

200825039A

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

(Japan Diabetes Complications Study; JDACS)

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 山田 信博

平成21(2009)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:JDACS)	1
山田 信博	
II. 分担研究報告書	
1. 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	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書	17
山下英俊、山本禎子、川崎良、大橋靖雄、田中佐智子	
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	29
片山 茂裕	
4. 大血管合併症に関する報告書	36
曾根博仁、横手幸太郎、松久宗英、笈田耕治、山田信博	
5. JDCStudyにおける食品群・栄養素のイベント発症に関する	43
ロジスティック回帰分析	
鎌田智英実、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	53
佐藤 麻子	
HbA1cの標準化について	
7. 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	55
石橋 俊	
8. 糖尿病における頸動脈硬化と血清アポB48との関係	57
及川 真一	
9. 糖尿病の治療に関する研究—JDACSの問題点と提案	61
森 保道	
10. JDCStudyの問題点とその解決	62
沖田考平	
11. JDACSの課題と今後への提案	63
水流添 覚	
12. 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	64
松久宗英	
13. JDACSの課題と今後への提案	65
林 登志雄	
14. JDACSの課題と今後への提案	
渥美 義仁	
III. 研究成果の刊行物・別刷	67
(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)  
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)

研究代表者 山田信博 筑波大学内分泌代謝糖尿病内科 教授

研究分担者

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	水流添 覚	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
林 登志雄	名古屋大学	曾根博仁	お茶の水女子大学

(順不同)

研究協力者

旭川医科大学	伊藤博史	東京医科歯科大学	田中 明
朝日生命成人病研究所	菊池方利	東京慈恵会医科大学	佐々木敬
大阪警察病院	小杉圭右	東京大学医学部附属病院	門脇 孝
大阪厚生年金病院	今野英一	東京大学医学部附属病院	大須賀淳一
香川大学医学部	石田俊彦	東邦大学附属佐倉病院	白井厚治
北里大学医学部	藤田芳邦	東北大学大学院医学系研究科	石垣 泰
九州大学大学院医学研究院	名和田新	富山大学	小林 正
京都府立医科大学医学部	中村直登	長崎大学医学部附属病院	川崎英二
久留米大学医学部	山田研太郎	名古屋大学大学院	中村二郎
慶応大学医学部	河合俊英	日本大学医学部	林 洋一
公立昭和病院	貴田岡正史	広島大学大学院	山根公則
大阪医療センター	東堂龍平	福井大学医学部	鈴木仁弥
ちば生活習慣病内科クリニック	山田研一	福井県済生会病院	番德行弘
国立循環器病センター	吉政康直	福井県立病院	若杉隆伸
済生会熊本病院	星乃明彦	福井赤十字病院	豊岡重剛
済生会福島総合病院	仲野淳子	北海道大学大学院医学研究科	小池隆夫
滋賀医科大学	柏木厚典	松戸市立病院	松島保久
四国大学	吉村幸雄	みなみ赤塚クリニック	高橋秀夫
静岡県立総合病院	井上達秀	箕面市立病院	豊島博行
自治医科大学さいたま医療センター	川上正舒	横浜市立大学大学院	寺内康夫
順天堂大学医学部	河盛隆造	横浜労災病院	西川哲男
竹田総合病院	渡部良一郎	和歌山県立医科大学	南條輝志男
多摩センタークリニックみらい	宮川高一		(五十音順)
千葉大学大学院医学研究院	櫻井健一		



## 研究要旨

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課題である。そしてその2型糖尿病に代表される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、そのことを通じて、患者の生命予後とQOLの改善に貢献することを最終ゴールとしている。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、本年度に実施した解析結果でも、糖尿病患者における腹囲の意義やNon-HDLコレステロールの有用性などを始めとして、多くの新しいエビデンスが生まれている。

### 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。国連も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、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。

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 (JDACS)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。

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。本年度は昨年度に引き続き、これまで得られたデータベースを用いて、各合併症を中心に解析を進めた。

### B. 研究方法

JDACS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室との共同作業で、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」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ので参照されたい。特に前向き研究によって得られた、日本人糖尿病患者における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る。これらの成果は英文原著論文によって世界的に発信されると共に、多くの総説により、わかりやすい形で診療現場に届けられている。

#### D. 結論

アジアを代表する糖尿病患者データベースである本研究は、これまでも多くの東アジア人患者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はずである。

#### E. 健康危険情報

該当事項なし

#### F. 研究発表

1. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sato M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H.

- Influence of Fat and Carbohydrate Proportions on the Metabolic Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. **Diabetes Care** (in press)
2. Sone H, Tanaka S, Imuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS). **J Atheroscler Thromb** (in press).
  3. Sone H, Tanaka S, Imuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. **Obesity** (in press).
  4. Sugawara A, Saito K, Sato M, Kodama K, Sone H. Atypical and non-physiological body mass index decline in Japanese young women. **Epidemiology** (in press)
  5. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto M, Kobayashi M, Japan Diabetes Data Management Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). **Nephrol Dial Transplant** (in press)
  6. Sato M, Kodama K, Sugawara A, Saito K, Sone H. Physical fitness during adolescence is a long-term predictor of mature and premature all-cause mortality in Japanese women - 64-year observational study. **Epidemiology** (in press)
  7. Yokoyama H, Kawai K, Oishi M, Sone H, Japan Diabetes Data Management Group. Familial predisposition to cardiovascular risk and disease contributes to cardiovascular risk and disease interacting with other cardiovascular risk factors in diabetes-Implication for common soil (JDDM 14). **Atherosclerosis** (in press).
  8. Yokoyama H, Oishi M, Kawai K, Sone H; on behalf of the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. **Diabet Med** 2008;25:1426-1432.
  9. Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Ishikawa M, Kumadaki S, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Nakakuki M, Hasty AH, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Yamada N. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islets. **Diabetes** 57: 2382-2392, 2008
  10. 曾根博仁. 運動療法 総論—効果と限界— 日本臨床 2008 増刊「身体活動・運動と生活習慣病」(日本臨床社)(印刷中)
  11. 曾根博仁. メタボリックシンドロームと運動の効果 「新しい保健指導に求められる個別運動プログラム作成・実践ガイド」(杏林書院) pp.107-115, 2009
  12. 齊藤和美, 曾根博仁. 糖尿病細小血管合併症発症の環境要因 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖



- 尿病学」(日本臨床社) pp.140-143, 2008
13. 曾根博仁. わが国における糖尿病合併症大規模臨床研究のエビデンス—欧米との比較— 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学」(日本臨床社) pp.22-30, 2008
  14. 曾根博仁, 山田信博. JDCS(Japan Diabetes Complications Study)におけるメタボリックシンドローム キーワードで学ぶメタボリックシンドローム (中外医学社) pp.185-189, 2008
  15. 曾根博仁, 山田信博, JDCS グループ. JDCS 日本臨床 2008 増刊「大規模臨床試験」(日本臨床社) pp.642-651, 2008.
  16. 曾根博仁. 糖尿病大血管合併症の克服をめざして 大規模臨床研究からの新しいエビデンス 糖尿病学の進歩 第42集 (日本糖尿病学会編 診断と治療社) pp.157-164, 2008.
  17. 曾根博仁. わが国における肥満の動向—メタボリックシンドロームとの関連で— 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学(2)」(日本臨床社) pp. 611-620, 2008.
  18. 曾根博仁. 血管合併症の発症・進展の阻止 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学(3)」(日本臨床社) pp.81-88, 2008.
  19. 曾根博仁. 日本人を対象にした糖尿病診療の 前向き大規模介入研究 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学(3)」(日本臨床社) pp.39-45, 2008.
  20. 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博. Japan Diabetes Complications Study (JDCS) 日本人2型糖尿病患者の特徴と現状 臨床研究の新しい潮流—医学研究のパラダイム・シフト 医学のあゆみ別冊 pp45-52, 2008
  21. 児玉暁, 曾根博仁. 有酸素運動による血清脂質改善効果 糖尿病学 2008 (診断と治療社) pp.128-136, 2008.
  22. 曾根博仁. 保険診療では糖尿病はどのようにアプローチするか? Vascular Medicine 5: 36-42, 2009.
  23. 谷内洋子, 菅原歩美, 曾根博仁. 胎児期から成人疾患予防へ胎生期栄養とメタボリックシンドローム 肥満と糖尿病 8:109-111, 2009.
  24. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病患者においてウエスト周囲径を測定する意義は? 肥満と糖尿病 7:921-923, 2008.
  25. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病の冠疾患とそのリスクファクターの疫学: わが国と欧米のエビデンス. 日本冠疾患学会雑誌 14:232-238, 2008
  26. 曾根博仁, 山田信博. JDCS Diabetes Frontier 19: 601-607, 2008.
  27. 曾根博仁, 山田信博, 山下英俊. 糖尿病網膜症—病態研究と治療の最前線— 日本糖尿病合併症学会誌 22:71-75, 2008
  28. 曾根博仁, 山田信博. 産業医のための生活習慣病と動脈硬化、リスクとその管理—糖尿病における動脈硬化症とそのリスクファクター管理. 成人病と生活習慣病 38:490-496, 2008
  29. 曾根博仁. 糖尿病大血管合併症と血糖コントロール 肥満と糖尿病 7:459-461, 2008.
  30. 曾根博仁, 山田信博. 日本人の糖尿病と血管合併症-JDCS 研究 成人病と生活習慣病 38:421-428, 2008.
  31. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病と動脈硬化—その管理と効果— The Lipid 19: 145-155, 2008.
  32. 曾根博仁, 山田信博. 2型糖尿病患者の肥満度—断面調査の結果から— 肥満と糖尿病 7:292-293, 2008
  33. 富士亜矢子, 齋藤和美, 曾根博仁. 糖尿病領域で見えてきたニッポン・エビデンス 糖尿病診療マスター6:143-153, 2008
  34. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病患者は肥満か?

肥満患者は食べ過ぎか？ 肥満と糖尿病

7:146-149, 2008.

35. 曾根博仁. 英国における2型糖尿病に対する薬物療法の介入研究から何を学びましたか？  
肥満と糖尿病 7: 64-66, 2008
36. 曾根博仁, 山田信博. 日本人におけるメタボリックシンドロームの疫学—日本人糖尿病患者におけるメタボリックシンドローム— 診断と治療 96: 303-308, 2008.
37. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病発症リスクとしてのメタボリックシンドローム EBM ジャーナル 9: 46-50, 2008



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：糖尿病患者に対してはさまざまな合併症が発生するが、これらの合併症の有無は他の合併症発症のリスク因子ともなる。このことを継時的にモデル化するために、有効と思われる統計手法が multi-stage モデルである。本モデルを JDCS データに適用し、その feasibility と有効性を検討する。

### A. 研究目的

2型糖尿病患者では、一般集団に比べ冠動脈疾患(CHD)、脳卒中、腎症、網膜症の発生率が2から5倍程度高いことが知られている。効率的な治療的介入のためには、これらの糖尿病性合併症の絶対リスクの把握が必須であり、これまで多くの試みがなされてきた。最も有名なものは、UKPDS risk engine であり、新規に診断された2型糖尿病患者の特徴から、致命的/非致命的なCHDと脳卒中の予測を可能にした。一方で、白人を対象に構築された予後予測モデルは、アジア人集団では当てはまらないという報告がある。例えば the Hong Kong Diabetes Registry は、脳卒中のモデルを構築し、中国人において、その判別能力が高いこと、および UKPDS risk engine が脳卒中リスクを過大評価することを示した。このように、大血管障害を検討した論文はいくつかあるが、これまで細小血管障害の予後予測モデルは報告されていない。これまでのモデルに対する最も強い批判は、外部集団での妥当性検討を行っていないという点である。

Japan Diabetes Complications Study (JDCS)は、通院中の2型糖尿病患者において、電話によるラ

イフスタイル指導を中心とした介入が、血管合併症に与える影響を検討するための多施設ランダム化比較試験である。本論文では、JDCS データを用いて、日本人の2型糖尿病患者の、CHD、脳卒中、顕性腎症発症と、網膜症進展を予測するためのモデルを構築する。

### B. 研究方法

#### Patients, Measurements and Endpoints

JDCS の試験デザインは、既に報告されたとおりである。主な適格基準は、登録時年齢 40-70 歳、登録時 stable HbA1C が 6%より上、日本糖尿病学会の2型糖尿病診断基準を満たすこととされた。1996年に、全国59施設から通院患者2,205人が登録され、予定追跡期間である8年間の追跡が行われた。その後、試験継続が決定され、12年の長期追跡が予定されている。JDCS のプロトコルは、全参加施設の IRB による承認を受けており、全ての登録患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

JDCS の主な調査項目は、身体所見（身長、体重、ウエスト周囲径、血圧など）、耐糖能関連指標（HbA1C、空腹時血糖、空腹時血清インスリン、空

腹時血清 C ペプチド), 脂質関連指標 (総コレステロール, 中性脂肪, HDL-C, Lp(a)), 腎機能 (血清クレアチニン, 尿素窒素, 尿一般, 尿中微量アルブミン), 眼点検査, 胸部 X 線, 心電図, 虚血性心疾患, 脳血管障害, ASO の発症, 処方薬であった. 年一回の調査票により, これらのデータ収集を行った.

JDCS のエンドポイントは, CHD 発症, 脳卒中発症, 顕性腎症発症 (Alb/Cr 比 >300 mg/gCr, 連続 2 回), 網膜症発症, 単純網膜症からの網膜症進展, の 4 つの血管合併症イベントである. イベントの詳細な定義は, 文献を参照せよ.

全適格患者は, CHD と脳卒中をイベントとする大血管症追跡群, 顕性腎症発症をイベントとする腎症追跡群, 網膜症発症をイベントとする網膜症 1 次予防群 (糖尿病性網膜症未発症) と, 単純網膜症からの網膜症進展をイベントとする網膜症 2 次予防群に分類される. 本研究では, ライフスタイル介入群・非介入群は併合して取り扱った. 大血管症追跡群では, 非糖尿病性腎障害 (血清クレアチニン 1.3mg/dL 以上の腎障害, ネフローゼ症候群), 大血管症既往 (狭心症, 心筋梗塞, 脳梗塞, 脳血栓, 脳塞栓, 脳出血, TIA, ASO), 非糖尿病性高脂血症 (家族性高コレステロール血症, III 型高脂血症) を除外する. 腎症追跡群では, 登録時随時尿アルブミンクレアチニン比が, 連続 2 回 150 mg/gCr より上のもの, および非糖尿病性腎障害 (試験紙法による蛋白尿陽性もしくは尿沈渣異常) を除外する. 網膜症 1 次予防群は, 内視手術の既往のない糖尿病性網膜症未発症の患者とする. 網膜症 2 次予防群は, 内視手術の既往のない単純性網膜症患者とする.

全登録患者 2,205 人のうち, 適格患者は 2,033 人であった. 大血管症追跡群は, 1,771 人であっ

た. 腎症追跡群は 1,558 人であった. 網膜症 1 次予防群は 1,220 人であった. 網膜症 2 次予防群は 410 人であった. 本解析では, 適格性を満たし, 大血管症, 顕性腎症, 網膜症の発症または進展の全てが追跡され, 欠測の無かった 1,230 人 (男性 643 人, 女性 587 人) の長期追跡データを解析する. データ固定は 2008 年 12 月 31 日とした. 表 1 に, 1,230 人の糖尿病患者の背景因子の分布を示す. また, 網膜症 1 次予防群に組み入れられた患者を合併症未発症 (PC) 群 (N=922) と呼ぶ. 網膜症 1 次予防群で網膜症を発症した後, 更なる追跡が行われた患者を IR 群 (N=243) と呼ぶ. 網膜症 2 次予防群に組み入れられたものを PR 群 (N=308) と呼ぶ.

## Statistical Analysis

### Multi-stage Model

本研究では, 図 1 で表現されるような Multi-state Model の枠組みで解析を行った. PC 群 (N=922) は, CHD, 脳卒中, 顕性腎症発症, 網膜症発症をそれぞれ起こしうる. IR+PR 群 (N=551) は, CHD, 脳卒中, 顕性腎症発症, 網膜症進展のリスクセットである. これらの 8 種類のイベント毎に, イベントと予後因子の関連性を, 層別比例ハザードモデルにより推定した. ベースラインハザードは図 1 の矢印毎に特定される. ハザードの時間軸への依存性に関しては, Markov 再生過程を仮定した. すなわち, 合併症未発症群は, 網膜症発症と進展の 2 回のイベントを起こし得るが, 網膜症進展時点で, 解析上の時間軸は 0 に巻き戻る. 一方で, ハザード比に関しては, CHD, 脳卒中, 顕性腎症, 網膜症の間に共通性を仮定した.

検討する予後因子は, 性, 年齢, HbA1C, SBP, BMI, ウエスト周囲径, 糖尿病罹病期間, LDL-C, HDL-C, 中性脂肪, 喫煙とした. 本研究では, 変数

選択は行わず、その代わりモデルのオーバーフィッティングを補正するために、Bayes 流の縮小推定を用いた。すなわち、全ての回帰係数は、確率密度の 95%が $[\log(0.5), \log(2)]$ の区間に入るような平均 0 の正規事前分布に従うと仮定する。Bayes の定理により、事前分布を部分尤度により更新することで、Bayesian 点推定値、95%信頼区間、p 値が得られる。ベースラインハザードは、Breslow 推定量により推定した。全ての統計解析は、SAS (version 9.13; SAS Institute, Cary, NC)により行われた。

#### The Japan Diabetes Complication Score

JDC スコアは、予後因子のセットから、ある特定の年数経過後に、各合併症を発症している確率を評価するための予後予測モデルである。この予後予測モデルは、Multi-state Model のハザード比推定値とベースラインハザード推定値に基づくものである。モデルに変数を入力すると、合併症ごとに、t 年確率が計算される。これらは、t 年以内に、ある合併症を最初のイベントとして発症する確率である。t 年 disease-free probability は、1 からすべての確率を引いたものとして得られる。Appendix に、JDC スコアの計算法を示す。加えて、予後因子のいくつかが欠測であった場合への対処法（単純補完法）を示す。

### C. 結果

#### Baseline Characteristics and Crude Incidence Rate of Diabetes Complications

Table 1 に示すように、全解析対象 1,230 人のうち、男性 643 人、女性 587 人であり、平均年齢は共に  $58 \pm 7$  歳であった。HbA<sub>1c</sub> の平均値は、男性で  $7.74 \pm 1.22\%$ 、女性で  $8.00 \pm 1.32\%$ であった。罹病期間の平均値は、男性で  $11.0 \pm 7.4$  年、女性で

$10.0 \pm 6.5$  年であった。

全解析患者 1,230 人の、データ固定時点の Median follow-up は 8.3 年（最大値 11.3 年、最小値 1.3 年）であった。Table 2 に、CHD、脳卒中、顕性腎症、網膜症の発症と進展の各イベント発生状況を示す。追跡期間中、CHD 発症が全 77 件（うち単イベント 57 件）観察され、粗発生率は  $8.61$  ( $1,000 \text{ personyear}^{-1}$ , 95%CI: 6.85 to 10.68, 以下同様)であった。脳卒中発症は全 64 件（うち単イベント 47 件）であり、粗発生率は  $7.13$  ( $5.55$  to  $9.03$ )であった。顕性腎症発症は全 55 件（うち単イベント 35 件）が観察され、粗発生率は  $6.12$  ( $4.67$  to  $7.90$ )であった。網膜症発症は全 261 件（うち単イベント 215 件）が観察され、粗発生率は  $41.03$  ( $36.30$  to  $46.21$ )であった。網膜症進展は全 41 件（うち単イベント 31 件）が観察され、粗発生率は  $9.21$  ( $6.72$  to  $12.35$ )であった。

#### Model Construction

事前検討では、モデルに含めた予後因子以外に、有意な因子・交互作用は見られなかった。Table 4a と 4b に、推定されたハザード比を示す。CHD に関しては、性、SBP、罹病期間、喫煙の p 値が 0.1 を下回った。UKPDS と比較すると、年齢・SBP のハザード比が低く推定され、一方で、現在喫煙が 5% 有意かつハザード比が大きい予後因子となった。脳卒中では、年齢、HbA<sub>1c</sub>、SBP、BMI、中性脂肪の p 値が 0.1 以下であった。喫煙のリスクが小さい点で UKPDS と異なった結果が得られた。腎症においては、年齢、HbA<sub>1c</sub>、SBP、現在喫煙が強い予後因子であり、ウエスト周囲径と中性脂肪は、UKPDS で見られたような予後因子ではなかった。網膜症の予後因子としては、HbA<sub>1c</sub>、BMI、罹病期間の p 値が 0.1 を下回った。

#### Example for Clinical Application of The JDC



## Score

Figure 2 に JDC スコアの応用例を示す。棒グラフのバーは、5 年以内に CHD 発症、脳卒中発症、顕性腎症発症、網膜症進展のおのおのを、最初に起こす確率である。典型的な 6 種類の特徴を持った患者を、男女別にシミュレーションした（上段が男性）。Figure 2 左端の棒グラフは、JDC スコアに入力する予後因子が JDCS の平均値であるような患者の予測値を示している。このグラフを基本に、HbA1C が 9%のもの、SBP が 140mmHg であるもの、LDL-C が 140mg/dL、HDL-C が 40mg/dL、かつ中性脂肪が 150mg/dL のもの、現在喫煙者、現在喫煙かつ高脂血症患者、の 5 つのパターンを加えた。

平均的な男性・女性を見ると、脳卒中が起きる確率が最も高く（2.3%と 1.9%）、次いで CHD（1.7%と 1.2%）、顕性腎症（1.2%と 1.1%）、網膜症進展（共に 0.4%）の順であった。男女の比較では、CHD・脳卒中の確率は男性が相対的に高いと予測された。その結果、いずれかのイベントを起こす確率は、男性で 5.6%、女性で 4.6%であり、イベント全体で 1%程度の excess risk が見られた。

HbA1C が平均値（男性で 7.74%、女性で 8.00%）から 9%に増えると、全ての合併症が増加した。高血圧は脳卒中と顕性腎症を、高脂血症は CHD を増加させる影響が強かった。最も特徴的なのは喫煙の影響である。現在喫煙は、CHD と顕性腎症を強く増加させた。その結果 CHD、脳卒中、顕性腎症発症の確率はほぼ同等となった。その結果、いずれかのイベントを起こす確率は、男性で 8.0%、女性で 6.2%であった。高脂血症を同時に持っていた場合、CHD の発症が最も多い合併症となった。

## D. 考察

今回の Multi-stage モデルは、網膜症のみを中間

状態においたものであるが、さらに多くの状態を設定することも可能である。JDCS 以外のデータベースも活用し、かつパラメータを最新情報を用いて更新する、共同活用型のモデルが構築されれば臨床疫学・経済評価に有効であろう。

## E. 結論

糖尿病患者予後を Multi-stage モデルによりモデル化することを試みた。推定は JDCS データから可能であり、本モデルが有効であることが示された。

## F. 健康危険情報

該当せず

## G. 研究発表

### 学会発表

田中司朗・大橋靖雄他：Multi-stage モデルを用いた糖尿病合併症の予後予測、第 30 回臨床研究・生物統計研究会、2009/01/17

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

## Appendix

Multi-state Model のハザード比推定値とベースラインハザード推定値から、JDC スコアを計算する方法を以下に示す。患者固有の予後因子ベクトルと対数ハザード比との線型結合により、合併症特異的なスコアが得られる。得られたスコアはベースラインハザード推定値を用いて、合併症ごとに、 $t$  年確率に換算することが出来る。これらは、 $t$  年以内に、ある合併症を最初のイベントとして発症する確率である。 $t$  年 disease-free probability は、1 からすべての確率を引いたものとして得られる。

以下に、 $t$  年確率のための公式を示す。患者  $i$  が、状態  $j$  から  $k$  へ、時点  $t$  から  $s$  にかけて推移

する確率を  $P_{i,jk}(s, t)$  とする。関連する Cause-specific Transition intensity 関数を  $\lambda_{i,jk}(t)$ 、ベースライン Transition intensity を  $\lambda_{0,jk}(t)$  とする。また、共変量ベクトルを  $X_i$  とする。層別比例ハザードモデルは、 $\lambda_{i,jk}(t) = \lambda_{0,jk}(t) \exp(X_i \beta_{jk})$  と表される。 $X_i \beta_{jk}$  が前述のスコアである。イベント  $k$  の  $t$  年確率は以下の式により計算される。ただし、状態  $j=1$  が網膜症未発症状態、 $j=2$  が網膜症ステージ2とした。

$$P_{ik}(0, t) = \int \exp \left\{ - \int_0^t \sum_{i'} \lambda_{i'}(v) X_{i'} \left\{ \lambda_{i_1}(u) + \lambda_{i_2}(u) P_{2k}(u, t) \right\} du \right\}$$

実際に JDC スコアを適用する際には、いくつかの予後因子が欠測する可能性がある。Table 5 に、欠測に対処するための単純補完法のための公式を示す。Table 5 に含まれない因子は essential variables であり、モデルを用いた予測のために最低限必要な変数である。Table 5 に示す Additional variables は欠測でもよい。Additional variables が欠測していたとき、Table 5 に示す補完式を用いて essential variables から補完を行い、完全な予後因子のセットを用いて、JDC スコアの計算を行う。Table 5 の補完式は、JDCS データより推定された。

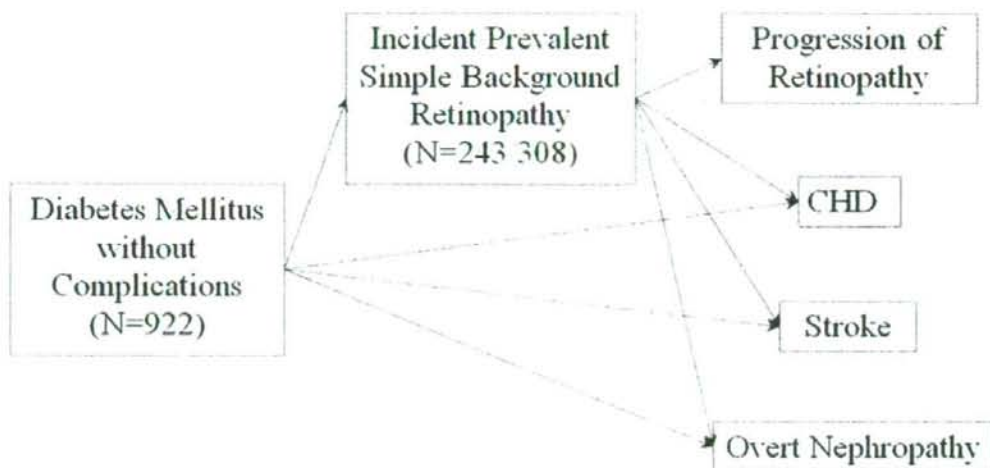


Figure 1. Multi-state Model for analysis of event history of diabetic complications

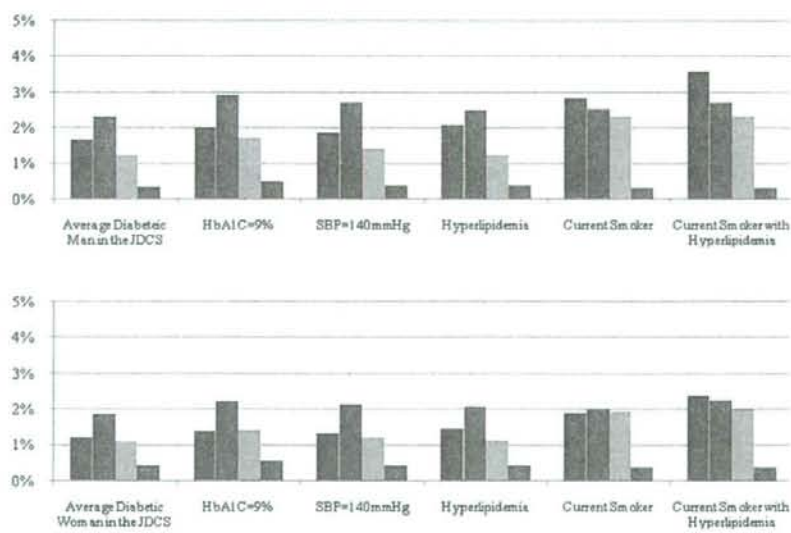


Figure 2. Five year probabilities of first occurrence of diabetes complications calculated by the JDC score. Simulation for six men (upper) and women (lower) with typical characteristics are shown. Each bar corresponds to the following four events: coronary heart disease (blue), stroke (red), overt nephropathy (green), and progression of nephropathy (purple). Hyperlipidemia is defined by LDL-C=140mg/dL, HDL-C=40mg/dL, and triglyceride=150mg/dL.



Table 1. Baseline Characteristics of 1,230 Japanese Type 2 Diabetic Patients

	Men (N=643)		Women (N=587)	
	mean	SD	mean	SD
Age (years)	58.2	7.0	58.5	6.8
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.74	1.22	8.00	1.32
Years after diagnosis of diabetes	11.0	7.4	10.0	6.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9	2.6	23.1	3.3
Waist circumference (cm)	82.3	7.8	75.8	9.5
SBP (mmHg)	131.4	15.5	132.0	16.7
DBP (mmHg)	77.6	9.7	76.4	9.9
Total cholesterol (mg/dL)	195.5	34.2	208.6	32.4
LDL-C (mg/dL)	117.5	32.8	128.9	30.5
HDL-C (mg/dL)	52.2	15.8	57.8	16.6
Torigregeride* (mg/dL)	107.0	78.0	93.5	69.0
LP (a)* (mg/dL)	13.6	20.0	16.7	19.0
eGFR* (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	80.4	31.8	83.0	34.3
Spot urine ACR* (mg/gCr)	14.1	25.8	16.3	22.4
Serum CPR* (ng/mL)	1.70	1.20	1.70	1.10
Serum IRI* (μU/mL)	6.10	5.70	7.00	5.60
Current smoker	43.8%		7.9%	
Alcohol use more than 38g/day	13.4%		0.2%	

\*Median and inter-quartile range

BMI: Body Mass Index, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, ACR: Albumin-to-Creatinine Ratio, CPR: C -Peptide immunoReactivity, IRI: ImmunoReactive Insulin

Table 3. Classification of 1,230 Patients by Event History of Diabetes Complications

	PC	Event of Patients with Simple Background Retinopathy	
		IR	PR
Event Free	591	195*	231
CHD only	26	7	24
Stroke only	23	12	12
Overt Nephropathy only	15	7	13
Incidence of Retinopathy only	215		-
Progression of Retinopathy only	-	17	14
Events after Incidence of Retinopathy	48		-
Multiple Events Other Than Incidence of Retinopathy	4	5	14
Total	922	243	308

\*20 of 215 patients who occurred incidence of retinopathy only are excluded due to short follow-up time

PC: Pre-Complication, IR: Incident simple background Retinopathy, PR: Prevalent simple background Retinopathy, CHD: Coronary Heart Disease

Table4a. Hazard Ratios for the Prognostic Models and those reported in the UKPDS (CHD and stroke)

	CHD				Stroke			
	Hazard Ratio	95%CI	P	Hazard Ratio in the UKPDS*	Hazard Ratio	95%CI	P	Hazard Ratio in the UKPDS*
Sex (Woman/Man)	0.63	0.39 1.04	0.070	0.53	0.79	0.48 1.31	0.361	0.70
Age (+10years)	1.28	0.86 1.89	0.225	1.77	1.54	1.01 2.37	0.045	2.41
HbA <sub>1c</sub> (%)	1.15	0.95 1.38	0.159	1.18	1.21	1.01 1.44	0.035	-
SBP (+10mmHg)	1.18	1.01 1.40	0.037	2.32	1.23	1.05 1.45	0.013	1.12
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.05	0.95 1.15	0.358	-	1.09	0.99 1.19	0.092	-
Waist circumference (+10cm)	1.03	0.99 1.07	0.124	-	1.02	0.97 1.06	0.424	-
Years after diagnosis (+1 years)	1.03	1.00 1.07	0.064	1.08	0.99	0.95 1.03	0.689	1.15
LDL-C (+10mg/dl)	1.05	0.98 1.13	0.171	-	0.99	0.91 1.06	0.697	-
HDL-C (+10mg/dl)	0.92	0.80 1.06	0.269	-	0.95	0.81 1.14	0.606	-
Log Torigrecide (+1 unit)	1.21	0.89 1.64	0.228	-	1.33	0.96 1.83	0.084	-
Smoking Status (current/no)	1.74	1.07 2.82	0.025	1.35	1.19	0.70 2.02	0.532	1.55

\*Hazard ratios reported by the UKPDS

Table4b. Hazard Ratios for the Prognostic Models and those reported in the UKPDS (overt nephropathy and retinopathy)

	Overt Nephropathy				Incidence and Progression of Retinopathy			
	Hazard Ratio	95%CI	P	Hazard Ratio in the UKPDS*	Hazard Ratio	95%CI	P	Hazard Ratio in the UKPDS*
Sex (Women/Men)	0.72	0.42 1.24	0.242	0.68	1.17	0.91 1.51	0.224	-
Age (+10years)	1.49	0.96 2.32	0.078	1.04	0.91	0.77 1.09	0.325	-
HbA <sub>1c</sub> (%)	1.37	1.16 1.62	0.000	1.10	1.34	1.25 1.43	<0.001	-
SBP (+10mmHg)	1.21	1.01 1.45	0.035	1.15	1.05	0.98 1.14	0.172	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.09	0.98 1.21	0.111	-	1.05	1.01 1.09	0.028	-
Waist circumference (+10cm)	0.99	0.92 1.06	0.753	1.17	1.02	0.99 1.04	0.206	-
Years after diagnosis (+1 years)	0.98	0.94 1.02	0.289	-	1.06	1.04 1.08	<0.001	-
LDL-C (+10mg/dl)	0.99	0.91 1.07	0.837	-	1.01	0.97 1.04	0.760	-
HDL-C (+10mg/dl)	0.94	0.78 1.12	0.477	-	0.99	0.93 1.06	0.881	-
Log Torigrecide (+1 unit)	0.87	0.54 1.40	0.566	1.15	0.99	0.80 1.23	0.942	-
Smoking Status (current/no)	2.10	1.23 3.58	0.007	-	0.88	0.66 1.18	0.388	-



\*Hazard ratios reported by the UKPDS

Table 5. Formula for Single Imputation Method in Case That Some Prognostic Factors Are Missing

Factor	Formula for imputation
Waist circumference (cm)	$27.8 - 6.82 * \text{SEX} + 0.0967 * \text{AGE} + 0.120 * \text{HbA1C} + 2.24 * \text{BMI} + 0.0261 * \text{SBP}$
Years after diagnosis of diabetes	$6.16 - 1.00 * \text{SEX} + 0.231 * \text{AGE} + 0.214 * \text{HbA1C} - 0.457 * \text{BMI} + 0.00891 * \text{SBP}$
LDL-C (mg/dl)	$63.6 + 10.7 * \text{SEX} + 0.00182 * \text{AGE} + 1.77 * \text{HbA1C} + 1.01 * \text{BMI} + 0.0401 * \text{SBP}$
HDL-C (mg/dl)	$81.6 + 5.72 * \text{SEX} - 0.0585 * \text{AGE} + 0.562 * \text{HbA1C} - 1.59 * \text{BMI} + 0.00250 * \text{SBP}$
Toroglyceride (mg/dl)	$\text{EXP}(3.25 - 0.182 * \text{SEX} + 0.00104 * \text{AGE} + 0.0100 * \text{HbA1C} + 0.0511 * \text{BMI} + 0.00262 * \text{SBP})$
Current smoker	$\text{EXPT}(-5.57 + 2.25 * \text{SEX} + 0.0443 * \text{AGE} - 0.0380 * \text{HbA1C} - 0.0214 * \text{BMI} + 0.0687 * \text{SBP})$

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  
網膜症経過観察プログラムについての報告書

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健康科学・看護学専攻生物統計学  
4:東京理科大学工学部経営工学科

研究要旨:

1. 目的:

糖尿病患者数の急速な増加に伴い、合併症の一つである糖尿病網膜症(以下網膜症)の患者数が増加し、かつ、重症化している。今後、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・進展の危険因子を明らかにし、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必要がある。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の結果を報告する。

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410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、血圧などに加えて、生活習慣の介入、喫煙、飲酒なども検討した。  
(3)統計解析:単変量Cox回帰、および多変量解析をおこなった。

3. 結果、結論:

1. 網膜症の発症(1次予防群)は37.4(1000人年あたり)、進展(2次介入群)は8.3(1000人年あたり)名となった。介入の有無との関連は見られなかった。  
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:単変量解析の結果、罹病期間、HbA1c、収縮時血圧(SBP)、喫煙、飲酒で有意な関連が見られた。多変量解析の結果、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。  
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。

## A. 研究目的

厚生労働省平成18年度の糖尿病実態調査によると糖尿病が強く疑われる患者数は820万に及び、前回の平成14年度の調査時740万人からわずか4年で80万人も増加している。患者数増加に伴い、合併症としての網膜症患者数が増加し、かつ、重症化していることが考えられる。糖尿病網膜症(以下網膜症)の眼科的治療法としては網膜光凝固、硝子体手術、眼局所ステロイド薬投与などにより大きな成果を挙げてきた。しかし、厚生労働省調査研究班報告書(平成17年度網脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究。研究報告書(主任研究員 石橋達朗九州大学眼科教授)によると、糖尿病網膜症は我が国の視力障害の原因としては緑内障について2位であり、依然として視力障害者の約5分の1をしめる。視力障害により生活の質(Quality of Life=QOL)は重大な影響をうける。今後、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、進行の予防にも大きな注意を払う必要がある。このためには網膜症の発症・進展の危険因子を明らかにする必要がある。これまでに日本人における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を研究した結果、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。

本研究プログラム(網膜症経過観察プログラム)では、これまで蓄積されてきた経過観察データの結果について解析し、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、進展に関連する因子として血糖コントロール、血圧コントロール、生活習慣などの関連について解析を行った結果を報告する。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(生活習慣の介入群611名、非介入群で610名)、2次介入群は410例(生活習慣の介入群216名、非介入群で194名)であった(表1)。対象患者背景も表1に示す。

### 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ー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。1次予防には2回発症を確認してから、1回目の発症日を用い、2次介入には1回の発症を確認してからその発症日を用いた。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

#### 1. 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。

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

「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Cox回帰により検討した。リスク因子としては、介入の有無・性別・年齢・罹病期間と登録時に測定されたHbA1c・BMI・ウエストヒップ比・ウエスト・収縮期血圧・拡張期血圧・LDL・HDL・中性脂肪・喫煙・飲酒を用いた。次に、単変量解析の多変量解析により、各リスク因子の効果の検討を行った。リスク因子