

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

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

(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 山田 信博

平成 19 (2007) 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・・・1 (Japan Diabetes Complications Study;JDCS) 山田 信博	
II. 分担研究報告書	
1. 統計・解析に関する報告・・・7 大橋靖雄 飯室 聡	
2. 統計・解析に関する報告(解析方法論に関する検討)・・・10 大橋靖雄、田中佐智子	
3. 網膜症経過観察プログラムについての報告書・・・13 山下英俊、山本禎子、川崎良、大橋靖雄、田中佐智子	
4. 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・・・23 片山 茂裕	
5. 大血管合併症・・・38 曾根博仁、横手幸太郎、松久宗英、笈田耕治、山田信博	
6. JDCStudy における動脈硬化性血管障害と食事摂取との関係・・・43 吉村幸雄、井藤英喜、大橋靖雄	
7. HbA1c の標準化について・・・54 佐藤麻子	
8. JDCStudy の問題点とその解決・・・56 沖田考平	
9. JDCS の課題と今後への提案・・・57 豊永哲至	
10. JDCStudy の問題点とその解決・・・58 渥美 義仁	
11. 糖尿病の治療に関する研究—JDCS の問題点と提案・・・59 森 保道	
12. JDCStudy の問題点とその解決・・・60 石橋 俊	
III. 研究成果の刊行物・別刷・・・62 (資料) JDCStudy Newsletter	

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)  
平成18年度 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 (筑波大学大学院人間総合科学研究科)

分担研究者

石橋 俊	自治医科大学	鈴木 進	太田西ノ内病院
井藤英喜	東京都多摩老人医療センター	横手幸太郎	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	森 保道	虎ノ門病院
沖田孝平	大阪大学	渥美義仁	東京都済生会中央病院
片山茂裕	埼玉医科大学	松久宗英	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	お茶の水女子大学

(順不同)

協力研究者

旭川医科大学	伊藤博史	千葉大学大学院医学研究院	櫻井健一
大阪警察病院	小杉圭右	帝京大学市原病院	岡崎 亮
大阪厚生年金病院	今野英一	東京医科歯科大学	田中 明
香川医科大学医学部	石田俊彦	東京慈恵会医科大学	佐々木敬
北里大学医学部	藤田芳邦	東京大学大学院医学系研究科	門脇 孝
九州大学大学院医学研究院	名和田新	東京大学医学部附属病院	大須賀淳一
京都府立医科大学医学部	中村直登	東邦大学附属佐倉病院	白井厚治
久留米大学医学部	山田研太郎	東北大学大学院医学系研究科	石垣 泰
慶応義塾大学医学部	武井 泉	富山大学第一内科	小林 正
公立昭和病院	貴田岡正史	長崎大学医学部附属病院	川崎英二
大阪医療センター	東堂龍平	名古屋大学大学院	中村二郎
ちば生活習慣病内科クリニック	山田研一	日本大学医学部	林 洋一
国立循環器病センター	吉政康直	広島大学医学部	山根公則
済生会熊本病院	星乃明彦	福井医科大学	鈴木仁弥
済生会福島総合病院	仲野淳子	福井県済生会病院	番度行弘
滋賀医科大学	柏木厚典	福井県立病院	若杉隆伸
四国大学	吉村幸雄	福井赤十字病院	豊岡重剛
静岡県立総合病院	井上達秀	北海道大学医学部	小池隆夫
自治医科大学大宮医療センター	川上正舒	松戸市立病院	松島保久
順天堂大学医学部	河盛隆造	赤塚みなみクリニック	高橋秀夫
竹田綜合病院	渡部良一郎	箕面市立病院	豊島博行
多摩みなみクリニック	宮川高一	横浜市立大学医学部	寺内康夫
		横浜労災病院	西川哲男
		和歌山県立医科大学	南條輝志男

(五十音順)

### 研究要旨

2型糖尿病は、先進国、開発途上国を問わず、世界中で寿命と生活の質ならびに医療費に深刻な打撃を与え続けている。本研究 Japan Diabetes Complications Study (JDACS)は、日本人2型糖尿病患者の病態的特徴や専門施設の診療状況・治療効果を検討し、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。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10年が経過した。コホート全体の観察研究によりわが国の糖尿病患者やその診療の特徴を調査すると共に、介入研究としては、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解析している。本年度に明らかになったこととしては、糖尿病網膜症の発症に加えて増悪の発症率やリスクファクターとの関連が明らかになったこと、また糖尿病早期腎症の重要な指標であるマイクロアルブミン尿の評価がその量によって大きく異なること、腹囲が糖尿病患者の大血管合併症の発症予測にそれほど有用な指標でなかったことなどがあげられる。また食事療法についても、現場の食事指導に活かせるような具体的なデータが示されつつある。今回整備された本研究のデータベースは、将来にわたって多くの重要なエビデンスを生み出し続けるものと思われ、今後末永くわが国の糖尿病治療・対策に貢献するものと期待される。

## A. 研究目的

2型糖尿病とその合併症の克服は、わが国のみならず世界的な課題である。これを裏付けるように、国連は感染症以外の単一疾患としては初めて糖尿病を取り上げて、その世界を挙げての取り組みの必要性を決議した。もちろんわが国においても、糖尿病の細小血管合併症（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いる。

これまで欧米を中心に実施されてきた大規模臨床研究の結果が、遺伝的背景やライフスタイルが欧米人とは異なる日本人糖尿病患者に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 Japan Diabetes Complications Study (JDCS) 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10年目の節目の年となり、これまで得られたデータベースの補強・整備として、未回収症例記録票の回収強化と得られたデータの解析・評価に特に力をいれた。

## 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との共同作業で、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、昨年度より「治療到達目標」が改訂強化されている（表1）。

各合併症の診断基準は予めプロトコルで定められており、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、疫学統計の専門家による解析や効果判定を実施している。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たため、これらの発生事象を慎重に確認し、データベースをフィックスして、各合併症の発症率やリスクファクターの解析を集中的に行った。

### （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. D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。本研究のように長期にわたる大規模介入試験では、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ため、この点に関してもっとも注力した。特に本年度に明らかになったこととしては、糖尿病網膜症の発症に加えて増悪の発症率やリスクファクターとの関連が明らかになったこと、また糖尿病早期腎症の重要な指標であるマイクロアルブミン尿の評価がその量によって大きく異なること、腹囲が糖尿病患者の大血管合併症の発症予測にそれほど有用な指標でなかったことなどがあげられる。また食事療法についても、現場の食事指導に活かせるような具体的なデータが示されつつある。

前向き研究によって得られた、日本人患者における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。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いる。

### E. 結論

日本人2型糖尿病患者を対象にした大規模前向き研究 Japan Diabetes Complications Study (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り、その築き上げられたデータベースは、本研究期間を超えて、日本人（東アジア人）糖尿病のエビデンスを生み出し続け、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. 健康危険情報

該当事項なし

### G. 研究発表

1. Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions. Additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29: 145-147, 2006
2. Sone H, Mizuno S, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Katayama S, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCS) 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* 28: 1463-1471, 2005.
3. Sone H, Mizuno S, Yamada N. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 352:1925-7, 2005.
4. 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
5. Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 141:408-9, 2004
6. 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
7. 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
8. Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Still a Chance for Diabetes Education. *Horm Metab Res* 35: 334-335, 2003.
9. 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

10. 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
11. 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 Metab Res 34:509-15, 2002
12. 曾根博仁, 山田信博. 実地医家による糖尿病治療の現状と課題点をみる. Q & A 「大規模臨床研究 Japan Diabetes Complications Study (JDACS) による日本人糖尿病患者の最新の知見を教えてください?」「実地医家のための Q & A 早期糖尿病—糖尿病の早期発見と管理の実践にむけて—」(先端医学社) pp. 39-45, 2006
13. 曾根博仁, 山田信博. 糖代謝. Japan Diabetes Complications Study (JDACS) 医学のあゆみ別冊メタボリックシンドローム REVIST (医歯薬出版) pp. 61-66, 2006
14. 曾根博仁, 石橋俊, 横手幸太郎, 笈田耕治, 及川眞一, 井藤英喜, 山崎義光, 赤沼安夫, 山田信博, JDACS グループ心血管疾患のエビデンス Japan Diabetes Complications Study (JDACS) からみた日本人のデータ 第 40 回糖尿病学の進歩 (診断と治療社) pp. 102-108, 2006
15. 曾根博仁, 大橋靖雄 赤沼安夫 山田信博. 日本人 2 型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームと心血管疾患. 糖尿病学 2006 (診断と治療社) pp. 133-142, 2006
16. 曾根博仁 赤沼安夫 山田信博 JDACS グループ メタボリックシンドローム時代の糖尿病研究の最前線 Japan Diabetes Complications Study (JDACS) 医学のあゆみ 220:263-271, 2007

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<sub>1c</sub> : 6.5%未満
- ② BMI : 22 kg/m<sup>2</sup>未満
- ③ 血圧 : 130 mmHg 未満 / 80 mmHg 未満 [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]
- 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) [目標値に達しない場合は、スーパースタチンの中でも できるだけピタバスタチン (リバロ<sup>TM</sup>) を用いる] (治療薬剤を統一する必要がある)
- ⑤ 可能な限り抗血小板療法



厚生科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

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 教授  
飯室 聡 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9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、8年次までの回収状況を報告を行う。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・管理を行うことが重要と考えられる。

#### 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、その後3年間の追跡を行った。更に、9年次以降も追跡調査表の項目を減らして追跡を続行することが決定し、現在9年目のデータ

を回収中である。

本研究では、9年次（平成16年4月～平成17年3月）の追跡状況を把握することを目的とした。

#### B. 研究方法

調査データについては、9年次（平成16年4月～平成17年3月）の調査票が回収され、入力がなされているところである。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・入力がすすめられており、特に8年次までの調査票の回収を中心に進めている。また、回収率を上げるために、必須項目に絞った簡易版の調査票を作成し、送付・回収を行った。

平成18年3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、4年次から9年次までの追跡症例数の推移を算出した。簡易版の調査票も含

めた回収状況を示す。

#### C. 研究結果

8年次までの調査票に関しては、平成19年2月1日までに、1551症例について回収された。

4年次から9年次までの簡易版の調査票も含めた追跡症例数の推移を表1に示す。1年次から8年次までの未回収症例数割合は27%であった。

#### D. 考察

8年次までの未回収症例数は昨年度に比べ大幅に向上したものの、現在では未回収割合は27%となっており、回収に更に力を入れる必要があると考えられる。また、本研究は10年目に入っており、脱落症例も増えてきている。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。

今後は、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. 平成19年1月までの回収状況

本調査票						
	追跡対象者数	2006年6月現在	2007/2/1現在	累積死亡者数	回収済み+死亡数	回収割合
4年次	2205	1866	1865	4	1869	85
5年次	2205	1796	1796	11	1807	82
6年次	2205	1588	1584	42	1626	74
7年次	2205	1437	1438	52	1490	68
8年次	2205	1319	1344	62	1406	64
9年次	2205		1052		1052	48

本調査票と簡易調査表の集計						
	追跡対象者数	2007/2/1現在	累積死亡者数	回収済み+死亡数	回収割合	
4年次	2205	1915	4	1919	87	
5年次	2205	1870	11	1881	85	
6年次	2205	1720	42	1762	80	
7年次	2205	1617	52	1669	76	
8年次	2205	1551	62	1613	73	
9年次	2205	1052		1052	48	

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）

統計・解析に関する報告（解析方法論に関する検討）

分担研究者 大橋靖雄 東京大学大学院医学系研究科 教授

田中佐智子 国立がんセンター

研究要旨： 時間とともに変化しかつ測定誤差を伴う説明変数をどう統計解析モデルに含めるかは、発症予防・進展抑制とも、リスク因子コントロールの意義を検討するため重要な課題となる。血圧を例にとり解析方法の検討を行った。

### A. 研究目的

糖尿病では糖尿病性腎症などの合併症に対する予防が重要な課題となっている。糖尿病性腎症は末期腎不全の原因で、1998年から新規慢性透析患者の原疾患第1位である。糖尿病性腎症による透析患者はQOLが損なわれ、生命予後が不良であるため、糖尿病性腎症の発症予防は重要である。血圧は適切な介入によって糖尿病性腎症の発症リスクを減らすことのできる重要な因子である。糖尿病性腎症の発症リスクを探索する上で、血圧を説明変数とした生存時間解析を行う際には、血圧の測定誤差と経時変化の考慮が必要である。血圧測定は誤差が避けられず、測定誤差を含む測定値を説明変数にした生存時間解析では多くの場合、相対リスクを過小評価してしまう。また血圧は長期的変動も伴い、時間を通じて一定の値をとるとはいえない。そのため、血圧が時間を通じて一定とする登録時データのみを用いた生存時間解析では不十分といえる。本研究では、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大規模前向き研究（JDCS）データに対し、血圧を登録時データのみを用いたCox回帰と、生データ、updated mean、moving meanの3通りの時間依存性共変量として用いたCox回帰を行い、糖尿病

性腎症発症に対する血圧のリスク評価と解析手法間の比較を行う。

### B. 研究方法

JDCSはライフスタイル介入により細小血管合併症と大血管合併症の発症を予防し、進展を抑制するかを検討する研究である。対象は45歳～70歳のインスリン非依存糖尿病患者で、従来の治療を受ける非介入群と、従来の治療に加えて積極的な糖尿病の管理と生活習慣指導を受ける介入群の2群に割り付けられた。本研究では、JDCSに登録された59施設2,205例のうち、腎症発症追跡対象となる、登録時HbA1cが6.5%以上、非糖尿病性腎症の既往なし、登録時に随時尿中アルブミン・クレアチニン比150mg/gCr以下(2回平均)である1,838例を解析対象とした。プライマリーエンドポイントは糖尿病性腎症発症までの時間とし、糖尿病性腎症発症の定義は2回連続で随時尿中アルブミン・クレアチニン比300mg/gCr以上となることとした。発症イベント数は93例であった。

糖尿病性腎症発症に対する収縮期血圧のリスクを評価するため、登録時データのみを用いた場合と、経時測定データを利用して収縮期血圧を時間依存性共変量とみなした場合の

Cox 回帰を用いた解析を行った。時間依存性共変量は、生データ、updated mean blood pressure、moving mean blood pressure を用いる。生データは血圧が測定された時点の値、updated mean blood pressure は血圧が測定された時点までに測定された血圧の平均値、moving mean blood pressure は血圧が測定された時点から X 年さかのぼった期間にある血圧の平均値を時間依存性共変量として用いるものとする。本研究では、X を 1、2、3 とする。

### C. 研究結果

登録時データのみを用いた Cox 回帰、3 通りの時間依存性共変量 Cox 回帰、全ての解析の結果で ACE 阻害薬使用の有無、その他降圧薬使用の有無、罹病期間、HbA1c、BMI、収縮期血圧、喫煙のハザード比が有意に高くなることが示された。

時間依存性共変量として扱った収縮期血圧に関して、全ての解析で p 値は同じ値であったが、moving mean blood pressure を用いた Cox 回帰において、X を 2・3 としたものでハザード比が最も大きかった。

### D. 考察

測定誤差は測定値を平均することで smoothing されるため、X が大きい moving mean blood pressure や updated mean blood pressure を用いた解析でハザード比が高くなったといえ、測定誤差による attenuation の影響が減少したと考えられる。updated mean blood pressure や moving mean blood pressure は経時変化をみているのみでなく累積効果をみており、長期的な収縮期血圧の高さの腎症発症に対する影響を検

討できると考えられる。時間依存性共変量を用いることはこれらの利点があると考えられる。

結果から、収縮期血圧が時間を通じて一定とみなしてしまうとリスクが過小評価されてしまうこと、時間依存性共変量として X を 2・3 とした moving mean blood pressure がよいこと、累積効果を見ることの必要性が示唆された。降圧薬の影響を調整するために、登録時の降圧薬使用を考慮した解析結果から、収縮期血圧は降圧薬の影響を超えてリスクであるといえ、血圧のコントロールの重要性が示唆された。

糖尿病性腎症発症に対する血圧のリスクは時間依存性共変量を用いることにより明瞭に示された。時間依存性共変量としては moving mean を用いることが適切であることが示唆された。また、JDCS データに対して時間依存性共変量を用いた Cox 回帰を適用することにより、腎症前期段階において、血圧が顕性腎症進展への重要なリスク因子であり、早期からの血圧コントロールの重要性が示唆された。

### E. 結論

登録時のみのデータを用いるだけでなく、変動するリスク因子を解析することの意義が示されたが、どう統計解析モデルに取り入れるかについては更に検討が必要である。

### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

### G. 研究発表

曾根博仁、赤沼安夫、山田信博、大橋靖雄：  
日本人 2 型糖尿病患者における心血管イベン

トとメタボリックシンドローム。糖尿病学  
2006(編集 岡 芳知、谷澤幸生);133-142.  
2006

上島弘嗣、原田亜紀子、大橋靖雄 : JALS (日  
本動脈硬化縦断研究)。日本臨牀 ;64  
(Suppl6):112-115. 2006

Nakamura H. Arakawa K. Itakura H.  
Ohashi Y et al (for the MEGA Study  
Group): Primary prevention of cardio-  
vascular disease with pravastatin in  
Japan(MEGA Study): a prospective

randomized controlled trial. LANCET ;  
368: 1155-1163. 2006

大橋靖雄 : MEGA Study が明らかにしたもの。  
からだの科学;248:28-36. 2006

#### H. 知的財産の出願、登録状況

該当する事項なし。

表.収縮期血圧の扱い方の違いによるCox回帰の結果の比較

	ハザード比	95%信頼区間	p値	尤度比(自由度10)
登録時のみ	1.19	(1.08,1.31)	0.0004	126.70
生データ	1.25	(1.15,1.36)	<0.0001	135.72
updated mean blood pressure	1.29	(1.14,1.46)	<0.0001	126.47
moving mean blood pressure(1年)	1.26	(1.14,1.39)	<0.0001	129.58
moving mean blood pressure(2年)	1.31	(1.17,1.46)	<0.0001	131.63
moving mean blood pressure(3年)	1.32	(1.17,1.49)	<0.0001	131.53

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

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（JDCS）

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 山形大学医学部視覚病態学 教授  
山本 禎子 山形大学医学部附属病院眼細胞工学  
川崎 良 山形大学医学部視覚病態学  
大橋 靖雄 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  
田中佐智子 国立がんセンターがん予防・検診研究センター

研究要旨：

1. 目的：

糖尿病網膜症の発症、進展・重症化のリスクを評価し、かつ、網膜症に対する生活指導（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

JDCCStudy 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1346例、2次介入群は471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 Kaplan-Meier法による生存関数の推定、② ロジック検定による介入効果の検討、③ 網膜症判定における各病院での臨床判定と眼底写真による判定の一致率の検証、④ 網膜症の発症、進展に関連する因子（メタボリックシンドロームを含む）について多変量解析を用いて検討した。因子としては、メタボリックシンドロームとの関連、血糖値を時間依存性共変量とした場合の血糖値と網膜症発症の関連について検討を加えた。

3. 結果、結論：

糖尿病網膜症の発症、進行について、各病院での判定と眼底写真の判定はいい一致がみられ、各病院での臨床診断に基づく本研究の方法の妥当性が示された。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 (HbA1c)、血圧、BMI の関連が示唆されたこと、網膜症進展に相関する因子としては血糖コントロールがまず一番に重要であることがしめされた。WHO 基準でのメタボリックシンドローム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。網膜症の進展の累積発症の解析で、HbA1c が7%未満の群では網膜症進展抑制されていることが示された。網膜症治療の血糖コントロールの目標として HbA1c 7%未満の有効性を支持するエビデンスとなる。

## A. 研究目的

糖尿病はその合併症により生活の質 (Quality of Life=QOL) に重要な影響がある。糖尿病合併症の一つである糖尿病網膜症 (以下網膜症) の眼科的治療法として網膜光凝固、硝子体手術、眼局所ステロイド薬投与などにより失明を防ぐ医療は大きな成果を挙げてきた。しかし視力予後をできるだけ高く保ち資格領域での QOL、いわゆる quality of vision (QOV) を高く保つためには発症、進行の予防が重要である。これまでの多施設前向き研究法をもちいて網膜症の発症、進行に関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。

網膜症経過観察プログラムとして、本年度はこれまでのデータをもとに経過観察の結果について報告し、さらに昨年度に引き続い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った。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関連についてとくに詳細に解析を行い、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の開発、治療目標の設定につながるものと考えている。

## B. 研究方法

### 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 1346 例、2 次介入群は 471 例であった。

### エンドポイント

本研究では、2種類のイベントを設定した。1次予防群と2次介入群に対し、

- ・「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、両方の目のイベントを含むデータを両目イベントと呼ぶこととする。

- ・「発症イベント」：右目のイベントと左目のイベントから、左右のうち先に発症した時点を発症とみなし、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。ちなみに、後者の方がプロトコル通りのイベントである。

生存時間の計算においては、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、最初の年月日とした。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。

### 解析方法

#### 0. 累積発症割合の推定

介入群別、血糖値群別に累積発症割合の推定を行った。(図1、図2)

#### 1. 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判定者が判定し、データシートで提出された網膜症重症判定と比較検討した。比較には、 $\kappa$  係数とスピアマンの相関係数を用いた。

#### 2. リスク要因と網膜症発症・網膜症進展の関連 (Cox Regression)

予備的解析として、「両目イベント」を用いて、リスク因子と考えられる変数の



発症（または進行）への影響の評価を単変量解析により検討した。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を用いた。次に、単変量解析の結果を踏まえ、主要なリスク因子を含めた多変量解析により、各リスク因子の効果の検討を行った。

### 3. メタボリック症候群の項目と網膜症発症の関連

メタボリック症候群の各項目と網膜症発症の関連を検討した。解析には、Cox Regression を用い、性別と罹病期間は常に調整変数として加えた。用いたモデルは以下のものとする。

- ・ モデル 1：WHO 基準
- ・ モデル 2：WHO 基準の各項目
- ・ モデル 3：WHO 基準と HbA1c の交互作用
- ・ モデル 4：日本基準
- ・ モデル 5：日本基準の各項目

### 4. 血糖値を時間依存性共変量とした場合の血糖値と網膜症発症の関連

HbA1c の測定誤差などを考慮するために、登録次 1 時点の HbA1c と時間依存性共変量とした場合の検討を行った。時間依存性共変量としては、測定する前 1 年間の HbA1c の平均を用いた。比較には、モデルのあてはまりの統計量 AIC (小さい方が予測能が良い) を用いた。

## C. 研究結果および

### D. 考察

#### 0. 累積発症割合の推定

介入群別 (図 1)、血糖値群別 (図 2) に

累積発症割合の推定を行った。介入群と非介入群で網膜症の発症、進展に有意な差はみられなかった。血糖値別の検討では、HbA1c 値が高いほど発症、進展が加速されているのが確認された。特筆すべきことは、網膜症の進展が HbA1c が 7%未満の群では抑制されていることであり、網膜症治療の血糖コントロールの目標として HbA1c 7%未満の有効性を支持するエビデンスとなる。

#### 1. 眼底写真の解析 (表 1)

結果： $\kappa$  係数は 0.56[0.52, 0.59]となっており、比較的一致性が高いことが示唆された。また、相関係数も 0.51[0.47, 0.54]と比較的相関が高かった。

考察：これらの結果により、一般の医師が判定している結果は専門医の判定結果とはほぼ一致ではないが、高い相関があり、網膜症のエンドポイントの判定は解釈可能であると判断された。

#### 2. リスク要因と網膜症発症・網膜症進展の関連 (表 2)

結果：

網膜症発症；単変量解析の結果、罹病期間、HbA1c、空腹時血糖、SBP、BMI の項目で p 値が有意となった。また、多変量解析の結果もほぼ同様に、罹病期間、HbA1c、SBP、BMI が網膜症発症と関連があることが示唆された。

網膜症進展；単変量解析の結果、HbA1c、空腹時血糖、中性脂肪の項目で p 値が有意となった。また、多変量解析の結果は、HbA1c が網膜症進展と関連があることが示唆された。

考察：

網膜症発症に関しては、血糖値、血圧以外にも BMI の関連も示唆された。網膜症進展に関しては、血糖値の程度が

進展に影響することが示唆された。今後、発症や進展を予測するリスク因子の検討や変数のカテゴリーの検討などをすべきと考えられる。

### 3. メタボリック症候群の項目と網膜症発症の関連 (表3)

結果:

モデル1とモデル4:モデル1では関連が示唆されたが、モデル4ではみられなかった。

モデル2:肥満・血圧・尿アルブミンの項目で関連がみられた。

モデル5:血圧の項目のみ関連がみられた。

モデル3:HbA1c[9以上]では、メタボリック症候群あり・なし群では差がみられなかった(ハザード比で5.13と5.41)。HbA1c[7以下]では、メタボリック症候群あり・なし群では1.6倍くらいの差がみられた(ハザード比で1と1.65)。

考察:

WHO基準は日本基準に比べ、BMIを含む肥満の項目と尿アルブミンの項目があり、網膜症発症に関しては当てはまりがよいことが考えられる(前年度までの解析と同様)。

HbA1cが9%以上では、血糖値のコントロールが重要である。HbA1cが7%以下では、メタボリック症候群(WHO基準)が1.6倍あり、関連が示唆された。

### 4. 血糖値を時間依存性共変量とした場合の血糖値と網膜症発症の関連 (表4)

結果:血糖値のハザード比、モデルのあてはまりの統計量をみると、2つのモデルにほぼ差はみられなかった。

考察:時間依存性共変量として、測定前1年間の平均値を用いたが、それほど差は

みられなかった。今後、累積量や数年の平均値などを用いたものも検討すべきと考えられる。

### E. 結論

糖尿病網膜症の発症、進行について、各病院での判定と眼底写真の判定はいい一致がみられ、各病院での臨床診断に基づく本研究の方法の妥当性が示された。糖尿病網膜症の発症、進行に關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(HbA1c)、血圧、BMIの関連が示唆されたこと、網膜症進展に關する因子としては血糖コントロールがまず一番に重要であることがしめされた。WHO基準でのメタボリックシンドローム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。網膜症の進展の累積発症の解析で、HbA1cが7%未満の群では網膜症進展抑制されていることが示された。網膜症治療の血糖コントロールの目標としてHbA1c7%未満の有効性を支持するエビデンスとなる。

### G. 研究発表

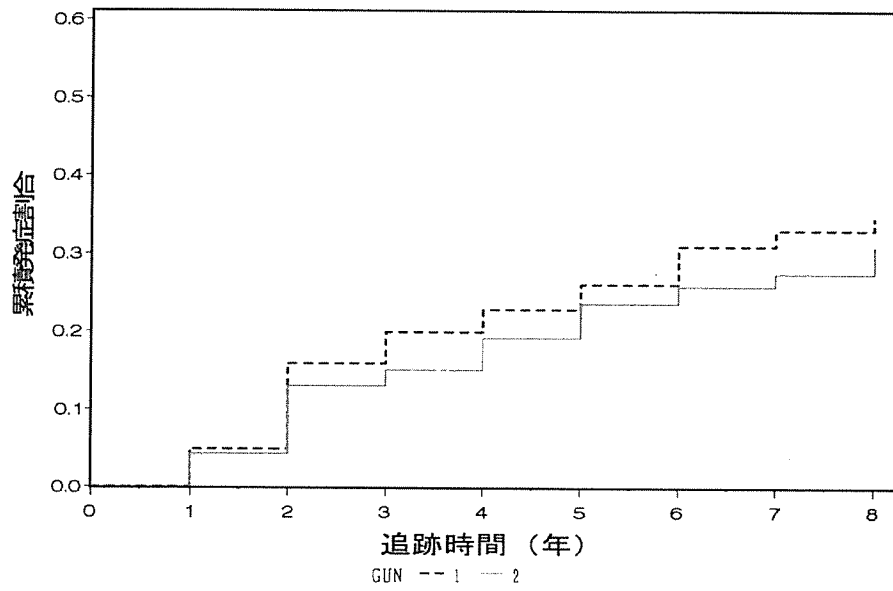
#### 1. 総説

1) 山下英俊、山本禎子:糖尿病——合併症発症予防と進展抑制の観点から——眼科からの提言「糖尿病網膜症発症・進展抑制。内科97:100-105, 2006.

2) 川崎 良、山下英俊: I I. 糖尿病網膜症の背景。1. 疫学。眼科プラクティス(Practical Ophthalmology) 7. 糖尿病眼合併症の診療指針。(樋田哲夫編) pp 134-137, 2006.

図1. 介入群別の累積発症割合

網膜症発症



網膜症進展

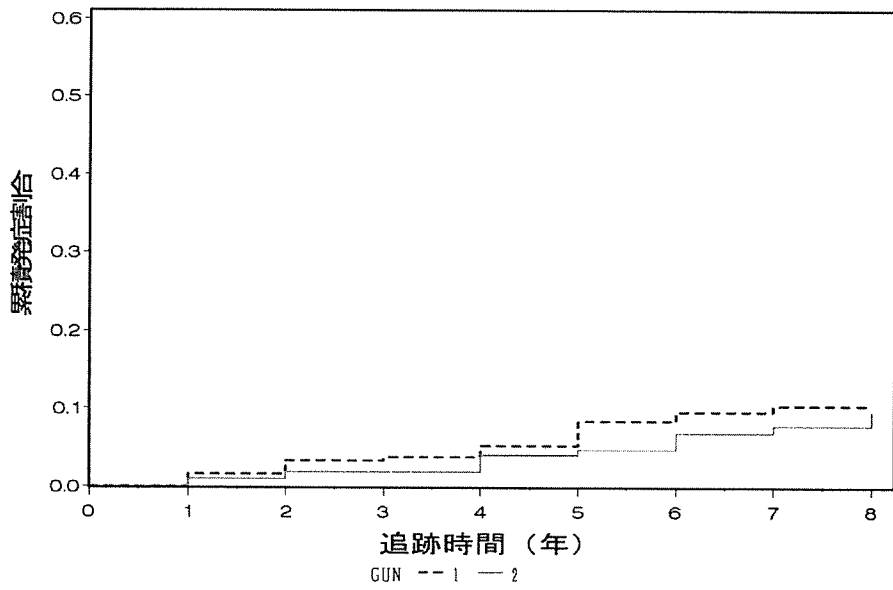
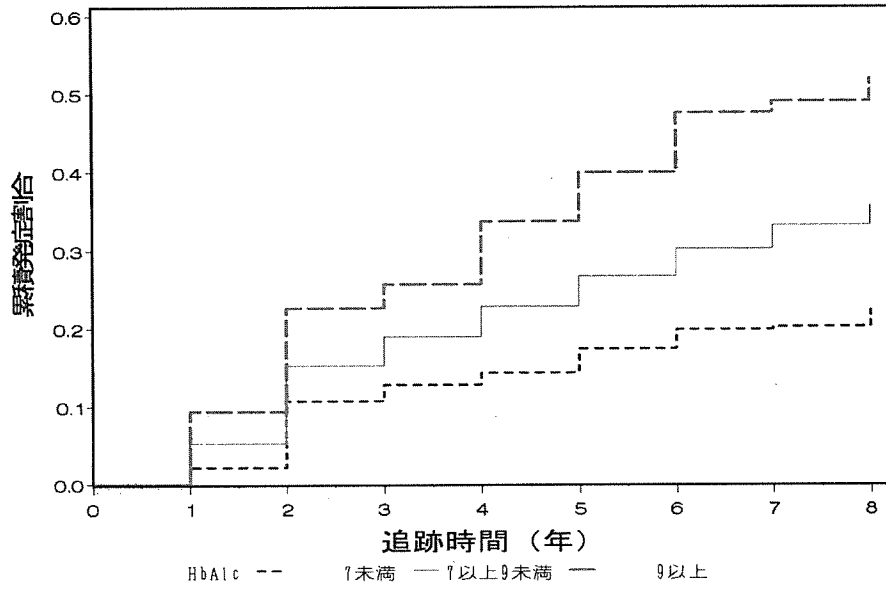


図2. 血糖値群別の累積発症割合

網膜症発症



網膜症進展

