

表1-2. 調査票追跡移動状況一覧

2003年3月3日現在の状況

施設番号	施設名	Study 登録数	前年度までの			6年次調査票の					
			脱落数	転入数	転出数	追跡数	提出数	入力数	脱落数	転入数	転出数
1	旭川医科大学	91	8	0	0	83	83	83	3	0	0
2	朝日生命成人病研究所	51	12	0	1	39	39	39	0	0	0
3	朝日生命糖尿病研究所	55	3	2	1	53	52	52	0	0	0
5	医療法人ガラシア病院	27	10	0	0	17	17	17	0	0	0
6	大阪警察病院	44	3	1	1	32	20	20	1	0	0
7	大阪厚生年金病院	5	0	0	0	5	5	5	0	0	0
8	大阪大学	33	8	1	0	26	26	26	0	0	0
9	大阪大学	28	3	0	0	25	24	24	0	0	0
10	太田西ノ内病院	97	16	1	0	77	76	76	3	0	0
11	香川医科大学	81	7	0	0	59	0	0	0	0	0
12	北里大学大学病院	106	19	0	1	84	42	42	0	0	0
13	九州大学	78	20	2	0	34	17	17	0	0	0
14	京都府立大学	40	13	0	1	26	26	26	0	0	0
15	熊本大学	45	5	0	0	40	40	40	7	0	0
16	久留米大学	44	12	0	1	30	19	19	1	0	0
17	慶応大学	22	6	0	0	16	16	16	3	0	0
18	公立昭和病院	26	4	0	1	21	21	21	1	0	0
19	国立大阪病院	30	12	0	0	18	18	18	2	0	0
20	国立佐倉病院	26	3	0	0	23	23	23	1	0	0
21	国立循環器病センター	65	16	0	2	47	47	47	0	0	0
22	済生会熊本病院	43	17	0	0	26	24	24	0	0	0
23	済生会福島総合病院	14	2	0	0	12	12	12	1	0	0
24	埼玉医科大学	30	14	0	0	16	16	16	1	0	0
25	滋賀医科大学	30	7	1	0	23	23	23	0	0	0
26	静岡県立総合病院	80	60	1	0	21	21	21	0	0	0
27	自治医科大学大宮医療センター	48	12	0	0	35	35	35	1	0	0
28	順天堂大学医学部	12	2	2	0	12	12	12	0	0	0
29	竹田総合病院	78	6	0	1	56	25	25	0	0	0
30	立川相互病院	47	8	0	0	39	39	39	1	0	0
31	千葉大学	15	3	0	0	12	12	12	0	0	0
32	千葉大学	25	2	0	0	23	23	23	0	0	0
33	筑波大学	50	16	1	1	33	32	32	1	0	0
34	帝京大学市原病院	36	8	0	0	28	28	28	6	0	0
35	東京医科歯科大学	50	4	0	0	46	46	46	1	0	0
36	東京慈恵会医科大学	33	4	0	2	28	28	28	0	0	0
37	東京女子医科大学糖尿病センター	43	2	0	0	41	41	41	1	0	0
38	東京大学	40	7	0	0	33	33	33	1	0	0
39	東京大学	42	2	0	0	40	40	40	0	0	0
40	東京都済生会中央病院	27	10	0	0	17	17	17	5	0	0
41	東京都老人医療センター	47	5	0	0	42	42	42	0	0	0
42	東邦大学佐倉病院	44	7	0	0	37	36	36	4	0	0
43	東北大学	52	17	0	0	26	23	23	0	0	0
44	富山医科薬科大学	26	8	0	0	18	17	17	0	0	0
45	虎の門病院	42	2	2	1	40	0	0	0	0	0
46	長崎大学	30	10	0	0	15	15	15	0	0	0
47	名古屋大学	57	11	1	0	47	46	46	5	0	0
48	日本大学医学部	9	2	0	0	6	6	6	0	0	0
49	広島大学	69	18	0	1	50	50	50	0	0	0
50	福井医科大学	43	3	0	1	30	30	30	0	0	0
51	福井県済生会病院	40	7	3	0	34	34	33	5	0	0
52	福井県立病院	40	8	0	1	32	32	32	1	0	0
53	福井赤十字病院	47	12	0	1	35	35	35	0	0	0
54	北海道大学医学部	20	8	2	0	13	12	12	0	0	0
55	松戸市立病院	42	3	0	0	37	0	0	0	0	0
56	水戸済生会総合病院	42	4	0	0	39	40	40	2	0	0
57	箕面市立病院	16	3	0	0	13	13	13	0	0	0
58	横浜市立大学	46	11	0	0	34	7	7	0	0	0
59	横浜労災病院	50	4	0	1	44	0	0	0	0	0
60	和歌山県立医科大学	48	8	0	1	32	32	32	0	0	0
	合計	2547	517	20	20	1920	1588	1587	58	0	0

表2-1. 基本情報 群別頻度

追跡群分類

	1群	2群	3群	合計	
介入群	589	80	99	768	1群：細小血管・ 大血管症群
非介入群	591	80	81	752	2群：細小血管症群
合計	1180	160	180	1520	3群：大血管症群

性別

	男性	女性	合計
介入群	428	340	768
非介入群	397	355	752
合計	825	695	1520

来院頻度

	1ヶ月に1回以上	1ヶ月に1回未満 ～3ヶ月に1回以上	3ヶ月に1回未満 ～6ヶ月に1回	6ヶ月に1回未満	欠損
介入群	484	164	4	12	109
非介入群	474	159	7	18	107
合計	958	323	11	30	216

表2-2. 介入群別検査等データ

	介入群					
	n	平均値	標準偏差	最大値	最小値	欠測
年齢	768	63.63	7.45	85.00	35.00	0
罹病期間	764	15.87	7.60	45.00	4.00	4
BMI	659	23.03	3.18	36.27	14.97	109
ウエスト・ヒップ比	577	0.87	0.07	1.17	0.29	191
収縮期血圧	663	133.37	15.42	185.00	88.00	105
拡張期血圧	663	75.14	9.71	119.00	46.00	105
空腹時血糖	638	161.67	48.52	408.00	61.00	130
HbA1c	674	7.47	1.11	11.60	4.90	94
血清総コレステロール	669	199.48	33.93	452.00	94.00	99
中性脂肪	652	117.49	78.40	702.00	30.00	116
中性脂肪(対数)	652	4.61	0.52	6.55	3.40	116
HDL-コレステロール	660	57.57	17.33	155.00	6.70	108
Lp(a)	534	21.73	20.48	149.00	0.10	234
CPR	533	1.93	1.56	19.00	0.05	235
IRI	421	10.02	11.92	94.50	0.00	347
IRI*	334	7.94	8.32	62.40	0.00	434
血清クレアチニン	627	0.74	0.26	4.56	0.30	141
BUN	624	15.51	4.09	40.77	0.80	144
Alb/Cr比	565	51.25	213.44	2748.76	0.00	203
Alb/Cr比(対数)	565	0.58	3.24	7.79	-7.84	203
	非介入群					
	n	平均値	標準偏差	最大値	最小値	欠測
年齢	752	63.77	7.48	83.00	28.00	0
罹病期間	747	15.10	7.26	46.00	5.00	5
BMI	627	23.00	3.04	34.72	14.95	125
ウエスト・ヒップ比	533	0.86	0.08	1.07	0.25	219
収縮期血圧	636	131.78	15.83	181.00	56.00	116
拡張期血圧	635	74.29	9.41	110.00	46.00	117
空腹時血糖	615	160.38	45.25	357.00	55.00	137
HbA1c	641	7.53	1.19	12.70	4.45	111
血清総コレステロール	629	202.46	33.52	416.00	96.00	123
中性脂肪	615	116.33	59.60	425.00	14.00	137
中性脂肪(対数)	615	4.63	0.49	6.05	2.64	137
HDL-コレステロール	621	57.92	17.74	194.00	20.00	131
Lp(a)	504	21.09	18.87	150.00	0.00	248
CPR	496	1.84	1.67	20.00	0.00	256
IRI	400	9.34	10.45	83.00	0.00	352
IRI*	308	7.04	5.37	38.30	0.00	444
血清クレアチニン	604	0.74	0.27	3.73	0.37	148
BUN	602	15.51	4.47	45.83	0.72	150
Alb/Cr比	527	53.29	279.30	4789.66	0.00	225
Alb/Cr比(対数)	526	0.41	3.19	7.83	-7.57	226

IRI\* : インスリン治療者を除く

群間のウィルコクソン順位和検定で有意だった項目 : SBP p=0.05

表3-1. 介入群・測定項目別頻度

3-1-1. 胸部X線所見

	正常	大動脈 石灰化あり	その他	合計
介入群	396	111	29	536
非介入群	361	105	34	500
合計	757	216	63	1036

欠測= 484

3-2-2. 糖尿病性神経症

アキレス腱反射

	正常	低下	消失	亢進	判定不能	合計
介入群	323	141	91	4	1	560
非介入群	268	140	113	6	3	530
合計	591	281	204	10	4	1090

欠測= 430

膝蓋腱反射

	正常	低下	消失	亢進	判定不能	合計
介入群	376	111	68	4	1	560
非介入群	326	111	82	7	4	530
合計	702	222	150	11	5	1090

欠測= 430

異常知覚

	なし	あり	合計
介入群	497	63	560
非介入群	472	58	530
合計	969	121	1090

欠測= 430

3-2-3. 糖尿病性腎症

尿アルブミン・クレアチニン比

	30未満	30以上 100未満	100以上 300未満	300以上	合計
介入群	442	90	11	22	565
非介入群	424	69	20	14	527
合計	866	159	31	36	1092

欠測= 428

### 3-3-3. 糖尿病網膜症

#### 網膜症ステージ（眼底検査所見）

		stage0	stage1	stage2	stage3	stage4	判定不能	合計
右眼	介入群	271	132	12	7	5	4	431
	非介入群	260	116	11	10	3	5	405
	合計	531	248	23	17	8	9	836
左眼	介入群	269	128	15	8	4	6	430
	非介入群	247	129	12	5	5	4	402
	合計	516	257	27	13	9	10	832

#### 網膜症最重症度ステージ（蛍光眼底検査所見）

		stage2	stage3	stage4	判定不能	合計
右眼	介入群	6	3	1	1	11
	非介入群	4	2	2	0	8
	合計	10	5	3	1	19
左眼	介入群	3	5	2	1	11
	非介入群	6	2	0	0	8
	合計	9	7	2	1	19

#### 白内障手術のあり・なし

	なし	あり	合計
介入群	594	3	597
非介入群	579	6	585
合計	1173	9	1182

欠測= 338

#### 網膜光凝固のあり・なし

	なし	あり	合計
介入群	577	9	586
非介入群	562	4	566
合計	1139	13	1152

欠測= 368

#### 内眼手術のあり・なし

	なし	あり	合計
介入群	594	1	595
非介入群	568	4	572
合計	1162	5	1167

欠測= 353

表3-2. 薬剤の介入群・項目別頻度

3-2-1. 糖尿病治療薬

インスリンの投与

	投与なし	投与あり	中止	開始	合計
介入群	435	211	1	22	669
非介入群	395	225	2	17	639
合計	830	436	3	39	1308

欠測= 212

SU剤の投与

	投与なし	投与あり	中止	開始	合計
介入群	262	360	24	24	670
非介入群	269	328	27	15	639
合計	531	688	51	39	1309

欠測= 211

$\alpha$ -グルコシターゼの投与

	投与なし	投与あり	中止	開始	合計
介入群	446	160	27	28	661
非介入群	446	142	21	31	640
合計	892	302	48	59	1301

欠測= 219

インスリン感受性改善薬の投与

	投与なし	投与あり	中止	開始	合計
介入群	599	33	10	22	664
非介入群	589	23	11	17	640
合計	1188	56	21	39	1304

欠測= 216

ビグアナイド剤の投与

	投与なし	投与あり	中止	開始	合計
介入群	508	98	12	50	668
非介入群	511	80	15	36	642
合計	1019	178	27	86	1310

欠測= 210

アルドース還元酵素阻害剤の投与

	投与なし	投与あり	中止	開始	合計
介入群	620	27	2	9	658
非介入群	604	20	3	8	635
合計	1224	47	5	17	1293

欠測= 227

### 3-2. 降圧薬の投与

#### 降圧薬の投与

	投与なし	投与あり	合計
介入群	389	279	668
非介入群	378	259	637
合計	767	538	1305

欠測= 215

#### 降圧薬の処方状況（併用による重複も含む）

	ACE阻害剤	Ca拮抗剤	β遮断薬	α遮断薬	αβ遮断薬	利尿剤	ARB	その他
介入群	119	191	28	35	9	17	57	31
非介入群	102	172	26	29	4	10	63	28
合計	221	363	54	64	13	27	120	59

### 3-3. 高脂血症治療薬の投与

#### 高脂血症治療薬の投与

	投与なし	投与あり	合計
介入群	432	235	667
非介入群	436	205	641
合計	868	440	1308

欠測= 212

#### 高脂血症治療薬の処方状況（併用による重複も含む）

	HMG CoA	フィブ ラート剤	プロブ コール	ニコチン酸 製剤	その他
介入群	179	42	13	12	14
非介入群	172	29	17	6	11
合計	351	71	30	18	25

### 3-4. 抗凝固薬・抗血小板薬の投与

#### 抗凝固薬

	投与なし	投与あり	中止	開始	合計
介入群	647	7	2	8	664
非介入群	620	10	0	8	638
合計	1267	17	2	16	1302

欠測= 218

#### 抗血小板薬

	投与なし	投与あり	中止	開始	合計
介入群	565	66	11	24	666
非介入群	532	73	13	19	637
合計	1097	139	24	43	1303

欠測= 217

表4. 年齢・罹病期間・BMI・空腹時血糖・HbA1cと検査値との相関係数

(全例)

		年齢	罹病期間	BMI	空腹時血糖	HbA1c	CPR	IRI
収縮期血圧	相関係数	0.1097	0.0134	0.2007	0.0324	0.0073	0.0801	0.0480
	n	1299	1291	1275	1238	1298	1019	813
拡張期血圧	相関係数	-0.0562	-0.1105	0.1917	0.0271	0.0158	0.0975	0.0378
	n	1298	1290	1274	1237	1297	1018	813
血清総コレステロール	相関係数	-0.0652	-0.0545	0.0187	0.0859	0.1762	-0.0534	-0.0092
	n	1298	1291	1269	1242	1296	1022	816
中性脂肪	相関係数	-0.0118	-0.1338	0.3493	0.1643	0.0578	0.3781	0.3461
	n	1267	1259	1239	1234	1266	1021	815
HDL-コレステロール	相関係数	-0.0355	0.0953	-0.2406	-0.0434	-0.0355	-0.2711	-0.2101
	n	1281	1273	1254	1231	1280	1021	816
Lp(a)	相関係数	0.0275	0.0396	-0.0745	-0.0310	0.0183	-0.0759	-0.0391
	n	1038	1032	1026	1004	1037	956	759
Alb/Cr比	相関係数	-0.0114	0.0004	0.0628	0.0686	0.0621	0.1186	0.0726
	n	1092	1086	1076	1050	1091	936	754
胸部X線 (正常/石灰化あり+特記所見)	相関係数	0.2445	0.0822	0.0492	0.0462	0.0047	0.0271	0.0601
	n	1036	1030	1023	999	1035	891	695
アキレス腱反射 (正常/低下+消失+亢進)	相関係数	0.1184	0.1332	0.0922	0.0838	0.1057	-0.0269	0.1157
	n	1086	1079	1076	1045	1083	911	733
膝蓋腱反射	相関係数	0.0762	0.0748	0.0627	0.0844	0.1088	-0.0248	0.0827
	n	1085	1078	1075	1044	1082	911	734
網膜症ステージ右眼 (不明は除く)	相関係数	0.0191	0.2160	0.0614	0.0315	0.1360	-0.1511	0.0850
	n	827	822	814	785	821	663	537
網膜症ステージ左眼 (不明は除く)	相関係数	0.0348	0.2239	0.0666	0.0673	0.1988	-0.1449	0.0615
	n	822	817	810	780	816	659	535
心電図 (所見あり/なし)	相関係数	0.0978	0.0305	-0.0027	0.0344	0.0216	0.0341	0.0615
	n	1040	1035	1025	999	1038	888	687



表5.経時データ解析(分散分析)の結果

5-1.HbA1cの経時データ解析

変数	自由度	F値	Pr > F
登録時値	1	802.73	<.0001
群	1	3.13	0.0768
年	5	7.2	<.0001

5-2.空腹時血糖値の経時データ解析

変数	自由度	F値	Pr > F
登録時値	1	302.2	<.0001
群	1	6.13	0.0134
年	5	2.84	0.0146

5-3.BMIの経時データ解析

変数	自由度	F値	Pr > F
登録時	1	16836.2	<.0001
群	1	0.01	0.9098
年	5	4.22	0.0008

5-4.収縮期血圧の経時データ解析

変数	自由度	F値	Pr > F
登録時	1	1096.4	<.0001
群	1	13.05	0.0003
年	5	2.07	0.0659

5-5.拡張期血圧の経時データ解析

変数	自由度	F値	Pr > F
登録時	1	588.37	<.0001
群	1	9.07	0.0026
年	5	13.36	<.0001

5-6.総コレステロールの経時データ解析

変数	自由度	F値	Pr > F
登録時	1	1991.53	<.0001
群	1	1.62	0.2031
年	5	1.32	0.2512

表5.経時データ解析 (分散分析の結果)

図1.HbA1cの経時データ解析

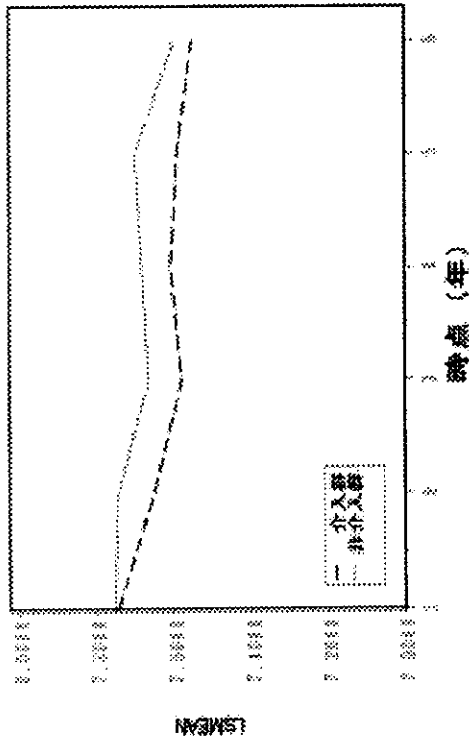


図3.BMIの経時データ解析

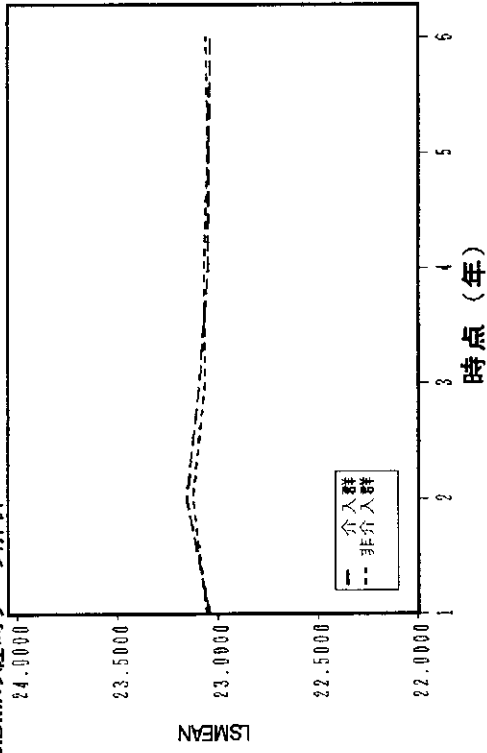


図2.空腹時血糖値の経時データ解析

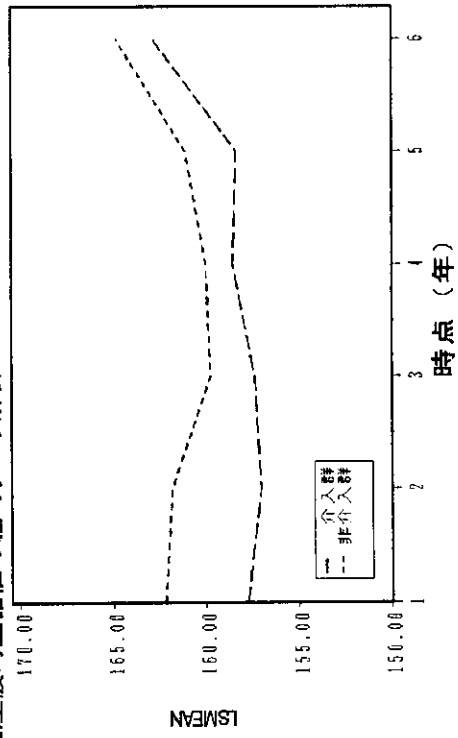


図4.収縮期血圧の経時データ解析

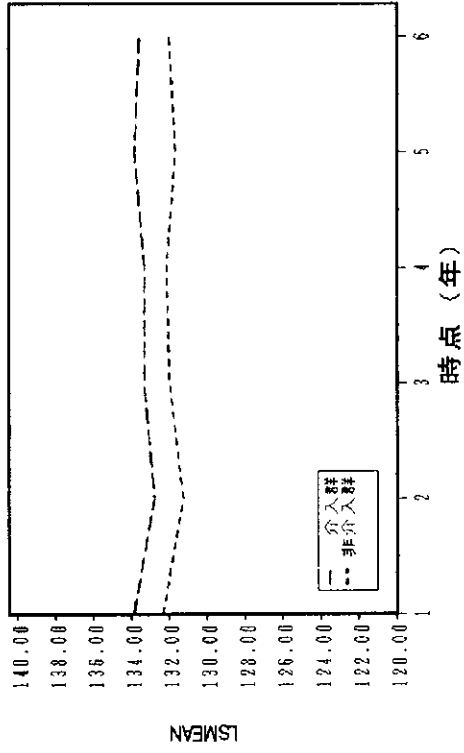


図5.拡張期血圧の経時データ解析

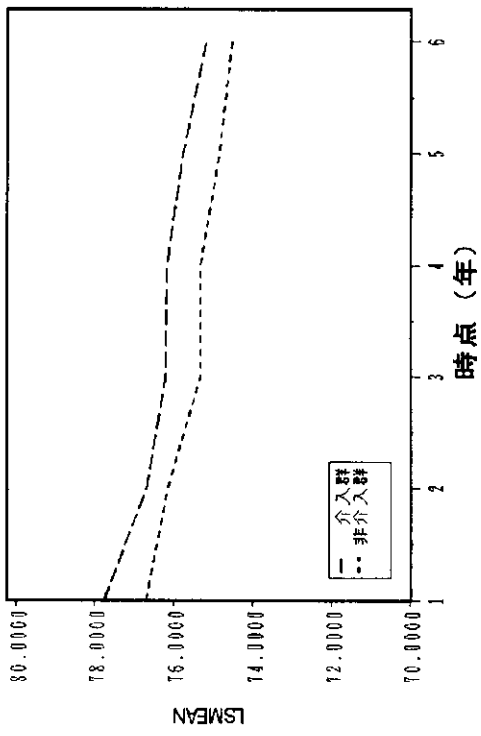
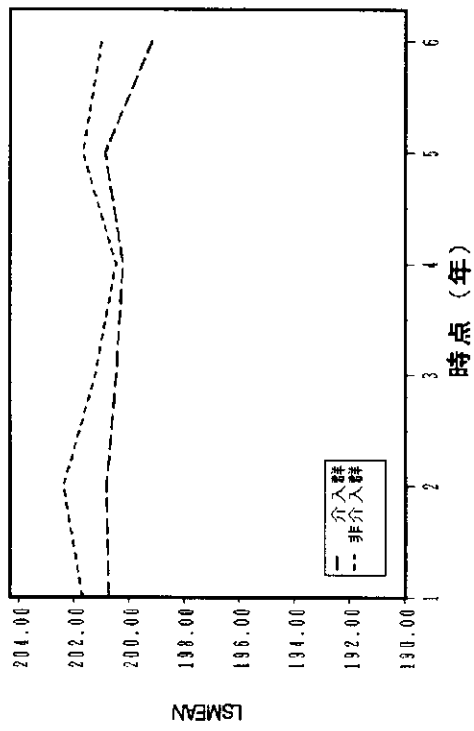


図6.総コレステロールの経時データ解析



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2)

誤差を伴う時間依存性共変量を用いた区間打ち切りデータの解析  
— 糖尿病網膜症に対する血糖コントロール指標のリスク評価 —

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：糖尿病網膜症の発症に対する血糖コントロールのリスク評価においては、発症についての区間打ち切りと、血糖コントロール指標についての測定誤差を考慮した統計解析が望ましい。区間打ち切りとは、イベントまでの時間が正確に観測できず、区間内の1時点においてイベントが発生しているというデータのみが得られる型の打ち切りである。測定誤差と区間打ち切りの一方を考慮した統計手法は存在するが、両者を同時に考慮した統計解析法はこれまで提案されていない。そこで、区間打ち切りデータにおいて誤差を考慮する統計手法を提案し、2型糖尿病患者を対象とする大規模介入研究のデータへの適用を通じて、この統計手法の評価を行い、血糖コントロールのリスクのモデル化について統計的な検討を加えた。その結果、測定誤差を考慮することにより、区間打ち切りデータの誤差によるバイアスが減少することが示唆された。また、血糖コントロールのリスクをモデル化することにより、臨床上の観点から意義のあるリスク評価が可能になることが示された。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ありうる。

A. 研究目的

糖尿病の細小血管合併症の1つである糖尿病網膜症（以下、網膜症）は、多くの糖尿病患者に発症する合併症であり、失明の主要な要因となっている。血糖コントロールの評価指標としては、空腹時血糖値及びHbA<sub>1c</sub>値が重要であり、多くの研究においてCox回帰に代表される生存時間解析によるリスク評価が行われている。しかしながら、これらの測定には誤差を伴うのが通常

である。Cox回帰において誤差を含む測定値を説明変数に用いると、一般に相対リスクを過小評価してしまうことが知られており、誤差を考慮した統計モデルによる解析が望ましい。

一方、初期の網膜症には自覚症状がなく、医療機関で眼底検査を受けるまで発症が捕捉されないという特徴がある。これは生存時間解析の文脈では、イベントまでの時間が正確に観測できず、区間内の1時点にお

いてイベントが発生したという情報のみが得られる区間打ち切り型のデータに相当する。区間打ち切りデータに対する解析としてしばしば用いられる方法は、観測区間の中点や上端においてイベントが発生したと仮定して、従来の右側打ち切りに対する手法を用いることである。しかしこの手法は、患者間で観測区間のバラツキが大きい場合にはリスク評価にバイアスが入ることがわかっている。解決策として、他にも区間打ち切りを考慮した統計的手法がいくつか提案されているが、その中でも区分指数型ハザード関数を用いた比例ハザードモデル（以下、区分指数モデル）は、時間依存性共変量を用いた解析にも応用することができ、有用な手法である。

しかしながら、共変量に伴う測定誤差と区間打ち切りの両者を考慮した解析方法はこれまで提案されていない。臨床上も、発症についての区間打ち切りと血糖コントロール指標についての測定誤差という、網膜症の特殊性を考慮したリスク評価を行うことは重要であると考えられる。

そこで本研究では、2段階法により測定誤差を考慮する生存時間解析を区間打ち切りデータに対する区分指数モデルに応用して、区間打ち切りデータにおいて測定誤差の影響を考慮する統計手法を提案する。そして、JDCStudy データへの適用を通して、この統計手法の評価及び血糖コントロール指標のリスク評価を行う。またその際に、血糖コントロールのモデル化についての統計的な検討を加える。

## B. 研究方法

### 1. 対象

「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（JDCStudy）」に登録された 2,205 例のうち、「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（JDCStudy）」に登録された 2 型糖尿病患者のうち、網膜症が未発症などの適格基準を満たした 1,051 例（平均±SD；年齢 57.9±7.5 歳、BMI 23.2±3.0 kg/m<sup>2</sup>、罹病期間 9.8±7.0 年）を対象とした。関心のあるイベントは網膜症の発症であり、眼底検査所見によって点状出血・斑状出血・硬性白斑のいずれかの症状が、どちらか一方の眼で確認されれば網膜症の発症とした。また、本研究では平成 14 年 8 月までに回収・入力された調査データのうち、介入開始から 5 年次までのデータを用いることとした。

なお、対象とデータの固定は中間解析段階であり、最終的な対象症例数などと必ずしも一致しないこともありうる。

### 2. 解析手法

区間打ち切りデータにおいて誤差を伴う時間依存性共変量のリスク評価を行うには、表 1 に挙げた手法が用いられる。Tsiatis ら (1995) は、2 段階法によって測定誤差によるバイアスを減らす方法を提案した。2 段階法とは、第 1 段階で共変量をモデル化し、第 2 段階で Cox 回帰による生存時間のモデル化を行うリスク評価の方法である。一方、区間打ち切りデータの解析については、EM アルゴリズムによって区分指数モデルを区間打ち切りデータに拡張する解析方法と、さらに時間依存性共変量を用いた解析に拡張した方法（Seaman ら (2001)）が提案されている。本研究で提案する方法は、測定

誤差によるバイアスを減少させる方法である 2 段階法を、通常の Cox 回帰から区間打ち切りデータに対応できる区分指数モデルに拡張したものである。以下に提案する方法を述べる。

まず、第 1 段階で血糖コントロール指標の潜在的な「真値」を時間の連続な関数として、変量効果モデルによって予測し、その値（予測値）を用いて血糖コントロールについてのリスクをモデル化した。ところで、病態生理学上の理由などから血糖コントロール指標の予測値そのものではなく、その関数の形で表される変数についてリスク評価を行いたい場合がある。そこで更に、リスク因子のモデルとして 3 つのモデル（①糖尿病罹病から現在までの「平均」、②糖尿病罹病から現在までの「累積」③空腹時血糖値 126mg/dl、HbA<sub>1c</sub> 値 8.1%以下を無視する「閾値」）を考えた。

次に、第 2 段階でこれらの予測値及びリスク変数を共変量として、区分指数モデルによるリスク評価を行った。通常、区分指数モデルではポアソン回帰によってパラメータ推定を行うが、区間打ち切りの下ではデータを完全な形で得られないため、不完全データから最尤推定値を得るための反復計算法である EM アルゴリズムを用いてパラメータ推定を行った。以上の統計手法により、空腹時血糖値及び HbA<sub>1c</sub> 値の予測値及びモデル化したリスク変数を用いて、測定誤差と区間打ち切りを同時に考慮したリスク比の推定を行った。予測値を共変量とするモデルでは、測定誤差を考慮することの影響を相対的に評価するため、区分指数モデル（区間打ち切りを考慮）と Cox 回帰（生存時間を区間の中点で補完）のそれ

ぞれにおいて、2 段階法により測定誤差を考慮した解析としない解析による結果の比較を行った。さらに、第 1 段階でモデル化したリスク変数（平均、累積、閾値）を共変量とする解析を行い、デビアンズによってモデルの適合度を評価した。

### 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、必ずしも最終的な解析結果とは一致しないこともありうる。

解析対象 1,051 例のうち 394 例（37%）が網膜症を発症し、観測された区間幅は 394 ± 418 日（平均 ± SD）だった。第 1 段階における血糖コントロール指標の予測の結果、HbA<sub>1c</sub> 値に比べて空腹時血糖値の測定誤差が大きいことが示された。

提案する統計手法及び表 1 の手法による予測値を用いた第 2 段階のリスク評価の結果を表 2 に示す。HbA<sub>1c</sub> 値 1%増加について、誤差を考慮したリスク比は 1.20 となり、誤差を考慮しない場合の 1.14 に比べて大きな値となった。同様に空腹時血糖値 20mg/dl 増加のリスク比は誤差を考慮することにより 1.07 から 1.17 と大きく増加した。測定誤差を考慮することによる適合度の増加は HbA<sub>1c</sub> 値では僅かだったが、より誤差の大きい空腹時血糖値では顕著だった。これらリスク比は、区間打ち切りを考慮しない Cox 回帰の結果との間に大きな差異はなかった。

次に、血糖コントロールについてのリスク因子をモデル化し、区分指数モデルの共変量としてリスク比の推定を行い、適合度を評価した結果を表 3 に示す。HbA<sub>1c</sub> 値に

関して平均、累積モデルで極めて高く、閾値モデルで低かった。空腹時血糖値に関しては、平均モデルの適合度は必ずしも高くはなかったが、累積モデルは極めて高くなり、閾値モデルの適合度は改善されなかった。

#### D. 考察

区分指数モデルにおいて測定誤差を考慮した解析の結果、測定誤差を無視した解析に比べてリスク比が大きく推定され、その傾向は誤差の分散が大きい場合ほど顕著だった。この結果は右側打ち切りデータに対する先行研究と一致しており、区間打ち切りデータにおいても、測定誤差を考慮することによりリスク比の推定に伴うバイアスが減少したと考えられる。また、中点で補完した Cox 回帰の結果との間に顕著な差異は見られなかったことは、対象者間で区間幅のバラツキの少ない区間打ち切りだったことが原因と考えられ、JDCStudy のようにイベントの発生が時間的に規則正しく確認されているデータでは、必ずしも区間打ち切りを考慮しない手法でも妥当な推定値が得られることが示唆された。

血糖コントロールのリスクについて、予測値を用いたモデルに比べ平均モデル、累積モデルで適合度が大きく改善したことから、糖尿病罹病期間における平均的な血糖コントロール状況（高血糖への曝露）及びその累積が、網膜症発症のリスクであることが示唆された。また閾値モデルの適合度から、HbA<sub>1c</sub> 値は 8.1% 以下でも網膜症の発症に影響があり、逆に空腹時血糖値では、その影響が殆ど 126mg/dl 以上の部分によるものと考えられた。これらの結果は概ね

これまでの大規模研究の結果と食い違うものではなく、第 1 段階で予測した値からリスク変数を作成し共変量とすることで、臨床上より有意義なリスク評価が可能になることが示された。

本研究の意義は、発症の区間打ち切りと血糖コントロール指標の測定誤差という、網膜症の特殊性を考慮した上でリスク評価を初めて行ったことである。その結果は従来の解析手法による結果と大きく異なるものではなかったが、特に食事や運動などの影響を受けやすい空腹時血糖値において、測定誤差を考慮しない統計手法によるこれまでのリスク比は過小評価されていることが示唆された。

#### E. 結論

区間打ち切りデータにおいて測定誤差の影響を考慮する統計手法を提案した。実データへの適用により、測定誤差を考慮することによって区間打ち切りデータの推定においてバイアスを減少できることが示唆された。また、血糖コントロールのリスク評価を行い、共変量を柔軟にモデル化することで、臨床上有意義なリスク評価が可能になることを示した。

本報告は、解析手法の検討結果である。本報告における解析手法の提案とデータの解析は東京大学大学院医学系研究科修士 2 年兼本典明が行った（東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻修士論文）。更に、臨床上の観点から山形大学医学部眼科学講座山下英俊教授の助言をうけた。

#### 参考文献

Seaman, S. R. and Bird, S. M. (2001). Proportional hazards model for interval-censored failure times and time-dependent covariates: application to hazard of HIV infection of injecting drug users in prison. *Statistics in*

*Medicine* **20**, 1855-1870.

Tsiatis, A. A., DeGruttola, V., and Wulfsohn, M. S. (1995). A Modeling the relationship of survival to longitudinal data measures with error. Applications to survival and CD4 counts in patients with AIDS. *Journal of the American Statistical Association* **90**, 27-37.



表1 区間打ち切り及び測定誤差に用いられる統計手法

生存時間のモデル	
共変量と生存時間のモデル	区分指数モデル 区間打ち切りに対応) Cox比例ハザードモデル (中点補充)
2段階法	本研究で提案する方法 Tsiatis et al. (1995)による方法
LOCF	Seaman et al. (2001)による方法 標準的に行われている方法

表2 予測値を用いたリスク評価の結果

	区分指数モデル							
	推定値	リスク比	デビアンズ	p値	推定値	リスク比	標準誤差	p値
HbA1C値 (%)								
2段階法	0.1792	1.20	13.2	0.0003	0.1784	1.20	0.045	< 0.0001
LOCf	0.1284	1.14	12.9	0.0003	0.1314	1.14	0.034	0.0001
空腹時血糖値 (mg/dl)								
2段階法	0.0079	1.008	17.1	< 0.0001	0.0078	1.008	0.0018	< 0.0001
LOCf	0.0035	1.004	9.0	0.0027	0.0034	1.003	0.0010	0.0009

表3 血糖コントロールのリスク因子のモデル化

	推定値	リスク比	デビアンズ	p値
HbA1C (%)				
予測値	0.1792	1.20	13.2	0.0003
平均	0.1658	1.18	30.7	< 10 <sup>-7</sup>
累積 <sup>†</sup>	—	—	40.8	< 10 <sup>-9</sup>
閾値	0.1731	1.19	5.7	0.017
空腹時血糖値 (mg/dl)				
予測値	0.0079	1.008	17.1	< 0.0001
平均	0.0067	1.007	20.3	< 10 <sup>-5</sup>
累積 <sup>†</sup>	—	—	38.6	< 10 <sup>-9</sup>
閾値	0.0080	1.008	16.7	< 0.0001

†: 累積モデルの推定値は単位が異なるため示していない

## 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)

##### 糖尿病性合併症(細小血管症・大血管症)に関する報告

分担研究者 小田原雅人 虎の門病院内分泌代謝科

日本人糖尿病患者における、糖尿病性合併症の予防としては、過去においては、細小血管症の発症、進展予防が主な目的となっていた時代もあった。しかしながら、近年の食生活の欧米化や、生活の都市化により、日本人においても、心筋梗塞、狭心症等の冠動脈疾患、脳梗塞、脳出血等の脳血管障害、閉塞性動脈硬化症等の動脈硬化性疾患の発症、進展予防が欧米先進国並みに重要となってきたという事実がある。その背景には、動物性脂肪の摂取率の増加、運動不足による継続的な肥満傾向の増大を基礎とするインスリン抵抗性の亢進があると考えられる。このような点から、2型糖尿病患者に対する食事療法や運動療法についての介入は、大血管障害の発症、進展予防に極めて重要であることが推察される。しかしながら、細小血管症の発症、進展に関しては、眼底所見や、尿中微量アルブミンの定量測定、CV-R-R 値の変化等の指標によって、進展の度合いを比較的コンスタントに追跡できるが、大血管障害は発症、進展の指標が心血管イベント等のエンドポイントとなる場合が多く、かなりの危険因子の差異が存在し、なおかつ長期の追跡を行わなければ、エンドポイントの差異がでにくいという側面がある。実際、JDC 研究 (JDCS) においても、エンドポイントの有為な差異を観察するには至っていない。しかしながら、これまでの解析により、糖尿病患者における冠動脈疾患の発症頻度が、以前考えられていたよりも高くなってきていることが明らかになっており、欧米白人と比較しても、二分の一程度まで、発症率が増加してきている傾向が認められていることは、非常に貴重なデータであると考えられる。また、この結果を踏まえると、今後、介入によって長期的な大血管障害発症、進展抑制効果が明らかになる可能性があると考えられる。今後は、糖尿病性腎症や、網膜症を合併した症例での大血管障害の合併について分析することにより、大血管障害発症に対する危険因子としての細小血管症の位置づけも明らかになる可能性がある。また、日本人では、心血管イベントの発症の危険因子として、どのようなものが重要であるか、欧米白人と差異はないかなど、日本人で高い喫煙率がどの程度、イベント発症に関与しているか等、貴重なデータが得られる可能性がある。このような観点からも、介入効果の分析とともに、疫学データを得られることの有用性もあると考えられる。心血管イベントの発症は、ある程度の観察期間を要し、また、ある程度期間が経過した後に、イベント発症率の差異が顕在化する傾向にあるため、今後の中期的な観察が極めて重要とかがえられる。

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)

ヘモグロビン A1c の標準化について

分担研究者 佐藤麻子 東京女子医科大学、糖尿病センター講師

HbA1c を HPLC 法で測定する際、HbA1c 分画の前に #C 分画が検出される検体が存在するが、#C 分画の検出頻度や背景因子、分画の有無による血糖コントロール指標としての信頼性などに関しては明らかにされていない。#C 分画が検出された検体 (C+群) n=220 と検出されない検体 (C-群) n=97 を対象として、臨床検査値および免疫学的方法であるラテックス凝集 (LA) 法 HbA1c、グリコアルブミン (GA) を測定し、#C 分画とこれらの検査値の関連について検討した。その結果、C+群では透析例が有意に多く含まれ、BUN、クレアチニンが有意に高値で、AST、ALT、アルブミン、ヘモグロビンが有意に低値であった。さらに、C+群では HbA1c 値が LA 法より HPLC 法で平均 0.5%高値に測定され(P<0.001)、両法による HbA1c 測定値の乖離と関連した因子は BUN、クレアチニンであった。また、C+群では HPLC 法、LA 法ともに GA との相関が弱くなることが認められた。

A. 研究目的

HbA1c の測定法には高速液体クロマトグラフィ法 (以下 HPLC 法) と免疫阻止法やラテックス凝集法などの免疫学的方法がある。HPLC 法では A1c 分画の前に #C 分画が検出され二峰性を示す検体が散見される。我々の施設で使用中の HA-8150: ARKRAY を用いた測定では HbA1c 値は分画パターン of A1c と #C の和として表示されるため、#C 分画の増加に伴い HbA1c 値も高値に測定されることになる。#C 分画の構成成分は完全には同定されておらず、腎不全で増加するカルバミル化やアルコール多飲で増加するアルデヒド化などの非糖化ヘモグロビンの影響により #C 分画が認められることが知られている。

我々は、#C の検出頻度を調査し、臨床検査値との関連について解析を行い、ラ

テックス凝集法 (以下 LA 法) による HbA1c 値およびグリコアルブミン (以下 GA) 値との関連についても検討する。

B. 研究方法

1. 対象と方法

2000 年 8 月 1 日から 9 月 30 日までの 2 か月間に当センターで HbA1c 値を測定した全検体を対象とした。

HbA1c 値はフッ化 Na 入り血糖採血管を使用し HA-8150 (ARKRAY 社) を用い、HPLC 法により測定した。#C 分画の検出は分画パターンによった。#C 分画を認めなかった者 (C-群) と検出された者 (C+群) の 2 群に分けた。

肝機能の指標として AST、ALT、TP、アルブミンを、また腎機能の指標として BUN、クレアチニンをさらに血算 (白血球