

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	230	126	7	6	4	6	379
	非介入群	216	119	13	4	2	6	360
	合計	446	245	20	10	6	12	739
左眼	介入群	240	117	6	6	5	4	378
	非介入群	213	119	12	4	3	8	359
	合計	453	236	18	10	8	12	737

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	1	1	2	1	5
	非介入群	5	4	0	1	10
	合計	6	5	2	2	15
左眼	介入群	2	2	1	0	5
	非介入群	6	4	0	1	11
	合計	8	6	1	1	16

白内障手術のあり・なし

		なし	あり	合計
介入群	534	4	538	
非介入群	495	7	502	
合計	1029	11	1040	

欠測= 365

網膜光凝固のあり・なし

		なし	あり	合計
介入群	523	6	529	
非介入群	493	1	494	
合計	1016	7	1023	

欠測= 382

内眼手術のあり・なし

		なし	あり	合計
介入群	531	2	533	
非介入群	501	3	504	
合計	1032	5	1037	

欠測= 368

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	370	218	4	20	612
非介入群	326	226	5	17	574
合計	696	444	9	37	1186

欠測= 219

SU剤の投与

	投与なし	投与あり	中止	開始	合計
介入群	240	333	24	15	612
非介入群	255	286	21	12	574
合計	495	619	45	27	1186

欠測= 219

α-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	420	148	24	20	612
非介入群	412	131	18	13	574
合計	832	279	42	33	1186

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	552	42	11	8	613
非介入群	526	29	7	12	574
合計	1078	71	18	20	1187

欠測= 218

ビッ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	408	144	17	44	613
非介入群	395	130	12	37	574
合計	803	274	29	81	1187

欠測= 218

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	575	26	7	4	612
非介入群	541	24	3	5	573
合計	1116	50	10	9	1185

欠測= 220

3-2-2. 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	231	221	452
非介入群	218	206	424
合計	449	427	876

欠測= 141

降圧薬の処方状況（併用も含む）

	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	95	184	29	29	7	28	113	12
非介入群	84	181	33	29	3	17	102	7
合計	179	365	62	58	10	45	215	19

3-2-3. 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	375	237	612
非介入群	345	230	575
合計	720	467	1187

欠測= 218

高脂血症治療薬の処方状況（併用も含む）

	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	184	33	9	7	22
非介入群	185	33	15	5	17
合計	369	66	24	12	39

3-2-4. 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	600	7	1	4	612
非介入群	550	15	0	9	574
合計	1150	22	1	13	1186

欠測= 219

抗血小板薬

	投与なし	投与あり	中止	開始	合計
介入群	480	98	10	24	612
非介入群	443	97	12	22	574
合計	923	195	22	46	1186

欠測= 219

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行列

		年齢	罹病期間	BMI	空腹時血糖	HbA1c	CPR	金例) IRI
収縮期血圧	相関係数	0.10	0.02	0.14	-0.02	0.00	0.02	0.12
	n	1179	1172	1127	1065	1177	801	625
拡張期血圧	相関係数	-0.13	-0.14	0.18	0.03	0.07	0.09	0.10
	n	1179	1172	1127	1065	1177	801	625
血清総コレステロール	相関係数	-0.08	-0.08	0.02	0.17	0.20	-0.03	-0.01
	n	1184	1178	1122	1073	1180	805	630
中性脂肪	相関係数	0.02	-0.16	0.30	0.13	0.05	0.36	0.21
	n	1139	1132	1078	1077	1137	805	630
HDL-コレステロール	相関係数	-0.03	0.10	-0.25	0.00	-0.03	-0.31	-0.11
	n	1170	1163	1112	1063	1169	804	632
Lp(a)	相関係数	0.04	0.11	-0.03	0.01	0.10	-0.08	0.02
	n	828	822	807	800	828	744	580
Alb/Cr比*	相関係数	0.08	0.01	0.09	0.13	0.00	0.18	0.17
	n	927	920	904	868	927	747	585
胸部X線 (正常/石灰化あり+特記所見)	相関係数	0.24	0.07	0.06	-0.01	-0.03	0.10	0.05
	n	847	842	829	806	847	679	517
アキレス腱反射 正常/低下+消失+亢進)	相関係数	0.12	0.08	0.09	0.07	0.14	0.05	0.05
	n	876	871	863	830	876	711	548
膝蓋腱反射	相関係数	0.06	0.05	0.09	0.02	0.17	0.03	0.04
	n	870	865	858	824	870	707	545
網膜症ステージ右眼 (不明は除く)	相関係数	-0.02	0.15	0.09	0.12	0.21	-0.13	0.06
	n	727	723	705	665	723	548	431
網膜症ステージ左眼 (不明は除く)	相関係数	0.00	0.17	0.09	0.11	0.23	-0.17	0.08
	n	725	721	703	663	721	546	428
心電図 所見あり/なし)	相関係数	0.05	0.02	0.03	0.04	-0.02	0.07	0.04
	n	892	889	870	838	892	697	537

表5. 分散分析の結果と調整済み平均値のプロット

分散分析の結果

HbA1c

Type 3 Tests of Fixed Effects			
要因	自由度	F 値	Pr > F
登録時	1	1119.06	<.0001
年	7	7.58	<.0001
群	1	1.2	0.2736
群*年	7	1.6	0.1289

FBS

Type 3 Tests of Fixed Effects			
要因	自由度	F 値	Pr > F
登録時	1	406.6	<.0001
年	7	3.13	0.0027
群	1	1.71	0.191
群*年	7	1.6	0.1304

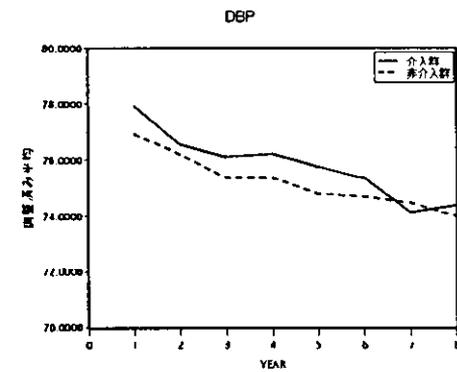
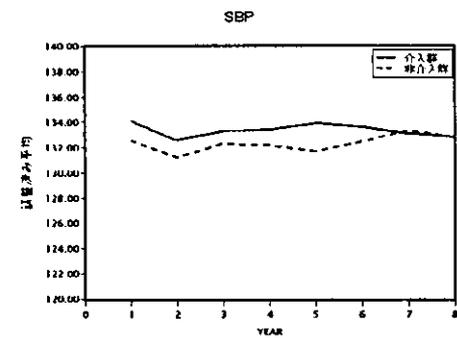
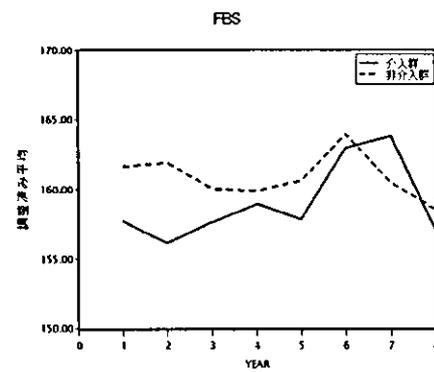
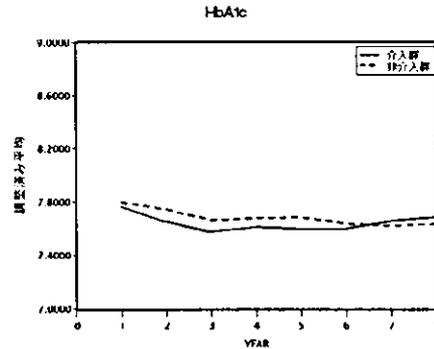
SBP

Type 3 Tests of Fixed Effects			
要因	自由度	F 値	Pr > F
登録時	1	1104.13	<.0001
年	7	2.07	0.0432
群	1	5.64	0.0176
群*年	7	1.39	0.2042

DBP

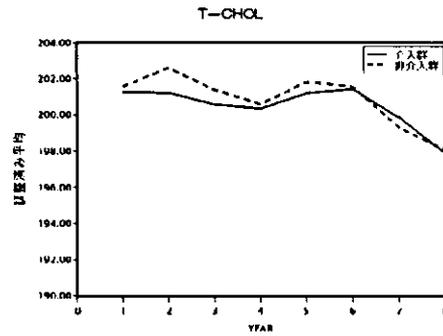
Type 3 Tests of Fixed Effects			
要因	自由度	F 値	Pr > F
登録時	1	677.39	<.0001
年	7	23.96	<.0001
群	1	4.55	0.033
群*年	7	1.15	0.3295

調整済み平均のプロット



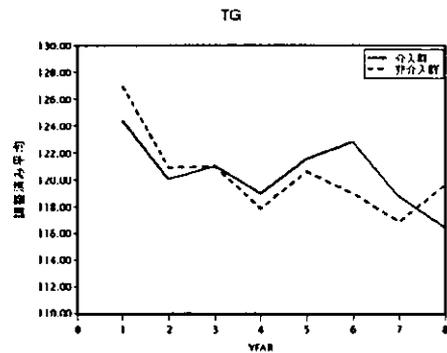
総コレステロール

Type 3 Tests of Fixed Effects			
要因	自由度	F 値	Pr > F
登録時	1	2010.2	<.0001
年	7	3.54	0.0008
群	1	0.19	0.6659
群*年	7	0.23	0.9788



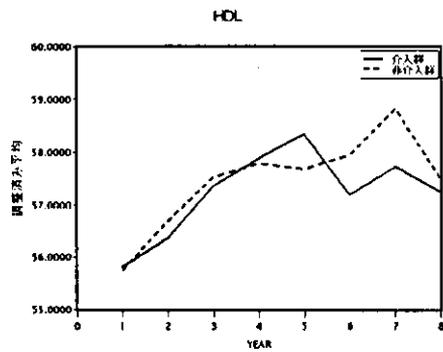
TG

Type 3 Tests of Fixed Effects			
要因	自由度	F 値	Pr > F
登録時	1	1406.13	<.0001
年	7	2.5	0.0147
群	1	0	0.9453
群*年	7	0.52	0.8186



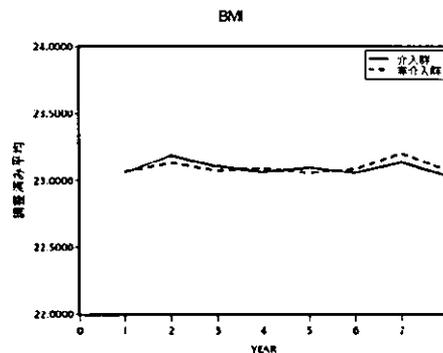
HDL

Type 3 Tests of Fixed Effects			
要因	自由度	F 値	Pr > F
登録時	1	2775.69	<.0001
年	7	6.38	<.0001
群	1	0.26	0.6121
群*年	7	0.77	0.6139



BMI

Type 3 Tests of Fixed Effects			
要因	自由度	F 値	Pr > F
登録時	1	14561.1	<.0001
年	7	3.16	0.0025
群	1	0.02	0.8972
群*年	7	0.71	0.6604



厚生労働科学研究費補助金（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）

網膜症経過観察プログラムについての報告書

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8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、進展に関する因子の解析、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、進展に関連する因子、とくに今年に網膜症発症・進展についてメタボリックシンドロームの関連について多変量解析を用いて検討した。

3. 結果、結論

糖尿病網膜症の発症、進行に関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メタボリックシンドローム（血圧、尿中アルブミン）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がメタボリックシンドローム（尿中アルブミン）も関連が示唆された。生活指導（ライフスタイル介入）の効果はみられなかった。

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これまで報告した。本年度はこれまでの結果に1年間の結果を追加して8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コントロールに加えてメタボリックシンドロームの關連について解析を行い生活指導における全身因子制御のターゲットについてすることを目的とした。対象は網膜症未発症(本研究での重症度分類でステージ0)および軽症単純網膜症(同、ステージ1)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 以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、3]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。間欠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、間欠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1996/04/01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、昨年の解析に、8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。

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・罹病期間と登録時に測定されたHbA1c・FBS・収縮期血圧・拡張期血圧・BMI・中性脂肪・HDL・LDL・メタボリックシンドローム(WHOの基準または米国National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III(NCEP-ATPIII)の基準に対応した基準を表4のように定義し、それぞれWHO基準、NCEP-ATP基準とした)について検討した。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ーを作成し、ハザード比の推定を行った（表5、6）。各カテゴリーに属する割合を表5、6に示す。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。1次予防群追跡対象者1343例のうち、372例が8年次までの間に網膜症の発症がおこっていた（27.7%）。全体で見ると網膜症の1年当たりの発症率は3.4%であった。介入群では179例、非介入群では163例の発症がみられた。

（2）介入効果の検討

「発症イベント」に対し、介入群・非介入群について、ログランク検定を行った結果、P値が0.256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

1次予防群追跡対象者1343例における、リスク要因の登録時データの集計を行った。リスク要因としては、メタボリックシンドロームに関連する表4に示す項目を用いた。集計結果をみると、各項目はばらついてはいたが、表4の基準8のFBSに関しては、本研究の対象者が糖尿病疾患を有する症例であることから、90%以上と偏っていた（表5）。

a. 単変量解析

表4で表示した各項目ごとに、LWAモデルを用いた生存時間解析を行った（表7）。これは単回帰を行ったことになる。更に、

HbA1cと罹病期間も同時に解析に含めた。結果を見ると、罹病期間とHbA1cと血圧の項目（基準2aと基準2b）と尿中アルブミンの項目（表4の(6)）において、ハザード比が有意に高くなっていた。

表8ではBMI、血圧、TG、HDL、LDL、尿中アルブミン、HbA1c、空腹時血糖では数値そのままの解析各項目ごとにハザード比を計算した。血圧、尿中アルブミン、HbA1c、空腹時血糖のハザード比が有意に高くなっていた。

b. 多変量解析（LWAモデル）：メタボリックシンドロームの効果の検討

MODEL1（表9）として、主要なリスク要因である罹病期間、HbA1c（[7以下][7.1以上8.5以下][8.5以上]）、性別、介入群、更にメタボリックシンドローム（[YES][NO]）を加えて解析を行った。ここでも、LWAモデルを用いた生存時間解析によりハザード比を推定した。このMODELでの解析結果をみると、WHO基準はHbA1cや罹病期間で調整しても有意にハザード比が高くなっていた。

MODEL2（表10）では、WHOメタボリックシンドロームに用いた項目全てを加えて解析を行った。このMODELの解析結果をみると、血圧と尿中アルブミンの項目がハザード比が有意に高くなっていた。

NCEP-ATPIII基準によるメタボリックシンドロームとの有意な関連は見られなかった。

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3]に示す。2次予防群追跡対象者469例のうち、48例が8年次までの間に網膜症の発症がおこっていた（10.2%）。1年あたり1.3%の症例に網膜症の進展が見られた。介入群では19例、非介入群では15例の発症がみられた。

（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 0.729 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 2]に示す。

(3) リスク因子の効果の検討

2 次予防群追跡対象者 469 例における、リスク要因の登録時データの集計を行った。リスク要因としては、表 4 のメタボリックシンドロームに関連する項目を用いた。

集計結果をみると、各項目はばらついてはいたが、基準 8 の FBS に関しては、本研究の対象者が糖尿病疾患を有する症例であることから、90%以上と偏っていた(表 6)。

a. 単変量解析

表 4 で表示した各項目ごとに、LWA モデルを用いた生存時間解析を行った。これは単回帰を行ったことになる。更に、HbA1c と罹病期間も同時に解析に含めた。結果を見ると、HbA1c と TG (表 4 の基準 3) と尿中アルブミンの項目(同、基準 6) と WHO 基準において、ハザード比が有意に高くなっていた(表 1 1)。

表 1 2 では BMI、血圧、TG、HDL、LDL、尿中アルブミン、HbA1c、空腹時血糖では数値そのままの解析各項目ごとにハザード比を計算した。尿中アルブミン、HbA1c、空腹時血糖のハザード比が有意に高くなっていた。

b. 多変量解析 (LWA モデル) : メタボリックシンドロームの効果の検討

MODEL1 (表 1 3) として、主要なリスク要因である罹病期間、HbA1c、更にメタボリックシンドローム ([YES][NO]) を加えて解析を行った。ここでも、LWA モデルを用いた生存時間解析によりハザード比を推定した。(一次予防群に比べて、変数が少ないのは、イベントが少ないことを考慮したためである)。ここでも、LWA モデルを用いた生存時間解析により

ハザード比を推定した。この MODEL では WHO 基準は HbA1c や罹病期間で調整しても有意にハザード比が高くなっていた。

MODEL2 (表 1 4) では、WHO メタボリックシンドロームに用いた項目全てを加えて解析を行った。この MODEL の解析結果をみると、尿中アルブミンの項目がハザード比が有意に高くなっていた。NCEP-ATPIII 基準によるメタボリックシンドロームとの有意な関連は見られなかった。

D. 考察

本年度で 8 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、メタボリックシンドロームをリスク因子の解析に加えておこなった。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、日本人の糖尿病患者では年率 3.4% の患者で網膜症が発症していくことが明らかになった。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、年率約 1.3% の患者で重症化することが明らかになった。これらはこれまでの各国でおこなわれてきた多くの疫学研究での結果と類似していることが明らかになって。ログランク検定により介入効果の検討をした結果、介入効果の有効性は 8 年次までの検討でもみられなかった。

網膜症の発症を見る発症イベントには糖尿病罹病期間、HbA1c、空腹時血糖、血圧が有意の関連が見られた。多変量解析 (LWA モデル) を用いた解析により、HbA1c 1% 上昇すると網膜症発症の確率

は1.33倍、空腹時血糖5mg/dl上昇することにより網膜症発症の確率は1.04倍、収縮時血圧が10mmHg上昇すると網膜症発症の確率は1.12倍大きくなることが明らかになった。これまでの報告でも血糖コントロール、血圧が関連することは報告されており、日本人においても当てはまることが示唆された。メタボリックシンドロームと網膜症の発症の関連についての今回の検討ではWHO基準によるメタボリックシンドロームがあると網膜症発症の確率は1.21倍大きくなることが示された。糖尿病罹病期間、性別、HbA1cで調整した解析（本研究でのModel 2）によると網膜症の発症はメタボリックシンドロームの項目でも血圧（収縮時血圧140mmHg以上または拡張時血圧90mmHg以上）、尿中アルブミンが有意に関連した。網膜症の進展（軽症非増殖網膜症の重症化）でもWHO基準のメタボリックシンドロームが合併するとその確率は2.81倍になることが明らかになった。ただ、HbA1cの影響は大きく、HbA1c 1%上昇により網膜症進展は1.54倍になることが示された。網膜症の進展に関連するメタボリックシンドロームの項目では尿中アルブミンであることが示唆された。これまでのcross-sectionalな疫学研究でも網膜病変とメタボリックシンドロームの関連を示す報告が若干ある。たとえばL. A. Costaらは高血圧、高脂血症、肥満、微量アルブミン尿のうち2項目以上の異常があるメタボリックシンドロームのがあるとき網膜症の有病率は44%であり、ない場合の20%に比較して高いことを報告している。しかし、今回のわれわれの報告のように長期間におよぶ観察により糖尿病網膜症の発症、進展とメタボリックシンドローム関連を示唆する報告はほとんどない。今回の検討の結果はきわめて重要な臨床的な意義を持つものと考えられる。

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。とくに、大血管症で関連が明らかにされているメタボリックシンドロームに網膜症の発症・進展も関連が示された。ただ、血糖コントロールの関与は大きく、網膜症発症・進展の抑制に血糖コントロールの重要性が改めて示された。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) ほかの細小血管合併症、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の関連にくわえてメタボリックシンドローム（血圧、尿中アルブミン）が関連が示唆されたこと、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がメタボリックシンドローム（尿中アルブミン）との関連も示唆された。生活指導（ライフスタイル介入）の効果はみられなかった。

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

通常的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：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

表2

一次予防：各年次の発症数の集計

群		1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	8年次	合計
										以降	
介入群	発症	19	70	39	19	19	6	5	2	0	179
	打ち切り	17	43	37	30	63	43	110	141	5	489
非介入群	発症	15	53	40	23	14	12	6	0	0	163
	打ち切り	16	47	39	28	77	61	95	145	4	512

表3

二次介入：各年次の発症数の集計

群		1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	8年次	合計
										以降	
介入群	発症	2	4	4	6	2	1	0	0	0	19
	打ち切り	5	13	17	14	22	42	48	66	2	229
非介入群	発症	1	2	6	1	4	1	0	0	0	15
	打ち切り	7	10	13	17	22	35	41	61	0	206

表 4

(個別基準)	
1) 肥満	1a) BMI>30 またはウエストヒップ比 男>0.90, 女>0.85 1b) ウエスト 男≥85cm, 女≥90cm (日本肥満学会基準)
2) 高血圧	2a) 収縮期圧≥140mmHg または 拡張期圧≥90mmHg 2b) 収縮期圧≥130mmHg または 拡張期圧≥85mmHg
3) 高 TG 血症	TG≥150mg/dl
4) 低 HDL-C 血症	HDL-C 男<40mg/dl, 女<50mg/dl
5) 高 TG 血症または低 HDL-C 血症	TG≥150mg/dl または HDL-C 男<35mg/dl, 女<39mg/dl
6) 尿中微量アルブミン	>30ug/g クレアチニン
7) 高 LDL-C 血症	LDL-C ≥120mg/dl
8) FBS	FBS ≥110mg/dl
(メタボリック症候群の基準)	
WHO 基準 : 1a, 2a, 5, 6 のうち 2 つ以上満たす	
修飾 NCEP-ATPIII 基準 : 1b, 2b, 3, 4 のうち 2 つ以上満たす	

表 5

一次予防群 : 主要リスク要因の登録時データの集計

変数	症例数	割合 (%)
BMI>30 or WH 比>0.9 (男性) ,0.85 (女性)	1284	38.24
ウエスト>85 (男性) 90(女性)	1285	25.14
SBP>=140 or DBP>=90	1345	36.65
SBP>=130 or DBP>=85	1345	58.88
TG>=150	1340	24.55
HDL<40(男性) ・ 50(女性)	1340	26.42
TG>=150 or HDL<35(男性) ・ 39(女性)	1345	29.44
尿中微量アルブミン>30	1262	28.53
LDL>=120	1315	53.16
FBS>=110	1281	91.18
WHO 基準 (YES/NO)	1217	40.92
MS(NCEP)	1222	39.20

表6

二次介入群：主要リスク要因の登録時データの集計

変数	症例数	割合 (%)
BMI>30 or WH 比>0.9 (男性) ,0.85 (女性)	450	36.89
ウェスト>85 (男性) 90(女性)	450	23.78
SBP>=140 or DBP>=90	469	40.72
SBP>=130 or DBP>=85	469	64.61
TG>=150	470	20.64
HDL<40(男性) ・ 50(女性)	470	23.40
TG>=150 or HDL<35(男性) ・ 39(女性)	471	24.84
尿中微量アルブミン>30	442	37.78
LDL>=120	467	46.90
FBS>=110	433	91.92
WHO 基準 (YES/NO)	426	42.96
MS(NCEP)	415	35.66

表7

各要因ごとに単回帰を行った結果 (LWA モデルを用いた生存時間解析)

変数	ハザード比	90%信頼区間	
罹病期間(年)	1.04	1.03	1.05
HbA1c(%)	1.33	1.26	1.40
BMI>30 or WH 比>0.9 (男性) ,0.85 (女性)	0.83	0.69	1.01
ウェスト>85 (男性) 90(女性)	0.88	0.71	1.09
SBP>=140 or DBP>=90	1.28	1.06	1.54
SBP>=130 or DBP>=85	1.29	1.07	1.56
TG>=150	0.96	0.78	1.18
HDL<40(男性) ・ 50(女性)	0.94	0.77	1.17
尿中微量アルブミン>30	1.33	1.09	1.62
LDL>=120	1.11	0.92	1.33
FBS>=110	0.86	0.62	1.18
WHO 基準 (YES/NO)	1.10	0.91	1.33
NCEP-ATP 基準 (YES/NO)	0.97	0.80	1.17

表 8

	単位	ハザード		
		比	90%信頼区間	
BMI	1	1.02	0.99	1.05
SBP	10	1.12	1.06	1.19
DBP	10	1.05	0.97	1.15
TG	10	1.00	0.99	1.01
HDL	10	1.01	0.95	1.06
LDL	10	1.01	0.99	1.04
ALBCR	300-	1.38	1.13	1.69
	30-<300	0.41	0.17	0.99
	<30	1.00	1.00	1.00
FBS	5	1.04	1.03	1.05
HbA1c	1	1.33	1.26	1.40

表 9

メタボリック症候群と HbA1c の効果の検討 (LWA モデルを用いた生存時間解析)

MODEL1: WHO 基準 (YES/NO)修正基準 (罹病期間、HbA1c、性別で調整)

変数	ハザード比	90%信頼区間	
罹病期間(年)	1.05	1.04	1.06
性別 (女性/男性)	1.30	1.07	1.57
7.0<HbA1c<=8.5	1.83	1.44	2.33
8.5<HbA1c	3.46	2.57	4.64
WHO 基準 (YES/NO)	1.21	0.99	1.47

表10

MODEL2: WHO 基準 (YES/NO)修正基準の項目 (罹病期間、HbA1c、性別で調整)

変数	ハザード		
	比	90%信頼区間	
罹病期間(年)	1.05	1.03	1.06
性別 (女性/男性)	1.25	1.02	1.52
7.0<HbA1c<=8.5	1.86	1.45	2.37
8.5<HbA1c	3.52	2.61	4.74
BMI>30 or WH 比>0.9 (男性) ,0.85 (女性)	0.83	0.68	1.03
TG>=150	0.96	0.76	1.21
LDL>=120	1.07	0.88	1.30
SBP>=140 or DBP>=90	1.31	1.07	1.60
尿中微量アルブミン>30	1.23	1.00	1.52

表11

各要因ごとに単回帰を行った結果 (LWA モデルを用いた生存時間解析)

変数	ハザード比	90%信頼区間	
罹病期間(年)	1.00	0.96	1.03
HbA1c(%)	1.54	1.30	1.83
BMI>30 or WH 比>0.9 (男性) ,0.85 (女性)	1.48	0.82	2.67
ウェスト>85 (男性) 90(女性)	1.04	0.51	2.09
SBP>=140 or DBP>=90	0.95	0.53	1.72
SBP>=130 or DBP>=85	0.91	0.50	1.64
TG>=150	2.17	1.21	3.90
HDL<40(男性) ・ 50(女性)	1.61	0.88	2.94
尿中微量アルブミン>30	2.57	1.44	4.57
LDL>=120	0.77	0.43	1.37
FBS>=110	—	—	—
WHO 基準 (YES/NO)	2.98	1.61	5.52
NCEP-ATP 基準 (YES/NO)	1.64	0.86	3.11

表 1 2

	単位	ハザード		
		比	90%信頼区間	
BMI	1	1.05	0.97	1.14
SBP	10	0.95	0.80	1.13
DBP	10	0.91	0.68	1.23
TG	10	1.03	1.00	1.05
HDL	10	0.90	0.73	1.12
LDL	10	0.97	0.89	1.06
ALBCR	300-	2.40	1.33	4.34
	30-<300	5.89	1.53	22.62
	<30	1.00	1.00	1.00
FBS	5	1.04	1.01	1.06
HbA1c	1	1.54	1.30	1.83

表 1 3

メタボリック症候群と HbA1c の効果の検討 (LWA モデルを用いた生存時間解析)

MODEL1: WHO 基準 (YES/NO)修正基準 (罹病期間、HbA1c、性別で調整)

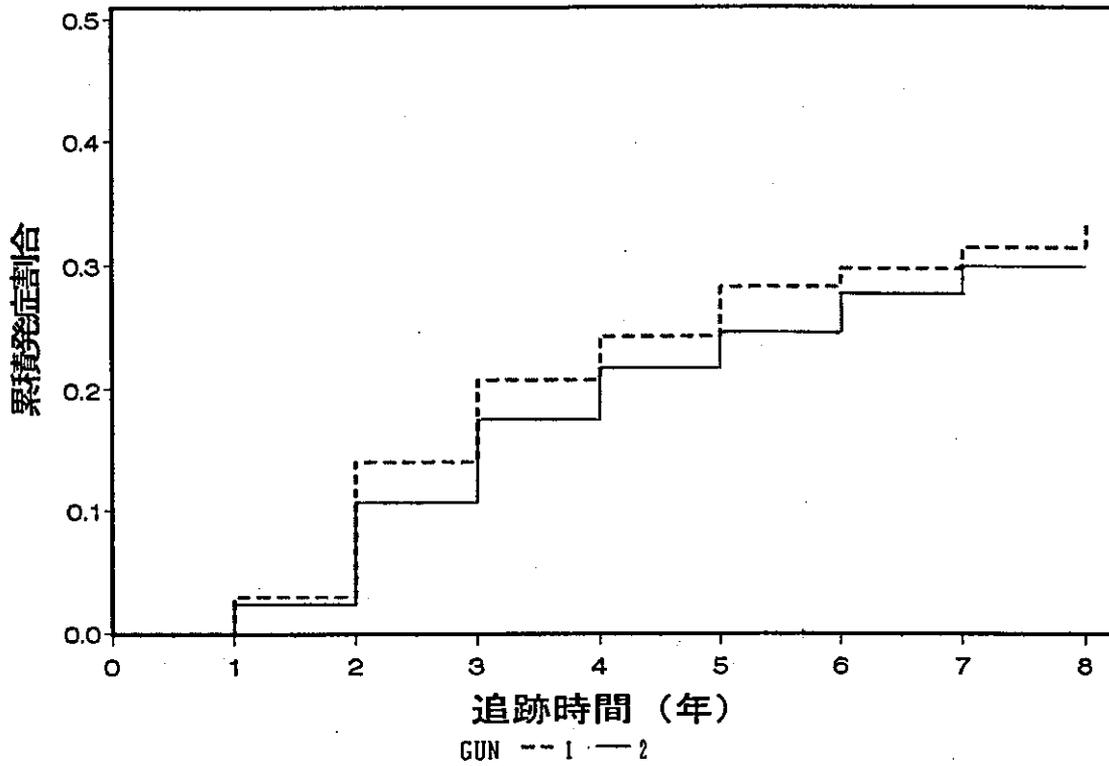
変数	ハザード比	90%信頼区間	
罹病期間(年)	1.00	0.96	1.05
7.0<HbA1c<=8.5	3.87	1.13	13.31
8.5<HbA1c	6.99	1.95	25.09
WHO 基準 (YES/NO)	2.81	1.50	5.24

表 1 4

MODEL2: WHO 基準 (YES/NO)修正基準の項目 (罹病期間、HbA1c、性別で調整)

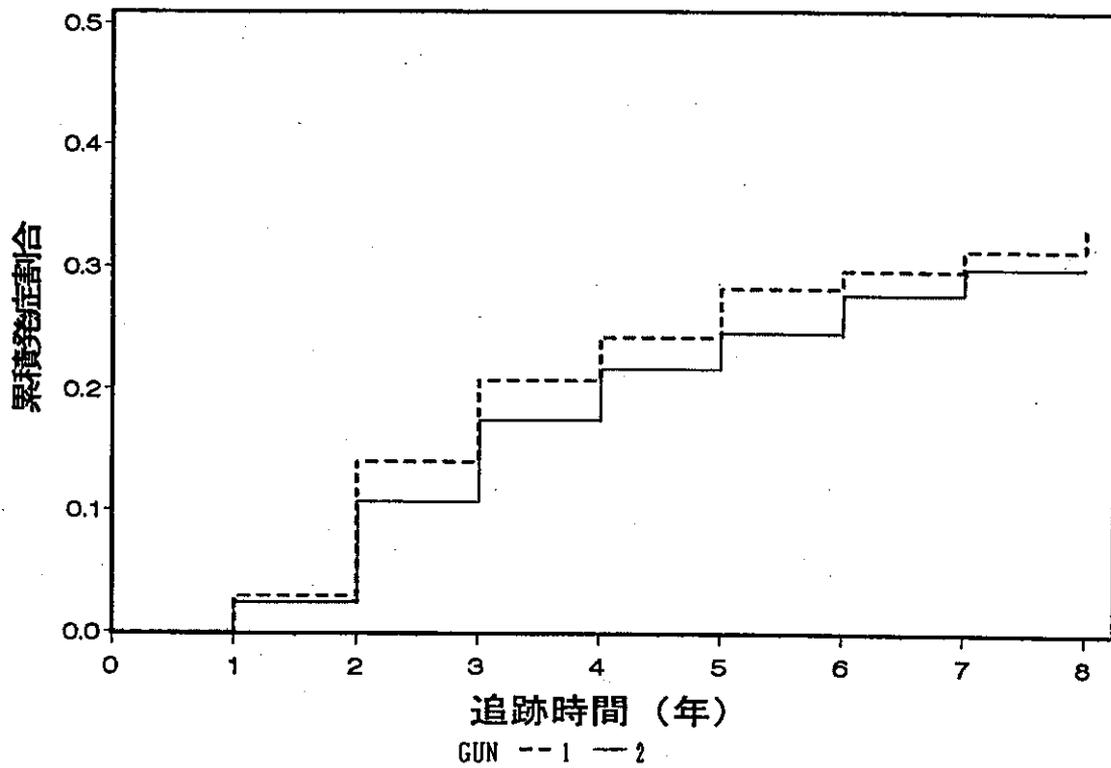
変数	ハザード比	90%信頼区間	
罹病期間(年)	1.01	0.96	1.05
7.0<HbA1c<=8.5	4.11	1.18	14.37
8.5<HbA1c	6.69	1.78	25.12
BMI>30 or WH 比>0.9 (男性)	0.85		
(女性)	1.16	0.62	2.17
TG>=150	1.97	1.05	3.69
LDL>=120	0.85	0.47	1.53
SBP>=140 or DBP>=90	0.70	0.37	1.32
尿中微量アルブミン>30	2.29	1.16	4.49

図 1



点線：介入群、 実線：非介入群

図 1



点線：介入群、 実線：非介入群