

20030460

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 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山田 信博

平成 16 年 3 月

# 目 次

I. 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(JDCStudy)	山田 信博	.....	1
II. 分担研究報告書			
1. 大血管合併症に関する報告書	曾根 博仁 齋藤 康 山崎 義光 笈田 耕治 山田 信博 片山 茂裕	.....	9
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		.....	15
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	.....	23
4. 統計・解析に関する報告	大橋 靖雄 水野佐智子	.....	39
5. 糖尿病合併症(細小血管症・大血管症)に関する報告	野田 光彦	.....	53
6. ヘモグロビン A1cの標準化について	佐藤 麻子	.....	54
7. 介入の現状	石橋 俊	.....	56
8. SDM のメイリングリストに見る糖尿病治療 マニュアルの効用	松岡 健平	.....	58
9. JDCStudy における肥満度別の栄養素摂取量	井藤 英喜 吉村 幸雄	.....	62
10. 運動療法について	清野 弘明 曾根 博仁	.....	77
11. 治療全般について	山崎 義光	.....	78
12. JDCStudy の問題点とその解決	鈴木 仁弥	.....	79
13. JDCStudy の問題点とその解決	宮川潤一郎	.....	81
14. JDCStudy の問題点とその解決	本田 律子	.....	83
15. JDCStudy の問題点とその解決	豊永 哲至	.....	84
16. 糖尿病の治療に関する研究-JDCStudy の問題点	及川 眞一	.....	85
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		.....	87
IV. 研究成果の刊行物・別刷		.....	88
V. 別 紙			
JDCStudy News letter (69~77 号)		.....	109

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	野田光彦	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	東京都済生会中央病院	宮川潤一郎	大阪大学
鈴木仁弥	福井大学	本田律子	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	八木一夫
朝日生命成人病研究所	菊池方利	帝京大学市原病院	茂久田修
医療法人ガラシア病院	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	高橋和眞
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	西山敏彦	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	長山礼三
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、日本の2型糖尿病患者の病態の特徴や専門施設における診療の現況を明らかにするとともに、治療効果を検討することを通じて、糖尿病および血管合併症を抑制するためのエビデンスを確立し、患者の生命予後とQOLの改善に貢献することである。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、欧米人患者対象の研究結果では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、糖尿病治療の難しさを示していた。本研究では、多数の日本人2型糖尿病患者を対象に、患者指導を主な介入手段として介入群の生活習慣や治療の改善を図り、それによるコントロール指標の改善や合併症の抑制が可能かどうかを解析している。同時にコホート全体を前向きに観察することにより、日本の糖尿病患者や糖尿病診療の特徴を抽出して将来の診療に役立てることも目指している。平成8年4月から全国59施設の2205症例に介入を開始し、現在開始後8年が経過している。欧米人患者対象の研究とは異なり、これまで長期的な平均肥満度BMIの増加は認められておらず、平均HbA<sub>1c</sub>値はむしろ低下傾向を示していた。しかし本年度において初めて両群において、平均HbA<sub>1c</sub>値の増悪が認められた。糖尿病網膜症については、日本人患者における最近の1000人年あたりの新規発症、進展増悪率が明らかにされた。また開始時のHbA<sub>1c</sub>値によってその後の網膜症の新規発症、進展増悪に大きな差違が認められ、HbA<sub>1c</sub>9%以上の患者では、7%未満の患者と比較して発症リスクは5.4倍となった。糖尿病腎症については、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、発症リスクは2.3倍に上昇していた。大血管合併症については、今回初めて虚血性心疾患の発症率が脳血管障害を超えた。さらに特記すべきことに、介入群において、非介入群と比較して脳血管障害の発症率が有意に少ないことが判明した。この背景については現在詳細に検討中である。大血管合併症全体の発症リスクは、HbA<sub>1c</sub>9%以上では7%未満と比較して4.1倍、LDLコレステロール160 mg/dl以上では、100mg/dl未満と比較して3.0倍に増加した。したがって、日本の2型糖尿病患者の診療においても、血糖コントロールに加えて、それ以外の多くのリスクファクターも同時にコントロールしていく必要がある。

### 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、昨年発表された平成14年度の厚生労働省の糖尿

病実態調査によると、疑い例を含めて成人の6.3人に一人が罹患していると見積もられている。たとえば成人の失明・腎透析導入の最大の原因

疾患が糖尿病であることからわかるように、これらの患者に発症する細小血管合併症（網膜症・腎症・神経障害）および大血管合併症（虚血性心疾患・脳血管障害）は、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おり、その社会経済学的損失も計り知れない。したがって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。

糖尿病合併症に関する大規模な無作為割付け前向き試験としては、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、このような欧米人対象の研究から得られたエビデンスを、そのまま適用できるかという疑問は以前から呈されている。

本研究 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 月より現在まで介入と追跡が継続されている。本年度は第 7 年次、すなわち平成 14 年（2002 年）4 月 1 日から平成 15 年（2003 年）3 月 31 日に測定されたデータを解析し（イベントは、開始時から平成 15 年 3 月 31 日までにみられたもの）、各種代謝関連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

これまでと同様、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、通常の外来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、数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た。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。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。また本研究では、参加する専門医が交代で執筆する「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。

#### (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。従来の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 8 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 研究結果と考察

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、8 年間が経過した。7 年次までの調査データについては平成 16 年 3 月 3 日現在で、1495 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 107 名、2 年次が 26 例、3 年次が 10 例、4 年次が 9 例、5 年次が 28 例、6 年次が 60 例と、この規模の研究としてはそれほど多くない。

大規模介入試験、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。日本の糖尿病患者のデータで、将来の日本の糖尿病診療に役立つエビデンスを造り上げる、という本研究の趣旨を、専門医の先生方および患者さんの双方によくご理解いただいた結果、この種の研究の中では比較的よく追跡がなされている。しかし、8 年目を迎える現在、症例脱落がやや増加傾向にあり、そ

の点については一層の努力が必要である。今後は、患者さんへのデータのフィードバックのより良い方法などについても検討を進めていく。

介入群の  $HbA_{1c}$  の平均値は 7.55% であり、登録時の 7.62% より低下している。また非介入群では平均 7.62% であり、こちらも登録時の 7.78% より低下している。これまでいずれの群においても、開始後一貫して  $HbA_{1c}$  の低下傾向が認められていたが、今年度初めて、両群とも  $HbA_{1c}$  がやや上昇した。そのほかの検査指標では両群間に有意差を認めたものはない。しかし全登録者において、平均肥満度 (BMI) はまったく増加していないということはむしろ、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と言える。

本研究では、欧米とは異なる日本人糖尿病患者の興味深い特徴も捉えられている。一般に 2 型糖尿病患者は過食により肥満していると思われるがちである。しかし JDCS 登録患者と、年齢・罹病期間・血糖コントロールなどの背景因子が類似した UKPDS の英国白人 2 型糖尿病患者コホートと比較してみると、白人糖尿病患者では確かに著しい肥満 (平均 BMI 約 29) が見られたのに対して、日本人患者はほとんど肥満していない (平均 BMI 約 23) ことが判

明した。

さらに白人および日本人それぞれの一般人口の BMI を糖尿病患者と比較してみると、白人糖尿病患者は、白人一般人口（平均 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（平均 BMI 約 23）とほとんど変わらないことも判明した。それにも関わらず JDCS と UKPDS の調査結果をみると、日本人患者と白人患者の平均摂取エネルギー量は、いずれも平均 1600-1700 kcal とほとんど変わらないことが判明し、結果的に両者間には著しいエネルギー効率の差が存在する可能性が示された。

本研究登録患者における過食者と肥満者の比率の関係を検討すると、患者全体のうち約 1/4 が、摂取エネルギー理想体重 1kg あたり 35kcal を超えていたが、これらの過食患者うち肥満（BMI>25）であったのは 1/4 であり、したがって 2 型糖尿病患者全体に占める「過食でなおかつ肥満している」患者の割合は、全 2 型糖尿病患者のわずか約 5%であることが判明した。

以上をまとめると日本人 2 型糖尿病患者は、白人患者と比較して平均肥満度は約 2 割も少ないにも関わらず、単位体重あたりのエネルギー摂取量は逆に約 2 割も多く、しかし実

際に過食で肥満している患者は約 5%に過ぎないことがわかる。したがって日本人糖尿病患者の病態には、過食による肥満以外の要素もかなり大きく影響している可能性がある。このような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ろう。

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。

まず細小血管合併症に関する解析結果としては、網膜症の 1000 人年あたりの新規発症は 40.6、進展増悪は 16.0 であることが判明した。この新規発症率の数値は、佐々木らによる 10 年前の疫学調査の結果とほとんど変わらず、この 10 年間の糖尿病学と糖尿病診療の著しい進歩にも関わらず、合併症の抑制がまだ不十分であることを示している。

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多くなく、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1000人年あたりの発症率は、15.2であった。わが国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。しかし糖尿病患者では、冠動脈疾患の発症率が脳血管障害の発症率を超え、言わば欧米型に変化しつつあ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、HbA<sub>1c</sub> 9%以上では7%未満と比較して4.1倍、LDL コレステロール 160 mg/dl 以上では、100 mg/dl 未満と比較して3.0倍に増加した。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。また介入群に対する強化治療の効果については、脳血管障害の発症が有意に少ないことが明らかになった。この点については、虚血性心疾患を含むその他の合併症や検査指標に両

群間差がなかっただけに、その機序に興味が集まる。今後いろいろな側面から詳細に検討される予定である。

なお JDCS のプロトコール、登録症例の背景データ、3年目の解析結果などは以前より、国際糖尿病連合 (IDF) 会議、米国糖尿病学会 (ADA) ・日本内科学会、米国心臓学会などにおいて発表された他、複数の国際誌でも出版されており、国際的に注目を集めている。今後もさらに多くの成果が発表される予定である。

#### D 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 (JDCS) を進行させている。

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、今後はさらに詳細な解析が行われることにより、日本人糖尿病患者独自の特徴の発見などを通じて、将来のわが国の糖尿病診療に貢献することが期待される。

#### F. 主要な研究発表

Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication

Study Group. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361: 85, 2003.

Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Still a Chance for Diabetes Education . *Hormone and Metabolic Research* 35: 334-335, 2003.

Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 248-249, 2004

Sone H, Mizuno S, Ohashi Y, Yamada N. Type 2 diabetes in Asian subjects. *Diabetes Care* (in press)

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(JDCS)

大血管合併症に関する報告書

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

目的

境界型を含む 2 型糖尿病患者は、非糖尿病者と比較して動脈硬化性疾患（大血管合併症）の合併頻度・重症度が高いことが知られている。しかし最近の日本の患者における発症率やリスクファクター、さらに強化治療介入に対する反応などについてのデータは必ずしも十分とは言えない。本研究では大血管合併症について、虚血性心疾患（狭心症と心筋梗塞）と脳卒中（脳梗塞と脳出血）の発症をエンドポイントとし、それぞれの診断基準に基づき複数の専門委員による判定を実施している。本報告書では、7 年次までに発症した症例を対象として中間解析を実施した。

方法

開始時から平成 15 年 3 月 31 日までに大血管症エンドポイント（虚血性心疾患及び脳血管障害）に至った患者について、例年通り 3 名（山田信博、山崎義光、笈田耕治）の判定委員により、エンドポイントの基準（詳細は平成 7 年度報告書参照）を満たしているかどうかの認定作業を行った。さらにそれらの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含む統計的解析を行った。

結果と考察

コホート全体の高年齢化を反映して、エンドポイントに達する患者は年々増え続けており、7 年次までの大血管症エンドポイント到達症例は 157 例（重複発症者を含む）であった。その内訳は、虚血性心疾患 84 例（1000 人年あたり 8.0（男性 10.1, 女性 5.6））、

脳血管障害 78 例（1000 人年あたり 7.4（男性 7.9, 女性 6.8））であった（表 1）。これらの頻度は、いずれも久山町研究における非糖尿病群の約 3-5 倍の著明な高値を示したが、英国の UKPDS と比較すると、虚血性心疾患は約半数、脳血管障害はやや多い程度であった。また特記すべきこととして、わが国では伝統的に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るが、2 型糖尿病患者においては、虚血性心疾患の頻度が脳血管障害を上回っていることが明らかになった。2 型糖尿病患者においては、日本の特徴であった脳血管障害優位型から、欧米型の虚血性心疾患優位型へと、疾病構造の変化が進んでいるものと思われる。

これらの大血管イベント発症者を、エンドポイントに達しなかった患者と比較して、ロジスティック重回帰分析でリスクファクターを検討したものを表 2 にまとめた。虚血性心疾患の発症には男性、加齢、LDL コレステロールとトリグリセリドが重要な危険因子であった。脳血管障害においては加齢、収縮期血圧、HbA<sub>1c</sub> の他、本年度より新たに Lp(a)が新たな危険因子として加わった。さらにこれらのリスクファクターの一部について、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たところ、表 3 のようになった。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 4.1 となった。また LDL コレステロールについては、100 mg/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 5.3 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、150 mmHg 以上のリスクは 4.8 倍に達する。これらの結果より日本人患者においても、理想的には LDL は 100 mg/dl 以下に、収縮期血圧は 130mmHg 以下にした方がよいことが示唆され（表 3）、大血管合併症予防における脂質、血圧コントロールの重要性が確認された。今回の解析に用いられたリスクファクターのデータは、いずれも登録時のものである。現在、追跡開始後のコントロール状態の累積効果が、大血管症発症とどのように関連してくるかについて解析を進めている。

介入群と非介入群との比較では、表 4、図 1 に示すように、虚血性心疾患では発症率に有意差がなかったものの、脳血管障害の発症率は介入群の方が有意に低いことが明ら

かになった。両群間には、血糖、脂質、血圧などの検査指標に有意差は認められていないことから、この脳血管障害における群間有意差が、どのような機序で出現したかが興味深い点である。この点については、今後さらに詳細なデータ解析が行われる予定である。

## 結語

大血管合併症を発症していない日本の2型糖尿病患者を、7年間前向きに追跡調査し、虚血性心疾患と脳血管障害の発症率を明らかにした。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日本の2型糖尿病患者の診療においても、大血管症の発症予防には、血糖コントロールのみならず高脂血症や高血圧のコントロールも重要であることが確認された。特に2型糖尿病患者においては、虚血性心疾患が、脳血管障害と同程度以上に発症しやすく、いかにこれを早期に発見し対策を立てるかが今後重要になると思われる。さらに生活習慣介入を中心とした強化治療が、脳血管障害の発症率を低下させることが明らかになり、その詳しい機序の解析が待たれる。

表 1 JDCS 開始 7 年後における 1000 人年あたりの大血管合併症イベントの発症数

	虚血性心疾患	脳血管障害
JDCS(男/女)	8.0 (10.1/5.6)	7.4 (7.9/6.8)
久山町研究	5.0	6.5
非糖尿病患者(久山町研究)	1.6	1.9-2.3
UKPDS(対照群/強化治療群)	17.4/14.7	5.6 / 5.0

表 2 JDCS 開始 7 年後における大血管合併症（虚血性心疾患、脳血管障害）のリスクファクター(ロジスティック回帰分析, 変数選択法,  $p < 0.05$  の因子)

#### 大血管合併症全体

全体 収縮期血圧 (.001), HbA<sub>1c</sub> (.002), 年齢(.003), 性別 (.010), Lp(a) (.018)

男性 HbA<sub>1c</sub> (.002), 収縮期血圧 (.015), 年齢(.033), Lp(a) (.037), トリグリセリド(.045)

女性 収縮期血圧 (.021), 年齢(.036)

#### 虚血性心疾患

全体 性別 (.001), トリグリセリド (.003), 年齢(.004), LDL コレステロール (.007)

男性 年齢(.001), トリグリセリド (.002), LDL コレステロール (.015)

女性

#### 脳血管障害

全体 収縮期血圧 (.002), HbA<sub>1c</sub> (.028), Lp(a) (.039), 年齢(.062)

男性 収縮期血圧 (.016), HbA<sub>1c</sub> (.047)

女性 年齢(.020), 収縮期血圧 (.026)

表 3 ロジスティック単解析によるオッズ比の推定 (\*P<0.05)

大血管合併症全体

変数	水準	ハザード比の推定			線形性の仮説の検定		
		ハザード比	95%信頼下限	95%信頼上限	$\chi^2$ 乗値	自由度	P値
HbA1c	6.5未満	-	-	-	15.40	3	0.002
	6.5以上7.5未満	1.59	0.91	2.81			
	7.5以上8.5未満	1.04	0.56	1.92			
	8.5以上	2.29	1.28	4.07			
LDL	100未満	-	-	-	7.42	4	0.116
	100以上120未満	1.04	0.65	1.67			
	120以上140未満	1.04	0.64	1.68			
	140以上160未満	1.14	0.67	1.92			
	160以上	1.82	1.10	3.00			
SBP	130未満	-	-	-	13.54	3	0.004
	130以上140未満	1.48	1.00	2.20			
	140以上150未満	1.17	0.73	1.88			
	150以上	2.20	1.43	3.41			
BMI	20未満	-	-	-	1.48	2	0.478
	20以上26未満	1.08	0.69	1.72			
	26以上	1.36	0.78	2.35			

虚血性心疾患

変数	水準	ハザード比の推定			線形性の仮説の検定		
		ハザード比	95%信頼下限	95%信頼上限	$\chi^2$ 乗値	自由度	P値
HbA1c	6.5未満	-	-	-	10.14	3	0.017
	6.5以上7.5未満	1.35	0.67	2.73			
	7.5以上8.5未満	0.66	0.29	1.49			
	8.5以上	1.84	0.89	3.80			
LDL	100未満	-	-	-	6.92	4	0.140
	100以上120未満	1.40	0.69	2.84			
	120以上140未満	1.70	0.85	3.39			
	140以上160未満	1.83	0.87	3.85			
	160以上	2.55	1.22	5.30			
SBP	130未満	-	-	-	2.80	3	0.423
	130以上140未満	1.18	0.69	2.03			
	140以上150未満	1.02	0.53	1.94			
	150以上	1.67	0.90	3.09			
BMI	20未満	-	-	-	1.65	2	0.439
	20以上26未満	1.31	0.69	2.48			
	26以上	0.90	0.38	2.13			

脳血管障害

変数	水準	ハザード比の推定			線形性の仮説の検定		
		ハザード比	95%信頼下限	95%信頼上限	$\chi^2$ 乗値	自由度	P値
HbA1c	6.5未満	-	-	-	6.08	3	0.108
	6.5以上7.5未満	1.91	0.79	4.60			
	7.5以上8.5未満	1.51	0.60	3.81			
	8.5以上	2.66	1.08	6.52			
LDL	100未満	-	-	-	4.39	4	0.356
	100以上120未満	0.77	0.40	1.46			
	120以上140未満	0.68	0.35	1.34			
	140以上160未満	0.73	0.35	1.55			
	160以上	1.34	0.68	2.63			
SBP	130未満	-	-	-	11.03	3	0.012
	130以上140未満	1.87	1.08	3.25			
	140以上150未満	1.27	0.83	2.53			
	150以上	2.62	1.42	4.83			
BMI	20未満	-	-	-	5.67	2	0.059
	20以上26未満	0.97	0.50	1.86			
	26以上	1.80	0.87	3.76			

表 4. JDCS 開始 7 年後における大血管合併症に対する介入効果の検討  
(ログランク検定, \*P<0.05)

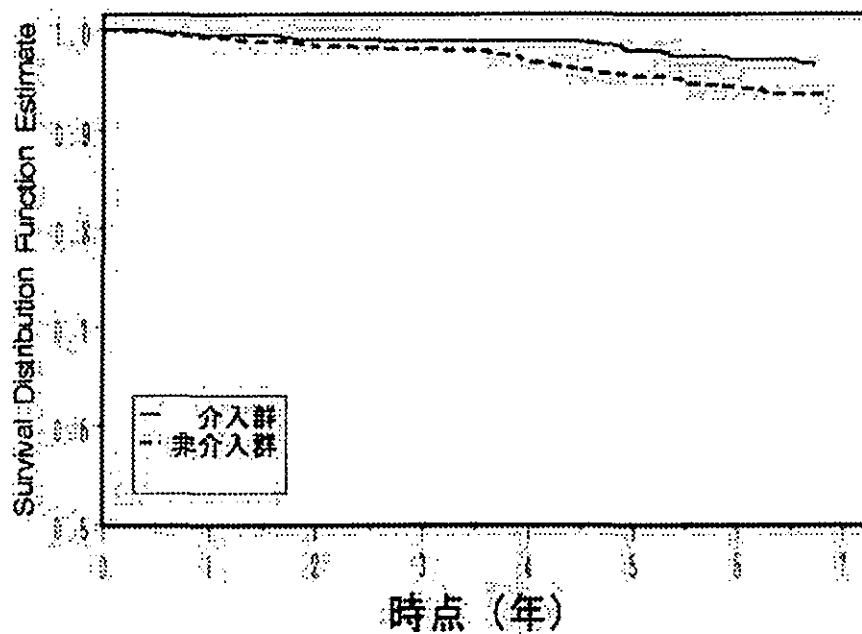
脳血管障害

		$\chi^2$ 乗値	自由度	P 値
全体		8.87	1	0.003 *
性別	男性のみ	3.75	1	0.053
	女性のみ	5.44	1	0.020 *

虚血性心疾患

		$\chi^2$ 乗値	自由度	P 値
全体		0.00	1	0.972
性別	男性のみ	0.11	1	0.741
	女性のみ	0.40	1	0.529

図 1 介入の有無別の脳血管障害発症のカプラン・マイヤープロット





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 埼玉医科大学内科学(内分泌・糖尿病部門)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 1899 例のうち、基準を満たす 1780 例を解析対象者とした。尿 Alb/Cr の分布の年次推移を集計し、 $\log(\text{尿 Alb/Cr 比})$ を求め、登録時尿 Alb/Cr 比や群や薬剤との影響を分散分析を行った。この結果、登録時尿 Alb/Cr は腎症の進展に関与するが、群の効果は明らかでなく、介入の効果は明らかでなかった。登録時降圧剤の影響をみると、薬剤の有無および薬剤と年の交互作用項が有意になっていた。傾向を調べるために、調整済み平均値のプロットをみると、必ずしもどちらかが大きくなるというような量的な交互作用はみられず、効果の検討が難しい質的な交互作用があった。今後、腎症と経年的な血圧のコントロール状況や降圧薬の単剤か併用かなどの解析が必要であり、さらに血圧値に対する介入が必要と思われる。

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。

1 年次から 6 年次までの尿 Alb/Cr 比の集計し、ここでの解析対象は、腎症判定のための追跡対象者である 1899 例とした(表 1)。登録時は 2 回の測定の平均値、1 年次から 6 年次までは 1 回から 4 回までの測定値の平均値を算出し、4 つの水準に分類した。

(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) 解析方法

#### 1. 介入効果の検討

1 年次から 6 年次までは、尿 Alb/Cr 比は 1 回から 4 回まで測定されている。各年次ごとの平均値を算出し、応答変数として用いることとした。

尿 Alb/Cr 比は非常に歪んだ分布をもつ傾向があり、(とても大きいなどの)極端な値が解析結果に影響を及ぼすことが考えられた。従って、これらを考慮するために、尿 Alb/Cr 比に対し、対数変換を行った。

群(介入・非介入)と登録時 log(尿 Alb/Cr 比)の効果を調べるために、以下のモデルを設定し、繰り返し分散分析を行った。

[モデル]  $\log(\text{尿 Alb/Cr 比}) = \log(\text{登録時の尿 Alb/Cr 比}) + \text{群} + \text{時点} + \text{群} * \text{時点}(\text{交互作用})$

ここで調べるのはまず、

- ・ 群と時点に交互作用があるか (=介入群と非介入群で時点の効果が異なるか)

更にその次に、

- ・ 群の効果はあるか
- ・ 登録時の log(尿 Alb/Cr 比)に効果があるか

である。

#### 2. 登録時降圧剤の log(尿 Alb/Cr 比)への効果

ここでの解析対象は、2 と同様、腎症判

定のための追跡対象者である 1899 例とした。

まず、登録時の集計を行い、次に 1 年次から 6 年次までの集計を行った(表 4-7)。

登録時降圧剤の log(尿 Alb/Cr 比)への効果を調べるために、以下のモデルを設定し、繰り返し分散分析を行った。

[モデル]

$\log(\text{尿 Alb/Cr 比}) = \log(\text{登録時の尿 Alb/Cr 比}) + \text{薬剤} + \text{時点} + \text{薬剤} * \text{時点}(\text{交互作用})$

ここで調べるのはまず、

- ・ 薬剤と時点に交互作用があるか (=薬剤ごとに時点の効果が異なるか)

更にその次に、

- ・ 薬剤の効果はあるか

である。

薬剤の分類は以下の 2 つの場合とした

- ・ カテゴリ①

[降圧剤投与なし・あり] (2 分類)

- ・ カテゴリ②

[降圧剤投与なし・ACE 阻害剤・Ca 拮抗剤・その他の降圧剤投与あり] (4 分類)

(\* ; 利尿剤は症例数があまり多くなかったため、その他に含めた)

### C. 結果

#### 1. 介入効果の検討

各年次の集計結果を表 2 に示す。

群(介入・非介入)と登録時 log(尿 Alb/Cr 比)の効果を調べるために、以下のモデルを設定し、繰り返し分散分析を行った。

分散分析表を表 3 に示し、調整済み平均値のプロットを経年的にみた図を図 1 に示す。群と年(時点)の交互作用項の p 値が

0.4904 となっており、交互作用項は有意とはならなかった。従って、群と年には交互作用項を無視した解析をすることも適当といえる。ここでは、交互作用項は影響が小さいとして、群や登録時尿 Alb/Cr 比などの主効果をそのままのモデルで調べた。

分散分析表より、群は p 値が 0.8896 となり、介入群と非介入群では尿アルブミン値に有意差がみられなかった。従って、介入することによって効果があるとはいえないという結果が得られた。

更に、登録時尿 Alb/Cr 比の p 値をみると <0.0001 となっており有意差が見られた。従って、登録時尿 Alb/Cr 比が 1 年次以降の尿 Alb/Cr 比に影響を与えることが示唆された。

## 2. 登録時降圧剤の log(尿 Alb/Cr 比) への効果

分散分析表をみると、[カテゴリ①]の場合も[カテゴリ②]の場合も、ともに薬剤と年の交互作用項が有意になっていた(表 8、9)。図 2 および 3 に示すが、傾向を調べるために、調整済み平均値のプロットをみると、必ずしもどちらかが大きくなるというような量的な交互作用はみられず、効果の検討が難しい質的な交互作用があった。

## D. まとめ

既に平成 14 年度に報告したように、コックス回帰の結果より、年齢、HbA1c、SBP、BMI、中性脂肪が腎症発症に影響していることが示唆されている。すなわち、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。

今回の結果からは、生活習慣改善の介入効果は腎症の進展に関する限りは明らかでなかった。また、血圧値の糖尿病腎症の進展に関する関連が平成 14 年度に明らかにされているが、降圧薬の有無あるいは降圧薬の種類との関連が明らかでなかった。

## 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、血糖や

血圧が腎症の進展に関わることは明らかにされている。しかしながら、今回の解析の結果からは、登録時降圧剤の尿 Alb/Cr 比への効果は明らかにならなかった。今後、分類を変えるか、又は解析方法を変えるなどして、更なる検討が必要である。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、降圧薬の種類や単剤か併用かなどと腎症発症・進展との関連をさらに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、昨年度の結果から腎症発症に年齢、HbA1C、SBP、BMI、中性脂肪が影響していることが示唆され、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、経年的な血圧値、降圧薬の種類や単剤か併用かなどと腎症発症・進展との関連をさらに検討する必要がある、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。