.0768 であった。つまり、登録時の値を調整した共分散分析の結果、介入群の HbA<sub>1c</sub> が有意に低くなっているとはいえないが、低くなる傾向がみられた。空腹時血糖では、群は有意となっており、介入群の空腹時血糖値が有意に低くなっていた。BMI と総コレステロールでは、群の効果はみられなかった。拡張期血圧と収縮期血圧では、群の効果が有意であったが、共に介入群の値が高くなっていることから、介入群が有意に高くなることが示唆された。

## D. 考察

6 年次の脱落症例数は 5 年次までの各年次と比べ多くなっていた。これは、6 年次に第 2 期が始まり、新たに同意を取り直したためと考えられる。脱落の理由は様々なものが挙げられるが、研究の質を高めてい

くためにも、脱落症例や理由を把握し、なるべく脱落を抑えるような努力を今後もすすめていくことが重要であると思われる。

介入開始後 6 年次までの経時データ解析の結果、HbA<sub>1c</sub>では介入群の平均値が非介入群のものよりも有意ではないものの低くなる傾向があることが示唆された。6 年次の HbA<sub>1c</sub>に関しては有意差はみられなかったが、現在介入効果の向上を目指した様々な試みが行われていることもあり、引き続き介入効果の検討を進めていく予定である。また、今後も患者指導の標準化と強化を行うとともに、主治医への協力依頼を続ける必要があると思われる。収縮期血圧に関しては、経時データ解析の結果より、介入群の平均値が非介入群のものよりも高くなる傾向がみられた。血圧は糖尿病患者における合併症の発症や進展に対するリスク因子であることから、介入の際、血圧を下げるような働きかけを行っていくことが望まれる。

今回用いた経時データ解析は、年次ごとに平均値を比較する場合に問題となる検定の多重性を考慮したものであった。但しこの解析では、データは脱落や未回収などにより年次の平均値を算出できず欠損値を含んでいるが、この欠損はランダムに起きているという前提をおいている。従って、経時データ解析の前提の確認という観点からも、更に研究全体における脱落症例の把握という観点からも、脱落がランダムに起きているのか又は重症な症例が脱落となるなどの何らかの傾向がみられるのかについて調べていく必要があると考えられる。

集計・解析に際し、いくつかの検査値は非常に歪んだものがあり、今後対数変換な

どの変数変換を検討していく予定である。

また、今年度は細小および大血管合併症の発症に関する追跡症例がほぼ確定された。この各合併症における追跡症例に対する追跡状況の把握なども今後必要になると考えられる。

表1-1. 研究登録および追跡症例数の推移

2003年3月3日現在の状況						
	1年次	2年次	3年次	4年次	5年次	6年次
	平成8年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度
登録症例数	2547	2547	2547	2547	2547	2547
前・脱落数*	331	434	462	484	493	517
前・転院数*	—	3	8	14	17	20
前・未回収数*	—	0	16	48	22	38
追跡症例数	2216	2113	2071	2013	1982	1920
調査票提出数	2216	2097	2023	1991	1944	1588
データ入力数	2216	2095	2020	1991	1943	1587
脱落症例数	103	28	22	9	24	58
転院症例数	3	5	6	3	3	0
未回収数**	0	16	48	22	38	332
未返却数***	—	—	—	0	0	0

\* 前年度までの累積数

\*\* 未回収：調査票が一度も提出されていない症例

\*\*\* 未返却：問い合わせ中で調査票が返却されていない症例