

200400527A

厚生労働科学研究研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山田 信博

平成17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. 統計・解析に関する報告			
	大橋 靖雄 水野佐智子	……	10
2. 網膜症経過観察プログラムについての報告書	山下 英俊 大橋 靖雄 水野佐智子	……	25
3. 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	片山 茂裕	……	39
4. 大血管合併症			
曾根 博仁 高橋 和男 齋藤 康 山崎 義光 笈田 耕治 山田 信博		……	43
5. 治療全般について			
	山崎 義光	……	50
6. 食品群・栄養素摂取量レベルと大血管症発症との関係			
吉村 幸雄 鎌田智英実 井藤 英喜 大橋 靖雄 水野佐智子		……	52
7. 運動療法			
	曾根 博仁 清野 弘明	……	64
8. HbA1cの標準化について			
	佐藤 麻子	……	69
9. JDCStudy の問題点とその解決			
	石橋 俊	……	70
10. JDCStudy の問題点とその解決			
	細川 和広	……	72
11. JDCStudy の問題点とその解決			
	沖田 考平	……	73
12. JDCStudy の問題点とその解決			
	豊永 哲至	……	75
III. 研究成果の刊行に関する一覧表			77
IV. 研究成果の刊行物・別刷			78
V. 別 紙			94
JDCStudy News letter (77~79号)			

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)
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

石橋 俊	自治医科大学	清野弘明	太田西ノ内病院
井藤英喜	東京都多摩老人医療センター	高橋和男	千葉大学
及川眞一	日本医科大学	豊永哲至	熊本大学
大橋靖雄	東京大学	野田光彦	虎ノ門病院
沖田孝平	大阪大学	細川和広	東京都済生会糖尿病臨床研究センター
片山茂裕	埼玉医科大学	山崎義光	大阪大学
佐藤麻子	東京女子医科大学	山下英俊	山形大学
		曾根博仁	筑波大学

(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	岡崎 亮
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	福井医科大学	鈴木仁弥
国立循環器病センター	吉政康直	福井県済生会病院	番度行弘
済生会熊本病院	星乃明彦	福井県立病院	若杉隆伸
済生会福島総合病院	仲野淳子	福井赤十字病院	豊岡重剛
滋賀医科大学	柏木厚典	北海道大学医学部	小池隆夫
四国大学	吉村幸雄	松戸市立病院	松島保久
静岡県立総合病院	井上達秀	赤塚みなみクリニック	高橋秀夫
自治医科大学大宮医療センター	川上正舒	箕面市立病院	豊島博行
順天堂大学医学部	河盛隆造	横浜市立大学医学部	寺内康夫
竹田総合病院	渡部良一郎	横浜労災病院	西川哲男
立川相互病院	宮川高一	和歌山県立医科大学	南條輝志男

(五十音順)

研究要旨

Japan Diabetes Complications Study (JDACS)は、わが国の2型糖尿病患者の病態的特徴や専門施設の診療状況・治療効果を検討することにより、糖尿病およびその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を目的としている。コホート全体を前向きに観察して、日本の糖尿病患者や糖尿病診療の特徴を把握しつつ、生活習慣指導を中心とした強化治療が、コントロール指標や合併症に及ぼす影響も検討している。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年が経過した。欧米人患者対象の研究とは異なり、長期的な平均肥満度や血糖コントロールの増悪は認められていない。糖尿病網膜症の発症については心血管リスクファクターとの関連が、糖尿病腎症の発症に関しても血圧の重要性が、それぞれ明らかにされている。大血管合併症については虚血性心疾患発症率が脳血管障害発症率を超えており、非介入群と比較して、介入群における脳血管障害発症率が有意に少ないことも判明した。また本研究のこれまでの解析により、日本人糖尿病患者におけるアルコール摂取や薬物の感受性などが、欧米人とは異なる可能性も示唆された。本研究の今後の展開により、将来のわが国の糖尿病治療・対策に役立つさらに多くの重要なエビデンスが得られるものと期待される。

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の見積もられている。2型糖尿病ならびにその細小血管合併症（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・生活の質ならびに国民医療費に深刻な悪影響を及ぼしており、その克服は全国民を挙げて取り組まなければならない国家的課題である。

これまで糖尿病ならびにその合併症に関する大規模な無作為割付け前向き試験は欧米を中心に実施されてきた。その主なものには、1型糖尿病を対象にした米国のDCCTと、2型糖尿病を対象にした英国のUKPDSがある。確かにこれらの先行研究は、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、その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否かは明らかでなく、日本人患者を対象にした研究によるエビデンスが求められる。

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8年次、すなわち平成15年(2003年)4月1日から平成16年(2004年)3月31日までのデータを解析し(イベントは、開始時から平成16年3月31日までに到達したもの)、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

JDCS の事務局は、茨城県つくばの筑

波大学大学院臨床医学系内分泌代謝糖尿病内科におかれ、さらに東京お茶の水の糖尿病データセンターにおいても、データの収集・解析・事務などの作業が実施されている。登録症例のすべてのデータはこの糖尿病データセンターにおいて一元的に管理されている。

対象者は、主治医が積極的に生活習慣改善を中心とした強化治療を行う「介入群」と、通常の外来診療を継続する「非介入群」に割り付けられており、両群間で、血糖コントロールや血管合併症などについて差があるかどうかを検討している。介入群の患者には、体重、血糖、血圧、血清脂質、飲酒・喫煙などについて「治療到達目標」が設定されており、主治医も患者もこれを到達するように努力することが求められている。各学会の診療ガイドラインの厳格化にともない、JDCSにおいても、本年度より「治療到達目標」が改訂強化された(表1)。

追跡年数の経過にともない、合併症の発症・進展を来した症例が増加してきており、今後は各合併症のリスクファクターの解析に重点的に取り組む必要がある。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。

(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

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、9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。

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。全登録者における平均血糖コントロールについては HbA_{1c} が 7.6% であり、残念ながら介入群と非介入群との有意差については、最近数年間は消失したままであり、生活習慣介入の難しさを示す結果となっている。しかしその背景には、本研究参加施設(すべてが糖尿病診療の専門施設)の通常診療(非介入群に施されている治療)のレベルがもともと高かったこともあるとみられる。また全登録者の平均肥満度(BMI)もまったく増加しておらず、このことはむしろ、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、このほかにも欧米とは異なる日本人糖尿病患者の興味深い特徴が数多く捉えられている。たとえば昨年度までの解析では、JDCS 登録患

者と UKPDS 登録患者との肥満度とエネルギー摂取量を比較した結果、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多く、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示唆された。このような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が関与しているものと推測される。

さらに本年度の検討により日本人糖尿病患者と欧米人糖尿病患者とのアルコール摂取の影響の違いも明らかになった。すなわち、最近の欧米人糖尿病患者を対象にした研究のメタアナリシスによると、適度（エタノール換算で一日 38 g 以下）のアルコール摂取は、冠動脈疾患抑制効果を有することが示されている。しかし JDCS 登録患者ではそのような現象は認められなかった（表 2）。したがって日本人 2 型糖尿病患者に対しては、たとえ適量だとしても、飲酒はあまり勧められないことになる。

また、JDCS 登録患者と米国の糖尿病患者では、血圧や脂質の平均値がそれほど違わないにも関わらず、降圧薬・高脂血症薬の使用頻度が極端に違う

ことも示唆され（表 3）、日本人と欧米人とで、これらの薬物に対する感受性が異なる可能性も考えられる。このような日本人糖尿病の特徴を抽出していくことは、その病態背景を理解し、日本人糖尿病患者に適した対策を考える上で重要であろう。

前述のように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、網膜症とメタボリック症候群との関連が示唆された。最近の欧米の研究では糖尿病神経障害と心血管リスクファクターとの関連が指摘されていることとあわせて考えると興味深い結果である。

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 2.7 倍に上昇していた。また HbA_{1c} 9% 以上以上の患者の腎症発症のリスクは、7% 未満と比較して 3.3 倍であり、あらためて腎症における血圧と血糖の両方の管理の重要性が浮き彫りになった。

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。

大血管合併症については、わが国では従来より冠動脈疾患より脳血管障害の頻度が多かったにも関わらず、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上回っており、言わば欧米型の動脈硬化疾病構造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すると、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判明した。

また介入群に対する強化治療の効果については、以前からひき続いて、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 のこれまでの中間成績は、後記のように多くの国際誌で出版されており、次第に国際的注目を集めるに至っている。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) を実施している。

JDCS はわが国の多くの糖尿病専門医・患者ならびに関係者の長年の努力の結晶である。今のところまだ中間データの段階であるが、今後のさらに詳細な解析が行われることにより、日本人（東アジア人）糖尿病のエビデンスを確立することを通じて、わが国の将来の糖尿病診療に大きく貢献することが期待される。

F.研究発表

1. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Hideki I, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? –Analysis from the Japan Diabetes Complications Study–. *Diabetes Care* (in press)
2. Sone H, Yamada N, Mizuno S, Ohashi Y, Ishibashi S, Yamazaki Y. Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. *Am J Med* 117:711-2, 2004
3. Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 141:408-9, 2004
4. Sone H, Mizuno S, Ohashi Y, Yamada N. Type 2 diabetes prevalence in Asian subjects. Response to McNeely and Boyko. *Diabetes Care* 27: 1251-1252, 2004
5. 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
6. Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Still a Chance for Diabetes Education. *Horm Metab Res* 35: 334-335, 2003.
7. 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
8. 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. *Diabetes Care* 25: 2115-2116, 2002
9. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCStudy 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 Meta Res* 34:509-15, 2002

表1 強化治療群の新治療目標

下記のすべてを達成するように、主治医による強化治療を実施する。

①	HbA _{1c} : 6.5%未満
②	BMI : 22 kg/m ² 未満
③	血圧 : 130 mmHg 未満/80 mmHg 未満 [<u>目標値に達しない場合は、ARB または ACE-I (またはその両方) を用いる</u>]
④	血清脂質 : LDL コレステロール < 100 mg/dl (血清総コレステロール < 180 mg/dl) [<u>目標値に達しない場合は、スーパースタチンの中でも <u>できるだけピタバスタチン (リバロ™) を用いる</u></u>] (治療薬剤を統一する必要があるので)
⑤	可能な限り抗血小板療法

表2 日本および欧米の糖尿病患者におけるアルコール摂取と心血管合併症の関係

	Howard, et al. (2004)	JDCS (/1000人年) (文献3より)	
	冠動脈疾患	冠動脈疾患	脳卒中
飲酒なし	100%	7.3	6.5
38gエタノール(=日本酒1.5合)までの飲酒	45-66%	9.1	7.6
それ以上の飲酒	143%	8.7	12.9*

表3 日本と米国における糖尿病患者の降圧薬・高脂血症薬の使用状況と血圧および血清脂質の状況（平均±標準偏差）（文献2より引用）

	JDCS (登録時)	MGH Revere Health Care Center
患者数 [男性の比率%]	2205 [55]	128 [39]
年齢 (歳)	59 ± 7	66 ± 12
HbA _{1c} (%)	7.7 ± 1.4	7.7 ± 1.5
収縮期血圧 (mmHg)	132 ± 16	136 ± 18
拡張期血圧 (mmHg)	77 ± 10	73 ± 10
総コレステロール (mg/dL)	201 ± 35	180 ± 37
降圧薬服用率 (%)	28	80
高脂血症薬服用率 (%)	26	57

厚生科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）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

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8年次の調査データの回収・入力が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、8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行うために、登録時の値を考慮した共分散分析を用い、8年分の経時データの解析を行った。8年次の調査データの集計の結果、特に6年次の脱落が多くなっていた。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。主要検査項目の平均値の集計を行った結果、HbA_{1c}や空腹時血糖では、介入群の効果はみられなかった。但し、現段階での集計は未回収症例などが含まれるため、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である。また、現在回収段階にあることから、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とデータの収集・管理を行うべきである。

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、8年次（平成15年4月～平成16年3月）の追跡状況を把握することと、介入開始から8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. 8年次の調査データの集計

調査データについては、8年次（平成15年4月～平成16年3月）の調査票が回収され、入力が行なわれているところである。平成17年2月24日までに、1416症例のデータ入力が行なわれた。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・入力が行なわれている。

平成17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8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、8年次の施設毎の追跡移動状況を調べた。

平成17年2月までに回収・入力が行なわれた8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_{1c}・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8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、プロトコールの適格基

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_{1c}・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・7年・8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. 8年次の調査データの集計

介入開始から8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110（4.9%）、2年次が26（1.1%）、3年次が10（0.4%）、4年次が9例（0.4%）、5年次28例（1.2%）、6年次が61例（2.7%）、7年次19例（0.8%）、8年次が8例（0.3%）であり、1年次から8年次までの累積脱落症例数は271例（12.2%）であった。1年次と6年次の脱落症例数が他の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_{1c} の平均値は 7.59%であり、非介入群の 7.55%とほとんど変わらなかった。中性脂肪は介入群の方が非介入群よりも平均値が低くなっており、有意差がみられた。

表 3-1 に 8 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った。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_{1c}・CPR・IRI と検査値との相関係数を示す。BMI 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、BMI と中性脂肪、HDL コレステロールに関連があることが示唆された。HbA_{1c} 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_{1c} 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。罹病期間、空腹時血糖、尿アルブミン・クレアチニン値などの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

HbA_{1c} などの主要検査項目を結果変数、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・7 年・8 年）を共変量とした共分散分析を行った。また、群と時点の交互作用項を含め

ることとした。表 5 に HbA_{1c}・空腹時血糖値・収縮期血圧・拡張期血圧・総コレステロール・中性脂肪・HDL 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と各項目の調整済み平均値の推移のプロットを示す。HbA_{1c} では、群は有意水準を 5%とした場合、有意ではなかった。また、空腹時血糖・BMI・総コレステロール・中性脂肪・HDL 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、交互作用は有意ではなく、群の効果に有意差がみられた。

D. 考察

6 年次の脱落症例数は他の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、研究の質を高めるためにも、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が重要であると思われる。

介入開始後 8 年次までの経時データ解析の結果、HbA_{1c} では介入の効果に有意差がみられなかった。また、収縮期血圧・拡張期血圧に関しては、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。但し、現段階での集計は未回収症例などが含まれるため、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である。

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、細小および大血管合併症の発症における対象症例に関しても、追跡調査表の回収と共に、イベントの確定を進め、介入効果とリスク要因の検討を行う予定である。

表1-1. 研究登録および追跡症例数の推移

2005年2月24日現在の状況

	1年次	2年次	3年次	4年次	5年次	6年次	7年次	8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	平成14年度	平成15年度
登録症例数	2547	2547	2547	2547	2547	2547	2547	2547
前・脱落数*	331	441	467	477	486	514	575	594
前・転院数*	--	3	8	14	17	21	22	22
前・未回収数*	--	0	0	43	59	90	240	342
追跡症例数	2216	2109	2083	2030	2005	1946	1735	1614
調査票提出数	2216	2109	2040	2014	1974	1796	1633	1416
データ入力数	2216	2109	2040	2014	1974	1796	1632	1415
脱落症例数	110	26	10	9	28	61	19	8
転院症例数	3	5	6	3	4	2	1	1
未回収数**	0	0	43	16	31	150	102	198

* 前年度までの累積数

** 脱落だけでなく、未回収がある場合、次年度の追跡症例に含まれないとする

*** 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

表1-2. 調査票追跡移動状況一覧

2005年2月24日現在の状況

施設番号	施設名	Study 登録数	前年度まで			8年次調査票				
			脱落数	転出数	追跡数	提出数	入力数	脱落数	転入数	転出数
001	旭川医科大学	91	11	0	80	71	71	0	0	0
002	朝日生命成人病研究所	51	14	1	37	14	14	0	0	0
003	朝日生命糖尿病研究所	55	5	2	50	50	50	0	0	1
005	医療法人ガラシア病院	27	10	0	17	12	12	0	0	0
006	大阪警察病院	44	6	2	36	35	35	0	0	0
007	大阪厚生年金病院	5	0	0	5	5	5	0	0	0
008	大阪大学	33	8	0	26	26	26	0	0	0
009	大阪大学	28	3	0	15	11	11	0	0	0
010	太田西ノ内病院	97	17	0	72	70	70	1	0	0
011	香川医科大学	81	8	0	0	0	0	0	0	0
012	北里大学大学病院	106	22	1	83	81	81	0	0	0
013	九州大学	78	22	0	23	17	17	0	0	0
014	京都府立大学	40	13	1	26	24	23	0	0	0
015	熊本大学	45	12	0	33	28	28	0	0	0
016	久留米大学	44	12	1	29	19	19	0	0	0
017	慶応大学	22	10	0	0	0	0	0	0	0
018	公立昭和病院	26	5	1	20	15	15	0	0	0
019	国立大阪病院	30	14	0	14	12	12	0	0	0
020	国立佐倉病院	26	4	0	22	21	21	0	0	0
021	国立循環器病センター	65	16	2	48	44	44	0	0	0
022	済生会熊本病院	43	17	0	24	0	0	0	0	0
023	済生会福島総合病院	14	3	0	11	9	9	0	0	0
024	埼玉医科大学	30	15	0	15	11	11	0	0	0
025	滋賀医科大学	30	8	0	22	22	22	0	0	0
026	静岡県立総合病院	80	61	0	20	20	20	0	0	0
027	自治医科大学大宮医療センター	48	15	0	33	33	33	0	0	0
028	順天堂大学医学部	12	2	0	12	0	0	0	0	0
029	竹田総合病院	78	6	2	24	24	24	1	0	0
030	立川相互病院	47	9	0	38	37	37	0	0	0
031	千葉大学	15	3	0	0	0	0	0	0	0
032	千葉大学	25	2	0	23	23	23	0	0	0
033	筑波大学	50	18	2	31	31	31	3	0	0
034	帝京大学市原病院	36	13	0	20	18	18	0	0	0
035	東京医科歯科大学	50	5	0	45	42	42	2	0	0
036	東京慈恵会医科大学	33	4	1	28	28	28	0	0	0
037	東京女子医科大学糖尿病センター	43	4	0	39	39	39	0	0	0
038	東京大学	40	9	1	31	28	28	0	1	0
039	東京大学	42	3	0	39	38	38	1	0	0
040	東京都済生会中央病院	27	15	0	12	10	10	0	0	0
041	東京都老人医療センター	47	5	0	42	42	42	0	0	0
042	東邦大学佐倉病院	44	11	0	33	33	33	0	0	0
043	東北大学	52	17	0	25	25	25	0	0	0
044	富山医科薬科大学	26	8	0	18	16	16	0	0	0
045	虎の門病院	42	2	1	41	41	41	0	0	0
046	長崎大学	30	10	0	19	19	19	0	0	0
047	名古屋大学	57	16	0	42	0	0	0	0	0
048	日本大学医学部	9	3	0	6	6	6	0	0	0
049	広島大学	69	20	1	48	43	43	0	0	0
050	福井医科大学	43	3	1	30	29	29	0	0	0
051	福井県済生会病院	40	12	0	29	27	27	0	0	0
052	福井県立病院	40	9	1	0	0	0	0	0	0
053	福井赤十字病院	47	12	1	35	35	35	0	0	0
054	北海道大学医学部	20	8	0	13	13	13	0	0	0
055	松戸市市立病院	42	3	0	0	0	0	0	0	0
056	水戸済生会総合病院	42	4	0	38	38	38	0	0	0
057	箕面市立病院	16	4	0	12	10	10	0	0	0
058	横浜市立大学	46	11	0	0	0	0	0	0	0
059	横浜労災病院	50	4	1	45	37	37	0	0	0
060	和歌山県立医科大学	48	10	1	35	34	34	1	0	0
合計		2547	596	24	1614	1416	1415	9	1	1

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	564	72	81	717	1群 細小血管・ 大血管症群
非介入群	564	57	67	688	2群 細小血管症群
合計	1128	129	148	1405	3群 大血管症群

性別	男性	女性	合計
介入群	404	313	717
非介入群	365	323	688
合計	769	636	1405

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	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	292	314	10	10	91
非介入群	286	271	7	7	117
合計	578	585	17	17	208

表2-2. JDCStudy 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	717	66.66	7.35	88.00	41.00	0
罹病期間	713	19.12	7.68	48.00	7.00	4
BMI	593	23.10	3.15	33.12	14.82	124
ウエスト・ヒップ [*] 比	442	0.87	0.07	1.08	0.37	275
収縮期血圧	612	132.29	15.71	191.00	65.00	105
拡張期血圧	612	73.92	9.87	113.00	42.00	105
空腹時血糖	566	155.98	44.14	433.00	58.00	151
HbA1c	620	7.59	1.17	12.05	4.75	97
血清総コレステロール	612	199.50	31.50	341.00	79.00	105
中性脂肪	586	113.45	65.69	624.00	24.80	131
中性脂肪(対数)	586	4.60	0.48	6.44	3.21	131
HDL-コレステロール	600	57.71	15.98	133.00	24.00	117
Lp(a)	436	21.19	19.79	127.10	0.80	281
CPR	430	1.90	1.59	18.00	0.00	287
IRI	336	10.34	12.42	83.65	0.61	381
IRI [*]	253	7.27	7.00	69.90	0.61	464
血清クレアチニン	584	0.77	0.43	6.92	0.34	133
BUN	574	16.30	5.64	76.00	5.60	143
Alb/Cr比	471	52.44	171.57	1800.00	0.00	246
Alb/Cr比 対数)	471	0.90	3.39	7.50	-7.65	246
	非介入群					
	n	平均値	標準偏差	最大値	最小値	欠測
年齢	688	66.82	7.40	86.00	31.00	0
罹病期間	683	18.09	7.28	49.00	8.00	5
BMI	546	23.12	3.14	33.79	15.19	142
ウエスト・ヒップ [*] 比	397	0.87	0.07	1.10	0.68	291
収縮期血圧	567	131.77	15.57	191.00	86.00	121
拡張期血圧	567	73.39	10.14	118.00	20.00	121
空腹時血糖	520	156.29	49.02	384.00	57.00	168
HbA1c	581	7.55	1.19	14.97	5.10	107
血清総コレステロール	572	200.32	33.10	324.00	108.00	116
中性脂肪	553	119.09	63.51	418.00	25.00	135
中性脂肪(対数)	553	4.65	0.50	6.04	3.22	135
HDL-コレステロール	570	57.81	16.95	130.00	23.00	118
Lp(a)	392	19.36	17.08	119.80	1.00	296
CPR	382	1.89	1.53	15.60	0.00	306
IRI	300	10.05	10.25	58.50	0.20	388
IRI [*]	220	7.42	6.67	39.50	1.00	468
血清クレアチニン	547	0.77	0.51	8.00	0.30	141
BUN	536	16.16	5.68	81.40	5.50	152
Alb/Cr比	456	61.99	205.50	1981.45	0.00	232
Alb/Cr比 対数)	454	0.85	3.40	7.57	-7.79	234

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 罹病期間 p=0.02、中性脂肪 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	292	108	43	443
非介入群	271	105	28	404
合計	563	213	71	847

欠測= 558

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	240	118	88	2	0	448
非介入群	209	132	85	2	1	429
合計	449	250	173	4	1	877

欠測= 528

膝蓋腱反射

	正常	低下	消失	亢進	判定不能	合計
介入群	278	106	58	3	0	445
非介入群	251	107	63	4	1	426
合計	529	213	121	7	1	871

欠測= 534

異常知覚

	なし	あり	合計
介入群	394	46	440
非介入群	373	60	433
合計	767	106	873

欠測= 532

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 150未満	150以上 300未満	300以上	合計
介入群	354	82	18	17	471
非介入群	345	73	11	27	456
合計	699	155	29	44	927

欠測= 478