

## I. 対象:

尿タンパク陰性（随時尿、試験紙法）

随時尿 Alb/Cr比 150mg/gCr以下（連続 2回）

尿沈渣正常

非糖尿病性腎疾患既往（-）の確認

## II. フォローアップ（年 4回以上）:

尿タンパク（随時尿、試験紙法）

随時尿 Alb/Cr比

尿沈渣

◎随時尿 Alb/Cr比 300mg/gCr以上が連続 2回観察された場合には  
夜間尿（蓄尿）による Alb. 排泄率を測定

## III. 腎症に関するエンドポイント:

顕性腎症への進展すなわち夜間尿（蓄尿）による Alb. 排泄率

300mg/24hr (200 $\mu$ g/分)以上が持続的に観察されるに至った時点

## IV. 調査表追跡項目:

尿タンパク（随時尿）	1. - 2. $\pm$ 3. + 4. ++以上 5. 未測定
尿 Alb/Cr比（随時尿）	1. ( ) mg/gCr 2. 未測定
尿沈渣	1. 正常 2. 異常（赤血球、白血球） 3. 未測定
血清クレアチニン	1. ( ) mg/dl 2. 未測定

夜間尿（蓄尿） [随時尿 Alb/Cr比が 300mg/gCr以上となった場合]	
排尿時刻	就寝前( : ) $\rightarrow$ 起床時( : )
尿量	( ) ml
尿アルブミン濃度	( ) $\mu$ g/ml $\cdot$ mg/l
尿クレアチニン濃度	( ) mg/ml $\cdot$ g/l

☆尿アルブミンは免疫比濁法/ RIA法/ EIA法のいずれかによる測定による。

## 虚血性心疾患の診断基準

### I. 急性心筋梗塞症<sup>1)</sup>

急性心筋梗塞の診断は、WHO/MONICA Project に準じて行なう。

次の症状、心電図、酵素所見および剖検所見を各々分類し、その組み合わせから最終診断を行なう。

#### A. 定型的症状

確かな心外性の原因がなく、20分以上続く入院を必要とする程度の胸痛があるもの。

#### B. 心電図

確実な心電図：

異常Q波の出現、または1日以上続く「傷害電流」の経時的な変化がある（2日間にわたって最低2枚の心電図が必要）。

\*：心筋の傷害層を反映したもので、1mm以上のST低下、1mm以上のST上昇、陰性ないし2相性T波が出現し、1日以上続く場合を「傷害電流の出現」とみなす。

#### C. 酵素（GOT, LDH, CPK, HBD<sup>2)</sup>）所見

発症または入院72時間以内に少なくとも1回、正常の上限の2倍以上。

\*\*： $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸脱水素酵素、LDHのアイソエンザイムであるLDH<sub>1</sub>分画と同じで、心筋梗塞や溶血時に血清値は上昇する。

#### D. 剖検所見

確実な所見：

組織的な新鮮梗塞所見ないし最近起こった冠閉鎖がある。

#### E. 確実な心筋梗塞

①「確実な心電図」変化がある場合。

②心電図所見がなくても、「定型的」な症状に加えて、「異常」な酵素所見がある場合。

③「確実」な剖検所見のある場合。

## II. 狭心症<sup>2),3)</sup>

狭心症は次の症状あるいは心電図を用いて診断を行なう。なお、心筋梗塞の既往のある場合も、その既往のない場合と同様に取り扱うものとする。

### A. 症状

労作時または安静時に起こり、ニトログリセリンなどの即効性硝酸剤が有効な狭心症発作（胸痛、胸部絞扼感など）を有する。

### B. 心電図

発作中または運動負荷時に、心電図に有意な虚血性ST変化の出現を見る（J点またはS点から0.08秒の時点で、QQ線を基準として、多段階負荷試験では1mm、Master二段階試験では0.5mm以上のST下降、または1mm以上のST上昇、非発作時または安静時にすでに変化のあるときはその増強）。

### C. 確実な狭心症

Aの症状とBの心電図をともに満足するものは確実な狭心症と診断する。

\*： 診断を補強する意味でT<sub>l</sub><sup>201</sup>運動負荷心筋シンチグラフィおよび冠動脈造影を施行している症例についてはそのデータもあわせて記載する。

\*\*： ホルター心電図、運動負荷心電図などから無症候性心筋虚血（SMI）が疑われる場合にはその所見を記載する。

## － 引用文献 －

- 1) WHO/MONICA Project に準ずる急性心筋梗塞症の診断基準、厚生省循環器病委託研究「循環器疾患の登録、管理、追跡システムの研究」班
- 2) The Coronary Primary Prevention Trial : Design And Implementation. J Chron Dis. 32:609, 1979
- 3) 抗狭心症薬の臨床評価法に関するガイドライン、医薬品研究 16(3):554-560, 1985

## 脳卒中の診断基準

### I. 脳梗塞

#### A. 脳血栓症

1. 前駆症状として、一過性脳虚血発作を認めることがある。
2. 安静時の発症が多い。
3. 頭痛はないか、あっても軽度。
4. 局所神経徴候の進展は緩徐（多くは数日以内）。
5. 意識障害は発症時はないか、あっても軽度。
6. 髄液は清澄。
7. アテローム硬化を伴う基礎疾患（高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常など）の存在することが多い。

（注1）CTで責任病巣に相当する低吸収域を発作数日以内に認める。

#### B. 脳塞栓症

1. 局所神経徴候あるいは特定動脈流域の徴候が突起し、数分以内に完成する。
2. 頭痛はないか、あっても軽度。
3. 多くは意識障害は発症時はないか、あっても軽度。
4. 髄液は清澄、ときに血性（出血性梗塞）。
5. 塞栓の原因は通常心疾患（不整脈、弁膜疾患、心筋梗塞など）に由来する。
6. 最近他に塞栓（脾、腎、四肢、肺、腸、脳、網膜など）を起こしたことがある。

（注1）CTで閉塞動脈流域に低吸収域を認める。正中線の偏位、出血性梗塞を思わせる所見などを呈することがある。

（注2）脳血管撮影により閉塞動脈の再開通所見、または血管内栓子を証明する所見を呈することがある。

#### C. その他の脳梗塞

1. 脳血栓症、脳塞栓症の鑑別が困難な脳梗塞。
2. 原因不明な脳梗塞。

（注1）発作による局所神経徴候が24時間以上持続し、3週間以内に完全に消失する場合にRIND(reversible ischemic neurological deficit)と呼ぶことがある。

### II. 頭蓋内出血

#### A. 脳出血

1. 活動時の発症が多い。
2. しばしば頭痛がある。
3. 局所神経徴候の進展は急速（多くは数時間以内）。
4. しばしば意識障害をきたし、急速に昏睡に陥ることもある。

5. 通常高血圧症の既往がある。発症時には血圧は著しく上昇していることが多い。

6. 血性髄液

(注1) 小出血では頭痛、意識障害もなく、髄液も清澄なので、その診断には注意を要する。

(注2) CTで脳内に血腫による高吸収域を認める。

B. くも膜下出血

1. 突起する激しい頭痛（悪心、嘔吐を伴うことが多い）。

2. 髄膜刺激症状（項部硬直、Kernig徴候など）陽性。

3. 局所神経徴候をみることは少ない（ただし、動眼神経麻痺を呈することがある）。

4. 発症時に意識障害をきたすことがあるが、しばしば一過性である。

5. 血性髄液

6. 網膜前出血

(注1) CTで髄液槽に出血による高吸収域を認める。

(注2) 脳血管撮影で脳動脈瘤、脳動脈奇形などを認める。

C. その他の頭蓋内出血

脳出血、くも膜下出血との鑑別が困難な頭蓋内出血。

Ⅲ. 一過性脳虚血 (T I A)

1. T I Aの局所神経徴候は24時間以内（多くは1時間以内）に完全に消失する。

2. 発作のおこり方は急速（多くは2～3分以内）である。

3. T I Aの症候

a). 内頸動脈系のT I A

(1). 症候は身体の半側に現れる（運動・感覚障害、一眼視力消失、失語など）。

(2). 発作回数は少なく、発作ごとの症候は同じ。

(3). 脳梗塞を起こしやすい。

b). 椎骨・脳底動脈系のT I A

(1). 症候は身体の半側、両側など多彩。

(2). 脳神経症候（複視、めまい、嚥下障害、両側視力消失、半盲など）。

(3). 発作回数は多く、発作ごとに症候は変動する。

(4). 脳梗塞をおこすことは少ない。

(注1) 発作はめまいのみ、意識障害のみのこともある。

引用文献：“脳卒中の診断基準に関する研究” 班 昭和59年

資料 1 1

追跡調査実施スケジュール

調査・検査項目名	追跡期間中の1年間				検査必須群(両群は全項目)と注意点
臨床所見					
体重、ウェスト、ヒップ	○	△	△	△	
検査所見					
血圧	○	△	△	△	年に2回測定が必須 # IRIはインスリン治療中は不要
HbA1c	○	○	△	△	
血清脂質(TC, TG, HDL-C)	○	△	△	△	
空腹時血糖値, Lp(a), CPR, IRI#	○	△	△	△	
胸部X線	○				大血管症群
糖尿病神経症					
アキレス腱・膝蓋腱反射、異常知覚	○	△	△	△	細小血管症群
糖尿病腎症					
血清クレアチン、BUN	○	△	△	△	細小血管症群 細小血管症群 * 尿Alb/Cr=300mg/gCr以上が2回の症例
尿検査(尿蛋白,尿沈査,RBC,WBC,尿Alb,尿Cr)	○	○	△	△	
蓄尿	◎	◎	△	△	
糖尿病網膜症					
白内障・内眼手術、網膜光凝固	○				細小血管症群 細小血管症群 * 眼底所見でステージ2以上の症例 細小血管症群
眼底検査所見	○				
蛍光眼底所見	◎				
眼底写真	○				
服薬状況					
糖尿病治療薬	○				調査対象期間の終わり(年度末)の記入 が望ましい
降圧薬、高脂血症治療薬、抗凝固・抗血小板薬	○				
心電図・大血管障害の発症					
心電図	○				大血管症群(細小血管群は任意) 大血管症群(細小血管群は任意)
大血管障害の発症	○				

○:必ず実施する、△:できるだけ実施する マーク1つが1回の調査・検査を示す  
◎:条件つきで測定必須

総括研究報告書  
糖尿病の治療に関する研究  
多施設共同研究課題

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調査  
(JDCStudy)

主任研究者 赤沼安夫 (朝日生命糖尿病研究所)

分担研究者

阿部隆三 (太田西ノ内病院)	矢島義忠 (北里大学医学部)
山崎義光 (大阪大学医学部)	難波光義 (大阪大学医学部)
河原玲子 (東京女子医科大学)	松岡健平 (東京都済生会中央病院)
菊池方利 (朝日生命成人病研究所)	岸川秀樹 (熊本大学医学部)
齋藤 康 (千葉大学医学部)	笈田耕治 (福井医科大学)
村勢敏郎 (虎の門病院)	井藤英喜 (東京都老人医療センター)
山田信博 (東京大学医学部)	大橋靖雄 (東京大学医学部)
山下英俊 (東京大学医学部)	(順不同)

JDCStudy 協力者

旭川医科大学第二内科	伊藤博史	千葉大学第二内科	橋本尚武
医療法人ガラシア病院	福本泰明	筑波大学	山下亀次郎
大阪警察病院	清水靖久	帝京大学市原病院第三内科	坂本美一
大阪厚生年金病院	渡會隆夫	東京医科歯科大学第三内科	田中 明
香川医科大学	石田俊彦	東京慈恵会医科大学第三内科	佐々木敬
九州大学第三内科	名和田新	東京大学第三内科	門脇 孝
京都府立大学第一内科	中村直登	東京大学眼科	山下英俊
久留米大学内分泌代謝内科	野中共平	東邦大学佐倉病院臨床検査医学	白井厚治
慶応大学医学部内科	武井 泉	富山医科薬科大学第一内科	小林 正
公立昭和病院	貴田岡正史	長崎大学第一内科	赤澤昭一
国立大阪病院	今泉昌利	名古屋大学第三内科	堀田 鏡
国立佐倉病院	山田研一	日本大学医学部第三内科	林 洋一
国立循環器病センター	原納 優	広島大学第二内科	江草玄士
済生会熊本病院	野上哲史	福井県済生会病院	番度行弘
済生会福島総合病院	梅津啓孝	福井県立病院成人病検診センター	若杉隆伸
埼玉医科大学第四内科	片山茂裕	福井赤十字病院	豊岡重剛
滋賀医科大学第三内科	柏木厚典	北海道大学第二内科	小池隆夫
四国大学	吉村幸雄	松戸市市立病院内科	松島保久
静岡県立総合病院	井上達秀	水戸済生会総合病院	高橋秀夫
自治医科大学大宮医療センター	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	横浜市立大医学部第三内科	関原久彦
竹田総合病院内科	渡部良一郎	横浜労災病院内科	西川哲男
立川相互病院内分泌代謝科	宮川高一	和歌山県立医科大学第一内科	南條輝志男

(50音順)

## 研究要旨

この研究は糖尿病患者のQOLを低下させ、また、糖尿病患者の死因に占める割合の高い血管合併症を半減するための治療手段を確立することを目的とする。米国においてはDiabetes Control and Complications Trialが終了し、IDDMにおいて厳格な血糖コントロールが合併症の抑制に最も有用であることを示し、NIDDMに関しては本邦において熊本スタディが終了している。やはりインスリン頻回注射による血糖コントロールの有用性を明確に示した。いずれのスタディにおいても単にインスリン注射をするだけの効果を示したのではなく、長期に亘る療養の間に起こる様々な出来事、sick day ruleや低血糖への対処法、肥満の抑制など、インスリン治療の背景に存在する患者教育も含めた成果である。一方、NIDDMに対する大規模介入試験UKPDS（英国糖尿病前向きスタディ）は昨秋完結され、成果が発表され、網膜症や腎症に対して血糖管理とともに血圧管理が重要であることが示された。しかしながら、試験群、対照群ともに経年的に体重やHbA1cは増加し、患者指導の困難さを示していた。本研究では、主として電話による患者指導を介入手段として介入群の生活習慣や治療の改善を計り、もって合併症の低減化を目指すものである。既に患者登録、症例の無作為割り付けを終了し、登録症例数2547名、追跡症例数は1年目は2216名、2年目は2111名について解析を進めた。その結果、介入群では2年次において、HbA1cは有意に減少し、非介入群では有意な変化はなかった。変化量は小さかったが、患者教育の介入効果が明かに得られていた。これまでのところでは、血管合併症発症については介入群、非介入群の間で差を認めなかった。

### A. 研究目的

わが国では糖尿病医療の進歩にもかかわらず慢性合併症を持った糖尿病患者数の増加が著しい。糖尿病医療に課せられた問題は、これら合併症の発症の抑制、進展の阻止をいかにして成し遂げるかということである。合併症の成因に関する基礎的研究は勿論重要であるが、実地医療への応用を考慮すると大規模の無作為割り付け前向き試験が必要である。米国ではIDDMに対して既にDCCTが完了し、多く

の重要なインフォメーションが提供され、世界の糖尿病患者の治療に多大な貢献をなしてきた。NIDDMに関しては英国においてUKPDSの成果が報告され、血糖管理とともに、血圧管理の重要性が指摘された。JDCStudyの介入試験は平成8年4月よりスタートし、本年度は2年次における電話介入の成果を解析し、それを評価することである。



## B. 研究方法

昨年に引き続き強力に患者介入を続けた。平成8年度に中央事務局を東京都文京区本郷4-1-17三愛地所ビル内に求め、電話機5台、ファックス1台、コンピューターを設置し、5人の保健婦を採用して糖尿病の良好なコントロールの指導を続けている。即ち、登録症例は全て中央管理し、患者には糖尿病手帳を渡し、HbA1c値、食事量、体重、運動量などを記録させ中央から2週間に一度、保健婦が一回に約15分間電話をかけ患者を指導する。生活習慣を積極的に管理する試験群と通常の外来管理の対照群で、血管合併症の発症進展にいかに関与があったかを検討する。いずれの群でも設定された治療目標値を達成すべく努力することである。

### (A) 治療目標値の設定

1. 糖代謝の管理; stable HbA1c 6.0%以下、2. 肥満の解消; BMI 22 kg/m<sup>2</sup>以下、3. 高脂血症の管理; コレステロール220mg/dl未満、TG 150 mg/dl未満、HDLコレステロール40mg/dl以上、4. 血圧の管理; 140/85mmHg未満、5. 喫煙の制限; 禁煙、6. アルコール摂取の制限; 基本的には禁酒(2単位/日未満)、7. ウエスト/ヒップ比の低下; 男0.9以下、女0.8以下。

### (B) エンドポイント

網膜症についてはその発症(1次予防)および単純性網膜症の進展(2次予防)、腎症については尿蛋白(300mg/24hr)の出現、大血管症については虚血性心疾患あるいは脳血管障害の発症とし、別途診断基準を設定している(平成7年度報告書参照のこと)。

## (C) 調査項目

1. HbA1c、血圧、体重は来院の都度測定する。2. 75gGTTはできるだけ登録時に行う。この時空腹時インスリン値は必須とする。3. 空腹時血糖値、血中CPRは登録時及び少なくとも6ヶ月に1回測定する。4. 総コレステロール、空腹時トリグリセリド、HDL-コレステロール、Lp(a)を少なくとも年1回測定する。5. ウエスト/ヒップは最低年1回測定する。6. 血清尿素窒素、血清クレアチニンは最低年2回測定する。7. 尿中アルブミン、尿蛋白は最低年2回測定する。8. ECG、胸部X線写真は最低年1回検査する。9. アキレス腱反射、膝蓋腱反射の両方を少なくとも年1回検査する。10. 低血糖の頻度と重症度を確認する。11. 網膜症の評価、眼底写真における判定について: 登録時に必ず両眼の眼底写真を提出し、経過観察時に網膜症が発症・進展した場合、根拠となる写真を提出する。各種データは東大大型コンピュータにインプットし、諸因子間の相関関係を解析し、また、治療効果の判定を行う。

## C. 研究結果

JDCStudyは厚生省による糖尿病調査研究事業の一環として、治療に関する研究班として実施されている。過去における予備研究より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調査研究の実施方法を確立した。全国の60施設の積極的参加を得て、平成8年4月1日より積極的に糖尿病の管理を行う群と通常登録症例数は平成11年2月26日現在で2049症例であり、コンピュータへのデー

夕入力を終了した。

介入2年次の成績について報告する。2548名について現在追跡調査が行われている。2年間における脱落例は全体の5.1%であった。2年後までで現在集計されている調査項目について後に記載するように、介入群のHbA1cの平均値は7.6%であり、対照群の7.8%より僅かではあるが有意に低値であった。2年次において検査項目の相関解析を行うと、罹病期間と関係するものは網膜症、神経障害であり、血清コレステロールなど脂質とは負の相関であった。血糖値やHbA1cは網膜症、腎症と正の相関であった。次に経次的にみると、2年次のものを初年度のもの比べると、両群ともにHbA1cと中性脂肪は僅かではあるが、減少した。HbA1cについては介入群の減少の方が若干大きかった。

介入担当者の評価得点の高低で比較すると、評価得点の高かった者はHbA1c、血清総コレステロール、中性脂肪が有意に減少し、HDLコレステロールは2年次の変化としては有意に増加した。評価得点の低い者では有意の変化をみなかった。

長期に亘る本研究において、脱落症例を出来るだけ防ぎ、介入効果を標準化して効果を上げるために、毎月本部よりJDCStudy Newsを送付している。順番に班員と班協力者が一人ずつ投稿しており、平成11年3月で第33号まで発行した(別紙参照)。

統計解析、網膜症、腎症、大血管症に関する詳細は後のページで各分担研究者より報告される。

#### D. 考察

大規模介入試験ではいくつかの困難な点があげられる。特に本研究のように長期に亘るものでは、主治医が当該施設から他に移動することがままある。このような場合症例のドロップアウトが増加する危険性が高い。主治医の交代の際スタディが継続できるよう種々努力した。毎月のJDCStudy News発行などはそのための工夫の一つである。また、各施設での症例のスムーズな継続を成功させるために、本研究は各施設において施設長と主任研究者の間で公式に契約を交わしてある。

この度、血糖コントロール、脂質代謝、体重調整、血圧管理などの不良な患者には特に指摘して、通院間隔を短くするなど治療の密度を高めたためか、介入群でHbA1cが有意に低下してきた。来年度はHbA1c7.5%まで指摘点を下げた。従って、今後はHbA1cはさらに低下してくるものと思われる。それと共に各血管障害のエンドポイントに達する症例が段々と増加してくるので、血管障害出現への介入効果が現れてくるものと思われる。

昨年報告されたUKPDSの成績をみると時間経過とともに体重の増加、HbA1cの増加が顕著にみられ、その原因としてNIDDMでは経年的にみて膵β細胞のインスリン分泌能の低下によるであろうと推論しているが、我々の日本人におけるNIDDMにおいては2年次までのデータではあるが、体重の増加も糖代謝障害の増悪、インスリン分泌能の低下もいずれもみられなかった。このような差のみられた背景としては、社会的要因の違いも大きいとは思うが、肥満の解消を導く

食事、運動が糖尿病治療の基本であるとする患者教育の実践がわが国では既に一定のレベルでは行なわれているからであろう。来年度以降は血管合併症のエンドポイントに達する症例が増加すると思われるので、この点からも日英の比較検討が可能になるものと期待される。

## E. 結論

わが国におけるこれまでの糖尿病に関する無作為前向き臨床試験のなかでは最も大規模な Japan Diabetes Complications Study を進行させている。保健婦には統一された具体的な指導用ガイドスが必要であるので、本年度作製したガイドスに従って作業を進めた。この度の2年目の追跡では対照群と試験群の間には HbA<sub>1c</sub> の推移で介入群において僅かではあるが、有意な低下を認めた。そして、特に介入担当者の評価得点の高いものでは HbA<sub>1c</sub> のみならず、脂質代謝の面でも有意な改善がみられた。今後は介入担当者の評価得点を高める工夫も必要である。

(多施設共同研究課題)

## 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調査 (JDCSstudy)

分担研究者 齋藤康 (千葉大学第2内科)

山田信博 (東京大学 糖尿病・代謝内科)

### 1.大血管症に関する報告書

2年目の症例数のまとめ (1年目)

登録数	2547 (2547)
追跡症例数	2111 (2216)
データ入力数	2033 (2213)

### 2.大血管症に関与する因子のデータ

	介入群	非介入群
年齢	61.5±7.4	61.4±7.5
羅病期間	13.1±7.4	12.4±7.0
BHI	23.2±3.1	23.1±3.3
W/HCC	0.9±0.1	0.9±0.1
S・BP	133.3±16.6	130.6±15.8
D・BP	76.8±9.7	76.1±9.6
HbA1c	7.6±1.2	7.8±1.3
TC	200.4±33.2	202.3±36.1
TG	117.7±77.9	118.1±69.5
HDL-C	56.7±16.1	58.1±17.7
Lp(a)	22.9±23.2	22.8±25.2
IRI	10.2±22.9	9.2±9.0

### 3.介入者による評価 (登録時/2年次)

- 1) SBP,HbA1c,TG,HDL-Cは介入による改善を認めている。
- 2) 評価の低い群ではSBP,HbA1c,HDL-Cが有意な悪化を示している。
- 3) 1),2)の例数は明らかに1)が多い。

4.介入による明らかな効果を示しているが、反対に悪化例もあり、今後更に介入群の強化が阻まれる。

## 大血管症のエンドポイント

3名の判定委員により、エンドポイントの確定作業を行っている。  
虚血性心疾患及び脳血管障害のエンドポイントを初年度30例、2年度18例（暫定）に認めた。

初年度の内訳は、虚血性心疾患15例（男性11例，女性4例；心筋梗塞6例、狭心症9例）、脳血管障害15例（男性9例，女性6例；脳梗塞12例、他3例）であった。

二年度は集計中であるが、18例中8例（男性5例，女性3例；心筋梗塞5例、狭心症3例）が虚血性心疾患であり、10例（男性6例，女性4例；脳梗塞8例、他2例）が脳血管障害であった。現在さらに4例についてエンドポイント確定の為の調査を行っている。

本邦における、糖尿病における大血管症のなかでも虚血性心疾患および脳血管障害の発症は同等と考えられた。

別表に初年度にエンドポイントとなった患者の登録時データを示すが、既知の危険因子に関して非エンドポイント者との間に有意差を認めていない。

なお、虚血性心疾患及び脳血管障害のエンドポイントとは別に、ASOの発症を初年度6例、2年度6例に認めた。

表. JDCStudy登録時データ：大血管症のエンドポイント判定者

	大血管症					
	n	平均値	標準偏差	最大値	最小値	欠測
年齢	25	62.6	6.0	70.0	50.0	5
罹病期間	30	11.8	7.2	30.0	1.0	0
BMI	25	23.1	2.6	29.4	18.4	5
ウエスト・ヒップ値	17	0.9	0.1	1.0	0.8	13
収縮期血圧	30	136.1	15.0	170.0	104.0	0
拡張期血圧	30	78.2	9.1	100.0	60.0	0
空腹時血糖	25	164.8	48.9	283.0	73.0	5
HbA1c	30	8.0	1.5	12.7	5.5	0
血清総コレステロール	30	196.7	42.4	363.0	143.0	0
中性脂肪	30	124.9	63.8	331.0	41.0	0
HDL-コレステロール	30	53.5	15.8	96.0	24.0	0
Lp(a)	30	34.9	53.4	231.0	1.0	0
CPR	27	2.0	1.3	5.9	0.1	3
IRI	22	13.3	8.2	38.0	2.5	8
血清クレアチニン	30	0.8	0.2	1.6	0.4	0
BUN	30	14.6	4.3	26.0	6.5	0
A1b/Cr比	22	42.1	48.0	175.6	3.4	8

\* 男性20名, 女性10名

\* 非エンドポイント者との比較

t-検定：血清クレアチニン p=0.003, A1b/Cr比 p=0.045

表. JDCStudy登録時データ：大血管症のエンドポイント判定者

	虚血性心疾患					
	n	平均値	標準偏差	最大値	最小値	欠測
年齢	12	61.7	6.0	70.0	50.0	3
罹病期間	15	11.1	6.8	22.0	1.0	0
BMI	12	23.3	2.7	27.1	18.4	3
ウエスト・ヒップ <sup>o</sup> 値	7	0.9	0.1	1.0	0.8	8
収縮期血圧	15	135.7	17.5	162.0	104.0	0
拡張期血圧	15	77.8	8.4	92.0	62.0	0
空腹時血糖	13	154.8	53.3	283.0	73.0	2
HbA1c	15	8.2	1.6	12.7	5.5	0
血清総コレステロール	15	191.4	25.1	237.0	146.0	0
中性脂肪	15	130.3	72.7	331.0	52.0	0
HDL-コレステロール	15	51.8	14.2	77.0	24.0	0
Lp(a)	15	33.9	49.7	203.0	2.9	0
CPR	14	1.9	1.3	4.3	0.1	1
IRI	12	14.6	8.9	38.0	5.3	3
血清クレアチニン	15	0.9	0.2	1.2	0.6	0
BUN	15	15.5	3.8	23.0	8.0	0
A1b/Cr比	14	29.8	23.6	83.3	3.4	1
	脳血管障害					
	n	平均値	標準偏差	最大値	最小値	欠測
年齢	13	63.5	6.0	70.0	52.0	2
罹病期間	15	12.5	7.7	30.0	5.0	0
BMI	13	23.0	2.7	29.4	19.6	2
ウエスト・ヒップ <sup>o</sup> 値	10	0.9	0.1	0.9	0.8	5
収縮期血圧	15	136.5	12.7	170.0	120.0	0
拡張期血圧	15	78.7	9.9	100.0	60.0	0
空腹時血糖	12	175.6	43.2	240.0	98.0	3
HbA1c	15	7.8	1.3	10.5	6.1	0
血清総コレステロール	15	201.9	55.1	363.0	143.0	0
中性脂肪	15	119.6	55.7	245.0	41.0	0
HDL-コレステロール	15	55.2	17.6	96.0	30.0	0
Lp(a)	15	35.9	58.6	231.0	1.0	0
CPR	13	2.2	1.4	5.9	1.1	2
IRI	10	11.9	7.6	25.0	2.5	5
血清クレアチニン	15	0.8	0.3	1.6	0.4	0
BUN	15	13.8	4.7	26.0	6.5	0
A1b/Cr比	8	63.6	71.0	175.6	5.8	7

\* 虚血性心疾患：男性11名、女性4名      脳血管障害：男性9名、女性6名

\* 非エンドポイント者との比較

t-検定：虚血性心疾患：血清クレアチニン p=0.003、A1b/Cr比 p=0.0001

## 糖尿病の治療に関する研究

(多施設共同研究)

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調査 (JDCStudy)

### 糖尿病性腎症の発症・進展に対するライフスタイル介入の効果に関する報告書

分担研究者 矢島 義忠 北里大学病院内分泌代謝内科長・教授

#### A. 研究目的

「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」におけるライフ・スタイル介入の糖尿病性腎症の発症・進展に及ぼす効果を検討する。

#### B. 研究方法

##### (1) 対象

「糖尿病の治療に関する研究」における細小血管症追跡対象症例について、腎症に関しては、登録時に 1) 試験紙法による蛋白尿陰性、2) 随時尿アルブミン・クレアチニン比 (Alb/Cr 比) 150 mg/gCr 以下 (連続 2 回)、3) 尿沈渣正常、の症例を対象とする。なお非糖尿病性腎疾患の既往を有するものは除外する。ただしこの基準を充たさない症例についても腎症に関して追跡を行う。

##### (2) 追跡調査

a) 腎症に関する追跡調査は少なくとも年 4 回は行い、随時尿につき、試験紙法による尿蛋白定性検査にて陰性の場合、尿 Alb/Cr 比測定 (尿アルブミン測定は免疫比濁法、RIA 法、EIA 法のいずれかによる) ならびに尿沈渣検査を施行する。血清 Cr

および SUN を測定する。

b) 上記 a) において尿 Alb/Cr 比が 300 mg/gCr 以上が連続 2 回観察された場合には、蓄尿による尿アルブミン排泄率 ( $\mu\text{g}/\text{min}$  あるいは  $\text{mg}/24\text{hr}$ ) を測定する。

##### (3) エンド・ポイント

顕性腎症への進展すなわち蓄尿による尿アルブミン排泄率  $200\mu\text{g}/\text{min}$  あるいは  $300\text{mg}/24\text{hr}$  以上が持続的に観察されるに至った時点とする。

##### (4) 評価

介入群および非介入群の症例を登録時の尿 Alb/Cr (mg/gCr) 比によりそれぞれ以下の 4 群に分類する。

分類	尿 Alb/Cr 比 (mg/gCr)
normo-albuminuria	30 未満
low-micro-albuminuria	30 以上・150 未満
high-micro-albuminuria	150 以上・300 未満
overt proteinuria	300 以上

登録時における 4 群のそれぞれに属する症例が、追跡調査においてどのような経過を示すかを検討し、腎症の発症・進展に及ぼすライフ・スタイル介入の効果を評価する。

#### C. 結果

登録時および経過観察時 (2 年次) の尿 Alb/Cr 比による分類別分布 (別表参照) について、

登録時の normoalbuminuria ( $<30$ ) 群について介入および非介入両群の経過観察時 (2 年次) における low-microalbuminuria ( $\geq 30, <150$ ) 群への進展はそれぞれ 84 例 (18%) および 56 例 (12%)、high-micro-albuminuria ( $\geq 150, <300$ ) 群への進展はそれぞれ 4 例 (1%) および 4 例 (1%)、overt proteinuria ( $\geq 300$ ) 群への進展はそれぞれ 1 例 (0%) および 2 例 (0%) であった。また登録時の low-micro-albuminuria ( $\geq 30, <150$ ) 群について経過観察時 (2 年次) の normoalbuminuria ( $<30$ ) 群への移行はそれぞれ 47 例 (26%) および 48 例 (27%) であった。

#### D. 考察

腎症プロトコル (上記) に基づく腎症追跡症例について経過観察時 (2 年次) において尿 Alb/Cr 比によるアルブミン排泄状態別分類分布の変化に介入・非介入両群間に差異は認められなかった。しかし、腎症の性質上 2 年間という短期間にお



る尿 Alb/Cr 比の変化は顕著ではないこと、また脱落あるいは検査結果未報告症例があり、さらに登録時の対象症例と2年経過後の対象症例とが対応していないことのために、本検討では介入の影響を厳密に評価することは困難であると考えられる。

最も重要な問題点として登録時における腎症に関する追跡症例が確定されていないことが挙げられる。確定するためには、腎症プロトコル（上記）における、対象の条件を満たしていることの確認が必要であり、登録時4分類のそれぞれに属する個々の症例が、追跡調査においてどのような経過を示すかを検討する必要がある。それらの症例については腎症に関するフォローアップが確実に行われるように督促してゆく必要がある。

なお、尿 Alb/Cr 比は腎症に特異的な検査項目ではないので、信頼度の高い評価を行うために、追跡調査を行う時点においても検査結果に影響する可能性がある心不全、高血圧、感染症とくに尿路感染症など非糖尿病性腎疾患・病態が存在する場合には評価を避ける必要があることはいうまでもない。また腎症関連検査項目の実施率が低い傾向があり、今後その改善に努める必要がある。

#### E. 結論

「糖尿病における血管合併症の発症予防ならびに進展抑制に関する研究」対象症例について2年間のライフ・スタイル介入の腎症の発症・進展に及ぼす効果を検討した。腎症追跡対象症例については2年次における尿 Alb/Cr 比別4分類の症例数の分布に関して介入群、非介入群間に有意の差異は認められなかった。今後、登録時の対象症例と経過観察時の対象症例とを対応させて介入の影響を評価することが不可欠と考えられる。

表. 登録時および2年次の尿 Alb/Cr 比 (mg/gCr) による分類別分布

介入群						
	登録時	2年次				Total
	n(%)	30未満	30-150	150-300	300以上	
30未満	539 (65)	374 (81)	84 (18)	4 (1)	1 (0)	463 (100)
30-150	228 (28)	47 (26)	107 (60)	16 (9)	9 (5)	179 (100)
150-300	30 (4)	1 (5)	8 (36)	11 (50)	2 (9)	22 (100)
300以上	29 (4)	1 (6)	2 (12)	3 (18)	11 (65)	17 (100)
Total	826 (100)	423 (62)	201 (30)	34 (5)	23 (4)	681 (100)

  

非介入群						
	登録時	2年次				Total
	n(%)	30未満	30-150	150-300	300以上	
30未満	564 (68)	417 (87)	56 (12)	4 (1)	2 (0)	479 (100)
30-150	219 (27)	48 (27)	114 (64)	10 (6)	6 (3)	178 (100)
150-300	23 (3)	1 (7)	6 (43)	4 (29)	3 (21)	14 (100)
300以上	18 (2)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	6 (86)	7 (100)
Total	824 (100)	466 (69)	177 (26)	18 (3)	17 (3)	678 (100)

## 糖尿病の治療に関する研究班

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調査 (JDCS)

網膜症経過観察プログラムについての報告書

東京大学医学部眼科 山下英俊

**研究要旨：**糖尿病網膜症の発症、進展に対する生活指導（ライフスタイル介入）の効果を検討するための登録対象者を経過観察した2年後の結果を得た。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介入群と非介入群で比較するのが目的である。本研究における網膜症進展の定義は2年連続して進行が認められた場合その最初の年度とすることである。よって2年次の観察結果によってはじめて網膜症の進行が介入群、非介入群で比較することができた。

一次予防検討群：介入群で登録時stage 0であった516例の2年次での網膜症最重症度ステージの分布は不変82%、stage 1へ進行17%、stage 2以上へ進行1.0%であった。非介入群のうち登録時stage 0であった533例の2年次での網膜症最重症度ステージの分布は、不変85%、stage 1へ進行13%、stage 2以上へ進行1.5%であった。上記のプロトコールによる網膜症発症率は介入群で8.5%、非介入群で4.9%であった。非介入群が介入群に比較して発症率が低かった。

二次介入検討群：介入群のうち登録時stage 1であった192例の2年次での網膜症最重症度ステージの分布は、不変または改善90%、stage 2へ進行5%、stage 3以上へ進行5%、非介入群のうち登録時stage 1であった178例の2年次での網膜症最重症度ステージの分布は、不変または改善93%、stage 2へ進行2.8%、stage 3以上へ進行3.9%であり、網膜症進展率は介入群で1.0%、非介入群で1.1%であった。進展率に両群で有意差はみられなかった。

## A. 研究目的

糖尿病合併症のうち生活の質(Quality of Life=QOL)に重要な影響がある糖尿病網膜症(以下網膜症)の発症、進行の予防は治療と同程度に重要である。発症、進行に関与する因子としては、糖尿病罹病期間、血糖コントロールなどが知られている。このためこれまでの予防は食事療法、薬物治療による血糖コントロールを主眼とするものであった。JDCSにおける網膜症経過観察プログラムでは血糖コントロールを行うことを含めて生活指導への積極的な介入が網膜症の発症、進行予防に有効かどうかを検討するのが目的である。対象は網膜症未発症および軽症単純網膜症を有する糖尿病患者であり、本研究の成果は糖尿病の生活習慣病としての治療法として生活指導法の開発につながるものと考えている。

## B. 研究方法

### 1. 網膜症の経過観察

経過観察は網膜症未発症例の発症を検討する一次予防群と軽症単純網膜症が進行するのを検討する二次介入群にわけて検討する。網膜症の分類は本研究に専用重症度分類を用いる(表1)

#### 一次予防群(Primary prevention)

観察開始時 ステージ0

end point 2年連続してステージ

1~4へ進行が確認された時点。

#### 二次介入群(Secondary intervention)

観察開始時 ステージ1

end point 2年連続してステージ

3~4へ進行が確認された時点。

観察方法 眼科専門医による1年に

一回眼底検査の結果を報告してもらい、中央のデータセンターでデータベース化、解析を行う。データとして進行を判定する基礎データは、診察の際に眼底検査から得られた所見及びさらに必要に応じて施行された蛍光眼底検査所見である。眼底写真、蛍光眼底写真はできるだけ添付してもらい、中央での判定に参考とするが、基本的にはデータシートを用いて解析を行う。

経過観察中の眼科的治療については以下の通りとする。

1) 網膜光凝固: vascular arcade以外の光凝固はステージ3以上に進行した時点での施行する。ただしvascular arcade以内の光凝固はどのステージでも主治医の判断で適宜施行する。毎年の経過観察用紙に光凝固の情報を記入してもらう。

2) 白内障、緑内障、硝子体手術など内眼手術についても毎年の経過観察用紙に情報を記入してもらう。

### 2. 眼底写真の解析

データを提出時に添付してもらった眼底写真を臨床データを見ないで一人の判定者(H.Y.)が判定し、データシートで提出された網膜症重症度判定と比較検討した。

## C. 研究結果

### 1. 2年間の経過観察

網膜症経過観察プログラムは2つの群(網膜症なし、および、軽症単純網膜症)における網膜症の発症、進展に対するライフスタイル介入の効果を検討することを目的としている。1996年度に観察対象者のリストアップが