

200722056A

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業
2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び
長期予後改善のための前向き研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 山田 信博

平成20（2008）年3月

目次

I. 総括研究報告書	
2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究 (Japan Diabetes Complications Study;JDCS)	1
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	
2. 網膜症経過観察プログラムについての報告	18
山下英俊、山本禎子、川崎良、大橋靖雄、田中佐智子	
3. 腎症に関する報告書	30
片山 茂裕	
4. 大血管合併症に関する報告	38
曾根博仁、横手幸太郎、山崎義光、笈田耕治、山田信博	
5. 生活習慣介入による栄養素摂取量・食品群摂取量の変化	44
吉村幸雄、井藤英喜、大橋靖雄、曾根博仁	
6. HbA1cの標準化について	51
佐藤 麻子	
7. JDCStudyの問題点とその解決	53
石橋 俊	
8. JDCStudyの問題点とその解決	55
渥美 義仁	
9. 糖尿病の治療に関する研究-JDCSの問題点	56
及川 眞一	
10. 糖尿病の治療に関する研究-JDCSの問題点と提案	59
森 保道	
11. JDCStudy登録患者追跡の問題点および運動療法実施状況	60
鈴木 進	
12. JDCStudyの問題点とその解決	61
沖田考平	
13. JDCSの課題と今後への提案	62
水流添 覚	
14. JDCStudyの問題点とその解決	63
松久宗英	
15. JDCSの課題と今後への提案	64
林 登志雄	
III. 研究成果の刊行物・別刷	65
(資料) JDCStudy Newsletter	

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)
平成 19 年度 総括研究報告書
2 型糖尿病患者の QOL、血管合併症及び
長期予後改善のための前向き研究
(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 教授

分担研究者

渥美 義仁	東京都済生会中央病院	鈴木 進	太田西ノ内病院
石橋 俊	自治医科大学	水流添 覚	熊本大学
井藤英喜	東京都老人医療センター	松久宗英	大阪大学
及川眞一	日本医科大学	森 保道	虎ノ門病院
大橋靖雄	東京大学	山下英俊	山形大学
沖田孝平	大阪大学	横手幸太郎	千葉大学
片山茂裕	埼玉医科大学	林 登志雄	名古屋大学
佐藤麻子	東京女子医科大学	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	帝京大学市原病院	岡崎 亮
朝日生命成人病研究所	菊池方利	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	今野英一	東京大学医学部附属病院	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	石垣 泰
京都府立医科大学医学部	中村直登	富山大学	小林 正
久留米大学医学部	山田研太郎	長崎大学	川崎英二
慶応大学医学部	河合俊英	名古屋大学	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
大阪医療センター	東堂龍平	広島大学医学部	山根公則
ちば生活習慣病内科クリニック	山田研一	福井大学	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	福井県赤十字血液センター	豊岡重剛
滋賀医科大学	柏木厚典	北海道大学大学院医学研究科	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	みなみ赤塚クリニック	高橋秀夫
自治医科大学付属さいたま医療センター	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
多摩センタークリニックみらい	宮川高一	和歌山県立医科大学	南條輝志男
千葉大学大学院医学研究院	櫻井健一		(順不同)

研究要旨

生活習慣病の科学的診療ならびに保健政策立案における Evidence-based Medicine (EBM) の重要性は高まる一方であり、生活習慣病の代表格である糖尿病においても例外ではない。2型糖尿病は世界中で、患者の生命、生活の質および国民医療費に深刻な打撃を与えてきた。2型糖尿病は世界中でみられるが、病態や合併症には人種や民族による差異がある。現代の糖尿病診療ガイドラインは欧米人患者のエビデンスに基づく部分が多いが、それらがすべてアジア人患者にも当てはまるかどうかは明らかでなく、日本人を含むアジア人患者の診療や療育指導は、可能であればアジア人患者のエビデンスに基づいて行う方がよい。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、糖尿病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施設の約2000症例を前向きに追跡してきた。本研究はアジアで最も古い糖尿病患者コホートの一つとして、これまでも多くの診療エビデンスを生み出してきたが、本年度に実施した8年次固定データの解析結果発表を控え、糖尿病患者の長期予後や高齢患者の特徴などが今後さらに明らかにされる予定である。

A. 研究目的

2型糖尿病およびその細小血管合併症（網膜症・腎症・神経障害）と大血管合併症（冠動脈疾患・脳卒中）は、国民の生命・生活の質と国民医療費に深刻な悪影響を及ぼしている。

2型糖尿病は世界中でみられるが、病名は同じでも病態や合併症には人種や民族による差異がある。現代の糖尿病診療ガイドラインは欧米人患者のエビデンスに基づく部分が多いが、それらがすべてアジア人患者にも当てはまるかどうかは明らかでなく、日本人を含むアジア人患者の診療や

療育指導は、可能であればアジア人患者のエビデンスに基づいて行う方がよいと考えられる。

本研究では、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8年目のデータを固定し、これまで得られたデータベースの補強・整備を行った。

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、さらに東京都文京区湯島の糖尿病データセンターおよびお茶の水女子大学人間文化創成科学研究院生活習慣病医科学研究所との共同作業で、データの収集・解析・運営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保護管理されている。

本研究の対象者は、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」(表1)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している。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、「治療到達目標」が改訂強化されている。

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、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。

(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10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

本年度の研究結果の詳細は、本書において各分担研究者より報告されて

いる。糖尿病網膜症や腎症の発症や増悪における血糖コントロールの重要性が改めて明らかになったこと、腎症の改善がかなり多くの患者で認められたこと、大血管合併症特に冠動脈疾患のリスクファクターとして non HDL コレステロールが有用であったこと、介入の効果が男性のアルコール摂取量や砂糖の摂取量で認められたこと、などが本年度初めて明らかにされている。

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さらなる解析が予定されている。

D. 結論

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 Japan Diabetes Complications Study (JDACS) のデータベースは、これまでも日本人糖尿病のエビデンスを生み出してきたが、今後も多くの解析が予定されており、将来の糖尿病診療に大きく貢献することが期待される。

E. 健康危険情報

該当事項なし

F. 研究発表

1. Sone H, Yoshimura Y, Tanaka S, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H, Seino H, Ishibashi S, Akanuma Y, Yamada N; for the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group. Cross-sectional association between BMI, glycemic control and energy intake in Japanese patients with type 2 diabetes Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. **Diabetes Res Clin Pract** 77 Suppl1: S23-29, 2007.
2. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone S, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo K, Ohashi Y, Sone H. Meta-analysis: Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High Density Lipoprotein Cholesterol. **Arch Intern Med** 167: 999-1008, 2007
3. Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Shu M, Suzuki Emiko, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. **Diabetes Care** 30: 1286-1288, 2007
4. Saito K, Yamada N, Sone H. Cigarette Smoking Is Associated With Low

- Glomerular Filtration Rate in Male Patients With Type 2 Diabetes: Response to De Cosmo et al. *Diabetes Care* 30: e2, 2007.
5. 曾根博仁. 高脂血症からみた糖尿病とガイドラインの効果的活用. *糖尿病 UP DATE 賢島セミナー23* (医歯薬出版) pp24-31, 2007.
 6. 児玉暁, 曾根博仁. 生活習慣病を予防する運動プログラム. *糖尿病を予防するプログラム 運動器の機能向上のための介護予防実践マニュアル～科学的根拠に基づく効果的かつ安全な実践に向けて～* (社会保険研究所) pp. 37-42, 2007
 7. 曾根博仁, 山田信博. メタボリックシンドロームと血管病はどのようにかわるか? *Vascular Medicine* 8-15, 2007.
 8. 曾根博仁, 山田信博, 山下英俊. 糖尿病網膜症の一次予防のエビデンスー他の合併症との関連ならびに JDCS 中間報告からー あたらしい眼科 24:1281-1286, 2007.
 9. 曾根博仁, 山田信博, 山下英俊. 日本と世界における糖尿病網膜症の現状ー大規模臨床研究 JDCS の成果を含めてー *医学のあゆみ* 222: 235-239, 2007.
 10. 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博 JDCS グループ. JDCSー日本人を対象にしたはじめての大規模臨床介入研究 *医学のあゆみ* 220: 1275-1281, 2007
 11. 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博 JDCS グループ. 糖尿病治療のエビデンスを臨床に活かす *Japan Diabetes Complications Study (JDCS) 日本人2型糖尿病の大規模研究 実験治療* 685:6-10, 2007
 12. 曾根博仁, 山田信博 JDCS グループ 日本人2型糖尿病患者における虚血性心疾患の頻度とリスクファクター *糖尿病診療マスター* 5:116-117, 2007
 13. 曾根博仁, 山田信博 糖尿病ー心・脳・末梢血管イベントにおけるリスクの違いを極める *Vascular Medicine* 3:125-134, 2007
 14. 曾根博仁, 山田信博 JDCS グループ トピックス *Japan Diabetes Complications Study (JDCS) BIO Clinica* 22:353-360, 2007
 15. 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博, JDCS 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 (JDCS) 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_{1c} : 6.5%未満
- ② BMI : 22 kg/m² 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TM) を用いる] (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

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）

分担研究報告書

2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究

(Japan diabetes Complication Study : JDCS)

分担研究者 大橋靖雄 東京大学医学系研究科健康科学・看護学専攻 教授

研究要旨：糖尿病性腎症は糖尿病三大合併症の1つで、慢性腎疾患の主要な原因の1つである。糖尿病性腎症の患者に対しては末期腎不全への進展を防ぐ手段の1つとして降圧薬による積極的な降圧が図られるが、その中で、特にレニンアンギオテンシン（Renin Angiotensin: RA）系抑制薬であるACE阻害薬（アンギオテンシン変換酵素阻害薬）・ARB（アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬）が第1選択薬とされ使用されており、その降圧効果と腎保護効果については、先行研究で明らかにされてきた。しかし、糖尿病性腎症未発症者に焦点を当てた腎症発症予防効果については本邦において十分に研究されているとは言えない。一方、糖尿病性腎症未発症の糖尿病患者の日常診療データが、血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究の中で集められており、このデータを用いてRA系抑制薬による糖尿病性腎症発症予防効果を調べることは意義があると考えられる。しかし、経時的にとられている日常診療データを用い、ランダム割り付けされていない薬剤の糖尿病性腎症発症予防効果を検討する場合には、時間依存性交絡の存在が考えられるため、通常の解析では妥当な結果が得られない。そこで、本研究では時間依存性交絡の存在下でも妥当な解析を可能とする周辺構造モデルを用いて、RA系抑制薬による腎症発症予防効果をCox回帰で推定することを検討し、一度治療を始めたなら脱落するまで使い続ける仮定をおいた解析と、一度治療を開始し、中止した場合脱落扱いにする2通りの解析を実施した。解析の結果、いずれの解析も統計的に有意な結果とはならなかったものの、RA系抑制薬の使用による糖尿病性腎症予防効果が示唆された。

A. 研究目的

糖尿病性腎症は糖尿病三大合併症の1つで、高血糖状態が長く続くことにより、腎糸球体毛細血管が障害を起し、腎機能が低下する病態で、近年大きな問題となっている慢性腎疾患(Chronic Kidney Disease: CKD)の主要な原因の1つである^{1,2}。腎機能の低下はタンパク尿や高血圧、浮腫を引き起こし、これが続くと最終的に末期腎不全(End Stage Renal Disease: ESRD)となり、生涯にわたる人工透析か腎移植が必要となる。2006年度における透析導入患者数は約26万人で、毎年およそ1万人ずつ増加し続

けているが、その中でも糖尿病性腎症は人工透析導入原疾患の1位でおよそ43%を占める³。

糖尿病性腎症の治療のために、通常は血糖降下薬による血糖のコントロールと食事療法、および降圧薬による血圧のコントロールが行われる。降圧薬にはACE阻害薬（アンギオテンシン変換酵素阻害薬）・ARB（アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬）・Caチャンネル受容体拮抗薬など作用機序の異なる複数の薬剤が存在し、臨床では単剤もしくは併用による高血圧症治療が行われている^{1,4}。中でもレニンアンギオテンシン（Renin

Angiotensin: RA)系抑制薬である ACE 阻害薬と ARB については血圧を下げるだけでなく、腎保護作用およびインスリン抵抗性の改善効果があるため、糖尿病性腎症の患者に第 1 選択薬として積極的に使われており、日本腎臓学会が定める CKD の診療ガイドラインでも ACE 阻害薬・ARB の使用が推奨されている^{2, 4, 5}。

RA 系抑制薬の降圧効果については、過去の臨床試験で明らかとなっており、その結果 RA 系抑制薬は高血圧を適応症とし、医薬品承認されてきた。糖尿病患者に対する腎保護作用についても、同様に明らかになっており⁶⁻¹⁰、2006 年には、ARB であるニューロタンに対し 2 型糖尿病性腎症の患者に対する適用が認められ¹¹、今後同様の適用が他の RA 系抑制薬でも認められる可能性がある。更に、糖尿病性腎症未発症の患者に対して RA 系抑制薬を糖尿病性腎症発症予防のために用いても、効果があることが期待され、その効果を検討することに意義があると考えられるが、本邦において十分に研究がなされているとは言えない。そこで、本研究では RA 系抑制薬投与による糖尿病性腎症発症予防効果を、「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 Complication Study: JDC Study)のデータを用いて検討する。この研究では日常診療データが経時的に収集されており、このデータの中に RA 系抑制薬の使用状況も含まれている。

しかし、この研究は RA 系抑制薬による治療をランダムに割り付けていないため「RA 系抑制薬による治療は血圧や尿中アルブミンクレアチニン比 (Urinary Albumin Creatinine Ratio: uACR)、他の降圧薬による治療など、患者の腎症発症のリスクファクターとなりうる共変量を元に医師が決定している」、「これら共変量は過去の治療の結果、値が変化している」という状況が考えられる。このように、(a)「後の治療

と腎症発症に影響を与える交絡因子」であり、かつ(b)「過去の治療の影響を受ける中間変数」でもある共変量は時間依存性交絡因子と言われ、このような共変量が存在する場合、経時データの解析に一般的に用いられる一般化推定方程式 (Generalized Estimating Equation: GEE)、時間依存性 Cox 回帰などを用いることは適切ではない。これは(a)の状況ではモデルに時間依存性共変量を含めることが必要となるものの、(b)の状況では時間依存性共変量を含めることでバイアスが混入し、妥当な結果が得られないためである¹²⁻¹⁵。

一方、このような問題に対応する方法として、Robins は周辺構造モデルを提案している^{13, 14}。周辺構造モデルは、共変量で条件付けた治療確率の逆数を重みとして用いることにより、時間依存性交絡の存在下でも因果効果の妥当な推定を行うことができるモデルで、時間依存性交絡が存在しうる JDC Study の日常診療データに当てはめるのに適切なモデルであると考えられる。

本研究は、従来の方法では妥当な解析ができない JDC Study の日常診療データに周辺構造 Cox モデルを当てはめることで、RA 系抑制薬投与による腎症発症予防効果を推定し、同時に腎症発症のリスク因子を検討することを目的とする。

B. 研究方法

JDC Study

JDC Study は、糖尿病のコントロールが細小血管・大血管合併症の発症予防・進展抑制に及ぼす影響を調べるために、糖尿病患者に対して介入を行うランダム化比較試験による研究である。この研究における介入は電話による生活習慣指導で、対照群にはそれを行わないというものである。エンドポイントは、細小血管症は網膜症の発症と進展及び腎症の発症、大血管症は虚血性心疾患と脳血管疾患の発症と定義している。

追跡は 1996 年 4 月から開始し、現在 2003 年までの 8 年分のデータ固定が終了している。本研究ではこのデータ固定が終了した 8 年分のデータと、一部固定が完了した 2004 年度のデータ及び登録時データを利用した。

対象

本研究では JDC Study 適格基準である「2 型糖尿病患者で、年齢が 40~70 歳、登録時ヘモグロビン A1c が 6.5%以上」を満たし、かつ JDC Study 腎症追跡群の解析対象である「腎症判定委員会による除外がなく、登録時 uACR が 150mg/g 以下で uACR の測定が登録後 3 回以上行われた患者」のうち、登録時に降圧薬による治療を行っていない患者を対象とした。次節で記述するが本研究において uACR は腎症発症を判断する臨床検査値であり、この基準を満たすということは、対象者全員が腎症に罹患していないことを示している。なお、解析にあたり、腎症発症時に対応する説明変数を前年度の共変量とするため、初年度(1996 年度)の糖尿病性腎症発症については説明変数に RA 系抑制薬による治療を入れることができない。そのため、初年度に脱落する対象者を除外した。これらを満たす対象者は 1101 人で、その年次推移は表 1 の通りである。表 1 の 2005 年度については 10 年目に相当するが、10 年目まで脱落情報が取れているものが 80 名いたため、記載しただけで解析には影響を与えていない。

腎症発症の定義

糖尿病性腎症の確定診断は腎生検による組織診断によるが、一般的には糖尿病の罹病期間や、尿中アルブミンの増加、糸球体濾過値などの臨床検査値で判断される。本研究では JDC Study の解析方針に則り、uACR が 2 回連続で 300mg/g 以上となった時点で腎症を発症したとみなし、発症日は 2

回検査したうちの最初の検査日とした。

降圧薬

JDC Study では降圧薬のタイプを ACE 阻害薬・ARB・Ca チャネル受容体拮抗薬・ β 受容体拮抗薬・ α 受容体拮抗薬・ $\alpha\beta$ 受容体拮抗薬・利尿薬・その他の薬剤と分けて年度ごとに使用情報を収集している。表 2 は解析対象者の年度ごとの治療状況を表しており、徐々に使用者が増えていることがわかる。なお、ARB については本邦で医薬品として承認されたのが比較的最近であるため、初期のころには使用されておらず、1990 年代末より徐々に使用され始めている。

本研究では、RA 系抑制による腎症発症予防効果について検討を行うため、ACE 阻害薬と ARB に焦点をあてた。ただし、ARB の使用が初期に行われていない点と ACE 阻害薬と ARB の RA 系を阻害するという機能が同じである点から、治療を「ACE 阻害薬または ARB を使ったか否か」の 1 つにまとめた。以降、対象者 i 、年次 t (以降、 t を 1996 年度を 1 年次とした数え年とする)における RA 系抑制薬治療の有無を表す変数を $A_i(t)$ とし、これが 1 の時治療有り、0 の時治療無しとする。最終的に対象者 1101 人中 1~8 年次に治療を開始したのは 215 名であった。

共変量

解析に用いる共変量は登録時の共変量と時間依存性共変量の 2 つに分けて考える。登録時共変量は性別、登録時年齢、登録時における糖尿病罹病期間、登録時 BMI、登録時における喫煙の有無と登録時収縮期血圧、登録時ヘモグロビン A1c、登録時 uACR の 8 つとした。時間依存性共変量は RA 系抑制薬を除く降圧薬(種類を問わず、1 つでも使用していれば使用と扱う単一の 2 値変数とする。また、以降、これを非 RA 系抑制薬とする)、収縮期血圧、ヘモグロビン A1c、uACR の 4 つとする。また、uACR は分布に偏

りがあることから、解析には $\log[uACR+1]$ を用いることとした。なお、時間依存性共変量のうち臨床検査値である収縮期血圧、ヘモグロビン A1c、uACR については年度ごとに1~4回取られているため、年度ごとに平均値をとり、この値を解析に用いた。以降、登録時共変量を V_i 、平均をとった時間依存性共変量を $L_i(t)$ とする。

周辺構造モデル

本研究で用いる周辺構造モデルは、交絡となりうる共変量が全て観測されている時、その共変量を与えられた下で、各対象者が実際に受けた治療を受ける確率(以降、治療を受けなかった場合の確率も含めこれを治療確率とする)の逆数を重みとし、それにより生じる擬似母集団を用いることで、本来観測されない反事実結果変数について、治療効果を検討できるモデルである^{12, 13}。この疑似母集団では時間依存性共変量の存在下でも、モデルの誤特定がなく、完全にランダムではない脱落が存在しなければ治療効果の一致推定量を得ることができ、この治療確率の逆数を用いることで得られる一致推定量は IPTW(Inverse Probability of Treatment Weighted) 推定量と言われる。しかし、ランダムではない脱落が存在する場合、IPTW 推定量だけでは、バイアスが生じる。そこで、本研究では IPCW (Inverse Probability of Censoring Weighted) 法を用いた解析も行った。IPCW 法は欠測過程が過去の共変量にのみ依存する Missing At Random の仮定が正しく、その依存する共変量が全て観測されていれば、IPTW 推定量と同じように観測確率の逆数を重みとして用いることで脱落を考慮した推定量が得られる手法である¹⁶。

この2つの方法を同時に用いることで脱落を考慮した RA 系抑制薬の治療効果の推定が可能となるが、周辺構造モデルでは治療と時間依存性交絡の交互作用を見ることが

できず、また、一度治療を受けた患者のほとんどが治療を受け続けるため、動的な治療を考慮した解析を行うことが難しい^{13, 14, 17}。そのため、一度治療を開始したら、その治療を使い続けるという仮定を置き解析するか(ケース 1)、使い始めたにも関わらず治療を中止した場合脱落扱いにする(ケース 2)必要がある。しかし、ケース 2 の場合、治療中止により脱落する対象者とそれ以外の理由で脱落する対象者では脱落する理由が異なると考えられるため、脱落を同じ扱いにして IPCW 法を用いるとバイアスが生じる可能性がある。そこで、治療の中止以外の理由での脱落(以降、通常の脱落とする)とは別に、治療中止による脱落について観測確率の推定を行うことで、脱落を考慮した解析を行った。治療を中止した日付については、データが存在しない患者がいるため、その場合治療中止の日付を年度の midpoint すなわち 11 月 1 日に起きたものとした。また、治療中止の日付データが存在せず、治療中止で脱落した年度と通常の脱落を起こした年度が同一の場合、通常の脱落によって治療中止の日付データが欠落したと考えられるため、通常の脱落として扱った。なお、治療中止を脱落扱いにした場合、全観察人年(8096 人年)のうち 2.1%(173 人年)の情報が失われ、そのうち 1 人については腎症を発症している。

以降、年次 t における通常の脱落を表す指示変数を $C_i(t)$ (1 のとき脱落、0 のとき観測を表す)とし、ケース 2 における解析を行う際に使用する年次 t での治療中止による脱落を表す変数を $N_i(t)$ (1 のとき脱落、0 のとき観測を表す)とする。また、1 年次については全員観測されているので、1 年次のデータは利用せず重みは 1 とする。

重みの推定

以下で実際に行った重みの推定について、治療確率の場合と観測確率の場合に分けて

述べる。なお、ケース 1、ケース 2 では用いるデータが異なるため、推定は別々に行った。

1. 治療確率推定

前節の通り解析に用いる対象者は一度治療を開始したら脱落するまで使い続けるため、開始後の治療確率は同じである。従って、治療確率のモデルには年次 s までの治療を受けない確率をモデル化する。本研究では治療がその年の共変量のみから影響を受けると仮定し、以下の Pooled Logistic 回帰モデルを用いて、年次 s における治療を受けない確率を推定した。

$$\text{logit Pr}[A_i(s) = 0 | A_i(s-1) = 0, L_i(s), V_i, T > s] \\ = \alpha_0(s) + \alpha'_1 L_i(s) + \alpha'_2 V_i \quad (1)$$

ただし、 $\alpha_0(s) = \alpha_{01} + \alpha_{02}s + \alpha_{03}s^2 + \alpha_{04}s^3$ で、 T は脱落した年次である。次に、以上の Pooled Logistic 回帰から推定したパラメータ $\hat{\alpha} = \{\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2, \hat{\alpha}_3\}$ を用いて、年次 t における治療確率を次の 2 通りに分けて推定した。

1) 年次 t まで治療を開始しなかった場合

$$\hat{P}_i(t) = \prod_{s=1}^t \{\expit\{\hat{\alpha}_0(s) + \hat{\alpha}'_1 L_i(s) + \hat{\alpha}'_2 V_i\}\} \quad (2)$$

2) 年次 u に治療を開始した場合

$$\hat{P}_i(t) = (1 - \expit\{\hat{\alpha}_0(u) + \hat{\alpha}'_1 L_i(u) + \hat{\alpha}'_2 V_i\}) \\ \times \prod_{s=1}^{t-1} \{\expit\{\hat{\alpha}_0(s) + \hat{\alpha}'_1 L_i(s) + \hat{\alpha}'_2 V_i\}\} \quad (3)$$

以上より年次 t における重みの推定値は $\hat{W}_i(t) = \{\hat{P}_i(t)\}$

である。ただし、この推定した重みは対象者によっては異常に大きな値となることがあり、実際に治療効果を推定する際、大きな値を取った対象者の結果に大きく影響を受けてしまう。これに対応するため、本研究では $\hat{W}_i(t)$ の代わりに安定化した重みを用いた^{13, 14}。安定化した重みを得るために、まず(1)式から時間依存性共変量を除いたモデル

$$\text{logit Pr}[A_i(s) = 0 | A_i(s-1) = 0, V_i, T > s] \\ = \alpha'_0(s) + \alpha'_1 V_i \quad (4)$$

を用いてパラメータを推定し、次に $\hat{P}_i(t)$ を

求める時と同じようにして、 $\hat{P}_i^*(t)$ を求めることで安定化した重み

$$\hat{S}\hat{W}_i(t) = \hat{P}_i^*(t) \{\hat{P}_i(t)\}^{-1} \quad (5)$$

を得ることができる。

2. 観測確率推定

IPCW 法を行うため、まずは通常の脱落について観測確率を推定した。推定には以下の Pooled Logistic 回帰モデルを利用した。 $\text{logit Pr}[C_i(s) = 0 | C_i(s-1) = 0, N_i(s) = 0, V_i, A_i(s), L_i(s),$

$$T > s] = \alpha_0^{t1}(s) + \alpha_1^{t1} A_i(s) + \alpha_2^{t1} L_i(s) + \alpha_3^{t1} V_i \quad (6)$$

ただし、ケース 2 の場合 $N_i(s-1) = 0$ が条件に加わる。この回帰モデルも治療確率の推定モデルと同様にパラメータを推定後、次のようにして年次 t における観測確率を求めた。

$$\hat{P}_{ij}^{t1}(t) = \prod_{s=1}^t \{\hat{\alpha}_0^{t1}(s) + \hat{\alpha}_1^{t1} A_i(s) + \hat{\alpha}_2^{t1} L_i(s) + \hat{\alpha}_3^{t1} V_i\} \quad (7)$$

この推定値を用いて重みとすることで、通常の脱落を考慮した解析が可能になるが、治療確率を重みとしたときと同様、治療効果の推定を行う際、極端に重みの大きい対象者の結果に大きく影響を受ける可能性がある。そこで、(5)式から治療変数と時間依存性共変量を除き、(4)式と同じように $\hat{P}_i^{t1*}(t)$ を求め $\hat{S}\hat{W}_i^{t1}(t)$ を得た。

次にケース 2 において、治療の中止によって脱落が発生した場合について観測確率の推定を行うため、ケース 1 と同様に次の Pooled Logistic 回帰を用いて観測確率を推定した。

$$\text{logit Pr}[N_i(s) = 0 | N_i(s-1) = 0, C_i(s) = 0,$$

$$L_i(s), V_i, T > s] = \alpha_0^{t2}(s) + \alpha_1^{t2} L_i(s) + \alpha_2^{t2} V_i \quad (8)$$

(8)式は治療中止が原因で起きた脱落に関する回帰モデルであるため、(6)式と異なり $A_i(s)$ がモデルから除外されている。また、非 RA 系抑制薬治療の有無が RA 系抑制薬治療を中止しているとは考えにくいいため解析時、 $L_i(s)$ から非 RA 系抑制薬治療については

除いた。最後にこのモデルを用いて通常の脱落と同じようにして $\widehat{SW}_i^{t^*}(t)$ を得た。

生存時間解析

RA 系抑制薬の効果を推定するために、本研究では前節で得た重みを用いて周辺構造 Cox モデルによる生存時間解析を行った。腎症発症日については正確な日付が得られているので、次のようなモデルを用いた。

$$\lambda_{T_i}^*(t^*|V_i) = \lambda_0(t^*) \exp \{ \beta_1 A_{ij}(t-1) + \beta_2 V_{ij} \} \quad (9)$$

t^* は追跡開始日の 1996 年 4 月 1 日からの日数、 t は t^* に対応する年次で、 $\lambda_{T_i}^*$ は実際に観察された腎症発症時間 T_i^* ではなく、治療歴 \bar{a} を受けた場合の反事実変数 T_i^* についてのハザード関数である。用いた重みはケース 1 の場合 $\widehat{SW}_i(t-1)\widehat{SW}_i^{t^*}(t-1)$ 、ケース 2 の場合 $\widehat{SW}_i(t-1)\widehat{SW}_i^{t^*}(t-1)\widehat{SW}_i^{t^*}(t-1)$ である。治療確率、観測確率による重みを $t-1$ 年次のものを用いたのは、前年度の治療が説明変数であることと、観測確率が年次ごとに推定されているため、日付を時間とした Cox 回帰では t 年次の重みを用いることができないためである。なお、この重み付き解析におけるパラメータの分散は、重みによる対象者内相関を考慮するためロバスト分散を用いた¹⁸⁾。

また、上記の解析とは別に、比較用に重みを用いないベースライン Cox 回帰

$$\lambda_T(t^*|A_{ik}(t-1), V_i) = \lambda_0(t^*) \exp \{ \gamma_{Base_1} A_i(t-1) + \gamma'_{Base_2} V_i \} \quad (10)$$

及び重みを用いない時間依存性 Cox 回帰

$$\lambda_T(t^*|V) = \lambda_0(t^*) \exp \{ \gamma_{Time_1} A_i(t-1) + \gamma'_{Time_2} L_i(t-1) + \gamma'_{Time_3} V_i \} \quad (11)$$

を用いた解析も行った。

C. 結果

表 3 は (1) 式のモデルを用いて治療確率を求める際に、推定したパラメータを指数変換した各共変量のオッズ比で、オッズ比が高い共変量ほど治療を開始する傾向を示している。治療開始に一番影響を与えているのは非 RA 系抑制薬であり、有意な結果となった。これは非 RA 系抑制薬と RA 系抑制薬が併用して使われることを示しており、臨床で糖尿病患者が併用して投与されていることと矛盾していない^{1, 2, 4)}。また、収縮期血圧と uACR が治療の開始に大きな影響を与えており、RA 系抑制薬の治療が、臨床で収縮期血圧だけでなく uACR を基準にして選択されていることを示しており、これも現在の CKD 診療ガイドラインの CKD 治療方針と矛盾していない²⁾。一方、ヘモグロビン A1c については、値が高いほど RA 系抑制薬による治療を行わない傾向にあることを有意に示唆した。血糖値の管理がうまくいかないほど、RA 系抑制薬を用いないというのは、状態が悪い患者ほど、様々な薬剤が使われているため、RA 系抑制薬が使用されないという可能性があるが、これが臨床的にどのような意味を持つのかは、この結果から判断できない。

表 4 はケース 1、表 5-1 はケース 2 における通常の脱落を考慮するために用いた観測確率推定モデル (6) 式のパラメータ推定の結果である。こちらでも推定したパラメータを指数変換し、オッズ比を指標としているが、実際に行った解析では観測を基準にしたため、オッズ比が高い共変量ほど脱落の傾向があることを表している。どちらのケースでも RA 系抑制薬の治療のオッズ比が高く、逆にヘモグロビン A1c 及び喫煙のオッズ比が高いことから、患者の状態の悪化が脱落を引き起こしていることが示唆される。一方、ケース間では RA 系抑制薬使用の有無については若干差があるものの、それ以外の共変量についてはほぼ同じ結果となった。

表 5-2 はケース 2 における治療中止による脱落を考慮するために用いた観測確率推定モデル(8)式のパラメータ推定の結果で、指数変換を行い、オッズ比として示している。また、通常の脱落と同じように観測を基準としているため、オッズ比が高い共変量ほど欠測の傾向があることを表している。治療中止理由については記録がないため明確ではないが、中止した RA 系抑制薬の治療のうちおよそ 9 割が ACE 阻害薬であったことから、ACE 阻害薬特有の副作用である空咳⁵が治療中止の大きな原因となっている可能性がある。しかし、ACE 阻害薬による治療を中止する患者は同時に ARB を代わりに用いることも考えられ、また副作用は空咳だけではないため、推定したオッズ比についてはあくまで、治療中止への寄与度としか解釈はできない。

表 6-1, 7-1 は各ケースにおけるベースライン Cox 回帰で(10)式、表 6-2, 7-2 は時間依存性 Cox 回帰で(11)式、表 6-3, 7-3 は重み付き Cox 回帰で(9)式の結果で、パラメータを指数変換し、ハザード比で表している。ケースを問わず、ベースライン Cox 回帰及び時間依存性 Cox 回帰を行った結果、どちらも有意ではないが、RA 系抑制薬のハザード比が 1 を超えており、時間依存性交絡のため、腎症発症予防効果を正しく推定できていないと考えられる。一方、表 6-3, 7-3 は各ケースにおける重み付き Cox 回帰を行った結果である。有意ではないものの RA 系抑制薬のハザード比が 1 を下回り、腎症発症予防効果を示しており、時間依存性交絡を正しく調整できたと考えられる。また、どの Cox 回帰でもケース 1 に比べケース 2 の RA 系抑制薬のハザード比が若干高くなっている。これはケース 1 において治療を中止したにも関わらず治療を続けたことにした対象者のうち、ほとんどが腎症を発症しなかったことに起因すると考えられる。ただし、重み付き解析では大きな差とはなら

なかったため、治療中止が解析に与える影響は大きくなかったものと解釈できる。

次に表 6-3, 7-3 の RA 系抑制薬を除いた登録時共変量について述べる。登録時ヘモグロビン A1c と uACR のハザード比は、有意に腎症発症に寄与していたが、一方、登録時収縮期血圧は腎症発症に影響を及ぼしていなかった。これは、ヘモグロビン A1c と uACR が高いと、継続的に治療を行っても糖尿病性腎症の発症予防が難しいが、血圧が高いだけであれば、RA 系抑制薬で腎症発症予防が可能であることを示唆している。喫煙についても、登録時喫煙の有無がほぼ有意に影響を与えており、本邦の先行研究とハザード比が近い結果となった¹⁹。残りの登録時性別、年齢、BMI、についてはほとんどハザード比が 1 に近い結果となった。

なお、表 6-3, 7-3 はそれぞれ $\widehat{SW}_i^{t+1}(t-1)$ 、 $\widehat{SW}_i^{t+1}(t-1)\widehat{SW}_i^{t+2}(t-1)$ を重みとして脱落を考慮した解析結果であるが、 $\widehat{SW}_i(t-1)$ のみでの解析も行ったが、RA 系抑制薬の治療効果にほとんど差がなかった。

D. 考察

本研究では、時間依存性交絡の存在があると考えられる日常診療データから、周辺構造モデルを用いて RA 系抑制薬の腎症発症予防効果を推定した。臨床試験で糖尿病性腎症発症予防効果を推定する場合、本研究ほど長期的に追跡を行うのは困難で、また、コストもかかると考えられる。そのため、日常診療データから糖尿病性腎症発症予防効果を推定することは意義のあることであると考えられる。

周辺構造モデルは、時間依存性交絡の調整を行うだけでなく、同時に IPCW 法で脱落によって生じるバイアスも修正できる手法として有用なモデルである。本研究ではヘモグロビン A1c が高く、RA 系抑制薬による治療を行わないような患者、すなわち状態

が悪い対象者ほど脱落する傾向があり、バイアスが生じることが懸念された。解析の結果、IPCW を使わなかった場合と比べ大きな変化はなかったが、脱落を考慮した解析を行うことができた。

しかし、周辺構造モデルは時間依存性共変量の交互作用を見ることができず、動的治療の効果の推定が難しいという欠点がある。そのため、一度治療を受けたら、脱落するまで受け続けるという仮定を置いて、解析を行う必要があり、また用いるデータもその仮定がほぼ妥当でなくてはならない。実際に同モデルを用いた研究^{15, 20, 21}では、一度治療を受けたら受け続けるという仮定を用いているが、本研究も含めこれらの研究では、臨床において一度治療を開始したら、ほとんどの患者が治療を続けているため、この仮定は妥当であると考えられる。しかし、本研究ではこの仮定の下での解析だけで治療効果を検討するだけでなく、治療を中止した場合脱落として扱い、それをIPCW 法でバイアスを低減し治療効果を検討することも行った。治療の中止を脱落とした場合、観察年数のうち 2.1%が脱落となり、そのうち糖尿病性腎症を発症したのは 1 人いたが、この程度であれば治療中止を脱落とみなした周辺構造モデルで解析することに問題はないと考えられる。解析の結果、ケース間では大きな差がでなかったため、ほぼ妥当な推定が行えたと考えられる。

また、本研究は観察研究であるため、測定されていない交絡が存在しない、すなわちモデルに全交絡が含まれており、更にモデルに誤特定が起きていないという仮定において解析する必要があった。しかし、モデルに利用されなかった未知の交絡は厳密には存在していると考えられ、それが何で、どの程度の交絡をもたらすのかはわからないため、どの共変量を交絡とみなしモデルに組み込むかは臨床的な妥当性に基づいて判断するしかない。本研究では糖尿病性腎

症発症及び RA 系抑制薬治療の開始に関連のある変数として、4 つの時間依存性交絡と 8 つの登録時交絡を用いてモデルを構成した。しかしながら、糖尿病性腎症はその他の糖尿病関連疾患である網膜症と神経症、虚血性心疾患などの血管合併症とも関連があると考えられ、これらの疾患について考慮していない本研究のモデルではバイアスが生じている可能性がある。JDC Study のデータ固定が進めば、糖尿病性腎症発症者が増え、多くの共変量について検討が可能になり、より正確な推定が行えると考えられる。

一方、本研究のテーマと異なるため記述しなかったが、RA 系抑制薬の使用を時間依存性交絡とみなし、非 RA 系抑制薬の治療効果調べるため、同じ共変量を用いて周辺構造モデルによる解析も行った。この解析における非 RA 系抑制薬治療の定義は、本研究における時間依存性共変量としての非 RA 系抑制薬と同じである。解析の結果、どちらのケースでも治療のハザード比が 1 を下回らず、腎症発症予防効果が確認できなかった。これは時間依存性共変量、特に RA 系抑制薬相互作用が存在することと、RA 系抑制薬を除く複数の降圧薬を無理矢理まとめたことが原因であると考えられる。前者は、周辺構造モデルの限界であり、RA 系抑制薬を治療としたときでも同じことが言える。しかし、時間依存性共変量の交互作用はないものとして解析せざるを得ない。後者については、RA 系抑制薬の場合、過去の臨床試験から、種類を問わず uACR 減少効果につながり、また機序と作用が類似していると考えられることから、複数ある RA 系抑制薬を 1 つにまとめるのは妥当であると考えられるが、非 RA 系抑制薬については、機序も効果も異なるため、これらを 1 つの治療とするのに無理があったためと考えられる。

解析の結果、RA 系抑制薬を糖尿病患者に用いることが有益であることが示唆された。しかし、有意性は確認できなかったため、

今後更なる研究を行う必要があると考えられる。また、非 RA 系抑制薬についても一部の Ca 拮抗薬では糖尿病患者の uACR を減少させ、更に RA 系抑制薬との併用でその効果が増強することが報告されていることから、本研究のように RA 系抑制薬と非 RA 系抑制薬と単純に 2 種類にわけるとはならず、より細かい分類を行い、降圧薬の糖尿病性腎症発症予防効果を検討する研究が必要である。

E. 結論

RA 系抑制薬投与による糖尿病性腎症発症予防効果を、日常診療データから周辺構造モデルを用いて解析をした結果、有意ではないがハザード比が 1 を下回る結果となり、RA 系抑制薬が糖尿病性腎症予防に有効であることが示唆された。

参考文献

1. 富野康日己. 糖尿病性腎症. 日腎会誌 2002; 44: 373-79.
2. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド. 東京医学社 2007.
3. 日本透析医学会編. 図説 わが国の慢性透析療法 の 現 況 (2006 年 12 月 31 日 現 在). Available from: <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>
4. 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2版. 南江堂 2007.
5. 日和田邦男, 猿田亭男, 荻原俊男編. 第3版 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬. 医薬ジャーナル社 2002.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
7. Baba S, The J-MIND Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 191-201.
8. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1241-8.
9. Kurokawa K, Chan JCN, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Zhang Z. Renin angiotensin aldosterone system blockade and renal disease in patients with type 2 diabetes: a subanalysis of Japanese patients from the RENNAL study. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 193-200.
10. Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Nako K, Tsubono Y, Ito S. Effect of monotherapy of temocapril or candesartan with dose increments or combination therapy with both drugs on the suppression of diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2007; 30: 325- 334.
11. 万有製薬. 第15版 ニューロタン錠25 ニューロタン錠50 医薬品添付文書 2007.
12. Rosenbaum PR. The consequences of adjustment for a concomitant variable that has been affected by the treatment. *J R Statist Soc A* 1984; 147: 656-66.
13. Robins JM. Marginal structural models versus structural nested models as tools for causal inference. *Statistical Models in Epidemiology, The Environment, and Clinical Trials*. Springer: New York, 1999; 95-133.
14. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000; 11: 550-60.

15. Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the joint causal effect of nonrandomized Treatments. *J Am Statist Assoc* 2001; 96: 440-48.
16. Robins JM, Rotnitzky A, Zhao LP. Analysis of semiparametric regression models for repeated outcomes in the presence of missing data. *J Am Statist Assoc* 1995; 90: 106-21.
17. Hernan MA, Lanoy E, Costagliola D, Robins JM. Comparison of dynamic treatment regimes via inverse probability weighting. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 237-42.
18. Lin DY, Wei LJ. The robust inference for the cox proportional hazard model. *Am J Statist Assoc* 1989; 84:1074-8.
19. Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Shu M, Suzuki E, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of micro - albuminuria. *Diabetes Care* 2007; 30: 1286-88.
20. Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural model to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* 2000; 11: 561-70.
21. Cole SR, Hernan MA, Robins JM, Anatos K, Chmiel J, Detels R, Ervin C, Feldman J, Greenblatt R, Kingsley L, Lai S, Young M, Cohen M, Munoz A. Effect of highly active antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural models. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 687-94.

表1. 解析対象者人数推移

年度	腎症発症	打ち切り	合計
(1996)	(1)	(7)	(8)
1997	5	23	28
1998	6	41	47
1999	5	34	39
2000	5	73	78
2001	8	47	55
2002	6	60	66
2003	4	218	222
2004	2	484	486
2005	0	80	80
合計	41	1060	1101

表2. 治療人数推移

	年度									
	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
ACE阻害薬	28	37	49	52	64	64	53	37	12	
ARB	0	0	1	7	27	51	72	71	10	
Ca遮断薬	45	58	75	95	101	103	102	83	10	
B遮断薬	5	7	8	10	12	19	18	15	0	
α遮断薬	10	10	10	12	9	10	9	7	3	
αβ遮断薬	1	1	3	3	3	4	2	1	0	
利尿薬	5	5	4	3	6	8	9	10	0	
その他	1	1	1	1	2	2	1	0	1	
不明	1	0	2	2	0	0	0	0	0	
総数	1101	1073	1026	987	909	854	788	566	80	

表3. 治療確率推定モデル

		オッズ比 95%信頼区間		
		オッズ比	95%信頼区間	95%信頼区間
時間依存性共変量	非RA系抑制薬(使用/未使用)	3.34	2.36	4.71
	収縮期血圧(+10mmHg)	1.53	1.37	1.71
	ヘモグロビンA1c	0.79	0.67	0.92
	log[uACR+1](+0.1)	1.10	1.06	1.15
登録時共変量	性別(女/男)	1.13	1.00	1.26
	収縮期血圧(+10mmHg)	1.11	0.98	1.26
	ヘモグロビンA1c	0.99	0.95	1.04
	log[uACR+1](+0.1)	1.04	0.75	1.45
	AGE(+10歳)	1.08	0.86	1.35
	糖尿病罹病期間	1.00	0.98	1.02
	BMI	1.03	0.98	1.08
	喫煙(あり/なし)	1.24	0.86	1.79

表4. ケース1の観測確率推定モデル

		オッズ比 95%信頼区間		
		オッズ比	95%信頼区間	95%信頼区間
時間依存性共変量	RA系抑制薬(使用/未使用)	0.50	0.36	0.71
	非RA系抑制薬(使用/未使用)	0.98	0.72	1.34
	収縮期血圧(+10mmHg)	1.00	0.93	1.07
	ヘモグロビンA1c	1.08	0.99	1.19
登録時共変量	log[uACR+1](+0.1)	1.01	0.98	1.03
	性別(女/男)	1.01	0.94	1.09
	収縮期血圧(+10mmHg)	1.04	0.96	1.13
	ヘモグロビンA1c	1.04	1.01	1.07
	log[uACR+1](+0.1)	1.13	0.91	1.40
	AGE(+10歳)	1.10	0.95	1.28
	糖尿病罹病期間	0.99	0.97	1.00
	BMI	1.00	0.96	1.03
喫煙(あり/なし)	1.33	1.05	1.68	

表6-1. ケース1のベースラインCox回帰

		ハザード比 95%信頼区間		
		ハザード比	95%信頼区間	95%信頼区間
時間依存性共変量	RA系阻害薬(使用/未使用)	1.89	0.78	4.54
	収縮期血圧(+10mmHg)	1.02	0.86	1.22
	ヘモグロビンA1c	1.36	1.15	1.61
	log[uACR+1](+0.1)	1.31	1.21	1.41
登録時共変量	性別(女/男)	0.72	0.35	1.48
	年齢(+10歳)	1.03	0.64	1.64
	糖尿病罹病期間	1.01	0.96	1.06
	BMI	0.96	0.85	1.08
	喫煙(あり/なし)	1.48	0.74	2.98

表6-2. ケース1の時間依存性Cox回帰

		ハザード比 95%信頼区間		
		ハザード比	95%信頼区間	95%信頼区間
時間依存性共変量	RA系抑制薬(使用/未使用)	1.11	0.46	2.68
	非RA系抑制薬(使用/未使用)	1.42	0.66	3.07
	収縮期血圧(+10mmHg)	1.32	1.05	1.66
	ヘモグロビンA1c	1.21	0.92	1.59
登録時共変量	log[uACR+1](+0.1)	1.37	1.28	1.47
	収縮期血圧(+10mmHg)	0.91	0.75	1.10
	ヘモグロビンA1c	1.11	0.89	1.38
	log[uACR+1](+0.1)	1.10	1.01	1.19
	性別(女/男)	0.83	0.37	1.84
	年齢(+10歳)	1.07	0.65	1.74
	糖尿病罹病期間	1.01	0.96	1.06
	BMI	0.93	0.81	1.06
喫煙(あり/なし)	1.30	0.63	2.69	

		ハザード比 95%信頼区間		
		ハザード比	95%信頼区間	95%信頼区間
時間依存性共変量	RA系抑制薬(使用/未使用)	0.62	0.22	1.78
	収縮期血圧(+10mmHg)	1.00	0.85	1.18
	ヘモグロビンA1c	1.44	1.21	1.71
	log[uACR+1](+0.1)	1.30	1.20	1.40
登録時共変量	性別(女/男)	0.83	0.40	1.74
	年齢(+10歳)	1.06	0.66	1.70
	糖尿病罹病期間	1.02	0.96	1.08
	BMI	1.00	0.87	1.14
	喫煙(あり/なし)	2.08	0.98	4.45

表5-1. ケース2の通常の脱落に関する観測確率推定モデル

		オッズ比 95%信頼区間		
		オッズ比	95%信頼区間	95%信頼区間
時間依存性共変量	RA系抑制薬(使用/未使用)	0.69	0.49	0.98
	非RA系抑制薬(使用/未使用)	0.91	0.65	1.26
	収縮期血圧(+10mmHg)	0.99	0.92	1.07
	ヘモグロビンA1c	1.10	1.00	1.20
登録時共変量	log[uACR+1](+0.1)	1.00	0.98	1.03
	性別(女/男)	1.00	0.93	1.08
	収縮期血圧(+10mmHg)	1.03	0.95	1.12
	ヘモグロビンA1c	1.04	1.01	1.07
	log[uACR+1](+0.1)	1.15	0.92	1.43
	AGE(+10歳)	1.09	0.94	1.27
	糖尿病罹病期間	0.99	0.97	1.00
	BMI	0.99	0.95	1.02
喫煙(あり/なし)	1.31	1.03	1.67	

表5-2. ケース2の治療中止による脱落に関する観測確率推定モデル

		オッズ比 95%信頼区間		
		オッズ比	95%信頼区間	95%信頼区間
時間依存性共変量	収縮期血圧(+10mmHg)	1.21	0.99	1.47
	ヘモグロビンA1c	0.73	0.54	0.97
	log[uACR+1](+0.1)	1.06	0.99	1.14
	性別(女/男)	1.29	1.06	1.58
登録時共変量	収縮期血圧(+10mmHg)	1.16	0.91	1.49
	ヘモグロビンA1c	1.01	0.93	1.10
	log[uACR+1](+0.1)	1.05	0.56	2.00
	AGE(+10歳)	1.63	1.04	2.54
	糖尿病罹病期間	0.98	0.94	1.02
	BMI	1.09	0.99	1.20
	喫煙(あり/なし)	2.17	1.13	4.14

表7-1. ケース2のベースラインCox回帰

		ハザード比 95%信頼区間		
		ハザード比	95%信頼区間	95%信頼区間
時間依存性共変量	RA系抑制薬(使用/未使用)	2.24	0.88	5.67
	収縮期血圧(+10mmHg)	1.02	0.85	1.22
	ヘモグロビンA1c	1.36	1.15	1.61
	log[uACR+1](+0.1)	1.30	1.20	1.40
登録時共変量	性別(女/男)	0.79	0.38	1.65
	年齢(+10歳)	1.11	0.69	1.78
	糖尿病罹病期間	1.01	0.95	1.06
	BMI	0.96	0.85	1.09
	喫煙(あり/なし)	1.52	0.74	3.15

表7-2. ケース2の時間依存性Cox回帰

		ハザード比 95%信頼区間		
		ハザード比	95%信頼区間	95%信頼区間
時間依存性共変量	RA系抑制薬(使用/未使用)	1.30	0.52	3.22
	非RA系抑制薬(使用/未使用)	1.39	0.62	3.13
	収縮期血圧(+10mmHg)	1.29	1.00	1.65
	ヘモグロビンA1c	1.18	0.89	1.56
登録時共変量	log[uACR+1](+0.1)	1.38	1.28	1.48
	収縮期血圧(+10mmHg)	0.92	0.76	1.13
	ヘモグロビンA1c	1.12	0.90	1.39
	log[uACR+1](+0.1)	1.09	1.00	1.19
	性別(女/男)	0.85	0.38	1.91
	年齢(+10歳)	1.14	0.68	1.90
	糖尿病罹病期間	1.01	0.96	1.06

表7-3. ケース2の重み付きCox回帰

		ハザード比 95%信頼区間		
		ハザード比	95%信頼区間	95%信頼区間
時間依存性共変量	RA系抑制薬(使用/未使用)	0.74	0.24	2.28
	収縮期血圧(+10mmHg)	1.00	0.85	1.19
	ヘモグロビンA1c	1.44	1.21	1.71
	log[uACR+1](+0.1)	1.29	1.19	1.40
登録時共変量	性別(女/男)	0.87	0.41	1.85
	年齢(+10歳)	1.10	0.68	1.77
	糖尿病罹病期間	1.02	0.96	1.08
	BMI	1.00	0.87	1.15
	喫煙(あり/なし)	2.14	0.99	4.64

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)
2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究

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(1)、山本禎子(2)、川崎良(1)、
大橋靖雄(3)、田中佐智子(4)

- 1 : 山形大学医学部視覚病態学
- 2 : 山形大学医学部附属病院眼細胞工学
- 3 : 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学
- 4 : 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 : 糖尿病患者数が急速に増加している。それに伴い、合併症患者数が増加し、かつ、重症化している。今後、糖尿病網膜症(以下網膜症)の眼科的治療により視力予後をできるだけ高く保ち生涯にわたり高いQOL、いわゆる quality of vision (QOV)を高く保つためには、網膜症の発症・進展の危険因子としては、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危険因子として明らかになってきた。本網膜症経過観察プログラムとして、網膜症発症、進展に関連する因子を詳細に解析を行い、もって生活指導における全身因子制御のターゲットについて検討する。

2. 対象および方法 : (1) 対象 : JDCStudy 全対象者 2033 名例のうち、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1221例、2次介入群は383例であった。

(2) 網膜症の経過観察 : 網膜症を観察指定いただき、網膜症発症・進展に関連する危険因子について検討した。血糖、血圧などにくわえて、メタボリック症候群も検討した。

(3) 統計解析 : 生命表法、Cox regression modelにより解析をおこなった。

3. 結果、結論 : 1. 1次予防群は37.5(1000人年あたり)、2次介入群は8.4(1000人年あたり)名となった(表1)。一般の医師が判定している結果は専門医の眼底写真判定結果とはほぼ一致で、高い相関があった。

2. リスク要因と網膜症発症・網膜症進展の関連

網膜症発症に関連する因子 ; 多変量解析の結果、モデルに含める変数は、年齢・性別・罹病期間・HbA1cは固定して、変数減少法(p値>0.1)を用いて選択した。多変量解析の結果は罹病期間、HbA1c、BMIが網膜症発症と関連があることが示された。

網膜症進展に関連する因子 ; 単変量解析、多変量解析の結果でHbA1cが網膜症進展と関連があることが示された。

3. メタボリック症候群の項目と網膜症発症

網膜症発症(一次予防)、網膜症進展(二次介入)ともにメタボリック症候群に有意な関連は見られなかった。

結論として、糖尿病網膜症の発症、進行について、血糖コントロールの指標であるHbA1cがその危険因子として極めて重要であることが示された。