

平成 10 年度厚生科学研究費補助金

健康科学総合研究事業 研究報告書

平成 10 年度厚生科学研究費補助金

健康科学総合研究事業 研究報告書

国立病院療養所におけるコンピュータネットワークを用いた
糖尿病の二次予防・三次予防に関する多施設前向き研究

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
総括研究報告書

国立病院療養所におけるコンピュータネットワークを用いた糖尿病の
二次予防・三次予防に関する多施設前向き研究

主任研究者 大石まり子 国立京都病院内科 医長

研究要旨

2 型糖尿病を治療開始時より継続観察することにより合併症発症率を調査し、その危険因子を検討し、予防対策を探るとともに糖尿病初期治療の実態と治療体制のあり方について検討することを目的として本研究を開始した。

本研究を JDN Research(Japan Diabetes Network Research)、研究に参加している施設を JDN Research Group と略す。すでに 3 年間で 1011 名を登録しているが、本年度は 1 年目調査を完了した 14 施設 588 名（追跡率 68%）について解析し、1 年目の合併症の新規出現率および悪化率と治療状況、1 年目の体重変化についての成績をまとめた。また JDN Research のデータを各施設で入力できデータの送受信をコンピュータネットワークを介してできるオンラインシステムのプロトタイプを開発した。次年度より初期糖尿病治療と血圧管理のための無作為化比較対照試験を追加実施する計画を立てた。患者の治療管理に使える情報端末（ISLAND）に無作為化割り付けができる機能を付加し、研究開始に備えた。

佐賀県北茂安町の住民基本健診受診者を対象に糖尿病と生活習慣との関連を調査した。健診により糖尿病と診断された患者の受療行動を調査し、健診の糖尿病早期発見、治療導入における意義を検討した。

JDN Research によりわが国における糖尿病合併症の出現、進展に関する疫学情報を得ることができ、その結果は糖尿病の二次・三次予防対策に生かして患者の健康増進に役立つものと考えられる。また情報通信システムを用いた研究体制は他の疾患の研究にも応用でき、多施設共同大型研究の推進に役立つと考えられる。

分担研究者	成宮 学	国立西埼玉中央病院内科 医長
中原俊隆 京都大学医学部公衆衛生学 教授	能登 裕	国立金沢病院内科 医長
山本和利 京都大学医学部総合診療部 講師	大星隆司	国立大阪南病院第三内科 医長
森川博由 福井大学工学部電子工学科 助教授	加藤泰久	国立名古屋病院内科 医師
平塚 任 国立西埼玉中央病院 院長	河野茂夫	国立京都病院内分泌代謝疾 患センター 医師
谷川博美 国立療養所東佐賀病院 院長		

A. 研究目的

近年糖尿病患者は急増しており、高齢化の進行、ライフスタイルの欧米化の浸透により今後も当分の間増加すると推測される。これに伴い糖尿病医療費も年々増加している。糖尿病に伴う慢性合併症の増加が直接死に結びつくものではなくても患者に重大な障害をもたらし、QOLを低下させること、またこれに伴う医療費の増加も懸念される。これに対して糖尿病の一次予防が根本的対策として重要であるが、現実的には先ず臨床における二次予防・三次予防対策が必要である。平成元年に開始された厚生省長期慢性疾患総合研究事業糖尿病調査研究において糖尿病の有病率に関しては、全国各地での住民調査の成績が得られ、また栄養調査に連動して継続的調査も可能となってきた。一方、合併症有病率調査に関しては、診断基準や診断方法の標準化、全体像を反映できる対象を選ぶことが難しく、實際上、実施困難と考えられる。そこで本研究班は新規に糖尿病の治療を開始する時点より患者を追跡することにより合併症発症率を調査し、現状分析と治療効果を評価するための研究を計画した。先ず現状分析のために患者を登録し継続的に追跡調査を行う。本研究をJapan Diabetes Network Research (JDN Research)と略す。この調査の実施にあたり情報通信をサポートする糖尿病データベースネットワークシステムを開発する。次に糖尿病初期治療における管理目標と薬物治療の位置付けを明らかにするために無作為比較対照試験を計画した。さらに住民基本健診で発見された糖尿病患者

の生活習慣と診断後の受療行動を調査し、糖尿病の発症、発見から治療導入期の問題について検討する。最終的には糖尿病の診断時から共通のデータベースに基づく初期から長期にわたる継続的糖尿病管理体制の構築を目指す。

B. 研究方法

JDN Research は、国立病院療養所 20 施設の班員および研究協力者 (JDN Research Group) が実施する多施設共同研究である。各施設に初診で来院した未治療 2 型糖尿病患者を対象とし、分担研究報告書に記した方法で患者登録および追跡調査を実施する。

情報の送受信のための糖尿病データベース入力システムを開発する。

新たに治療法の効果を明らかにするための、およびリスクファクターである高血圧管理の効果をみるための無作為比較対照試験を計画し、JDN Research に追加して併行実施する。

住民基本健診で新たに糖尿病を発見された患者の生活習慣を非糖尿病患者と比較検討する。また糖尿病発見後の受療行動を調査し、治療導入期の問題点を検討する。

C. 研究結果

1. 未治療初診糖尿病患者を対象とした合併症発症率調査

1995年より初診患者の登録を開始し、3年間で1011名を登録した。今年度は、1年目の調査を完了した14施設588名の1年目の合併症発症率と合併症発症に関係する臨床要因について検討した。1年目で既に網膜症は2.7%~3.8%の新規発生、4.0%~4.5%の悪化、腎

症は 6.1%の新規発生、4.3%の悪化がみられた。各々 0.7%、0.2%の改善があった。進行群は、初診時 HbA1c 値が有意に高値であった。

1年目の治療内容は、約 50%が非薬物治療で管理され、SU 薬治療が 20%、インスリン治療が 12%であった。検診群では 65%が非薬物治療であった。HbA1c は初診時 9.3%から 1年目 6.7%に改善し、体重は平均 1.5kg 減少していた。追跡率が 68%であり、今後登録例数の増加と追跡率を上げるよう努める。

2. 糖尿病データベースネットワークシステムの開発

JDN Research のデータを各施設の端末機で入力できデータの送受信、検索をコンピュータネットワークを介してできるオンラインシステムのプロトタイプを開発した。また患者の治療管理に使える情報端末(ISLAND)の開発を行った。ISLAND には、次年度からの無作為化比較対照試験の無作為化割り付けができる機能を付加し、研究開始に備えた。

3. 糖尿病初期治療に関する無作為化比較対照試験の研究計画

JDN Research を基盤に、管理目標、初期治療法の効果、位置付けを明らかにするために UKPDS のプロトコルを参考に、長期無作為化比較対照試験を計画した。次年度よりパイロットスタディを開始する予定で準備をすすめている。

4. 糖尿病に合併した高血圧管理に関する無作為化比較対照試験の研究計画

糖尿病の合併症予防のためには血糖

と同時にリスクファクターである高血圧の管理が重要である。UKPDS のプロトコルを参考に、血圧管理および降圧薬の種類による合併症の出現、進展に対する影響を明らかにすることを目的に、無作為化比較対照試験を計画した。次年度よりパイロットスタディを開始する予定で準備をすすめている。

5. 住民基本健診で認められた糖尿病と生活習慣との関連

佐賀県北茂安町の住民基本健診受診者 900 名を対象に生活習慣を調査した。900 名中、耐糖能障害者 112 名の生活習慣は正常者と有意な差がなく、発症要因としては遺伝的要因が大きいことが示唆された。糖尿病を発見された者の健診後の受療行動を調査し、健診の糖尿病早期発見、治療導入における意義を検討した。

D. 考察

JDN Research の今年度の成績は、588 名の 1年目の成績であるが、すでに数%の細小血管障害の新規出現、悪化がみられた。治療開始後 1年目の HbA1c 値に差はなかったが、合併症の出現、悪化例の初診時 HbA1c 値は有意に高かった。また網膜症進行群では非進行群に比べ有意に罹病期間が長かった。さらに治療開始後 1年目では約 50%が非薬物治療で管理され、検診群ではさらに高率の 65%が薬物治療を必要としなかった。これらの成績は糖尿病の早期診断と初期治療の重要性を示唆している。またその規模と研究レベルの高さで国際的に評価されている DCCT、UKPDS では、血糖管理とともに体重増加がみられているが、本研

究では有意な体重減少がみられており、人種差あるいはわが国における糖尿病患者の治療行動の特徴を示しているものと思われ、興味深い。

従来 日本にはこのような大規模な疫学研究は少なく、国際的に認められた成績をわが国にも当てはめて理解することが多かったが、わが国における成績を蓄積していくことが重要であり、本研究の意義もここにあると思われる。また本研究で開発している糖尿病データベースネットワークシステムは、他の疾患研究にも応用できるものであり、多施設共同大型研究の推進に役立つと期待される。

次年度より糖尿病の初期治療管理体制の検討を目指して無作為化比較対照試験(RCT)を計画した。日常臨床の場で RCT を実施するには種々の困難が予想されるが、その成果は初期治療のあり方の evidence として期待される。来年度よりパイロットスタディを開始する予定である。

糖尿病初期治療には健診による早期発見と治療への導入が重要であり、保健所と医療機関との連携システムが必要となる。佐賀県北茂安町での研究の発展が期待される。

E. 結論

治療開始時より 2 型糖尿病患者を登録し、継続的に追跡調査する本 JDN Research により、わが国における糖尿病合併症の出現、進展に関する疫学情報を得ることができるとともに、治療介入効果の評価のための重要な資料となり、糖尿病の二次・三次予防対策に生かして患者の健康増進に役立つ。

また情報通信システムを用いた研究体制は他の疾患研究にも応用でき、多施設共同大型研究の推進に役立つと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大石まり子、赤澤好温：未治療糖尿病患者の糖尿病性合併症に関する研究、平成 7 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業糖尿病調査研究報告書、p41-44、厚生省、1995
- 2) 大石まり子、赤澤好温、谷川博美：国立病院・療養所におけるコンピュータネットワークを用いた糖尿病の一次、二次、三次予防に関する研究—未治療糖尿病初診患者の登録システムの効用について—、平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業糖尿病調査研究報告書、p63-68、厚生省、1996
- 3) 大石まり子、平塚 任、谷川博美、新実光朗：国立病院・療養所糖尿病ネットワークによる未治療初診糖尿病患者の前向き多施設共同研究—未治療初診糖尿病患者の初診時臨床像および 1 年目の合併症の出現率—、平成 9 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業糖尿病調査研究報告書、p68-73、厚生省、1997
- 4) 大石まり子：糖尿病の疫学—わが国で糖尿病は今後も増え続けるのか、またその予後は—、Medical Practice 15(1),45-49,1998
- 5) 森川浩子、森川博由、玉井利孝：インターネットを用いた糖尿病患者教育、プラクティス 15,446-447,1998

2. 学会発表

- 1) 大石まり子、葛谷英嗣、平塚 任、成宮 学、山田研一、西村元伸、島田典生、中川道夫、新実光朗、能登 裕、東堂龍平、大星隆司、野間啓造、三島康男、山根公則、野間興二、長瀬教夫、谷川博美、中野昌弘、田中正人、東 輝一朗：国立病院療養所糖尿病ネットワークによる未治療初診糖尿病患者の前向き多施設共同研究（第一報）、第 41 回糖尿病学会年次学術集会、5 月 20～22 日、和歌山
- 2) 森川浩子、森川博由、玉井利孝：インスリン療法患者における SMBG データのコンピュータ解析の臨床的効果、第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会プログラム・抄録集、41, Suppl.1,3U016,501,1998
- 3) 三木珠津子、酒巻宏行、寺尾明子、於保美千代、谷川博美（国立療養所東佐賀病院）、太田幸代、江頭佐代子、北御門貴子（北茂安町保健センター）、守山正樹、嘉悦明彦（福岡大学医学部公衆衛生学）：住民基本健診で認められた糖尿病と生活習慣との関連、第 36 回日本糖尿病学会九州地方会、1998 年 10 月 23 日、佐賀市
- 4) 谷川博美、酒巻宏行、三木珠津子、寺尾明子、於保美千代（国立療養所東佐賀病院内科）、太田幸代、江頭佐千代、北御門貴子（北茂安町保健センター）、守山正樹、嘉悦明彦（福岡大学医学部公衆衛生学）：住民基本健診で認められた耐糖能異常者と生活習慣との関連、第 2

- 回日本病態栄養学会総会・学術集会、1999 年 1 月 9 日、大阪市
- 5) 森川博由、大石まり子、Japan Diabetes Network Research (JDNR) Group：インターネットを用いた未治療糖尿病初診患者登録管理システム、第 42 回日本糖尿病学会年次学術集会プログラム・抄録集、1999, 発表予定

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

国立病院療養所におけるコンピュータネットワークを用いた糖尿病の
二次予防・三次予防に関する多施設前向き研究
－未治療初診糖尿病患者を対象とした合併症発症率調査－

主任研究者	大石まり子	国立京都病院内科	医長
分担研究者	平塚 任	国立西埼玉中央病院	院長
	谷川博美	国立療養所東佐賀病院	院長
	成宮 学	国立西埼玉中央病院内科	医長
	能登 裕	国立金沢病院内科	医長
	大星隆司	国立大阪南病院第三内科	医長
	加藤泰久	国立名古屋病院内科	医師
	河野茂夫	国立京都病院内分泌代謝疾患センター	医師
	山田研一	国立佐倉病院臨床研究部	部長
	西村元伸	国立佐倉病院内科	医長
	島田典生	国立千葉病院内科	医師
	中川道夫	国立松本病院内科	医長
	東堂龍平	国立大阪病院内科	医師
	野間啓造	国立療養所刀根山病院内科	医長
	三島康男	国立療養所南岡山病院内科	医長
	山根公則	国立療養所広島病院内科	医長
	野間興二	国立呉病院内科	診療部長
	長瀬教夫	国立療養所東徳島病院内科	医長
	由井靖子	国立善通寺病院内科	医長
	若杉英之	国立病院九州がんセンター	医長
	中野昌弘	国立療養所福岡東病院	院長
	田中正人	国立療養所福岡東病院	臨床検査科長
	東 輝一朗	国立熊本病院内科	医長
	藤尾信昭	国立別府病院内科	医長

研究要旨

2 型糖尿病を治療開始時より継続観察することにより、合併症発症率を調査し、その発症の危険因子を検討し、予防対策を探るとともに、糖尿病初期治療の実態と治療体制のあり方について検討することを目的とする。国立病院療養所ネットワーク参加 20 施設に未治療初診で来院した 2 型糖尿病患者を登録し、1 年毎に合併症の有病率、発生率を前向きに継続調査する。すでに 3 年間に 1011 名の登録をしているが、本年度は 1 年目の成績を得られた 14 施設 588 名について解析した。

588 名中 3 名が死亡しており、1 名が突然死、2 名が癌死であった。HbA1c は初診時 9.3% から 6.7% に改善し、BMI は平均 24.0 から 23.2 に減少、体重は平均 1.5kg 減少していた。網膜症は左 3.8%、右 2.7% の新規発生、左 4.5%、右 4.0% の悪化および両眼とも 0.7% の改善がみられた。腎症は 6.1% の新規出現、4.3% の悪化、0.2% の改善がみられた。神経障害は 3.9% の進行、改善 0.2%、高血圧は 3.3% の新規出現、0.4% の改善、高脂血症は 9.2% の新規出現、2.3% の改善、虚血性心疾患は 2.7%、脳血管障害は 1.9%、閉塞性動脈硬化症は 1.0% の新規出現がみられた。網膜症、腎症の進行例では 1 年目の HbA1c に差はなかったが、初診時の HbA1c が有意に高かった。また網膜症では進行例の平均罹病期間が有意に長かった。検診を契機に受診した群で他の契機で受診したものより合併症進行率が少ない傾向があったが、有意ではなかった。1 年目の治療法は約 50% が非薬物治療で、SU 薬治療が 20%、インスリン治療が 12% であった。検診受診群では 65% が非薬物治療であり、その割合が自覚症状群、他疾患群より有意に多かった。

本研究は糖尿病の治療開始時より患者を登録し、継続的追跡調査をすることにより、合併症の出現、悪化に関する疫学情報を得ることができ、今後の治療介入効果の評価のための重要な資料となりうることを示唆された。その成果は糖尿病の二次・三次予防対策に生かして患者の健康増進に役立つものとする。今後例数の増加とともに追跡率を高くし、データの信頼度を高める予定である。

A. 研究目的

糖尿病の有病率に関しては住民調査により把握され、継続的調査も可能となってきた。一方、糖尿病の合併症有病率調査はその診断基準をいかに標準化し、糖尿病患者全体を代表する対象をいかに選ぶかが難しく、實際上実施困難と考えられる。しかし、糖尿病医療においては合併症をいかに抑制するかが患者の QOL の向上、社会資源の確保、医療経済的観点から重要であり、治療効果、医療体制の評価のためには合併症発症率調査が必要である。現在まで合併症発症率調査は日本にはほとんどなく、治療効果、医療体制を評価するシステムもない。本研究の目的は以下の通りである。

①糖尿病の治療開始時から患者を登

録・追跡調査し、合併症発症の実態を前向きに調べる。②合併症発症と臨床成績の関係を調査し、合併症二次・三次予防対策を探る。③データの送受信、検索のためのコンピュータ通信を用いた糖尿病データベースネットワークシステムを構築する。④未治療糖尿病初診患者を対象に診断から治療導入の時期の現状と問題点を調査し、解決策を探る。⑤統一されたデータベースを元に病診連携を含めた継続的糖尿病管理システムを構築する。

この調査研究の欧文名を Japan Diabetes Network Research (JDN Research) とし、本研究参加者を JDN Research Group と略す。

本報告書では未治療糖尿病初診患者の登録後 1 年目の成績を分析し、治療開始後 1 年目の合併症の有病率、発症

率、これに関わる要因、治療内容について分析し、報告する。

B. 研究方法

対象：国立病院療養所糖尿病ネットワークに参加している 20 施設に初診で来院した未治療 2 型糖尿病患者（20～70 歳）を対象とする。

方法：データ収集には本研究のために作成した初診時登録票（資料 1）および 1 年毎の追跡調査票（資料 2）によるデータベースを用いる。

合併症の診断基準は資料 3 にまとめた。すなわち網膜症は眼科医による眼底検査により、単純性網膜症、前増殖性網膜症、増殖性網膜症、黄斑症、失明（視力 0.02 以下）に分類した。腎症の病期分類は微量アルブミン尿、間歇的蛋白尿、蛋白尿、腎不全、透析の 5 段階とした。神経障害は末梢神経障害と自律神経障害に分け、末梢神経障害は腱反射の低下（膝蓋腱、アキレス腱）、振動覚の低下の三つのうち二つ以上があるか、シビレ、痛み、知覚障害といった自覚症状があり、糖尿病以外の原因が除外できるか、神経伝導速度の低下がみられ、かつ糖尿病以外の原因が除外診断できる場合とした。自律神経障害は安静時心電図 R-R 間隔の変動係数(CV-RR)が 2.0%未満であるか、起立性低血圧、糖尿病性胃腸症、神経因性膀胱がみられ糖尿病以外の原因が除外できる時障害ありとする。脳血管障害、虚血性心疾患は症状、検査で明らかに診断できるものとし、無症候性脳血管障害、無症候性心筋虚血は含めなかった。閉塞性動脈硬化症の診断は足の脈拍の減弱、消失があり虚血による症状が存在するか、API が 0.9 以下とした。

研究分担者および協力者は長期継続観察が可能と思われる 70 歳以下の症例に対して、本調査について説明し（インフォームド Consent 用の説明書を用意、資料 4）、協力の同意を得た上で初診登録し、1 年毎に血糖管理状況、検査成績、合併症に関する情報、生活習慣、患者教育、指導に関する情報を調査票に記入し、糖尿病ネットワークセンター（国立京都病院糖尿病センター）に送り、センターでデータの管理・分析を行う。各施設に来院しなくなった患者に対しては、年 1 回郵送によるアンケート調査（資料 5）を行い、現在の治療状況と臨床成績について情報を得る。同意を得られた症例については主治医への問い合わせにより、検査成績を入手する。

評価方法：中間的 Endpoint を細小血管障害の新規出現、悪化および大血管障害の新規出現とし、最終 Endpoint を失明、末期腎不全、足の切断、重篤な障害を残す大血管障害および死亡とする。

糖尿病ネットワークセンターでは集まったデータを管理し、初診時、1 年目、2 年目と治療開始後の年別にデータをまとめ、統計解析する。今年度は 1 年目の成績について分析した。統計解析は解析ソフト SPSS を用いた。

C. 研究結果

われわれは 1995 年度より本研究の登録を開始している。今年度は登録 1 年後の成績をまとめた。初診時に登録され、1 年目追跡調査に協力を得られた 14 施設の 866 名中、1 年目の成績が得られた 588 名が解析対象となった（回収率 68%）。治療中断 10 例、転居、

不明 22 名、死亡 3 名で死亡例のうち 1 名は突然死、2 名が癌死であった。

1. 患者の臨床像 (表 1)

患者の平均年齢は 56.8 歳、平均罹病期間 4.2 年である。HbA1c は初診時平均 9.3% から 6.7% へと低下しており、初診時の値と 1 年後の値は有意な相関がみられた ($r=0.1586$, $p<0.001$, 図 1)。BMI は平均 24.0 から 23.2 へ、体重は平均 1.5kg 減少していた。体重変化をみると患者の 52% は減少 (平均 5.1kg, 16.4~1kg)、20% は不変、28% は増加 (平均 3.9kg, 1~14kg) していた。体重減少例の前体重は平均 63.8kg で、体重増加例の平均前体重 57.6kg と有意差はなかった ($p=0.195$)。

2. 合併症有病率 (表 2)

左眼では網膜症なし 77.8%、単純性網膜症 13.6%、前増殖性網膜症 3.7%、増殖性網膜症 4.0%、黄斑症 0.6%、失明 0.2% (1 例)、右眼では網膜症なし 80.9%、単純性網膜症 11.6%、前増殖性網膜症 2.9%、増殖性網膜症 3.7%、黄斑症 0.4%、失明 0.4% (2 例) であった。腎症なしは 76.8%、微量アルブミン尿 14.2%、間歇性蛋白尿、蛋白尿 5.1%、腎不全 0.2% (1 例) であった。末梢神経障害は 23.9%、自律神経障害は 12.8% であった。高血圧 37.2%、高脂血症 35.2%、虚血性心疾患 7.3%、脳血管障害 3.7% であった。

3. 合併症発生率 (表 3)

網膜症新規発症は左 3.8%、右 2.7%、悪化率左 4.5%、右 4.0%、改善率両眼とも 0.7% (3 例) であった。腎症の新規出現率 6.1%、悪化率 4.3%、改善率 1.2% (6 例) であった。神経障害進行率は新規出現、悪化を含めて 3.9%、改善率 0.2% であった。高血圧の新規発

生率 3.3%、改善率 0.4% (2 例)、高脂血症の新規発生率 9.2%、改善率 2.3%、虚血性心疾患新規出現率 2.7%、脳血管障害新規出現率 1.9%、閉塞性動脈硬化症新規出現率 1.0% であった。虚血性心疾患、脳血管障害はいずれも軽症であった。

合併症の進行例、非進行例の初診時 HbA1c を比較すると (表 4)、網膜症、腎症いずれも進行例で有意に初診時の HbA1c が高値であった。(各々 $9.9 \pm 2.6\%$ vs $9.0 \pm 2.4\%$, $p<0.02$, $10.1 \pm 2.4\%$ vs $9.0 \pm 2.4\%$, $p<0.01$)。高血圧、高脂血症、虚血性心疾患、脳血管障害、ASO いずれも初診時、1 年目ともに HbA1c 値に差がなかった。進行例、非進行例の罹病期間を比較すると、網膜症のみ進行例で罹病期間平均 8.5 年と非進行例の平均 4.0 年に比し有意に長かったが、腎症、神経障害、その他の合併症の進行例、非進行例で罹病期間に差がなかった (表 5)。受診契機別でみると、網膜症進行例は検診群の 6.7%、自覚症状群の 9.5%、腎症進行例は検診群の 8.9%、自覚症状群の 13.3% で検診群で少ない傾向はあったものの、統計学的には有意でなかった (表 6)。合併症の進行と体重の増減の関係をみると網膜症進行群では体重の増加、減少は同じ割合であった。網膜症改善例 2 例は体重減少していた。腎症の進行群は体重の減少したものが多量傾向であったが、改善群も体重減少例が多かった。神経障害進行例は体重減少例が多い傾向がみられたが、いずれも有意ではなかった (表 7)。

4. 1 年後の治療法

1 年後の治療法をみると約 50% は非薬物治療でコントロールされていた。

SU 薬治療が 20%、インスリン治療が 12%、ついで BG 薬が 7%でトログリタゾン 2%、 α GI 1%であった。SU 薬と他の内服薬との併用は合わせて 8%であった (表 8)。

受診契機別に治療内容を検討すると、検診群は 65%が非薬物療法であったが、自覚症状群は 39%のみ、他の疾患群は 48%が非薬物療法であり (各々 $p < 0.001$ 、 $p < 0.005$ vs 検診群)、検診群は有意に薬物治療を必要とする割合が少なかった (表 9)。なお検診群、自覚症状群、他疾患群の 1 年目の平均 HbA1c は各々 6.5%、6.7%、6.5%で差はなかった。

体重変化と治療法の内容をみると非薬物治療群では体重減少者は 67.4%、体重増加は 12.0%であった。SU 薬治療群では体重減少した者は 30.2%、体重増加は 41.9%であった。インスリン治療群では体重減少は 30.0%、増加した者が 58.0%であった。BG 薬治療では体重減少は 46.2%、増加が 19.2%で、体重変動に関しては非薬物治療群に近い成績であった。逆に体重変動から治療法をみると、体重減少した者の内 60.5%が非薬物治療であり、SU 薬は 12.7%、インスリン治療が 7.3%であった。体重増加群のうち非薬物治療は 20.6%で、SU 薬は 33.6%、インスリン治療が 27.1%であった。

5. 栄養指導・患者教育の有無と合併症の進行率

栄養指導・患者教育の有無と合併症の進行率との関係を調べた。患者教育を受けた群の網膜症進行以外は網膜症進行率、腎症進行率はいずれも指導・教育を受けた群で低い傾向であったが、統計学的には有意でなかった (表 10)。

また指導・教育群で体重減少した例の割合も多い傾向 (栄養指導の有無 52.5% vs 50.0%、患者教育の有無 53.8% vs 47.1%) がみられたが、統計学的には有意でなかった。

D. 考察

本研究は 1995 年より登録事業を開始している。この間研究参加施設は当初の 15 施設から 20 施設に増加し、継続調査体制も確立してきている。毎年約 300 例の新患登録が得られている。一方主治医の変更や患者の転居、転院に伴う脱落がみられ、追跡率の向上が本研究の成功を左右する。インフォームドコンセントによる患者の自主的な調査参加協力を得るとともに、来院しない患者への郵送による問い合わせ票を用意し、年 1 回各施設より郵送して追跡率を上げる努力をしている。

今年度は 1 年目の調査を完了した 14 施設、登録された 866 名中成績の得られた 588 名が解析対象となった。回収率 68%であった。初診登録した 1011 名についての初診時成績は平成 9 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業糖尿病調査研究報告書 p68-73 に報告したが、今回対象となった 588 名の初診時成績は平均 HbA1c が $9.3 \pm 2.4\%$ と 1011 名の $8.9 \pm 2.5\%$ に比べ有意に高値であった以外は平均初診時年齢、罹病期間、体重、BMI、性比に差がなかった。初診時に高血糖であったものほど医療機関に継続して受診し、追跡しやすいことを反映したものと考えられる。

治療開始後 1 年目の平均 HbA1c は平均 9.3%から 6.7%に低下し、体重も平均 1.5kg 減少しており、初期には比較的管理がしやすいことが分かる。体

重減少例の初診時の平均体重は増加例と有意な差はなく、過体重ほど減量させやすいわけではなかった。

未治療初診で来院した糖尿病患者の治療後1年目に網膜症の新規発生が2.7~3.8%、腎症は6.1%であった。これらの症例は進行がみられなかった群と1年目のHbA1cに差はなかったものの、初診時のHbA1cは有意に高値であった。罹病期間では網膜症進行群のみ平均8.5年と非進行例4.0年に比し有意に長かったが、腎症では差がなかった。合併症進行の危険因子としての高血糖は網膜症と腎症で時間的な要因によっても影響が違ふことが示唆されたが、いずれにおいても早期から血糖を管理する重要性に変わりはない。上記の二つの細小血管障害以外の合併症は初診時および1年目のHbA1c値や罹病期間に関係なく進行がみられた。受診契機でみると検診群に進行例の少ない傾向はあったものの有意ではなく、今後例数が増えた時に検診の効果があるのか興味深いところである。

体重の変化と合併症の進行をみると、体重減少と進行に有意な関係はなかったが、減少例で網膜症の改善、高血圧の改善がみられていた。

治療法をみると初診後1年では半数近くが非薬物治療によって管理できており、特に検診受診群でその割合が多かった。これらの成績は、検診が初期の軽症糖尿病の検出に有用であることを示しており、早期診断により治療を早期に開始した場合に非薬物治療の期間を長く維持できるなら、医療経済的にも効果が現れることになり、今後の推移が期待される。

体重減少例では非薬物治療の割合が

多かった。SU薬、インスリンと薬物治療が進むにつれ、体重増加例の割合が増えた。英国のUKPDSでは最初の3年間に平均3kg体重が増加したと報告されており、体重減少を示した日本人での本研究と差がみられた。人種差あるいは患者の治療行動の差を示唆する成績と考えられ、日英糖尿病の比較成績が期待される。

栄養指導、患者教育と合併症の進行との関係を見ると、指導群で体重減少の割合が多い傾向や、教育例の網膜症進行を除いて、網膜症、腎症の進行例の少ない傾向があったものの有意な効果ではなかった。糖尿病初期治療とはいえ、血糖管理の悪い者ほど教育指導を実施されている可能性があり、この調査では指導教育効果を明らかにすることはできなかった。

E. 結論

糖尿病の治療開始1年目に網膜症2.7~3.8%、腎症6.1%の新規発生が観察された。また治療開始1年では約半数が非薬物治療で治療できることが明らかになった。

糖尿病の治療開始期から患者を登録し、継続的に追跡調査する本研究により、糖尿病初期の治療の実態と合併症の出現、悪化率を継続的に観察することができ、長期に追跡を継続することによりさらにこの研究の意義が増す。今後の治療介入効果の評価の基礎となる成績を得ることが期待できる。今後例数の増加とともに追跡率を高くし、データの信頼度を高めるよう努める予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大石まり子、赤澤好温：未治療糖尿病初診患者の糖尿病性合併症に関する研究、平成 7 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業糖尿病調査研究報告書、p41-44、厚生省、1995
- 2) 大石まり子、赤澤好温、谷川博美：国立病院・療養所におけるコンピュータネットワークを用いた糖尿病の一次、二次、三次予防に関する研究－未治療糖尿病初診患者の登録システムの効用について－、平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業糖尿病調査研究報告書、p63-68、厚生省、1996
- 3) 大石まり子、平塚 任、谷川博美、新実光朗：国立病院・療養所糖尿病ネットワークによる未治療初診糖尿病患者の前向き多施設共同研究－未治療初診糖尿病患者の初診時臨床像および 1 年目の合併症の出現率－、平成 9 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業糖尿病調査研究報告書、p68-73、厚生省、1997
- 4) 大石まり子：糖尿病の疫学－わが国で糖尿病は今後も増え続けるのか、またその予後は－、Medical Practice 15(1),45-49,1998

2. 学会発表

- 1) 大石まり子、葛谷英嗣、平塚 任、成宮 学、山田研一、西村元伸、島田典生、中川道夫、新実光朗、能登 裕、東堂龍平、大星隆司、野間啓造、三島康男、山根公則、野間興二、長瀬教夫、谷川博美、中野昌弘、田中正人、東 輝一朗：国立病院療養所糖尿病ネットワー

クによる未治療初診糖尿病患者の前向き多施設共同研究（第一報）、第 41 回糖尿病学会年次学術集会、5 月 20～22 日、和歌山

糖尿病初診患者登録票 1

フリガナ		施設名	病院
氏名		ID番号	
生年月日	大・昭・平 年 月 日	性別	男・女
初診年月日	平成 年 月 日	年齢	歳
		主治医	

家族歴	0なし 1糖尿病 2高血圧 3心筋梗塞 4脳血管障害 5癌 6その他()
既往歴	0なし 1心筋梗塞(歳時) 2脳梗塞(歳時) 3ASO 4その他()
妊娠出産歴	1巨大児出産 2流産・早産・死産 3妊娠中毒症 4その他()
糖尿病と診断された時期	確定時 歳 ・ 推定発症 歳
糖尿病病型	1 IDDM 2 NIDDM 3 その他
糖尿病発見契機	1 検診 2 自覚症状 3 他の病気で偶然発見 4 その他()
受診契機	1 検診 2 自覚症状 3 他の病気で発見 4 かかりつけ医・家族・知人のすすめ 5 その他()
初診時症状	1 無症状 2 口渇・多尿 3 体重減少 4 全身倦怠感 5 シビレ 6 視力低下 7 その他()

<初診時検査所見>

身長	cm	血清総コレステロール	mg/dl
体重	kg	血清中性脂肪	mg/dl
過去最高体重	kg	血清 HDL-コレステロール	mg/dl
血圧収縮期	mmHg	クレアチニン	mg/dl
拡張期	mmHg	空腹時血清 IRI	μ u/ml
空腹時血糖値	mg/dl	空腹時血清 CPR	ng/ml
HbA1c	%	抗 GAD 抗体	u/ml

<合併症>

高血圧	0 正常血圧 1 高血圧 (140/90 以上または降圧薬服用中)
網膜症	右眼 0 正常 1 単純性 2 前増殖性 3 増殖性 4 黄斑症 5 失明
	左眼 0 正常 1 単純性 2 前増殖性 3 増殖性 4 黄斑症 5 失明
眼疾患	1 白内障 2 緑内障
腎症	0 なし 1 微量アルブミン尿 2 間歇性蛋白尿 3 持続性蛋白尿 4 腎不全 5 透析
末梢神経障害	アキレス腱反射 0 正常 1 低下 または 消失
	膝蓋腱反射 0 正常 1 低下 または 消失
	振動覚 0 正常 1 低下
	NCV 0 正常 1 低下 2 施行せず
	症状 0 なし 1 知覚低下 2 シビレ 3 痛み 4 異常感覚

自律神経障害	0 なし	1 起立性低血圧	2 胃腸症	3 膀胱障害	
	4 CV-RR 低下 ()				
足病変	0 なし	1 過去にあり (水疱 変形 潰瘍 壊疽 切断)			
		2 現在あり (水疱 変形 潰瘍 壊疽 切断)			
脂質代謝異常	0 なし	1 あり	抗脂血薬内服	0 なし	1 あり
虚血性心疾患	0 なし	1 あり (狭心症 心筋梗塞)			
脳血管障害	0 なし	1 あり (脳梗塞 脳出血 その他 ())			
ASO	0 なし	1 あり (足背動脈触れず 間歇性跛行 安静時痛)			
その他	[]				

〈ライフスタイル〉

喫煙歴	0 なし	1 あり (10本/日未満 10~20本/日 21本/日以上 今は禁煙)			
飲酒歴	0 なし	1 あり [1 たまに飲む 2 ビール350mlまたは酒1合/日 3 ビール大1~1.5本または酒2~3合/日 4 多飲]			
運動歴	0 ほとんど座って過ごす	1 家事程度 または 1日30分未満 歩く			
	2 立ち仕事に従事 または 1日30分以上歩く	3 重労働、積極的にスポーツ			
職業	1 事務職 2 管理職 3 営業販売 4 農林水産業 5 建設・製造				
	6 運転手 7 教育 8 医療関係 9 主婦 10 無職				
検診歴	0 なし	1 時々受ける		2 毎年受けている	
治療歴	0 なし				

糖尿病追跡調査票 2

フリガナ		男・女	施設名	病院
氏名			ID番号	
生年月日	大・昭・平	年 月 日	年齢	歳
調査年月日	平成	年 月 日	主治医	
初診年月日	平成	年 月 日	追跡年度	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

検査成績		検査年月日		年 月 日	
身長	cm	血清 総コレステロール		mg/dl	
体重	kg	血清 中性脂肪		mg/dl	
血 圧	収縮期	mmHg	血清 HDL-コレステロール		mg/dl
	拡張期	mmHg	クレアチニン		mg/dl
血糖値	空腹時	mg/dl	空腹時 IRI		μu/ml
	食後	mg/dl	空腹時 CPR		ng/ml
平均HbA1c	%	CV-RR		%	

<合併症>

網 膜 症	1年以内に眼底検査		0 施行せず	1 施行した		
	1年以内に眼底所見の悪化		0 なし	1 あり	2 改善	
	1年以内の光凝固療法		0 なし	1 あり		
	1年以内の硝子体手術		0 なし	1 あり		
	眼底所見	右 眼	0 正常	1 単純性	2 前増殖性	3 増殖性
左 眼		0 正常	1 単純性	2 前増殖性	3 増殖性	
腎 症	1年以内の進行		0 なし	1 あり	2 改善	
	腎症病期		0 正常	1 微量アルブミン尿	2 間歇性蛋白尿	
末梢神経障害	1年以内の進行		0 なし	1 あり	2 改善	
	アキレス腱反射		0 正常	1 低下 または 消失		
	膝蓋腱反射		0 正常	1 低下 または 消失		
	振動覚		0 正常	1 低下 または 消失		
	NCV		0 正常	1 低下	2 施行せず	
	症 状		0 なし	1 知覚低下	2 沁れ	3 痛み
自律神経障害	1年以内の進行		0 なし	1 あり	2 改善	
	症 状		0 なし	1 起立性低血圧	2 胃腸症	3 膀胱障害
足病変	1年以内の進行		0 なし	1 あり	2 改善	
	現在の足病変		0 なし	1 あり (水疱 変形 潰瘍 壊疽 切断)		

高血圧	1年以内に出現	0 なし	1 あり	2 軽快
	現在の状態	0 なし	1 あり	
脂質代謝異常	1年以内に出現	0 なし	1 あり	2 軽快
	現在の状態	0 なし	1 あり	
虚血性心疾患	1年以内の出現 悪化	0 なし	1 あり	
	現在の状態	0 正常	1 狭心症	2 心筋梗塞 3 その他 ()
	バイパス手術血管形成術	0 なし	1 あり	
脳血管障害	1年以内に出現 悪化	0 なし	1 あり	
	現在の状態	0 正常	1 脳梗塞	2 脳出血 3 その他 ()
ASO	1年以内の出現	0 なし	1 あり	
	現在の状態	0 正常	1 足背動脈触れず	2 間歇性跛行 3 安静時痛
1年以内の入院/緊急事態	1 入院 (日/年)	2 休業 (日/年)	3 高血糖性昏睡 (回/年)	4 重症低血糖の回数 (回/週 または 回/月 または 回/年)

〈治療〉

糖尿病の治療	食事療法のみ	0 他剤併用	1 食事療法のみ
	SU剤	0 投与なし	1 投与あり
	BG剤	0 投与なし	1 投与あり
	α GI	0 投与なし	1 投与あり
	インスリン抵抗性改善剤	0 投与なし	1 投与あり
	インスリン 注射回数と1日の単位	0 投与なし	1 投与あり 注射回数(回/日) 1日のインスリン量(単位)
α-グルコシダーゼ阻害薬	0 投与なし	1 投与あり	
降圧薬	0 投与なし	1 投与あり	1 ACE阻害剤 2 Ca拮抗薬 3 利尿薬 4 βブロッカー 5 α-遮断 6 利尿薬 7 ATⅡ受容体拮抗薬 8 その他 ()
高脂血症治療薬	0 投与なし	1 投与あり	
抗血小板薬	0 投与なし	1 投与あり	
内服薬の量	糖尿病治療薬 (種類)		その他の治療薬 (種類)

〈糖尿病の教育〉

栄養指導	0 指導なし	1 指導あり
患者教育	0 施行せず	1 施行 (外来教育 入院教育 その他の教育)
SMBG	0 施行せず	1 施行している
SMBG 測定回数/日	0 回	1回 2回 3回 4回 5回以上 日内変動 不定期
自己による尿糖測定	0 施行せず	1 施行している

〈ライフスタイル〉

喫煙	この1年以内に	1 やめた	2 減らした	3 不変	4 増えた
	現在の喫煙量	0 吸わない	1 10本/日未満	2 10~20本/日	3 21本以上
飲酒	この1年以内に	1 やめた	2 減らした	3 不変	4 増えた
	現在の飲酒量	0 飲まない	1 たまに飲む	2 ビール350cc または 酒1合/日	3 ビール大1~1.5本 または 酒2~3合/日 4 多飲
運動	この1年以内の運動量	1 増えた	2 減った	3 不変	
	活動強度	0 1日座って過ごす	1 家事程度 または 30分以内で歩く	2 立ち仕事 または 1日30分以上散歩	3 重労働、積極的にスポーツ
受診頻度	1 2週毎	2 1ヶ月毎	3 2ヶ月毎	4 3ヶ月毎	5 6ヶ月毎
転帰	1 通院中(当院、他院)	2 不明	3 治療中断	4 転居	5 死亡

<資料 3> 判定基準

合併症	判定の方法と判定基準	備考
網膜症	正常、単純性、前増殖性、増殖性、黄斑症、失明に分類する。失明は矯正視力 0.02 以下をさす。	眼科医の判定による
腎症	<p>随時尿で蛋白尿（－）のものについて早朝一番尿で尿中 Alb と Cr を測定する。</p> <p>判定基準： <20 mg/gCr 正常</p> <p>20～200 mg/gCr 微量アルブミン尿</p>	<p>早朝一番尿が採取できない時は随時尿でも可</p> <p>随時尿の場合の判定基準：</p> <p><30 mg/gCr 正常</p> <p>30～300 mg/gCr 微量アルブミン尿</p>
末梢神経障害	<p>下記のいずれかがあれば (+) とする。</p> <p>1 ①～③のうち 2 つ以上があれば障害 (+) とする。</p> <p>①膝蓋腱反射の低下または消失</p> <p>②アキレス腱反射の低下または消失</p> <p>③振動覚の低下または消失</p> <p>2 神経伝導速度 (NCV) の低下 (<40m/sec)</p> <p>3 自覚症状 (シビレ、痛み、知覚障害) のあるもの</p>	糖尿病以外の原因疾患を除外できる場合
自律神経障害	安静時 CV-RR が 2.0% 未満または起立性低血圧、胃腸症、神経因性膀胱がみられる	糖尿病以外の原因疾患を除外できる場合
高血圧	収縮期 140 以上または拡張期 90 以上	
高脂血症	抗脂血剤内服中または空腹時血清にて T-Chol \geq 220mg/dl または TG \geq 150mg/dl	
虚血性心疾患	ECG 上明らかな虚血性変化、狭心症、心筋梗塞	
脳血管障害	脳梗塞、脳出血および脳の虚血症状のあるもの	
閉塞性動脈硬化症	<p>足背動脈の拍動が弱い触れず、虚血性変化をみとめるもの、または間歇性跛行があるもの、</p> <p>API 測定例では<0.9 以下のもの</p>	
足病変	過去または現在、潰瘍またはエソのあるものまたは過去に足病変のために切断したもの	