

はじめに

この説明文書は、あなたがこの臨床調査の内容を正しく理解された上で、あなた自身の自由な意志にもとづいて、この臨床調査に参加するかどうか判断していただくためのものです。

この調査の目的や内容、その他の条件などについて説明いたしますので、ご不明な点があれば、どんなことでも気軽にお尋ねください。その場合も、今後のあなたの治療に一切差し支えることはありません。

1. 臨床調査の目的

糖尿病の患者さんは、近年 増加が目立っています。糖尿病は自覚症状に乏しい病気ですが、長年の間に種々の合併症があらわれてくるのが一番の問題です。そして、糖尿病治療で最も重要な目標は、いかに合併症を引き起こさずにおくかということです。そのためには、合併症を起こす以前の早い時期に糖尿病を診断し、治療を開始することです。

今回の調査は、糖尿病と診断されて、初めて治療を開始される方々を対象にいかに合併症が出現するのか、また いかにそれを予防できるかを検討することを目的とした長期臨床調査です。全国の国立病院療養所の中で糖尿病ネットワークに参加している施設が中心となって行います。

2. 方法

特別に変わったことをするわけではありません。通常の診療で行う内容と同じです。どのようにして糖尿病が見つかったか や、今までの食習慣、運動習慣がどうであったか、といった内容を詳しくお尋ねします。毎回 来院された時の血圧や体重測定を行います。また、合併症の検査を少なくとも年に 1 回行います。治療については、患者さんの病態と主治医の判断により最善のコントロールを目標とした診療が行われます。

この調査は 9 年間で予定しています。また、転院を希望される場合も、1 年毎の患者さんの状態を確認するために、アンケート調査、または転院先への問い合わせをさせて頂いたり、年に 1 回来院して検査を受けて頂くといったご協力をお願いしたいと思います。

3. 予期される効果 および 安全性

早期からの治療により、糖尿病のコントロールを改善し、合併症の発現を予防することが予測されます。また、たとえ合併症が出現したとしても、定期的な検査により早期に発見できるため、進行の予防も期待されます。

4. 臨床調査への参加を同意しない場合であっても不利益は受けないこと。

この調査に参加されるかどうかは、あなたの自由意志によります。たとえ参加されなくとも今後の治療に一切差し支えありません。また、途中で参加を辞退されることも自由です。遠慮なく申し出てください。

5. その他、人権の保護に関する配慮

臨床調査成績は、全体をまとめて公表されることがありますが、その場合 あなたの名前は分からないようにし、プライバシーは厳重に守られます。

この臨床調査に参加することは自発的なものですので、あなたの意志を大切にされて行われます。従って分からないことや不安なことがあれば、いつでも担当の医師に申し出てください。

以上の説明を十分に納得された上で、臨床調査参加に同意して頂けるのであれば、別紙にご署名をお願い致します。

調査参加の同意書

平成 年 月 日

施設名： _____

担当医師名： _____

この度、私は糖尿病における合併症の発症と予防に関する臨床調査について、担当医師より本調査の目的、方法などについて十分に説明を受け、理解いたしました。

更にいつでも中止の申し出ができることも確認しましたので、自らの意志により本調査に参加することを同意いたします。

本人

氏名 _____ 印

住所 _____

電話番号 _____

代理人等

患者本人に代わり、患者（氏名： _____）が
本調査に参加することを同意いたします。

氏名 _____ 印
(本人との続柄 _____)

<資料 5>

経過についての問診表

次頁からの質問に対して、あてはまるものに○、あるいは数値を記入して下さい。

検査結果がわからないところは、かかりつけの主治医の先生に この用紙をみせて記入してもらって下さい。

また、こちらから かかりつけの主治医の先生に問い合わせることに御了解いただける場合は、直接主治医の先生に連絡させて頂きます。下記の承認の可否いずれかに○をつけて、日付けとご署名下さい。かかりつけの主治医の名前と住所、電話番号も記入して下さい。

なお、かかりつけ医にお問い合わせをさせて頂く場合でも、この問診の中のご自分の自覚症状など記入できるところは できるだけ回答して下さい。

-
- かかりつけ医への問い合わせを承諾します。
 - かかりつけ医への問い合わせは拒否します。

平成 10 年 月 日

氏名 _____ 印

かかりつけ医の

氏名 _____

住所 _____

電話番号 _____

- 1) 定期的に糖尿病治療のために受診しておられますか。
 1. 受診していない 2. たまに受診する
 3. 定期的に通院しておられる方はその間隔は下のどれですか。

毎週	・	2週間毎
1ヶ月毎	・	2ヶ月毎
3ヶ月毎	・	6ヶ月毎

- 2) 現在の体重は何キログラムですか。 (kg)

- 3) 最近の検査成績はいかがですか。

空腹時血糖値	()	mg/dl
食後血糖値	()	mg/dl
HbA1c	()	%
血圧	(/)	
コレステロール	()	mg/dl
中性脂肪	()	mg/dl
HDL-コレステロール	()	mg/dl
クレアチニン	()	mg/dl

- 4) この1年間に眼底検査は受けましたか。

1. 受けた 2. 受けていない

↓
 → その結果はどうでしたか

- | |
|-------------|
| 1. 糖尿病性変化なし |
| 2. 単純性網膜症 |
| 3. 増殖性網膜症 |
| 4. 失明 |

- 5) 蛋白は出ていませんか。

1. 検査していない
2. 正常である
3. 微量アルブミンが出ている
4. 蛋白尿が出ている
5. むくみが出る
6. 腎機能が悪いといわれている

- 6) 以下の症状はありませんか。

1. シビレがある
2. 痛みがある
3. 足が冷たい
4. 足の感覚が鈍い
5. 立ちくらみがおこる
6. 長く歩くと足が痛くなって歩けなくなる

- 7) この1年間に心臓の病気はしていませんか。

1. 心臓に異常はない
2. 心電図に異常があるといわれた
3. 狭心症である
4. 心筋梗塞をおこした

- 8) この1年間に脳血管障害をおこしていませんか。

1. 異常ない
2. 脳梗塞をおこした
3. 脳出血をおこした

9) 現在の糖尿病の治療薬についてお尋ねします。

1. 食事療法のみである
2. 飲み薬をのんでいる

薬の名前：

3. インスリンをうっている (1日の注射回数： 回)
(1日の注射の単位数： 単位)

10) この1年間にひどい低血糖をおこしたことがありますか。

1. ない
2. ある (何回くらいですか 1ヶ月に 回、 1年に 回)

11) 低血糖のために救急外来に受診または入院したことがありますか。

1. ない
2. ある

12) この1年間に何らかの理由で入院したことがありますか。

1. ない
2. ある (入院日数：(日)
理由：

13) タバコは吸われますか。

1. 吸わない
2. 吸う (1日 本)

14) アルコールは飲まれますか。

1. 飲まない
2. たまに飲む
3. ビール350ml または 酒1合 飲む
4. ビール大1~1.5本 または 酒2~3合 飲む
5. たくさん飲む

15) 運動はしていますか。

1. していない
2. 仕事が立ち仕事、または よく動く
3. 散歩している (1日 分)
4. スポーツをしている (週 回、 内容は：)

16) 血糖の自己測定をしていますか。

1. していない
2. している (1日の回数： 1回 ・ 2回 ・ 3回 ・ 4回 ・ 5回以上)

御氏名 _____

ご協力ありがとうございました。

表1 患者の1年目の臨床像

	1年目の成績	初診時の成績
n	553	
年齢 (歳)	56.8 ± 10.8	
罹病期間	4.2 ± 5.7	
BMI	23.2 ± 3.5	24.0 ± 4.8
BW(Kg)	60.2 ± 11.0	63.0 ± 12.9
HbA1c (%)	6.7 ± 1.2	9.3 ± 2.4

(m ± SD)

表2 治療開始後1年目の合併症有病率 (%)

網膜症		左眼	右眼
	なし	77.8	80.9
	単純性網膜症	14.1	11.6
	前増殖性網膜症	3.5	2.9
	増殖性網膜症	4.4	3.7
	黄斑症	0.6	0.4
	失明	0.2	0.4
腎症	なし		76.8
	微量アルブミン尿		14.2
	間歇性蛋白尿		3.7
	蛋白尿		5.1
	腎不全		0.2
神経障害	末梢神経障害	なし	75.1
		あり	23.9
	自律神経障害	なし	87.2
		あり	12.8
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
閉塞性動脈硬化症			2.7
足病変			0.9

表3 1年目の合併症新規発生率、悪化率、改善率

合併症	新規発生	悪化	改善
網膜症 左	17例 (3.8%)	20例 (4.5%)	3例 (0.7%)
右	12例 (2.7%)	18例 (4.0%)	3例 (0.7%)
腎症	30例 (6.1%)	21例 (4.3%)	6例 (1.2%)
神経障害	18例 (3.9%)	(悪化含む)	1例 (0.2%)
高血圧	17例 (3.3%)		2例 (0.4%)
高脂血症	47例 (9.2%)		12例 (2.3%)
虚血性心疾患	14例 (2.7%)		
脳血管障害	10例 (1.9%)		
閉塞性動脈硬化症	5例 (1.0%)		

表4 合併症進行群と非進行群の初診時および1年後のHbA1c (%)

合併症	n	初診時HbA1c	1年後HbA1c
網膜症進行群	40	10.1±2.4**	7.3±1.5
非進行群	424	9.0±2.4	6.6±1.2
腎症進行群	51	9.9±2.6*	6.5±1.3
非進行群	443	9.0±2.4	6.6±1.3
神経障害進行群	17	8.9±2.4	6.3±0.9
非進行群	466	9.1±2.5	6.6±1.2
高血圧進行群	17	8.9±3.2	6.5±0.9
非進行群	495	9.1±2.4	6.6±1.3
高脂血症進行群	47	9.7±2.5	6.7±1.1
非進行群	454	9.0±2.4	6.6±1.2
虚血性心疾患進行群	14	8.5±1.8	7.7±2.1
非進行群	504	9.1±2.5	6.6±1.2
脳血管障害進行群	11	9.5±2.6	6.3±1.6
非進行群	509	9.1±2.4	6.6±1.2
閉塞性動脈硬化症進行群	5	8.3±1.0	6.6±0.5
非進行群	512	9.1±2.4	6.6±1.2

*p<0.02 **p<0.01 進行群 vs 非進行群

表5 合併症進行群と非進行群の初診時の罹病期間

合併症	n	初診時罹病期間(年)
網膜症進行群	40	8.5±7.8*
非進行群	424	4.0±5.6
腎症進行群	51	4.6±6.7
非進行群	443	4.2±5.7
神経障害進行群	17	7.1±9.4
非進行群	466	4.2±5.7
高血圧進行群	17	4.2±3.7
非進行群	495	4.2±5.7
高脂血症進行群	47	4.0±7.8
非進行群	454	4.3±5.5
虚血性心疾患進行群	14	3.6±3.7
非進行群	504	4.2±5.8
脳血管障害進行群	11	5.6±10.2
非進行群	509	4.2±5.6
閉塞性動脈硬化症進行群	5	2.4±3.1
非進行群	512	4.2±5.8

*p<0.01 進行群 vs 非進行群

表6 網膜症、腎症の進行と受診契機

合併症の進行	検診群	自覚症状群	他疾患群
網膜症：進行なし	82 (92.1%)	179 (89.5%)	69 (94.5%)
進行あり	6 (6.8%)	19 (9.5%)	4 (5.5%)
改善	1 (1.1%)	2 (1.0%)	0
計	89 (100%)	200 (100%)	73 (100%)
腎症：進行なし	91 (90.1%)	187 (85.8%)	82 (90.1%)
進行あり	9 (8.9%)	29 (13.3%)	8 (8.8%)
改善	1 (1.0%)	2 (0.9%)	1 (1.1%)
計	101 (100%)	218 (100%)	91 (100%)

表7 細小血管障害の進行と体重変動

合併症の進行	体重不変	体重減少	体重増加
網膜症：進行なし	76 (95.0%)	163 (82.6%)	86 (88.7%)
進行あり	4 (5.0%)	11 (6.3%)	11 (11.3%)
改善	0	2 (1.1%)	0
計	80 (100%)	176 (100%)	97 (100%)
腎症：進行なし	77 (88.5%)	172 (87.3%)	87 (82.1%)
進行あり	10 (11.5%)	22 (11.2%)	17 (16.0%)
改善	0	3 (1.5%)	2 (1.9%)
計	87 (100%)	197 (100%)	106 (100%)
神経障害：進行なし	80 (97.6%)	172 (95.0%)	95 (99.0%)
進行あり	2 (2.4%)	9 (5.0%)	1 (1.0%)
計	82 (100%)	181 (100%)	96 (100%)

表8 治療開始後1年目の治療内容

治療内容	n	%
非薬物療法	205	46.9
SU薬	88	20.2
αGI	5	1.1
BG薬	32	7.3
トコリザン	10	2.3
インリン	52	11.9
SU+αGIorBGorトコリザン	36	8.3
SU+αGI+BG	1	0.2
インリン+SUorBG	8	1.8
計	437	100.0

表9 受診契機と治療法

治療法	検診群	自覚症状群	他疾患群
非薬物治療	56 (65.2%) ^{ab}	74 (39.2%)	39 (47.5%)
SU薬	16 (18.6%) ^c	61 (32.2%)	25 (30.5%)
SU以外の内服薬	7 (8.1%)	21 (11.1%)	9 (11.0%)
インリン	7 (8.1%)	33 (17.5%)	9 (11.0%)
計	86 (100%)	189 (100%)	82 (100%)

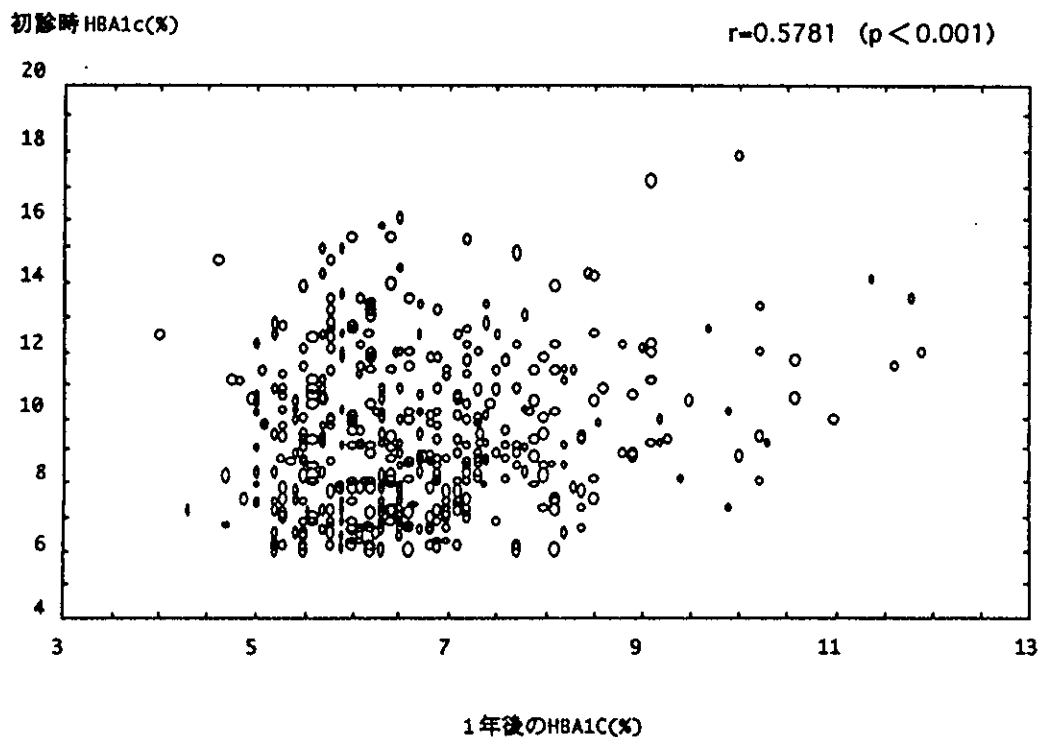
a p < 0.001 vs 自覚症状群 b p < 0.05 vs 他疾患群

c p < 0.05 vs 自覚症状群

表10 栄養指導・患者教育と網膜症、腎症の進行

合併症	栄養指導		患者教育	
	なし	あり	なし	あり
網膜症：進行なし	59 (89.4%)	320 (89.9%)	81 (92.0%)	295 (89.4%)
進行あり	7 (10.6%)	33 (9.3%)	7 (8.0%)	32 (9.7%)
改善	0	3 (0.8%)	0	3 (0.9%)
計	66 (100%)	356 (100%)	88 (100%)	330 (100%)
腎症：進行なし	72 (85.7%)	343 (88.4%)	90 (84.9%)	323 (89.2%)
進行あり	11 (13.1%)	39 (10.1%)	15 (14.2%)	33 (9.1%)
改善	1 (1.2%)	6 (1.5%)	1 (0.9%)	6 (1.7%)
計	84 (100%)	388 (100%)	106 (100%)	362 (100%)

図1 初診時HbA1c値と1年後HbA1c値の相関図



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
－糖尿病初期治療に関する無作為化比較対照試験－

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 山本和利 京都大学医学部附属病院総合診療部 講師
大星隆司 国立大阪南病院第三内科 医長
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
中原俊隆 京都大学医学部公衆衛生学 教授

研究要旨

JDN Research によって、糖尿病治療開始後の合併症出現、血糖管理状況、治療状況の記述的研究はすでに始まっている。治療開始後 1 年目の治療状況をみると約半分は薬物療法で管理されており、次いでスルホニルウレア薬、インスリン治療が多かった。本研究班では、糖尿病の初期治療におけるビッグアナイド薬と α -グルコシダーゼ阻害薬の効果の評価と位置付けを行うことを目的に無作為化比較対照試験(RCT)を計画した。また血糖管理目標として HbA1c 値 7%以下という数字が大略コンセンサスが得られているが、これより低い 6.5%以下とやや高い 7.5%以下を血糖管理目標とした時に、予後に差が出るのかどうかを明らかにするために RCT を計画した。臨床現場では、RCT は実施し難く、日本においては大規模な RCT による臨床研究はほとんどない。本研究の結果は、糖尿病初期治療ガイドライン作成のための基礎的な成績となると考えられる。次年度より本計画に基づき、パイロットスタディを開始する。

A. 研究目的

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グループ(JDN Research Group)では、1995 年より未治療初診糖尿病患者の登録と追跡調査を開始している。治療開始後 1 年目の成績では、HbA1c 値は平均 6.7%に低下しており、約半

分は非薬物治療のみでコントロールされていた。スルホニルウレア薬 (SU 薬と略す) 治療は 20%、インスリン治療は 12%であり、比較的血糖降下作用のマイルドな α -グルコシダーゼ阻害薬(α GI と略す)とビッグアナイド薬(BG 薬と略す)の使用頻度は少なかった。UKPDS では肥満者に対して BG 薬を早期から使用することにより体重増加抑制効果と大血管障害予防効果が報告

されている。肥満者の比較的少ない日本においても BG 薬による同様の効果が期待できるのか、また初期治療における α GI の効果は BG 薬と比較してどうかについて検討し、これらの薬の初期治療における位置づけを行うことを目的として、本研究を計画した。高血糖例に対しては、SU 薬またはインスリン治療を無作為に割り付け、治療法による予後の差について検討する。さらに血糖管理目標を HbA1c7%以下に保つことは大略コンセンサスが得られているが、これを 6.5%以下とより低く保つこと、あるいは 7.5%とやや高値にすることが、合併症予防の点からどのような差が出るのかを検討することを目的とした無作為化比較対照試験 (RCT) を計画した。次年度よりパイロットスタディを開始する。

B. 研究方法

JDN Research Group の 20 施設に未治療初診で来院した 2 型糖尿病 (20~70 歳) のうち、脳血管障害または虚血性心疾患の急性期 (6 ヶ月以内) の例、妊娠例、末期細小血管合併症を有する例、著明な高血糖により早急に血糖管理を要する例を除いた症例で本調査に参加協力の同意を得られた例を対象とする。

患者は登録時に血糖管理目標を HbA1c6.5%以下とする群と HbA1c7.5%以下にする群の二群に無作為に割り付ける。1 ヶ月間食事療法にて経過をみた後、1 ヶ月目の空腹時血糖値が 200 以下の例に対してさらに 2 ヶ月間食事療法を継続する。3 ヶ月目の HbA1c が割り付けられた目標値に達している場合は食事療法を継続す

る (食事療法群)。3 ヶ月目の HbA1c が目標値に達していない場合は、①ボグリボース 0.6mg 分 3 前投与群と②メトフォルミン 750mg 分 3 後投与群に無作為に割り付ける。3 ヶ月間経過しても HbA1c が目標値+0.5%以上の場合は、グリベンクラミド 1.25mg を追加投与し、最大量 7.5mg まで増量可として、目標コントロールを達成する。最大量まで増量しても管理目標に達しない場合は、インスリンへの切り換えを行う。一方、3 ヶ月経過後も空腹時血糖値が 200mg/dl 以上を越える場合は①グリベンクラミドまたは②インスリン治療に無作為に割り付ける。1 ヶ月毎の HbA1c の成績により主治医の判断により適宜増量し、グリベンクラミド最大量 (7.5mg/日) にても HbA1c が目標値+0.5%以内に低下しない場合には、RCT によりボグリボースまたはメトフォルミンのいずれかを割り付けて併用し、目標の達成をはかる。治療割り付けのフローチャートを図 1 に示す。

中間的 End Point は、細小血管合併症の出現、悪化、大血管障害の出現、とする。

最終 End Point は、末期細小血管障害、重篤な障害を残す大血管障害および死亡とする。

無作為割り付けの方法は、FAX によりネットワークセンター (国立京都病院糖尿病センター) へ患者登録票 (図 2) を送るとネットワークセンターでコンピュータにより無作為に HbA1c の管理目標を割り付け、1~2 日以内に登録医へ割り付けの結果を知らせる。3 ヶ月目に再度主治医より空腹時血糖値、HbA1c 値のデータ票 (図 3) をネ

ットワークセンターへ送り、治療法の割り付けを行う。なお RCT のためのソフトは分担研究者森川が作成した。教育管理ソフト ISLAND に RCT を付加したソフトを分担研究者および研究協力者に提供しており、各施設で独自に割り付けることも可能とした。

管理目標の設定および治療法の割り付け以外は JDN Research と同じ方法を用いる。

解析は intention to treat で行う。

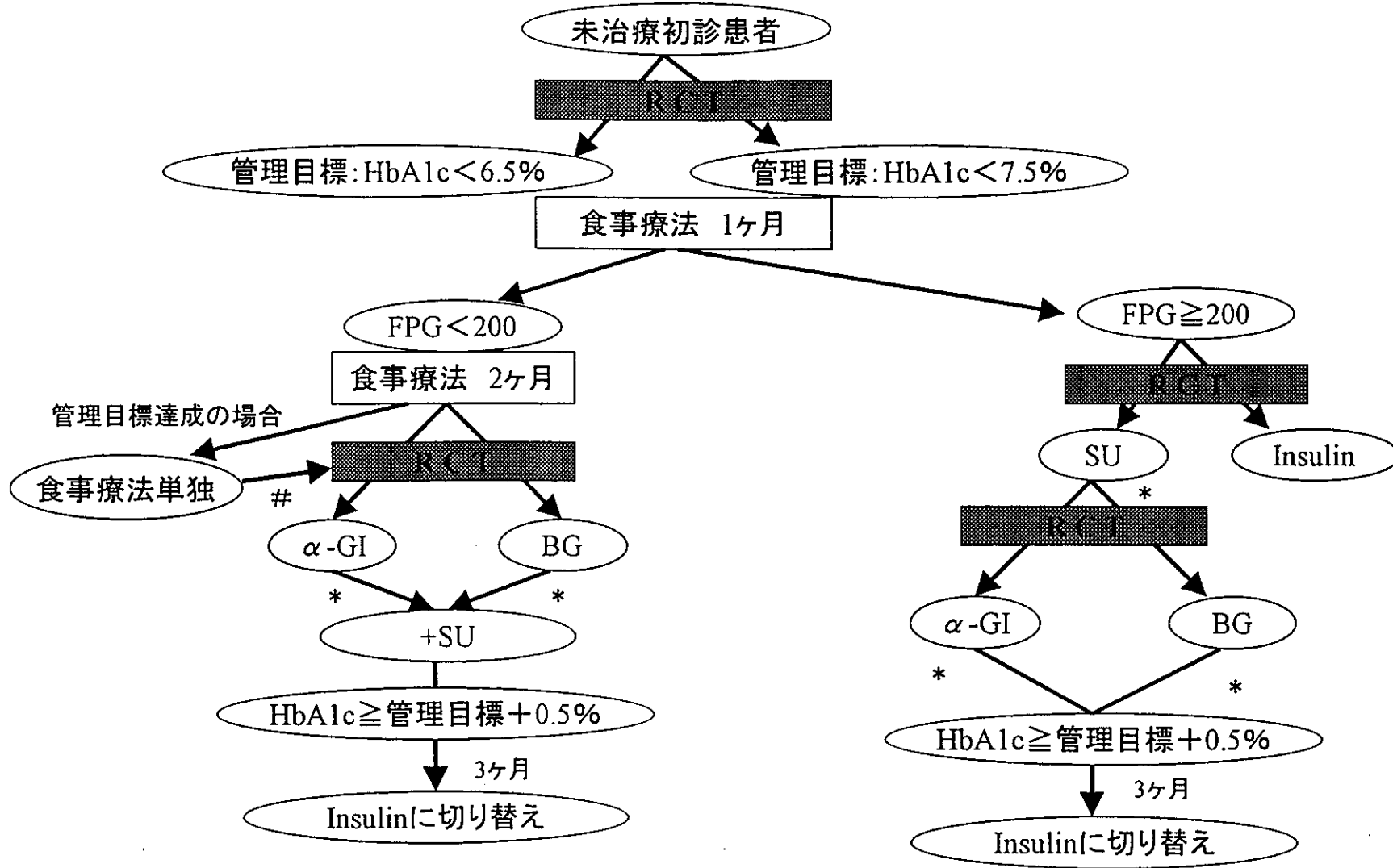
C. 考察

臨床の間では、大規模な RCT は実施し難く、日本においては今までほとんど報告例がない。しかし、治療薬、治療法の効果を客観的に明確にする最善の方法は、RCT であるとされている。JDN Research の 1 年目の成績では、約半数が非薬物治療であり、20%が SU 薬、12%がインスリンとなっている。血糖降下作用がマイルドであるが、UKPDS で特に肥満者に効果がみられた BG 薬、および食後高血糖改善率として登場した新しい α GI の使用頻度が少なかった。これらの薬物に関しては臨床経験も少なく、その位置付けも未だ明確になっているとは言い難い。今回、糖尿病初期治療の中で、この二剤の効果を明らかにしたいと考えている。BG 薬は、肥満糖尿病に有効とされているが、日本においては糖尿病患者においても著明な肥満者は少なく、また正常体重者の中にもインスリン抵抗性の強いものが存在することが知られている。本プロトコールは、治療選択として特に主治医の抵抗はなく、パイロットスタディを開始できる状況であると考えている。

一方、高血糖例の SU 薬、インスリン治療の RCT では、インスリン治療に対する患者および主治医の抵抗が予想され、実施上の困難性が想定される。解析は intention to treat で行うが、パイロットスタディの結果をふまえて研究計画の調整が必要となる可能性がある。

血糖管理目標に関しては、できるだけ正常に近づけるのが良いとのコンセンサスはあるものの、薬の増量、変更のタイミングをいつするのか、また薬の増量や血糖正常化に伴う低血糖のリスクの上昇は、主治医にも患者にもかなりのストレスとなっており、実際の臨床では必ずしも目標が達成されているとは言い難い。本研究の二つの管理目標は、臨床上、実際的な数字と考えられ、両群の目標の差が実際の結果にどれだけの差が出るのかあるいは差がないのか、興味のあるところである。

<追跡調査>



- # 食事療法単独で管理目標を満たさない場合はRCTにより経口薬治療に移行する。
- * 経口薬治療開始後3ヶ月たってもHbA1cが目標値の+0.5%以内にならない場合は増量する。最大量は、ベイスン 0.6mg、トフォルミン 750mg、グリベンクラミド 7.5mgとする。

図1 治療割り付けのフローチャート

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
－高血圧管理と糖尿病合併症出現に関する無作為化比較対照試験－

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 山本和利 京都大学医学部附属病院総合診療部 講師
大星隆司 国立大阪南病院第三内科 医長
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
中原俊隆 京都大学医学部公衆衛生学 教授

研究要旨

高血圧は、糖尿病の細小血管障害および大血管障害のリスクファクターとして知られている。JDN Research において血糖管理を開始した未治療初診 2 型糖尿病患者の中で高血圧を合併した症例において血圧管理を低くした場合に合併症予防効果があるのか、また降圧薬の種類によって差があるのかを明らかにするために無作為化比較対照試験を計画した。UKPDS では血圧の tight control により細小血管障害、大血管障害の有意な減少がみられているが、糖尿病性腎症、脳血管障害の頻度の高い日本における成績を得ることを期待したい。次年度にパイロットスタディを実施する予定である。

A. 研究目的

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グループ(JDN Research Group)では、1995 年より未治療初診糖尿病患者の登録と追跡調査を開始している。1011 名の初診時登録患者の内すでに約 3 分の 1 に高血圧の合併がみられている。高血圧は糖尿病の細小血管障害の危険因子であると同時に大血管障害の危険因子でもあり、その管理は合併症の予防のために重要である。合併症予

防のための高血圧の管理目標はどのくらいにすればよいのか、また降圧薬の種類により合併症抑制効果に差があるのかを明らかにするために無作為化比較対照試験(RCT)を計画した。次年度よりパイロットスタディを開始する。

B. 研究方法

JDN Research Group の 20 施設に未治療初診で来院した 2 型糖尿病 (20 ~ 70 歳) で高血圧 (140/85 以上) を合併したもののうち、脳血管障害または虚血性心疾患の急性期(6 ヶ月以内)の例、妊娠例、末期細小血管合併症を有

する例、著明な高血糖のため早急に血糖管理を要する例を除いた症例で本調査に参加協力の同意を得られた例を対象とする。

患者は初診後 3 ヶ月間ライフスタイルの修正により血圧の調整を試みた後なお 140/85 より高い場合に本試験に登録し、血圧管理目標を A 群 140/80 以下と B 群 160/90 以下に無作為に割り付ける。さらに治療薬を ACE 阻害薬または Ca 拮抗薬のいずれかに無作為に割り付ける。ACE 阻害薬はレニベース 5mg、Ca 拮抗薬の場合はアムロジン 5mg から開始する。効果が不十分な場合はそれぞれ 20mg、10mg まで増量可とする。最大量まで増量しても効果不十分である時は、次のいずれか；1 少量のフルイトラン (0.5~1mg) 2 β 選択性 β ブロッカー-3 α ブロッカー-4 メチルドーパを併用する。治療薬割り付け後に副作用が出現した場合は同系列の他剤に変更する。同系列の他剤に変更してもなお副作用が出る場合には、他系列の割り付け薬への変更も可とする。最初の 3 ヶ月のライフスタイル修正にて 140/85 以下になっていたものが、その後上昇した場合は、連続 2 回 140/85 より高くなった時に割り付け、スタディに組み入れる。初診時降圧薬内服中のものは、少なくとも 2 週間の wash out ができれば組み入れてもよい。割り付け治療のフローチャートを図 1 に示す。

中間的 End Point は、細小血管合併症の出現、悪化、大血管障害の出現とする。

最終 End Point は、末期細小血管障害、重篤な障害を残す大血管障害および死亡とする。

無作為割り付けの方法は、FAX によりネットワークセンター（国立京都病院糖尿病センター）へ患者登録票（図 2）を送るとネットワークセンターでコンピュータにより無作為に血圧管理目標、および治療薬を割り付け、1~2 日以内に登録医へ結果を知らせる。なお RCT のためのソフトを分担研究者森川が作成した。教育管理ソフト ISLAND に RCT を付加したソフトを分担研究者および研究協力者に提供しており、各施設で独自に割り付けることも可能とした。追跡調査票は JDNR と同じものを用い、判定基準も同じである。

解析は intention to treat で行う。

C. 考察

高血圧は糖尿病の細小血管障害および大血管障害のリスクファクターとして知られている。UKPDS では、高血圧合併糖尿病患者に対して血圧をより厳格に管理した場合に、糖尿病合併症が有意に減少することが報告されている。糖尿病性腎症あるいは脳血管障害の頻度が高い日本においても同様の結果が期待できるのか、また目標の血圧管理を達成するために UKPDS では 3 種類以上の降圧薬を必要としているが、日本においても同様のことがいえるのか、降圧薬によって効果に差が出るのか、といった疑問に対してわが国における成績を得ることを期待したい。特に ACE 阻害薬は、1 型糖尿病において糖尿病性腎症の予防、治療薬としての地位を確立していると思われるが、2 型糖尿病においても同様の効果が期待できるのか、興味のあるところである。

ACE 阻害薬あるいは Ca 拮抗薬単独

にて血圧管理不十分な場合に、少量のフルイトランか β_1 選択性 β ブロッカー、 α -ブロッカー、メチルドーパの併用薬を選んだ。いずれの薬も JNC-VIで推奨されている薬である。最初の 2 種類の薬は日本では糖尿病患者で使用されることが少ないが、外国では繁用されており、本研究でこうした薬の再評価ができることを期待したい。

降圧目標については、140/80 以下と 160/90 以下の二群に割り付けることとした。血圧をより正常化したいという主治医の意志がある一方で、必ずしも血圧管理が容易でなかったり、患者自身が降圧薬の服用を拒否する例もみられ、160/90 の目標値は、倫理的にも許される値であろうと判断した。