

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 μ 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 | () μ 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¹⁾

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²⁾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, HBD³⁾）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。

**： α -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LDH₁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^{2),3)}

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_l²⁰¹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 (TIA)

1. TIA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. TIAの症候

a). 内頸動脈系のTIA

(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TIA

(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、ウエスト、ヒップ | ○ | △ | △ | △ | △ | |
| 検査所見 | | | | | | |
| 血圧 | ○ | △ | △ | △ | △ | 年に2回測定が必須 |
| HbA1c | ○ | ○ | △ | △ | △ | |
| 血清脂質(TC, TG, HDL-C) | ○ | △ | △ | △ | △ | |
| 空腹時血糖値, Lp(a), CPR, IRI# | ○ | △ | △ | △ | △ | |
| | | | | | | # IRIはインスリン治療中は不要 |
| 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 | | | | | | |
| 血清クレアチニン、BUN | ○ | △ | △ | △ | △ | 細小血管症群 |
| 尿検査(尿蛋白,尿沈査,RBC,WBC,尿Alb,尿Cr) | ○ | ○ | △ | △ | △ | 細小血管症群 |
| 蓄尿 | ◎ | ◎ | △ | △ | △ | * 尿Alb/Cr=300mg/gCr以上が2回の症例 |
| 糖尿病網膜症 | | | | | | |
| 白内障・内眼手術、網膜光凝固 | ○ | | | | | 細小血管症群 |
| 眼底検査所見 | ○ | | | | | 細小血管症群 |
| 蛍光眼底所見 | ◎ | | | | | * 眼底所見でステージ2以上の症例 |
| 眼底写真 | ○ | | | | | 細小血管症群 |
| 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 |
| 降圧薬、高脂血症治療薬、抗凝固・抗血小板薬 | ○ | | | | | が望ましい |
| 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) |
| 大血管障害の発症 | ○ | | | | | 大血管症群(細小血管群は任意) |

○:必ず実施する、△:できるだけ実施する スケジュールが1回の調査・検査を示す
◎:条件つきで判定必須

健康科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

統括研究報告書

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（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）

藤田芳邦（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（済生会糖尿病臨床研究センター）

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（東京都多摩老人医療センター）

山田信博（筑波大学臨床医学系）

大橋靖雄（東京大学医学部）

山下英俊（山形大学医学部）

（順不同）

JDCStudy 協力研究者

旭川医科大学

伊藤博史

千葉大学医学部

橋本尚武

医療法人ガラシア病院

福本泰明

帝京大学市原病院

坂本美一

海老名総合病院

矢島義忠

東京医科歯科大学

田中 明

大阪警察病院

清水靖久

東京慈恵会医科大学

佐々木敬

大阪厚生年金病院

渡會隆夫

東京大学医学部

門脇 孝

香川医科大学

石田俊彦

東京大学医学部

石橋 俊

九州大学医学部

名和田新

東邦大学佐倉病院

白井厚治

京都府立大学医学部

中村直登

東北大学医学部

及川眞一

久留米大学医学部

山田研太郎

富山医科薬科大学

小林 正

慶応大学医学部

武井 泉

長崎大学医学部

赤澤昭一

公立昭和病院

貴田岡正史

名古屋大学医学部

堀田 饒

国立大阪病院

今泉昌利

日本大学医学部

林 洋一

国立佐倉病院

山田研一

広島大学医学部

江草玄士

国立循環器病センター

原納 優

福井県済生会病院

番度行弘

済生会熊本病院

野上哲史

福井県立病院

若杉隆伸

済生会福島総合病院

梅津啓孝

福井赤十字病院

豊岡重剛

埼玉医科大学

片山茂裕

北海道大学医学部

小池隆夫

滋賀医科大学

柏木厚典

松戸市市立病院

松島保久

四国大学

吉村幸雄

水戸済生会総合病院

布目英男

静岡県立総合病院

井上達秀

箕面市立病院

豊島博行

自治医科大学大宮医療センター

川上正舒

横浜市立大医学部

関原久彦

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

立川相互病院

宮川高一

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ものではなく、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）は一昨年完結され、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年次は2216名、2年次は2073名、3年次は1918名について解析を進めた。その結果、介入群、非介入群ともにHbA1cは僅かではあるが、有意に減少し、介入群の減少の方が若干大きかった。肥満度BMIに関しては非介入群では変化はなかったが、介入群においては23.2kg/m²より23.1kg/m²へと僅か減少した。2年次のHbA1cの値によってコントロール不良群に対しては来院頻度を増加させ、指導の頻度を増すよう依頼したが、来院頻度の著しい増加はみられなかったものの、減少は防ぐことはできたと考えられる。3年次が経過したこれまでのところでは、血管合併症発症、進展については介入群、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1型糖尿病に対して既に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。2型糖尿病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。しかしながら、UKPDSで介入群、非介入群ともにみられた体重の増加、血糖コントロールの悪化に関しては課題が残されていた。平成7年度の報告書にJDCStudyの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月より介入に入った。本年度は第3年次における電話介入等による患者教育の成果を解析し、介入の代謝指標ならびに慢性合併症の発症、進展

への効果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。生活習慣改善に向け積極的に介入する記入群と通常の外来管理の非介入群で、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。HbA1c、肥満度、血中脂質の各指標のいずれか、または複数のものにおいて一定の値を超えた患者に対しては、中央より患者指導用パンフレットを郵送するなどして指導強化を計った。さらに、これらの症例については主治医にも報告し、来院頻度を増し、治療をより充実するよう求めた。

(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/m²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）（後記山下英俊班員の報告書参照のこと）。腎症については尿アルブミン；300mg/24hr以上の出現、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（資料および平成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/ヒップ比は最低年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、人種的というよりは社会的、文化的要因の違いも大きいとは思いますが、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段と行き渡って行なわれているからであろう。今後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

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では過去における予備研究より2000例の2型糖尿病患者を対象に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治療の介入を行う群と通常治療群とに分けて試験が進行している。平成12年2月4日現在で1918症例のデータがコンピューターに入力されている。さらにその後もデータの追加報告がなされている。

解析の成績について報告する。脱落症例は1年次が102名(4%)、2年次が24例(1.1%)であった。3年次については死亡例3名が確認されているが、脱落総数は未だ確認されていない。現在集計されている調査項目についての解析は後に記載するように、介入群のHbA1cの平均値は7.5%であり、対照群の7.7%より僅かではあるが有意に低値であった。3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は血清コレステロール、網膜症、腎症と正の相関であった。次に経過で見ると、3年次のものを初年度のものとは比べると、両群ともにHbA1cは僅かではあるが有意に減少し、介入群の減少の方が若干大きかった。

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4月の第34号から第40号まで

を発行した(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ている。

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イ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、各施設での症例の調査研究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。

本年度も昨年同様に、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、非介入群に比べて、介入群でHbA1cが僅かではあるが、より有意に低下してきた。来年度は本年度よりも指摘されるべき値をHbA1c8.0%以上より7.5%以上へと厳しくしたが、その効果もみられたものと思う。今後もこの方法を継続して行くつもりである。各血管障害のエンドポイントに達する症例が年々増加してきているので、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。

一昨年報告されたUKPDSの成績をみると年数の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2型糖尿病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2型糖尿病においては3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、人種的というよりは社会的、文化的要因の違いも大きいとは思いますが、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段と行き渡って行なわれているからであろう。今後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。尚、JDCStudyの計画、登録症例の基礎データの解析は3年前の国際糖尿病連合会議（ヘルシンキ）に報告したが、その後の解析結果については、今年開催される米国糖尿病学会、並びに日本内科学会において発表する予定であり、それらの抄録は本書に載せてある。

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ンスが必要であるので、昨年度作製したガイドンスに従って作業を進めた。この度の3年目の追跡では非介入群と介入群の間にはHbA_{1c}の推移で介入群において僅かではあるが、より明確な低下を認めた。また、体重の管理、脂質代謝についても良好な経過を認めた。現在のところでは細小血管症、および大血管症の発症、進展において両群間に差異を認めなかったが、UKPDSの結果においてみられたものとは異なり経過とともに体重の増加、血糖コントロール状態の悪化などは認められなかった。この点は糖尿病医療における彼我の大なる相違であり大きく注目された。

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

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（JDCStudy）

大血管症に関する報告書

分担研究者 山田信博（筑波大学）

齋藤 康（千葉大学）

1 大血管症に関する報告書

3年目の症例数のまとめ（1年目、2年目）

登録症例数 2547 (2547 2547)

追跡症例数 2048 (2114 2216)

データ入力数 1918 (2073 2216)

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 | 62.3 | 62.5 |
| 罹病機関 | 14.0 | 13.5 |
| BMI | 23.1 | 23.0 |
| W/H | 0.9 | 0.9 |
| S-BP | 133.1 | 131.9 |
| D-BP | 76.1 | 75.3 |
| 空腹時血糖 | 154.6 | 158.1 |
| HbA1c | 7.5 | 7.7 |
| 総コレステロール | 199.5 | 201.4 |
| 中性脂肪 | 117.8 | 116.0 |
| Lp(a) | 23.5 | 21.9 |
| IRI | 8.7 | 8.5 |

3 評価と今後の課題

介入により非介入に比較してあきらかに危険因子の改善の認める例が見られる。しかし全体での変動は必ずしも差は大きくなく今後のさらなる介入効果を引き出すことが望まれる。

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た。
- ・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20例、3年度12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。
- ・二年度は内訳は、虚血性心疾患8例（男性5例，女性3例；心筋梗塞5例、狭心症3例）、脳血管障害12例（男性7例，女性5例；脳梗塞10例、他2例）であった。
- ・三年度は集計中であるが、虚血性心疾患8例（男性4例，女性4例；心筋梗塞1例、狭心症7例）、脳血管障害4例（男性3例，女性1例；脳梗塞3例、他1例）であった。
- ・3年間を通じて、62例が虚血性心疾患及び脳血管障害のエンドポイントに達した。虚血性心疾患が31例、及び脳血管障害が31例であった。62例中、男性は39例、女性は23例であった。虚血性心疾患の中では、心筋梗塞が12例、狭心症が19例であった。脳血管障害の中では、脳梗塞が25例、その他が6例であった。
- ・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、3年度6例に認めた。
- ・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。
- ・別表に二年度までにエンドポイントとなった患者の登録時データを示す。
既知の危険因子に関して非エンドポイント者との間に年齢、ウエスト・ヒップ比、収縮期血圧、血清クレアチニンに関して有意差を認めている。虚血性心疾患に関してはウエスト・ヒップ比、血清クレアチニン、及び脳血管障害に関しては年齢に関して有意差を認めている。

表. JDCStudy登録時データ：大血管症発症者

| | 大血管症 | | | | | |
|----------------|------|--------|-------|--------|--------|----|
| | n | 平均値 | 標準偏差 | 最大値 | 最小値 | 欠測 |
| 年齢 | 48 | 61.75 | 5.78 | 73.00 | 47.00 | 0 |
| 罹病期間 | 47 | 12.62 | 7.31 | 34.00 | 2.00 | 1 |
| BMI | 48 | 23.26 | 2.91 | 29.43 | 16.36 | 0 |
| ウエスト・ヒップ°比 | 44 | 0.90 | 0.10 | 1.39 | 0.80 | 4 |
| 収縮期血圧 | 48 | 136.56 | 16.18 | 170.00 | 100.00 | 0 |
| 拡張期血圧 | 48 | 78.29 | 10.56 | 104.00 | 54.00 | 0 |
| 空腹時血糖 | 40 | 163.68 | 43.15 | 283.00 | 73.00 | 8 |
| HbA1c | 48 | 7.88 | 1.27 | 12.70 | 5.50 | 0 |
| 血清総コレステロール | 48 | 197.85 | 40.11 | 363.00 | 133.00 | 0 |
| 中性脂肪 | 48 | 130.35 | 65.37 | 331.00 | 41.00 | 0 |
| HDL-コレステロール | 48 | 50.70 | 14.99 | 96.00 | 24.00 | 0 |
| Lp(a) | 44 | 23.46 | 21.43 | 85.30 | 1.00 | 4 |
| CPR | 39 | 1.98 | 1.12 | 5.90 | 0.10 | 9 |
| IRI | 32 | 14.41 | 13.13 | 69.00 | 1.60 | 16 |
| IRI (除インスリン治療) | 24 | 10.61 | 6.64 | 25.00 | 1.60 | 24 |
| 血清クレアチニン | 48 | 0.80 | 0.22 | 1.60 | 0.40 | 0 |
| BUN | 48 | 14.96 | 3.98 | 26.00 | 6.50 | 0 |
| Alb/Cr比 | 33 | 49.37 | 70.64 | 350.32 | 3.39 | 15 |

男性:32名, 女性:16名

非エンドポイント者との比較 (H:発症者が高値, L:発症者が低値)

t-検定: 年齢 $p=0.0002(H)$, ウエスト・ヒップ°比 $p=0.02(H)$,
 収縮期血圧 $p=0.03(H)$, 血清クレアチニン $p=0.01(H)$,
 罹病期間 $p=0.07(H)$, HDL-コレステロール $p=0.09(L)$

表. JDCStudy登録時データ：虚血性心疾患発症者

| | 虚血性心疾患 | | | | | |
|----------------|--------|--------|-------|--------|--------|----|
| | n | 平均値 | 標準偏差 | 最大値 | 最小値 | 欠測 |
| 年齢 | 24 | 61.25 | 6.16 | 71.00 | 47.00 | 0 |
| 罹病期間 | 23 | 12.61 | 7.57 | 34.00 | 2.00 | 1 |
| BMI | 24 | 23.20 | 3.11 | 29.13 | 16.36 | 0 |
| ウエスト・ヒップ°比 | 21 | 0.92 | 0.12 | 1.39 | 0.82 | 3 |
| 収縮期血圧 | 24 | 136.50 | 17.83 | 166.00 | 104.00 | 0 |
| 拡張期血圧 | 24 | 80.17 | 10.25 | 104.00 | 62.00 | 0 |
| 空腹時血糖 | 21 | 162.29 | 46.88 | 283.00 | 73.00 | 3 |
| HbA1c | 24 | 7.90 | 1.42 | 12.70 | 5.50 | 0 |
| 血清総コレステロール | 24 | 196.75 | 27.49 | 237.00 | 146.00 | 0 |
| 中性脂肪 | 24 | 140.79 | 77.85 | 331.00 | 52.00 | 0 |
| HDL-コレステロール | 24 | 49.98 | 13.20 | 77.00 | 24.00 | 0 |
| Lp(a) | 21 | 25.23 | 19.33 | 73.20 | 2.90 | 3 |
| CPR | 21 | 1.92 | 1.06 | 4.33 | 0.10 | 3 |
| IRI | 17 | 12.68 | 8.36 | 38.00 | 1.60 | 7 |
| IRI (除インスリン治療) | 13 | 10.68 | 5.85 | 24.10 | 1.60 | 11 |
| 血清クレアチニン | 24 | 0.81 | 0.19 | 1.20 | 0.40 | 0 |
| BUN | 24 | 15.72 | 3.38 | 23.00 | 8.00 | 0 |
| Alb/Cr比 | 20 | 49.52 | 78.44 | 350.32 | 3.39 | 4 |

男性：17名，女性：7名

非エンドポイント者との比較 (H:発症者が高値)

t-検定：ウエスト・ヒップ°比 p=0.05(H)，血清クレアチニン p=0.03(H)，
年齢 p=0.07(H)

表. JDCStudy登録時データ：脳血管障害発症者

| | 脳血管障害 | | | | | |
|-------------------------|-------|--------|-------|--------|--------|----|
| | n | 平均値 | 標準偏差 | 最大値 | 最小値 | 欠測 |
| 年齢 | 24 | 62.25 | 5.46 | 73.00 | 50.00 | 0 |
| 罹病期間 | 24 | 12.63 | 7.21 | 31.00 | 3.00 | 0 |
| BMI | 24 | 23.33 | 2.76 | 29.43 | 18.64 | 0 |
| ウエスト・ヒップ ^o 比 | 23 | 0.88 | 0.06 | 0.98 | 0.80 | 1 |
| 収縮期血圧 | 24 | 136.63 | 14.73 | 170.00 | 100.00 | 0 |
| 拡張期血圧 | 24 | 76.42 | 10.75 | 100.00 | 54.00 | 0 |
| 空腹時血糖 | 19 | 165.21 | 39.85 | 240.00 | 98.00 | 5 |
| HbA1c | 24 | 7.85 | 1.12 | 10.50 | 6.10 | 0 |
| 血清総コレステロール | 24 | 198.96 | 50.30 | 363.00 | 133.00 | 0 |
| 中性脂肪 | 24 | 119.92 | 49.45 | 245.00 | 41.00 | 0 |
| HDL-コレステロール | 24 | 51.42 | 16.86 | 96.00 | 30.00 | 0 |
| Lp(a) | 23 | 21.84 | 23.51 | 85.30 | 1.00 | 1 |
| CPR | 18 | 2.06 | 1.21 | 5.90 | 1.00 | 6 |
| IRI | 15 | 16.36 | 17.14 | 69.00 | 2.50 | 9 |
| IRI (除インスリン治療) | 11 | 10.54 | 7.78 | 25.00 | 2.50 | 13 |
| 血清クレアチニン | 24 | 0.78 | 0.25 | 1.60 | 0.40 | 0 |
| BUN | 24 | 14.20 | 4.45 | 26.00 | 6.50 | 0 |
| Alb/Cr比 | 13 | 49.14 | 59.70 | 176.01 | 5.81 | 11 |

男性：15名，女性：9名

非エンドポイント者との比較 (H:発症者が高値)

t-検定：年齢 p=0.02(H)

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（JDCStudy）

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書

分担研究者 矢島 義忠 海老名総合病院糖尿病センター長

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腎症（以下、腎症と略）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に、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（ μ g/minあるいはmg/24hr）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 μ g/min あるいは 300mg/24hr 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。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。

| 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 |

C. 結果

登録時および経過観察時（3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（3年次）における low- microalbuminuria (≥ 30 , <150) 群への進展はそれぞれ 86 例（11%）および 95 例（18%）、high- microalbuminuria (≥ 150 , <300) 群への進展はそれぞれ 4 例（1%）および 4 例（1%）、overt proteinuria (≥ 300) 群への進展はそれぞれ 3 例（1%）および 5 例（1%）であった。また登録時の low- microalbuminuria (≥ 30 , <150) 群について経過観察時（3年次）の high- microalbuminuria (≥ 150 , <300) 群への進展はそれぞれ 19 例（9%）および 24 例（12%）、overt proteinuria (≥ 300) 群への進展はそれぞれ 8 例（4%）および 8 例（4%）であり、また normoalbuminuria (<30) 群への移行はそれぞれ 57 例（27%）および 62 例（32%）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（3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を検討した。尿 Alb/Cr 比によるアルブミン排泄状態別分類の進展症例は介入群に比し非介入群において高頻度の傾向を示したが有意の差異は認められなかった。しかし、腎症の性質上3年間という短期間における

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3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。またそれらの症例については腎症に関して今後の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3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3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して行く予定である。

表. 登録時および3年次の尿アルブミン・クレアチニン比 (mg/gCr) による分類別分布
[n (%)]

介入群

| 登録時 | | 3年次 | | | | |
|-----------|--------------|-------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------|
| | | 30未満 | 30-150未満 | 150-300未満 | 300以上 | 計 |
| 30未満 | 539 (65) | 428 (82) | 86 (11) | 4 (1) | 3 (1) | 521 (100) |
| 30-150未満 | 228 (28) | 57 (27) | 128 (60) | 19 (9) | 8 (4) | 212 (100) |
| 150-300未満 | 30 (4) | 0 (0) | 9 (38) | 7 (30) | 8 (33) | 24 (100) |
| 300以上 | 29 (4) | 1 (5) | 0 (0) | 3 (16) | 15 (79) | 19 (100) |
| 計 | 826 (100) | 486 (63) | 223 (29) | 33 (4) | 34 (4) | 776 (100) |

非介入群

| 登録時 | | 3年次 | | | | |
|-----------|--------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------|
| | | 30未満 | 30-150未満 | 150-300未満 | 300以上 | 計 |
| 30未満 | 564 (68) | 429 (80) | 95 (18) | 4 (1) | 5 (1) | 533 (100) |
| 30-150未満 | 219 (27) | 62 (32) | 101 (52) | 24 (12) | 8 (4) | 195 (100) |
| 150-300未満 | 23 (3) | 1 (5) | 12 (55) | 4 (18) | 5 (23) | 22 (100) |
| 300以上 | 18 (2) | 1 (9) | 2 (18) | 1 (9) | 7 (63) | 11 (100) |
| 計 | 824 (100) | 493 (65) | 210 (28) | 33 (4) | 25 (3) | 761 (100) |

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

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（JDCStudy）
網膜症経過観察プログラムについての報告書

分担研究者 山下英俊（山形大学医学部眼科）

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3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。今年度の結果により3年間の観察結果による網膜症の進行を介入群、非介入群で比較した。

4年次（3年間の経過観察）での網膜症最重症度ステージは介入群771例のうち stage 0：478例、stage 1：214例、stage 2：47例、stage 3：9例、stage 4：10例、判例不能13例であった。非介入群761例のうち stage 0：506例、stage 1：198例、stage 2：27例、stage 3：12例、stage 4：5例、判例不能13例であった。

stage 0の割合は登録時（1996年度）介入群では69.0%であり、非介入群では71.0%であった。3年間の経過観察（1999年度）でstage 0の割合は介入群で62.0%に減少し、非介入群では67%に減少した。またstage 1は介入群では登録時23%、3年後28%に増加していたが、一方非介入群では登録時21%、3年後26%に増加していた。stage 2-4は介入群では登録時6.4%、3年後8.6%に増加していたが、一方非介入群では登録時5.9%、3年後5.8%に増加していた。このように網膜症重症度の分布の変化は介入群と非介入群で大きな差はみられなかった。

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。その結果を検討した。

一次予防検討群：介入群で登録時stage 0であった394例で進行しなかった例が342例(86.8%)、1年次（1997年度）に進行した例が33例(8.4%)、2年次（1998年度）に進行した例が19例(4.8%)であった。一方、非介入群で登録時stage 0であった397例で進行しなかった例が359例(90.4%)、1年次（1997年度）に進行した例が18例(4.5%)、2年次（1998年度）に進行した例が20例(5.0%)であった。この2群間での差はみられなかった（X²検定：P=0.089）。

二次介入検討群：介入群で登録時stage 1であった153例で進行しなかった例が149例(97.4%)、1年次（1997年度）に進行した例が1例(0.7%)、2年次（1998年度）に進行した例が3例(2.0%)であった。一方、非介入群で登録時stage 1であった157例で進行しなかった例が151例(96.2%)、1年次（1997年度）に進行した例が2例(1.3%)、2年次（1998年度）に進行した例が4例(2.6%)であった。この2群