

表 1. 腎症判定のための追跡対象者

	人数
登録数	2547
登録時に BUN、S-Cr、尿 Alb/Cr 比が欠測	58
BUN \leq 30 and S-Cr \leq 1.1 を満たさない者	47
1 型糖尿病 and 不明	23
腎症判定委員会による判定	32
登録時尿 Alb/Cr 比が 2 回とも 300 以上	27
登録日が不明の者	1
腎症判定のための対象者数	1899
尿 Alb/Cr 比が全く追跡がされていない	119
今回の経時データ解析の対象者	1780

表 2. 1 年次から 6 年次までの尿 Alb/Cr 比の集計

尿 Alb/Cr 比	登録時	1 年次	2 年次	3 年次	4 年次	5 年次	6 年次
30 未満	1361	1328	1172	1173	1030	1007	899
30-150	462	320	267	283	242	245	158
150-300	57	38	40	59	45	43	33
300 以上	19	32	20	28	31	36	27
合計	1899	1718	1499	1543	1348	1331	1117

表 3. 分散分析表

要因	自由度	F 値	p 値
log(登録時 Alb/Cr 比)	1	288.31	<.0001
群	1	0.02	0.8896
年	5	22.12	<.0001
群*年	5	0.88	0.4904

図 1. 群（介入・非介入）と調整済み平均値のプロット

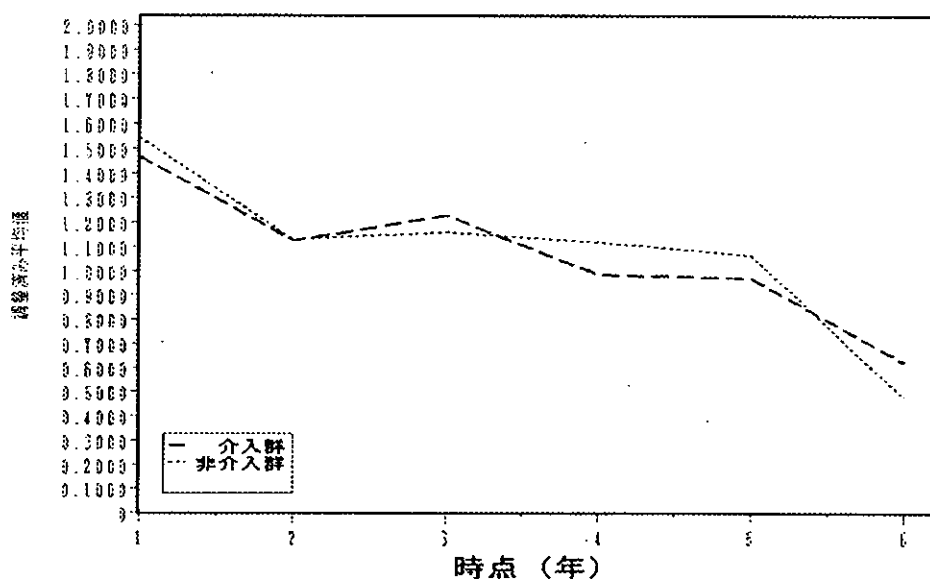


表 4. 降圧剤投与の有無について

投与なし	投与あり	合計
1374	521	1895

(*) 4 例の欠損があり、1855 例となっている

表 5. 降圧剤投与ありの場合の、降圧剤の種類について

ACE 阻害剤	Ca拮抗剤	β遮断剤	α遮断剤	αβ遮断剤	利尿剤	その他の降圧剤
211	266	16	9	7	6	5

ACE 阻害剤	Ca拮抗剤	β遮断剤	α遮断剤	αβ遮断剤	利尿剤	その他の降圧剤
211	266	16	9	7	6	5

(*) 追跡調査表と異なり、登録時の調査票は併用を聞けるようになっていないため、併用のある症例は、どこか一つに属していることになる。

表 6. 1 年次から 6 年次の集計結果
降圧剤投与の有無について

年次	投与なし	投与あり	合計
1	1294	543	1837
2	1213	564	1777
3	1127	568	1695
4	1043	576	1619
5	959	595	1554
6	804	551	1355

表 7. 各年次毎の降圧薬の種類

年次	ACE 阻害剤	Ca拮抗 剤	β 遮断剤	α 遮断剤	$\alpha\beta$ 遮断剤	利尿剤	ARB	その他の 降圧剤
1	235	390	56	64	12	22	0	18
2	253	405	55	66	9	24	0	18
3	264	407	51	63	12	24	3	18
4	272	421	52	70	13	19	19	19
5	270	426	49	70	13	22	62	16
6	236	384	58	64	15	26	115	15

表 8. 登録時の降圧薬の有無による分散分析表
[カテゴリ①の場合]

要因	自由度	F 値	p 値
log(登録時 Alb/Cr 比)	1	280.67	<.0001
登録時降圧薬	5	13.49	<.0001
年	1	1.38	0.2409
登録時降圧薬*年	5	3.3	0.0058

図 2. [カテゴリ①の場合]調整済み平均値のプロット

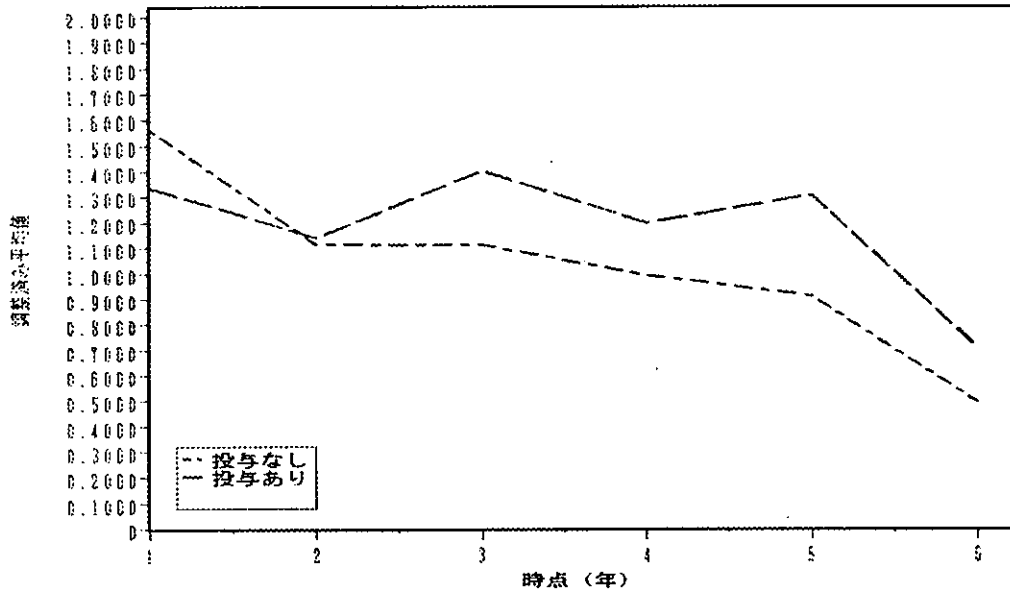
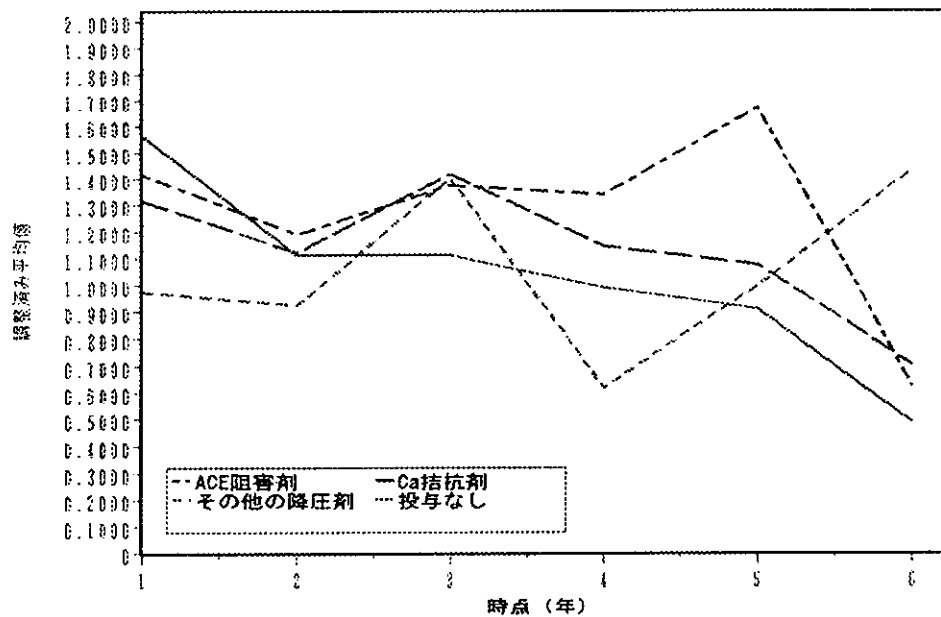


表 9. 登録時の降圧薬の種類による分散分析表

要因	自由度	F 値	p 値
log(登録時 Alb/Cr 比)	1	278.92	<.0001
登録時降圧薬	5	2.31	0.0423
年	3	0.62	0.6006
登録時降圧薬 * 年	15	1.83	0.0261

図 3. [カテゴリ②の場合]調整済み平均値のプロット



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)

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7年間にわたり経過観察した結果を解析した。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、進展に關与する因子の解析、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エンドポイントとして検討した。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網膜症の発症、進展に關連する因子を多変量解析を用いて検討した。

3. 結果、結論

網膜症発症（1次予防）は糖尿病患者において年率約4%でおこり、軽症網膜症の重症化（2次介入）では年率約1.6%でみられた。両群とも、介入効果の有効性はみられなかった。1次予防群においては多変量解析の結果、糖尿病罹病期間、HbA1c、空腹時血糖値、収縮期血圧と糖尿病網膜症発症との有意な關連が示された。軽症網膜症の進展には HbA1c の關連が見られた。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結果、両群とも HbA1c 7%未満ではそれ以上に比較して網膜症の発症、進展が有意に定率であり、血糖コントロールの目標値となりうると考えられた。網膜症発症については収縮期血圧を140mmHg未満にコントロールすることが必要であると考えられる。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。多施設前向き研究法をもちいて網膜症の発症、進行に關与する因子としては、糖尿病罹病期間、血糖コントロール、血圧などが日本人における多数例での検討として昨年度(2002年度)報告した。本年度は7年間の経過観察の結果について報告する。本年度においては、網膜症経過観察プログラムとしては、さらに経過観察期間を長くして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専用の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 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おう。

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

2. 種類のイベントの設定をおこなった。

1次予防群と2次介入群に対し、

(1)「両目イベント」:まず、右目のイベントと左目のイベントを各々集計した。この両方の目のイベントを用いたデータを両目イベントと呼ぶこととする。

(2)「発症イベント」:生存関数の推定や介入効果の検討には、左右のうち先に発症した方をイベントとし、集計を行った。ちなみに、後者の方がプロトコル通りのイベントである。このイベントを用いたデータを発症イベントと呼ぶこととする。

(3)欠損の補完など

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。

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、臨床検査日の最終検査日を最終的に観測された値として用いた。

3. 解析

解析は、1次予防群と2次介入群に対して、別々に行われるものとする。

また、今回の解析は、今年の解析に、7年次の情報を加えた追加解析である。

(1)登録時背景因子の集計

登録時背景因子の集計を行った。

(2)イベントの集計

「発症イベント」の、介入群・非介入群と年次ごとの集計を行った。更に、発症率(または進行率)を求めた。

(3)介入効果の検討

「発症イベント」に対し、介入群・非介入群の群と発症(または進行)との関連、つまり介入効果を検討するために、ログランク検定を行った。

また、群ごとの生存関数の推定を行った。

(4)リスク因子の効果の検討

a.単変量解析

「発症イベント」を用いて、予備的解析として、

リスク因子と考えられる変数の発症(または進行)への影響の評価を行った。リスク因子としては、性別と登録時に測定された年齢・罹病期間・HbA1c・FBS・収縮期血圧・拡張期血圧・BMI・総コレステロール・中性脂肪・HDL・LDL・LPA・CPR・IRIを用いた。解析には、ログランク型の順位スコアを用いた検定を行った。

主要なリスク因子に関する解析

「発症イベント」を用いて、主要なリスク因子に関する解析を行った。

特に発症(又は進行)と関連が示唆される変数についてカテゴリを作成し、ハザード比の推定を行った。ここではリスク因子としてHbA1cとFBSと収縮期血圧(SBP)を用いた。

更に、各カテゴリごとの生存関数の推定を行った。

カテゴリは以下のとおりとする。

HbA1c:「-7」「7-9」「9-」

FBS:「-110」「111-125」「126-140」「141-」

SBP:「-140」「141-」

解析には、COX比例ハザードモデルを用いた。

b.多変量解析

「両目イベント」を用いて、主要なリスク因子を含めたLWAモデル(COX比例ハザードモデル)により、各リスク因子の効果の検討を行った。

C.研究結果

1. 1次予防群のデータ集計・解析結果

(1)イベントの集計

「発症イベント」の、介入群・非介入群と年次ごとの集計の結果を、[表2]に示す。イベントの発症数は、7年次のものはないが、6年次に新たに発症と判明した症例がいたため、2002年より数名の増加がみられた。

発症率を求めた結果を、[表3]に示す。全体では、40.58(人/1000人年)の発症率が推定された。

(2)介入効果の検討

「発症イベント」に対し、介入群・非介入群の群について、ログランク検定を行った結果を[表4]に示す。P値が0.25となっており、生存時間での群間差はみられなかった。生存関数の推定結果を[図1]に示す。

(3)リスク因子の効果の検討

a.単変量解析

「発症イベント」を用いた、各リスク因子に対す

る、ログランク型の順位スコアを用いた検定の結果を[表 5]に示す。

[表 5]より、性別、罹病期間、HbA1c、FBS で p 値が小さく、発症との関連が示唆された。また、総コレステロールと LDL コレステロールで p 値がやや小さくなっており、これも発症との関連が示唆された。

b. 主要なリスク因子に関する解析

「発症イベント」を用いた、HbA1c と FBS と収縮期血圧 (SBP) のカテゴリ化した場合の COX 回帰 (単回帰) の結果を[表 6]に示す。HbA1c のカテゴリごとの生存関数の推定結果を[図 2]に示す。

[表 6]より、HbA1c では、「7 未満」とそれ以外のカテゴリ「7 以上 9 未満」「9 以上」でともに有意差がみられた。ハザード比も 2.42、4.86 と非常に高くなっていった。また、線形仮説の検定の結果が有意となっていることから、3 つのカテゴリの群間で生存時間の分布に差があることが示唆された。

FBS では、「110 未満」とそれ以外のカテゴリに有意差が見られなかった。これは、そもそも発症との関連が小さい、又はカテゴリが適当でなかったことが考えられる。

SBP では、「140 未満」と「140 以上」で有意差が見られた。

c. 多変量解析 (LWAモデル)

「両目イベント」を用いて、主要なリスク因子を含めた LWAモデル (COX 比例ハザードモデルの拡張) により多変量解析を行った。ここでは、結果変数には「両目イベント」、リスク因子として説明変数には、群・性別・HbA1c (5-4-2 のカテゴリ)・SBP (5-4-2 のカテゴリ)・罹病期間・総コレステロールを含めた。

解析結果を[表 7]に示す。結果の解釈には、ハザード比とその信頼区間を用いる。

- ▶ 群間差は、リスク因子で調整した結果からも、有意差はみられなかった。
- ▶ HbA1c、SBP、罹病期間は、有意差がみられ、発症との関連が示唆された。
- ▶ 総コレステロールと性別は、他の変数で調整すると、有意差がみられなくなった。

2. 2次介入群に対する解析結果

(1) イベントの集計

「発症イベント」の、介入群・非介入群と年次ごとの集計の結果を、[表 8]に示す。イベントの発症数は、7 年次のものと 6 年次に新たに発症と判明した症例がいたため、昨年より数名の増加がみられた。

発症率を求めた結果を、[表 9]に示す。全体では、16.01 (人/1000 人年) の発症率が推定された。

(2) 介入効果の検討

「発症イベント」に対し、介入群・非介入群のについて、ログランク検定を行った結果を[表 10]に示す。P 値が 0.97 となっており、生存時間での群間差はみられなかった。生存関数の推定結果を[図 3]に示す。

(3) リスク因子の効果の検討

a. 単変量解析

「発症イベント」を用いた、各リスク因子に対する、ログランク型の順位スコアを用いた検定の結果を[表 11]に示す。

[表 11]より、

性別、年齢、HbA1c で p 値が小さく、発症との関連が示唆された。

FBS と中性脂肪において、p 値がやや小さくなっており、これも発症との関連が示唆された。

1 次予防群の結果と多少異なる結果となった。

b. 主要なリスク因子に関する解析

「発症イベント」を用いた、HbA1c と FBS と収縮期血圧 (SBP) のカテゴリ化した場合の COX 回帰 (単回帰) の結果を[表 12]に示す。HbA1c のカテゴリごとの生存関数の推定結果を[図 4]に示す。

[表 12]より、

HbA1c では、「7 未満」とそれ以外のカテゴリ「7 以上 9 未満」「9 以上」でともに有意差がみられた。ハザード比も 4.75、11.31 と非常に高くなっていった。また、線形仮説の検定の結果が有意となっていることから、3 つのカテゴリの群間で生存時間の分布に差があることが示唆された。

FBS では、「110 未満」の症例が少なかったため、「110 未満」と「126 未満」を同一カテゴリとして用いた。「126 以上 140 未満」のカテゴリに有意差が見られなかったが、「140 以上」に対しては有意差がみられた。

SBP では、「140 未満」と「140 以上」で有意差が

見られなかった。

c. 多変量解析 (LWAモデル)

「両目イベント」を用いて、主要なリスク因子を含めたLWAモデル (COX 比例ハザードモデル) により多変量解析を行った。ここでは、結果変数には「両目イベント」、リスク因子として説明変数には、群・性別・HbA1c (5-4-2のカテゴリー)・SBP (5-4-2のカテゴリー)・年齢を用いた。

結果を[表 13]に示す。結果の解釈には、ハザード比とその信頼区間を用いる。

- ▶ HbA1cは、有意差がみられた。
- ▶ 中性脂肪と年齢と性別とSBPは、他の変数で調整すると、有意差がみられなくなった。

D. 考察

本年度で7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 (二次介入) に関連する因子の解析結果が得られた。今年の解析においては、統計解析手法を進展させた。具体的には二次介入での解析で欠損データを生かすために補完をおこなったこと、イベントは2種類 (発症イベントと両目イベント) においてリスク因子の解析をおこなった。それぞれ、前者ではCOX比例ハザードモデルを用い、後者では主要なリスク因子を含めたLWAモデル (COX比例ハザードモデル) をもちいて解析をおこなった。

網膜症の発症のイベントを観察する1次予防群において、左右眼の先に発症した方をイベントとしていると、日本人の糖尿病患者では年率約4%の患者で網膜症が発症していくことが明らかになった。さらに、ログランク検定により介入効果の検討をした結果 (「発症イベント」)、介入効果の有効性は今年度でもみられなかった。また、網膜症の発症を見る発症イベントにはHbA1c、FBS、SBPが有意の関連が見られた。左右眼両方のイベントを考慮した多変量解析 (LWAモデル) を用いた解析により、HbA1c、SBP、罹病期間に有意な関連がみられた。以上は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。網膜症の発症に糖尿病罹病期間、HbA1c、収縮期血圧、空腹時血糖の影響が有意に大きいことが今回の研究で明らかにされた。これらの結果はDCCT、UKPDS、Kumamoto studyにおける結果と矛盾しないものである。

軽症非増殖網膜症が重症非増殖網膜症若しくは増殖網膜症への進展を検討する2次介入群においては、発症イベント (左右眼の先に発症した方をイベントとする) の検討で年率約1.6%の患者で重症化することが明らかになった。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。網膜症重症化に関連する危険因子の検討ではHbA1cの有意な関連が示された。

網膜症の発症、進展を防ぐためのHbA1cの値について今回の検討から、一次予防、二次介入両群でともにHbA1c 7%以下にコントロールすることにより網膜症の発症、重症化のリスクを低くすることが示唆された。網膜症発症予防のための閾値については、日本人を対象にしたKumamoto Studyでは6.5%との結果が報告されているが、欧米人を中心として検討した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。欧米人と日本人ともにHbA1cの治療目標値の設定の重要なエビデンスを提供するものと考えられる。

血糖コントロール以外のリスク因子としては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41%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が報告されている。今回の検討でも、収縮期血圧が140mmHgを超えない群に比較して140mmHg以上の群では網膜症発症が約1.8倍になることが示された。しかし興味深いことに軽症網膜症の重症化には血圧の有意な関連が見られなかったが、UKPDS report 50でも同様に網膜症の重症化に血圧は有意な関連が見られなかった。この理由が不明であるが、網膜症の重症化のメカニズム解明に役立つと考えられる。

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、進展に関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。今後の経過観察、解析については：

- 1) 追跡調査表の判定と眼底写真判定の一致率
- 2) HbA1cなどの測定値と網膜症の発症との関連について、時間依存性共変量による解析
- 3) 大血管症と網膜症の関連の検討

などをテーマとしていきたいと考えている。

E.結論

糖尿病網膜症の発症、進行に関与する因子の検討の結果、網膜症発症には血糖コントロールに加えて血圧が関連すること、網膜症重症化には血糖コントロールがまず一番に重要であることが明らかになった。生活指導（ライフスタイル介入）の効果をはみられなかったが、今後の経過観察をおこなっていく。

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. イベント集計

年次	全体		介入群		非介入群	
	イベント 発症	打ち切り	イベント 発症	打ち切り	イベント 発症	打ち切り
1年目	18	33	11	18	7	15
2年目	72	81	43	38	29	43
3年目	73	91	38	43	35	48
4年目	44	91	19	49	25	42
5年目	20	263	10	132	10	131
6年目	2	504	0	240	2	264
7年以降	0	44	0	23	0	21
合計	229	1107	121	543	108	564

表 3. 発症率の推定

全体	発症率 (人/1000 人年)	
	介入群	非介入群
40.58	43.67	37.59

表 4. 介入効果の検討(ログランク検定)

χ^2 乗値	自由度	P 値
1.32	1	0.25

表 5. 単変量解析

	χ^2 乗値	自由度	P 値	
性別	6.39	1	0.012	*
年齢(歳)	0.55	1	0.457	
罹病期間(年)	33.58	1	<.0001	*
HbA1c(%)	87.14	1	<.0001	*
空腹時血糖(mg/dl)	61.07	1	<.0001	*
収縮期血圧(mmHg)	2.53	1	0.112	
拡張期血圧(mmHg)	0.42	1	0.517	
BMI	1.59	1	0.207	
総コレステロール(mg/dl)	3.81	1	0.051	*
中性脂肪(mg/dl)	0.01	1	0.929	
HDL	0.12	1	0.734	
LDL コレステロール (mg/dl)	3.39	1	0.066	
Lp(a) (mg/dl)	0.10	1	0.748	
CPR	0.26	1	0.611	
インスリン(μ U/ml)	0.53	1	0.468	

表 6. 主要な変数に対する解析 (単
変量解析)

変数		COX 回帰による推定			線形仮説の検定		
		ハザード比	95%信頼 下限	95%信頼 上限	χ^2 乗 値	自由度	P 値
HbA1c	7 未満	—	—	—	55.4098	2	<.000 1
	7 以上 9 未 満	2.425	1.703	3.454 *			
	9 以上	4.863	3.207	7.375 *			
FBS	110 未満	—	—	—	8.5051	3	0.036 6
	110 以上 126 未満	0.684	0.356	1.313			
	126 以上 140 未満	0.774	0.443	1.351			
	140 未満	1.192	0.748	1.901			
SBP	140 未満	—	—	—	4.1234	1	0.042 3
	140 以上	1.34	1.01	1.778 *			

表 7. 多変量解析 (LWA
モデル)

変数	水準	自由度	パラメータ推定値	標準誤差	χ^2 乗値	P 値	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	
群	非介入群	-	-	-	-	-	-	-	-
	介入群	1	-0.20	0.14	2.10	0.15	0.82	0.62	1.07
性別	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
	男性	1	0.25	0.14	3.26	0.07	1.29	0.98	1.69
HbA1c	7 未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	7 以上 9 未満	1	0.82	0.19	19.24	<.0001	2.28	1.58	3.29
	9 以上	1	1.68	0.22	60.76	<.0001	5.39	3.53	8.23
SBP	140 未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	140 以上	1	0.44	0.15	8.54	0.00	1.55	1.16	2.08
罹病期間	1 年	1	0.05	0.01	43.57	<.0001	1.06	1.04	1.07
総コレステロール	10mg/dl	1	0.00	0.00	0.68	0.41	1.02	0.98	1.05

表 8. イベント集計

	全体		介入群		非介入群	
	イベント発症	打ち切り	イベント発症	打ち切り	イベント発症	打ち切り
1年目	2	15	1	7	1	8
2年目	4	27	3	15	1	12
3年目	9	35	4	18	5	17
4年目	8	38	6	20	2	18
5年目	3	101	0	56	3	45
6年目	5	200	2	105	3	95
7年以降	3	19	3	8	0	11
合計	34	435	19	229	15	206

表 9. 発症率の推定

	発症率 (人/1000人年)		
	全体	介入群	非介入群
	16.01	16.92	14.98

表 10. 介入効果の検討(ログランク検定)

χ^2 乗値	自由度	P 値
0.00	1	0.972

表 11. 単変量解析

	χ^2 乗値	自由度	P 値	
性別	5.05	1	0.025	*
年齢(歳)	7.70	1	0.006	*
罹病期間(年)	0.09	1	0.765	
HbA1c(%)	9.79	1	0.002	*
空腹時血糖(mg/dl)	3.46	1	0.063	*
収縮期血圧(mmHg)	3.21	1	0.073	
拡張期血圧(mmHg)	1.78	1	0.182	
BMI	0.23	1	0.629	
総コレステロール(mg/dl)	0.56	1	0.455	
中性脂肪(mg/dl)	3.59	1	0.058	*
HDL	0.57	1	0.452	
LDL コレステロール(mg/dl)	0.13	1	0.721	
Lp(a) (mg/dl)	0.00	1	0.990	
CPR	0.80	1	0.370	
インスリン(μ U/ml)	0.17	1	0.680	

表 12. 主要な変数に対する解析 (単変量解析)

変数	COX 回帰による推定			線形仮説の検定		
	ハザード比	95%信頼下限	95%信頼上限	χ^2 乗値	自由度	P 値
HbA1c	7 未満	—	—	14.70	2	0.001
	7 以上 9 未満	4.75	1.27			
	9 以上	11.31	3.00			
FBS	110 未満	—	—	5.26	2	0.072
	110 以上 126 未満	—	—			
	126 以上 140 未満	2.11	0.42			
	140 未満	4.21	1.15			
SBP	140 未満	—	—	0.55	1	0.458
	140 以上	0.74	0.34			

表 13. 多変量解析 (LWA
モデル)

変数	水準	自由度	パラメータ推定値	標準誤差	χ^2 乗値	P 値	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	
群	非介入群	-	-	-	-	-	-	-	-
	介入群	1	-0.14	0.40	0.13	0.72	0.87	0.40	1.88
性別	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
	男性	1	0.41	0.40	1.06	0.30	1.51	0.69	3.33
HbA1c	7 未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	7 以上 9 未満	1	1.46	0.77	3.65	0.06	4.32	0.96	19.39
	9 以上	1	2.23	0.79	7.97	0.00	9.29	1.98	43.68
SBP	140 未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	140 以上	1	-0.33	0.43	0.57	0.45	0.72	0.31	1.69
年齢	5 歳	1	-0.04	0.03	1.69	0.19	0.84	0.64	1.09

図1. 1次予防群：群別の Kaplan-Meier プロット

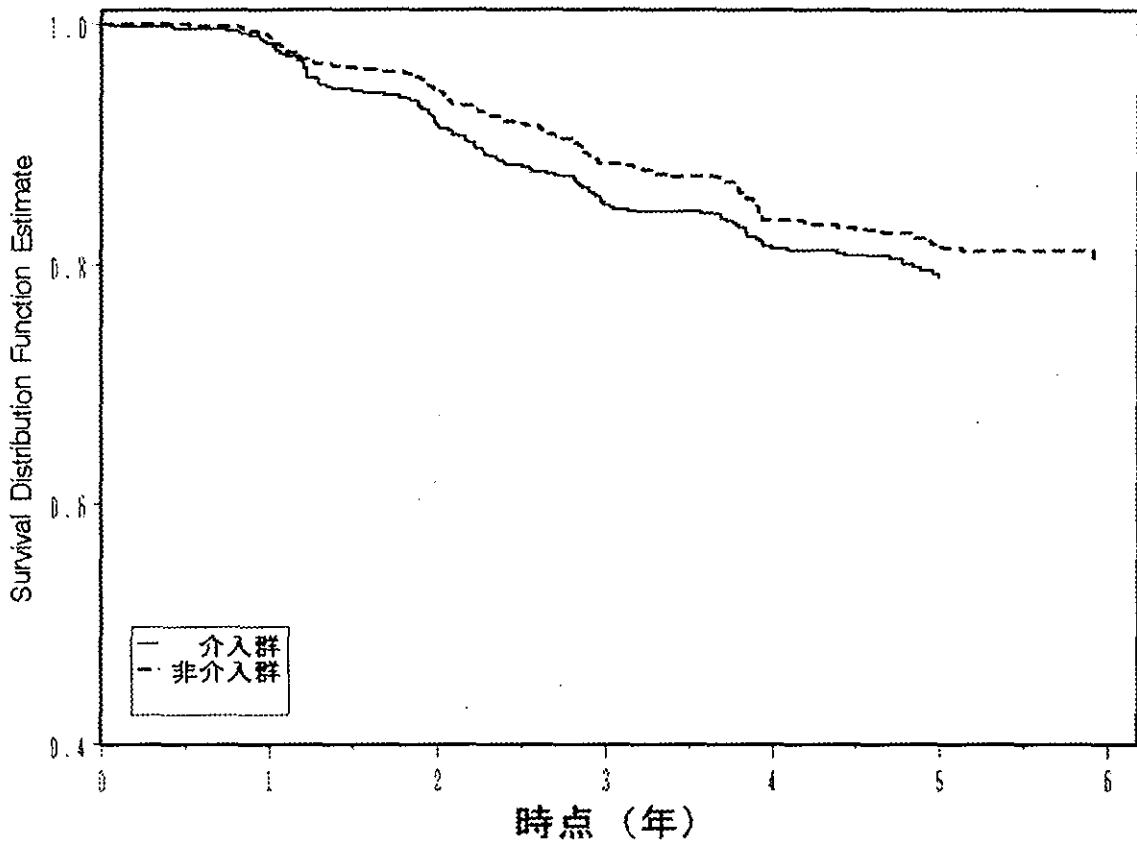


図2. 1次予防群：HbA1c カテゴリー別の Kaplan-Meier プロット

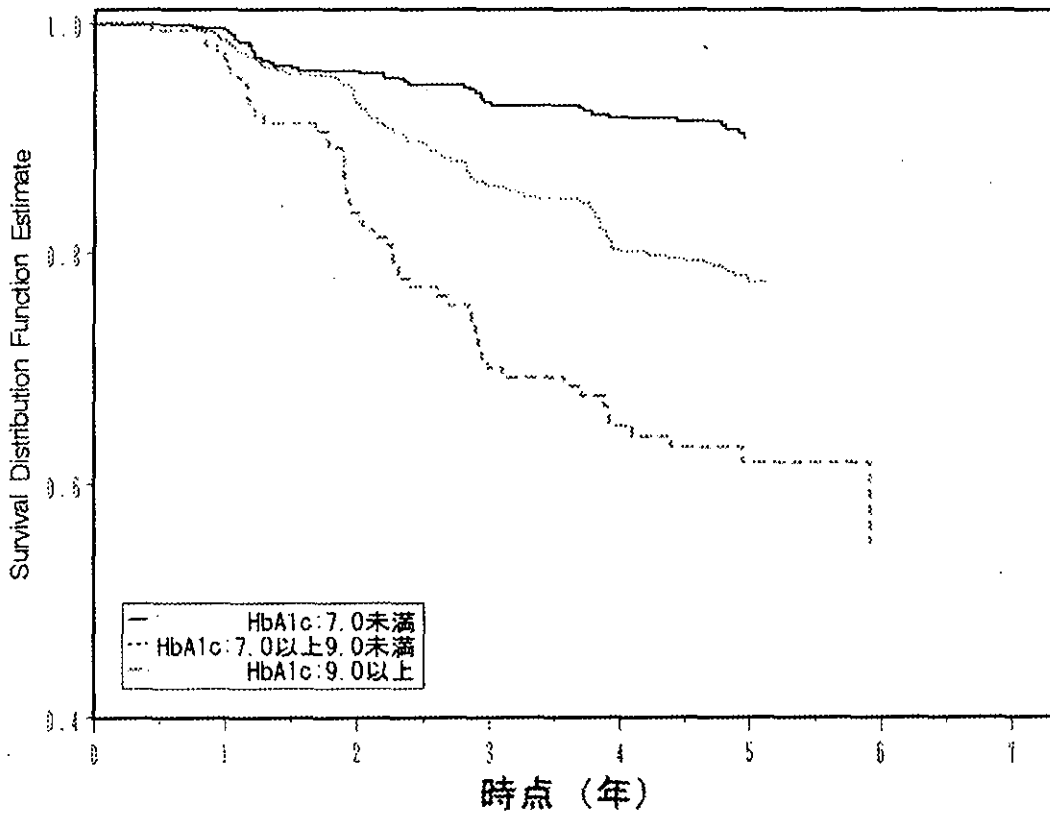


図3. 2次介入群：群別の Kaplan-Meier プロット

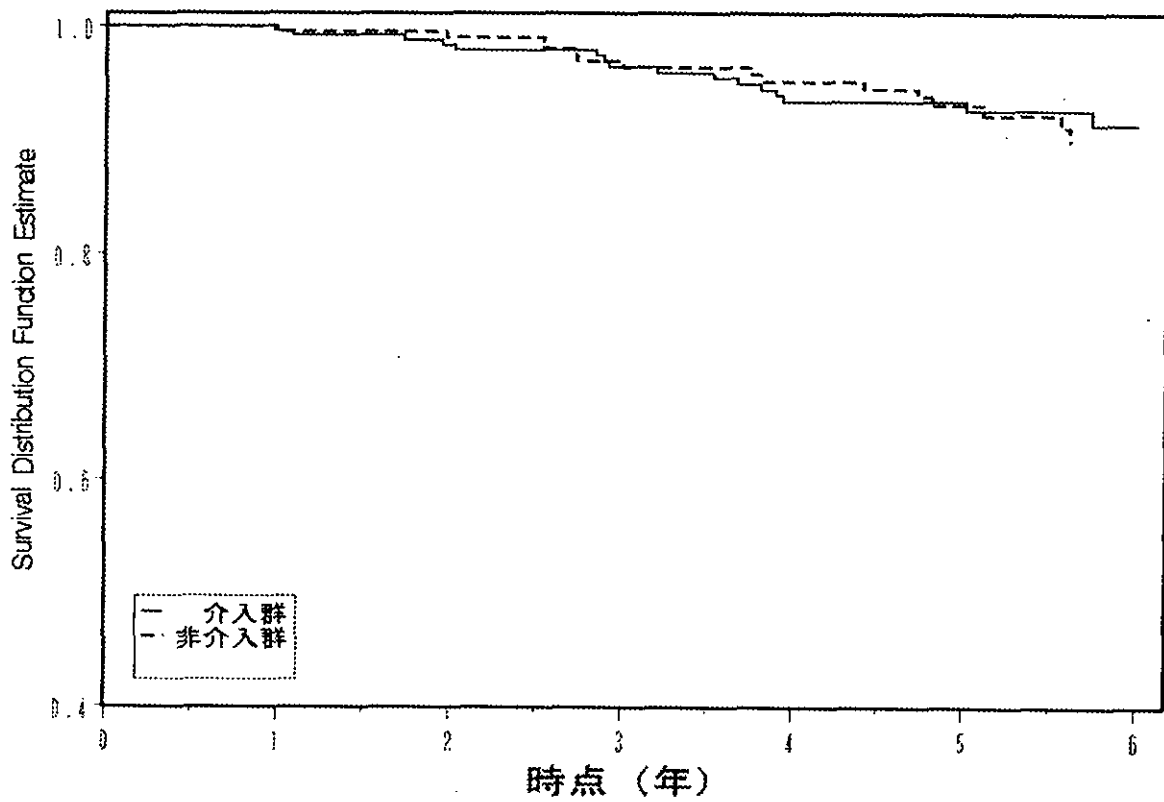


図4. 2次介入群：HbA1c カテゴリー別の Kaplan-Meier プロット

