

200926019A

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

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)

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 山田 信博

平成 22 (2010) 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) 研究代表者 山田 信博	1
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 大橋 靖雄	10
2. 網膜症経過観察プログラムについての報告書 山下英俊、山本禎子、阿部さち、 大橋靖雄、田中佐智子	16
3. 糖尿病腎症の発症・進展に対するライフスタイル介入の効果に 関する報告 片山 茂裕	24
4. 日本人糖尿病における BMI と栄養摂取・食生活の関係 鎌田智英実、吉村幸雄、奥村亮太、井藤英喜、 荒木厚、大橋靖雄、相田麗、曾根博仁	33
5. HbA1c の標準化について 佐藤 麻子	46
6. JDCStudy の問題点とその解決 石橋 俊	48
7. 糖尿病患者における食事療法と体重変化に関する研究 及川 眞一	50
8. 糖尿病の治療に関する研究—JDCS の問題点と提案 森 保道	71
9. JDCStudy 登録患者追跡の問題点および運動療法実施状況 鈴木 進	72
10. JDCStudy の問題点とその解決 沖田考平	73
11. 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 金藤 秀明	74
12. JDCS の課題と今後への提案 水流添 覚	75
13. JDCStudy の課題と今後への提案 林 登志雄	77
14. 大血管合併症 曾根博仁、横手幸太郎、松久宗英、 笈田耕治、山田信博	80
III. 研究成果の刊行物・別刷 (資料) JDCStudy Newsletter	89

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 筑波大学長

研究分担者

石橋 俊	自治医科大学	貴田岡正史	公立昭和病院
井藤英喜	東京都健康長寿医療センター	東堂龍平	大阪医療センター
及川眞一	日本医科大学	吉政康直	国立循環器病センター
大橋靖雄	東京大学	柏木厚典	滋賀医科大学
沖田孝平	大阪大学	吉村幸雄	四国大学
片山茂裕	埼玉医科大学	井上達秀	静岡県立総合病院
佐藤麻子	東京女子医科大学	川上正舒	自治医科大学附属さいたま医療センター
林 登志雄	名古屋大学	河盛隆造	順天堂大学医学部
鈴木 進	太田西ノ内病院	櫻井健一	千葉大学大学院医学研究院
横手幸太郎	千葉大学	田中 明	女子栄養大学
水流添 覚	熊本大学	佐々木敬	東京慈恵会医科大学
森 保道	虎ノ門病院	門脇 孝	東京大学医学部附属病院
渥美義仁	東京都済生会中央病院	大橋 健	東京大学医学部附属病院
松久宗英	大阪大学	白井厚治	東邦大学医療センター佐倉病院
金藤秀明	大阪大学	石垣 泰	東北大学大学院医学系研究科
山下英俊	山形大学	小林 正	富山大学
曾根博仁	筑波大学	川崎英二	長崎大学医学部附属病院
羽田勝計	旭川医科大学	中村二郎	名古屋大学大学院
河津捷二	朝日生命成人病研究所	岡本真由美	日本大学医学部
小杉圭右	大阪警察病院	山根公則	広島大学大学院
宮田 哲	大阪厚生年金病院	鈴木仁弥	福井大学医学部
石田俊彦	香川大学医学部	番度行弘	福井県済生会病院
守屋達美	北里大学医学部	小池隆夫	北海道大学大学院医学研究科
井口登與志	九州大学大学院医学研究院	寺内康夫	横浜市立大学大学院
中村直登	京都府立医科大学医学部	西川哲男	横浜労災病院
山田研太郎	久留米大学医学部	南條輝志男	和歌山県立医科大学
河合俊英	慶応義塾大学医学部		(順不同)

研究協力者

山田研一	ちば生活習慣病内科クリニック	若杉隆伸	福井県立病院
星乃明彦	済生会熊本病院	高橋秀夫	みなみ赤塚クリニック
仲野淳子	済生会福島病院	豊島博行	箕面市立介護老人保健施設
宮川高一	多摩センタークリニックみらい		(順不同)

研究要旨

2型糖尿病における合併症の予防は、糖尿病治療の最も重要な目的である。本研究 Japan Diabetes Complications Study (JDACS)は、日常臨床である程度実施可能な生活習慣改善を主体とした、専門医による強化治療が、糖尿病血管合併症を予防できるか否かを検討した世界で最初の研究である。同時に、日本人2型糖尿病患者の病態的特徴や専門施設の診療実態・治療効果を把握し、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、患者の予後とQOLの改善に貢献することも目的としてきた。今年度、8年次の介入結果が欧州糖尿病学会誌に本年度発表され、介入群において脳卒中発症リスクが有意に低下していたことが明らかになり、生活習慣介入を主体とした患者教育が血管合併症を抑制した世界最初のエビデンスとして注目を集めた。

A. 研究目的

2型糖尿病と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続けている。

生活習慣の近代化、欧米化に伴って、糖尿病患者が著増してきたことからわかるように、生活習慣と糖尿病との関係は深い。これまで、患者教育を通じた生活習慣介入が、糖尿病発症を抑制すること、糖尿病合併症のリスク因子や代替エンドポイント（BMIやHbA1Cなど）を改善させることは、多くの介入研究の結果からエビデンスとして確立している。

しかし、生活習慣介入を主体とした介入が、血管合併症そのもののリスクを低下させることを示したという結果はこれまで報告されていない。本研究 Japan Diabetes Complications Study (JDACS)は、日本全国の多数症例において、現代の糖尿病日常診

療で実施可能な範囲内の患者教育を通じた生活習慣介入が、果たして合併症予防に有効か、という問いに対して長期前向きに検討を続けて来た。

また、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も求められてきた。JDACSではこの点についても、前向きに追跡調査を進めてきた。

B. 研究方法

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。

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。

従来の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。特に今年度、生活習慣介入を主体とした介入が、介入群において脳卒中発症リスクが有意に低下させた結果が発表

され、患者教育が血管合併症そのものに有効であることを示した世界初の重要なエビデンスとなった。

D. 結論

日常臨床の範囲内で実施可能な、生活習慣改善を主体とした専門医による強化治療が、2型糖尿病患者において脳卒中を予防できることが示された。

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

原著

1. Asumi M, Yamaguchi T, Saito K, Kodama S, Miyazawa H, Matsui H, Suzuki E, Fukuda H, Sone H. Are serum cholesterol levels associated with silent brain infarcts? : The Seiryō Clinic Study. *Atherosclerosis* (in press)
2. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Yamashita H, Ito H, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Long-term lifestyle intervention lowers incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicenter randomised controlled trial. (the Japan Diabetes Complications Study) . *Diabetologia* 53:419-428,2010
3. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Saita E, Iizuka M, Sone H, Yokota K, Kondo K. Effects of magnesium 1 on postprandial serum lipid responses in healthy human subjects. *Br J Nutr* 103:469-472, 2010.
4. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Iizuka M, Saita E, Sone H, Kurata H, Kondo K. Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages. *Eur J Nutr* 49:119-126, 2010.
5. Sato M, Kodama S, Sugawara A, Tostuka K, Saito K, Sone H. No Relationship Between Body Mass Index During Adolescence and All-Cause Mortality in Japanese Women – A 56.5-Year Observational Study. *Ann Epidemiol* 19:590-591, 2009
6. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, Yamada D, Itoh H, Saito K, Sone H, Haneda M. Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 1432-1440, 2009.
7. Sone H, Tanaka S, Iimuro 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* 16:380-387,2009.
8. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. The Association between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 32:1737-1742, 2009.
 9. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A . Low HDL-cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: Changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care* 32 :1221-1223, 2009.
 10. 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* 24:1212-9, 2009.
 11. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women. *JAMA* 301: 2024-2035, 2009
 12. Sone H, Tanaka S, Iimuro 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* 17: 585-92, 2009.
 13. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, 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* 32:959-965, 2009
 14. Sugawara A, Saito K, Sato M, Kodama K, Sone H. Thinness in Japanese young women. *Epidemiology* 20:464-5, 2009
 15. 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*

20:463-464, 2009

16. 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* 201:332-338, 2008.
17. 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* 25:1426-1432, 2008.

著書

18. 曾根博仁, 山田信博, 赤沼安夫. 大血管症. 糖尿病の栄養指導 2009 第43回糖尿病学の進歩. (日本糖尿病学会編 診断と治療社) pp25-31, 2009
19. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病を中心とした疫学—JDCSなどわが国の研究を中心に—. 新・心臓病診療プラクティス14 心血管イベントのリスクファクターとその管理 (文光堂) pp.44-49, 2009
20. 曾根博仁. 糖尿病薬 (速効性インスリン分泌促進薬) 治療薬イラストレイテ

ッド改訂版 (羊土社)

pp.265-267.,2009

21. 曾根博仁. 糖尿病の食事療法—管理栄養士がいない場合の方法 今日の治療指針 2009年版 (医学書院) pp.531-533,2009
22. 曾根博仁. 2型糖尿病のエビデンス. はじめての人でもわかる エビデンスを活かす糖尿病療養指導 (中外医学社) pp.43-53, 2009
23. 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) pp.335-342, 2009
24. 曾根博仁, 山田信博. JDCS(Japan Diabetes Complications Study). 生活習慣病キーワード第3巻 (医事出版社) pp.20-21, 2009
25. 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
26. 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
27. 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
28. 谷内洋子, 曾根博仁. STOP-NIDDM (The Study To Prevent Non-insulin-dependent diabetes mellitus)

- 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.197-200, 2008
29. 牧美保, 曾根博仁. DPP (Diabetes prevention program) 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.194-196, 2008
30. 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
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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
37. 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.

総説

38. 戸塚久美子, 曾根博仁. 肥満・肥満症の成因と発症機序 行動要因 運動不足・低身体活動. 日本臨床 68 増刊号 2:297-301,2010.
39. 斎藤あき, 戸塚久美子, 曾根博仁. 介入研究から得られた肥満症診療の EBM.. 生活習慣介入による肥満の一次予防. 日本臨床 68 増刊号 2:575-581, 2010
40. 曾根博仁, 山田信博, 山下英俊. 糖尿病網膜症のリスク因子. 糖尿病 2:6-11,2010
41. 曾根博仁. 第 42 回日本痛風・核酸代謝学会総会 教育講演記録: 動脈硬化高リスク病態としての糖尿病とメタボリックシンドローム 痛風と核酸代謝 33:189-196,2009
42. 曾根博仁. 生活習慣病における運動の意義とエビデンス. 日本未病システム学会雑誌 15:30-34,2009
43. 曾根博仁. 我が国の糖尿病患者の血管合併症の現況: JDCS からの知見. Angiology Froniter 8::34-41,2009
44. 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博 「糖尿病の血管合併症のトータルケア: 早

- 期診断、そして予防へ」わが国の血管合併症の実態:JDCSより. 日本内科学会雑誌 98:2208-2215, 2009
45. 西垣結佳子, 曾根博仁. 「生活機能の維持及び身体活動増進と糖尿病予防」. 臨床スポーツ医学 26:1445-1450,2009
46. 曾根博仁. 「糖尿病の予防・治療のための運動療法の新展開」. 肥満と糖尿病 8:781-783,2009.
47. 児玉暁, 曾根博仁. 全死亡および冠動脈疾患リスクにおける心肺機能の意義. 肥満と糖尿病 8:754-757, 2009
48. 山下英俊, 山田信博, 曾根博仁, 山本禎子, 川崎良, 中野早紀子, 嘉山孝正. 糖尿病網膜症の治療戦略: より良い視力予後を目指した治療戦略確立への道. あたらしい眼科 26: 911-915, 2009
49. 曾根博仁. 糖尿病と脳血管障害の疫学—我が国のデータを中心に—. 内分泌・糖尿病科 29:2-9, 2009
50. 守屋達美, 田中司朗, 飯室聡, 大橋靖雄, 山田信博, 曾根博仁, 赤沼安夫, 片山茂裕. 日本人2型糖尿病における糖尿病性腎症および大血管障害の発症について—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)から— 日本糖尿病合併症学会誌 23:26-30, 2009
51. 菅原歩美, 曾根博仁. 日本人女性のやせすぎの現状およびやせすぎが引き起こしうる健康リスク 肥満と糖尿病 8:598-600,2009
52. 戸塚久美子, 曾根博仁. 糖尿病性腎症に対する低たんぱく食: 無作為化比較対照試験のメタアナリシス. 栄養学雑誌 67,36, 2009
53. 児玉暁, 曾根博仁. 2型糖尿病における低脂肪食. 肥満と糖尿病 8:333-335, 2009.
54. 菅原歩美, 曾根博仁. 太りすぎるとどんながんになりやすいですか? 肥満とがん発症リスクとの関係は? 肥満と糖尿病 8:333-335, 2009
55. 曾根博仁. わが国におけるHDLとCardiovascular Riskの疫学を知る. Vascular Medicine 5:93-99, 2009
56. 曾根博仁. 糖尿病食事療法に関するエビデンス—糖尿病とアルコールに関するエビデンス— 内分泌・糖尿病科 28:128-133, 2009.
57. 佐藤睦美, 曾根博仁. 体力(有酸素運動能力)がその後の健康と寿命に与える影響. 肥満と糖尿病 8:285-287, 2009.
58. 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.
59. 西垣結佳子, 曾根博仁. 糖尿病の発症予防と治療における運動の意義—大規模臨床研究のエビデンス— プラクティス 26:271-277, 2009
60. 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. 日本内科学会雑誌 98:794-801, 2009
61. 谷内洋子, 菅原歩美, 曾根博仁. 胎児期から成人疾患予防~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.
62. 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.
 63. 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
 64. 曾根博仁, 山田信博. JDCS. Diabetes Frontier 19: 601-607, 2008.
 65. 佐藤睦美, 曾根博仁. サプリメントとしてのビタミンと心血管疾患のリスク. 肥満と糖尿病 7:745-747, 2008.
 66. 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
 67. 菅原歩美, 齋藤和美, 曾根博仁. やせすぎ、太り過ぎと癌のリスク 肥満と糖尿病 7: 599-601, 2008
 68. 佐藤睦美, 曾根博仁. 文献紹介「ビタミンEサプリメントの摂取はハプトグロビン2-2 遺伝子型を持つ中高齢2型糖尿病患者において心血管疾患を抑制する —前向き二重盲検臨床試験—」栄養学雑誌 66: 177, 2008
 69. 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
 70. 曾根博仁, 戸田佳孝. 肥満とO A 整形外科 Salvus 2:1-2, 2008
 71. 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.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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
 75. 福士亜矢子, 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
 76. 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.
 77. 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
 78. 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.
 79. 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:糖尿病は慢性の高血糖状態と定義され、平成 14 年の厚生労働省糖尿病実態調査によると、日本人の糖尿病患者は約 700 万人と推定される。長期の高血糖状態と糖代謝異常は、脳、心臓、眼、腎臓、神経などの血管に特有の変性を誘発し、全身に多様な合併症をもたらす。糖尿病患者の合併症は冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管合併症と網膜症や顕性腎症などの細小血管合併症がある。糖尿病性合併症の発症には、HbA_{1c} や血圧など複数のリスク因子が関係することが知られており、個々の患者が将来合併症を発症する確率(絶対リスク)は、患者の持つリスク因子により変化する。糖尿病治療の最終目標は糖尿病合併症の発症予防であるため、リスク因子に基づいて合併症のリスクを評価するためのツール(いわゆる予測モデル)の構築は、重要な課題である。本研究では、2型糖尿病患者の4つの合併症(冠動脈疾患、脳血管障害、網膜症、顕性腎症)の予測モデルの構築を目的とし、JDCS データからリスク計算のためのアルゴリズムの推定を行った。

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、致死的/非致死的な 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。

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

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 HbA_{1c} 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(HbA_{1c}、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/gC、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。

本研究では、冠動脈疾患(CHD)、脳卒中、顕性腎症(Alb/Cr \geq 300mg/gCr、連続2回)、網膜症の進展(ステージ3以上)を対象イベントとし、各イベントまでの生存時間をエンドポイントとして定めた。生存時間の始点は、JDCS介入開始時点である1996年4月1日とした。全解析対象者の、Median follow-upは8.3年であった。

C. 結果

背景因子・発症率などの集計

Table 1に示すように、全解析対象は1,233であり、女性の割合は48%、平均年齢58.3歳であった。HbA_{1c}の平均値は7.9%、罹病期間の平均値は10.5年であった。

Table 2に、CHD、脳卒中、顕性腎症、網膜症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、粗発症率は8.61/1,000人年であった。脳卒中発症は全64件であり、粗発症率は7.13/1,000人年であった。顕性腎症発症は全55件が観察され、粗発症率は6.12/1,000人年であった。網膜症進展は全41件(うち単イベント31件)が観察され、粗発症率は9.21/1,000人年であった。

予測モデルの構築

Table 3に、各イベントごとに推定されたハザード比を示す。CHDに関しては、性別、SBP、LDL、TG、喫煙、運動のp値が0.1を下回った。脳卒中では、年齢、性別、HbA_{1c}、SBP、BMIのp値が0.1以下であった。腎症においては、年齢、HbA_{1c}、SBP、BMI、現在喫煙が強い予後因子であり、網膜症の予後因子としては、HbA_{1c}、BMI、罹病期間、SBPのp値が0.1を下回った。

リスクスコアの計算例

Table 4にJDCスコアの応用例を示す。まず一行目に、HbA_{1c}が10%、SBPが140mmHg、LDL-Cが160mg/dL、TGが170mg/dL、現在喫煙かつ運動をしない60歳男性における各合併症の発症割合をもとめた。この糖尿病患者における各合併症の発症リスクは、CHD 13.0%、脳卒中 9.8%、腎症 9.3%、網膜症 1.1%であった。

2行目以降に、1行目の患者の各背景因子が改善に向かった場合の発症割合も同時に示した。6つの因子全てを改善すると、各合併症の発症リスクは、CHD 2.6%、脳卒中 2.5%、腎症 0.9%、網膜症 0.2%であり、大幅な合併症発症の軽減がみられた。

D. 考察

予測モデルを構築する際の課題の一つとして、外部妥当性が挙げられる。外部妥当性とは、予測モデ

ルを作成した対象集団とは異なる集団において、モデルの予測性能が保たれることをいう。例えば UKPDS リスクエンジンは、香港の 2 型糖尿病患者集団 (The Hong Kong Diabetes Registry) において、脳卒中発症の絶対リスクを過大評価するという報告がある。この問題を解決するためには、モデルを構築した対象集団とは別の集団において、外部妥当性を統計学的に評価しなければならない。本研究では、JDCS 対象集団よりも高齢者を対象とした研究である J-EDIT に対して今回作成したリスクエンジンを応用し、その外部妥当性の検討も同時に進めている。

E. 結論

JDCS データを用いて、糖尿病患者の合併症発症をモデル化することを試みた。今後外部妥当性の検討をすすめることで、臨床疫学・経済評価に有効な情報を提供することができる。

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

Table 1. JDCS・J-EDITにおける解析対象集団の背景因子の集計

	The JDCS (N=1,233)			
	Mean	SD	5-95 percentile	
Woman (%)	48%			
Age (yrs)	58.3	6.9	46	68
HbA _{1c} (%)	7.9	1.3	6	10
Fasting blood sugar (mg/dL)	159.6	42.9	104	239
Years after diagnosis (yrs)	10.5	7.0	2	24
Diabetic retinopathy (%)	25%			
BMI (kg/m ²)	23.0	3.0	18	28
Waist circumference (cm)	79.1	9.2	64	94
SBP (mmHg)	131.7	16.1	105	158
DBP (mmHg)	77.0	9.8	60	91
Total cholesterol (mg/dL)	201.7	33.9	148	255
LDL-C (mg/dL)	122.9	32.2	71	175
HDL-C (mg/dL)	54.9	16.4	34	87
Torigreceride* (mg/dL)	101.0	72.5	45	267
Spot urine ACR* (mg/gCr)	15.0	24.1	4	87
Current smoker (%)	27%			
Alcoholic drinker (%)	25%			
Exercise†	591.7	1156.1	0.0	3076.6

Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ACR, albumin-to-creatinine ratio

* median and inter-quartile range

† median and inter-quartile range in kJ/d for the JDCS

Table 2. 糖尿病合併症の発症数と発症率

	The JDCS (N=1,233)				The J-EDIT (N=544)			
	Frequency	IR	95%CI		Frequency	IR	95%CI	
CHD	77	8.61	6.85	10.68	20	7.40	4.78	11.47
Stroke	64	7.13	5.55	9.03	28	10.38	7.17	15.03
Overt nephropathy	55	6.12	4.67	7.90	16	5.96	3.65	9.73
Progression of retinopathy	46	9.21	6.72	12.35	10	18.79	10.11	34.92

Abbreviations: IR, incidence rate per 1,000 person years; CI, confidence interval; CHD, coronary heart disease

Table 3. Hazard ratios for the best-fitting multi-state model estimated from the JDCS

	CHD				Stroke			
	Hazard ratio	95%CI	P		Hazard ratio	95%CI	p	
Sex (woman/man)	0.56	0.31	1.02	0.06	0.57	0.33	0.97	0.04
Age (+10 yrs)	1.37	0.99	1.08	0.13	1.57	1.00	1.09	0.03
HbA _{1c} (+1 %)	1.15	0.95	1.39	0.17	1.23	1.04	1.46	0.02
Years after diagnosis (+10 yrs)	1.33	0.99	1.07	0.11				
BMI (+1 kg/m ²)					1.09	1.00	1.19	0.07
SBP (+10mmHg)	1.18	1.00	1.03	0.04	1.26	1.01	1.04	0.01
LDL-C (+10mg/dL)	1.09	1.00	1.02	0.01				
Log triglyceride (+1 unit)	1.85	1.15	2.99	0.01				
Current smoker (yes/no)	2.05	1.19	3.53	0.01				
Regular exercise habit (yes/no)					0.65	0.39	1.10	0.11

	Overt nephropathy				Progression of retinopathy			
	Hazard ratio	95%CI	P		Hazard ratio	95%CI	p	
Sex (woman/man)					1.19	0.95	1.51	0.14
Age (+10 yrs)	1.47	1.00	1.09	0.08				
HbA _{1c} (+1 %)	1.36	1.14	1.62	<0.01	1.33	1.24	1.43	<0.01
Years after diagnosis (+10 yrs)					1.72	1.04	1.07	<0.01
BMI (+1 kg/m ²)	1.10	1.00	1.22	0.06	1.05	1.01	1.09	0.01
SBP (+10mmHg)	1.21	1.00	1.04	0.04	1.05	1.00	1.01	0.17
LDL-C (+10mg/dL)								
Log triglyceride (+1 unit)								
Current smoker (yes/no)	3.15	1.78	5.60	<0.01				
Regular exercise habit (yes/no)								

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; CI, confidence interval; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure

Table 4. Clinical example: simulation of 5-year risks for a 60 year old man without any vascular diseases

	HbA _{1c} (%)	SBP (mmHg)	LDL-C/TG (mg/dL)	Current smoker	Exercise habit	Estimated 5-year risk			
						CHD	Stroke	Overt nephropathy	Progression of retinopathy
Current	10	160	160/170	Yes	no	13.0%	9.8%	9.3%	1.1%
Simulation									
Exercise intervention	10	160	160/170	yes	yes	13.3%	6.6%	9.4%	1.1%
Smoking cessation	10	160	160/170	no	no	6.9%	10.6%	3.2%	1.2%
Lifestyle modification	10	160	160/170	no	yes	7.1%	7.1%	3.2%	1.3%
Glycemic control	7	160	160/170	yes	no	8.9%	5.6%	3.9%	0.2%
Blood pressure control	10	140	160/170	yes	no	9.7%	6.6%	6.7%	1.0%
Lipid control	10	160	140/150	yes	no	10.2%	10.0%	9.4%	1.1%
Total diabetes care	7	140	140/150	no	yes	2.6%	2.5%	0.9%	0.2%

Abbreviations: TG, triglyceride; CHD, coronary heart disease

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(JDCS)
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)、阿部さち(1)、大橋靖雄(3)、田中佐智子(4)

1:山形大学医学部眼科学 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。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視力をたもち、高いQOL=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管理目標を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、経過観察開始時に網膜症のない症例のコホートを8年経過観察して網膜症発症と重症化に関連する因子を解析しその相違を検討したので結果を報告する。

2. 対象および方法:

(1)対象:今回検討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)糖尿病患者であり、同じ経過観察期間での網膜症の重症化を相互に比較することが可能である。これまでの JDCStudy 対象者のうち、1次予防群にあたる。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)網膜症の経過観察:経過観察開始時に網膜症のない症例のコホートを8年経過観察して網膜症発症と重症化に関連する因子を解析しその相違を検討した血糖、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. 全症例での発症率は、Stage 1 以上群(網膜症発症群)全体では 37.3 名(1000 人年あたり)であった。Stage3 以上群(網膜症重症化群)全体では 3.0 名(1000 人年あたり)、となった。

2. リスク要因と網膜症発症・網膜症重症化の関連

網膜症発症に関連する因子;Stage 1 以上群(網膜症発症群)に対する多変量解析の結果、罹病期間、HbA1c、収縮時血圧(SBP)が網膜症発症と関連があることが示された。網膜症発症の危険度は、罹病期間が1年長いと1.044倍($P<0.0001$)、HbA1cが1%高いと1.33倍($P<0.0001$)、収縮時血圧(SBP)が10mmHg高いと1.05倍($P=0.009$)、それぞれ高くなる。

網膜症重症化に関連する因子;多変量解析の結果、HbA1c、収縮時血圧(SBP)が網膜症発症と関連があることが示された。網膜症重症化の危険度は、HbA1cが1%高いと1.31倍($P<0.007$)、収縮時血圧(SBP)が10mmHg高いと1.33倍($P=0.009$)、それぞれ高くなる。

3. 結論:視力に大きな影響が考えられる網膜症の重症化(網膜症なしから光凝固が必須とされる重症非増殖網膜症(増殖前網膜症)への進展)に血圧の関与が大きいことが定量的に示された。血糖とともに血圧の管理目標を設定し、全身管理を行うことの重要性が示された。

A.研究目的

厚生労働省平成 19 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 890 万に及び、平成 9 年度 690 万人、平成 14 年度の 740 万人からわずかに 10 年間で 200 万人も増加している。発症年齢も若年化していると考えられる。このような患者数増加、発症若年化に伴い、合併症としての網膜症患者数増加し、重症化が考えられる。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。また、若年化により社会的な活動度が高い年齢での視力低下の危険性が上がったことが考えられる。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)の本年度の研究では、多人数でのコホートの長期にわたる経過観察の結果について解析し、日本人における網膜症の発症と進展のリスク評価の比較をおこなった。受診時に網膜症の見られなかった患者で網膜症が発症した患者、重症非増殖網膜症(増殖前網膜症)以上に進展した患者での関連するリスク因子の解析を行った結果

を報告する。今回検討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)糖尿病患者であり、同じ経過観察期間での網膜症の重症化を相互に比較することが可能であり、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

1. 網膜症の経過観察のための重症度分類

これまでの JDCStudy における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してきた。網膜症の重症度の判定にもちいた網膜症の分類は本研究に専用重症度分類を用いる(表1)。これは国際重症度分類に対応可能な分類となっている。

2. 対象

今回検討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)糖尿病患者であり、同じ経過観察期間での網膜症の重症化を相互に比較することが可能である。これまでの JDCStudy 対象者のうち、1 次予防群にあたる。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)(表2)。対象患者背景も表2に示す。

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。

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。Stage 1以上群(網膜症発症群)、Stage3以上群(重症非増殖網膜症(増殖前網膜症)以上に進展=網膜症重症化群)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。Stage 1以上群(網膜症発症群)には2回発症を確認してから、1回目の発症日を用い、Stage3以上群(網膜症重症化群)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. リスク要因と Stage 1 以上へ進行(網膜症発症)、Stage3 以上へ進行(重症非増殖網膜症(増殖前網膜症)以上に進展=網膜症重症化)の関連(単変量解析、多変量解析(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・ウエスト径、収縮期血圧・拡張期血圧・LDL・HDL・中性脂肪・喫煙・飲酒・CPRの効果の検討を行った。

C. 研究結果および D. 考察

1. 累積発症割合の推定

全症例での発症率は、Stage 1 以上群(網膜症発症群)全体では 37.3 名(1000 人年あたり)であった。Stage3 以上群(網膜症重症化群)全体では 3.0 名(1000 人年あたり)、となった。(表3)

2. リスク要因と網膜症発症・網膜症進展の関連 Stage 1 以上群(網膜症発症群)に関連する因子;

網膜症の発症との関連を単変量解析した結果(表4)、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。喫煙・飲酒がハザード比が 1.0 より小となった。有意ではないが、女性が男性より網膜症を発症しやすい傾向がみられた(ハザード比 1.2、 $P=0.095$)。Stage 1 以上群(網膜症発症群)に対する多変量解析の結果を表5に示す。多変量解析の結果、罹病期間、HbA1c、収縮時血圧(SBP)が網膜症発症と関連があることが示された。網膜症発症の危険度は、罹病期間が 1 年長いと 1.044 倍($P<0.0001$)、HbA1c が 1%高いと 1.33 倍($P<0.0001$)、収縮時血圧(SBP)が 10mmHg 高いと 1.05 倍($P=0.009$)、それぞれ高くなる。

Stage3 以上群(網膜症重症化群)に関連する因子;

網膜症重症化との関連を単変量解析した結果(表4)、HbA1c、収縮時血圧(SBP)で有意な関連が見られた。Stage3 以上群(網膜症重症化群)に対する多変量解析の結果を表5に示す。多変量解析の結果、HbA1c、収縮時血圧(SBP)が網膜症発症と関連があることが示された。網膜症重症化の危険度は、HbA1c が 1%高いと 1.31 倍($P<0.007$)、収縮時血圧(SBP)が 10mmHg 高いと 1.33 倍($P=0.009$)、それぞれ高くなる。

E. 結論

経過観察時に糖尿病網膜症の見られない患者での網膜症発症、進展(重症化)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あきらかになった。ベースラインとして網膜症の見られない患者では網膜症発症・重症化ともに HbA1c 1%増加によりハザード比約 1.3 となる。一方、収縮時血圧(SBP) 10mmHg 上昇は網膜症の発症はハザード比 1.1、重症化はハザード比 1.3 となる。血圧が網膜症の発症に関連することは UKPDS